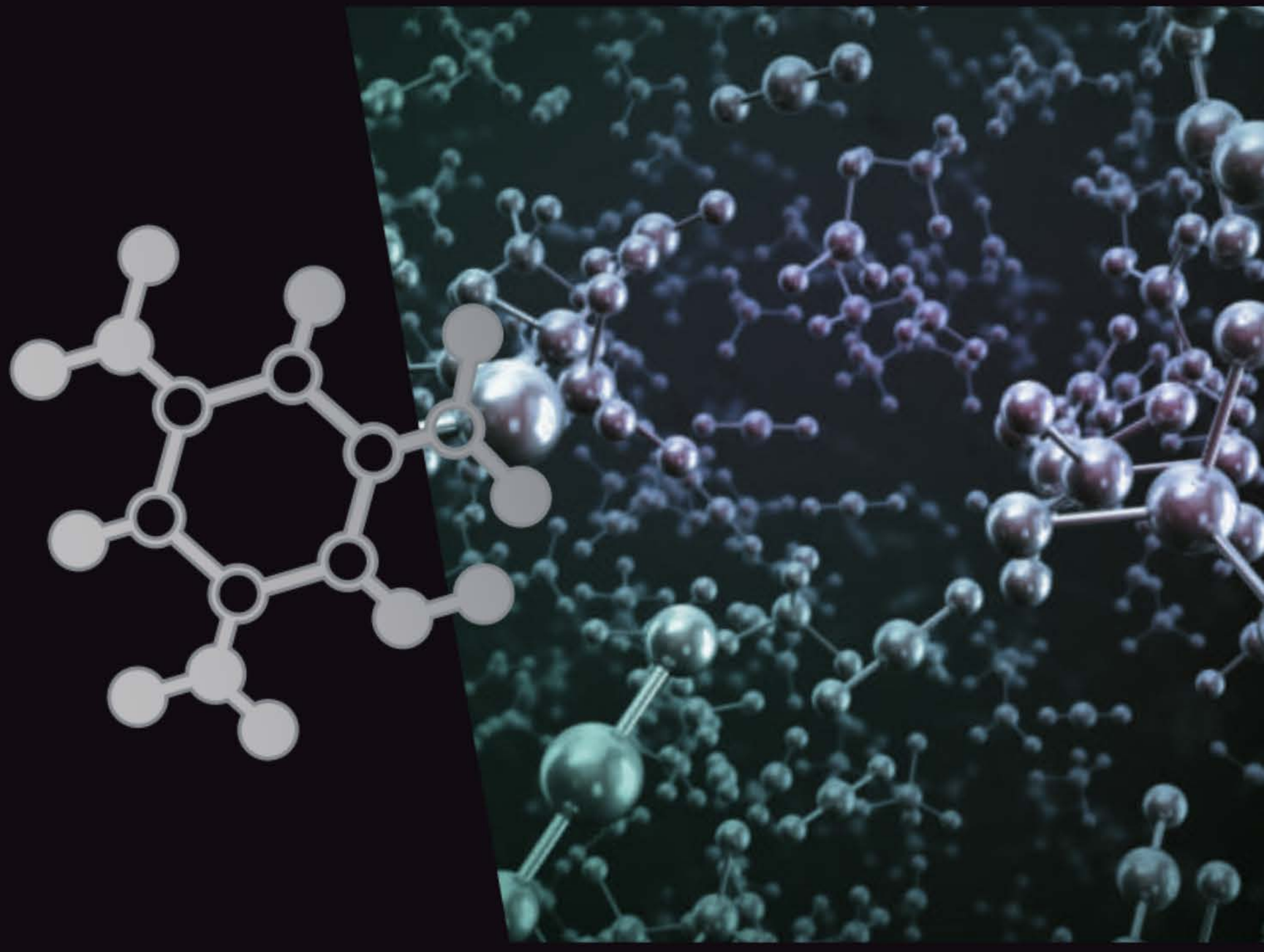
Vollhardt | Schore

Traité de chimie organique

6e édition

Traduction de Paul Depovere



de boeck

NOTO VERSION NUMÉRIQUE

Traité de chimie organique

Chez le même éditeur

ATKINS P.W. et DE PAULA J., Chimie Physique, 4e éd.

ATKINS P.W. et JONES L., Principes de chimie, 3e éd.

BLIEFERT C., PERRAUD R., Chimie de l'environnement. Air, eau, sols, déchets, 2e éd.

CACHAU-HERREILLAT D., Des expériences de la famille Acide-Base.
Comment réussir, exploiter et commenter 40 manipulations de chimie, 3e éd.

CACHAU-HERREILLAT D., Des expériences de la famille Réd-Ox. Réussir, exploiter et commenter 55 manipulations de chimie, 2e éd.

CLAYDEN J., GREEVES N., WARREN S., WOTHERS P., Chimie organique, 2e éd.

DEPOVERE P., La classification périodique des éléments. La merveille fondamentale de l'Univers, 2e éd.

DEPOVERE P., Chimie exocharmique, 2e éd.

DEPOVERE P., Chimie générale, 2e éd.

DEPOVERE P., Chimie organique, 2e éd.

DEPOVERE P., À la découverte de la chimie, 2e éd.

DEPOVERE P., La chimie organique en BD, 2e éd.

McQUARRIE D.A., ROCK P.A., Chimie générale, 3e éd.

RABASSO N., Chimie organique. Généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques, 2e éd.

RABASSO N., Chimie organique. Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique, 2e éd.

SILVERSTEIN R.M., BASLER C.G., MORILL C.T., Identification spectrométrique de composés organiques, 2e éd.

SKOOG D., WEST D., HOLLER J., Chimie analytique, 2e éd.

Vollhardt | Schore

Traité de chimie organique

6e édition

Traduction de la 6e édition américaine par Paul Depovere

de boeck

Ouvrage original
Vollhardt & Schore, *Organic Chemistry. Structure and Function*, sixth edition. First published in the United States by W.H. FREEMAN AND COMPANY, New York. Copyright 2011 by W.H. FREEMAN and COMPANY. All rights reserved.
Vollhardt & Schore, *Organic Chemistry. Structure and Function*, sixth edition. Publié, en premier lieu, par W.H. FREEMAN AND COMPANY, New York. Copyright 2011 par W.H. FREEMAN and COMPANY. Tous droits réservés.

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web: **www.deboeck.com**

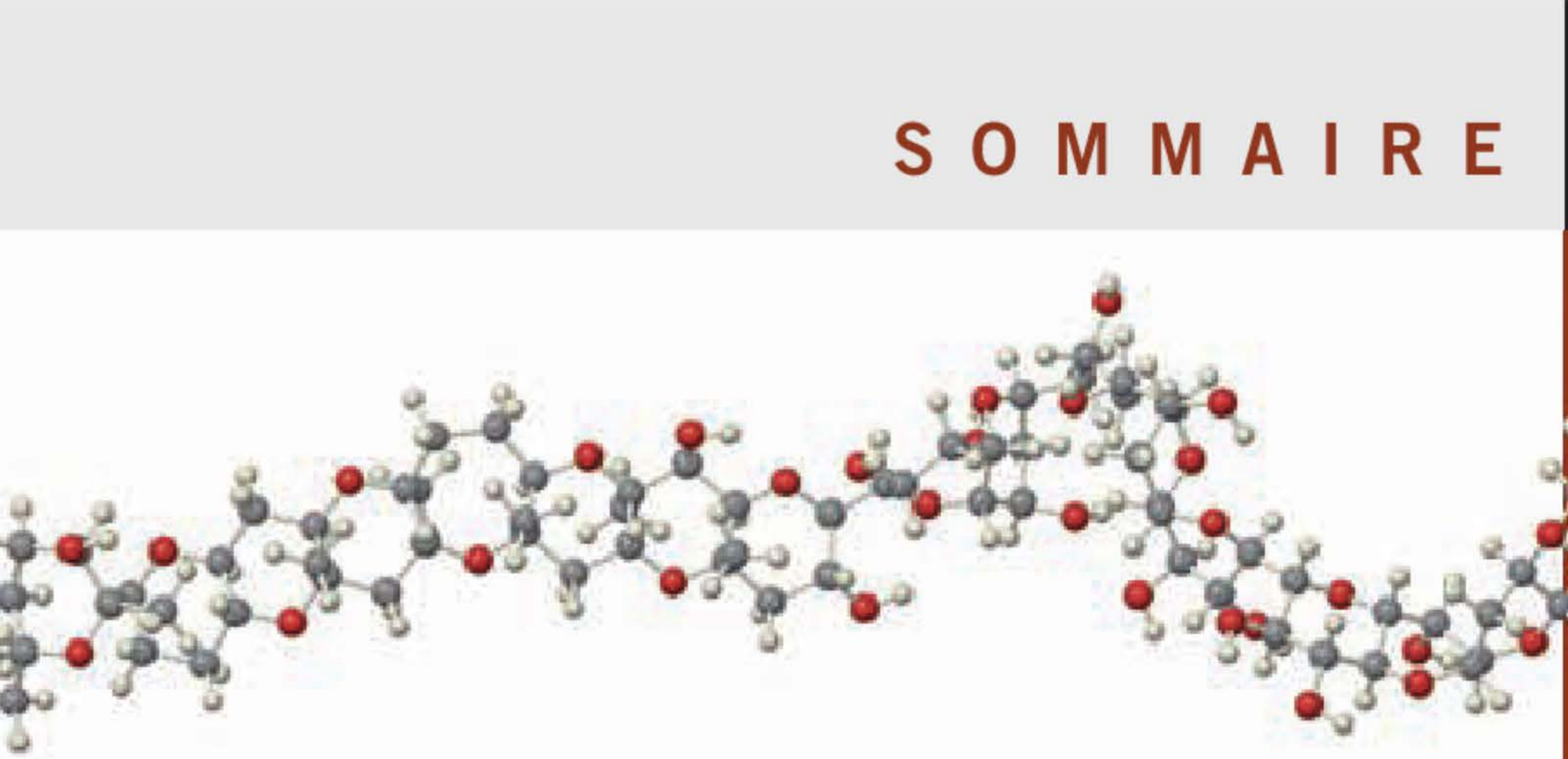
© DB SUP s.a., 2015 6e édition
Fond Jean Pâques, 4 – B-1348 Louvain-la-Neuve

Tous droits réservés pour tous pays.
Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Imprimé en Italie

Dépôt légal:
Bibliothèque Nationale, Paris: mai 2015
Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles: 2015/0074/087 ISBN 978-2-8041-9044-6

SOMMAIRE



AVANT-PROPOS : Guide de l'utilisateur du "Traité de chimie organique" vu sous l'angle structural et fonctionnel xxiii

1 STRUCTURES ET LIAISONS AU SEIN DES MOLÉCULES ORGANIQUES 1

2 STRUCTURE ET RÉACTIVITÉ 49

3 LES RÉACTIONS DES ALCANES 95

4 CYCLOALCANES 131

5 STÉRÉO-ISOMÉRIE 169

6 LES PROPRIÉTÉS ET LES RÉACTIONS DES HALOGÉNOALCANES 215

7 AUTRES RÉACTIONS DES HALOGÉNOALCANES 251

8 LE GROUPE FONCTIONNEL HYDROXYLE : LES ALCOOLS 287

9 AUTRES RÉACTIONS DES ALCOOLS ET LA CHIMIE DES ÉTHERS 333

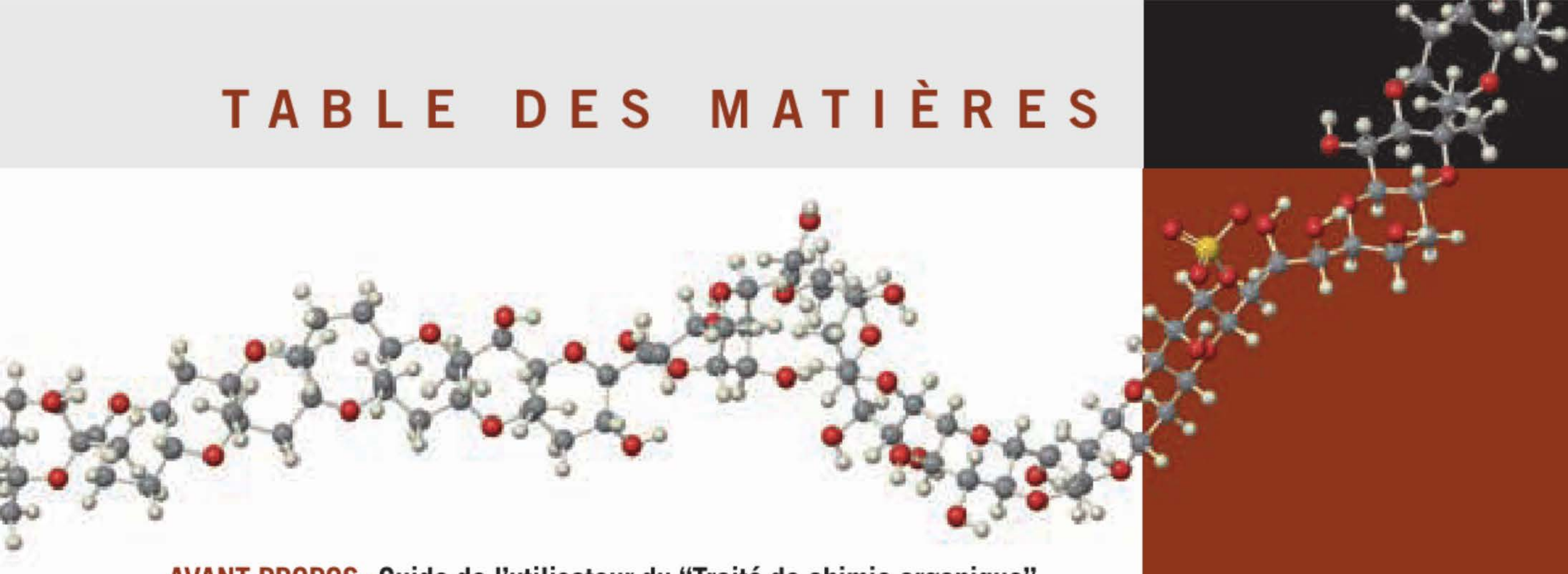
10 LA DÉDUCTION DES STRUCTURES PAR SPECTROSCOPIE DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE 387

11 LES ALCÈNES : SPECTROSCOPIE INFRAROUGE ET SPECTROMÉTRIE DE MASSE 445

INTERLUDE : Résolution de problèmes en chimie organique 499

12	LES RÉACTIONS DES ALCÈNES	507
13	LES ALCYNES	567
14	LES SYSTÈMES ∏ DÉLOCALISÉS	609
	INTERLUDE : Résumé des mécanismes des réactions organiques	668
15	BENZÈNE ET AROMATICITÉ	673
16	ATTAQUE ÉLECTROPHILE SUR LES DÉRIVÉS DU BENZÈNE	731
17	ALDÉHYDES ET CÉTONES	775
18	ÉNOLS, ÉNOLATES ET CONDENSATION ALDOLIQUE	827
19	LES ACIDES CARBOXYLIQUES	871
20	DÉRIVÉS DES ACIDES CARBOXYLIQUES	925
21	LES AMINES ET LEURS DÉRIVÉS	971
22	LA CHIMIE DES BENZÈNES SUBSTITUÉS	1019
23	ÉNOLATES D'ESTER ET CONDENSATION DE CLAISEN	1081
24	LES GLUCIDES	1117
25	HÉTÉROCYCLES	1165
26	ACIDES AMINÉS, PEPTIDES, PROTÉINES ET ACIDES NUCLÉIQUES	1211
	Réponses aux exercices	1271
	Crédits photographiques	1329
	Index	I-1

TABLE DES MATIÈRES



AVANT-PROPOS : Guide de l'utilisateur du "Traité de chimie organique" vu sous l'angle structural et fonctionnel **xxiii**

1 STRUCTURES ET LIAISONS AU SEIN DES MOLÉCULES ORGANIQUES **1**

1-1 L'étendue de la chimie organique : tour d'horizon 2
Encadré 1.1 L'urée : de l'urine à la synthèse de Wöhler pour aboutir aux engrais industriels **4**
1-2 Les forces de Coulomb : une vue simplifiée de la liaison 5
1-3 Liaisons ioniques et covalentes : la règle de l'octet 7
1-4 Le modèle de liaison par paire de points électroniques : structures de Lewis 13
1-5 Structures de résonance 18
1-6 Les orbitales atomiques : une description des électrons entourant le noyau selon la mécanique quantique 23
1-7 Orbitales moléculaires et liaisons covalentes 28
1-8 Des orbitales hybrides assurant les liaisons dans les molécules complexes 31
1-9 Structures et formules des molécules organiques 37
Problèmes d'intégration au chapitre *40*
Concepts importants *43*
Problèmes *44*

2 STRUCTURE ET RÉACTIVITÉ **49**

2-1 Aspects cinétiques et thermodynamiques des processus réactionnels simples 50
2-2 Acides et bases : des électrophiles et des nucléophiles 56
Encadré 2.1 Acidité stomacale et digestion **59**
2-3 Les groupes fonctionnels : les centres de réactivité 67
2-4 Les alcanes à chaîne droite et les alcanes ramifiés 70
2-5 La nomenclature des alcanes 71

2-6 Structures et propriétés physiques des alcanes 76
Encadré 2.2 « Tromperie sexuelle » à l'aide d'imitations chimiques **79**
2-7 Rotation autour des liaisons simples : conformations 79
2-8 La rotation dans les éthanes substitués 82
Problèmes d'intégration au chapitre *86*
Concepts importants *88*
Problèmes *89*

3 LES RÉACTIONS DES ALCANES 95

3-1 La force des liaisons au sein des alcanes : formation de radicaux 96
3-2 Structure des radicaux alkyle : l'hyperconjugaison 99
3-3 Le craquage du pétrole : un exemple de pyrolyse 100
Encadré 3.1 Développement durable et impératif du XXIe siècle : pour une chimie « verte » **103**
3-4 La chloration du méthane : le mécanisme radicalaire en chaîne 104
3-5 Autres halogénations radicalaires du méthane 109
3-6 La chloration des alcanes supérieurs : réactivité relative et sélectivité 111
3-7 Sélectivité lors de l'halogénation radicalaire par le fluor ou le brome 115
3-8 Particularités de synthèse dans les halogénations par radicaux libres 116
Encadré 3.2 Chloration, chloral et DDT **118**
3-9 L'action des composés chlorés de synthèse sur la couche d'ozone stratosphérique 119
3-10 La combustion mise à profit pour évaluer les stabilités relatives des alcanes 122
Problèmes d'intégration au chapitre *124*
Concepts importants *126*
Problèmes *127*

4 CYCLOALCANES 131

4-1 Noms et propriétés physiques des cycloalcanes 132
4-2 Tension de cycle et structure des cycloalcanes 135
4-3 Le cyclohexane : un cycloalcane sans tension de cycle 140
4-4 Cyclohexanes substitués 144
4-5 Cycloalcanes supérieurs 149
4-6 Alcanes polycycliques 149
Encadré 4.1 Cyclohexane, adamantane et diamantoïdes : molécules « diamants » **151**

4-7 Molécules carbocycliques naturelles 152
Encadré 4.2 Le cholestérol : pourquoi est-il préjudiciable et à quel point ? **155**
Encadré 4.3 Le contrôle de la fertilité : de la « pilule » au RU-486 **156**
Problèmes d'intégration au chapitre *158*
Concepts importants *161*
Problèmes *162*

5 STÉRÉO-ISOMÉRIE 169

5-1 Molécules chirales 171
Encadré 5.1 Produits naturels chiraux **173**
5-2 Activité optique 174
5-3 Configuration absolue : les règles séquentielles *R*, *S* 177
5-4 Projections de Fischer 182
Encadré 5.2 Commentaire historique à propos de la configuration absolue **183**
5-5 Molécules présentant plusieurs stéréocentres : diastéréo-isomères 187
Encadré 5.3 Les stéréo-isomères de l'acide tartrique **190**
5-6 Les composés méso 191
5-7 Stéréochimie et réactions chimiques 193
Encadré 5.4 Médicaments chiraux : mélanges racémiques ou molécules énantiomériquement pures ? **196**
Encadré 5.5 Pourquoi la nature est-elle douée de chiralité ? **199**
5-8 Résolution d'un racémique : la séparation des énantiomères 202
Problèmes d'intégration au chapitre *205*
Concepts importants *207*
Problèmes *208*

6 LES PROPRIÉTÉS ET LES RÉACTIONS DES HALOGÉNOALCANES 215

6-1 Les propriétés physiques des halogénoalcanes 215
Encadré 6.1 Stéroïdes halogénés mis à profit comme médicaments anti-inflammatoires ou anti-asthmatiques **217**
6-2 La substitution nucléophile 218
6-3 Mécanismes réactionnels faisant intervenir des groupes fonctionnels polaires : l'emploi de flèches indiquant le mouvement des électrons 221
6-4 Une première approche du mécanisme de la substitution nucléophile : études cinétiques 223

6-5 Attaque frontale ou dorsale ? La stéréochimie de la réaction S_N2 226
6-6 Conséquences de l'inversion lors des réactions S_N2 228
6-7 Aptitude nucléofuge du groupe sortant et réactivité S_N2 231
6-8 Influence de la nucléophilie sur la réaction S_N2 233
6-9 Influence du groupe alkyle sur la réaction S_N2 240
Encadré 6.2 Le dilemme du bromométhane : extrêmement utile mais aussi fort toxique **241**
Problèmes d'intégration au chapitre *244*
Concepts importants *245*
Problèmes *246*

7 AUTRES RÉACTIONS DES HALOGÉNOALCANES 251

7-1 Solvolyse des halogénoalcanes tertiaires et secondaires 251
7-2 Substitution nucléophile unimoléculaire 252
7-3 Conséquences stéréochimiques des réactions S_N1 256
7-4 Influences du solvant, du groupe sortant et du nucléophile sur la substitution unimoléculaire 258
7-5 Influence de la structure du groupe alkyle sur la réaction S_N1 : la stabilité des carbocations 260
Encadré 7.1 Substitution S_N1 curieusement stéréosélective lors de la synthèse d'un médicament anticancéreux **263**
7-6 Élimination unimoléculaire : E1 264
7-7 Élimination bimoléculaire : E2 267
7-8 Compétition entre substitution et élimination 270
7-9 Résumé de la réactivité des halogénoalcanes 273
Problèmes d'intégration au chapitre *275*
Nouvelles réactions *277*
Concepts importants *277*
Problèmes *278*

8 LE GROUPE FONCTIONNEL HYDROXYLE : LES ALCOOLS 287

8-1 La nomenclature des alcools 288
8-2 Structure et propriétés physiques des alcools 289
8-3 Les alcools sont à la fois acides et basiques 292
8-4 Sources industrielles des alcools : le monoxyde de carbone et l'éthène 295
8-5 Synthèse des alcools par substitution nucléophile 295
8-6 Synthèse des alcools : réactions d'oxydoréduction et rapports de parenté entre les alcools et les composés carbonylés 297

Encadré 8.1 Oxydations et réductions biologiques **298**
Encadré 8.2 Évaluation de l'alcoolémie par la mesure en alcool de l'air expiré **302**
8-7 Les réactifs organométalliques : des sources de carbones nucléophiles pour synthétiser des alcools 304
8-8 Les réactifs organométalliques dans la synthèse des alcools 307
8-9 Alcools plus complexes : une introduction à la stratégie de la synthèse 309
Encadré 8.3 Réactions de couplage catalysées par des métaux de transition **310**
Problèmes d'intégration au chapitre *319*
Nouvelles réactions *322*
Concepts importants *326*
Problèmes *326*

9 AUTRES RÉACTIONS DES ALCOOLS ET LA CHIMIE DES ÉTHERS 333

9-1 Les réactions des alcools avec les bases : la préparation des alkoxydes 334
9-2 Préparation des ions alkyloxonium par traitement des alcools à l'aide d'acides forts : réactions de substitution et d'élimination avec des alcools 335
9-3 Réarrangements des carbocations 338
9-4 Formation d'esters – organiques et inorganiques – à partir des alcools et synthèse des halogénoalcanes 344
9-5 Nomenclature et propriétés physiques des éthers 347
9-6 La synthèse des éthers selon Williamson 350
Encadré 9.1 Chimiluminescence des 1,2-dioxacyclobutanes **351**
9-7 Les éthers à partir des alcools traités par des acides minéraux 355
9-8 Réactions des éthers 357
Encadré 9.2 Groupes protecteurs en synthèse **359**
9-9 Réactions des oxacyclopropanes 360
Encadré 9.3 Résolution cinétique d'un mélange racémique d'oxacyclopropanes soumis à l'hydrolyse **362**
9-10 Analogues soufrés des alcools et des éthers 365
9-11 Propriétés physiologiques et usages de certains alcools et éthers 367
Encadré 9.4 Du soufre dans l'ail **371**
Problèmes d'intégration au chapitre *372*
Nouvelles réactions *374*
Concepts importants *376*
Problèmes *377*

10 LA DÉDUCTION DES STRUCTURES PAR SPECTROSCOPIE DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE 387

10-1 Tests physiques et chimiques 388
10-2 Qu'est-ce que la spectroscopie ? 388
10-3 Résonance magnétique nucléaire du proton 390
Encadré 10.1 L'enregistrement d'un spectre de RMN **393**
10-4 La mise à profit des spectres de RMN pour analyser la structure des molécules : le déplacement chimique du proton 395
10-5 Tests visant à mettre en évidence l'équivalence chimique 400
Encadré 10.2 L'imagerie médicale par résonance magnétique **404**
10-6 L'intégration 405
10-7 Couplage spin–spin : l'interaction des hydrogènes voisins non équivalents 407
10-8 Couplage spin–spin : quelques complications 414
Encadré 10.3 La non-équivalence des hydrogènes diastéréotopiques **418**
10-9 Résonance magnétique nucléaire du carbone 13 422
Encadré 10.4 Corrélation de spectres de RMN : COSY et HETCOR **428**
Encadré 10.5 Caractérisation de la structure de produits naturels : des antioxydants dans les pépins de raisin **430**
Problèmes d'intégration au chapitre *432*
Concepts importants *435*
Problèmes *436*

11 LES ALCÈNES : SPECTROSCOPIE INFRAROUGE ET SPECTROMÉTRIE DE MASSE 445

11-1 La nomenclature des alcènes 446
11-2 Structure et liaisons en ce qui concerne l'éthène : la liaison π 449
11-3 Propriétés physiques des alcènes 452
11-4 Résonance magnétique nucléaire des alcènes 453
Encadré 11.1 Les prostaglandines **459**
11-5 Hydrogénation catalytique des alcènes : la stabilité relative des doubles liaisons 459
11-6 La préparation des alcènes au départ des halogénoalcanes et des sulfonates d'alkyle : réexamen de l'élimination bimoléculaire 462
11-7 Préparation des alcènes par déshydratation des alcools 466
11-8 La spectroscopie infrarouge 468
11-9 Mesure de la masse moléculaire des composés organiques : la spectrométrie de masse 473

Encadré 11.2 La sécurité au XXIe siècle : applications de l'IR et de la SM **475**
Encadré 11.3 Le contrôle antidopage par spectrométrie de masse **476**
11-10 Diagrammes de fragmentation des molécules organiques 478
11-11 Le degré d'insaturation : un autre paramètre permettant d'indentifier la structure d'une molécule 482
Problèmes d'intégration au chapitre *484*
Nouvelles réactions *486*
Concepts importants *487*
Problèmes *488*
INTERLUDE : Résolution de problèmes en chimie organique **499**

12 LES RÉACTIONS DES ALCÈNES **507**

12-1 Pourquoi assiste-t-on à des réactions d'addition ? La faisabilité thermodynamique 507
12-2 L'hydrogénation catalytique 509
12-3 Le caractère nucléophile de la liaison π : addition électrophile de la part des halogénures d'hydrogène 512
12-4 La synthèse des alcools par hydratation électrophile : le contrôle thermodynamique d'une réaction 516
12-5 Addition électrophile des halogènes aux alcènes 518
12-6 Généralisation de l'addition électrophile 521
12-7 L'oxymercuration-démercuration : une addition électrophile hors du commun 525
Encadré 12.1 Analogues de l'hormone juvénile servant à combattre les maladies transmises par les insectes **526**
12-8 L'hydroboration-oxydation : une manière de réaliser une hydratation anti-Markovnikov stéréospécifique 528
12-9 Mise à profit du diazométhane ou de carbènes dans la synthèse de cyclopropanes 531
12-10 Synthèse d'oxacyclopropanes : époxydation à l'aide d'acides peroxycarboxyliques 532
12-11 Synthèse de *syn*-diols vicinaux par oxydation à l'aide de tétroxyde d'osmium 535
Encadré 12.2 Dihydroxylation et oxacyclopropanation énantiosélectives lors de la synthèse de médicaments antitumoraux **536**
12-12 Le clivage oxydatif des alcènes : l'ozonolyse 538
12-13 Additions radicalaires : formation d'un produit selon la règle anti-Markovnikov 540
12-14 Dimérisation, oligomérisation et polymérisation des alcènes 542
12-15 La synthèse des polymères 543

Encadré 12.3 Des polymères comme agents de nettoyage des marées noires **545**
12-16 L'éthène : une molécule fondamentale dans l'industrie chimique 547
12-17 Les alcènes dans la nature : les phéromones des insectes 548
Encadré 12.4 Mise à profit de métathèses (catalysées par des métaux) chez les alcènes pour construire des cycles moyens et grands **548**
Problèmes d'intégration au chapitre *550*
Nouvelles réactions *553*
Concepts importants *555*
Problèmes *556*

13 LES ALCYNES 567

13-1 La nomenclature des alcynes 568
13-2 Propriétés et liaisons au sein des alcynes 568
13-3 Spectroscopie des alcynes 571
13-4 La préparation des alcynes par double élimination 576
13-5 La préparation des alcynes par alkylation des anions alcynyle 577
13-6 Réduction des alcynes : la réactivité relative des deux liaisons π 579
13-7 Réactions d'addition électrophile sur des alcynes 582
13-8 Additions anti-Markovnikov aux liaisons triples 585
13-9 Propriétés chimiques des halogénures d'alcényle 587
Encadré 13.1 Réactions de couplage (catalysées par des métaux) de Stille, Suzuki et Sonogashira **588**
13-10 L'éthyne comme produit de base dans l'industrie chimique 590
13-11 Alcynes naturels et alcynes physiologiquement actifs 592
Problèmes d'intégration au chapitre *594*
Nouvelles réactions *595*
Concepts importants *599*
Problèmes *599*

14 LES SYSTÈMES ∏ DÉLOCALISÉS 609

14-1 Recouvrement de trois orbitales *p* adjacentes : délocalisation électronique du système prop-2-ényle (allyle) 610
14-2 Halogénation allylique radicalaire 612
14-3 Substitution nucléophile avec les halogénures allyliques : S_N1 et S_N2 614
14-4 Les réactifs organométalliques allyliques : des nucléophiles tricarbonés très utiles 616
14-5 Deux liaisons doubles avoisinantes : diènes conjugués 617

14-6 Attaque électrophile des diènes conjugués : contrôle cinétique et thermodynamique d'une réaction 621
Encadré 14.1 Interaction « face à face » de deux doubles liaisons **622**
14-7 Délocalisation au travers de plus de deux liaisons π : conjugaison étendue et cas du benzène 626
14-8 Une transformation particulière des diènes conjugués : cycloaddition de Diels-Alder 628
Encadré 14.2 Polyènes conducteurs : les matériaux du futur ? **630**
Encadré 14.3 La réaction de Diels-Alder fait partie de la « chimie verte » **637**
14-9 Réactions électrocycliques 640
Encadré 14.4 Électrocyclisations en cascade dans la nature : des immunosuppresseurs à partir de cultures de *Streptomyces* **644**
14-10 Polymérisation des diènes conjugués : les caoutchoucs 647
14-11 Spectres électroniques : spectroscopie ultraviolette et visible 650
Encadré 14.5 La caractérisation de la viniférone grâce aux techniques IR, SM et UV **655**
Problèmes d'intégration au chapitre *656*
Nouvelles réactions *659*
Concepts importants *660*
Problèmes *661*
INTERLUDE : Résumé des mécanismes des réactions organiques **668**

15 BENZÈNE ET AROMATICITÉ 673

15-1 La nomenclature des composés benzéniques 674
15-2 Structure et énergie de résonance du benzène : un premier coup d'œil sur l'aromaticité 677
15-3 Les orbitales moléculaires π du benzène 679
15-4 Les caractéristiques spectrales du noyau benzénique 682
15-5 Hydrocarbures benzénoïdes polycycliques 687
Encadré 15.1 Les variétés allotropiques du carbone : le graphite, le diamant et les fullérènes **688**
15-6 Autres polyènes cycliques : la règle de Hückel 693
Encadré 15.2 Hydrocarbures accolés contenant à la fois des cycles aromatiques et antiaromatiques **694**
15-7 La règle de Hückel s'applique aussi aux molécules chargées 699
15-8 Synthèse des dérivés du benzène : la substitution électrophile sur le noyau aromatique 701
15-9 Halogénation du benzène : la nécessité d'un catalyseur 704
15-10 La nitration et la sulfonation du benzène 705
15-11 L'alkylation de Friedel-Crafts 708

15-12 Les limitations des alkylations de Friedel-Crafts 712
15-13 L'alcanoylation (acylation) de Friedel-Crafts 714
Problèmes d'intégration au chapitre *717*
Nouvelles réactions *720*
Concepts importants *722*
Problèmes *722*

16 ATTAQUE ÉLECTROPHILE SUR LES DÉRIVÉS DU BENZÈNE 731

16-1 Activation ou désactivation du cycle benzénique par des substituants déjà en place 732
16-2 Orientation par effet inductif des groupes alkyle 734
16-3 Les effets orienteurs de substituants qui sont en résonance avec le cycle benzénique 738
Encadré 16.1 Nitroarènes en guise d'explosifs : le TNT et l'acide picrique **741**
16-4 Attaque électrophile sur des composés benzéniques disubstitués 745
16-5 Stratégies de synthèse aboutissant à des benzènes substitués 749
16-6 Réactivité des hydrocarbures benzénoïdes polycycliques 754
16-7 Hydrocarbures aromatiques polycycliques : substances cancérigènes 758
Problèmes d'intégration au chapitre *760*
Nouvelles réactions *764*
Concepts importants *765*
Problèmes *766*

17 ALDÉHYDES ET CÉTONES 775

17-1 La nomenclature des aldéhydes et des cétones 776
17-2 La structure de la fonction carbonyle 778
17-3 Propriétés spectroscopiques des aldéhydes et des cétones 779
17-4 La préparation des aldéhydes et des cétones 785
17-5 La réactivité de la fonction carbonyle : mécanismes d'addition 787
17-6 L'addition de l'eau aboutissant à des hydrates 789
17-7 L'addition des alcools aboutissant à des hémiacétals et à des acétals 791
17-8 Mise à profit des acétals en tant que groupes protecteurs 793
17-9 Addition nucléophile de l'ammoniac et de ses dérivés 797
Encadré 17.1 Intervention des imines en biochimie **799**
17-10 Désoxygénation de la fonction carbonyle 802
17-11 L'addition du cyanure d'hydrogène aboutissant à des cyanhydrines 804

17-12 Addition des ylures de phosphore : la réaction de Wittig 804
17-13 Oxydation à l'aide d'acides peroxycarboxyliques : l'oxydation de Baeyer-Villiger 808
17-14 Tests chimiques d'oxydation pour identifier les aldéhydes 809
Problèmes d'intégration au chapitre *810*
Nouvelles réactions *812*
Concepts importants *815*
Problèmes *815*

18 ÉNOLS, ÉNOLATES ET CONDENSATION ALDOLIQUE 827

18-1 L'acidité des aldéhydes et des cétones : ions énolate 828
18-2 Tautomérie céto-énolique 829
18-3 Halogénation des aldéhydes et des cétones 832
18-4 L'alkylation des aldéhydes et des cétones 834
18-5 Attaque de la fonction carbonyle par les énolates : la condensation aldolique 837
18-6 Condensation aldolique croisée 840
Encadré 18.1 Intervention d'enzymes dans des condensations aldoliques stéréosélectives **841**
Encadré 18.2 La mise à profit d'enzymes en synthèse : condensations aldoliques croisées stéréosélectives **842**
18-7 Condensation aldolique intramoléculaire 843
Encadré 18.3 Réactions des aldéhydes insaturés dans la nature : la chimie de la vision **844**
18-8 Propriétés des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés 846
18-9 Additions conjuguées aux aldéhydes et aux cétones α,β-insaturés 848
18-10 Additions-1,2 et -1,4 des réactifs organométalliques 850
18-11 Additions conjuguées d'ions énolate : l'addition de Michael et l'annellation de Robinson 852
Encadré 18.4 Alexandre Borodine : compositeur, chimiste et professeur pionnier **853**
Problèmes d'intégration au chapitre *856*
Nouvelles réactions *858*
Concepts importants *861*
Problèmes *861*

19 LES ACIDES CARBOXYLIQUES 871

19-1 La nomenclature des acides carboxyliques 872
19-2 Structure et propriétés physiques des acides carboxyliques 874
19-3 Spectroscopie et spectrométrie de masse des acides carboxyliques 875

19-4 Le caractère à la fois acide et basique des acides carboxyliques 879
19-5 Méthodes de synthèse industrielle des acides carboxyliques 882
19-6 Méthodes permettant d'introduire un groupe fonctionnel carboxyle 883
19-7 Substitution au niveau du carbone carboxylique : le mécanisme d'addition–élimination 886
19-8 Dérivés des acides carboxyliques : halogénures d'alcanoyle (d'acyle) et anhydrides 889
19-9 Dérivés des acides carboxyliques : les esters 892
19-10 Dérivés des acides carboxyliques : les amides 896
19-11 Réduction des acides carboxyliques par l'hydrure de lithium aluminium 897
19-12 Bromation d'un carbone adjacent au groupe carboxyle : la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky 898
19-13 Le rôle biologique des acides carboxyliques 899
Encadré 19.1 Les sels carboxyliques à longue chaîne peuvent servir de savons **900**
Encadré 19.2 Problèmes de santé avec les acides gras trans **903**
Encadré 19.3 Plastiques, fibres et énergie à partir d'hydroxyesters dérivés de la biomasse **905**
Problèmes d'intégration au chapitre *907*
Nouvelles réactions *910*
Concepts importants *913*
Problèmes *913*

20 DÉRIVÉS DES ACIDES CARBOXYLIQUES 925

20-1 Réactivités relatives, structures et spectres des dérivés des acides carboxyliques 926
20-2 La chimie des halogénures d'alcanoyle 930
20-3 La chimie des anhydrides carboxyliques 934
20-4 La chimie des esters 936
20-5 Les esters naturels : cires, graisses, huiles et autres lipides 942
Encadré 20.1 Une solution verte à la pénurie de pétrole : des carburants à partir d'huiles végétales **944**
20-6 Amides : les dérivés les moins réactionnels des acides carboxyliques 944
Encadré 20.2 La lutte contre les microbes : la concurrence des antibiotiques **946**
20-7 Ions amidate et halogénation de ceux-ci : le réarrangement de Hofmann 950

Encadré 20.3 L'isocyanate de méthyle, des insecticides à base de carbamates et la sécurité au sein des industries chimiques **953**

20-8 Les alcanenitriles : une catégorie spéciale de dérivés des acides carboxyliques 953
Problèmes d'intégration au chapitre *957*
Nouvelles réactions *960*
Concepts importants *963*
Problèmes *964*

21 LES AMINES ET LEURS DÉRIVÉS **971**

21-1 La nomenclature des amines 972
21-2 Structure et propriétés physiques des amines 973
Encadré 21.1 Amines présentant une activité physiologique et contrôle du poids **974**
21-3 Identification du groupe amino par spectroscopie 977
21-4 L'acidité et la basicité des amines 981
Encadré 21.2 Séparation des amines à partir d'un mélange de divers composés organiques grâce à des techniques d'extraction à l'aide de solutions aqueuses **984**
21-5 Synthèse d'amines par alkylation 986
21-6 Synthèse d'amines par amination réductrice 989
21-7 Synthèse d'amines à partir des amides carboxyliques 992
21-8 Réactions des sels d'ammonium quaternaires : l'élimination de Hofmann 992
21-9 La réaction de Mannich : alkylation d'énols par des ions iminium 994
21-10 La nitrosation des amines 996
Encadré 21.3 Effet cancérigène des *N*-nitrosodialcanamines **998**
Encadré 21.4 Les amines dans l'industrie : le Nylon **1000**
Problèmes d'intégration au chapitre *1003*
Nouvelles réactions *1006*
Concepts importants *1011*
Problèmes *1011*

22 LA CHIMIE DES BENZÈNES SUBSTITUÉS **1019**

22-1 La réactivité du carbone phénylméthylique (benzylique) : stabilisation par résonance benzylique 1020
22-2 Oxydations et réductions benzyliques 1024
22-3 La nomenclature et les propriétés des phénols 1026
Encadré 22.1 Deux phénols en vedette : le bisphénol A et le resvératrol **1030**

22-4 La préparation des phénols : substitution nucléophile sur aromatique 1030
22-5 La réactivité de la fonction hydroxyle des phénols 1041
Encadré 22.2 L'aspirine, un alcanoate de phényle qui est physiologiquement actif **1043**
22-6 La substitution électrophile sur les phénols 1044
22-7 Une réaction électrocyclique impliquant le cycle benzénique : le réarrangement de Claisen 1048
22-8 L'oxydation des phénols : cyclohexadiènediones (benzoquinones) 1051
Encadré 22.3 La guerre dans la nature à l'aide d'armes chimiques : le scarabée bombardier **1053**
22-9 Processus d'oxydation–réduction dans la nature 1053
22-10 Les sels d'arènediazonium 1058
22-11 Substitution électrophile avec les sels d'arènediazonium : la copulation diazoïque 1061
Encadré 22.4 William Perkin et l'essor de la chimie industrielle et pharmaceutique **1062**
Problèmes d'intégration au chapitre *1064*
Nouvelles réactions *1066*
Concepts importants *1071*
Problèmes *1071*

23 ÉNOLATES D'ESTER ET CONDENSATION DE CLAISEN 1081

23-1 Composés β-dicarbonylés : condensations de Claisen 1082
Encadré 23.1 Condensations de Claisen en biochimie **1086**
23-2 Les composés β-dicarbonylés en tant qu'intermédiaires de synthèse 1090
23-3 La chimie des anions β-dicarbonylés : additions de Michael 1095
23-4 Équivalents d'anions alcanoyle (acyle) : préparation des α-hydroxycétones 1098
Encadré 23.2 La thiamine : un ion thiazolium naturel et métaboliquement très actif **1100**
Problèmes d'intégration au chapitre *1104*
Nouvelles réactions *1107*
Concepts importants *1109*
Problèmes *1109*

24 LES GLUCIDES 1117

24-1 Les noms et les structures des glucides 1117
24-2 Conformations et formes cycliques des oses 1122

24-3 Interconversion des anomères des oses : la mutarotation du glucose 1127
24-4 La chimie polyfonctionnelle des oses : l'oxydation de ceux-ci en acides carboxyliques 1128
24-5 Le clivage oxydatif des oses 1130
24-6 La réduction des monosaccharides aboutit à des alditols 1131
24-7 Condensations du groupe carbonyle avec des dérivés aminés 1132
24-8 Formation d'esters et d'éthers : les glycosides 1133
Encadré 24.1 Synthèse de la vitamine C : nécessité de l'intervention de groupes protecteurs **1135**
24-9 Allongement ou dégradation des glucides, carbone par carbone 1136
Encadré 24.2 La biosynthèse des glucides **1138**
24-10 Comment établir les configurations relatives des aldoses ? Un exercice de logique concernant la détermination des structures 1139
24-11 Glucides naturels plus complexes : les disaccharides 1142
Encadré 24.3 Substituts de sucre dérivant de glucides **1144**
24-12 Polysaccharides et autres glucides naturels 1146
Encadré 24.4 Acide sialique, grippe aviaire et conception rationnelle de médicaments **1152**
Problèmes d'intégration au chapitre *1153*
Nouvelles réactions *1156*
Concepts importants *1158*
Problèmes *1159*

25 HÉTÉROCYCLES 1165

25-1 La nomenclature des hétérocycles 1167
25-2 Hétérocycles non aromatiques 1168
Encadré 25.1 Tabagisme, nicotine, cancer et chimie pharmaceutique **1170**
25-3 Structure et propriétés des hétérocyclopentadiènes aromatiques 1172
25-4 Les réactions des hétérocyclopentadiènes aromatiques 1175
25-5 Structure et préparation de la pyridine : un azabenzène 1179
25-6 Les réactions de la pyridine 1184
Encadré 25.2 Les sels de pyridinium naturels : le nicotinamide adénine dinucléotide, dihydropyridines et organocatalyse **1186**
25-7 Quinoléine et isoquinoléine : les benzopyridines 1188
Encadré 25.3 Acide folique, vitamine D, cholestérol et la couleur de votre peau **1188**
25-8 Les alcaloïdes : des hétérocycles azotés naturels dont l'action physiologique est intense 1191

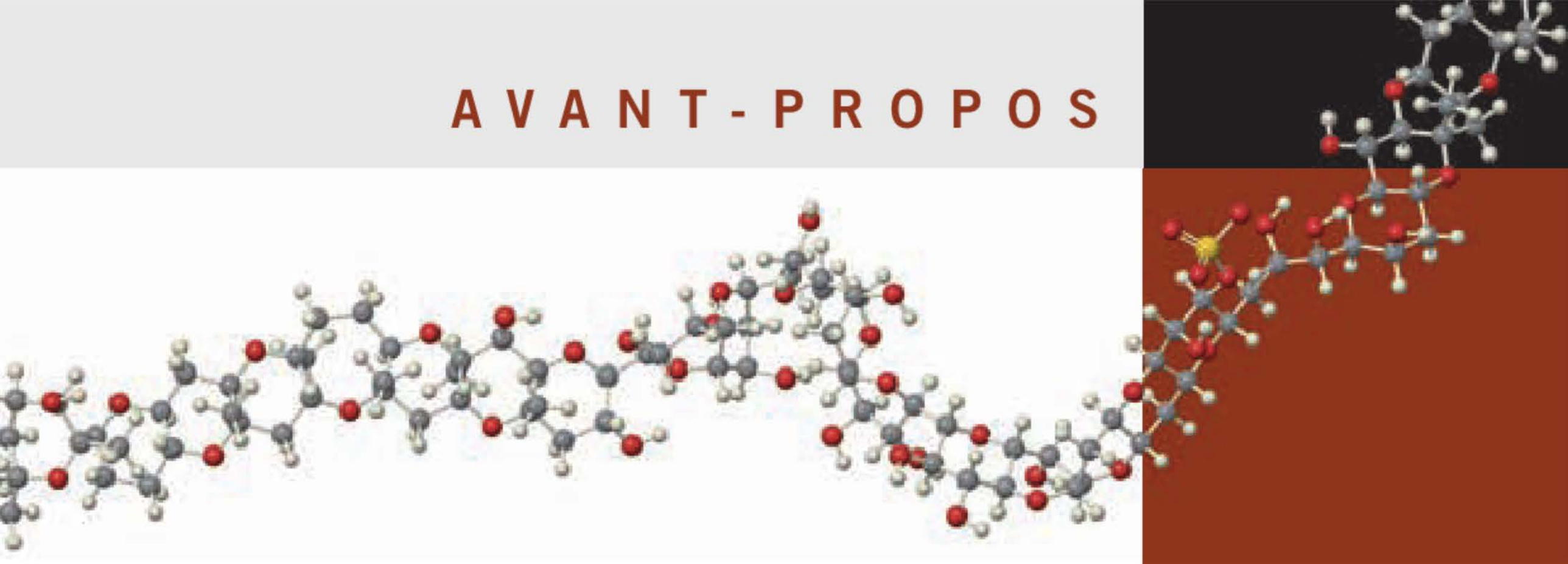
Encadré 25.4 La nature n'est pas toujours verte : les pesticides naturels **1192**
Problèmes d'intégration au chapitre *1195*
Nouvelles réactions *1198*
Concepts importants *1200*
Problèmes *1200*

26 ACIDES AMINÉS, PEPTIDES, PROTÉINES ET ACIDES NUCLÉIQUES **1211**

26-1 La structure et les propriétés des acides aminés 1212
Encadré 26.1 Rôles de l'arginine et de l'oxyde nitrique en biochimie et en médecine **1216**
26-2 L'obtention des acides aminés par synthèse : une combinaison de la chimie des amines avec celle des acides carboxyliques 1217
26-3 Synthèse d'acides aminés énantiomériquement purs 1220
Encadré 26.2 Synthèses d'acides aminés optiquement purs : catalyse par transfert de phase **1222**
26-4 Peptides et protéines : des oligomères et des polymères d'acides aminés 1222
26-5 Détermination de la structure primaire d'un polypeptide : l'analyse séquentielle des acides aminés 1230
26-6 Synthèse des polypeptides : une gageure dans l'application des groupes protecteurs 1234
26-7 Synthèse de peptides sur phase solide : le procédé Merrifield 1238
26-8 Polypeptides naturels : transport de l'oxygène par la myoglobine et l'hémoglobine, deux protéines 1239
26-9 La biosynthèse des protéines : les acides nucléiques 1241
Encadré 26.3 Mise à profit en médecine de bases et de nucléosides synthétiques interférant avec les acides nucléiques **1243**
26-10 Synthèse protéique par l'entremise de l'ARN 1246
26-11 Séquençage et synthèse de l'ADN : les pierres angulaires de la technologie génétique 1248
Encadré 26.4 ADN et identification génétique **1256**
Problèmes d'intégration au chapitre *1260*
Nouvelles réactions *1262*
Concepts importants *1264*
Problèmes *1264*

Réponses aux exercices 1271
Crédits photographiques 1329
Index I-1

AVANT-PROPOS



GUIDE DE L'UTILISATEUR DU « TRAITÉ DE CHIMIE ORGANIQUE » VU SOUS L'ANGLE STRUCTURAL ET FONCTIONNEL

Déjà dans les éditions précédentes de ce *Traité de chimie organique*, nous avons essayé de fournir un canevas logique afin que les étudiants puissent apprendre et comprendre une telle matière. L'idée est que l'examen attentif de la structure d'une molécule organique peut permettre de comprendre comment une telle molécule agira lors d'une réaction chimique donnée. Notre but est donc d'aider les étudiants à assimiler de manière sensée le nombre écrasant de faits présentés dans ce cours et de se faire une opinion cohérente de ce qu'est la chimie organique aujourd'hui. Dans cette sixième édition, nous avons poursuivi ce même objectif, mais en insistant encore davantage sur la méthodologie de résolution des exercices. Certains détails jugés superflus ont été supprimés, afin de mettre surtout l'accent sur les concepts fondamentaux de la réactivité, avec les mécanismes impliqués et les applications qui en découlent. Plus de 100 problèmes nouveaux ont été ajoutés, lesquels insistent notamment sur la chimie verte.

ÉTABLIR UNE CONNEXION ENTRE STRUCTURE ET GROUPE FONCTIONNEL

Dans ce traité, on insistera sur le fait que la structure d'une molécule organique détermine le comportement de celle-ci lors des réactions chimiques. En comprenant le rapport qui existe entre la structure et la fonctionnalité d'une molécule, il devient beaucoup plus facile de résoudre les problèmes pratiques de la chimie organique.

Les cinq premiers chapitres de ce livre fournissent les principes généraux qui permettent d'établir une telle connexion. En particulier, le chapitre 1 montre comment l'électronégativité conditionne la formation des liaisons polaires, ce qui permettra de comprendre la réactivité des atomes polarisés. Le chapitre 2 montre le lien qui existe entre l'acidité et l'électrophilie, de même que celui de leurs pendants, la basicité et la nucléophilie. Le chapitre 3 étudie la relation qui unit la structure des radicaux à leur stabilité relative et à leur réactivité. Le chapitre 4 illustre en quoi la taille d'un cycle affecte les propriétés des systèmes cycliques, tandis que le chapitre 5 fournit une introduction précoce à la stéréochimie. Les chapitres 6 et 7 sont principalement consacrés aux structures des halogénoalcanes et à la manière dont ces structures conditionnent le comportement de ces molécules lors des réactions de substitution nucléophile et d'élimination. Les chapitres suivants présentent les divers composés organiques selon la nature de leur groupe fonctionnel, toujours avec la même disposition que celle qui avait été adoptée pour les halogénoalcanes : nomenclature, structure, spectroscopie, préparations, réactions et applications biologiques ou autres. Cette insistance sur la structure et la fonctionnalité nous permet de discuter simultanément des mécanismes de chacune des nouvelles réactions importantes, plutôt que de les aborder de manière éparse. Nous sommes persuadés que cette présentation unifiée des mécanismes sera bénéfique pour les étudiants puisqu'elle leur apprendra à comprendre les réactions plutôt que de les mémoriser.



…a plus grande
…ner la société
…vu dans le cha-
… groupes fonc-
…e les alcanes
…e les alcanes
…ubstances sont
…rmations. Ces
…tion, n'ont rien
…it, il s'agit de
…s. Bien que ce
…de manière très
…de signaler que
… biochimie (cf.
…ns l'environne-
…errestre) ainsi
…synthétiques et

…s par la rupture d'une liaison, c'est-à-dire par la **dissocia-**
…aspects énergétiques de ces processus ainsi que les condi-
…u. La majeure partie de ce chapitre sera consacrée à l'**ha-**
…action radicalaire au cours de laquelle un atome d'hydrogène
…. L'halogénation est une réaction de toute première impor-
…pe fonctionnel doué de réactivité. L'alcane, devenant ainsi
…ouvelles transformations chimiques. Pour chacune de ces
…écanisme, afin de pouvoir expliquer de manière détaillée
…ns aussi que des alcanes différents, ou encore des liaisons
…e d'alcane, peuvent réagir à des vitesses différentes et

Un radical carboné

…ctions se déroulent selon un mécanisme bien précis. Ces
…ment restreint, nous permettent de comprendre comment et
…roduits elles sont susceptibles de fournir. Dans ce chapitre,
…e concepts mécanistiques, les effets des produits chimiques
…ratosphère. Et pour terminer, l'étude de la combustion des
…u énergétique des molécules organiques.

Largage sous l'aile d'une stratoforteresse B52B, le 2 juin 2001, de l'avion expérimental hypersonique X-43A de la NASA. La plupart des avions supersoniques libèrent des gaz d'échappement qui contiennent des molécules telles que l'oxyde nitrique (NO), et dont les réactions radicalaires sont préjudiciables pour la couche d'ozone de la stratosphère terrestre. Dès 1970, les États-Unis abandonnèrent leur projet de construction d'une flotte d'avions supersoniques (SST, Supersonic Transports) pour cette raison précise. Par contre, le X-43A consomme de l'hydrogène en guise de carburant, ce qui n'est nullement préjudiciable! Un tel avion pourrait être le prototype d'une flotte permettant de voler à des vitesses élevées dans des conditions acceptables pour l'environnement. En 2008, Boing fit voler azvec succèsq le premier avion pourvu de piles à combustible, alimentées par de l'hydrogène.

COMPRENDRE ET VISUALISER LES MÉCANISMES RÉACTIONNELS

L'accent mis, dès les premiers chapitres, sur le rapport existant entre la structure et le comportement d'une molécule vise à encourager les étudiants à élaborer une parfaite compréhension des mécanismes réactionnels, favorisant ainsi la logique plutôt qu'une mémorisation pure et simple. Étant donné que la visualisation de la réactivité chimique peut être difficile pour bon nombre d'étudiants, nous employons divers artifices et autres moyens pédagogiques pour bien faire comprendre les mécanismes réactionnels.

• ***Nouveau.*** Description étendue et améliorée des **flèches** montrant le **mouvement des électrons** dans le paragraphe 2.2. Ces flèches réapparaîtront dans le paragraphe 6.3 et seront employées systématiquement dans tous les chapitres suivants.

L'emploi de flèches incurvées pour montrer comment les réactifs se transforment en produits

Les liaisons sont constituées d'électrons. Les transformations chimiques sont définies comme étant des processus lors desquels des liaisons sont rompues et/ou formées. Dès lors, *lorsqu'une réaction chimique se produit, des électrons se déplacent*. D'après les règles fondamentales de l'électrostatique, les électrons, du fait de leur charge négative, sont attirés par les sites déficients en densité électronique, leur charge négative, sont attirées par les sites déficients en densité électronique, c'est-à-dire par les charges positives ou les centres positivés. Qu'il s'agisse d'atomes électrodéficients en raison de la présence de voisins fortement électronégatifs, d'ions porteurs d'une charge positive nette, ou de l'atome δ^+ d'une liaison covalente polaire, tous peuvent constituer la destination d'un mouvement d'électrons. La grande majorité des processus chimiques dont il sera question dans ce traité impliquera le mouvement d'une, voire de plusieurs paires d'électrons.

Une flèche incurvée (↷) indiquera le mouvement d'une paire électronique depuis son point d'origine, qu'il s'agisse d'une paire libre ou d'une liaison covalente, vers son site d'arrivée. Le mouvement des paires d'électrons lors de l'interconversion des formes de résonance (Paragraphe 1.5) obéit aux mêmes principes. Cependant, nous savons que les formes de résonance ne représentent pas des entités distinctes. Lorsqu'on se sert de flèches incurvées pour décrire le mouvement d'électrons associé à une réaction chimique, on décrit une *modification réelle des structures*, partant des structures de Lewis des réactifs mis en œuvre à celles des produits. Les exemples ci-dessous illustrent les diverses manières selon lesquelles des flèches incurvées sont employées pour indiquer ces mouvements. Dans chaque cas, une couleur rouge représente une paire électronique qui se déplace.

1. *Dissociation d'une liaison covalente polaire en ions (B étant plus électronégatif que A)*



Le mouvement d'une paire électronique transforme la liaison covalente A-B en une paire libre sur l'atome B

• **Interlude : Un résumé des mécanismes réactionnels en chimie organique**, juste après le chapitre 14, reprend les types relativement peu nombreux de mécanismes réactionnels qui sous-tendent la majorité des réactions organiques, encourageant de ce fait la compréhension plutôt que la mémorisation.

• Des **modèles moléculaires compacts, ou à boules et bâtonnets, créés par ordinateur**, aident les étudiants à visualiser les facteurs stériques qui conditionnent bon nombre de réactions. Des icônes dans les marges de certaines pages indiquent la nécessité de construire des modèles pour que les étudiants puissent visualiser les structures tridimensionnelles des molécules et en comprendre la dynamique réactionnelle.

• Des **cartes de potentiels électrostatiques** relatives à de nombreux composés aident les étudiants à voir comment la distribution électronique affecte le comportement de ceux-ci lors de diverses interactions.



• Des **icônes de mécanisme** dans les marges de certaines pages mettent en exergue les endroits où se situent des mécanismes importants.

• Des **voies réactionnelles faisant office de résumé**, à la fin de certains chapitres, montrent comment il est possible de synthétiser les principaux groupes fonctionnels et quelles sont les applications de ces fonctionnalités en synthèse. Les « **Cartes de préparation** » indiquent les origines possibles d'une fonctionnalité, c'est-à-dire quels en sont les groupes fonctionnels précurseurs. Les « **Cartes de réaction** » montrent ce que peut donner chaque fonctionnalité. Dans ces deux représentations, des flèches sont affublées de coréactifs bien précis et partent de réactifs ou aboutissent à des produits particuliers. Ces flèches sont en outre marquées des numéros des paragraphes ad hoc, afin que le lecteur puisse retrouver dans le texte le passage concerné.

UNE PÉDAGOGIE AMÉLIORÉE POUR RÉSOUDRE LES PROBLÈMES

Exercice 7-4

Mise en pratique des concepts : conséquences stéréochimiques de la substitution S_N2

Un chauffage modéré d'une solution de (2*R*, 3*R*)-2-iodo-3-méthylhexane dans du méthanol fournit deux éthers méthyliques stéréo-isomères. Quelle relation existe entre ceux-ci ? Expliquez à l'aide d'un mécanisme.

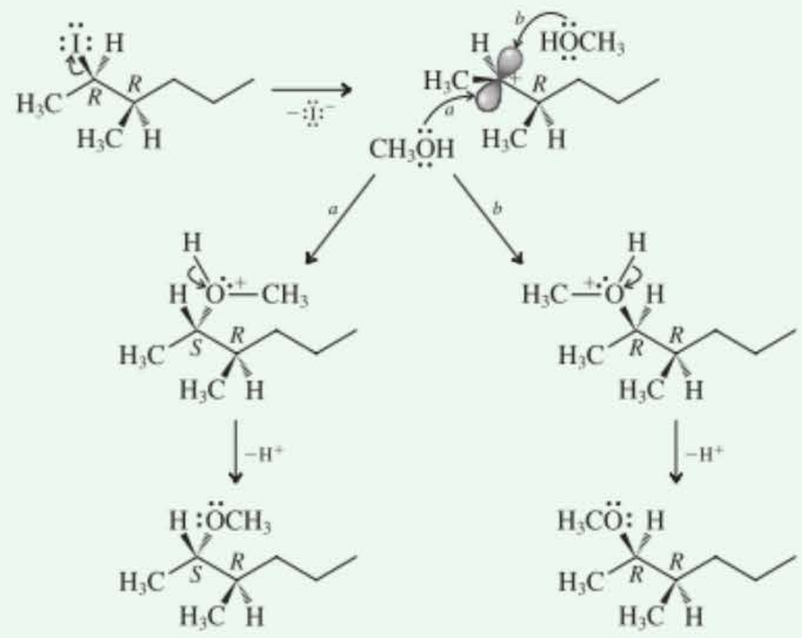
Stratégie

Le substrat est secondaire ; de ce fait, la substitution peut se dérouler selon un mécanisme S_N1 ou S_N2. Prenons en considération les conditions réactionnelles pour voir quel est le mécanisme le plus probable et quelles en sont les conséquences.

Solution

• La réaction a lieu dans le méthanol, CH_3OH, qui est un nucléophile faible (ce qui défavorise la S_N2), mais il s'agit d'un solvant pratique, très polaire, bien adapté pour dissocier les halogénoalcanes secondaires et tertiaires en ions (ce qui favorise la S_N1).

• Le détachement de l'excellent groupe sortant qu'est I^- à partir du C-2 fournit un cation trigonal plan. Le méthanol peut alors attaquer l'une ou l'autre face de ce cation plan (comparer les étapes 1 et 2 du mécanisme présenté dans le paragraphe 7.2), ce qui crée des ions oxonium stéréo-isomères. L'oxygène positivement chargé rend l'hydrogène qui lui est attaché plus acide. Après l'éjection du proton, on obtient deux éthers stéréo-isomères (étape 3 du mécanisme du paragraphe 7.2, voir aussi figure 7.3). Nous nous trouvons donc ici en présence d'un autre exemple de solvolyse (plus précisément de méthanolyse) parce que le nucléophile est le solvant (méthanol).



(**Attention !** Lorsqu'on décrit un mécanisme S_N1, évitez de commettre les deux erreurs classiques suivantes : (1) ne *pas* dissocier CH_3 OH pour en faire du méthoxyde (CH_3 O^-) ainsi qu'un proton avant l'accrochage du carbone cationique. Le méthanol est un *acide faible* dont la dissociation n'est pas favorisée du point de vue thermodynamique. (2) Ne *pas* dissocier CH_3 OH pour en faire un cation méthyle et un ion hydroxyde. Bien que la présence d'un groupe fonctionnel OH dans les alcools puisse vous faire penser aux formules des hydroxydes inorganiques, les alcools ne sont *pas* des sources d'ions hydroxyde.)

• Les deux éthers isomères sont en fait des diastéréo-isomères, en l'occurrence 2*S*, 3*R* et 2*R*, 3*R*. Au niveau du site réactionnel, à savoir le C-2, les configurations *R* et *S* résultent des deux modalités possibles de l'attaque par le méthanol, selon *a* et *b*. Au niveau du stéréocentre C-3, où aucune réaction ne se produit, la configuration *R* d'origine reste inchangée.

Exercice 7-5

Essayez par vous-même

On obtient deux alcools lors de l'hydrolyse de la molécule A (présentée dans la marge). Expliquer.

• ***Nouveau.*** **Interlude : Résolution de problèmes en chimie organique**, après le chapitre 11. Dans cet interlude, les divers types de problèmes classiques de la chimie organique sont examinés, tout en expliquant aux étudiants la manière de les aborder.

Approches nouvelles pour aborder les problèmes

• ***Nouveau.*** Dans cette édition, nous avons reconsidéré tous les exercices au sein des chapitres, appelés « Mise en pratique des concepts ». Chaque exercice débute à présent avec un **paragraphe de stratégie** qui met l'accent sur le raisonnement à adopter pour s'attaquer au problème. Dans la réponse, les étapes sont explicitées soigneusement et en toute logique, de manière à ce que l'étudiant bénéficie d'un bon modèle de résolution.

• ***Nouveau.*** Présence d'exercices « **Essayez par vous-même** ». Chaque exercice « Mise en pratique des concepts » est suivi d'un problème « Essayez par vous-même » qui implique le concept qui vient d'être explicité.

• ***Nouveau.*** Des **Mises en garde** apparaissent dans de nombreux exercices, alertant les étudiants sur des pièges potentiels et indiquant la manière de les éviter. Les exercices à solutionner sont des questions permettant de se tester à domicile et d'acquérir le sens de la résolution de problèmes plus complexes. Ceci est préférable à des exercices simplifiés artificiellement. En réponse à des avis très favorables au sujet de ce type d'exercices, nous en avons notablement augmenté le nombre.

[Interlude]

Résolution de problèmes en chimie organique

Après près du tiers du cours de chimie organique de l'année derrière vous, faisons le point quant à votre capacité de résoudre des problèmes et envisageons les remèdes possibles aux difficultés que vous pourriez avoir rencontrées. Voici le plan de cet interlude :

Comprendre la question

Types de problèmes en chimie organique

Une approche générale à la résolution des problèmes : la stratégie « QCIP »

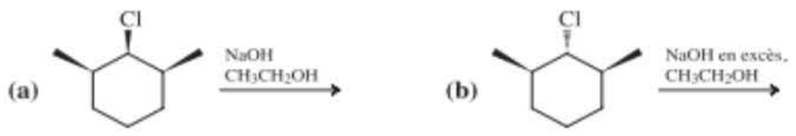
Résoudre des problèmes qui demandent « quelque chose »

Nomenclature
Acidité
Énergie
Stabilité
Spectroscopie

Résoudre des problèmes qui demandent « Comment » et/ou « Pourquoi »

Quel est le produit d'une réaction ?
Comment le produit se forme-t-il ?
De quel(s) réactif(s) avez-vous besoin pour convertir une molécule en telle autre ?

Problème I.7 Parmi les deux réactions (a) et (b) ci-dessous, laquelle sera la plus rapide ? Quel en est le produit ? Expliquer.

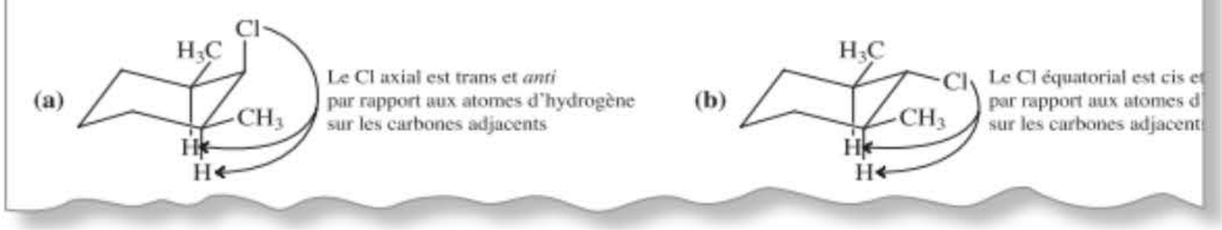


Que demande-t-on ? « *Expliquer* ». Et voici votre réplique : il s'agit d'un problème de *mécanisme*.

Comment débuter ? Conne dans l'exemple précédent, il faut caractériser les substrats : il s'agit ici de chloroalcanes *secondaires,* avec en outre une gêne stérique sur le carbone adjacent. À nouveau, le réactif est à la fois un puissant nucléophile et une base forte.

Information : une substitution par S_N2 est peu probable ; comme dans le problème I.6, une E2 semble plus favorable (tableau 7.4). Quoi d'autre ?

Procédez en toute logique : servez-vous de l'énoncé en guise de guide vers la résolution. *Pourquoi* ces deux réactions devraient-elles se dérouler à des vitesses différentes ? En quoi ces substrats diffèrent-ils ? Réponse : du point de vue de leur stéréochimie. De ce fait, réécrivez ces deux substrats sous forme de cyclohexanes en conformation chaise afin d'y voir plus clair :



• ***Nouveau.*** La stratégie QCIP. Dès le chapitre 3, nous introduisons une nouvelle approche, puissante, de résolution des problèmes, l'approche QCIP. Nous montrons aux étudiants comment reconnaître les types fondamentaux de questions qu'ils sont susceptibles de rencontrer et nous leur expliquons la stratégie à suivre pour les résoudre dans un nouvel interlude, détaillé, juste après le chapitre 11. La stratégie QCIP encourage les étudiants à se poser les questions suivantes : **Q**ue demande-t-on dans le problème ? **C**omment commencer à solutionner le problème ? Quelle **I**nformation faut-il chercher ? **P**rocéder de manière logique. Ne pas sauter des étapes ! Des solutions à divers problèmes illustrent cette manière de procéder.

• **Beaucoup plus d'exercices**. Nous avons augmenté le nombre des problèmes figurant en fin de chapitres pour donner l'occasion à nos étudiants de s'entraîner davantage à ces résolutions.

Une large gamme de problèmes typiques

Les usagers et autres examinateurs des éditions précédentes ont souvent relevé le fait que les problèmes en fin de chapitres constituaient un point fort de ce livre, tant par la progressivité de leur difficulté que par la variété des applications pratiques qu'ils décrivent.

Des groupes particuliers de problèmes, déjà présents dans l'édition précédente, se retrouvent dans celle-ci :

- Le nombre de **problèmes d'intégration au chapitre** a été doublé. Divers concepts – issus du chapitre concerné ou d'autres chapitres antérieurs – interviennent dans leur résolution, étape par étape. Comme toujours, l'accent est surtout mis sur l'analyse du problème, sur le raisonnement par déduction et sur la logique des conclusions. Certains problèmes plus difficiles sont signalés par l'icône DÉFI.
- Des **problèmes pour équipes** encouragent la discussion et l'apprentissage interactif parmi les étudiants. Certes, ils peuvent être examinés par chacun à domicile, mais ils ont surtout été choisis pour être travaillés en équipe dans un lieu improvisé, tel qu'une bibliothèque, une salle d'étude ou une cafétaria. Le but est de susciter un échange d'informations et d'idées entre les participants.
- Des **problèmes préprofessionnels** sont en outre proposés aux étudiants se destinant à des études en médecine ou autres sciences apparentées, lesquels se présentent avec des réponses à choix multiples, typiques des problèmes du MCAT®, GRE ou DAT.

UN LIVRE AXÉ SUR DE LA CHIMIE TELLE QU'ELLE EST MISE EN PRATIQUE TOUS LES JOURS

Chaque chapitre de ce traité laisse entrevoir des informations critiques au sujet d'applications biologiques, médicales ou industrielles de la chimie organique, et beaucoup parmi celles-ci sont nouvelles dans cette édition. Certaines se trouvent dans le texte proprement dit, d'autres apparaissent dans les exercices et problèmes et d'autres encore se trouvent dans les encadrés. Les sujets abordés vont de la chimie sous-tendant les effets sur la santé (cholestérol, acides gras trans, extraits de pépins de raisin, thé vert) aux progrès dans la mise au point de méthodes « vertes », environnementalement acceptables, dans l'industrie chimique. En passant, de nouvelles méthodes chimiques de diagnostic et de traitement des maladies sont évoquées, de même que l'emploi de métaux de transition et d'enzymes pour catalyser des réactions dans l'industrie pharmaceutique ou en chimie médicale. Autres applications de la chimie organique, apparaissant constamment tout au long du texte : la synthèse de nouveaux produits et matériaux. Nous insistons sur l'élaboration de bonnes stratégies de synthèse (et sur le contournement des pièges), notamment dans les rubriques « Mise en pratique des concepts » et dans les problèmes d'intégration aux chapitres. On retrouve dans de nombreux chapitres des synthèses ciblées de produits importants en biologie ou en médecine.

LES NOUVELLES APPLICATIONS COMPRENNENT :

- Le contrôle antidopage par spectrométrie de masse (chapitre 11, p. 476)
- La synthèse des immunosuppresseurs (chapitre 14, p. 644)
- Une approche verte de l'ibuprofène (chapitre 16, p. 736)
- La différenciation de groupes carbonyle en synthèse (chapitre 17, p. 796)
- Fibres plastiques et énergie à partir d'hydroxyesters dérivant de la biomasse (chapitre 19, p. 905)
- La synthèse de la buflavine, un produit naturel (chapitre 21, p. 991)
- La production industrielle du phénol à partir de cumène (chapitre 22, p. 1041)
- La synthèse de la phentolamine, un antihypertenseur (chapitre 22, p. 1047)
- La synthèse du resvératrol, un produit naturel (chapitre 22, p. 1073)
- La conception de médicaments et la grippe aviaire (chapitre 24, p. 1152)
- La synthèse de la varénicline (Chantix), un médicament (chapitre 25, p. 1171)
- Une synthèse « superverte » de la pyridine selon Hantzsch (chapitre 25, p. 1182)
- Des réductions organocatalytiques (chapitre 25, p. 1186)
- Catalyse énantiosélective par transfert de phase (chapitre 26, p. 1222).

ENCADRÉ 11-2

La sécurité au XXIe siècle : applications de l'IR et de la SM

Les méthodes spectroscopiques sont en train de révolutionner notre manière de détecter des substances dangereuses en temps réel. Il existe dans le commerce des caméras de haute technologie, portables, et qui sont capables de détecter et de localiser avec précision, par infrarouge, les mouvements de certains gaz toxiques. Ces appareils surveillent les spectres infrarouges de chaque pixel de l'image saisie par la caméra. De tels détecteurs sont programmés pour alterner le préposé lorsqu'un gaz toxique est présent. La région des empreintes digitales des spectres IR observés est comparée à une banque de données standardisées insérée dans la mémoire de l'appareil.

Des progrès technologiques dans l'identification des substances chimiques via leurs masses moléculaires ont permis de créer la machine à « bouffées » que vous avez sans doute aperçue au point de contrôle sécuritaire d'un aéroport américain. Un passager attend dans le passage voûté de la machine tandis que celle-ci lui envoie une bouffée d'air qui imprègne son corps avant d'être aspirée par un détecteur. Ce détecteur, à la manière d'un spectromètre de masse, ionise les molécules du courant d'air et analyse leurs masses. Par contre, celles-ci ne sont pas distinguées par la courbure que les ions adoptent, sous vide, sous l'effet d'un champ électrique mais plutôt par la rapidité avec laquelle ces ions dérivent au travers d'une série d'anneaux chargés, à la pression atmosphérique ordinaire (d'où le nom de spectrométrie de mobilité ionique, SMI). Cette mobilité ionique, qui dépend de la masse, la forme et la taille des particules, permet d'identifier sans ambigüité une molécule par comparaison avec une banque de données standardisées. En 10s ou moins, ces appareils peuvent détecter les ions tant positifs que négatifs provenant d'infimes quantités (moins de 10^{-9}g) de diverses substances (explosifs, substances toxiques, narcotiques illégaux, voire des armes chimiques).



Détecteur de substances explosives en fonctionnement lors du contrôle des passagers à l'aéroport international de San Francisco.

SUJETS NOUVEAUX ET RÉACTUALISÉS

Comme ce fut le cas lors des éditions précédentes, chaque chapitre a été soigneusement réexaminé et réaménagé. Des mises à jour et des améliorations, dont certaines relatives à la chimie « verte », ont été incluses, dont :

- Un nouveau paragraphe : l'emploi de flèches incurvées montre comment les réactifs se transforment en produits (chapitre 2, p. 57)
- Un nouveau paragraphe : développement durable et chimie verte (chapitre 3, p. 103)
- Un nouveau paragraphe : applications et dangers des halogénoalcanes : alternatives plus « vertes » (chapitre 6, p. 217)
- Examen plus approfondi des effets de solvatation dans les réactions S_N2 (chapitre 6, p. 235)
- Un nouveau paragraphe : qu'est-ce qui est plus « vert », S_N1 ou S_N2 ? (chapitre 7, p. 263)
- Examen plus approfondi des usages verts de l'éthanol (chapitre 9, p. 368)
- Examen plus approfondi de la résonance magnétique nucléaire (chapitre 10, p. 390)
- Un nouveau paragraphe : les oxydations de Sharpless et la synthèse de médicaments antitumoraux (chapitre 12, p. 536)
- Examen plus approfondi de la réaction de Diels-Alder (chapitre 14, p. 628) et des réactions électrocycliques (chapitre 14, p. 641)
- Examen plus approfondi des annulènes et de l'aromaticité (chapitre 15, p. 697)
- Examen plus approfondi de la stéréochimie de la réaction de Wittig (chapitre 17, p. 806)
- Examen plus approfondi des condensations aldoliques intramoléculaires (chapitre 18, p. 843)
- Un nouveau paragraphe : les substitutions sur les carbones carboxyliques résultent d'additions suivies d'éliminations (chapitre 19, p. 886)

Applications et dangers des halogénoalcanes : alternatives « plus vertes »

Les propriétés des halogénoalcanes ont fait de cette classe de composés une importante source de substances industrielles fort utiles. Par exemple, des bromométhanes liquides, totalement halogénés, comme $CBrF_3$ et $CBrF_2$ (les « Halons »), sont des retardateurs de feu très efficaces. La rupture, sous l'action de la chaleur, de la faible liaison C-Br libère des atomes de brome, lesquels stoppent la combustion en inhibant les réactions radicalaires en chaîne qui ont lieux dans les flammes (voir chapitre 3, problème 40). Mais, tout comme les agents frigorigènes que sont les Fréons, les bromoalcanes détruisent la couche d'ozone (paragraphe 3.9) et ont été supprimés partout sauf dans les extincteurs des moteurs d'avions. Le tribromure de phosphore, PBr_3, qui est un liquide inoffensif pour l'ozone tout en étant riche en brome, est un candidat de remplacement prometteur. En 2006, une cartouche d'extincteur à base de PBr_3 a été commercialisée sous le nom de PhostrEx™ et a été approuvée tant par l'agence de protection américaine de l'environnement (EPA) que par l'administration fédérale américaine de l'aviation (FAA). Cette cartouche est actuellement employée dans l'avion à réaction Éclipse 500.

La polarité de la liaison carbone – halogène rend les halogénoalcalanes très utiles pour le nettoyage à sec des vêtements et pour le dégraissage des pièces mécaniques et électroniques. Comme alternative pour ces activités, des solvants fluorés tels que le 1,1,1,2,2,3,4,5,5,5-décafluoropentane (CF_3



l'avion à réaction Éclipse 500 au-dessus de San Francisco.

- Examen plus approfondi de la réactivité relative des dérivés des acides carboxyliques (chapitre 20, p. 926)
- Examen plus approfondi du mécanisme de l'hydrolyse des esters en milieu basique (chapitre 20, p. 938)
- Examen plus approfondi de la spectroscopie IR des amines (chapitre 21, p. 977)
- Examen plus approfondi des synthèses de phénols à partir d'halogénoarènes, comprenant un nouveau paragraphe sur la catalyse par Pd (chapitre 22, p. 1038)
- Examen plus approfondi de la reconnaissance des glucides présents sur la surface externe des cellules (chapitre 24, p. 1150).

REMERCIEMENTS

Notre gratitude s'adresse aux professeurs suivants qui ont vérifié le manuscrit de la sixième édition :

Michael Barbush, *Baker University*
Debbie J. Beard, *Mississippi State University*
Robert Boikess, *Rutgers University*
Cindy C. Browder, *Northern Arizona University*
Kevin M. Bucholtz, *Mercer University*
Kevin C. Cannon, *Penn State Abington*
J. Michael Chong, *University of Waterloo*
Jason Cross, *Temple University*
Alison Flynn, *Ottawa University*
Roberto R. Gil, *Carnegie Mellon University*
Sukwon Hong, *University of Florida*
Jeffrey Hugdahl, *Mercer University*
Colleen Kelley, *Pima Community College*
Vanessa McCaffrey, *Albion College*
Keith T. Mead, *Mississippi State University*
James A. Miranda, *Sacramento State University*
David A. Modarelli, *University of Akron*
Thomas W. Ott, *Oakland University*
Hasan Palandoken, *Western Kentucky University*
Gloria Silva, *Carnegie Mellon University*
Barry B. Snider, *Brandeis University*
David A. Spiegel, *Yale University*
Paul G. Williard, *Brown University*
Shmuel Zbaida, *Rutgers University*
Eugene Zubarev, *Rice University*

Notre gratitude s'adresse aux professeurs suivants qui ont vérifié le manuscrit de la cinquième édition :

Donald H. Aue, *University of California, Santa Barbara*
Robert C. Badger, *University of Wisconsin-Stevens Point*
Masimo D. Bezoari, *Huntingdon College*
Michael Burke, *North Dakota State College of Science*
Allen Clabo, *Francis Marion University*
A. Gilbert Cook, *Valparaiso University*
Loretta T. Dorn, *Fort Hays State University*
Graham W. L. Ellis, *Bellarmine University*
Kevin L. Evans, *Glenville State College*
John D. Fields, *Methodist College*
Douglas Flournoy, *Indian Hills Community College*
Larry G. French, *St. Lawrence University*
Allan A. Gahr, *Gordon College*
Gamini U. Gunawardena, *Utah Valley State College*
Sapna Gupta, *Park University*
Ronald L. Halterman, *University of Oklahoma, Norman*
Gene Hiegel, *California State University, Fullerton*
D. Koholic-Hehemann, *Cuyahoga Community College*
Joseph W. Lauher, *SUNY Stony Brook*
David C. Lever, *Ohio Wesleyan University*
Charles A. Lovelette, *Columbus State University*
Alan P. Marchand, *University of North Texas*
Daniel M. McInnes, *East Central University*
S. Shaun Murphree, *Allegheny College*
Raj Pandian, *University of New Orleans*
P. J. Persichini III, *Allegheny College*
Venkatesh Shanbhag, *Nova Southeastern University*
Douglass F. Taber, *University of Delaware*
Dasan M Thamattoor, *Colby College*
Leon J. Tilley, *Stonehill College*
Nanette M. Wachter, *Hofstra University*

Peter Vollhardt remercie, en outre, divers collègues (organiciens ou physico-chimistes) de l'UC Berkeley, en particulier les professeurs Bob Bergman, Carolyn Bertozzi, Ron Cohen, Jean Frechet, Steve Pedersen, Rich Saykally, Andrew Streitwieser, Dirk Trauner, Dave Wernner et Evan Williams pour leurs suggestions générales ou précises. Il remercie aussi son assistant administratif, Bonnie Kirk, pour son aide à la logistique de la réalisation du texte encodé et pour les relectures d'épreuves, ainsi que son assistant organicien, Robin Padilla, pour son aide inlassable.

Neil Schore remercie ses collègues organiciens, et en particulier le Dr Melekeh Nasiri, qui l'a aidé sans relâche à relever les incohérences et autres erreurs dans les problèmes de ce traité et dans le solutionnaire.

Notre reconnaissance s'adresse également aux nombreuses personnes qui ont apporté leur aide dans cette édition : Jessica Fiorillo, l'éditeur des acquisitions et Randi Rossignol, l'éditeur d'exploitation de chez W.H. Freeman and Company, qui ont mené à bien cette édition à partir de sa conception ; David Chelton, qui a fait preuve de persévérance et d'humour pour faire avancer notre projet selon le plan préétabli ; Dave Quinn, chargé des relations publiques, qui a établi les contacts avec les médias avec une grande compétence et Brittany Murphy, assistante d'édition, qui a coordonné nos efforts. Grand merci aussi à Blake Logan, le concepteur et à Susan Wein, coordinatrice de production, pour leur travail méticuleux et leur attention aux moindres détails, ainsi qu'à Dennis Free à Aptara, pour sa patience sans limites.

NOTE LIMINAIRE DU TRADUCTEUR

La traduction, pour la sixième fois, de cette nouvelle édition de *Organic Chemistry* de K. Peter C. Vollhardt et Neil E. Schore s'imposait à nouveau impérativement, au vu du succès remporté par les éditions précédentes, appréciées de tous en raison de la qualité pédagogique de leur contenu. Au premier coup d'œil, il m'avait semblé que cette tâche serait presque banale et qu'il suffirait de réactualiser quelque peu la cinquième édition. Quelle ne fut pas ma stupeur en constatant bien vite qu'il n'en était rien ! Si la cinquième édition avait perdu la « mauvaise graisse » des quatre premières, cette sixième édition a été, quant à elle, complètement remaniée. Les auteurs y ont « injecté » des notions, des exemples et des encarts tout à fait nouveaux, notamment en ce qui concerne l'impact de la chimie organique dans la qualité de nos existences (médicaments, plastiques biodégradables, etc.). Ils se sont en outre focalisés sur l'aspect de la synthèse des molécules, en mettant en exergue la manière dont les mécanismes réactionnels permettent de comprendre comment les fonctions chimiques se transforment. À la fin de la plupart des chapitres, des sortes de « cartes routières » donnent un aperçu synoptique de toutes les possibilités de passage d'une fonction à une autre, ce qui est fort utile lorsqu'on analyse, par voie rétrosynthétique, le mode d'obtention le plus adéquat d'une molécule ciblée. Les spectres qui, dans les éditions précédentes, occupaient pratiquement une demi-page, ont été rapetissés, ce qui a permis de gagner énormément de place dans le texte. Les auteurs en ont profité pour ajouter des problèmes dits « d'intégration » au niveau de chaque fin de chapitre, ainsi que des problèmes destinés à des groupes d'étudiants, de manière à ce que « du choc des idées jaillissent les étincelles ! » Ainsi, avec près de cent pages en plus, ce livre est d'une densité scientifique exceptionnelle, chacun des très nombreux sujets abordés y étant présenté avec une rigueur extrême et une grande clarté, le tout dans un contexte d'éveil à la curiosité, grâce notamment à une profusion d'illustrations et de photographies en couleurs. La tâche qui m'incombait s'est, dès lors, avérée être tout aussi lourde que pour les éditions précédentes. L'avantage cependant d'une traduction-adaptation par une seule et même personne est que l'homogénéité des vocables s'en trouve mieux assurée tout au long du texte. J'ai particulièrement veillé à éviter les néologismes inélégants en tentant d'employer les mots français les plus adéquats lorsqu'ils existent ; ainsi *clockwise* (*counterclockwise*), qui signifient dans le sens (contraire) des aiguilles d'une montre, ont été traduits par « dextrorse (sinistrorse) ». Bien sûr, comme d'autres avant moi, il m'a fallu utiliser divers termes anglais plus ou moins bien francisés tels que *protonner, annellation, métallation, adduit,* hydrocarbure *néopentyloïde,* représentation *orbitalaire* etc. Ces mots, dont la consonance est manifestement française, offrent l'avantage d'exprimer la pensée originale des auteurs de manière tant abrégée que précise et d'éviter l'emploi d'une périphrase qui nuirait à la clarté du concept.

Certains enseignants estiment que les étudiants sont censés maîtriser suffisamment la langue anglaise (ou américaine, ce qui n'est déjà pas pareil* !) pour comprendre le texte original. C'est une erreur d'appréciation ! Que l'on songe aux mots qualifiés de *faux amis.* Par exemple, la phrase « *This molecule will eventually become optically inactive* » ne veut pas dire que la molécule deviendra *éventuellement* optiquement inactive mais bien qu'elle le deviendra sûrement, en définitive. La langue anglaise foisonne de termes de ce genre** : c'est s'illusionner que de penser qu'un étudiant universitaire sera capable d'assimiler les subtilités d'une science tout en évitant les pièges d'une langue !

Au cours de l'élaboration de cette nouvelle traduction, j'ai pu relever près d'une centaine de fautes ou autres coquilles en tous genres qui ont été corrigées, ce qui avantage également la version française par rapport au livre original. Un soin tout particulier a en outre été apporté à la relecture des épreuves.

Qu'il me soit permis, enfin, de signaler une particularité très importante de l'ouvrage : la qualité de son index ! Véritable purgatoire du traducteur, ledit index présente des possibilités d'exploitation exceptionnelles ! Grâce aux multientrées qui se recoupent sans cesse, il est possible de retrouver immédiatement le renseignement souhaité, quel que soit le mot clef auquel on songe. L'index n'est-il pas, en définitive, la lampe d'Aladin qui permet d'éclairer et de guider le lecteur dans les méandres de ce magnifique traité !

(*) Ainsi, par exemple, billion signifie **billion** (10^{12}) en anglais mais **milliard** (10^{9}) en américain.
(**) En voici des exemples, avec leur sens réel (entre parenthèses) : *actually* (véritablement, réellement), *castor oil* (huile de ricin), *caution* (mise en garde), *dramatic* (spectaculaire), *hardly* (à peine), *library* (bibliothèque), *occupational* (professionnel), *physician* (médecin), etc.

Je tiens à remercier vivement les nombreux collègues de l'Université catholique de Louvain (UCL) et de l'Université Laval (Québec), qui ont eu l'amabilité de m'éclairer sur l'un ou l'autre point précis, ou qui m'ont prodigué de judicieux conseils. À la fin de cette rédaction, je n'oublie pas mes maîtres : les professeurs A. Bruylants et R. Devis qui m'ont appris la rigueur scientifique et la précision linguistique. Ma reconnaissance va également à toute l'équipe des éditions De Boeck Supérieur, en particulier Fabrice Chrétien et Florence Lemoine, qui m'ont soutenu durant ce long périple.

Paul Depovere
Professeur émérite à l'Université catholique de Louvain (UCL-Bruxelles) et à l'Université Laval (Québec)

LES AUTEURS

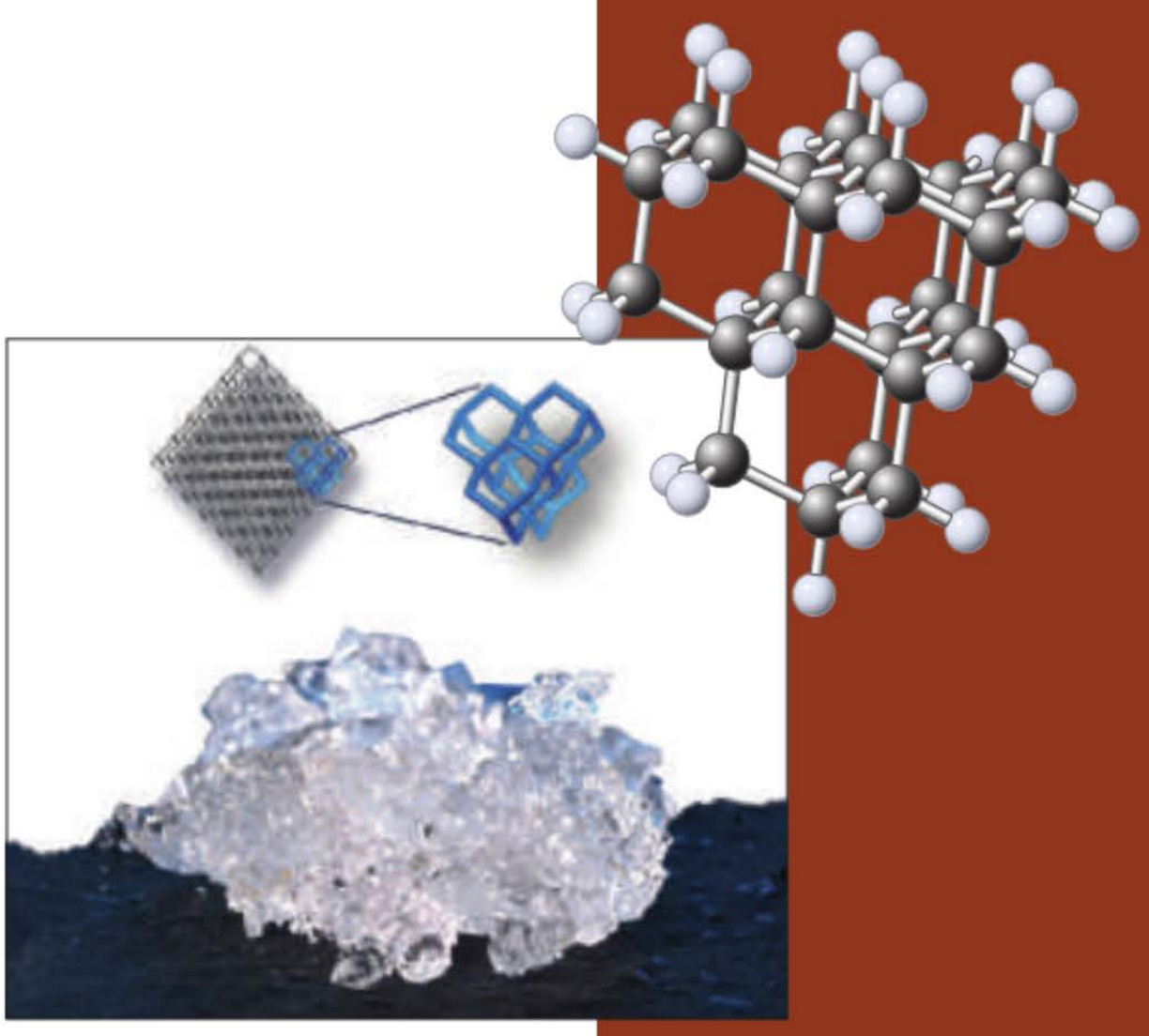
K. PETER C. VOLLHARDT est né à Madrid et fut élevé à Buenos Aires et à Munich. Il fit ses études de chimie à l'Université de Munich et reçut son Ph.D. à l'University College de Londres (Professeur Peter Garratt). Il entreprit ensuite des recherches postdoctorales avec le professeur Bob Bergman (à l'époque) au California Institute of Technology. Il se rendit ensuite, en 1974, à Berkeley, où il se lança dans la mise au point de réactifs organocobaltiques en synthèse organique, dans l'obtention d'hydrocarbures insolites, dans la confection de nouveaux catalyseurs actifs à base de métaux transitionnels, etc. Il a reçu la médaille Adolf Windaus, ainsi que divers prix dont l'ACS Organometallic, la société de promotion des sciences du Japon, les prix Otto Bayer et de l'École A.C. Cope ainsi que de l'Université d'Aix-Marseille. Promu docteur honoris causa de l'université Tor Vergata de Rome, il est actuellement le rédacteur en chef de la revue *Synlett*. Outre ses quelques 320 publications, il s'est fort investi dans le présent *Traité de chimie organique*, lequel a été traduit en treize langues. Peter a épousé une artiste française, Marie-José Sat, qui lui a donné deux enfants, Paloma (née en 1994) et Julien (né en 1997), dont vous pouvez admirer la photo p. 170.



NEIL E. SCHORE est né à Newark, dans le New Jersey, en 1948. Il effectua ses études dans les écoles publiques du Bronx, à New York, puis à Ridgefield, dans le New Jersey, après quoi il acheva avec distinction une licence de chimie à l'Université de Pennsylvanie en 1969. De retour à New York, il travailla avec le professeur Nicholas Turro à l'Université Columbia, étudiant les réactions photochimiques et photophysiques des composés organiques en vue de défendre sa thèse de doctorat. Il rencontra pour la première fois Peter Vollhardt alors que tous deux effectuaient un stage postdoctoral dans le laboratoire du professeur Robert Bergman au Cal Tech., vers les années 1970. Ayant été nommé à la faculté de l'U.C. à Davis en 1976, il a enseigné la chimie organique à plus de 12 000 universitaires de toutes orientations, ce qui lui a valu l'attribution de cinq prix pour ses qualités pédagogiques. Il est l'auteur de plus de 100 articles consacrés à divers secteurs de la synthèse organique. Neil a épousé Carrie Erickson, une microbiologiste à l'École de médecine vétérinaire de l'U.C. à Davis. Ils ont deux enfants, Michael (né en 1981) et Stefanie (née en 1983), qui tous deux ont exécuté des expériences ayant trait au contenu de ce livre.

CHAPITRE **UN**

Structure et liaisons au sein des molécules organiques



Le carbone tétraédrique, qui est le fondement de la chimie organique, se présente, dans le diamant, sous la forme d'un réseau de cycles à six pièces. En 2003, une famille de composés appelés *diamantoïdes* fut isolée du pétrole. Les diamantoïdes sont des sous-unités de diamants dans lesquelles les fragments excisés sont recouverts d'atomes d'hydrogène. Les splendides cristaux de pentamantane en sont un exemple (voir le modèle moléculaire en haut à droite et la photographie à gauche ; © 2004, Chevron USA Inc. Avec l'amabilité de MolecularDiamond Technologies, ChevronTexaco Technology Ventures LLC). Il s'agit de cinq « cages » du réseau de type diamant. Dans la partie supérieure de la photo, on montre la structure du pentamantane ainsi qu'une superposition de cette molécule sur le réseau du diamant.

Comment fonctionne le corps humain ? Comment se fait-il que vous êtes courbaturé ce matin après la longue course à pied que vous avez pratiquée hier soir ? Que contient le comprimé que vous avez avalé pour vous débarrasser de cette migraine apparue après avoir étudié toute la nuit ? Qu'advient-il de l'essence dont vous avez rempli le réservoir de votre voiture ? Quelle est la composition moléculaire des vêtements que vous portez ? Quelle est la différence entre une chemise en coton et une autre en soie ? À quoi est due l'odeur de l'ail ? Vous trouverez les réponses à ces questions — et à bien d'autres que vous vous êtes peut-être posées — dans ce livre de chimie organique.

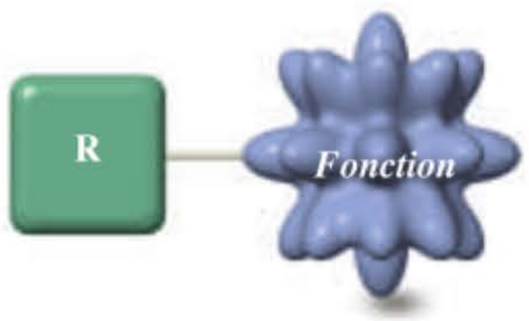
La chimie est la science qui décrit la structure des molécules et les règles qui régissent leurs interactions. Comme telle, elle est à l'interface des domaines concernés par la biologie, la physique et la mathématique. Mais qu'est-ce donc, alors, la chimie organique ? Qu'est-ce qui la distingue des autres disciplines de la chimie telles que la chimie physique, la chimie inorganique ou la chimie nucléaire ? Une réponse partielle à ces questions est fournie par la définition la plus courante du sujet : *la chimie organique est la chimie du carbone et de ses composés*. De tels composés sont appelés des **molécules organiques**.

Les molécules organiques constituent l'essence même de la vie. Les graisses, les sucres, les protéines ainsi que les acides nucléiques sont des composés dont le constituant principal est le carbone. L'usage quotidien d'innombrables produits chimiques organiques nous semble parfaitement normal. La plupart des vêtements que nous portons sont faits de molécules organiques, certaines d'origine naturelle tels que le coton et la soie, d'autres d'origine synthétique tels que le polyester. Les brosses à dent, dentifrices, savons, shampooings, déodorants et parfums… tous contiennent des composés organiques de même que les meubles, les tapis, le plastique d'un abat-jour ou d'un instrument de cuisine, les peintures, les aliments et d'autres articles à l'infini. Par conséquent, les industries propres à la chimie organique sont parmi les plus grandes au monde, comprenant les raffineries de pétrole, l'agrochimie, les plastiques, les médicaments, peintures et vernis ainsi que l'industrie alimentaire

Des substances organiques telles que l'essence, les médicaments, les pesticides et les polymères ont amélioré la qualité de nos existences. Dans certains cas, l'évacuation mal contrôlée des produits chimiques a été la cause d'une pollution de l'environnement, provoquant des détériorations vitales chez les animaux et les végétaux mais aussi des dommages ou des maladies chez les êtres humains. Si on se donne pour objectif la création de molécules intéressantes — *avec* la possibilité conjointe de contrôler leurs effets — il est indispensable de connaître les propriétés de celles-ci et de bien comprendre leur comportement. Nous devons être à même d'appliquer les principes de la chimie organique.



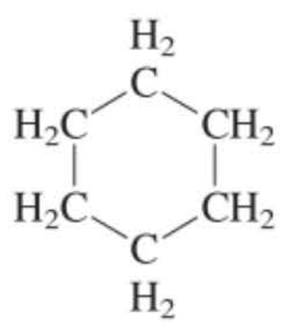
La quasi-totalité de ce que vous voyez sur cette photographie est composée de produits chimiques organiques.



Le canevas carboné fournit la structure

Le groupe fonctionnel confère la réactivité

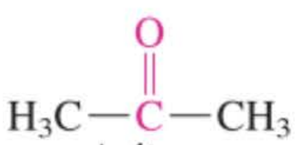
$H_3C—CH_3$
Éthane



Cyclohexane

$HC{\equiv}CH$
Acétylène
(Un alcyne)

$H_2C{=}O$
Formaldéhyde
(Un aldéhyde)



Acétone
(Une cétone)

$H_3C—NH_2$
Méthylamide
(Une amine)

L'objectif du présent chapitre est d'expliquer comment les notions fondamentales de la structure et des liaisons chimiques s'appliquent aux molécules organiques. Vous allez voir que la plupart de ces concepts ne constituent qu'un rappel de notions qui ont été apprises dans le cadre du cours de chimie générale, à savoir les liaisons au sein des molécules, les structures de Lewis et leurs formes de résonance, les orbitales atomiques et moléculaires ainsi que les géométries que doivent adopter les édifices pluriatomiques.

1-1 L'étendue de la chimie organique : tour d'horizon

Un des objectifs de la chimie organique est d'établir une relation entre la structure des molécules et les réactions auxquelles celles-ci peuvent donner lieu. Il est ensuite possible de comprendre les mécanismes de chacune des étapes concernées par ces réactions, ce qui permet de concevoir la création de nouvelles molécules grâce à l'application de tels processus.

Ainsi donc, il est tout à fait opportun de classer les molécules organiques en fonction des sous-entités et des liaisons qui conditionnent leur réactivité chimique : ces motifs sont des groupes d'atomes qu'on appelle des **groupes fonctionnels.** Dans ce livre, c'est l'étude des divers groupes fonctionnels et des réactions qu'ils sous-tendent qui servira de fil conducteur.

Ce sont les groupes fonctionnels qui conditionnent la réactivité des molécules organiques

Il sera d'abord question des **alcanes**, qui contiennent l'infrastructure carbonée fondamentale des molécules organiques. Les alcanes sont de simples **hydrocarbures**, c'est-à-dire des composés organiques constitués uniquement d'hydrogène et de carbone — unis par des liaisons simples —, et dépourvus de groupes fonctionnels. Comme pour les autres classes de molécules, on examinera les règles systématiques de leur nomenclature, leurs structures ainsi que leurs propriétés physiques (chapitre 2). L'éthane est un exemple d'alcane. Sa structure mobile constituera le point de départ d'une revue des facteurs thermodynamiques et cinétiques contrôlant les réactions. S'ensuit une discussion au sujet de la force des liaisons au sein des alcanes, liaisons qui peuvent être rompues par la chaleur, par irradiation lumineuse ou par des réactifs chimiques. Tout ceci sera illustré par la chloration des alcanes (chapitre 3).

Une réaction de chloration

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{\text{Énergie}} CH_3—Cl + HCl$$

Après cela, nous examinerons les alcanes cycliques (chapitre 4), lesquels contiennent des atomes de carbone formant un cycle. Une telle disposition peut donner lieu à de nouvelles propriétés et à des modifications de la réactivité. L'existence d'un nouveau type d'isomérie chez les cycloalcanes porteurs de deux (ou plus de deux) substituants — selon que ceux-ci sont situés du même côté ou sur des côtés opposés par rapport au plan du cycle — donne l'occasion de présenter dans sa globalité la **stéréo-isomérie**, phénomène que présentent certains composés dotés de la même connectivité mais dans lesquels les divers atomes constitutifs diffèrent par leurs positions spatiales relatives (chapitre 5).

Puis viendra l'étude des halogénoalcanes, à savoir le premier exemple de composés contenant un groupe fonctionnel, en l'occurrence la liaison carbone-halogène. Les halogénoalcanes font l'objet de deux types de réactions organiques : la substitution et l'élimination (chapitres 6 et 7). Dans une réaction de **substitution**, un atome d'halogène se voit remplacé par un autre ; au cours d'un processus d'**élimination**, des atomes adjacents sont ôtés d'une molécule, ce qui se solde par la formation d'une liaison double.

Une réaction de substitution

$$CH_3—Cl + K^+I^- \longrightarrow CH_3—I + K^+Cl^-$$

Une réaction d'élimination

$$\begin{matrix} CH_2—CH_2 \\ | \quad\quad | \\ H \quad\quad I \end{matrix} + K^+\,{}^-OH \longrightarrow H_2C{=}CH_2 + HOH + K^+I^-$$

Au même titre que les halogénoalcanes, chacune des grandes classes de composés organiques est caractérisée par un groupe fonctionnel particulier. Ainsi, par exemple, la triple liaison carbone-carbone constitue le groupe fonctionnel des alcynes ; l'éthyne, qui est un alcyne bien connu, est le produit chimique qui sert de combustible dans les chalumeaux des soudeurs (chapitre 13). La double liaison carbone-oxygène joue ce rôle pour les aldéhydes et les cétones, qui sont les produits de départ de bon nombre de procédés industriels (chapitre 17) ; quant aux amines, parmi lesquelles on retrouve des

médicaments tels que des décongestionnants nasaux et les amphétamines, celles-ci contiennent de l'azote dans leur groupe fonctionnel (chapitre 21). Nous en viendrons à étudier un certain nombre d'outils qui permettent d'identifier ces sous-entités moléculaires et parmi ceux-ci diverses méthodes de spectroscopie (chapitres 10, 11 et 14), basées sur l'absorption de rayonnements électromagnétiques de longueurs d'onde précises.

Enfin, nous aborderons l'étude de diverses classes importantes de molécules organiques dont l'importance est primordiale en biologie ou dans l'industrie. Bon nombre de celles-ci, tels les glucides (chapitre 24) et les acides aminés (chapitre 26), contiennent plusieurs groupes fonctionnels. Quoi qu'il en soit, dans *chaque* classe de composé organique, le principe de base reste toujours le même : *la structure d'une molécule a toujours un lien direct avec les types de réactions auxquels celle-ci peut donner lieu.*

La synthèse est la préparation de nouvelles molécules

Les composés carbonés sont qualifiés d'« organiques » parce qu'on pensait à l'origine qu'ils ne pouvaient être produits que par des organismes vivants. En 1828, Friedrich Wöhler* démontra que cette idée était erronée en transformant un sel inorganique — en l'occurrence du cyanate de plomb — en urée, laquelle substance est un produit organique issu du métabolisme protéique des mammifères (Encadré 1.1).

Synthèse de l'urée par Wöhler

$$Pb(OCN)_2 + 2\,H_2O + 2\,NH_3 \longrightarrow 2\,H_2NCNH_2 + Pb(OH)_2$$

Cyanate de plomb — **Eau** — **Ammoniac** — **Urée** — **Hydroxyde de plomb**

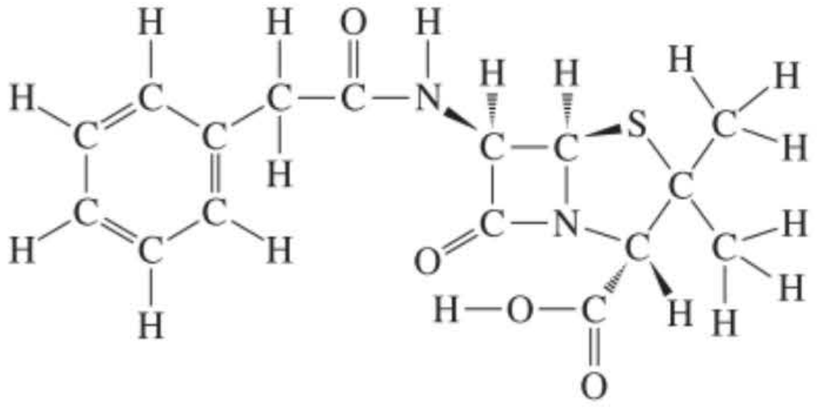


Un architecte moléculaire au travail dans son laboratoire de chimie organique.

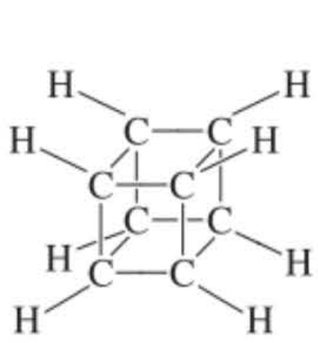
La **synthèse,** c'est-à-dire la préparation de molécules, est un très important secteur de la chimie organique (chapitre 8). Depuis la découverte de Wöhler, plus de 35 millions de substances organiques ont été synthétisées à partir de substrats plus simples, tant inorganiques qu'organiques**. Parmi ces substances, on retrouve bon nombre de molécules naturelles comme les pénicillines (une famille d'antibiotiques) mais aussi des composés tout à fait nouveaux. Certains de ceux-ci, tel le cubane qui permit aux chimistes d'étudier des types particuliers de liaisons et de réactivités, présentent un très grand intérêt théorique. D'autres, telle la saccharine qui est un édulcorant artificiel, font actuellement partie intégrante de nos vies de tous les jours.

Classiquement, le but de la synthèse chimique consiste à construire des molécules organiques complexes à partir d'autres qui sont plus simples et plus aisément disponibles. Pour être capable de convertir un type de molécule en un autre, un chimiste doit connaître les réactions organiques. Il doit également comprendre les paramètres physiques qui gouvernent de tels processus, par exemple, les effets de la température, de la pression, du solvant et de la structure moléculaire. Ce type de connaissance est également important lorsqu'on s'intéresse aux transformations biologiques.

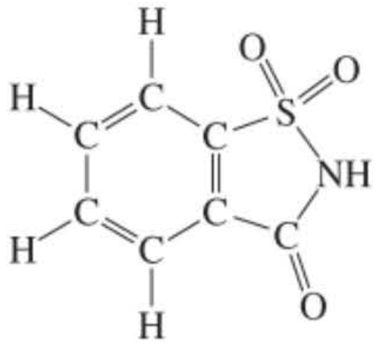
Lorsque nous décrirons les caractéristiques chimiques de chaque groupe fonctionnel, nous présenterons en détail les outils qui permettent tant de planifier des synthèses efficaces que de prédire les réactions auxquelles ces groupes donnent lieu dans la nature. Mais comment ? La réponse est à chercher dans l'étude attentive de chacune des étapes des réactions.



Benzylpénicilline



Cubane



Saccharine

---

* Professeur Friedrich Wöhler, 1800-1882, Université de Göttingen, Allemagne. Dans cette note biographique de même que dans les autres à suivre, seul le dernier site d'activité connu du scientifique sera mentionné même si une bonne part de la carrière de celui-ci (ou de celle-ci) puisse s'être passée ailleurs.

** En septembre 2009, le service des Chemical Abstracts recensait plus de 50 millions de substances chimiques.

ENCADRÉ 1-1

L'urée : de l'urine à la synthèse de Wöhler pour aboutir aux engrais industriels

La miction est le processus principal grâce auquel nous éliminons une partie de l'azote de notre organisme. L'urine est produite par les reins, puis stockée dans la vessie, laquelle a tendance à se contracter lorsque son volume excède 200 ml. Un être humain excrète, en moyenne, environ 1,5 l d'urine par jour, dont un des composants majoritaires est l'urée, à raison de 20 g par litre. En vue de comprendre l'origine des calculs rénaux, les premiers (al) chimistes, au XVIIIe siècle, tentèrent d'isoler les composants de l'urine par cristallisation, mais ils se sont trouvés dans une impasse en raison de la cristallisation simultanée du chlorure de sodium, également présent dans l'urine. William Prout*, un chimiste et médecin anglais, semble être le premier à avoir obtenu l'urée à l'état pur en 1817 et à en avoir établi la formule brute (CH_4N_2O). Prout était convaincu de l'origine moléculaire des maladies, ce qui était révolutionnaire à l'époque. Ce point de vue s'opposait à celui des vitalistes, qui estimaient que les fonctions d'un organisme vivant devaient être contrôlées par un « principe vital » et ne pouvaient pas s'expliquer en termes de chimie (ou de physique).

C'est dans ce contexte qu'intervint Wöhler, un chimiste inorganicien, qui, en 1828, tenta d'obtenir du cyanate d'ammonium, $NH_4^+OCN^-$ (également CH_4N_2O) à partir de cyanate de plomb et d'ammoniac et qui, en fait, obtint le même composé que Prout avait caractérisé sous le nom d'urée. À l'un de ses collègues, Wöhler écrivit : « Je peux fabriquer de l'urée sans l'intervention d'un rein ou de quelque créature vivante. » Dans son célèbre article « Sur la formation artificielle d'urée », il décrivit sa synthèse comme étant « un fait remarquable, vu qu'il s'agit d'un exemple de la création artificielle d'une matière organique à partir de réactifs inorganiques ». Il fit également allusion à l'importance qu'il y a à reconnaitre qu'un composé de même formule brute, comme le cyanate d'ammonium, peut avoir des propriétés complètement différentes. Ceci évoque ce qu'on appellera plus tard des composés isomères. La synthèse de l'urée par Wöhler obligera ses collègues vitalistes à accepter le fait que des composés organiques simples pouvaient être synthétisés au laboratoire. Comme vous le verrez dans ce livre, des molécules bien plus complexes que l'urée furent synthétisées dans les décennies qui suivirent. Certaines sont même douées d'autoréplication, voire de propriétés ressemblant à la vie, de sorte que la limite entre ce qui est inerte et ce qui est vivant est totalement floue.

Mis à part son rôle dans les organismes vivants, l'urée représente un engrais idéal en raison de sa haute teneur en azote. C'est également une matière première dans la confection des plastiques et des colles, un ingrédient de certains produits de toilette et de certains extincteurs. On l'emploie aussi comme antigel pour les routes, à la place du sel gemme. L'urée est obtenue industriellement, à raison de 100 millions de tonnes par an, à partir d'ammoniac et de dioxyde de carbone.



L'effet d'un engrais azoté sur la croissance du blé : champ traité à gauche ; non traité à droite.

*Dr. William Prout (1785–1850), Royal College of Physicians, London.

En chimie organique, les réactions constituent le vocabulaire tandis que les mécanismes en sont la grammaire

Lorsqu'on présente une réaction chimique, on indique tout d'abord uniquement la nature des composés mis en présence, c'est-à-dire les **réactifs** (qu'on appelle aussi des **substrats**) ainsi que celle des **produits**. Dans la réaction de chloration dont il a été question ci-avant, les substrats — le méthane, CH_4 et le chlore, Cl_2 — peuvent donner lieu à une réaction aboutissant à la formation de chlorométhane, CH_3Cl et de chlorure d'hydrogène, HCl. La transformation globale avait été présentée sous la forme $CH_4 + Cl_2 \rightarrow CH_3Cl + HCl$. Quoi qu'il en soit, même une réaction aussi simple que celle-ci peut en réalité se dérouler selon une séquence complexe d'étapes. Les réactifs pourraient avoir formé dans un premier temps une ou plusieurs substances *non détectées* — appelons-les X —, lesquelles se sont rapidement converties en les divers produits observés. Ces détails qui sous-tendent la réaction constituent le **mécanisme réactionnel**. Dans notre exemple, le mécanisme se décrit par une séquence de deux étapes : $CH_4 + Cl_2 \rightarrow X$ suivie de $X \rightarrow CH_3Cl + HCl$. Chaque étape peut jouer un rôle déterminant quant à savoir si la réaction considérée globalement aura lieu ou non.

La substance X mentionnée ci-dessus est un exemple d'un **intermédiaire réactionnel,** lequel est ainsi une espèce qui se forme au cours du chemin menant des réactifs aux produits. Le mécanisme précis de cette réaction de chloration ainsi que la nature exacte des intermédiaires réactionnels impliqués seront décrits dans le chapitre 3.

Comment peut-on décrypter les mécanismes réactionnels ? Strictement parlant, il faudrait répondre que c'est impossible. Tout ce que nous pouvons faire, c'est collecter des preuves circonstanciées qui corroborent une certaine séquence d'événements moléculaires qui permettent de faire le lien entre les réactifs de départ et les produits (« le mécanisme postulé »). Pour ce faire, on exploite le fait que les molécules organiques ne sont rien d'autre que des groupements d'atomes liés entre eux. Il nous faudra, dès lors, étudier comment, quand et à quelle vitesse les liaisons se rompent et se forment, de quelle manière cela se passe ainsi d'un point de vue tridimensionnel et en quoi les modifications de structure du substrat affectent l'issue des réactions. Bref, s'il est bien vrai qu'il nous est impossible de prouver strictement un mécanisme, nous pouvons néanmoins certainement écarter un bon nombre (si pas toutes) d'alternatives raisonnables et proposer la voie réactionnelle la plus probable.

Somme toute, l'« étude » et la « mise en œuvre » de la chimie organique ressemblent fort à l'apprentissage et au parler d'une langue. Vous avez besoin du vocabulaire (c'est-à-dire des réactions) pour être capable d'employer les mots adéquats, mais il vous faut aussi connaître la grammaire (c'est-à-dire les mécanismes) pour être capable de converser intelligemment. Aucun de ces deux domaines considérés isolément ne peut conférer une connaissance ni une compréhension complètes d'un processus chimique, mais associés ils apportent un mode performant de communication, de rationalisation et d'analyse prédictive.

Avant de commencer notre étude des principes de la chimie organique, passons en revue quelques notions fondamentales concernant la liaison chimique. Ces concepts nous seront fort utiles pour comprendre et prévoir la réactivité chimique ainsi que les propriétés physiques des molécules organiques.





1-2 Les forces de Coulomb : une vue simplifiée de la liaison

Les liaisons entre les atomes sont responsables de leur cohésion au sein d'une molécule. Mais pourquoi y a-t-il des liaisons ? Deux atomes ne forment une liaison que si leur interaction est favorable du point de vue énergétique, c'est-à-dire si de l'énergie — par exemple, de la chaleur — est libérée lors de la formation de ladite liaison. Réciproquement, la rupture d'une telle liaison nécessite l'apport d'une quantité identique d'énergie.

Les deux causes principales de cette libération d'énergie associée à la formation d'une liaison découlent de deux lois fondamentales de la physique :

1. Des charges de signes opposés s'attirent mutuellement (les électrons sont attirés par les protons) ;
2. Des charges de même signe se repoussent (les électrons se dispersent dans l'espace).

Les liaisons résultent de l'attraction coulombienne et d'un échange d'électrons

Chaque atome est constitué d'un noyau contenant des particules électriquement neutres ou neutrons ainsi que des protons chargés positivement. Tout autour du noyau se trouvent des électrons chargés négativement, en nombre identique à celui des protons, de sorte que la charge nette de l'atome est égale à zéro. Lorsque deux atomes se rapprochent, le noyau positif du premier attire les électrons du second ; de même, le noyau du second atome attire les électrons du premier. Il en résulte une cohésion des deux noyaux grâce aux électrons qui sont localisés entre eux. Ce type de liaison est décrit par la **loi de Coulomb*** : des charges opposées s'attirent mutuellement avec une force inversement proportionnelle au carré de la distance qui sépare les centres des charges.

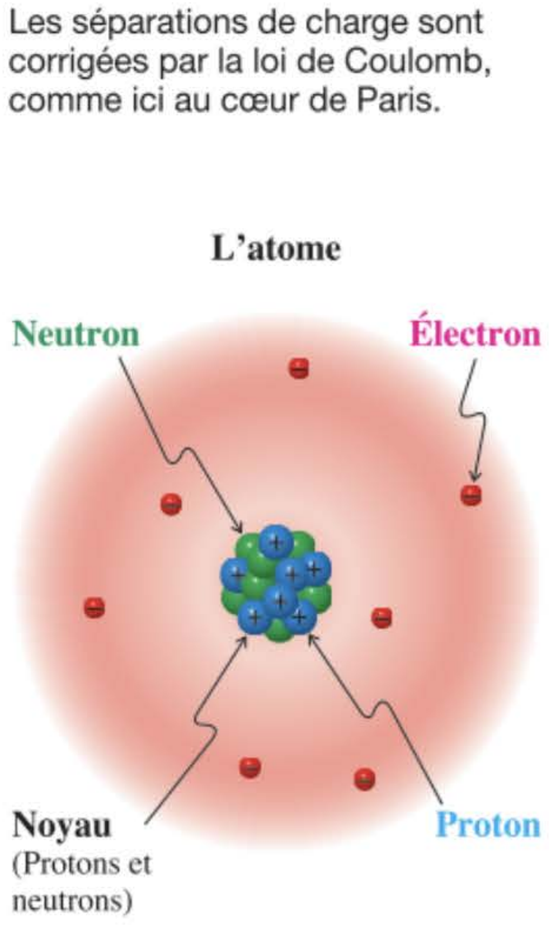
Loi de Coulomb

$$\text{Force d'attraction} = \text{constante} \times \frac{\text{charge}\,(+) \times \text{charge}(-)}{\text{distance}^2}$$

Cette force attractive se traduit par une libération d'énergie lorsque les atomes neutres sont amenés à se rapprocher l'un de l'autre. Cette énergie est appelée l'**énergie de la liaison**.



Les séparations de charge sont corrigées par la loi de Coulomb, comme ici au cœur de Paris.



* Lieutenant-Colonel Charles Augustin de Coulomb, 1736–1806, Inspecteur-Général de l'Université de Paris.

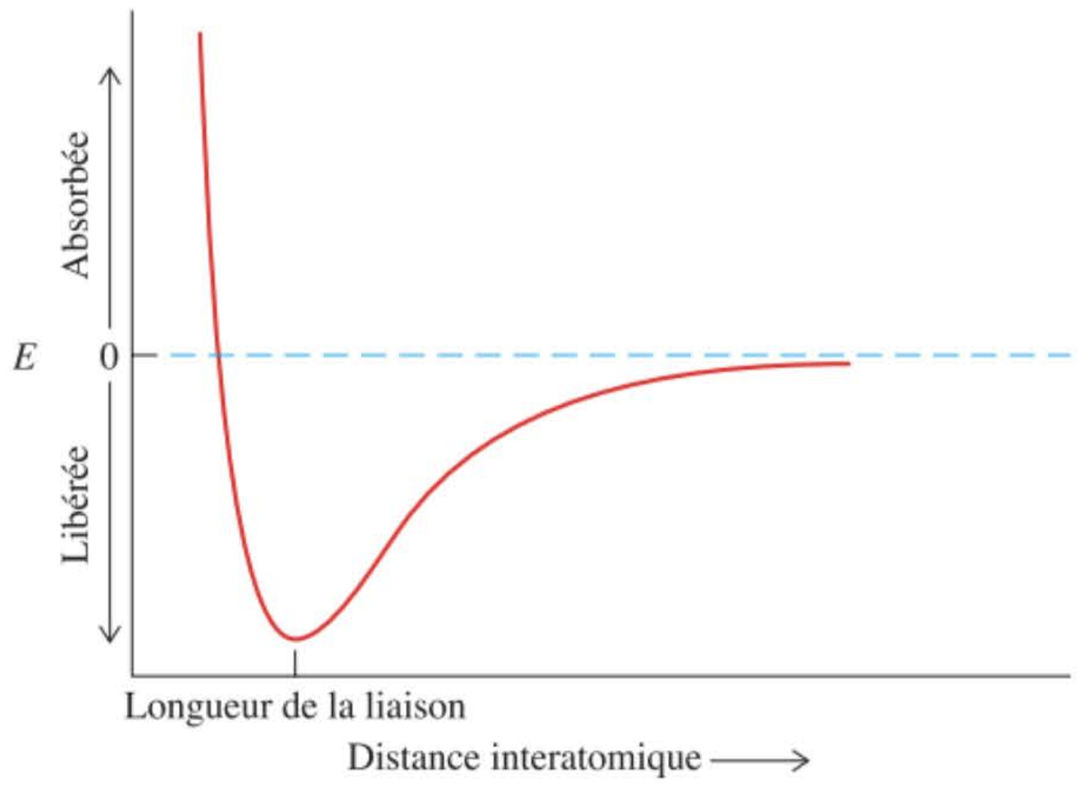


Figure 1-1 La variation d'énergie *E* résultant du rapprochement de deux atomes. Lorsque ceux-ci sont séparés par une distance correspondant à ce que l'on appelle « longueur de la liaison », le lien maximal est réalisé.

Lorsque les atomes atteignent une certaine proximité, on assiste à une cessation de la libération d'énergie. La distance entre les deux noyaux, à ce moment, est appelée la **longueur de la liaison** (figure 1.1). Si on rapproche davantage les deux atomes l'un de l'autre, on observe une *augmentation* prononcée du niveau d'énergie. Pourquoi ? Au même titre que des charges opposées s'attirent, des charges identiques se repoussent. Si les atomes se trouvent trop proches l'un de l'autre, on assiste à la fois à des répulsions d'électrons à électrons et de noyau à noyau avec des forces qui sont plus importantes que la force d'attraction initiale. Lorsque les noyaux se situent à une distance appropriée correspondant à la longueur de la liaison, les électrons sont dispersés tout autour des deux noyaux en question, de sorte que les forces attractives et répulsives se compensent pour réaliser une liaison optimale. Le contenu énergétique du système biatomique atteint alors son niveau minimal, ce qui constitue la situation la plus stable (figure 1.2).

Comme autre possibilité dans ce type de liaison, il existe le cas du transfert complet d'un électron d'un atome vers l'autre. Il en résulte l'apparition de deux *ions* chargés : un ion chargé positivement, c'est-à-dire un *cation,* et un ion chargé négativement, à savoir un *anion* (figure 1.3). À nouveau, la liaison formée résulte d'une attraction purement coulombienne, mais cette fois entre deux ions.

Les modèles de liaisons coulombiennes avec des charges attractives et répulsives des figures 1.2 et 1.3 sont des représentations très simplifiées des interactions justifiant la liaison d'atomes. Quoi qu'il en soit, ces modèles permettent d'expliquer bon nombre de propriétés des molécules organiques.

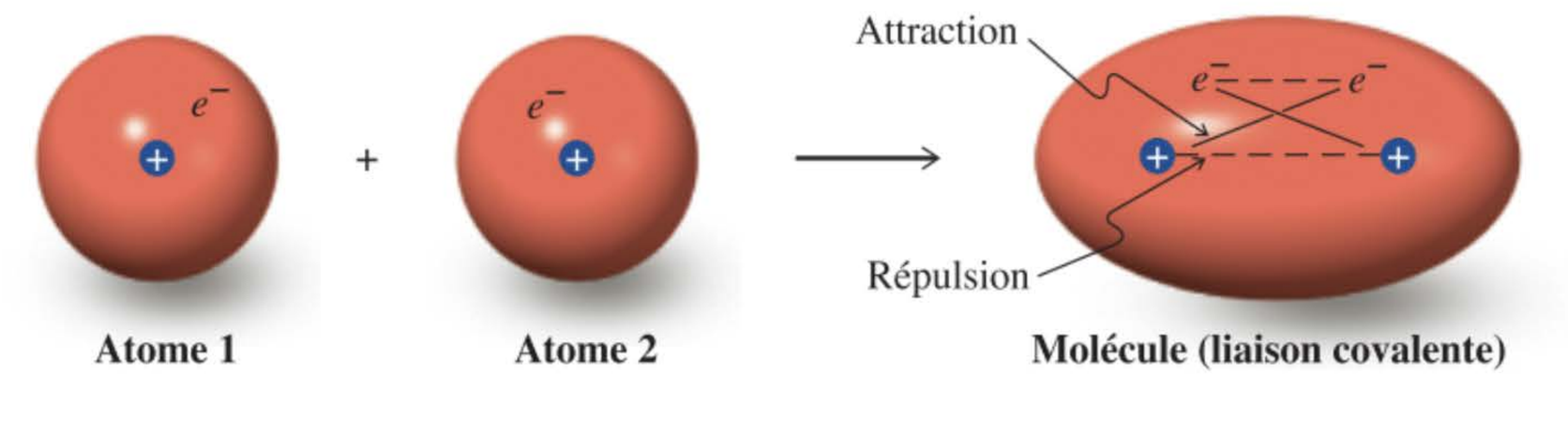


Figure 1-2 Liaison covalente. Forces d'attraction (traits pleins) et de répulsion (traits hachurés) apparaissant lors de la liaison de deux atomes. Les grands cercles délimitent les zones spatiales où les électrons (qui entourent le noyau) sont présents. Les petits cercles contenant le signe positif représentent le noyau.

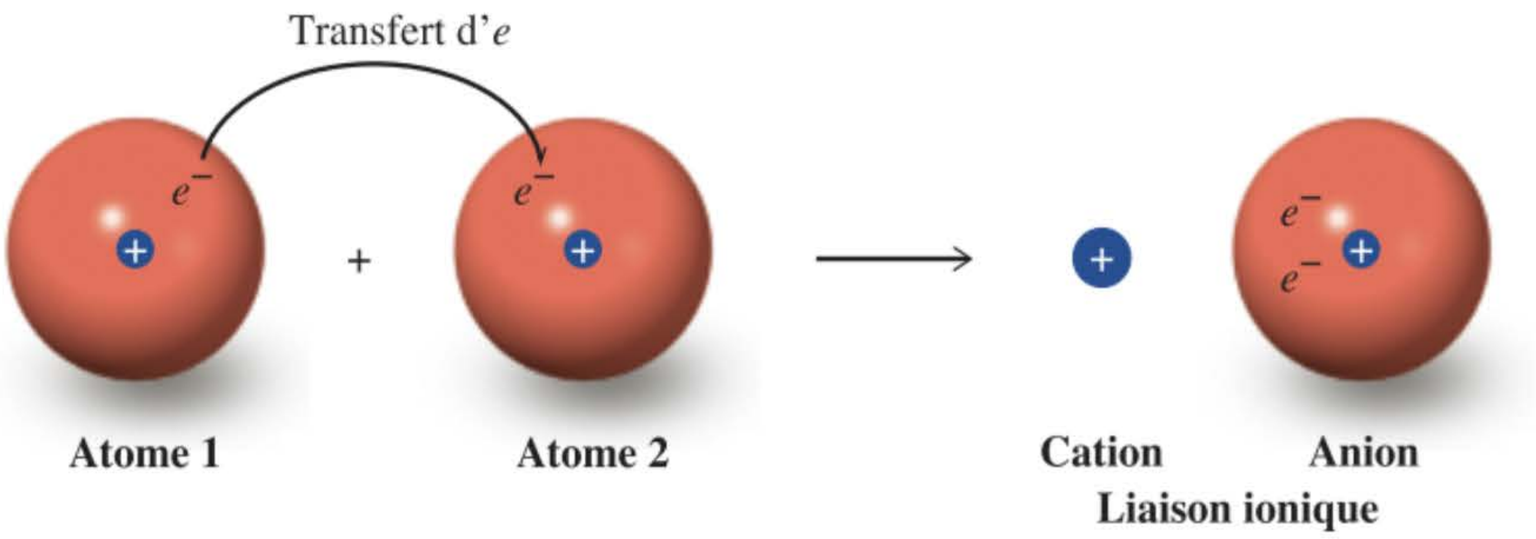


Figure 1-3 Liaison ionique. Le transfert complet d'un électron d'un atome 1 vers un atome 2 constitue un autre type de liaison, à la suite de la création de deux ions dont les charges opposées s'attirent mutuellement.

1-3 Liaisons ioniques et covalentes : la règle de l'octet

Nous avons vu que l'attraction entre des entités chargées négativement et positivement est un critère pour assurer une liaison. Comment faut-il comprendre cette notion dans le cas des molécules réelles ?

Les interactions entre les atomes dans les molécules organiques peuvent être expliquées par deux types extrêmes de liaisons :

1. Une **liaison covalente** résulte de la mise en commun d'électrons (comme le montre la figure 1.2).
2. Une **liaison ionique** est fondée sur l'attraction électrostatique de deux ions dont les charges sont opposées (comme le montre la figure 1.3).

Néanmoins, on verra que de nombreux atomes se lient au carbone d'une manière qui ne correspond pas aux deux cas extrêmes cités ci-dessus : certaines liaisons ioniques présentent un caractère covalent et certaines liaisons covalentes présentent un caractère ionique (c'est-à-dire qu'elles sont polarisées).

Quels sont les facteurs qui justifient l'existence de ces deux types de liaisons ? Pour répondre à cette question, il faut revenir à l'atome et à sa composition. Il est tout d'abord nécessaire de considérer le tableau périodique des éléments et d'examiner comment le remplissage électronique desdits éléments évolue en fonction de leur numéro atomique croissant.

Le tableau périodique sous-tend la règle de l'octet

Le tableau périodique partiel repris dans le tableau 1.1 énumère les éléments les plus couramment rencontrés au sein des molécules organiques : le carbone (C), l'hydrogène (H), l'oxygène (O), l'azote (N), le soufre (S), le chlore (Cl), le brome (Br) et l'iode (I). Certains réactifs, indispensables en synthèse organique et fréquemment employés, contiennent des éléments tels que le lithium (Li), le magnésium (Mg), le bore (B) et le phosphore (P). (Si vous n'êtes pas familiarisés avec ces éléments, vous devrez mémoriser le tableau 1.1.)

Les éléments du tableau périodique sont classés selon l'ordre croissant de leur numéro atomique, c'est-à-dire de leur charge nucléaire (nombre de protons), qui est aussi égal à leur nombre d'électrons. Ce numéro augmente d'une unité d'élément à élément. Un nombre défini d'électrons occupe chaque niveau d'énergie ou « couche », dont la capacité d'hébergement est bien définie. Par exemple, la première couche peut accueillir deux électrons, la deuxième huit et la troisième dix-huit. L'hélium, avec deux électrons dans sa couche électronique, ainsi que les autres gaz nobles, avec huit électrons (qu'on appelle des **octets**) dans leurs couches les plus externes, sont tout particulièrement stables. Cette catégorie d'éléments est caractérisée par une réactivité chimique quasi nulle. Tous les autres éléments, dont le carbone (voir dans la marge) ne possèdent pas d'octets dans leurs couches électroniques externes. *Ceux-ci auront tendance à former des molécules de manière à obtenir un octet dans leur couche externe, bref à atteindre une configuration électronique de type gaz noble.* Dans les deux paragraphes suivants, nous décrirons deux cas-limites qui permettent d'atteindre cet objectif : la formation de liaisons ioniques pures ou de liaisons covalentes pures.

L'atome de carbone

Première couche remplie

$C^{2,4}$

Deuxième couche non remplie complètement : quatre électrons de valence

Exercice 1-1

(a) Redessiner la figure 1.1 dans le cas d'une liaison plus faible que celle qui y est représentée ; **(b)** reproduire le tableau 1.1 par pure mémoire.

Tableau 1-1 Tableau périodique partiel

Période						Halogènes	Gaz nobles
Première	H^{1}						He^{2}
Deuxième	$Li^{2,1}$	$Be^{2,2}$	$B^{2,3}$	$C^{2,4}$	$N^{2,5}$	$O^{2,6}$	$F^{2,7}$	$Ne^{2,8}$
Troisième	$Na^{2,8,1}$	$Mg^{2,8,2}$	$Al^{2,8,3}$	$Si^{2,8,4}$	$P^{2,8,5}$	$S^{2,8,6}$	$Cl^{2,8,7}$	$Ar^{2,8,8}$
Quatrième	$K^{2,8,8,1}$						$Br^{2,8,18,7}$	$Kr^{2,8,18,8}$
Cinquième							$I^{2,8,18,18,7}$	$Xe^{2,8,18,18,8}$

Note: Les exposants indiquent le nombre d'électrons présents dans chaque niveau principal de l'atome.

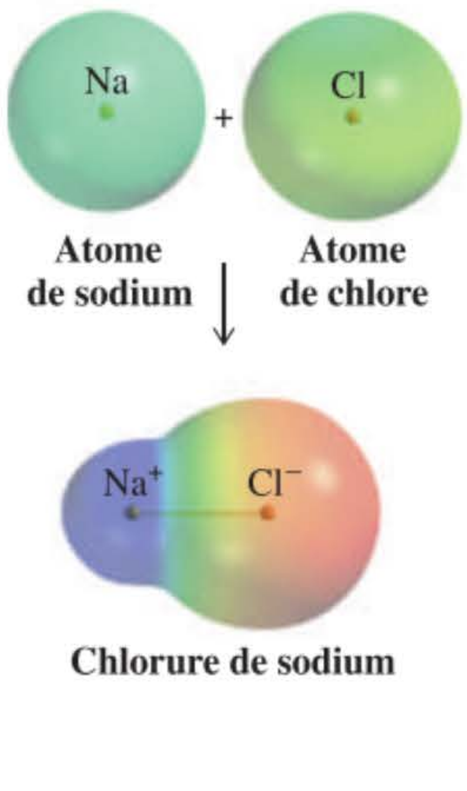
Dans les liaisons ioniques pures, les octets d'électrons résultent d'un transfert de ceux-ci

Le sodium (Na), un métal réactionnel, réagit avec le chlore, un gaz tout aussi réactionnel, de manière violente et engendre une substance stable : le chlorure de sodium. De même, le sodium réagit avec le fluor (F), le brome ou l'iode pour former les sels correspondants, réactions que réalisent également d'autres métaux alcalins, tels le lithium et le potassium (K). Ces transformations se produisent parce que les deux partenaires de la réaction acquièrent le caractère d'un gaz noble grâce au *transfert d'électrons de la couche externe,* qu'on appelle des **électrons de valence**, des métaux alcalins (du côté gauche du tableau périodique) aux halogènes (du côté droit).

Voyons ce que tout ceci implique en ce qui concerne la liaison ionique d'un sel tel que le chlorure de sodium. Pourquoi l'interaction est-elle favorable du point de vue énergétique ? Il faut tout d'abord considérer que le fait d'arracher un électron à un atome consomme de l'énergie. Cette énergie est le **potentiel d'ionisation** (PI) dudit atome. Dans le cas du sodium gazeux, l'énergie d'ionisation s'élève à 498 kJ mol^{-1}*. D'autre part, de l'énergie peut être libérée lorsqu'un électron est absorbé par un atome. Pour le chlore, cette énergie, qu'on appelle son **électroaffinité** (EA), vaut -347 kJ mol^{-1}. Ces deux processus se traduisent par le transfert d'un électron du sodium vers le chlore. Conjointement, ils requièrent un *apport* net d'énergie s'élevant à $498 - 347 = 151$ kJ mol^{-1}.

$[Na^{2,8,1} \xrightarrow{-1\ e} [Na^{2,8}]^+$	$IP = 498$ kJ mol^{-1}
Cation sodium	**Apport d'énergie à fournir**
(Configuration du néon)	
$Cl^{2,8,7} \xrightarrow{+1\ e} [Cl^{2,8,8}]^-$	$EA = -347$ kJ mol^{-1}
Anion chlorure	**Énergie libérée**
(Configuration de l'argon)	
$Na + Cl \longrightarrow Na^+ + Cl^-$	Total = 151 kJ mol^{-1}

Pourquoi, dès lors, les atomes se convertissent-ils si promptement en NaCl ? La raison est l'attraction électrostatique qui s'exerce entre eux, laquelle rassemble ceux-ci sous forme d'une liaison ionique. À la distance interatomique la plus favorable [soit ici environ $2{,}8 \times 10^{-10}$ m en phase gazeuse], une telle attraction libère près de 502 kJ mol^{-1} (cf. figure 1.1). Ce dégagement d'énergie est suffisant pour rendre la réaction du sodium avec le chlore hautement favorable du point de vue énergétique ; il représente, en l'occurrence, $+151 - 502 = -351$ kJ mol^{-1}.



Formation des liaisons ioniques par transfert d'électrons

$Na^{2,8,1} + Cl^{2,8,7} \longrightarrow [Na^{2,8}]^+ [Cl^{2,8,8}]^-$, c'est-à-dire NaCl ($-351$ kJ mol^{-1})

Afin d'acquérir une couche électronique favorable, plus d'un électron peuvent de la sorte être transférés (ou acceptés). Ainsi, par exemple, le magnésium possède deux électrons dans sa couche de valence. Leur transfert vers un accepteur approprié engendre le cation correspondant qui est doublement chargé avec une structure isoélectronique du néon. C'est ainsi que se forment les liaisons ioniques des sels typiques.

On fait actuellement souvent appel à des contours de potentiel électrostatique pour représenter la manière dont les charges se (re)distribuent au sein des molécules. Ces contours, qui sont dessinés à l'aide d'ordinateurs, ne font pas que montrer l'allure du « nuage électronique » de la molécule. Des couleurs y sont en effet adjointes, lesquelles donnent une idée des déviations par rapport à la neutralité de charge. Un excès de densité électronique, par exemple une charge négative, est représenté par des couleurs allant vers le rouge. Par contre, une diminution de la densité électronique, ce qui peut en définitive correspondre à une charge positive, sera représentée par des teintes bleutées. Les régions caractérisées par une charge neutre sont indiquées en vert. La réaction d'un atome de sodium avec un atome de chlore aboutissant à Na^+Cl^- est illustrée de la sorte dans la marge. Dans le produit obtenu, Na^+ est en bleu, tandis que Cl^- est en rouge.

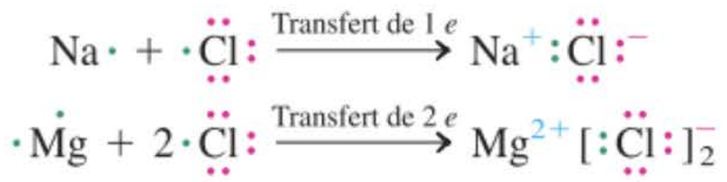
* Dans ce livre, on fera usage, pour exprimer l'énergie, des unités SI (Système International), en l'occurrence ici des kJ mol^{-1} où mol symbolise la mole et où kJ représente des kilojoules. Un joule (J) est l'énergie qu'il faut fournir pour accélérer, chaque seconde, 1 kilogramme de 1 mètre par seconde (kg m^2 s^{-2}). Le joule peut être considéré comme l'équivalent mécanique de la chaleur. Une kilocalorie (kcal) est l'énergie nécessaire pour augmenter de 1°C 1 kilogramme d'eau. Facteur de conversion : 1 kJ = 0,239 kcal.

Une manière plus commode de décrire les électrons de valence consiste à les représenter par des points autour du symbole de l'élément. Dans ce cas, les lettres symbolisent le noyau et tous les électrons des couches internes, le tout étant appelé la **configuration du cœur** de l'élément.

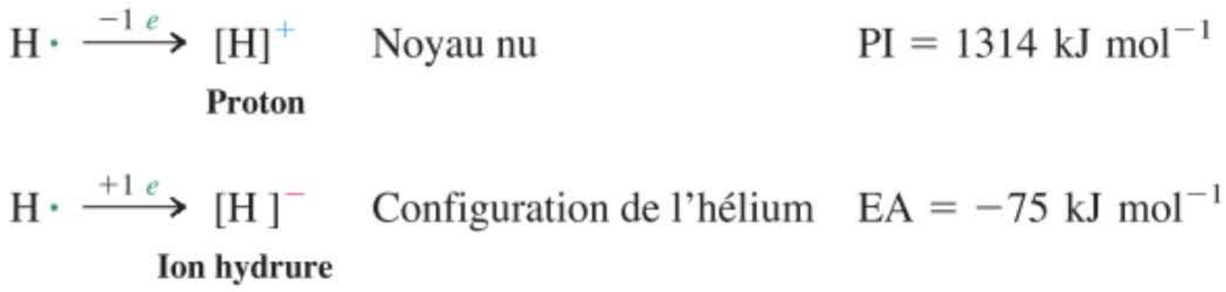
Électrons de valence sous forme de points



Représentation électronique de sels à l'aide de points



L'atome d'hydrogène peut, soit perdre un électron pour devenir un noyau nu, le **proton**, soit accepter un électron pour former l'**ion hydrure,** $[H:]^-$, qui a la même configuration que l'hélium. De fait, les hydrures de lithium, de sodium et de potassium (Li^+H^-, Na^+H^- et K^+H) sont des réactifs couramment employés.

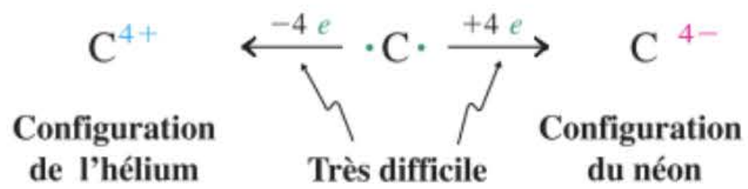


Exercice 1-2

Donner la représentation électronique par points des composés ioniques LiBr, Na_2O, BeF_2, $AlCl_3$ et MgS.

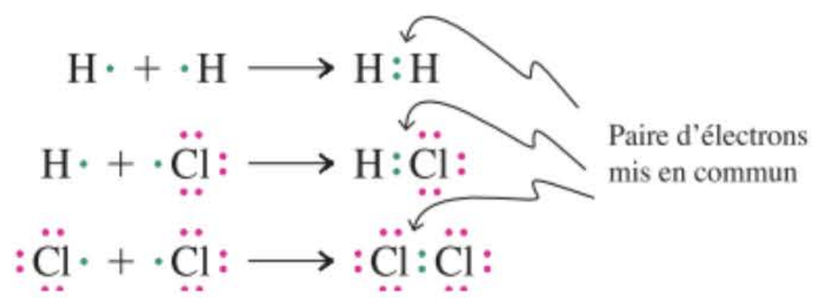
Dans les liaisons covalentes, les octets d'électrons se forment grâce au partage mutuel de ceux-ci

La formation de liaisons ioniques entre deux éléments identiques est difficile parce que le transfert d'électron qu'elles impliquent est en général extrêmement peu favorable. Ainsi, par exemple, dans le cas de H_2, la formation de H^+H^- nécessiterait un apport énergétique de plus de 1255 kJ mol^{-1}. Pour la même raison, aucune des molécules biatomiques d'halogènes, F_2, Cl_2, Br_2 et I_2, ne possède de liaison ionique. La valeur élevée du PI de l'hydrogène empêche également les liaisons des halogénures d'hydrogène d'être purement ioniques. Pour les éléments situés plus au centre du tableau périodique, la formation de liaisons ioniques est inconcevable parce qu'il devient de plus en plus difficile de donner ou d'accepter suffisamment d'électrons pour atteindre la configuration d'un gaz noble. Tel est le cas du carbone. Cet élément devrait se défaire de quatre électrons pour réaliser la configuration électronique de l'hélium ou bien accepter quatre électrons pour devenir électroniquement comparable au néon. Les charges élevées qui apparaîtraient ainsi impliquent que ces processus soient énergétiquement très défavorisés.



Dans de tels cas, on assiste plutôt à la formation d'une **liaison covalente**: les éléments *mettent en commun* des électrons de manière à ce que chacun devienne isoélectronique d'un gaz noble. Comme molécules caractéristiques d'un tel partage, on citera H_2 et HCl. Dans HCl, l'atome de chlore réalise une structure de type octet en mettant un de ses électrons de valence en commun avec l'électron de l'hydrogène. De même, la molécule de chlore, Cl_2, est diatomique parce que chacun des atomes constitutifs réalise l'octet par partage de deux électrons. De telles liaisons sont appelées des **liaisons covalentes simples.**

Représentation électronique des liaisons covalentes à l'aide de points



Comme le carbone possède quatre électrons dans sa couche de valence, il lui faudra partager quatre électrons grâce à quatre liaisons simples pour atteindre la configuration du néon, ce qui se réalise dans le méthane. L'azote, avec ses cinq électrons de valence, devra en partager trois, comme dans l'ammoniac tandis que l'oxygène, avec six électrons de valence, ne devra en partager que deux, comme cela se trouve réalisé dans la molécule d'eau.



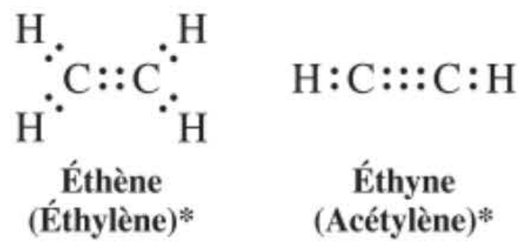
Méthane **Ammoniac** **Eau**

Un atome peut également fournir à lui seul les deux électrons nécessaires à la liaison covalente. C'est ce qui se passe lorsqu'un proton s'accole à l'ammoniac, donnant ainsi lieu à la formation de l'ion NH_4^+, ou à l'eau, aboutissant alors à H_3O^+.



Ion ammonium **Ion Hydronium**

Outre les liaisons à deux électrons (**liaisons simples**), les atomes peuvent former des liaisons à quatre électrons (**liaisons doubles**) et à six électrons (**liaisons triples**) en vue d'acquérir des configurations de gaz nobles. Une telle situation d'atomes qui mettent en commun plus d'une paire électronique se retrouve dans l'éthène et l'éthyne.



Éthène (Éthylène)* **Éthyne (Acétylène)***

Les représentations ci-dessus, avec des paires de points électroniques en guise de liaisons, sont en fait appelées des **structures de Lewis****. Les règles générales de ces formulations seront détaillées dans le paragraphe 1.4.

Exercice 1-3

Écrire la structure électronique, à l'aide de points, des entités suivantes : F_2, CF_4, CH_2Cl_2, PH_3, BrI, OH^-, NH_2^- et CH_3^-. (Si la question se pose, le premier élément se trouve au centre de la molécule.) Assurez-vous que tous les atomes présentent une structure électronique de type gaz noble.

Dans la plupart des liaisons organiques, les électrons ne sont pas symétriquement partagés : liaisons covalentes polaires

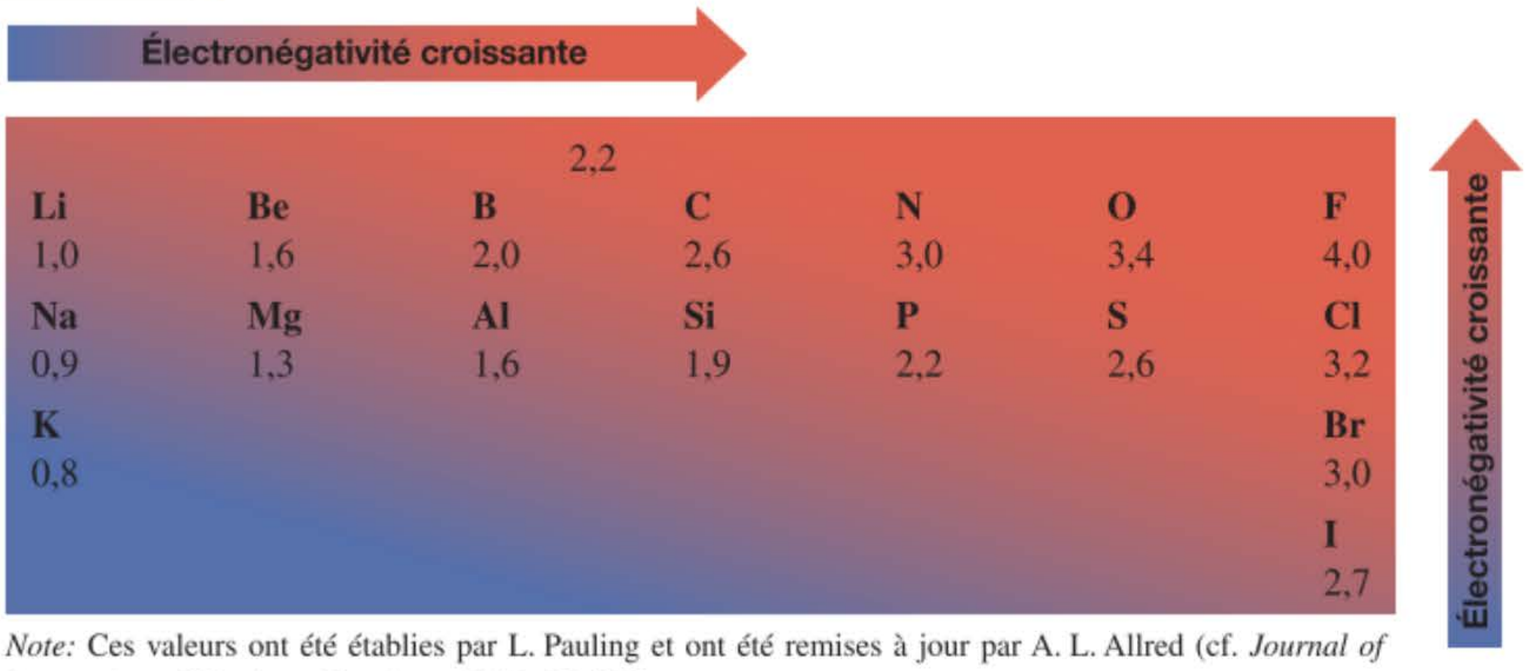
Les deux paragraphes précédents avaient trait aux deux situations extrêmes qui permettent aux atomes de réaliser une liaison tout en atteignant une configuration de gaz noble : la liaison ionique pure et la liaison covalente pure. En réalité, la plupart des liaisons sont d'un type qui se situe entre ces deux extrêmes : on parle de liaisons **covalentes polaires**. Ainsi, les liaisons ioniques dans la plupart des sels présentent un certain caractère covalent ; inversement, les liaisons covalentes contractées par le carbone ont souvent un caractère ionique ou polaire. On se rappellera (paragraphe 1.2) que c'est à la fois la

---

* En ce qui concerne l'appellation des molécules, on indiquera toujours en premier lieu leur nom systématique (dont les règles seront introduites dans le paragraphe 2.5) puis, entre parenthèses, leur nom qualifié de trivial dont l'usage est resté courant.

** Professeur Gilbert N. Lewis, 1875-1946, Université de Californie, Berkeley.

Tableau 1-2 Électronégativités de quelques éléments



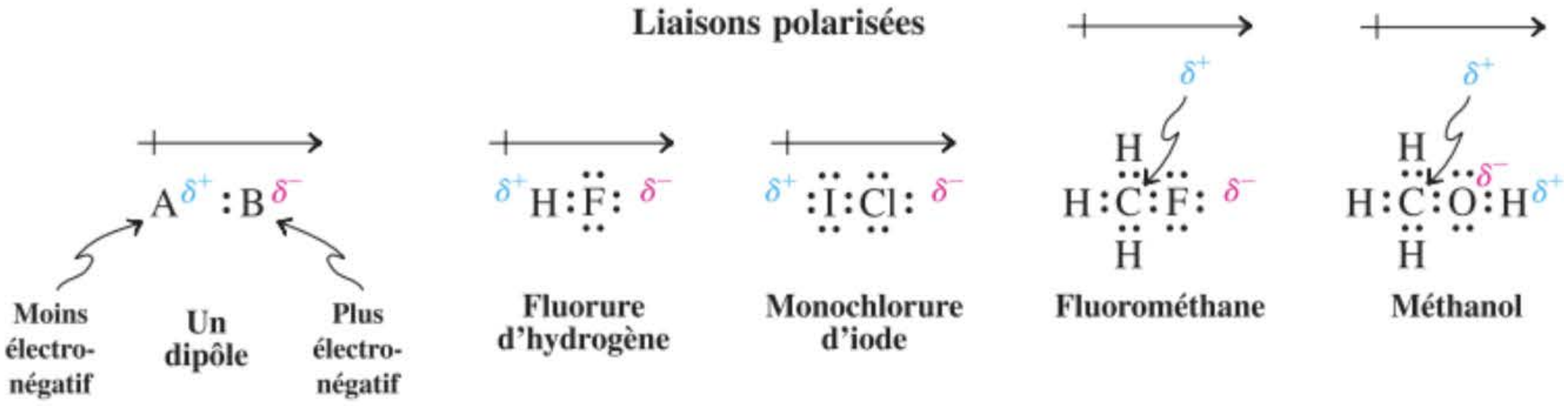
Note: Ces valeurs ont été établies par L. Pauling et ont été remises à jour par A. L. Allred (cf. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry,* 1961, *17,* 215).

mise en commun d'électrons *et* l'attraction coulombienne qui contribuent à la stabilité d'une liaison. Quelle est la polarité des liaisons covalentes polaires et quelle est la direction du vecteur de polarité ?

Pour répondre à ces questions, il faut prendre en considération le tableau périodique et garder à l'esprit le fait que la charge nucléaire positive des éléments augmente de gauche à droite. C'est pourquoi, les éléments situés à gauche dans le tableau périodique sont souvent qualifiés d'**électropositifs,** électrodonneurs ou « électrorépulsifs », parce que leurs électrons sont moins retenus par le noyau en comparaison de ce qui prévaut pour les éléments de droite. Ces derniers sont, de ce fait, qualifiés d'**électronégatifs,** électroaccepteurs ou « électroattracteurs ». Le tableau 1.2 donne, selon une échelle arbitraire, les électronégativités relatives de certains éléments. Sur cette échelle, le fluor, qui est l'élément le plus électronégatif d'entre eux, affiche la valeur 4.

L'examen du tableau 1.2 permet de comprendre aisément pourquoi les liaisons les plus ioniques (les moins covalentes) se rencontrent avec des éléments situés aux deux extrémités (par ex., les sels des métaux alcalins, tel le chlorure de sodium). D'autre part, les liaisons covalentes les plus pures sont formées entre des atomes de même électronégativité (c'est-à-dire des éléments identiques, comme dans H_2, N_2, O_2, F_2 et ainsi de suite, ainsi que dans le cas des liaisons carbone-carbone). Quoi qu'il en soit, la plupart des liaisons covalentes concernent des atomes d'électronégativités différentes, ce qui se traduit par leur **polarisation**. La polarisation d'une liaison est la conséquence du déplacement du centre de densité électronique depuis le milieu de la liaison vers l'atome le plus électronégatif. Ceci est indiqué d'une manière tout à fait qualitative en plaçant une charge positive partielle (δ^+), ainsi qu'une charge négative partielle (δ^-), respectivement sur les atomes moins ou plus électronégatifs. Plus la différence des électronégativités est grande, plus la séparation des charges sera importante. En guise de règle empirique, on retiendra que des différences d'électronégativités se situant dans la fourchette 0,3 – 2,0 unités indiquent que les liaisons sont covalentes polaires. Les valeurs inférieures correspondent typiquement à des liaisons covalentes pures et les valeurs supérieures caractérisent des liaisons ioniques pures.

La séparation de charges opposées est ce que l'on appelle un **dipôle** électrique, lequel est symbolisé par une flèche dont l'extrémité non pointue est surchargée d'un petit trait perpendiculaire et qui est dirigée du positif vers le négatif. Une liaison polarisée peut être la cause de la polarité d'une molécule considérée dans son ensemble, comme c'est le cas pour HF, HCl et CH_3F.

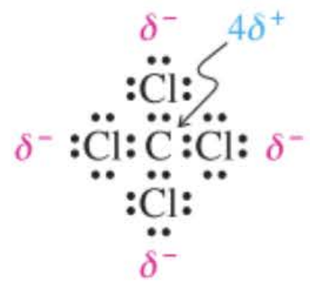


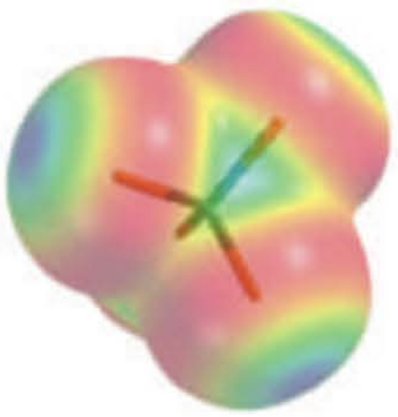
Dans le cas de structures symétriques, par contre, les polarisations des liaisons individuelles peuvent se compenser mutuellement, ce qui entraîne une polarité globale nulle pour de telles molécules, comme, par exemple, CO_2 et CCl_4 (voir dans la marge, page suivante). Pour savoir si une molécule est polaire, il nous faut donc connaître la configuration spatiale de celle-ci, parce que la polarité globale résulte de la somme vectorielle des dipôles relatifs aux diverses liaisons.

Les molécules peuvent avoir des liaisons polaires tout en étant globalement apolaires



Dioxyde de carbone





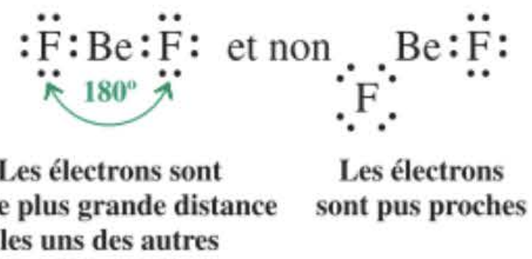
Tétrachlorométhane

Les contours de potentiel électrostatique apparaissant dans la marge illustrent clairement la polarisation qui existe dans CO_2 et CCl_4, puisqu'on y voit chaque fois l'atome de carbone en bleuté, alors que les atomes qui y sont attachés, plus électronégatifs, sont plutôt rouges. En outre, il est aisé de comprendre comment la géométrie de chacune de ces molécules les rend globalement non polaires. Deux précautions s'imposent lorsqu'on examine de tels contours de potentiel électrostatique : (1) L'échelle de sensibilité de variabilité des couleurs peut varier. Ainsi, la différentiation a été rendue beaucoup plus marquée dans le cas des molécules présentées dans la marge, car les charges ne sont que partielles, en comparaison avec NaCl à la page 8, où les atomes portent des charges entières. De ce fait, comparer des contours de potentiel électrostatique d'un ensemble de molécules à ceux d'un autre, fort différent du point de vue électronique, peut prêter à confusion. La plupart des structures organiques qui seront présentées dans ce livre auront des contours réalisés à une échelle comparable, sauf si une mention signale une différence. (2) En raison de la manière dont le potentiel est calculé en chaque point, celui-ci inclura des contributions en provenance de tous les noyaux et électrons situés à proximité immédiate. En conséquence, les couleurs des régions spatiales entourant les noyaux individuels ne sont pas uniformes.

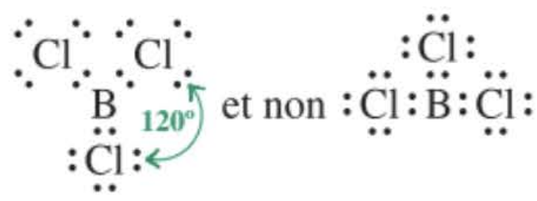
La répulsion des électrons régit la configuration des molécules

Le phénomène de répulsion des électrons (tant liants que non liants) pousse les molécules à adopter une configuration telle que cette répulsion soit minimale. Dans le cas d'espèces diatomiques, comme H_2 ou LiH, il n'y a qu'une liaison et qu'un arrangement possible des deux atomes. Par contre, le fluorure de béryllium, BeF_2, est une espèce triatomique. Cette molécule sera-t-elle coudée ou linéaire ? La répulsion électronique minimale se trouve réalisée dans une structure linéaire*, parce que les électrons des liaisons de même que les électrons libres sont placés aussi loin que possible l'un de l'autre, à 180°. On s'attend également à une configuration linéaire pour les autres dérivés du béryllium, de même que pour les autres éléments de la même colonne du tableau périodique.

BeF_2 est linéaire

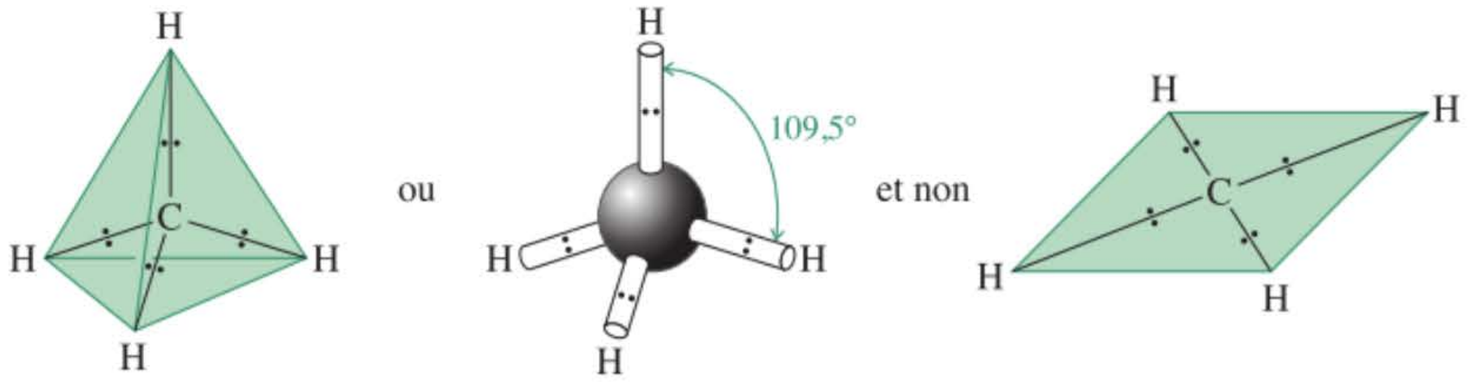


BCl_3 est trigonal



Dans le trichlorure de bore, les trois électrons de valence du bore permettent de former des liaisons covalentes avec trois atomes de chlore. La répulsion des électrons impose la réalisation d'un arrangement **trigonal** régulier, c'est-à-dire que les trois atomes de chlore se trouvent aux sommets d'un triangle équilatéral, au centre duquel est situé le bore. Ainsi, les paires électroniques des liaisons ainsi que les paires libres des atomes de chlore sont à une distance maximale les unes des autres, c'est-à-dire à 120°. Les autres dérivés du bore et les composés analogues avec d'autres éléments de la même colonne du tableau périodique vont normalement à nouveau adopter des structures trigonales.

Si on applique ce raisonnement au carbone, on peut comprendre que le méthane, CH_4, doit être **tétraédrique** : le meilleur arrangement, pour minimiser les répulsions électroniques, se trouve réalisé lorsque les quatre valences pointent vers les sommets d'un tétraèdre.



Cette méthode de détermination de la configuration d'une molécule basée sur le souci de minimiser la répulsion mutuelle des paires électroniques est appelée la théorie de la *répulsion des paires d'électrons de la couche de valence* ou théorie RPECV. Il est à noter qu'on représente souvent des molécules telles que BCl_3 et CH_4 comme si celles-ci étaient coplanaires avec des liaisons à 90°. *Un*

* Ceci n'est vrai que pour l'état gazeux. À la température ordinaire, BeF_2 est un solide (on l'emploie dans les réacteurs nucléaires) qui se présente sous forme d'un réseau complexe d'atomes de Be et de F interliés et non sous l'aspect d'une structure triatomique agencée distinctement de manière linéaire.

tel graphisme n'apparaît que pour la facilité typographique. Il ne faut *pas* confondre de telles représentations avec les configurations moléculaires réelles (trigonale dans le cas de BCl_3 et tétraédrique dans le cas de CH_4).

Exercice 1-4

Montrer la polarisation des liaisons dans les molécules H_2O, SCO, SO, IBr, CH_4, $CHCl_3$, CH_2Cl_2 et CH_3Cl en faisant usage de flèches dipolaires pour indiquer le déplacement de la densité électronique. (Dans les quatre derniers exemples, placer le carbone au centre de la molécule.)

Exercice 1-5

L'ammoniac, $:NH_3$, n'est pas une molécule trigonale mais bien pyramidale à base triangulaire, avec des angles de liaisons valant 107,3°. L'eau, $H_2\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}$, n'a pas une structure linéaire mais coudée (104,5°). Pourquoi ? (**Indication** : Prendre en considération l'effet des paires électroniques libres.)

En résumé, il y a deux types extrêmes de liaisons, les liaisons ioniques et les liaisons covalentes. Ces types de liaisons sont tous deux favorables sur le plan énergétique grâce aux forces de Coulomb et à l'accession à des structures électroniques semblables à celles des gaz nobles. La plupart des liaisons sont mieux décrites par une combinaison de ces deux types : les liaisons covalentes polaires (ou covalentes ioniques). La polarité des liaisons peut donner naissance à des molécules polaires. Ceci dépend de la configuration de la molécule que l'on peut déduire facilement en arrangeant ses liaisons et ses électrons libres de manière à minimiser la répulsion électronique.

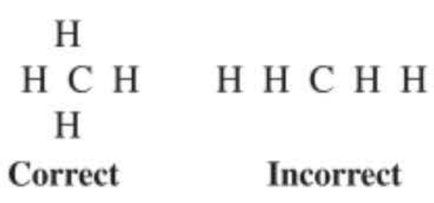
1-4 Le modèle de liaison par paire de points électroniques : structures de Lewis

Les structures de Lewis sont importantes pour prévoir, grâce à la géométrie et à la polarité, la réactivité des composés organiques. Elles seront employées constamment dans ce livre à cet effet. Dans ce paragraphe apparaissent les règles qui permettent d'écrire correctement de telles structures et de comptabiliser les électrons de valence avec précision.

Les structures de Lewis se déduisent grâce à des règles simples

La manière d'écrire correctement des structures où les électrons sont représentés par des points est très aisée, pour autant que l'on observe les règles suivantes.

Règle 1. *Dessiner le squelette de la molécule.* Par exemple, si on considère le méthane : la molécule possède quatre atomes d'hydrogène liés à un atome de carbone central.

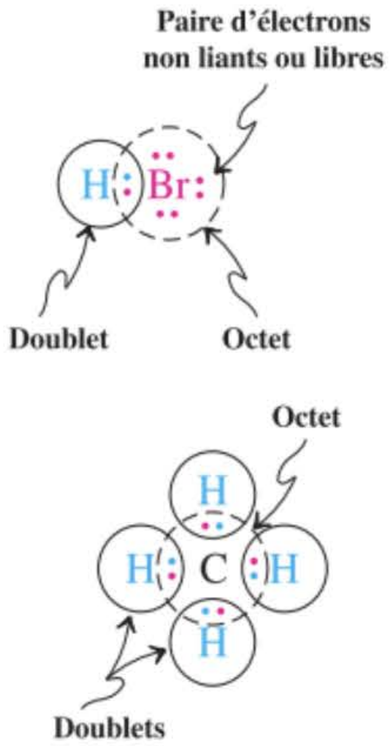


Correct **Incorrect**

Règle 2. *Compter le nombre d'électrons de valence disponibles.* Additionner tous les électrons de valence des atomes du composé. Une attention toute particulière doit être accordée aux structures chargées (anions ou cations), où le nombre approprié d'électrons doit être ajouté ou soustrait pour rendre compte des charges excédentaires.

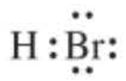
CH_4	4 H	4 × 1 électron	= 4 électrons	HBr	1 H	1 × 1 électron	= 1 électron
	1 C	1 × 4 électrons	= 4 électrons		1 Br	1 × 7 électrons	= 7 électrons
		Total	8 électrons			Total	8 électrons
H_3O^+	3 H	3 × 1 électron	= 3 électrons	NH_2^-	2 H	2 × 1 électron	= 2 électrons
	1 O	1 × 6 électrons	= 6 électrons		1 N	1 × 5 électrons	= 5 électrons
	Charge	+1	= −1 électron		Charge	−1	= +1 électron
		Total	8 électrons			Total	8 électrons

Règle 3. (La **règle de l'octet**) *Représenter chacune des liaisons covalentes par deux électrons appariés, en veillant à attribuer au plus grand nombre d'atomes possible un entourage électronique réalisant l'octet, sauf pour l'hydrogène qui ne nécessite qu'un doublet.* S'assurer que le nombre d'électrons employés soit *exactement* le nombre comptabilisé au niveau de la règle 2. Les éléments situés à droite dans le tableau périodique peuvent avoir des électrons de valence ne participant pas à des liaisons, aussi appelés « **paires électroniques libres** » ou tout simplement « **paires libres** ».

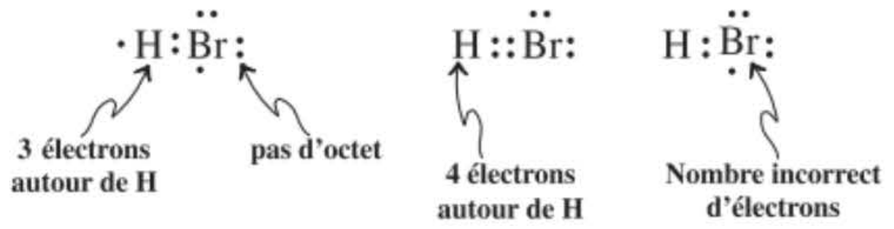


Considérons, par exemple, le bromure d'hydrogène. La paire électronique mise en commun permet à l'hydrogène d'être entouré d'un doublet et au brome de réaliser l'octet, parce que le brome possède en outre trois paires électroniques libres. Par ailleurs, dans le méthane, les quatre liaisons C–H satisfont aux besoins des hydrogènes et en même temps fournissent l'octet au carbone. Des structures de Lewis correctes et incorrectes relatives à HBr sont présentées ci-dessous à titre d'exemples.

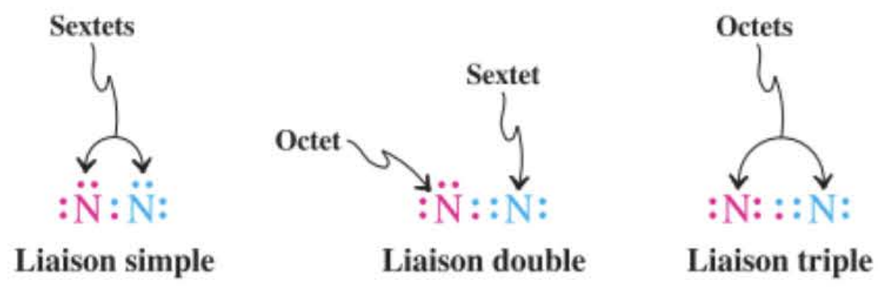
Structure de Lewis correcte



Structures de Lewis incorrectes

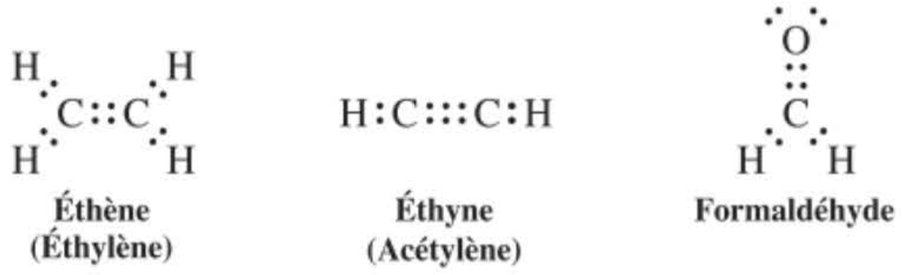


Il arrive fréquemment que le nombre d'électrons de valence soit tel que des structures avec des liaisons simples ne satisfont pas à la règle de l'octet. Dans ce cas, des liaisons doubles (deux paires électroniques partagées) ou même triples (trois paires électroniques partagées) s'avèrent nécessaires pour réaliser l'octet. La molécule d'azote, N_2, avec ses dix électrons de valence, en constitue un exemple. Une liaison simple N–N permettrait seulement aux deux atomes de réaliser un sextet d'électrons tandis qu'une liaison double doterait un seul des deux atomes d'azote d'un octet. Ce n'est que dans une structure avec liaison triple que les deux atomes obéissent à la règle de l'octet. Il existe un moyen simple pour trouver le nombre total de liaisons à attribuer dans une molécule pour que chaque atome satisfasse à la règle de l'octet (ou du doublet). En pratique, après avoir dénombré les électrons disponibles (règle 2), faites la somme de la « demande électronique » totale, c'est-à-dire deux électrons pour chaque atome d'hydrogène et huit pour chaque atome d'un autre élément. Il suffit alors de soustraire les disponibilités de la « demande » et de diviser par deux. Dans le cas de N_2, il faut 16 électrons, or il n'y en a que 10. Le nombre de liaisons est donc 3.



D'autres exemples de molécules avec des liaisons doubles ou triples sont présentés ci-après.

Structures de Lewis correctes



En pratique, voici une autre filière simple à suivre : commencez tout d'abord par connecter tous les couples d'atomes liés à l'aide de liaisons simples (c'est-à-dire par des paires d'électrons mis en commun) ; puis, si la structure comporte des électrons en surplus, vous positionnerez ceux-ci sous forme de paires électroniques libres de manière à maximiser le nombre d'octets ; et enfin, si certains atomes ne respectent pas la règle de l'octet, transformez autant de paires électroniques libres en paires d'électrons mis en commun qu'il le faut pour compléter les couches électroniques jusqu'au stade d'octet (cf. aussi les problèmes d'intégration 1.23 et 1.24).

Exercice 1-6

Écrire les structures de Lewis des molécules suivantes : HI, $CH_3CH_2CH_3$, CH_3OH, HSSH, SiO_2 (OSiO), O_2, CS_2 (SCS).

Règle 4. *Attribuer les charges aux atomes au sein de la molécule.* Chaque paire électronique libre représente deux électrons dans le décompte des électrons de valence appartenant à un atome d'une molécule tandis que chaque paire d'électrons engagés (mis en commun) dans une liaison n'en représente qu'un. Un atome est chargé si ce total est différent du nombre d'électrons de la couche externe dudit atome à l'état libre, c'est-à-dire non lié. On a donc la formule :

$$\text{Charge formelle} = \begin{pmatrix}\text{Nombre d'électrons dans la}\\ \text{couche externe de l'atome}\\ \text{considéré à l'état isolé et neutre}\end{pmatrix} - \begin{pmatrix}\text{Nombre d'électrons — non}\\ \text{impliqués dans des liaisons — présents}\\ \text{sur ledit atome au sein de la molécule}\end{pmatrix} - \frac{1}{2}\begin{pmatrix}\text{Nombre d'électrons — impliqués}\\ \text{dans des liaisons — entourant}\\ \text{ledit atome au sein de la molécule}\end{pmatrix}$$

ou simplement :

$$\textit{Charge formelle} = \textit{nombre d'électrons de valence} - \textit{nombre d'électrons impliqués dans des paires libres} - \frac{1}{2}\,\textit{nombre d'électrons assurant des liaisons}$$

Le qualificatif *formel* souligne le fait que, dans les molécules, la charge n'est pas localisée sur un seul atome mais se distribue à des degrés divers au niveau de l'entourage de celui-ci.

Ainsi, par exemple, quel est l'atome qui porte la charge positive dans l'ion hydronium ? Chaque atome d'hydrogène apporte une contribution de 1 électron de valence au niveau de la paire d'électrons mis en commun dans sa liaison avec l'oxygène. Étant donné que cette valeur est identique au nombre d'électrons dans l'atome considéré à l'état libre, la charge (formelle) de chaque hydrogène est nulle. Le dénombrement des électrons de l'oxygène dans l'ion hydronium est 2 (la paire libre) + 3 (la moitié des 6 électrons impliqués dans les liaisons) = 5. Cette valeur est inférieure d'une unité au nombre d'électrons qui sont présents dans la couche externe de l'atome libre, ce qui confère donc à cet atome une charge +1. Ainsi donc, la charge positive est attribuée à l'oxygène.



Ion hydronium

Le cation nitrosyle, NO^+, constitue un autre exemple. Dans cette molécule, l'azote est porteur d'une paire électronique libre et est triplement lié à l'atome d'oxygène. Le nombre d'électrons de valence attribués à l'azote vaut donc cinq, chiffre qui est identique au décompte relatif à l'atome libre ; dès lors, l'atome d'azote n'est pas chargé. On dénombre un nombre identique (5) d'électrons de valence sur l'oxygène. Étant donné qu'un atome d'oxygène libre doit posséder 6 électrons de valence pour être neutre, l'oxygène de NO^+ est porteur d'une charge +1. D'autres exemples de molécules chargées sont données ci-après.

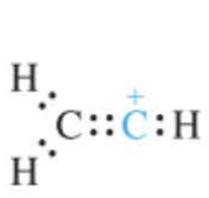


Cation nitrosyle

Structures de Lewis avec séparations de charges



Monoxyde de carbone



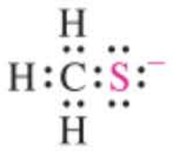
Cation éthényle (vinyle)



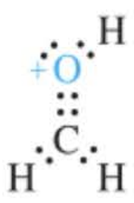
Anion méthyle



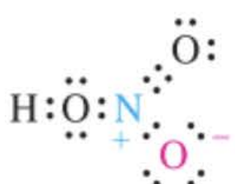
Ion ammonium



Ion Méthanethiolate



Formaldéhyde protonné



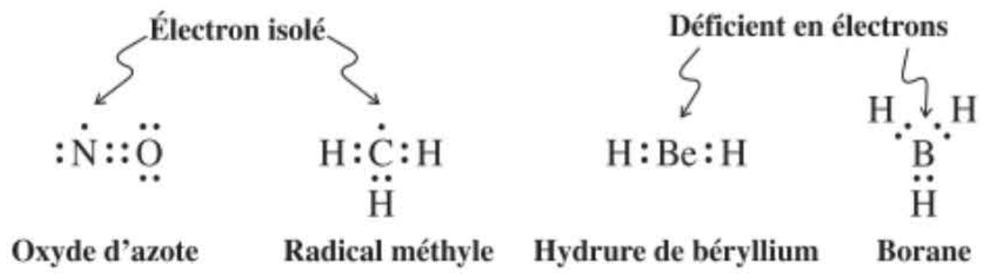
Acide nitrique

Il arrive parfois que le fait d'appliquer la règle de l'octet aboutisse, même dans les molécules neutres, à l'apparition de charges sur certains atomes. On dit, dans ce cas, que la structure de Lewis présente une **séparation de charges.** Citons, en guise d'exemple, le monoxyde de carbone, CO, ainsi que certains composés contenant des liaisons azote-oxygène, tel l'acide nitrique, HNO_3.

La règle de l'octet ne doit pas toujours être respectée

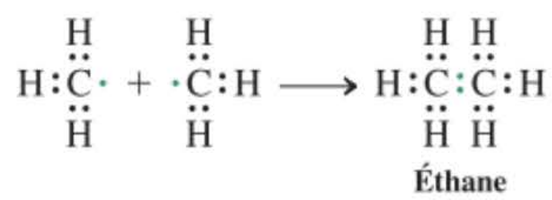
Strictement parlant, la règle de l'octet ne s'applique qu'aux éléments de la seconde période et encore uniquement si un nombre suffisant d'électrons de valence est disponible pour y satisfaire. Ainsi donc, trois exceptions doivent être prises en considération.

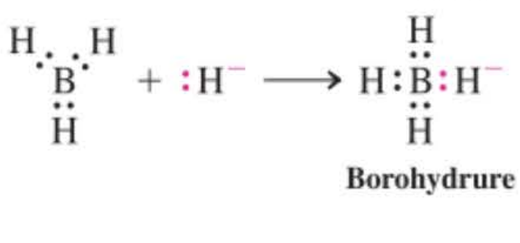
1re exception. Vous aurez remarqué que tous les exemples de structures de Lewis «correctes» présentés jusqu'ici contenaient un nombre pair d'électrons, ce qui signifie que ceux-ci pouvaient être répartis sous forme soit de liaisons soit de paires libres. Une telle distribution n'est pas possible dans le cas d'espèces présentant un nombre impair d'électrons, comme c'est le cas avec l'oxyde d'azote (NO) ou avec un groupe méthyle neutre (radical méthyle, $\cdot CH_3$; cf. paragraphe 3.1).



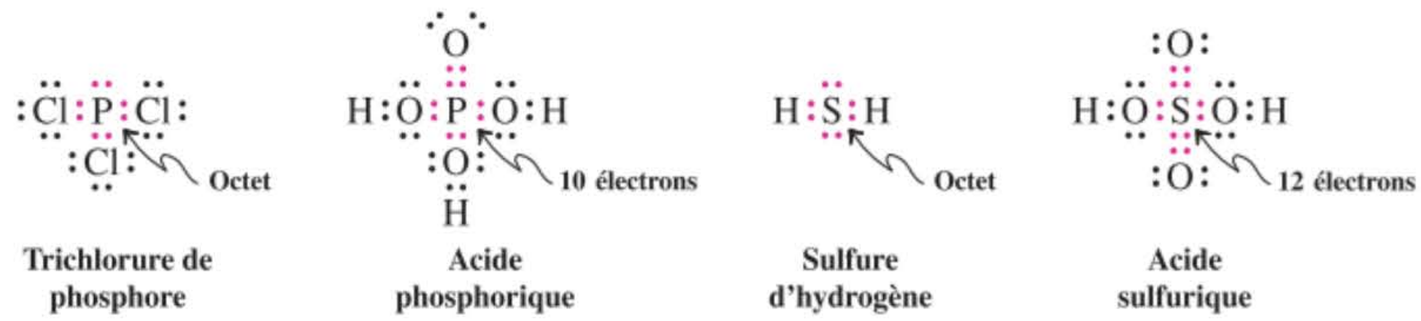
2e exception. Certains composés des éléments du début de la seconde période, tels que BeH_2 et BH_3, accusent une déficience en électrons de valence.

Les composés qui relèvent de ces deux types d'exceptions manifestent les conséquences de leur manquement à la configuration en octet; ils sont exceptionnellement réactifs et se transforment volontiers via des réactions qui leur permettent d'acquérir une structure avec octet. Ainsi, par exemple, $\cdot CH_3$ se dimérise spontanément en éthane, CH_3–CH_3, et BH_3 réagit facilement avec les hydrures, H^-, de manière à devenir un borohydrure, BH_4^-.

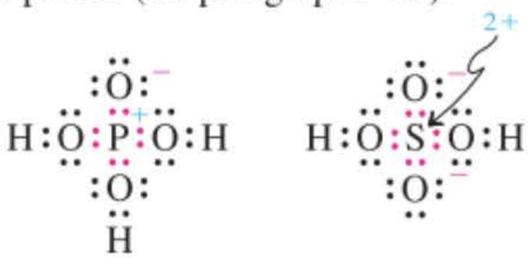




3e exception. Au-delà de la seconde période, le modèle de Lewis simple ne s'applique plus toujours comme tel, parce que les éléments peuvent être entourés par plus de huit électrons de valence, grâce à ce que l'on appelle une **expansion de la couche de valence**. Par exemple, le phosphore et le soufre (qui se situent en dessous de l'azote et de l'oxygène) sont non seulement, respectivement, trivalents et divalents — ce qui correspond à des dérivés dont la structure de Lewis obéit à la règle de l'octet —, mais en outre ils forment des composés stables de valence supérieure: les acides phosphorique et sulfurique en sont des exemples familiers. Quelques molécules avec octet respecté ou étendu, contenant ces éléments, sont présentées ci-après:



L'explication de cette apparente violation de la règle de l'octet relève d'une description plus sophistiquée de la structure des atomes selon la mécanique quantique (paragraphe 1.6). Quoi qu'il en soit, vous remarquerez que, même dans ces cas, il est possible d'écrire des formes dipolaires dans lesquelles la règle de l'octet de Lewis est respectée (cf. paragraphe 1.5).

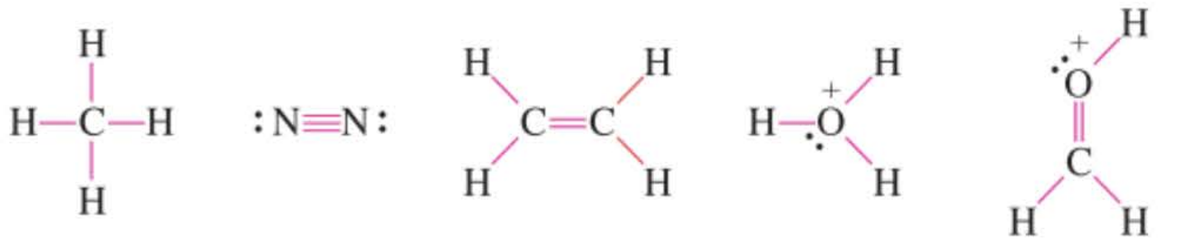


Les liaisons covalentes peuvent être représentées par de simples traits

L'écriture de structures avec des points en guise d'électrons devient vite gênante, en particulier en présence de plus grandes molécules. Une façon simple d'indiquer une liaison covalente consiste à connecter les deux atomes par un simple trait; dans le cas d'une double ou d'une triple liaison, on

placera deux ou trois traits entre les atomes concernés. Les paires électroniques libres sont, soit indiquées par des points, soit omises. L'usage de pareille notation a été suggéré pour la première fois par le chimiste allemand August Kekulé*, bien avant la découverte des électrons de sorte que de telles structures sont souvent appelées **structures de Kekulé**.

Représentation de la liaison covalente par des traits



Méthane | **Azote diatomique** | **Éthène** | **Ion hydronium** | **Formaldéhyde protonné**

Exercice 1-7

Mise en pratique des concepts : comment écrire des structures de Lewis ?

Représentez la molécule de $HClO_2$ (HOClO) par une structure de Lewis, en attribuant la charge adéquate à certains atomes si besoin est.

Stratégie

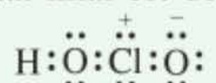
Pour résoudre un tel problème, il faut suivre une par une les règles qui ont été données dans ce paragraphe pour écrire des structures de Lewis

Solution

Le squelette moléculaire (règle 1) est indiqué comme étant non ramifié. La règle 2 nous impose de compter les électrons de valence : H (1), 2 O (12), Cl (7), ce qui donne 20 au total. La règle 3 est rendue assez aisée si on se réfère aux paragraphes qui précèdent immédiatement l'exercice 1.6. Ainsi, combien de liaisons (paires électroniques mises en commun) devons-nous positionner ? Les électrons disponibles sont au nombre de 20 (nombre d'électrons de valence). La demande électronique s'élève à 2 pour H et 3 × 8, c'est-à-dire 24 pour les trois autres atomes, soit 26 électrons au total. De ce fait, il faut envisager (26–20)/2 = 3 liaisons. On commence par connecter chacun des atomes par des liaisons biélectroniques, H : O : Cl : O, ce qui implique 6 électrons. Puis on répartit les 14 électrons restants en vue d'attribuer des octets aux atomes autres que l'hydrogène, en commençant (arbitrairement) par l'oxygène de gauche. Cette opération met en jeu, successivement, 4, 4 et 6 électrons, aboutissant ici à des octets sans qu'il faille mettre des électrons en commun :



Enfin, nous pouvons appliquer la règle 4 en nous servant de la formule donnée, laquelle permet de calculer la divergence existant entre le nombre « effectif » des électrons de valence entourant chaque atome de la molécule et le nombre de ceux-ci dans les atomes isolés. Ainsi, pour H dans HOClO, le nombre d'électrons de valence est 1, ce qui correspond exactement à un atome de H isolé. De ce fait, l'hydrogène est neutre dans cette molécule. Pour l'oxygène voisin, les deux valeurs sont à nouveau pareilles, en l'occurrence 6. Dans le cas du chlore, le nombre réel d'électrons est 6, alors qu'il en faut 7 dans l'atome neutre. Le chlore est donc porteur d'une charge positive. Par contre, en ce qui concerne l'oxygène terminal, les deux nombres sont 7 et 6, ce qui lui confère une charge négative. Le résultat final est dès lors



Exercice 1-8

Essayez par vous-même

Représenter les molécules suivantes par des structures de Lewis, en attribuant les charges adéquates aux atomes si besoin est (l'ordre d'enchaînement des atomes est précisé entre parenthèses si celui-ci n'apparaît pas de manière évidente dans la formule telle qu'elle est écrite couramment) : SO, F_2O (FOF), BF_3NH_3 (F_3BNH_3), $CH_3OH_2^+$ ($H_3COH_2^+$), $Cl_2C{=}O$, CN^-, C_2^{2-}.

---

* Professeur F. August Kekulé von Stradonitz, 1829-1896, Université de Bonn, Allemagne.

En résumé, les structures de Lewis décrivent les liaisons à l'aide de points électroniques ou par de simples traits. Chaque fois que cela est possible, celles-ci sont écrites de manière à affubler l'hydrogène d'un doublet électronique et les autres atomes d'un octet. Les charges sont attribuées à chaque atome en fonction du nombre d'électrons qui lui sont impartis.

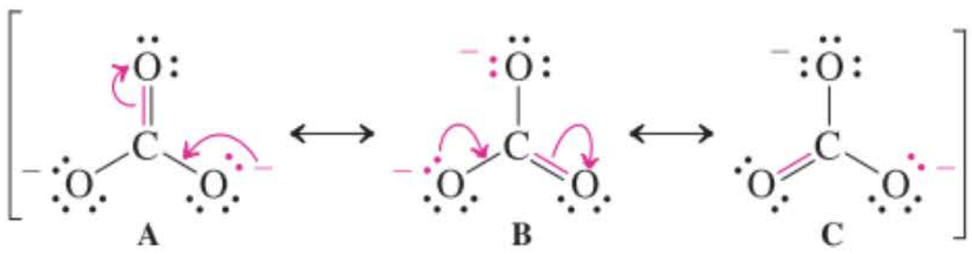
1-5 Structures de résonance

En chimie organique, on rencontre souvent des molécules qui sont décrites correctement par *plusieurs* structures de Lewis.

L'ion carbonate est décrit par plusieurs structures de Lewis correctes

Considérons l'ion carbonate, CO_3^{2-}. D'après l'ensemble des règles qui ont été énoncées au paragraphe précédent, il est possible d'imaginer une structure de Lewis A où chaque atome est entouré par un octet d'électrons. Dans cette structure, les deux charges négatives concernent les deux atomes d'oxygène du bas tandis que le troisième oxygène, en haut, est neutre, doublement lié à l'atome de carbone central et porte deux paires électroniques libres. Mais pourquoi choisir les deux atomes d'oxygène du bas comme porteurs des charges ? Il n'y a vraiment pas de raison particulière pour imposer un pareil choix : il est complètement arbitraire. On aurait tout aussi bien pu écrire les structures B ou C pour décrire l'ion carbonate. Les trois représentations de Lewis sont *équivalentes* et sont appelées **structures de résonance**.

Structures de résonance de l'ion carbonate

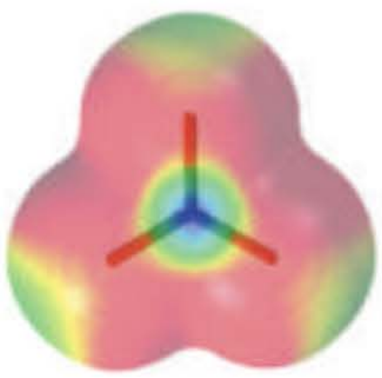


Les flèches rouges indiquent le mouvement des paires électroniques : le « flux d'électrons »

Ces structures de résonance individuelles sont connectées par des flèches à double pointe et le tout est placé entre des crochets. Les structures de résonance présentent la propriété caractéristique d'interconvertibilité, mais *seulement par mouvement de paires électroniques* (ce qui est indiqué à l'aide de flèches rouges), les positions des noyaux devant rester *inchangées* au sein de la molécule. À noter que, pour convertir A en B et B en C, il nous faut déplacer, chaque fois, deux paires d'électrons. Pareil mouvement d'électrons peut être ébauché à l'aide de flèches incurvées ; c'est ce qu'on appelle couramment le « flux des électrons ».

L'usage de flèches incurvées pour décrire le mouvement des paires électroniques est une technique très utile ; celle-ci permet d'éviter l'erreur fréquente qui consiste à modifier le nombre total d'électrons lorsqu'on écrit des structures de résonance. Elle sera également avantageuse lorsqu'il faudra suivre le devenir des électrons lors de la formulation des mécanismes réactionnels (paragraphes 2.2 et 6.3).

Quelle est la structure réelle de l'ion carbonate ?



Ion carbonate

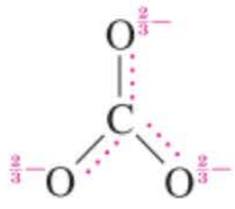
L'ion carbonate est-il constitué d'un atome d'oxygène neutre attaché au carbone par une liaison double et de deux autres atomes d'oxygène, chaque fois attachés par une liaison simple, tous deux porteurs d'une charge négative comme le suggèrent les structures de Lewis ? *La réponse est non.* Si cela était vrai, les liaisons carbone–oxygène présenteraient des longueurs différentes étant donné que les liaisons doubles sont normalement plus courtes que les liaisons simples. En réalité, l'ion carbonate est *parfaitement symétrique* et contient un carbone central trigonal ; toutes les liaisons C–O présentent une longueur identique, comprise entre celle d'une liaison double et celle d'une liaison simple. La charge négative est distribuée de manière uniforme entre les trois oxygènes : elle est dite **délocalisée**, en accord avec la tendance manifestée par les électrons à se disperser dans l'espace (paragraphe 1.2.). En d'autres mots, aucune des structures de Lewis proposées pour cette molécule n'est le reflet correct de celle-ci. Au contraire, la *structure réelle est un mélange composite de A, B et C.* La visualisation qui en résulte est appelée un **hybride de résonance**. Comme ces trois structures sont équivalentes (c'est-à-dire que chacune de celles-ci est composée du même nombre d'atomes, de liaisons et de

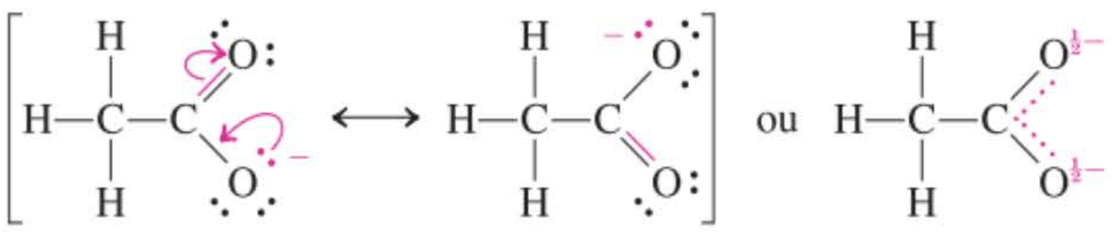
paires électroniques), elles contribuent avec le même poids à la structure réelle de la molécule, mais aucune d'entre elles ne donne, à elle seule, la représentation exacte de celle-ci.

Le mot *résonance* peut vous faire penser que la molécule vibre ou est en équilibre entre l'une ou l'autre forme. Ceci est faux. La molécule ne ressemble *jamais* à une quelconque forme de résonance en particulier. Elle ne présente qu'une structure, à savoir celle de l'hybride de résonance. Au contraire des substances impliquées dans les équilibres chimiques ordinaires, les formes de résonance *n'ont pas* d'existence propre, encore que chacune de celles-ci contribue partiellement à décrire la réalité. La symétrie trigonale de l'ion carbonate est tout à fait évidente lorsqu'on examine l'allure du potentiel électrostatique, tel qu'il apparaît à la page 18.

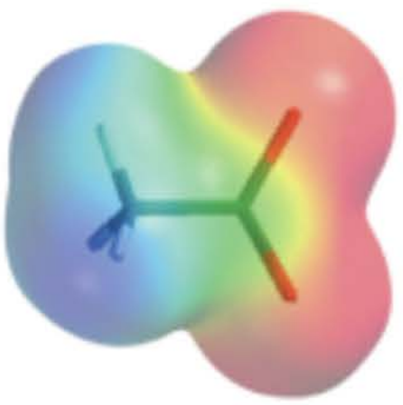
Une autre convention fréquemment employée pour décrire des hybrides de résonance tels que l'ion carbonate consiste à représenter les liaisons par la combinaison d'un trait plein et d'un trait pointillé. Le signe $\frac{2}{3}-$ indique ici qu'une charge partielle ($\frac{2}{3}$ d'une charge négative) est portée par chaque atome d'oxygène. L'équivalence des trois liaisons carbone-oxygène et des trois oxygènes apparaît clairement lorsqu'on fait usage de cette convention. L'anion acétate et le cation prop-2-ényle (allyle) constituent d'autres exemples d'hybrides de résonance.

Représentation par ligne pointillée de l'ion carbonate en tant qu'hybride de résonance

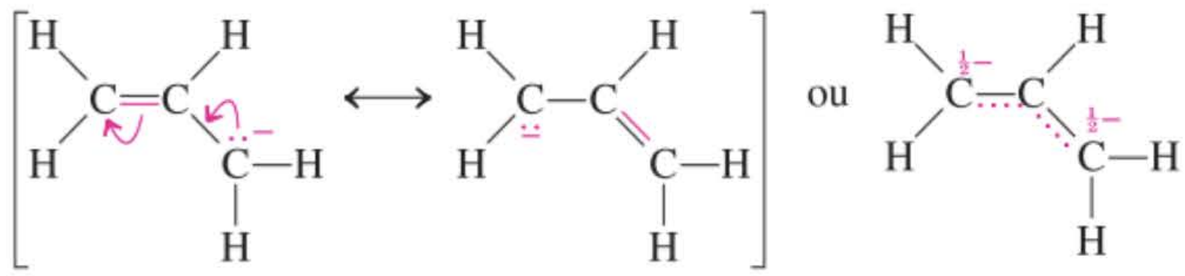




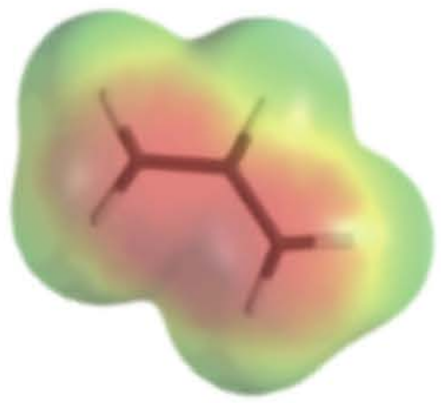
Anion acétate



Anion acétate

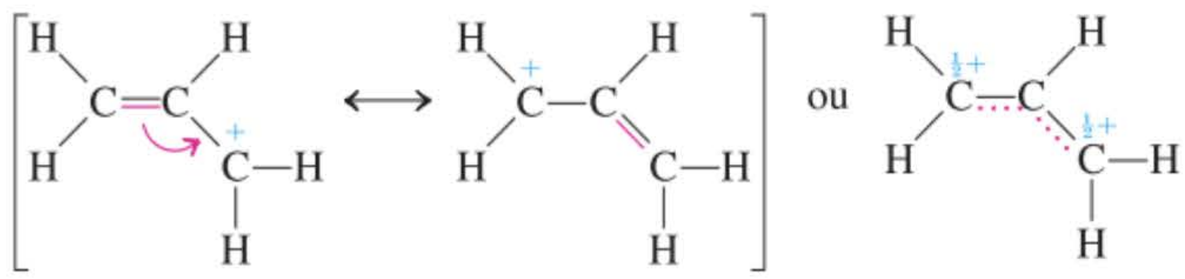


Anion prop-2-ényle (allyle)

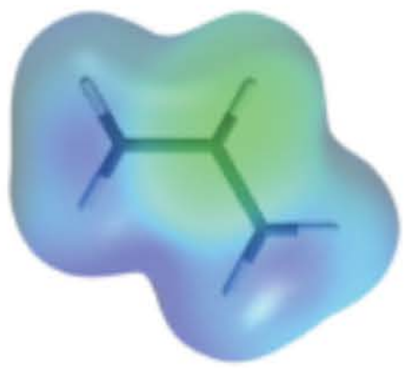


Anion prop-2-ényle

La résonance existe ainsi dans le cas d'entités n'obéissant pas à la règle de l'octet. C'est ainsi, par exemple, que le cation prop-2-ényle (allyle) est stabilisé par résonance.



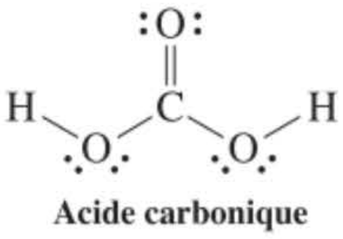
Cation prop-2-ényle (allyle)



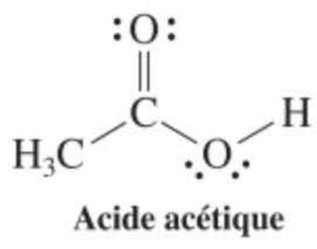
Cation prop-2-ényle

Lorsqu'on écrit des structures de résonance, il faut bien garder à l'esprit (1) qu'un déplacement d'une paire électronique d'un atome vers un autre implique un mouvement de charge ; (2) que les positions relatives de tous les atomes doivent rester inchangées (seuls des électrons sont déplacés) ; (3) que des structures de résonance équivalentes contribuent de manière identique à l'hybride de résonance ; et (4) que les flèches qui séparent des structures de résonance sont à double pointe (↔).

Savoir reconnaître et formuler des structures de résonance revêt une grande importance lorsqu'il s'agit de prévoir la réactivité. Ainsi, la réaction du carbonate avec un acide, par exemple, peut concerner deux oxygènes quelconques parmi les trois, ce qui fournit de l'acide carbonique, H_2CO_3 (et en définitive H_2O et CO_2). De même, l'ion acétate se fera protonner sur l'un de ses deux oxygènes, ce qui aboutira à de l'acide acétique (voir dans la marge).

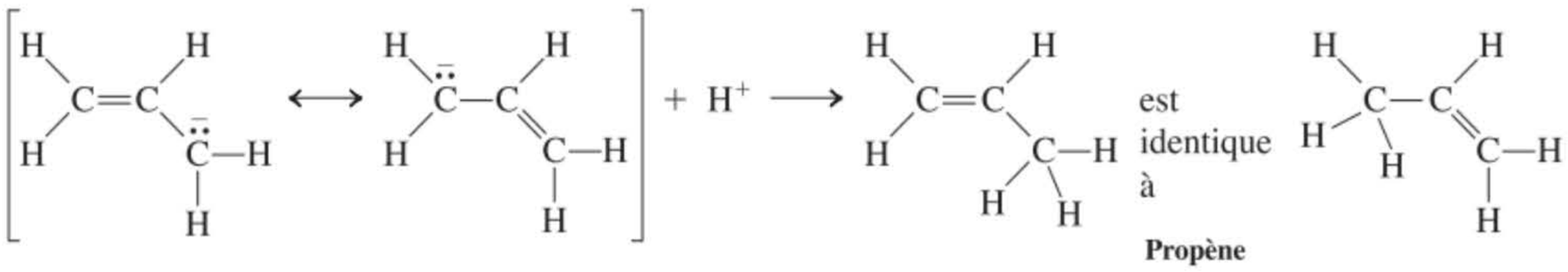


Acide carbonique

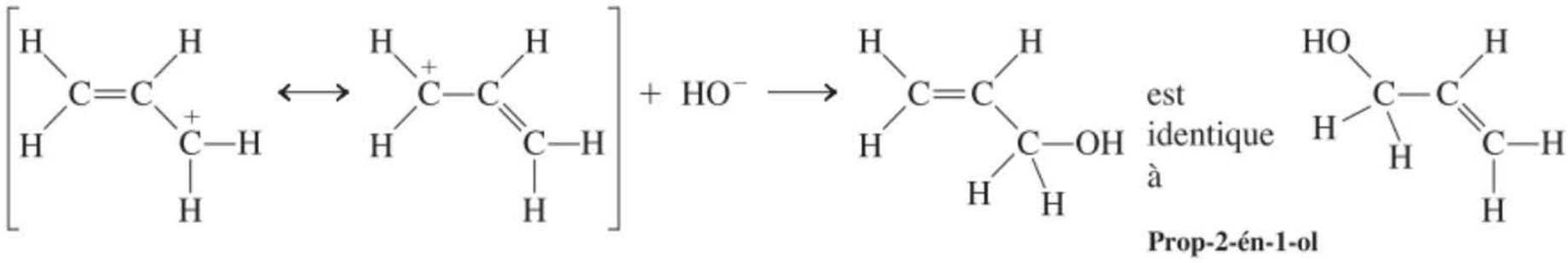


Acide acétique

De manière analogue, l'anion prop-2-ényle peut être protonné à l'une ou l'autre de ses extrémités, ce qui fournit du propène, tandis que le cation correspondant peut réagir avec un ion hydroxyde à une extrémité ou l'autre, ce qui aboutit à l'alcool correspondant (voir ci-dessous).



Propène



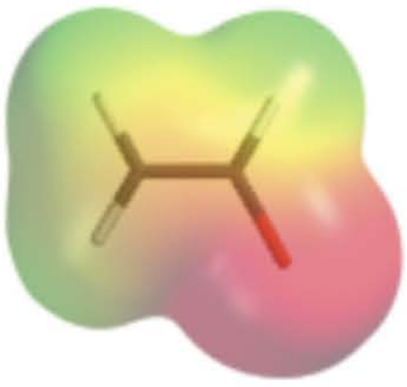
Prop-2-én-1-ol

Exercice 1-9

(**a**) Écrire deux structures de résonance pour l'ion nitrite, NO_2^-. Que peut-on dire à propos de la géométrie de cet anion ? Est-elle linéaire ou coudée ? (**Indication :** Prendre en considération l'effet de répulsion électronique exercé par la paire libre de l'azote.) (**b**) La possibilité de réaliser une expansion de la couche de valence augmente le nombre de formes de résonance plausibles, de sorte qu'il est souvent difficile de décider laquelle est la « meilleure ». Un des critères suivis consiste à voir si la structure de Lewis prédit les longueurs et les angles des liaisons avec une précision raisonnable. Écrire les formes de résonance (avec octet et expansion de la couche de valence) pour SO_2 (OSO). En examinant la structure de Lewis de SO (exercice 1.8), sa longueur expérimentale de $1{,}48 \times 10^{-10}$ m, ainsi que la distance S–O mesurée dans SO_2 ($1{,}43 \times 10^{-10}$ m), laquelle des diverses structures est, selon vous, la « meilleure » ?

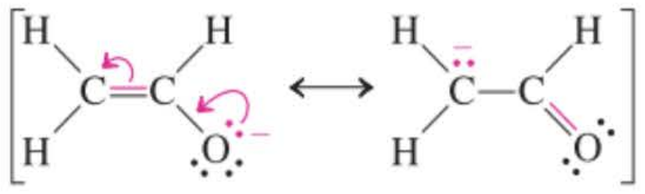
Les structures de résonance ne sont pas toutes équivalentes

Les anions carbonate et acétate de même que le cation prop-2-ényle sont décrits par des structures de résonance qui sont équivalentes. Cependant, de nombreuses molécules peuvent être décrites par des formes de résonance qui ne sont pas équivalentes. L'ion énolate constitue un exemple d'une telle situation. Les deux structures de résonance diffèrent par l'emplacement à la fois de la double liaison et de la charge.



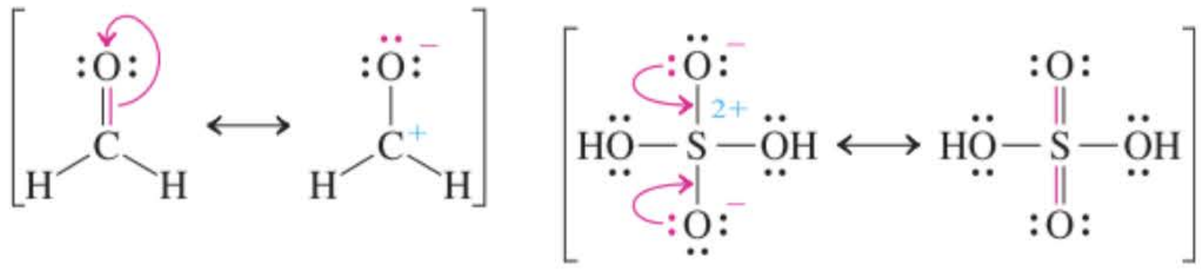
Ion énolate

Les deux structures de résonance non équivalentes de l'ion énolate



S'il est bien vrai que ces formes contribuent toutes deux à la structure réelle de l'anion, l'une d'entre elles sera, comme on le verra, plus contributive que l'autre. La question que l'on se pose est : laquelle ? Si on englobe dans nos considérations relatives aux formes de résonance non équivalentes celles qui sont dépourvues d'octets, la question devient beaucoup plus générale.

Structures de résonance [Octet ⟷ Pas octet]



Formaldéhyde **Acide sulfurique**

Une telle extension exige que l'on assouplisse notre définition du caractère «correct» ou «incorrect» des structures de Lewis et que l'on regarde sous un angle large *toutes* les formes de résonance comme étant potentiellement contributives à l'image réelle de la molécule considérée. La tâche restante consiste à reconnaître la forme de résonance qui est la plus importante. En d'autres mots, il faut rechercher quelle est la **structure de résonance la plus contributive**. Voici quelques critères utiles à cet effet.

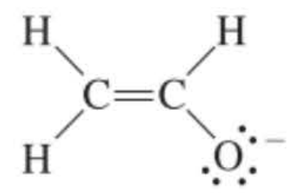
Critère 1. *Les structures présentant un nombre maximal d'octets sont préférentielles.* Dans l'ion énolate, tous les atomes constitutifs, dans chacune des structures, sont entourés par des octets. Considérons, par contre, le cation nitrosyle, NO^+ : la meilleure structure de résonance présente une charge positive sur l'oxygène et des octets d'électrons autour des deux atomes. Dans l'autre structure, la charge positive est positionnée sur l'azote, ce qui se traduit par la présence, au niveau de cet atome, d'un sextet. L'application de la règle de l'octet permet de considérer que la deuxième structure contribue moins à l'hybride de résonance. Bref, la liaison N–O ressemble plus à une liaison triple qu'à une double et une plus grande part de la charge positive se retrouve sur l'oxygène plutôt que sur l'azote. De manière similaire, la structure de résonance dipolaire du formaldéhyde (page 20) laisse entrevoir un sextet d'électrons autour du carbone, ce qui rend cette structure moins contributive dans la résonance. Le fait que les éléments de la troisième période puissent réaliser une expansion de leur couche de valence (paragraphe 1.4) explique que la représentation sans séparation de charges de l'acide sulfurique (avec 12 électrons autour du soufre) soit une forme de résonance plausible, encore que la structure dipolaire avec octet soit meilleure.



Structure de résonance la plus contributive **Structure de résonance la moins contributive**

Cation nitrosyle

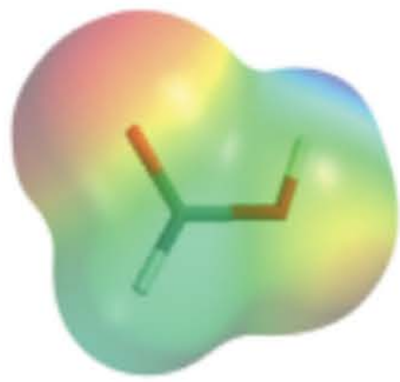
Critère 2. *Les charges doivent être situées de préférence sur des atomes en concordance avec leur électronégativité.* Considérons à nouveau l'ion énolate. Quelle est la structure de résonance la plus adéquate ? Selon le critère 2, la première structure est la plus stable parce que la charge négative est située sur l'atome le plus électronégatif, en l'occurrence l'oxygène. De fait, le profil de potentiel électrostatique qui apparaît dans la marge de la page 20 confirme cette attente. Si on envisage à nouveau NO^+, on pourrait penser que le critère 2 est déroutant : la structure de résonance la plus contributive pour NO^+ présente la charge positive sur l'oxygène qui est l'atome le plus électronégatif ! Dans pareils cas, *la règle de l'octet surpasse le critère d'électronégativité*, c'est-à-dire que le critère 1 est prioritaire vis-à-vis du critère 2.



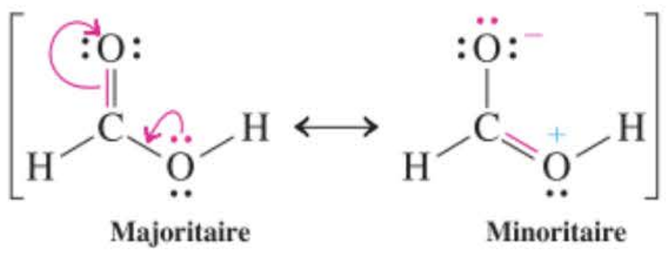
Structure de résonance la plus contributive

Ion énolate

Critère 3. *Les structures préférées sont celles où la séparation des charges opposées est minimale.* Cette règle est une pure conséquence de la loi de Coulomb : le fait de séparer des charges opposées nécessite de l'énergie ; de sorte que des structures neutres sont plus favorables que des structures avec dipôles. Le cas de l'acide formique, présenté ci-dessous, est un bon exemple. Néanmoins, l'influence de la structure de résonance dipolaire, qui est minoritaire, intervient de manière notoire lorsqu'on examine le profil du potentiel électrostatique (voir dans la marge). La densité électronique au niveau de l'oxygène carbonylique est supérieure à ce qu'elle est sur l'oxygène de l'hydroxyle.



Acide formique

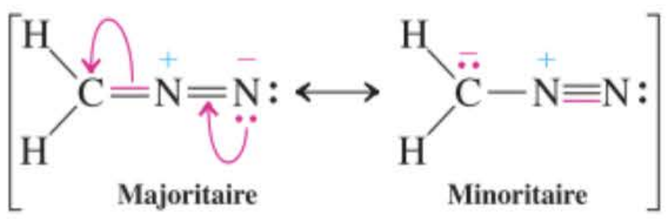


Majoritaire **Minoritaire**

Acide formique

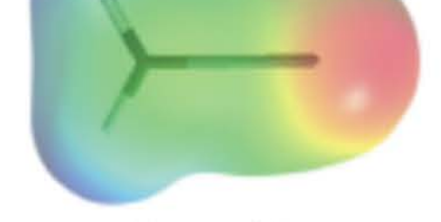
Dans certains cas, afin de réaliser des structures de Lewis avec octet, une séparation de charges est nécessaire, c'est-à-dire que le critère 1 prend la préséance sur le critère 3. Le monoxyde de carbone illustre une telle situation. Comme autres exemples, il y a l'acide phosphorique ou l'acide sulfurique, encore que l'expansion de la couche de valence permette la formulation de structures avec dépassement de l'octet (cf. aussi paragraphe 1.4 et critère 1).

S'il est possible d'écrire diverses structures de résonance avec séparation de charges qui obéissent à la règle de l'octet, la structure la plus favorisée est celle où la distribution des charges est le plus en harmonie avec les électronégativités relatives des atomes constitutifs (critère 2). Dans le diazométhane par exemple, l'azote est plus électronégatif que le carbone, ce qui permet d'effectuer un choix très clair entre les deux structures de résonance (voir aussi le profil du potentiel électrostatique présenté dans la marge).



Majoritaire **Minoritaire**

Diazométhane



Minoritaire **Majoritaire**

Monoxyde de carbone

Diazométhane

Exercice 1-10

Mise en pratique des concepts : comment écrire des structures de résonance

Écrire deux structures de résonance obéissant à la règle de l'octet pour le chlorure de nitrosyle, ONCl. Laquelle des deux est la plus contributive ?

Stratégie

Pour formuler toute structure obéissant à l'octet, il faut suivre les règles qui ont été présentées dans le paragraphe 1.4 au sujet de l'écriture des structures de Lewis. Lorsque cette tâche est accomplie, on peut alors appliquer les procédés et critères donnés dans le présent paragraphe pour en déduire les structures de résonance et évaluer celles qui sont les plus contributives.

Solution

• *Règle 1* : Le squelette moléculaire est donné dans l'énoncé de la question.

• *Règle 2* : Dénombrer le nombre des électrons de valence :

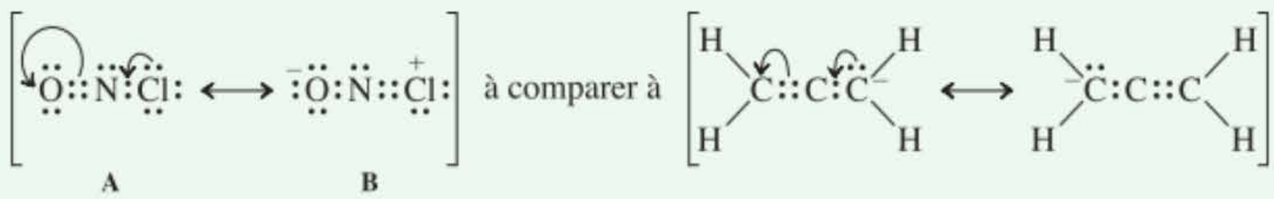
$$N = 5, O = 6, Cl = 7, \text{total} = 18$$

• *Règle 3* : Combien de liaisons (paires électroniques mises en commun) faut-il placer ? Les électrons disponibles sont au nombre de 18 ; pour trois atomes, l'exigence électronique est $3 \times 8 = 24$ électrons. Nous avons donc besoin de $(24 - 18)/2 = 3$ liaisons. Comme il n'y a que trois atomes, il doit forcément y avoir une double liaison.

Pour distribuer tous les électrons de valence en accord avec la règle de l'octet, on commence par connecter tous les atomes par des liaisons biélectroniques, O:N:Cl, ce qui emploie 4 électrons. Ensuite, on place 2 électrons pour créer une double liaison, que l'on place arbitrairement dans la partie gauche, ce qui donne O::N:Cl. En troisième lieu, on distribue les 12 électrons restants pour conférer des octets à chacun des atomes (à nouveau arbitrairement) en partant de la gauche avec l'oxygène. Ce processus exige tour à tour, 4, 2 et 6 électrons, ce qui aboutit à la structure octétiale $\ddot{O}::\ddot{N}:\ddot{Cl}:$, que nous appellerons A.

• *Règle 4* : On attribue les charges formelles éventuelles en notant toute inégalité entre le nombre « effectif » d'électrons de valence autour de chaque atome de A et le nombre réel que possède l'élément à l'état isolé. Pour O, les deux paires libres et la double liaison donne un décompte valentiel de 6, comme c'est le cas d'un O isolé. Pour N, cela donne 5 et pour Cl, on obtient 7, à nouveau comme on le trouve dans ces atomes isolés. Il n'y a donc aucune charge formelle à placer dans A.

• Nous sommes à présent parés pour formuler des structures de résonance pour A en déplaçant des paires électroniques. Essayez de le faire avec tous ces électrons. Vous comprendrez bien vite qu'un seul type de mouvement électronique fournit une structure obéissant parfaitement à l'octet, en l'occurrence le déplacement présenté ci-dessous à gauche, aboutissant à B :



A B

Chlorure de nitrosyle **Anion prop-2-ényle (allyle)**

Ce mouvement est similaire à celui que l'on trouve dans l'anion prop-2-ényle (allyle) – qui est présenté ci-avant à droite – ainsi qu'aux autres systèmes allyliques en résonance qui ont été décrits dans ce paragraphe. Comme on est parti d'une formule neutre, le mouvement des électrons propre à la résonance génère des charges : une charge positive là où se trouve l'origine du mouvement électronique, ainsi qu'une charge négative à l'arrivée.

• Laquelle de ces deux structures de résonance pour ONCl est la plus contributive ? En examinant les trois critères présentés dans ce paragraphe, la réponse est aisée : le critère 3 indique qu'une moindre séparation de charges est préférable. Dès lors, la structure neutre A décrit mieux la nature des liaisons dans le chlorure de nitrosyle que la structure B comportant une séparation de charges.

Exercice 1-11

Essayez par vous-même

Écrire les structures de résonance pour les deux molécules suivantes. Indiquer dans chaque cas la structure de résonance la plus favorable et donc la plus contributive. **(a)** CNO^- ; **(b)** NO^-.

Dans quelle mesure la reconnaissance d'une forme de résonance majoritaire peut-elle nous aider à prévoir la réactivité d'une molécule ? La réponse n'est pas du tout simple, car cela dépend du réactif, de la stabilité du produit et d'autres facteurs encore. Ainsi, par exemple, nous verrons qu'un ion énolate peut réagir *soit* via son oxygène, *soit* via son carbone avec des entités chargées (ou polarisées) positivement (paragraphe 18.1), malgré que, comme cela a été dit précédemment, la charge négative se trouve surtout concentrée sur l'oxygène. Un autre exemple particulièrement important est celui des composés carbonylés : malgré que la forme prédominante soit celle qui évite une séparation des charges, c'est la structure dipolaire — qui est minoritaire (cf. le cas du formaldéhyde traité ci-avant) — qui est responsable de la réactivité de la double liaison carbone-oxygène. Les espèces riches en densité électronique attaquent le carbone, alors que celles qui sont électrodéficitaires seront attaquées par l'oxygène (cf. chapitre 17).

En résumé, il y a des molécules qui ne peuvent être décrites avec précision par une seule structure de Lewis mais qui existent en tant qu'hybrides de plusieurs structures limites de résonance. Afin d'apprécier quelle est la structure la plus contributive dans la résonance d'une molécule donnée, il faut prendre en considération la règle de l'octet, s'assurer que la séparation des charges soit minimale et veiller à ce que les atomes les plus électronégatifs soient porteurs du plus de charge négative et du moins de charge positive, autant que possible.

1-6 Les orbitales atomiques : une description des électrons entourant le noyau selon la mécanique quantique

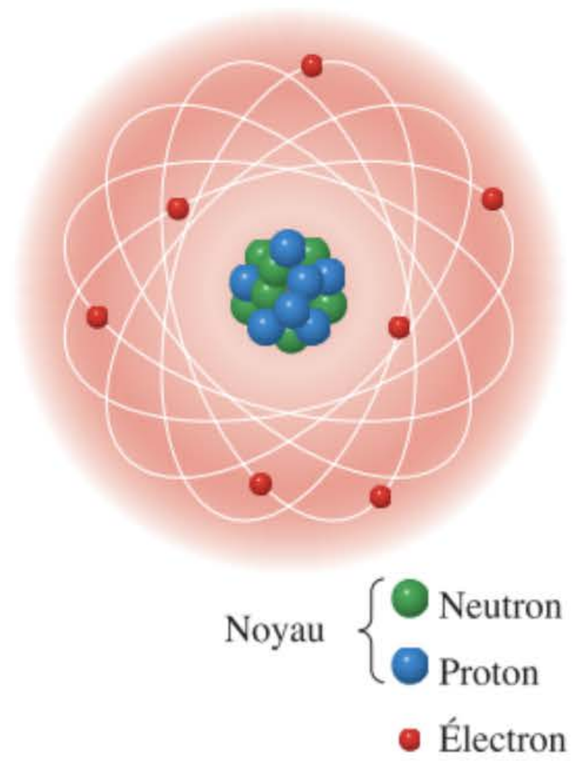
Jusqu'ici, nous avons considéré les liaisons en termes de paires électroniques disposées autour des atomes constitutifs de manière à réaliser le maximum de configurations de type gaz noble (par ex., des octets de Lewis) et à minimiser les répulsions électroniques. Cette approche constitue un outil très utile pour décrire et prédire le nombre ainsi que la localisation des électrons dans les molécules. Néanmoins, elle ne répond pas à certaines questions élémentaires que vous vous êtes sûrement posées en vous penchant sur ce sujet. Ainsi, par exemple, pourquoi certaines structures de Lewis sont-elles « incorrectes » ou, pourquoi en définitive les gaz nobles sont-ils si stables ? Pourquoi certaines liaisons sont-elles plus fortes que d'autres et comment peut-on le savoir ? Qu'est-ce qui rend si favorable la liaison biélectronique et à quoi ressemblent les liaisons multiples ? Pour obtenir quelques réponses à ces questions, il nous faudra tout d'abord mieux comprendre la manière dont les électrons sont distribués autour du noyau, d'un point de vue spatial mais aussi énergétique. Le traitement simplifié de ce sujet, tel qu'il est présenté ici, trouve son fondement dans la théorie de la mécanique quantique développée indépendamment dans les années 1920 par Heisenberg, Schrödinger et Dirac*. Dans cette théorie, l'expression mathématique décrivant le mouvement d'un électron autour d'un noyau apparaît sous forme d'équations très semblables aux équations caractéristiques des ondes. Les solutions de ces équations, qu'on appelle des **orbitales atomiques,** nous permettent de décrire la probabilité de présence de l'électron dans une certaine région de l'espace. L'aspect de ces domaines dépend de l'énergie de l'électron.

L'électron est décrit par des équations d'onde

D'après le modèle classique de l'atome (théorie de Bohr**), les électrons étaient censés se mouvoir autour du noyau selon des trajectoires plus ou moins bien définies. On pensait que leur énergie dépendait de la distance de leur trajectoire par rapport au noyau. Intuitivement, cette conception est très attrayante parce qu'elle correspond à notre compréhension physique de la mécanique classique. Néanmoins, ce concept doit être rejeté pour diverses raisons.

Tout d'abord, l'idée classique d'un électron en mouvement sur son orbite impliquerait (comme le ferait toute charge en mouvement) l'émission d'un rayonnement électromagnétique. Une telle émission occasionnerait une perte d'énergie de la part du système, laquelle perte provoquerait une chute en spirale de l'électron vers le noyau. Or, en fait, cette prédiction est tout à fait en désaccord avec la réalité.

En second lieu, la théorie de Bohr est en désaccord avec le principe d'incertitude de Heisenberg parce qu'elle définit, en même temps, la position précise ainsi que la quantité de mouvement de l'électron.



Vue classique de l'atome : des électrons se trouvent en « orbites » autour du noyau

* Professeur Werner Heisenberg, 1901-1976, Université de Munich, Allemagne, prix Nobel de physique 1932 ; Professeur Erwin Schrödinger, 1887-1961, Université de Dublin, Irlande, prix Nobel de physique 1933 ; Professeur Paul Dirac, 1902-1984, Université de l'État de Floride, Tallahassee, États-Unis, prix Nobel de physique 1933.
** Professeur Niels Bohr, 1885-1962, Université de Copenhague, Danemark, prix Nobel de physique 1922.

Un meilleur modèle à prendre en considération est celui qui tient compte du caractère ondulatoire des particules en mouvement. Selon de Broglie, à de la matière de masse m se mouvant à la vitesse v correspond une longueur d'onde λ.

La longueur d'onde de de Broglie*

$$\lambda = \frac{h}{mv}$$

où h est la constante de Planck**. En conséquence, un électron en orbite peut être décrit par des équations du même type que celles employées en mécanique classique pour représenter les ondes (figure 1.4). Ces ondes de matières sont caractérisées par des amplitudes avec alternance de signes positifs et négatifs. Les points où l'onde change de signe sont appelés des **nœuds.** Des ondes qui interagissent en phase se renforcent l'une l'autre comme le montre la figure 1.4 B. Celles qui sont déphasées interfèrent entre elles : il en résulte des ondes moins importantes (voire même réduites à rien), comme dans la figure 1.4 C.

Cette théorie qui décrit le mouvement de l'électron est appelé la **mécanique quantique.** Les équations qui y sont développées, les **équations d'onde,** présentent une série de solutions qu'on appelle des **fonctions d'onde** et qui sont généralement représentées par la lettre grecque psi, ψ. Leurs valeurs en chaque point de l'espace périnucléaire ne sont le reflet direct d'aucune propriété observable de l'atome. Néanmoins, *les carrés (ψ^2) de ces valeurs pour chaque point de l'espace expriment la probabilité de présence d'un électron en cedit point.* Les conditions limitatives imposées par les réalités physiques de l'atome sont telles qu'on arrive à des solutions accessibles uniquement pour certaines *énergies spécifiques* du système. Un tel système est dit être **quantifié.**

Exercice 1-12

Donner l'allure, comme dans la figure 1.4, de deux ondes se recouvrant de manière telle que leurs amplitudes s'annulent mutuellement.

* Prince Louis-Victor de Broglie, 1892-1987, prix Nobel de physique 1929.
** Professeur Max K.E.L. Planck, 1858-1947, Université de Berlin, Allemagne, prix Nobel de physique 1918.

Note: Les signes + et − de la figure 1.4 représentent les signes des fonctions mathématiques qui décrivent les amplitudes des ondes et n'ont rien à voir avec des charges électriques

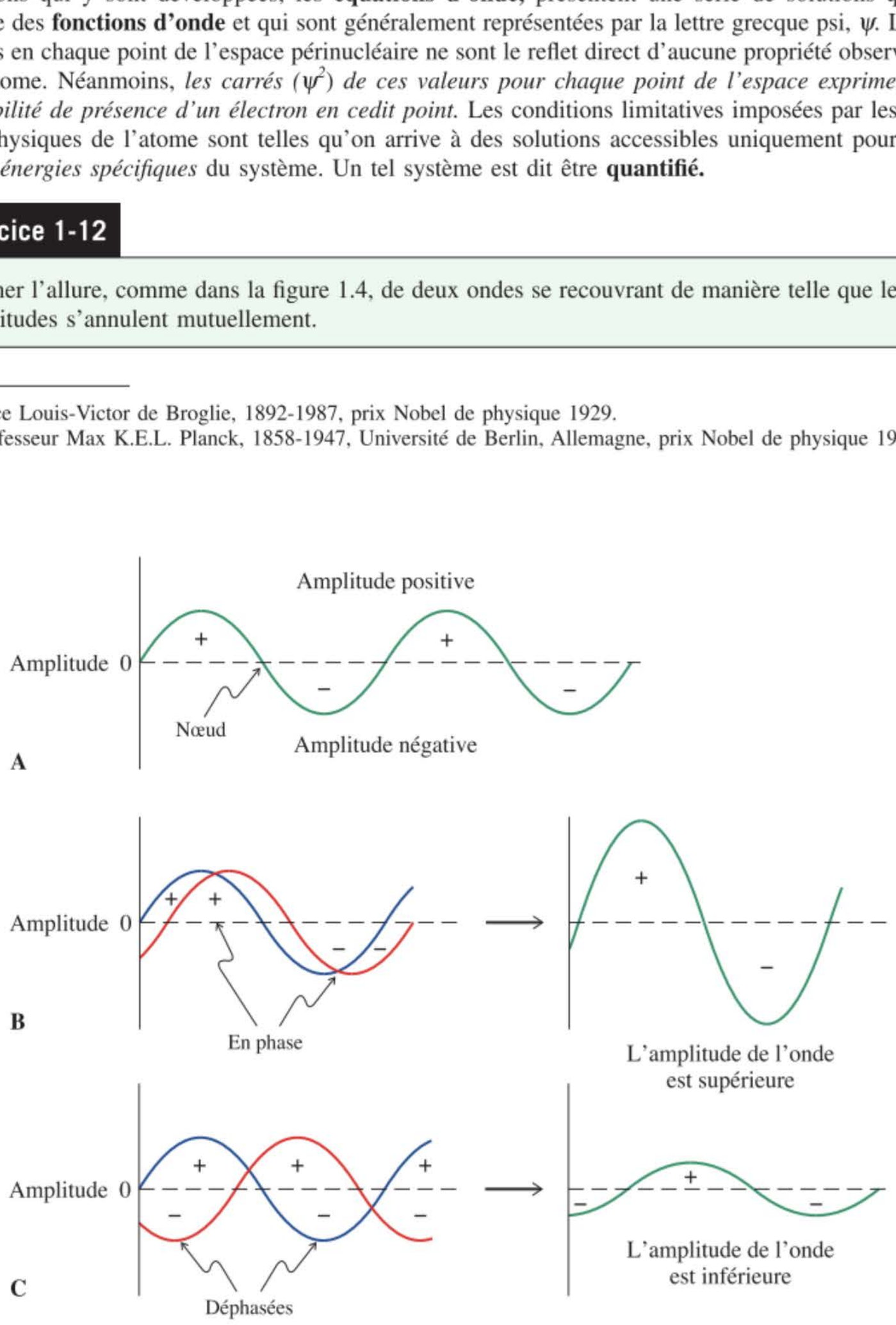


Figure 1-4 (A) Une onde. Les signes des amplitudes ont été attribués arbitrairement. Aux points caractérisés par une amplitude nulle — qu'on appelle des nœuds — l'onde change de signe. (B) Des ondes avec des amplitudes de même signe (en phase) se renforcent l'une l'autre : il en résulte des ondes plus importantes. (C) Des ondes déphasées se soustraient l'une l'autre pour engendrer des ondes plus petites.

Les orbitales atomiques présentent des formes caractéristiques

Lorsqu'on trace le graphe tridimensionnel des fonctions d'onde, on constate que celles-ci ont typiquement l'apparence de sphères ou d'haltères avec des lobes aplatis ou en forme de larmes. Pour la simplicité, on peut considérer que ces dessins artistiques des orbitales atomiques représentent les régions de l'espace où il est probable de rencontrer un électron. Les nœuds y séparent les régions de la fonction d'onde qui sont caractérisées par des signes mathématiques opposés. Au niveau d'un nœud, la valeur de la fonction d'onde est nulle ; de ce fait, la probabilité de trouver, à cet endroit, de la densité électronique est égale à zéro. Les fonctions d'onde à énergie élevée présentent plus de nœuds que celles caractérisées par des énergies faibles.

Considérons les formes des orbitales atomiques dans le cas le plus simple, celui de l'atome d'hydrogène, lequel est constitué d'un proton entouré d'un électron. L'unique solution de plus basse énergie pour l'équation d'onde est appelée l'orbitale 1*s,* où le chiffre 1 représente le premier (le plus bas) niveau d'énergie. Le sigle orbitalaire indique également la forme et le nombre de nœuds de l'orbitale en question. L'orbitale 1*s* présente une *symétrie sphérique* (figure 1.5) et n'a pas de nœuds. Cette orbitale peut être stylisée sous forme d'une sphère (figure 1.5A) ou peut être tout simplement représentée par un cercle (figure 1.5B).

La fonction d'onde suivante (et de plus haute énergie), l'orbitale 2*s,* est, à nouveau, unique et se traduit, elle aussi, par une forme sphérique. L'orbitale 2*s* est plus volumineuse que l'orbitale 1*s* ; l'électron 2*s,* qui est plus énergétique, est, en moyenne, plus éloigné du noyau positif. De surcroît, l'orbitale 2*s* possède un nœud, à savoir une surface sphérique où la probabilité de trouver une quelconque densité électronique est nulle. Cette sphère nodale sépare des régions dans lesquelles la fonction d'onde se présente avec des signes opposés (figure 1.6). Comme c'est le cas pour les ondes classiques, le signe de la fonction d'onde d'un côté ou l'autre du nœud est arbitraire, pour autant qu'il change au niveau dudit nœud. Pour rappel, le signe de la fonction d'onde n'a rien à avoir avec « l'endroit où se trouve l'électron ». Comme cela a été mentionné précédemment, la probabilité de présence d'un électron en un point quelconque de l'orbitale est donnée par le carré de la valeur de la fonction d'onde. En outre, le nœud ne représente aucune barrière pour l'électron, lequel, dans cette description, est considéré comme une onde et non comme une particule.

Après l'orbitale 2*s*, les équations d'onde qui décrivent l'électron de l'atome d'hydrogène fournissent trois solutions équivalentes d'un point de vue énergétique, les orbitales $2p_x$, $2p_y$ *et* $2p_z$. Des solutions pareilles, d'égale énergie, sont qualifiées de **dégénérées** (*degenus*, en latin, signifie, sans genre ou d'aucune sorte). Comme le montre la figure 1.7, les orbitales *p* sont constituées de deux lobes qui ressemblent à un « huit tridimensionnel » ou à un haltère. Une orbitale *p* est caractérisée par sa direction dans l'espace. Les axes de ces orbitales peuvent être alignés sur n'importe lesquels des axes *x, y* ou *z,* d'où l'écriture p_x, p_y *et* p_z. Les deux lobes de chaque orbitale qui sont de signes opposés sont séparés par un plan nodal qui traverse le noyau de l'atome et qui est perpendiculaire à l'axe de l'orbitale considérée.

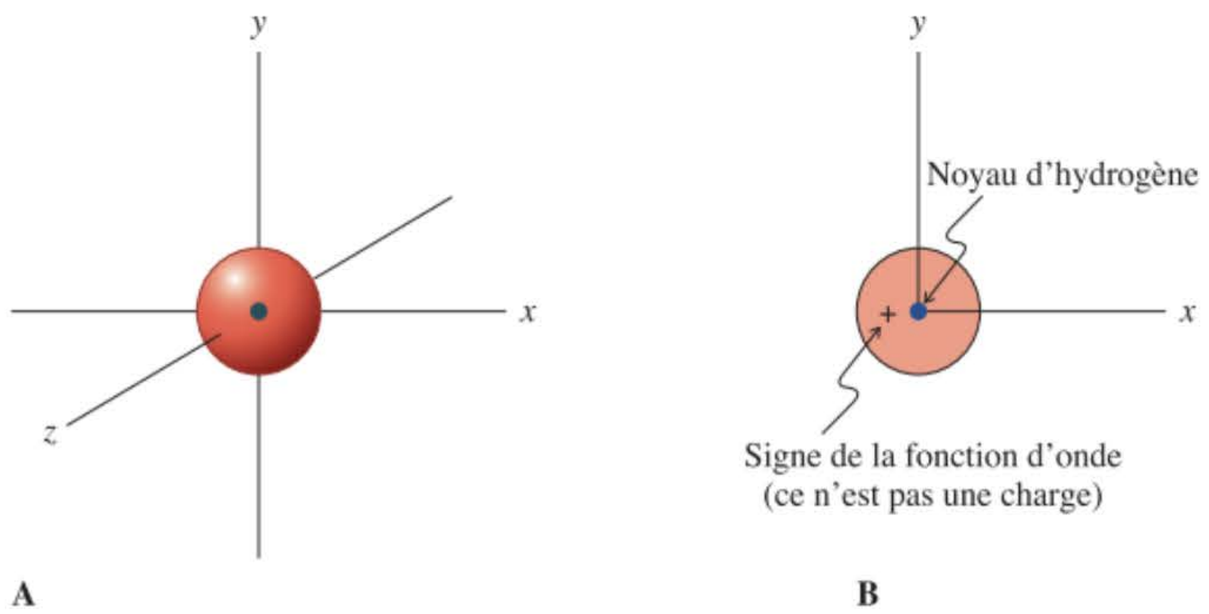


Figure 1-5 Représentation d'une orbitale 1*s* : (A) la nature tridimensionnelle de l'orbitale laissant apparaître une symétrie sphérique ; (B) une vue simplifiée à deux dimensions. Le signe positif est le signe mathématique de la fonction d'onde et *ne traduit pas une charge.*

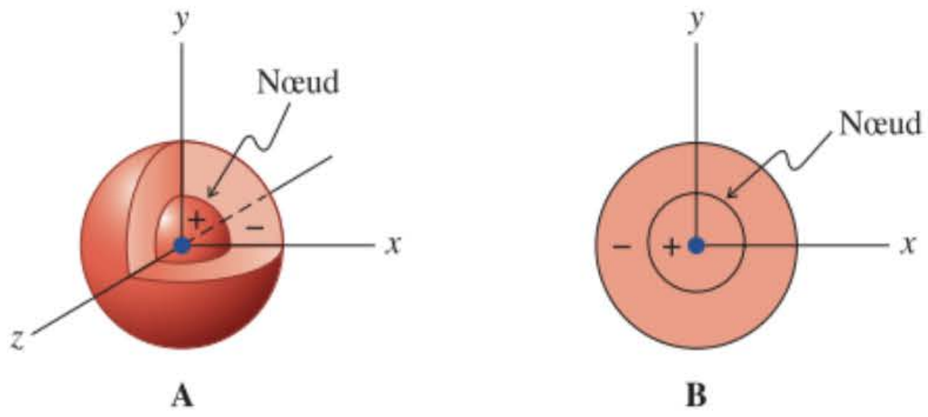


Figure 1-6 Représentations d'une orbitale 2*s*. À noter qu'elle est plus volumineuse que l'orbitale 1*s* et qu'on y trouve un nœud. Les signes + et − sont les signes de la fonction d'onde. (A) L'orbitale en trois dimensions, dont une partie a été évidée pour permettre de visualiser le nœud. (B) La représentation plus habituelle de l'orbitale en deux dimensions.

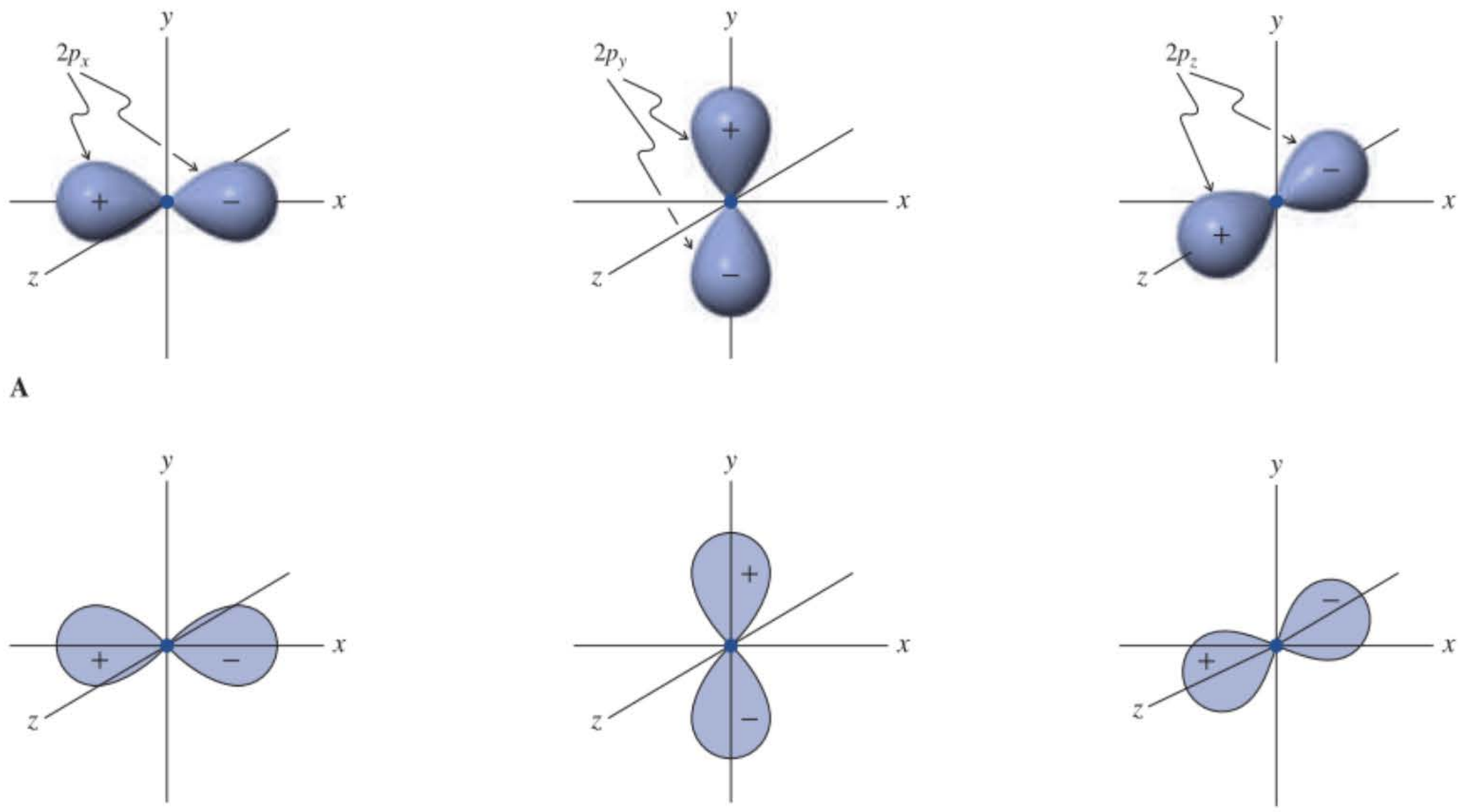
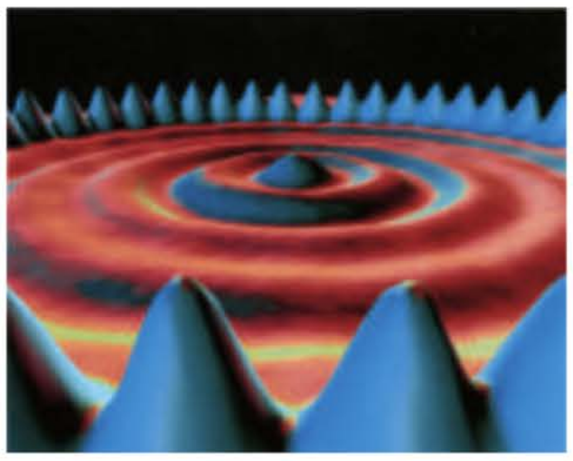


Figure 1-7 Représentations des orbitales 2*p* (A) en trois dimensions et (B) en deux dimensions. On se rappellera que les signes + et − ont trait aux fonctions d'onde et *non* à des charges électriques. Les lobes de signes opposés sont séparés par un plan nodal qui est perpendiculaire à l'axe de l'orbitale. Ainsi, par exemple, l'orbitale p_x est divisée par un plan nodal, en l'occurrence le plan *yz*.

Les solutions suivantes, de niveau énergétique encore plus élevé, sont les orbitales atomiques 3*s* et 3*p*. Leurs formes sont semblables — quoique plus diffuses — à celles de leurs homologues de plus faible énergie et il y a deux nœuds. Les orbitales caractérisées par des énergies encore supérieures (3*d*, 4*s*, 4*p*, etc.) présentent un nombre accru de nœuds et une grande diversité de formes. Elles ont beaucoup moins d'importance en chimie organique que les orbitales précédentes de moindre énergie. En première approximation, les formes et les propriétés nodales des orbitales atomiques des autres éléments ressemblent assez bien à celles de l'hydrogène. Dès lors, il est tout à fait acceptable d'employer les orbitales *s* et *p* dans la description de la configuration électronique de l'hélium, du lithium et ainsi de suite.



Des chercheurs chez IBM ont démontré en 1993 que la description des électrons en termes d'ondes n'est pas qu'une simple construction mathématique et que celle-ci peut être réellement visualisée. À l'aide d'un instrument appelé microscope à balayage à effet tunnel, qui permet d'obtenir des images à l'échelle atomique, ils ont pu obtenir cette vue – améliorée par ordinateur – d'atomes de fer disposés en cercle sur une surface de cuivre. Cette image, qu'ils ont appelée un « corral quantique », laisse entrevoir les électrons se déplaçant par ondes au-dessus de la surface, avec les maxima définissant la trace de ceux-ci dans l'entourage des atomes individuels de fer. (*Crédit photographique : Dr. Donald Eigler, IBM, San Jose, Californie.*)

Le « Aufbauprinzip » régit l'affectation des électrons au sein des diverses orbitales

Les niveaux approximatifs des énergies relatives des orbitales atomiques (jusqu'à 5*s*) sont indiqués dans la figure 1.8. Avec l'aide de celle-ci, il est possible de déterminer la configuration électronique de n'importe quel atome du système périodique. Pour ce faire, trois règles sont d'application, qui permettent d'affecter les électrons au sein de leurs orbitales atomiques :

1. Les orbitales de plus faible énergie sont remplies avant celles de plus haute énergie.
2. Aucune orbitale ne peut être occupée par plus de deux électrons d'après le **principe d'exclusion de Pauli***. Qui plus est, ces deux électrons doivent différer par l'orientation de leur moment angulaire intrinsèque, leur **spin**. Deux directions sont possibles pour le spin électronique : celles-ci sont habituellement représentées par des flèches verticales pointant dans des directions opposées. Une orbitale est remplie lorsqu'elle est occupée par deux électrons de spins opposés, que l'on désigne souvent comme des **électrons appariés****.
3. Les orbitales dégénérées, telles que les orbitales *p*, sont d'abord occupées, chacune, par un électron et chacun de ceux-ci présente le même spin. S'y ajoutent ensuite trois autres électrons avec un spin opposé à celui des électrons de la première série. Cette assertion est fondée sur la **règle de Hund*****.

---

* Professeur Wolfgang Pauli, 1900-1958, Institut Fédéral Suisse de Technologie, Zurich, prix Nobel de physique 1945.

** N.d.tr.: On dit aussi *électrons appairés*.

*** Professeur Friedrich Hund, 1896-1997, Université de Göttingen, Allemagne.

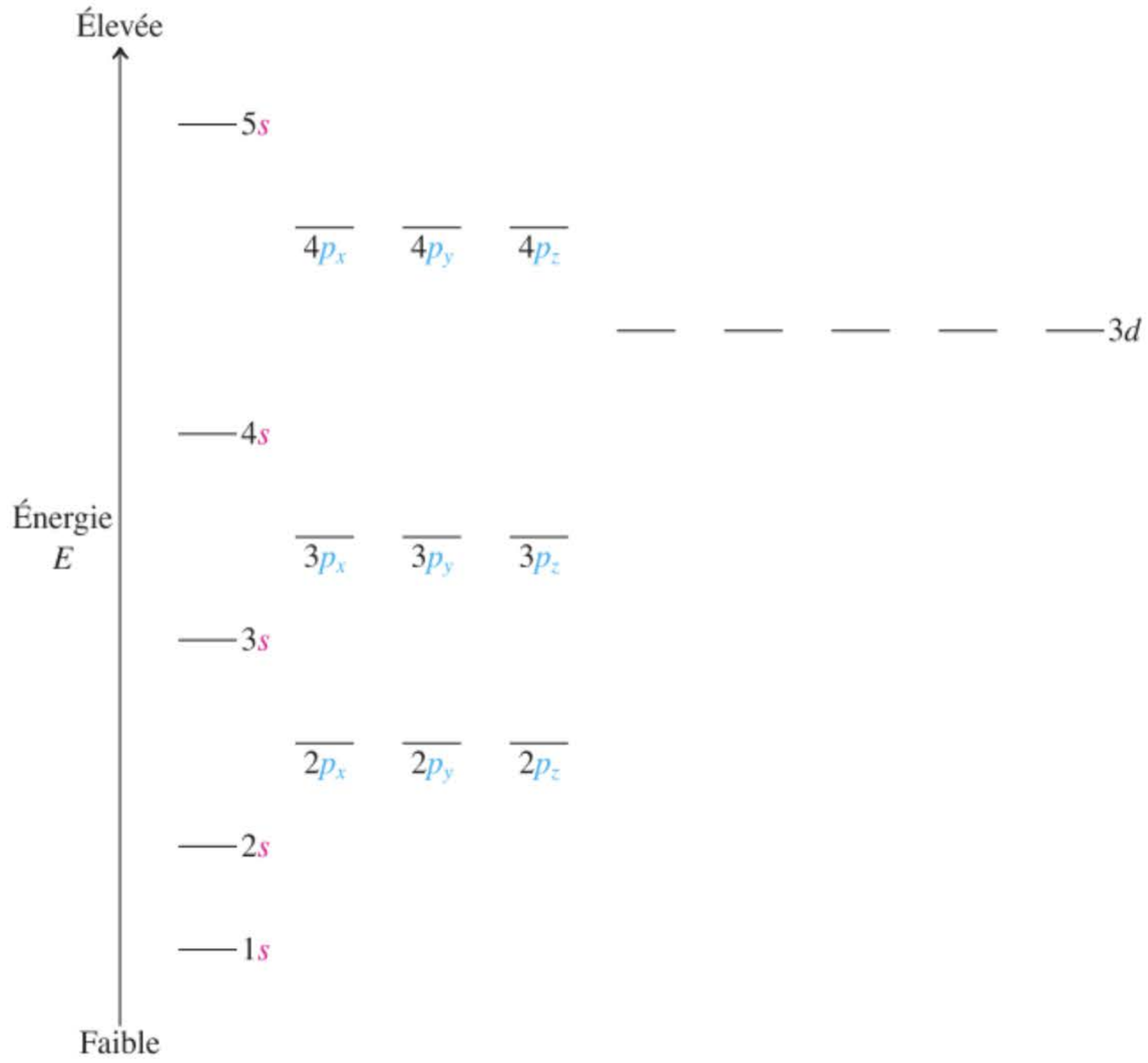


Figure 1-8 Niveaux approximatifs des énergies relatives des orbitales atomiques. Ceux-ci correspondent grosso modo à l'ordre selon lequel lesdites orbitales se remplissent dans les atomes. Les orbitales les moins énergétiques sont remplies les premières ; les orbitales dégénérées se remplissent en accord avec la règle de Hund.

Avec ces règles à l'esprit, la détermination de la configuration électronique devient aisée. L'hélium présente deux électrons dans l'orbitale 1*s* et sa structure électronique s'écrit, de manière abrégée, $(1s)^2$. Le lithium $[(1s)^2(2s)^1]$ et le béryllium $[(1s)^2(2s)^2]$ ont, respectivement, un et deux électrons en plus dans l'orbitale 2*s*. À partir du bore $[(1s)^2(2s)^2(2p)^1]$, on commence à remplir les trois orbitales 2*p* dégénérées. Ce remplissage continue en passant par le carbone et l'azote à la suite de quoi l'ajout d'électrons de spins opposés dans le cas de l'oxygène, du fluor et du néon aboutit à la saturation de tous les niveaux *p*. Les configurations électroniques de quatre éléments sont détaillées dans la figure 1.9. Les atomes dont les orbitales atomiques sont complètement remplies sont dits être caractérisés par une **configuration à enveloppe fermée.** C'est le cas, par exemple, de l'hélium, du néon et de l'argon (figure 1.10). Le carbone, par contre, présente une **configuration à enveloppe ouverte.**

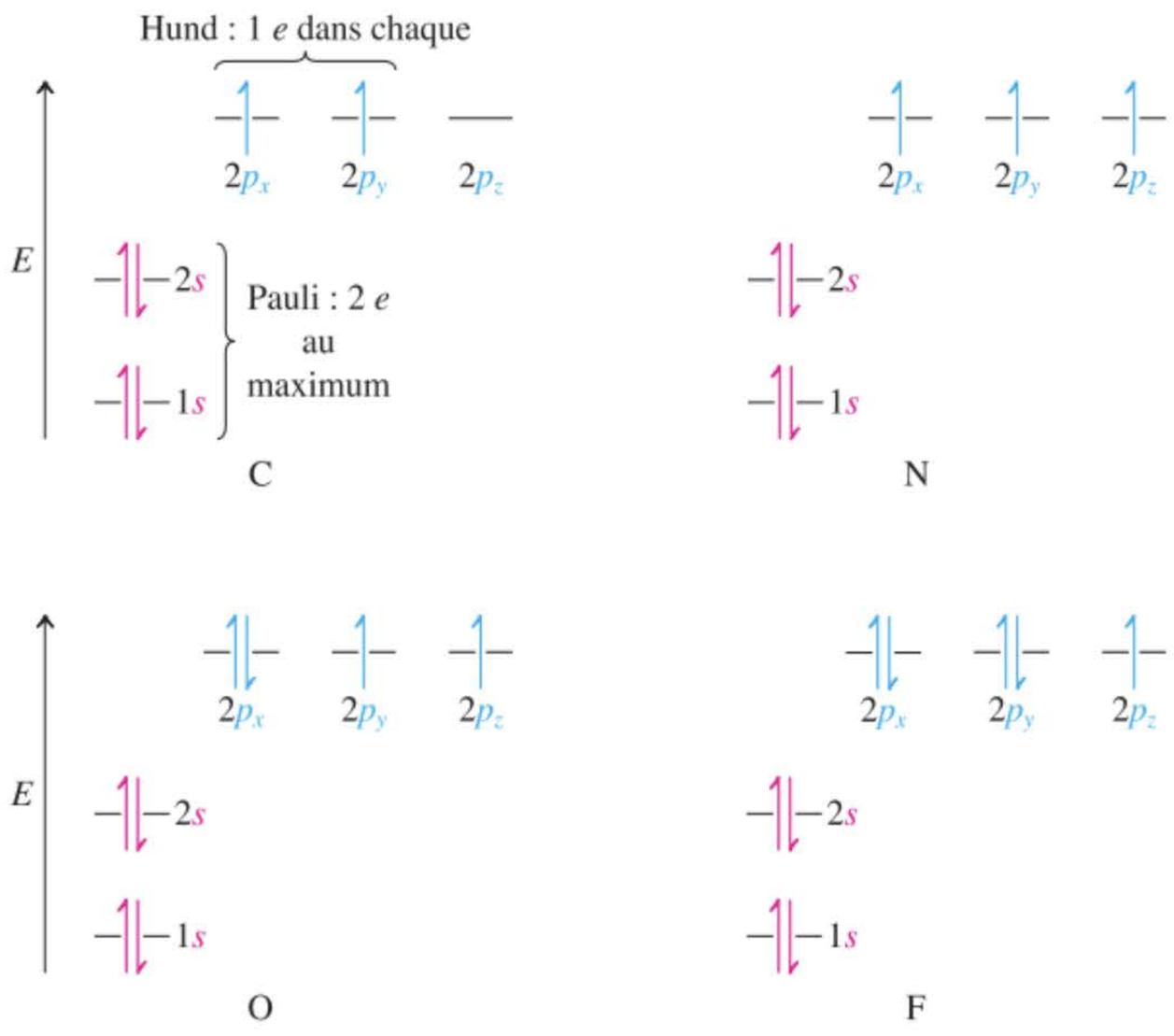


Figure 1-9 Les configurations électroniques les plus stables du carbone, $(1s)^2(2s)^2(2p)^2$, de l'azote, $(1s)^2(2s)^2(2p)^3$, de l'oxygène, $(1s)^2(2s)^2(2p)^4$ et du fluor, $(1s)^2(2s)^2(2p)^5$. On remarquera que les spins des électrons non appariés des orbitales *p* obéissent à la règle de Hund et que ceux des électrons appariés des orbitales (remplies) 1*s* et 2*s* obéissent à la fois au principe d'exclusion de Pauli et à la règle de Hund. L'ordre de remplissage des orbitales *p* a été choisi arbitrairement selon la séquence p_x, p_y, p_z. Toute autre séquence de remplissage eût été également correcte.

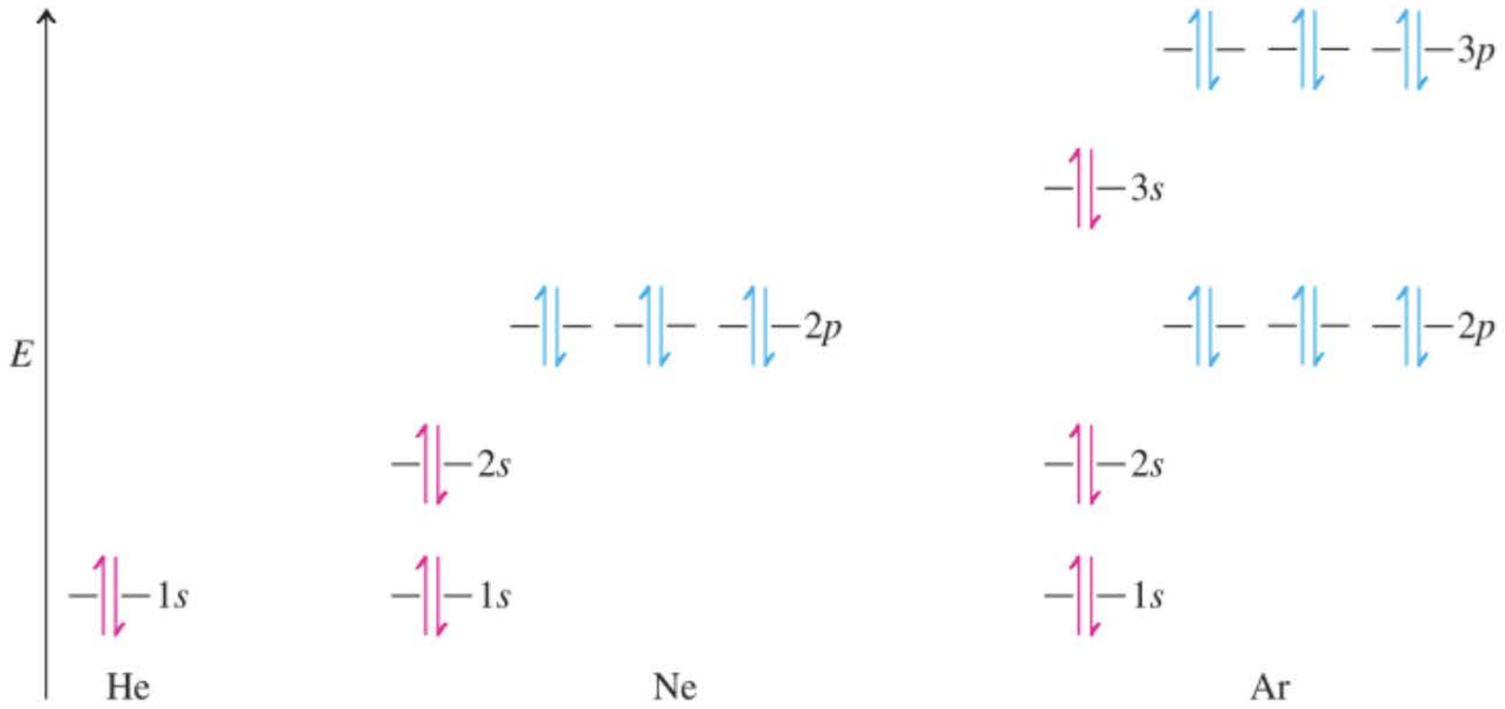


Figure 1-10 Configurations à enveloppe fermée des gaz nobles : hélium, néon et argon.

Le procédé qui consiste à ajouter des électrons un à un à la séquence des orbitales telle qu'il est présenté dans la figure 1.8 est appelé le « **Aufbauprinzip** » (*Aufbau,* en allemand, signifie construction). On comprend aisément que ce « Aufbauprinzip » fournisse un support rationnel à la stabilité du doublet et de l'octet d'électrons. Ces nombres sont nécessaires pour réaliser des configurations à enveloppe fermée. Pour l'hélium, la configuration à enveloppe fermée est une orbitale 1*s* remplie par deux électrons de spins opposés. Dans le néon, les orbitales 2*s* et 2*p* sont occupées par huit électrons surnuméraires ; dans l'argon, les niveaux 3*s* et 3*p* hébergent encore huit autres électrons (figure 1.10). Le fait que des orbitales 3*d* soient disponibles pour les éléments de la troisième période fournit une explication au phénomène d'expansion de la couche de valence (paragraphe 1.4) et à l'assouplissement de l'application stricte de la règle de l'octet au-delà du néon.

On peut obtenir une vérification expérimentale, et notamment quantitative de l'ordre relatif des niveaux d'énergie des orbitales apparaissant dans les figures 1.8 à 1.10 en mesurant les potentiels d'ionisation des électrons correspondants, c'est-à-dire les énergies requises pour arracher ces électrons de leurs orbitales respectives. Il faut plus d'énergie à cet effet pour une orbitale 1*s* que pour une orbitale 2*s*. De même, éjecter un électron d'un niveau 2*s* est plus difficile que pour son pendant 2*p*, et ainsi de suite. Intuitivement, ceci est facile à comprendre : en passant des orbitales basses aux orbitales plus lointaines, celles-ci deviennent plus diffuses et les électrons qui y sont associés sont localisés (en moyenne) à des distances de plus en plus grandes du noyau chargé positivement. La loi de Coulomb nous indique que de tels électrons seront de moins en moins « retenus » par ledit noyau.

Exercice 1-13

À l'aide de la figure 1.8, écrire les configurations électroniques du soufre et du phosphore.

En résumé, le mouvement des électrons autour du noyau est décrit par des équations d'onde. Leurs solutions, les orbitales atomiques, peuvent être représentées symboliquement par des régions situées dans l'espace, dont chaque point possède une valeur numérique positive, négative ou nulle (au nœud), valeurs dont le carré représente la probabilité d'y trouver l'électron. Le « Aufbauprinzip » nous permet d'établir la configuration électronique de tous les atomes.

1-7 Orbitales moléculaires et liaisons covalentes

Nous allons à présent examiner comment les liaisons covalentes s'établissent par le recouvrement des orbitales atomiques.

La liaison dans la molécule d'hydrogène résulte du recouvrement des orbitales atomiques 1*s*

Commençons par considérer le cas le plus simple : la liaison entre les deux atomes d'hydrogène dans H_2. Dans une structure de Lewis représentant la molécule d'hydrogène, on indique la liaison sous la forme d'une paire d'électrons partagés par les deux atomes de sorte que chacun de ceux-ci adopte la configuration de l'hélium. Mais comment concevoir la molécule H_2 en termes d'orbitales atomiques ?

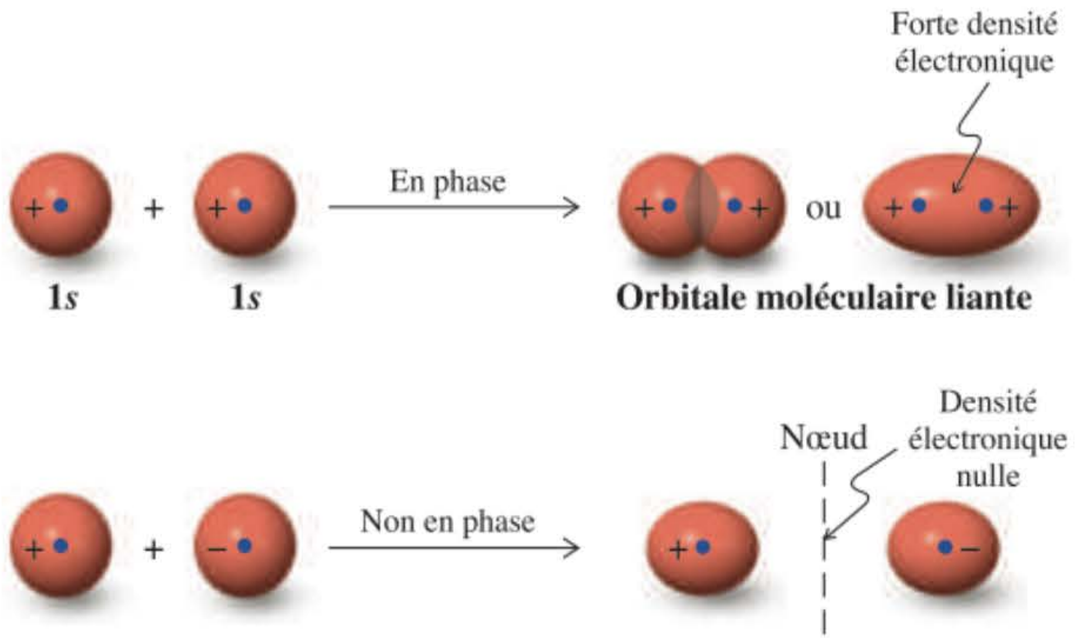


Figure 1-11 Combinaisons en phase (liante) ou non en phase (antiliante) des orbitales atomiques 1*s*. Les signes + et − représentent les *signes* de la fonction d'onde et non des charges. Dans les orbitales moléculaires liantes, les électrons accusent une forte probabilité d'occupation de l'espace situé *entre* les noyaux atomiques, ce qui conditionne une liaison efficace (comparer avec la figure 1.2). L'orbitale moléculaire antiliante laisse entrevoir un plan nodal, où la probabilité de rencontrer des électrons est nulle. Dans les orbitales moléculaires antiliantes, les électrons ont plus de chance de se retrouver *en dehors* de l'espace internucléaire et ils ne contribuent dès lors pas à réaliser une liaison.

C'est à Pauling* que l'on doit la réponse à cette question : *les liaisons résultent du recouvrement en phase des orbitales atomiques.* Quelle est la signification de cette phrase ? Il faut se rappeler que les orbitales atomiques sont les solutions des équations d'onde. Comme des ondes, elles peuvent interagir de façon à se renforcer (figure 1.4B) si le recouvrement concerne des zones de la fonction d'onde qui présentent le même signe, c'est-à-dire qui sont *en phase.* Mais elles peuvent aussi interagir de manière annihilante si le recouvrement se réalise entre des zones de signe contraire, c'est-à-dire *déphasées* (figure 1.4C).

Le recouvrement en phase des deux orbitales 1*s* donne naissance à une nouvelle orbitale de plus basse énergie appelée l'**orbitale moléculaire liante** (figure 1.11). Dans cette combinaison liante, la fonction d'onde qui caractérise l'espace internucléaire est considérablement renforcée. Dès lors, la probabilité, en cette région, de rencontrer les électrons occupant cette orbitale moléculaire est très élevée : ceci est la condition indispensable pour établir une liaison entre les deux atomes. Cette description rappelle fortement ce que montre la figure 1.2. Le fait de considérer deux fonctions d'onde de signes *positifs* pour représenter la combinaison en phase des deux orbitales 1*s* (figure 1.11) est arbitraire. Un recouvrement de deux orbitales de signes *négatifs* conduirait à des résultats identiques. En d'autres mots, c'est le recouvrement entre des lobes *semblables* qui crée la liaison, quel que soit le signe de la fonction d'onde.

Par contre, le recouvrement non en phase entre les mêmes orbitales atomiques provoque une interaction déstabilisante et il en résulte une **orbitale moléculaire antiliante.** Dans cette orbitale moléculaire antiliante, l'amplitude de la fonction d'onde s'annule dans l'espace interatomique, de sorte qu'il y apparaît un nœud (figure 1.11).

Bref, le résultat net de l'interaction des deux orbitales atomiques 1*s* de l'hydrogène est l'apparition de deux orbitales moléculaires. L'une est liante et plus faible en énergie ; l'autre est antiliante et plus élevée en énergie. Comme le nombre total d'électrons disponibles pour le système vaut seulement deux, on comprend que ceux-ci se positionnent dans l'orbitale moléculaire dont le contenu énergétique est le plus faible : la liaison à deux électrons. Il en résulte une diminution de l'énergie totale, rendant ainsi H_2 plus stable que deux atomes d'hydrogène isolés.

Cette différence entre les niveaux d'énergie correspond à la force de la liaison H–H. Une telle interaction peut être décrite schématiquement dans un diagramme d'énergie, comme le montre la figure 1.12A.

On comprend aisément à présent pourquoi l'hydrogène existe sous forme diatomique (H_2), tandis que l'hélium est un gaz monoatomique. Le recouvrement de deux orbitales atomiques complètement remplies, comme dans He_2 (avec un total de quatre électrons), aboutit à des orbitales — l'une liante et l'autre antiliante — *qui toutes deux sont remplies* (figure 1.12B). De ce fait, la réalisation d'une liaison He–He ne se traduit pas par une diminution de l'énergie totale du système.

Le recouvrement des orbitales atomiques donne naissance à des liaisons sigma et à des liaisons pi

La formation d'orbitales moléculaires à la suite du recouvrement d'orbitales atomiques ne s'applique pas qu'aux orbitales 1*s* de l'hydrogène mais également à d'autres orbitales atomiques. En général, le recouvrement de *n* orbitales atomiques, quelles qu'elles soient, fournit *n* orbitales moléculaires. Dans le cas d'une liaison simple à deux électrons, $n = 2$, de sorte que les deux orbitales moléculaires sont, respectivement, la liante et l'antiliante. La quantité d'énergie dont le niveau liant s'abaisse et dont le

---

* Professeur Linus Pauling, 1901-1994, Université de Stanford, États-Unis, prix Nobel de chimie 1954 et de la paix 1963.

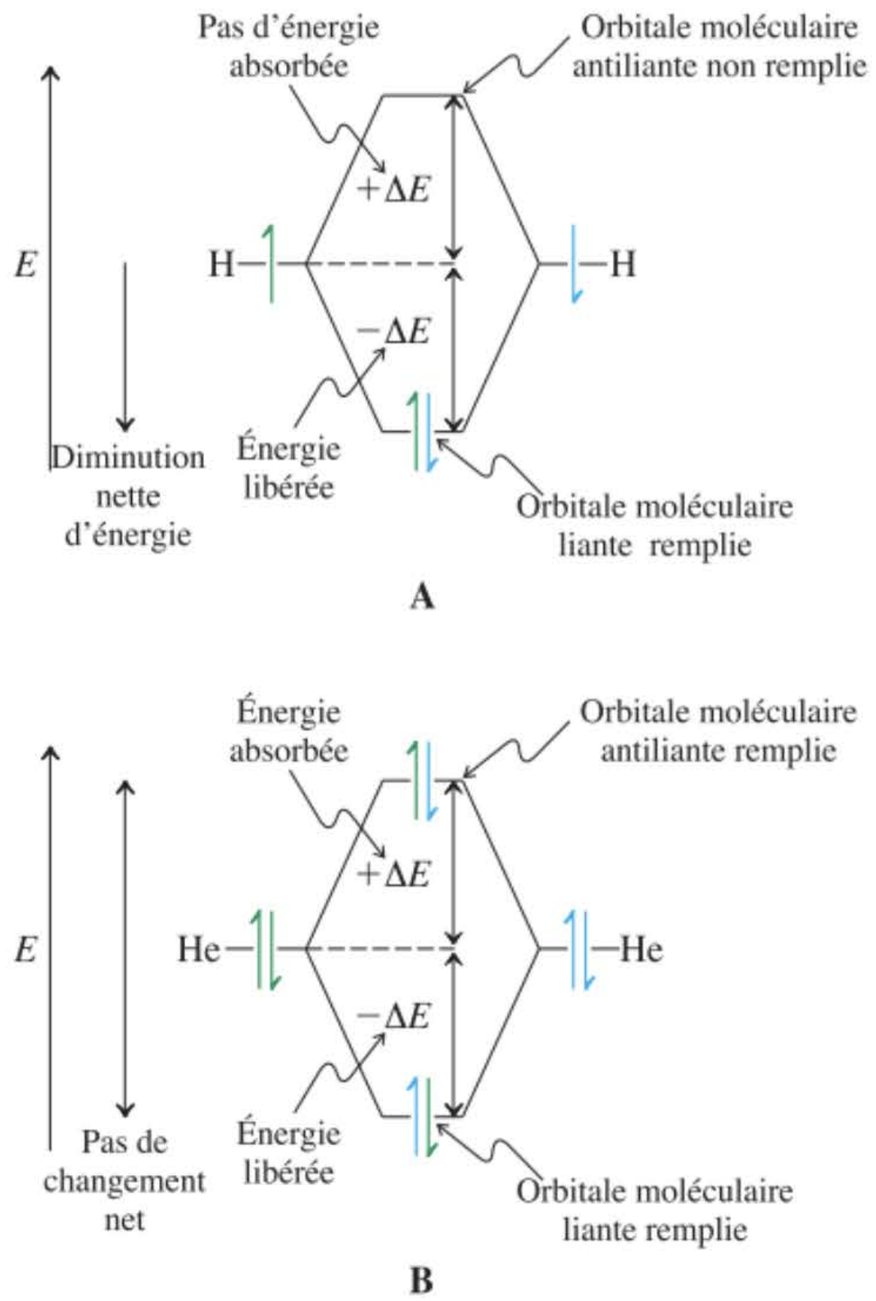


Figure 1-12 Représentation schématique de l'interaction de deux orbitales atomiques simplement (A) — comme dans H_2 — et doublement (B) occupées — comme dans He_2 — pour engendrer deux orbitales moléculaires (OM). (L'échelle de ces diagrammes n'est pas la même.) La formation d'une liaison H–H est favorable parce qu'on assiste à la stabilisation de deux électrons. Quant à la formation d'une liaison He–He, elle a pour corollaire la stabilisation de deux électrons (dans l'OM liante) mais aussi la déstabilisation de deux autres (dans l'OM antiliante). La création d'une liaison entre deux atomes d'hélium n'aboutit globalement à aucune stabilisation nette. C'est pourquoi l'hélium est monoatomique.

niveau antiliant s'élève est appelée le dédoublement des niveaux d'énergie. Celui-ci, qui est le reflet de la force de la liaison ainsi réalisée, dépend de plusieurs facteurs. Ainsi, par exemple, *le recouvrement est toujours meilleur entre des orbitales de gabarits et d'énergies comparables*. C'est pourquoi, deux orbitales 1*s* interagiront plus efficacement que ne le ferait une orbitale 1*s* avec une orbitale 3*s*.

Des *facteurs géométriques* jouent également un rôle significatif dans le degré de recouvrement. Ceci est très important pour les orbitales présentant un caractère directionnel, telles que les orbitales *p*, qui donnent naissance à deux types de liaisons : l'une où les orbitales atomiques sont alignées selon l'axe internucléaire (cf. A, B, C et D dans la figure 1.13) et une autre, où les orbitales atomiques sont orientées perpendiculairement à ce même axe (cf. E, figure 1.13). Le premier recouvrement donne lieu à ce qu'on appelle des **liaisons sigma (σ),** le second à des **liaisons pi (π).** Toutes les liaisons simples carbone-carbone sont du type σ, alors que les liaisons doubles et triples ont aussi des composantes π (cf. paragraphe 1.8).

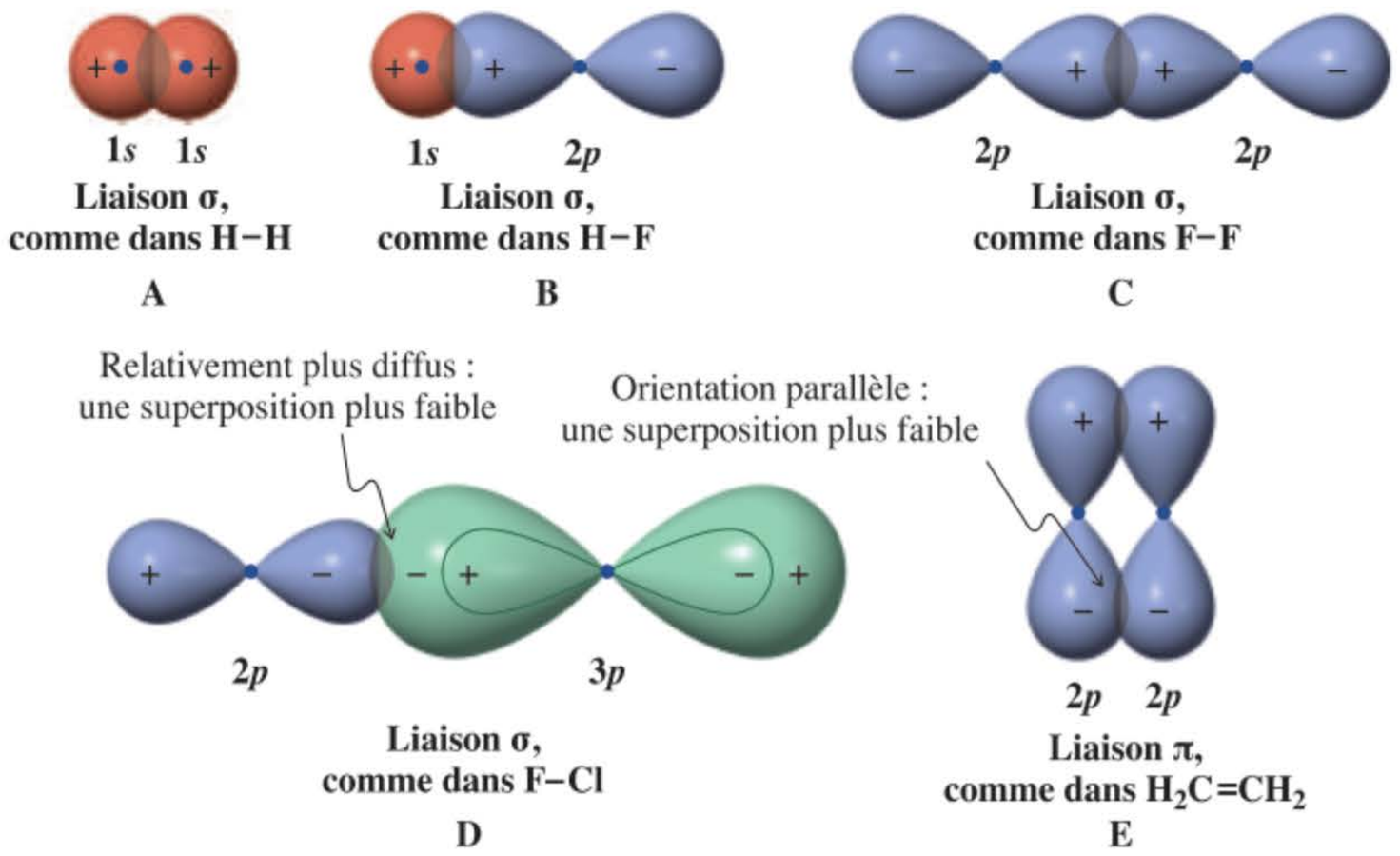


Figure 1-13 Liaisons entre des orbitales atomiques, (A) 1*s* et 1*s* (par ex., H_2) ; (B) 1*s* et 2*p* (par ex., HF) ; (C) 2*p* et 2*p* (par ex., F_2) ; (D) 2*p* et 3*p* (par ex., FCl), alignées selon l'axe internucléaire, réalisant des liaisons σ ; (E) 2*p* et 2*p*, perpendiculaires à l'axe internucléaire (par ex. $H_2C{=}CH_2$, réalisant une liaison π. À noter l'emploi arbitraire de signes 1 et 2 pour indiquer les interactions en phase des fonctions d'onde. En (D), noter la présence d'un « 8 à l'intérieur du 8 » de l'orbitale 3*p*, laquelle est plus diffuse que son pendant 2*p*.

Exercice 1-14

Mise en pratique des concepts : diagrammes des orbitales moléculaires avec dédoublement des niveaux d'énergie

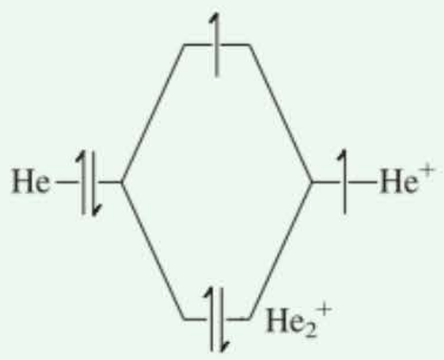
Élaborer un diagramme des orbitales moléculaires avec dédoublement des niveaux d'énergie pour la liaison dans He_2^+. Cette liaison est-elle favorable ?

Stratégie

Pour déduire les orbitales moléculaires de la liaison hélium–hélium, il faut que nous choisissions les orbitales atomiques appropriées en vue d'imaginer leur recouvrement. Le tableau périodique (tableau 1.1) ainsi que le «Aufbauprinzip» (figure 1.10) nous indiquent que l'orbitale en question est l'orbitale 1*s*. Dès lors, une liaison entre deux atomes de He se créera de la même manière qu'une liaison entre deux atomes d'hydrogène (figure 1.11), à savoir par le recouvrement de deux orbitales atomiques 1*s*.

Solution

L'interaction en phase aboutira à l'orbitale moléculaire liante de plus basse énergie (par rapport à l'orbitale 1*s* de départ). Par contre, l'interaction déphasée produira l'orbitale moléculaire antiliante de plus haute énergie. Le diagramme d'énergie est pratiquement identique à ceux qui ont été présentés dans la figure 1.12 (A et B), sauf que He_2^+ ne contient que trois électrons. Le «Aufbauprinzip» exige que le remplissage se fasse à partir du niveau énergétique le plus bas. Voilà pourquoi deux électrons (liants) vont se loger dans l'orbitale de plus basse énergie, tandis que le troisième (l'antiliant) va se positionner dans celle d'énergie supérieure.



L'effet global qui résulte de tout cela est celui d'une interaction favorable (au contraire de ce qui se passe avec He_2 neutre, cf. figure 1.12B). De fait, il est possible d'obtenir du He_2^+ en soumettant à une décharge électrique du He^+ en présence de He, ce qui démontre bien que la formation d'une liaison est favorable dans ce cas.

Exercice 1-15

Essayez par vous-même

Élaborez un diagramme des orbitales moléculaires avec dédoublement des niveaux d'énergie pour la liaison dans LiH. Cette liaison est-elle favorable ? (**Attention :** dans ce cas-ci, les énergies des orbitales appelées à se recouvrir ne sont pas les mêmes. **Indication** : consulter le Paragraphe 1.6, surtout au sujet du «Aufbauprinzip». Quelles sont les configurations électroniques de Li et H ? Le dédoublement des niveaux d'énergie d'orbitales d'énergies différentes se fait de manière à pousser vers le haut le niveau le plus élevé et à abaisser celui qui est le plus bas.)

En résumé, nous avons réalisé un grand périple dans la description de la liaison. D'abord, nous concevions les liaisons en termes de forces coulombiennes, puis sous l'angle de la covalence avec le partage de paires d'électrons et à présent nous disposons d'un modèle relevant de la mécanique quantique. Les liaisons résultent du recouvrement des orbitales atomiques. Les deux électrons de la liaison se placent dans l'orbitale moléculaire liante. Comme cette orbitale moléculaire est moins énergétique que ne l'étaient les deux orbitales atomiques au départ, il y a libération d'énergie lors de la formation d'une liaison. Cette diminution de l'énergie du système représente la force de la liaison.

1-8 Des orbitales hybrides assurant les liaisons dans les molécules complexes

Nous allons à présent élaborer des stratégies qui permettent d'expliquer les liaisons dans des molécules plus complexes, toujours en se référant à la mécanique quantique. Comment doit-on faire usage des orbitales atomiques pour concevoir des molécules linéaires (comme BeH_2), trigonales (comme BH_3) et tétraédriques (comme CH_4) ?

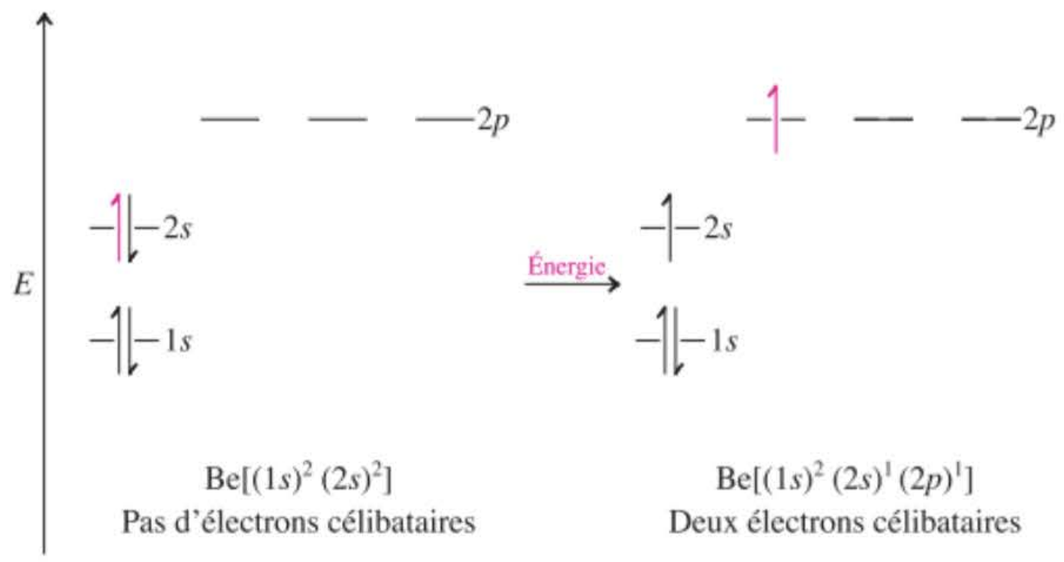


Figure 1-14 Promotion d'un électron du béryllium pour permettre d'impliquer deux électrons de valence dans des liaisons.

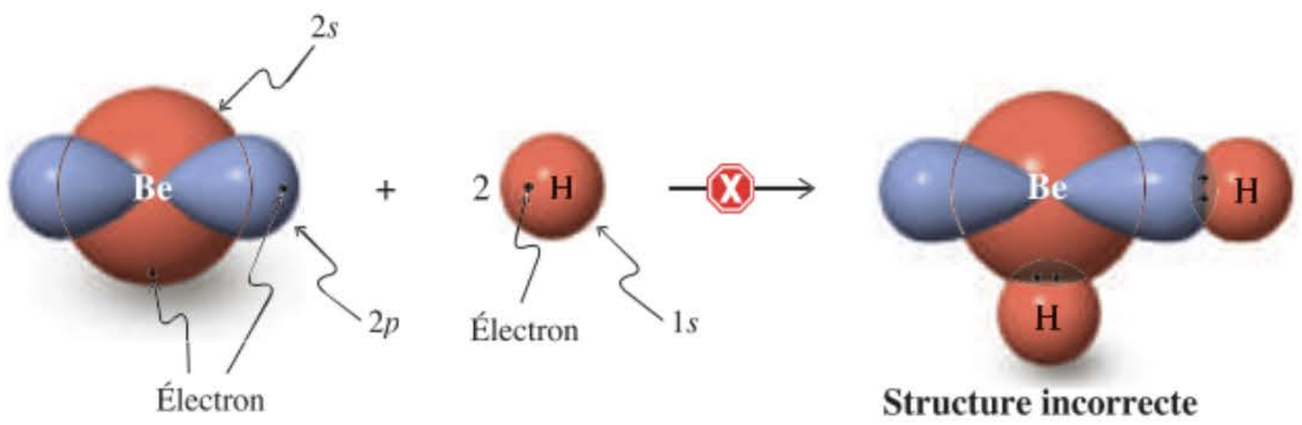


Figure 1-15 Possibilité de liaisons — mais incorrecte — dans BeH_2 par une orbitale 2*s* et une orbitale 2*p* du béryllium, employées séparément. La surface nodale de l'orbitale 2s n'est pas représentée. De plus, les deux autres orbitales *p* vides ainsi que l'orbitale de plus faible énergie, 1*s*, qui est remplie, ne sont pas indiquées pour la clarté. Les points sont les électrons de valence.

Considérons la molécule d'hydrure de béryllium, BeH_2. Le béryllium possède deux électrons dans l'orbitale 1*s* et deux autres électrons dans l'orbitale 2*s*. Ne présentant pas d'électrons non appariés*, cet atome est, comme tel, incapable de contracter des liaisons. Cependant, une quantité relativement faible d'énergie est requise pour promouvoir un électron de l'orbitale 2*s* vers un des niveaux 2*p* (figure 1.14), énergie qui sera largement restituée lors de la formation des liaisons. Avec la configuration $1s^2\ 2s^1\ 2p^1$, le béryllium est ainsi apte à réaliser des liaisons puisqu'il y a maintenant deux orbitales atomiques, avec un seul électron, disponibles pour un recouvrement.

On pourrait proposer la formation de liaisons, d'une part, par le recouvrement de l'orbitale 2*s* du Be avec l'orbitale 1*s* d'un H et d'autre part, par le recouvrement de l'orbitale 2*p* du Be avec l'orbitale 1*s* d'un second H (figure 1.15). Cette proposition aboutirait à une structure moléculaire présentant deux liaisons différentes, de longueurs inégales et avec vraisemblablement une configuration anguleuse. Par ailleurs, la théorie de la répulsion des électrons prévoit que des composés tels que BeH_2 doivent présenter des structures *linéaires* (paragraphe 1.3). Des expériences avec des composés apparentés confirment cette prédiction et démontrent également que les liaisons contractées par le béryllium sont de longueurs *égales***.

Les orbitales hybrides *sp* donnent naissance à des structures linéaires

Comment peut-on rendre compte de cette géométrie en termes d'orbitales ? Pour répondre à cette question, il faut faire appel à une approche de la mécanique quantique appelée **hybridation des orbitales**. Tout comme les orbitales atomiques d'atomes différents peuvent se mélanger pour former des orbitales moléculaires, de la même manière des orbitales atomiques d'un même atome peuvent se combiner pour former de nouvelles **orbitales hybrides**.

Pour le béryllium, si on mélange la fonction d'onde 2*s* avec l'une des 2*p*, on obtient deux nouvelles orbitales hybrides, qu'on écrit *sp* et qui possèdent 50 % de caractère *s* et 50 % de caractère *p*. Ce mélange réarrange les lobes des orbitales dans l'espace, comme le montre la figure 1.16 : les parties les plus importantes des orbitales, encore appelées lobes frontaux, pointent à 180° l'un de l'autre. Il y a en plus deux petits lobes à l'arrière (un pour chaque hybride *sp*) dont le signe est opposé. Les deux orbitales restantes *p* ne sont pas modifiées.

Le recouvrement des lobes frontaux *sp* avec les orbitales 1*s* de deux hydrogènes permet de former les liaisons dans BeH_2. L'angle de 180° qui résulte de ce type d'hybridation rend minimale la répulsion des électrons. Les lobes frontaux ainsi hypertrophiés de ces orbitales hybrides permettent en outre de réaliser un meilleur recouvrement que ne le feraient les lobes des orbitales non hybridées ; il en résulte de ce fait une liaison plus solide.

---

* N.d.tr. : ces électrons non appariés sont aussi appelés des électrons célibataires.

** Ces prédictions ne peuvent pas être vérifiées dans le cas de BeH_2 comme tel, parce que cette molécule se présente sous forme d'un réseau complexe d'atomes de Be et H. Par contre, BeF_2 et $Be(CH_3)_2$ existent sous forme de molécules individuelles en phase gazeuse et s'y présentent avec les structures prévues.

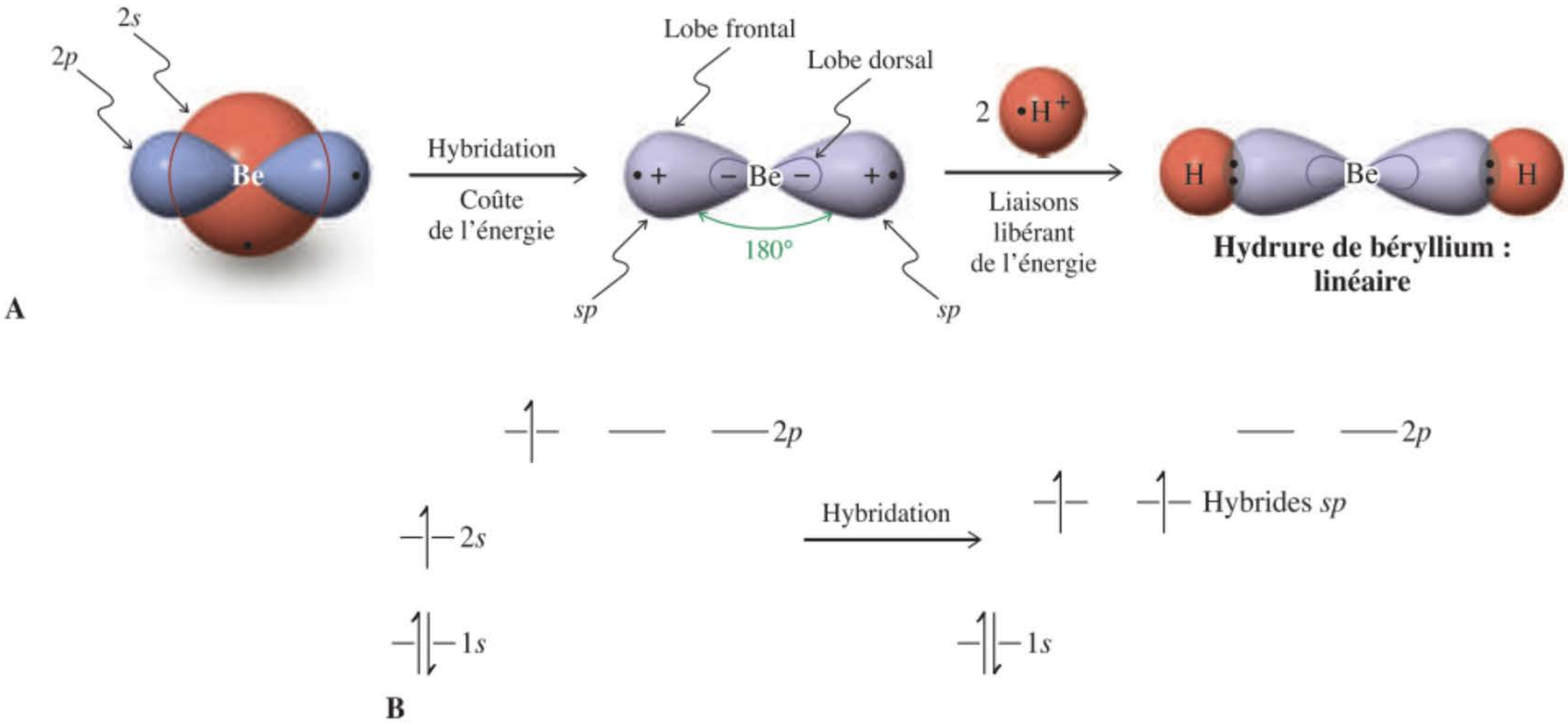


Figure 1-16 La création, par hybridation au sein du béryllium, de deux hybrides *sp*. (A) Les liaisons qui en résultent confèrent à BeH_2 une structure linéaire. À nouveau, les orbitales *p* restantes de même que l'orbitale 1*s* ont été omises pour la clarté. Le signe de la fonction d'onde des grands lobes *sp* est contraire à celui des petits lobes. (B) Les modifications énergétiques accompagnant l'hybridation. L'orbitale 2*s* et une orbitale 2*p* se combinent pour donner deux hybrides *sp* d'énergie intermédiaire. Les énergies de l'orbitale 1*s* et des orbitales 2*p* restantes sont inchangées.

Il faut remarquer que l'hybridation ne change pas le nombre total des orbitales disponibles pour des liaisons. L'hybridation des quatre orbitales du béryllium fait apparaître une nouvelle série de quatre orbitales : deux orbitales hybrides *sp* et deux orbitales 2*p* relativement inchangées. On verra par la suite que le carbone met en œuvre des hybrides *sp* pour former des liaisons triples.

Les orbitales hybrides sp^2 engendrent des structures trigonales

Considérons à présent le groupe des éléments du tableau périodique qui possèdent trois électrons de valence. Quel mode de liaison peut-on concevoir pour le borane BH_3 ? La promotion d'un électron 2*s* du bore vers l'un des niveaux 2*p* fournit les trois orbitales atomiques monoremplies (une 2*s* et deux 2*p*) nécessaires pour la formation de trois liaisons. La combinaison de ces orbitales atomiques engendre *trois* nouvelles orbitales hybrides, lesquelles sont désignées par le sigle sp^2 pour indiquer les orbitales atomiques qui les composent 67 % de *p* et 33 % de *s* (figure 1.17). La troisième orbitale *p* est inchangée de sorte que le nombre total d'orbitales reste le même, en l'occurrence quatre.

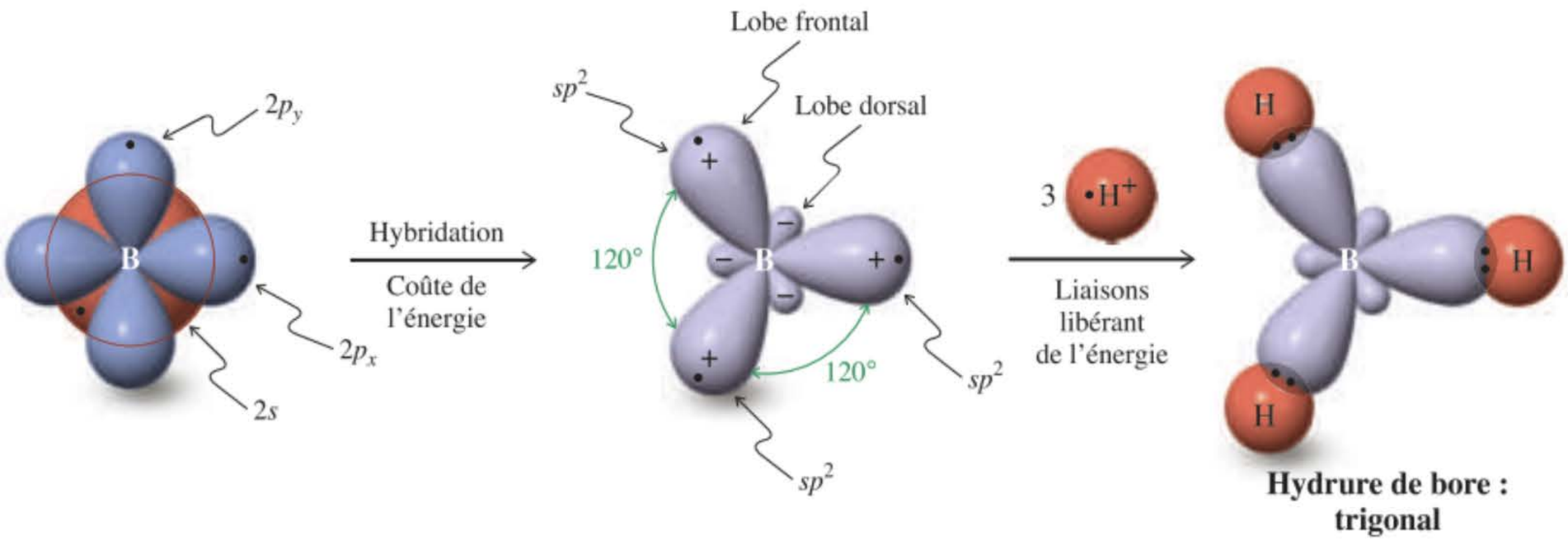


Figure 1-17 Hybridation du bore conduisant à trois hybrides sp^2. Les liaisons qui en résultent font que la structure de BH_3 est trigonale plane. Il y a trois lobes frontaux d'un signe déterminé et trois lobes dorsaux de signe contraire. L'orbitale *p* restante (p_z) s'étend perpendiculairement au plan de la molécule (le plan de la page ; un lobe p_z est au-dessus, l'autre en dessous de ce plan) et n'a pas été représentée. Par analogie avec la figure 1.16B, le diagramme énergétique relatif au bore hybridé comprend trois niveaux sp^2, d'égale énergie et occupés par un seul électron ainsi qu'un niveau *2p* restant vide, en plus de l'orbitale 1*s* complètement remplie.

Les lobes frontaux des trois orbitales sp^2 du bore recouvrent respectivement les orbitales 1*s* de trois atomes d'hydrogène de manière à former la molécule trigonale plane qu'est BH_3. À nouveau, l'hybridation rend minimale la répulsion électronique et améliore le recouvrement, bref conditionne des liaisons plus solides. L'orbitale inchangée *p* qui reste est située perpendiculairement au plan incorporant les hybrides sp^2. Elle est vide et son rôle dans les liaisons n'est pas significatif.

La molécule BH_3 est **isoélectronique** avec le cation méthyle, CH_3^+; cela veut dire que ces deux entités contiennent le même nombre d'électrons. Les liaisons au sein de CH_3^+ nécessitent également l'emploi de trois orbitales hybrides sp^2 et on verra bientôt que le carbone fait appel à des hybrides sp^2 lors de la formation d'une liaison double.

L'hybridation sp^3 rend compte de la configuration des composés carbonés tétraédriques

Considérons l'élément dont les liaisons nous seront d'un intérêt majeur: le carbone. Sa configuration électronique est $(1s)^2\,(2s)^2\,(2p)^2$, avec deux électrons non appariés résidant dans deux orbitales 2*p*. La promotion d'un électron de 2*s* vers 2*p* a pour conséquence la création de quatre orbitales remplies avec un seul électron apte à former une liaison. Nous avons déjà appris que l'arrangement spatial des quatre liaisons C–H du méthane qui provoque le moins de répulsion électronique est de type tétraédrique (paragraphe 1.3). Pour pouvoir réaliser pareille géométrie, l'orbitale 2*s* du carbone s'hybride avec *chacune des trois* orbitales 2*p* de manière à engendrer *quatre* orbitales équivalentes sp^3 dont la symétrie est tétraédrique, chaque orbitale (avec 75 % de caractère *p* et 25 % de *s*) contenant un électron. Le recouvrement de celles-ci avec quatre orbitales 1*s* d'atomes d'hydrogène fournit le méthane avec ses quatre liaisons C–H identiques. Les angles des liaisons HCH sont typiques d'un tétraèdre: 109,5° (figure 1.18).

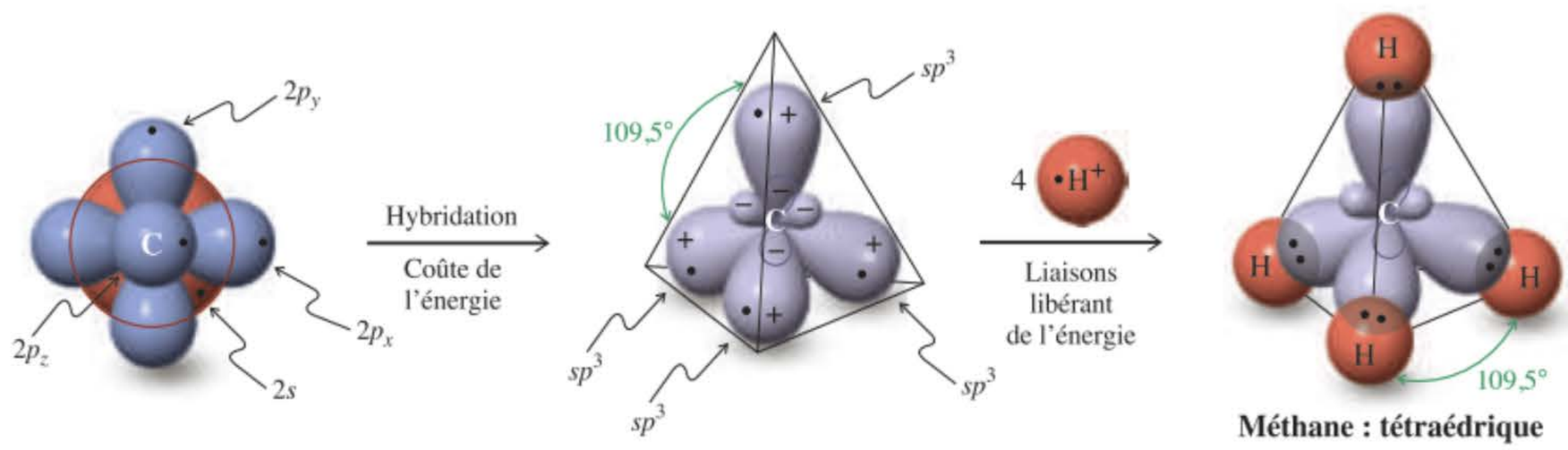


Figure 1-18 Hybridation du carbone conduisant à quatre hybrides sp^3. Les liaisons qui en résultent confèrent à CH_4 et à d'autres composés carbonés des structures tétraédriques. Les hybrides sp^3 contiennent de petits lobes dorsaux de signes opposés à ceux des lobes frontaux. Par analogie avec la figure 1.16B, le diagramme énergétique relatif au carbone hybridé en sp^3 contient quatre niveaux sp^3, d'égale énergie et occupés par un seul électron, en plus de l'orbitale 1*s* complètement remplie.

N'importe quelle combinaison d'orbitales atomiques et d'orbitales hybrides peut donner lieu à un recouvrement se traduisant par la formation d'une liaison. Ainsi, par exemple, le recouvrement des quatre orbitales sp^3 du carbone avec quatre orbitales 3*p* d'atomes de chlore aura pour résultat le tétrachlorométhane, CCl_4. Les liaisons carbone–carbone, quant à elles, sont réalisées par le recouvrement de deux orbitales hybrides. Dans l'éthane, CH_3–CH_3 (figure 1.19), cette liaison résulte du recouvrement de deux hybrides sp^3, provenant de chacun des deux carbones des entités CH_3. Chaque atome d'hydrogène dans le méthane et l'éthane peut être remplacé par CH_3 ou par d'autres groupes, ce qui permet de réaliser diverses combinaisons nouvelles.

Dans toutes ces molécules, et dans bon nombre d'autres encore, *le carbone est quasi tétraédrique.* C'est cette capacité que présente le carbone à former des chaînes d'atomes portant une variété de substituants surnuméraires qui justifie l'extraordinaire diversité de la chimie organique.

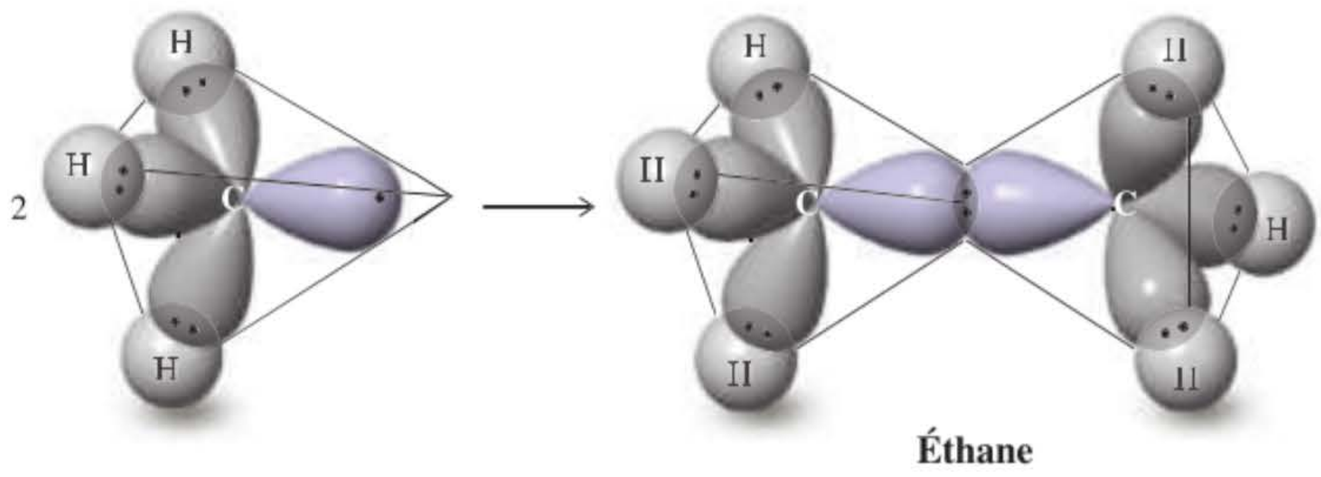


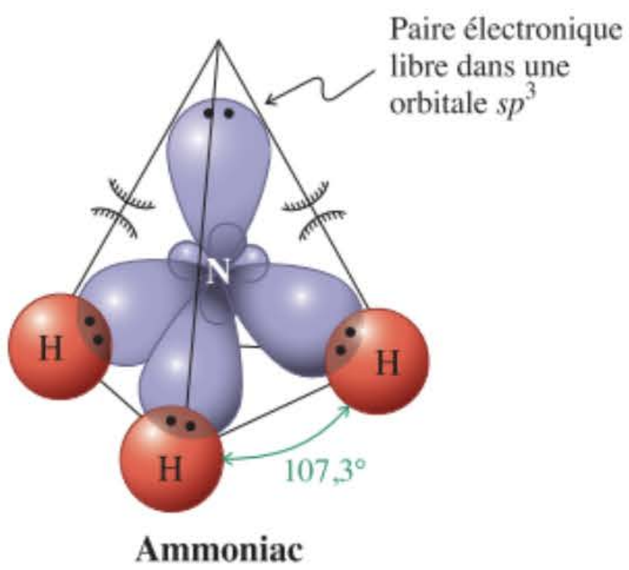
Figure 1-19 Recouvrement de deux orbitales sp^3 pour former la liaison carbone–carbone dans l'éthane.

Les orbitales hybrides peuvent contenir des paires électroniques libres : c'est le cas pour l'ammoniac et l'eau

Au moyen de quelles orbitales va-t-on décrire les liaisons dans les molécules d'ammoniac et d'eau (cf. exercice 1.5) ? Commençons par l'ammoniac. La configuration électronique de l'azote, $(1s)^2\,(2s)^2\,(2p)^3$, rend compte de la trivalence de l'azote, trois liaisons covalentes étant nécessaires pour réaliser l'octet. On pourrait employer, à cette fin, les trois orbitales *p* pour assurer le recouvrement, laissant la paire d'électrons non liants dans l'orbitale 2*s*. Cependant, un pareil arrangement ne permet pas de minimiser la répulsion électronique. La meilleure solution consiste à nouveau à faire appel à l'hybridation sp^3. Trois des orbitales sp^3 serviront à réaliser les liaisons avec les atomes d'hydrogène tandis que la quatrième abritera la paire électronique libre. Les angles des liaisons HNH (107,3°) dans l'ammoniac sont quasiment tétraédriques (figure 1.20).

De même, les liaisons au sein de la molécule d'eau sont mieux décrites lorsqu'on considère que l'oxygène s'hybride en sp^3. L'angle des liaisons HOH vaut 104,5°, soit une valeur qui, une fois de plus, avoisine celle de l'angle tétraédrique.

C'est la présence de paires d'électrons libres qui permet d'expliquer pourquoi les angles des liaisons dans NH_3 et H_2O sont inférieurs à la valeur tétraédrique (109,5°). Comme ces paires ne sont pas engagées dans des partages, elles sont localisées à une plus grande proximité du noyau de l'atome, azote ou oxygène. Ce phénomène provoque un accroissement de la répulsion vis-à-vis des électrons impliqués dans les diverses liaisons avec des hydrogènes, aboutissant, dès lors, comme on l'observe, à une légère fermeture des angles des liaisons.



Ammoniac **Eau**

Figure 1-20 Liaisons et répulsions électroniques dans les molécules d'ammoniac et d'eau. Les arcs représentent la répulsion électronique accrue, due aux paires d'électrons libres situées près du noyau central.

Des liaisons pi sont présentes dans l'éthène (éthylène) et dans l'éthyne (acétylène)

La liaison double dans les alcènes, tels que l'éthène (éthylène), et la liaison triple dans les alcynes, tels que l'éthyne (acétylène), résultent de la capacité qu'affichent les orbitales atomiques du carbone d'adopter, respectivement, une hybridation sp^2 et *sp*. Ainsi donc, les liaisons σ dans l'éthène proviennent toutes d'orbitales hybrides sp^2 en provenance du carbone : Csp^2–Csp^2 en ce qui concerne la liaison C–C et Csp^2–H1*s* pour l'ancrage des quatre hydrogènes (figure 1.21). Au contraire de ce qui se présentait dans le cas de BH_3, avec une orbitale *p* vide sur le bore, les orbitales restantes *p*, non hybridées, appartenant aux carbones éthyléniques, contiennent, chacune, un électron ; leur recouvrement permet la formation d'une liaison π (voir, pour rappel, la figure 1.13E). Dans l'éthyne, l'infrastructure σ est faite de liaisons mettant en jeu des orbitales hybrides C*sp*. Une telle disposition laisse pour compte *deux* orbitales *p* (occupées par un seul électron) sur chaque carbone, ce qui permet la formation de deux liaisons π (figure 1.21).

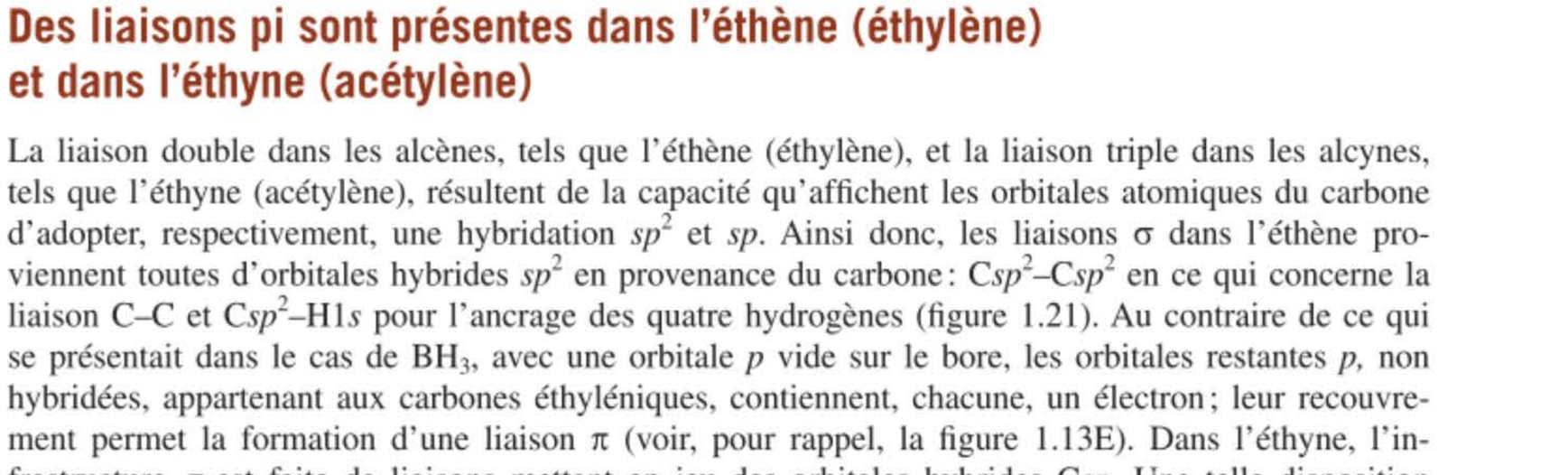


Figure 1-21 La liaison double dans l'éthène (éthylène) et la liaison triple dans l'éthyne (acétylène).

Exercice 1-16

Exposer schématiquement l'hybridation et le mode de liaison permettant d'expliquer l'existence du cation méthyle, CH_3^+ de même que de l'anion méthyle, CH_3^-.

Exercice 1-17

Mise en pratique des concepts : recouvrement d'orbitales dans l'eau

Bien qu'il fut commode de décrire l'eau comme contenant un atome d'oxygène hybridé en sp^3, une telle hybridation est ici défavorable en comparaison avec C (dans le méthane) et N (dans l'ammoniac). La raison est que, pour O, la différence d'énergie entre l'orbitale 2*s* et ses orbitales *p* est à présent tellement grande que le coût énergétique de l'hybridation ne peut plus être compensé par le nombre trop restreint de liaisons avec des atomes H (deux, au lieu de quatre ou trois). En fait, l'oxygène fait intervenir des orbitales (essentiellement) non hybridées pour réaliser ses liaisons. Pourquoi y a-t-il une plus grande séparation d'énergie entre l'orbitale 2*s* et les orbitales *p* de O ? (**Indication** : lorsque vous vous dirigez de C vers F dans la deuxième rangée horizontale du tableau périodique, la charge positive du noyau augmente régulièrement. Pour revoir quelles sont les répercussions de ceci sur les énergies des orbitales, consulter la fin du Paragraphe 1.6).

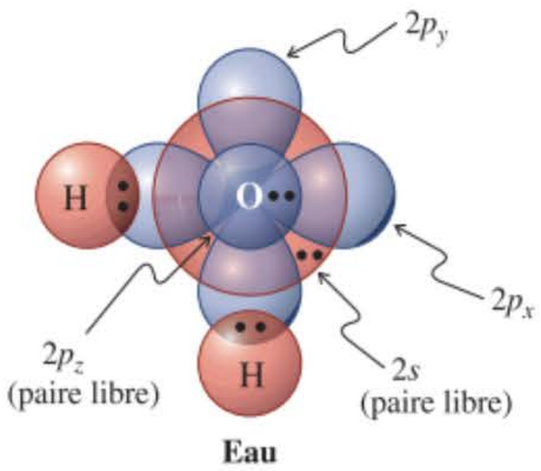
Pourquoi un tel phénomène contrarie-t-il le processus d'hybridation ? Répondre à ces questions, puis dessiner les orbitales non hybridées de O, dans le cadre des liaisons correspondant à H_2O. Donner des arguments de répulsion électronique pour justifier l'angle des liaisons HOH égal à 104,5°.

Stratégie

Le recouvrement intra-atomique d'orbitales dans le contexte des hybridations est affecté (et limité) par les mêmes contraintes que celles qui régissent la qualité d'une liaison formée à la suite d'un recouvrement interatomique d'orbitales : le recouvrement est d'autant meilleur que les orbitales ont des gabarits et des énergies comparables. Il est en outre soumis aux contraintes géométriques imposées par la molécule qui contient l'atome hybridé (voir aussi problème 48). En évoluant dans la série méthane, ammoniac, eau (et, finalement, fluorure d'hydrogène), l'orbitale 2*s* (de symétrie sphérique) perd davantage de contenu énergétique par rapport aux orbitales *p* correspondantes en raison de la charge nucléaire croissante. Pour mieux comprendre ce profil évolutif, il suffit de positionner les électrons dans leurs orbitales respectives : ceux qui sont relativement plus proches du noyau (2*s*) seront retenus plus étroitement que ceux qui sont plus éloignés (2*p*). À partir de la droite de N dans le tableau périodique, cette divergence énergétique fait que les orbitales ont du mal à s'hybrider, les électrons 2*s* étant alors effectivement relégués assez loin du noyau. Ainsi donc, la diminution de la répulsion électronique due à l'hybridation est compensée par le coût énergétique (forces de Coulomb) de celle-ci. Quoi qu'il en soit, on peut malgré tout dessiner des orbitales qui se recouvrent.

Solution

On fait intervenir les deux orbitales *p* (à un seul électron) de l'oxygène, lesquelles sont amenées à se recouvrir avec les deux orbitales respectives 1*s* de deux hydrogènes (voir dans la marge). Dans cette représentation, les deux paires électroniques libres résident, respectivement, dans une orbitale *p* et dans une orbitale 2*s*. Pourquoi, dès lors, l'angle formé par les liaisons d'une molécule d'eau ne vaut-il pas 90° ? En fait, la loi de Coulomb (répulsion électronique) reste toujours en vigueur, qu'il y ait hybridation ou pas. Ainsi, les deux paires respectives d'électrons liants augmentent leur écartement, ce qui modifie l'angle des liaisons jusqu'à la valeur observée.



Eau

Exercice 1-18

Essayez par vous-même

Extrapoler votre schéma pour l'eau (cf. exercice précédent) au cas de la liaison dans HF, qui fait également intervenir des orbitales non hybridées).

En résumé, si on cherche à minimiser la répulsion électronique et à favoriser des bonnes liaisons au sein de molécules triatomiques — ou contenant encore plus d'atomes —, il est nécessaire d'appliquer le concept de l'hybridation des orbitales atomiques qui permet d'élaborer des orbitales de configuration appropriée. La combinaison d'orbitales atomiques *s* et *p* conduit à des hybrides. Ainsi, une orbitale 2*s*, en se combinant avec une orbitale 2*p*, fournit deux hybrides linéaires *sp*, les deux autres orbitales *p* restant inchangées. Le mélange de l'orbitale 2*s* avec deux orbitales *p* donne trois hybrides sp^2, tels qu'on les retrouve dans les molécules trigonales. Enfin, la combinaison de l'orbitale 2*s* avec l'ensemble des trois niveaux *p* engendre les quatre hybrides sp^3, qui sont responsables de la géométrie caractéristique du carbone tétraédrique.

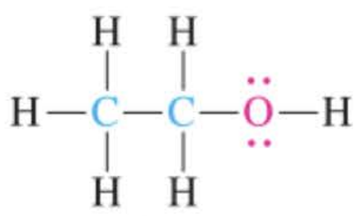
1-9 Structures et formules des molécules organiques

Maintenant que nous comprenons bien les modes de liaisons des atomes au sein des molécules organiques, tentons de découvrir comment les chimistes s'y prennent pour identifier lesdites molécules et décrire leurs structures. L'importance de cette dernière tâche ne doit pas être sous-estimée. La négligence dans la représentation des molécules a été la cause de bon nombre de confusions dans la littérature et, ce qui est peut-être plus important à brève échéance, d'erreurs aux examens de chimie organique.

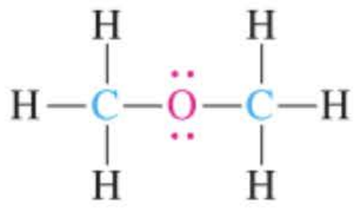
Pour établir l'identité d'une molécule, il faut déterminer sa structure

Les chimistes organiciens disposent de nombreuses techniques très variées qui leur permettent d'élucider la structure des molécules. L'**analyse élémentaire** révèle la **formule brute**, laquelle présente sous une forme compacte la nature et les rapports des éléments présents. Quoi qu'il en soit, il faut en général avoir recours à d'autres techniques pour déterminer la **formule moléculaire** et pour faire la distinction entre des alternatives structurales. Ainsi par exemple, la formule moléculaire C_2H_6O correspond à *deux* substances connues : l'éthanol et le méthoxyméthane (oxyde de diméthyle). Une manière de faire la distinction entre les deux est de mesurer leurs propriétés physiques respectives, par exemple leurs points de fusion et d'ébullition, leurs indices de réfraction, leurs masses volumiques et ainsi de suite. Ainsi, l'éthanol est un liquide (p.éb. = 78,5°C) couramment employé comme solvant en laboratoire ou dans l'industrie et qui est présent dans les boissons alcoolisées. Par contre, le méthoxyméthane est un gaz (p.éb. = –23°C) qui sert d'agent frigorigène à la place des Fréons. Les autres propriétés physiques et chimiques de ces deux substances diffèrent tout aussi bien. Pareilles molécules, dont la formule moléculaire est identique mais qui diffèrent par la séquence (**connexité**) de l'enchaînement des atomes, sont appelées des **isomères de constitution** ou encore des **isomères de structure** (voir aussi l'encadré 1.1).

L'éthanol et le méthoxyméthane sont deux isomères



Éthanol
(P.éb. 78,5°C)

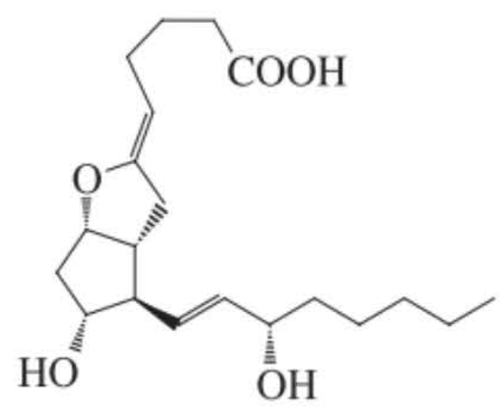


Méthoxyméthane
(Oxyde de diméthyle)
(P.éb. −23°C)

Exercice 1-19

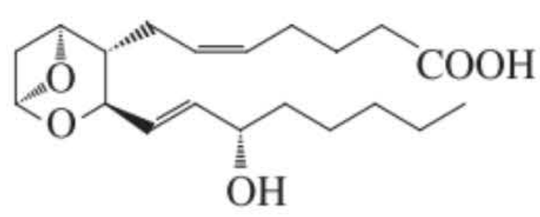
Écrire les deux isomères de constitution répondant à la formule moléculaire C_4H_{10}, en montrant tous les atomes ainsi que leurs liaisons.

Deux substances naturelles permettent d'illustrer les conséquences biologiques de telles différences de structure. La prostacycline I_2 empêche le sang de coaguler dans le système circulatoire. Le thromboxane A_2, qui est libéré lors d'une hémorragie, *provoque* l'agrégation plaquettaire, ce qui permet la formation d'un caillot au niveau de la plaie. Il est incroyable de constater que ces composés sont des isomères de constitution — tous deux répondant à la formule moléculaire $C_{20}H_{32}O_5$ — qui ne présentent que des différences relativement mineures de connexité. De fait, les structures de ces molécules sont si similaires que celles-ci sont synthétisées dans l'organisme à partir d'un précurseur commun (se référer au paragraphe 19.13 pour plus de détails).



Prostacycline I_2

Lorsqu'un produit est isolé — qu'il soit naturel ou qu'il provienne d'une réaction de synthèse —, le chimiste tente de l'identifier en comparant ses propriétés avec celles de substances connues. Supposons, à présent, que le produit examiné n'ait jamais été étudié auparavant ; dans ce cas, l'élucidation de la structure dudit produit nous oblige à faire appel à d'autres méthodes, en particulier aux divers types de spectroscopie. Ces méthodes spectroscopiques et leur fréquente application dans l'élucidation des structures chimiques seront traitées dans des chapitres ultérieurs.



Thromboxane A_2

Les méthodes les plus sophistiquées pour déterminer des structures moléculaires sont la diffraction des rayons X par des cristaux isolés, la diffraction des électrons et la spectroscopie à micro-ondes en phase gazeuse. Ces techniques permettent de révéler la position exacte de chaque atome, un peu comme si on les voyait à l'aide d'un microscope superagrandissant. Les détails structuraux qui émergent de la sorte pour les deux isomères que sont l'éthanol et le méthoxyméthane sont représentés sous forme de modèles à boules et bâtonnets dans la figure 1.22A et B.

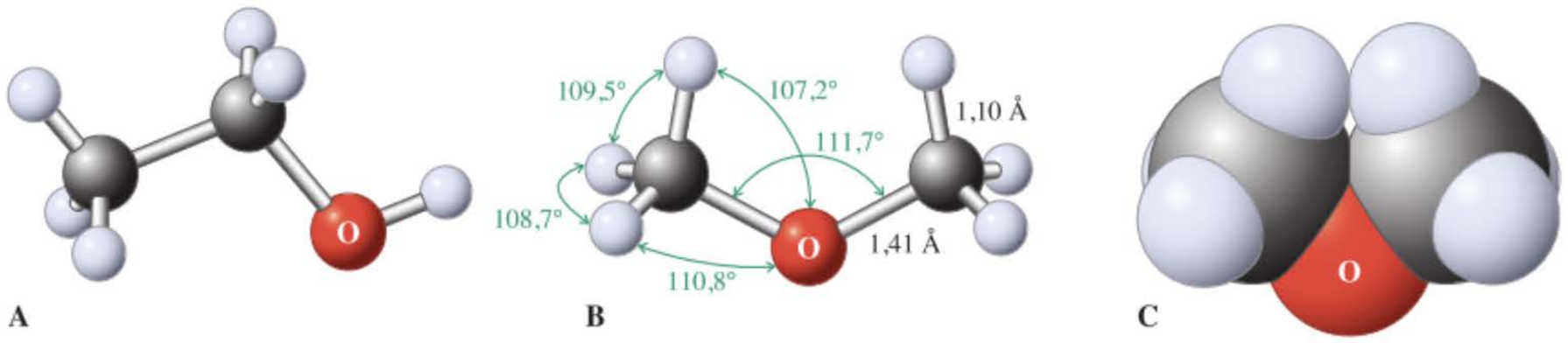


Figure 1-22 Représentations tridimensionnelles à boules et bâtonnets (A) de l'éthanol et (B) du méthoxyméthane. Les longueurs des liaisons sont données en angströms et les angles des liaisons en degrés. (C) Modèle compact du méthoxyméthane, qui tient compte du gabarit réel des « nuages » électroniques entourant les divers noyaux atomiques.

À noter le caractère tétraédrique des liaisons des atomes de carbone et la structure coudée des deux liaisons de l'oxygène, qui est hybridé comme dans l'eau. Une représentation plus précise du gabarit réel du méthoxyméthane et de ses atomes constitutifs est présentée dans la figure 1.22C : il s'agit d'un modèle compact.

La bonne visualisation des molécules organiques dans l'espace est essentielle pour comprendre correctement leurs structures et bien souvent leurs réactivités. Il se peut que vous trouviez difficile de comprendre les orientations spatiales des atomes même dans le cas de composés très simples. Une boîte de modèles moléculaires vous sera dans ce cas d'un grand secours. À vous d'en acquérir une et de vous entraîner à construire des structures organiques. Pour vous encourager dans une telle pratique et pour vous indiquer quels sont les meilleurs exemples où la construction d'un modèle moléculaire peut vous aider tout particulièrement, l'icône apparaissant ici dans la marge réapparaîtra là où il sied dans le texte.

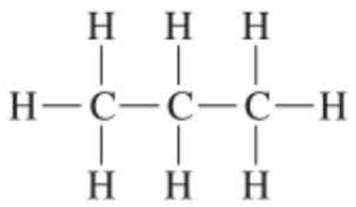
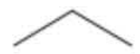
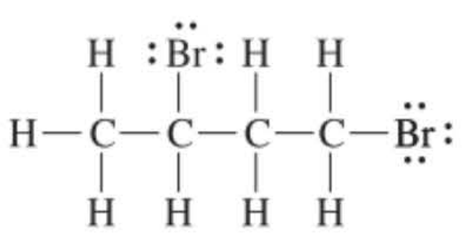
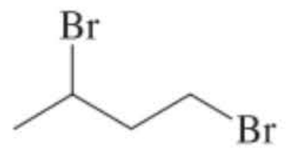
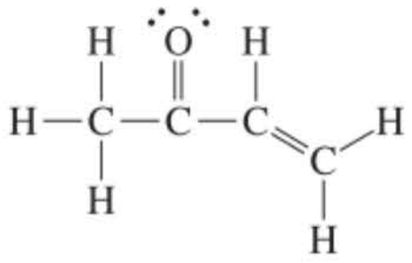
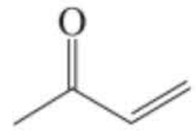
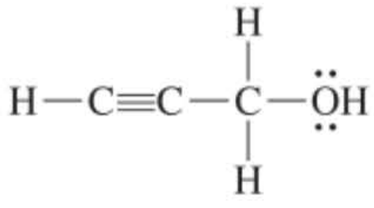
Exercice 1-20

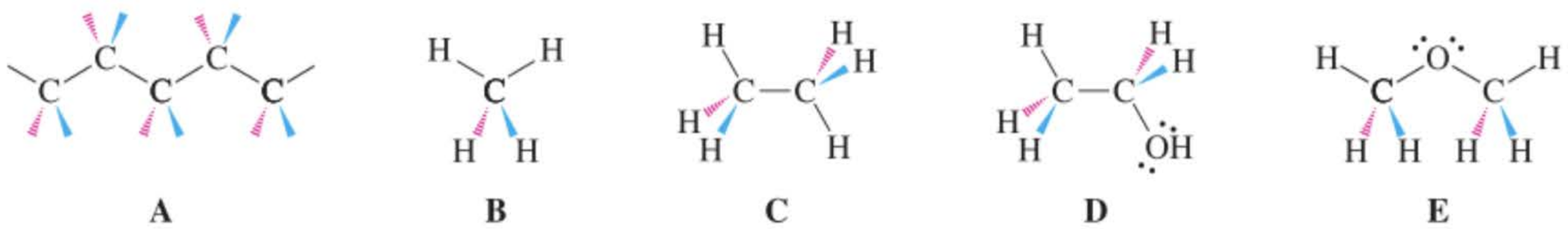
Reconsidérer l'exercice 1.19 mais cette fois en se servant d'une boîte de modèles moléculaires pour construire les deux isomères répondant à la formule moléculaire C_4H_{10}.
Dessiner chacun de ces isomères.

On fait appel à divers symbolismes pour représenter les structures des molécules

La représentation des structures des molécules n'est pas une nouveauté pour nous. Il en a été question pour la première fois dans le paragraphe 1.4 où furent énoncées les règles qui permettent d'écrire des structures de Lewis. Nous y avions appris que les électrons tant liants que non liants y sont représentés par des points. Cette écriture peut être simplifiée en passant à la notation par tirets (structures de Kekulé), avec toutefois le maintien de la représentation des paires électroniques libres (s'il y en a) par des points. En vue de simplifier encore davantage ce symbolisme, les chimistes se servent de **formules condensées** dans lesquelles la plupart des liaisons simples et des paires électroniques libres ont disparu. La chaîne carbonée principale est écrite horizontalement et les hydrogènes qui y sont attachés sont d'ordinaire placés directement à la droite des atomes de carbone concernés. Les autres groupes (les **substituants** du tronc principal) sont ajoutés à l'aide de tirets de connexion placés verticalement.

La notation la plus dépouillée de toutes est celle où apparaissent des **formules avec traits de liaisons.** L'infrastructure carbonée est évoquée par des tirets en zigzag avec omission de la totalité des hydrogènes. Chaque extrémité y représente un groupe méthyle et chaque sommet un atome de carbone. Les valences non mises en exergue sont censées être satisfaites grâce à des liaisons simples avec des hydrogènes.

Structures de Kekulé	Formules condensées	Formules avec traits de liaison
	$CH_3CH_2CH_3$	
	$CH_3CHCH_2CH_2Br$	
	$CH_3CCH{=}CH_2$	
	$HC{\equiv}CCH_2OH$	



A B C D E

Figure 1-23 Notation avec tirets (rouges) et coins (bleus) pour : (A) une chaîne carbonée ; (B) le méthane ; (C) l'éthane ; (D) l'éthanol et (E) le méthoxyméthane. Les atomes attachés par des traits ordinaires sont situés dans le plan de la page. Les groupes situés aux extrémités de lignes composées de tirets pointent en dessous de ce plan ; enfin, les groupes fixés aux extrémités de coins pointent au-dessus de ce même plan.

Exercice 1-21

Écrire les formules condensées ainsi que les formules avec traits de liaisons de chaque isomère C_4H_{10}.

La figure 1.22 soulève un problème : comment pourrait-on représenter avec précision et efficacité les structures tridimensionnelles des molécules organiques et ce, en accord avec des conventions que la plupart des chimistes acceptent ? Dans le cas du carbone tétraédrique, ce problème est résolu grâce à la **notation avec tirets et coins.** Dans ce système conventionnel, on dispose en zigzag les atomes de carbone constitutifs de la chaîne principale, lesquels atomes sont censés se trouver *dans le plan* de la page. On ajoute alors, au niveau de chaque sommet (atome de carbone), deux lignes, l'une composée de tirets et l'autre en forme de coin (cale), toutes deux pointant hors de la chaîne. Celles-ci représentent les deux liaisons restantes du carbone ; la ligne composée de tirets signifie que la liaison pointe *au-dessous du plan* de la page tandis que le coin signifie qu'elle pointe *au-dessus de ce plan* (figure 1.23). Les substituants sont placés aux extrémités appropriées. Cette convention est applicable aux molécules de toutes tailles, y compris le méthane (figure 1.23, B à E).

Exercice 1-22

Écrire les formules avec tirets et coins de chaque isomère C_4H_{10}.

En résumé, l'élucidation des structures organiques est le résultat de la mise en œuvre de diverses techniques expérimentales, comprenant l'analyse élémentaire ainsi que divers types de spectroscopie. Les modèles moléculaires constituent une aide précieuse pour visualiser les orientations spatiales des atomes dans ces structures. Les notations condensées ou avec des traits de liaisons sont à considérer comme étant un procédé « sténographique » très utile pour représenter les molécules en deux dimensions. Quant aux formules avec tirets et coins, elles constituent, de toute évidence, le moyen le plus commode de décrire les atomes avec leurs liaisons d'un point de vue tridimensionnel.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Qu'avons-nous appris et à partir d'ici qu'allons-nous étudier ?

Les diverses notions développées dans ce chapitre introductif vous sont probablement familières, étant donné que vous les avez apprises dans votre cours de chimie générale, quoique vraisemblablement dans un contexte différent. Ici, le but poursuivi était de rappeler ces notions sous l'angle de la structure et de la réactivité des molécules organiques. Les concepts fondamentaux relatifs à la chimie organique et dont il faut s'imprégner sont les suivants :

1. L'importance de la loi de Coulomb (paragraphe 1.2), qui intervient, par exemple, dans l'attraction entre atomes (paragraphe 1.3), les électronégativités relatives (tableau 1.2), le concept de répulsion électronique permettant d'expliquer les géométries des molécules (paragraphe 1.3) ainsi que le choix des structures de résonance les plus contributives (paragraphe 1.5).
2. La tendance des électrons à se disperser (se délocaliser), comme cela se produit dans les structures de résonance (paragraphe 1.5) ou dans les recouvrements liants (paragraphe 1.7).
3. La relation qui existe entre le décompte des électrons de valence (paragraphes 1.3 et 1.4) et le *Aufbauprinzip* (paragraphe 1.6), de même que la stabilité des éléments qui y est associée, en particulier lors des configurations à enveloppe fermée (de type octet, c'est-à-dire gaz noble) obtenues à la suite de la formation des liaisons (paragraphes 1.3, 1.4 et 1.7).

4. Les formes caractéristiques des orbitales atomiques et moléculaires (paragraphe 1.6), qui permettent d'apprécier la localisation des électrons «réactionnels» autour des noyaux.
5. Les modalités des recouvrements en vue de créer des liaisons (paragraphe 1.7), ce qui nous permet de porter un jugement sur l'aspect énergétique et directionnel des réactions ainsi que sur leur faisabilité globale.

Avec toutes ces informations à l'esprit, nous disposons à présent des outils permettant d'examiner la diversité structurale et dynamique des molécules organiques, comprenant en cela les sites les plus aptes à participer à des réactions.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

1-23. Le borohydrure de sodium, $Na^+{}^-BH_4$, est un réactif qui sert à transformer les aldéhydes et les cétones en alcools (paragraphe 8.6). Ce réactif peut être préparé en traitant BH_3 par du Na^+H^- :

$$BH_3 + Na^+H^- \longrightarrow Na^+\left[\begin{array}{c} H \\ H\,B\,H \\ H \end{array}\right]^-$$

a. Écrire la structure de Lewis de $^-BH_4$.

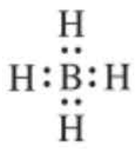
SOLUTION
Suivons les règles du paragraphe 1.4.

Étape 1. Le squelette moléculaire (*règle 1*) est donné dans la partie entre crochet figurant dans l'équation ci-dessus : un atome de bore entouré de quatre atomes d'hydrogène.

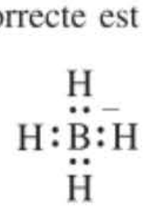
Étape 2. Quel est le nombre des électrons de valence ? Réponse (*règle 2*) :

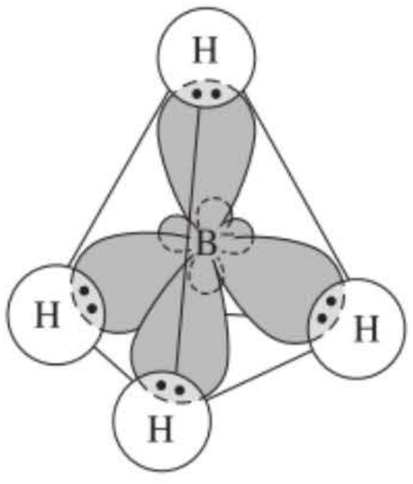
4 H	= 4 × 1 électron	= 4 électrons
1 B		= 3 électrons
Charge	= −1	= 1 électron
Total		8 électrons

Étape 3. Quelle est la structure de Lewis ? Réponse (*règle 3*) : Celle-ci est simple. Il suffit de placer chaque fois deux électrons entre le bore et les quatre hydrogènes qui y sont liés, ce qui nécessite l'intervention de tous les électrons de valence dont on dispose.



Étape 4. Où se situe la charge ? Réponse (*règle 4*) : Comme chaque hydrogène est en possession d'un seul électron de valence, ce qui correspond à l'atome neutre, la charge doit se situer sur le bore. Cette conclusion se vérifie parfaitement puisqu'on dénombre quatre électrons de valence autour du bore, soit un de plus que dans cet atome neutre. La structure de Lewis correcte est donc :





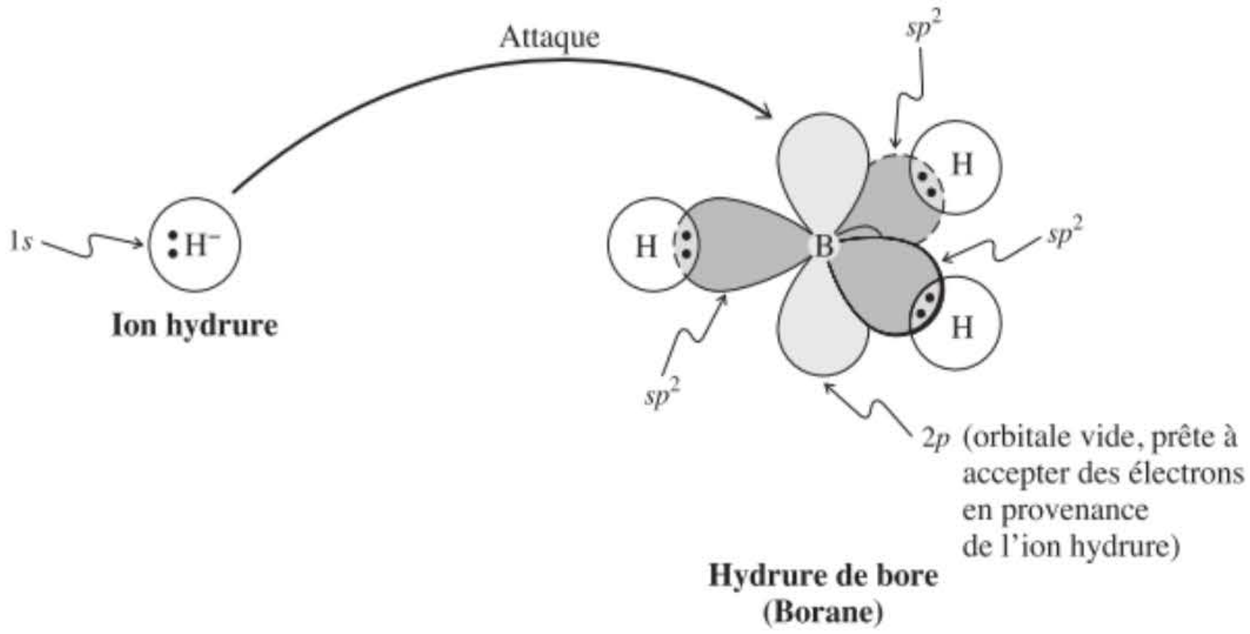
Ion borohydrure

b. Quelle est la géométrie de l'ion borohydrure ?

SOLUTION
Pour répondre à cette question,il faut se rappeler que c'est la répulsion électronique qui conditionne la géométrie des molécules simples (paragraphe 1.3). Le meilleur agencement pour $^-BH_4$ est dès lors le même que pour CH_4 : tétraédrique et donc avec hybridation sp^3 (voir dans la marge).

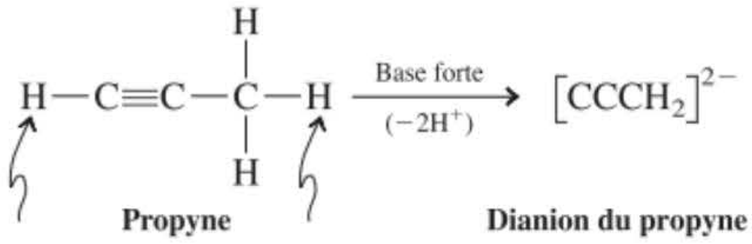
c. Représenter d'un point de vue orbitalaire l'attaque de $H:^-$ sur BH_3. Quelles sont les orbitales qui sont impliquées dans le recouvrement aboutissant à la création de cette nouvelle liaison ?

SOLUTION
Pour pouvoir répondre à cette question, il faut représenter les orbitales des espèces impliquées (paragraphes 1.6 et 1.8). Pour $H:^-$, il s'agit d'une orbitale 1*s* doublement occupée, tandis que pour BH_3, on retrouve un bore trigonal, hybridé en sp^2, avec ses trois liaisons caractéristiques à des hydrogènes et l'orbitale 2*p* restante vide perpendiculaire au plan de la molécule (figure 1.17).



Quel est le flanc de la molécule de BH_3 que l'ion hydrure a le plus de chances d'attaquer ? L'hybridation nous apporte la réponse : l'orbitale *p* vide. Votre imagination vous aidera ensuite à comprendre comment l'atome de bore se rehybridera de sp^2 en sp^3 au cours de cette réaction. Le recouvrement amorcé de l'orbitale 1*s* de l'hydrogène avec l'orbitale 2*p* du bore se transformera en un recouvrement définitif de ladite orbitale 1*s* avec la quatrième orbitale hybride sp^3 du bore.

1-24. Le propyne peut subir une double déprotonation sous l'action d'une base très forte (c'est-à-dire que la base arrache les deux protons indiqués par des flèches), ce qui fournit un dianion.



Il est possible d'écrire deux formes de résonance dans lesquelles chacun des trois carbones obéit à la règle de l'octet de Lewis.

a. Écrire ces deux structures et indiquer celle qui est la plus contributive.

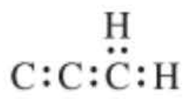
SOLUTION
Analysons le problème étape par étape :

Étape 1. Quelle information au sujet de la structure est incontournable dans la représentation que l'on doit se faire du dianion issu du propyne ? Réponse (paragraphe 1.4, *règle 1)* : la représentation doit indiquer la connexité des atomes : une chaîne de trois carbones, dont l'un, à une extrémité, doit porter deux hydrogènes.

Étape 2. Combien d'électrons de valence sont-ils disponibles ? Réponse (paragraphe 1.4, *règle 2*) :

2 H =	2 × 1 électron = 2 électrons
3 C =	3 × 4 électrons = 12 électrons
Charge = −2	= 2 électrons
Total	16 électrons

Étape 3. Comment élaborer une structure avec octet de Lewis pour cet ion ? Réponse (paragraphe 1.4, *règle 3*) : en se basant sur la connexité inhérente à la structure du dianion propynique, on peut immédiatement positionner huit électrons parmi les seize disponibles :

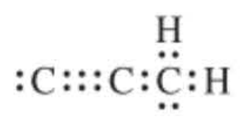


À présent, il reste à se servir des huit électrons restants sous forme de paires électroniques libres de manière à fournir des entourages de type octet à un nombre maximal de carbones. Il est opportun de commencer

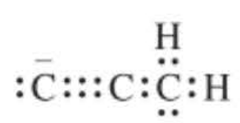
par la droite parce que ce carbone n'a besoin que de deux électrons pour réaliser l'octet. Le carbone central requiert deux paires électroniques libres, ce qui fait que le carbone de gauche ne peut disposer (pour l'instant) que d'une dernière paire d'électrons :



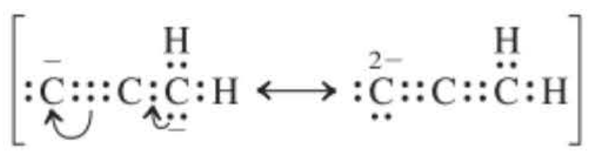
Cette structure fait apparaître seulement quatre électrons sur le carbone de gauche. C'est pourquoi, il s'avère nécessaire de convertir les deux paires libres du carbone central en paires liantes, ce qui aboutit à la structure de Lewis suivante :



Étape 4. À présent que chaque atome satisfait à la règle du doublet ou de l'octet, il reste à se préoccuper des charges. Quelles sont les charges de chacun des atomes ? Réponse : (paragraphe 1.4, *règle 4)* : en commençant à nouveau par la droite, on s'aperçoit rapidement que les hydrogènes sont neutres. Chacun est lié au carbone grâce à une paire d'électrons mis en commun, ce qui correspond à un décompte électronique égal à un, comme c'est le cas pour un atome d'hydrogène libre et neutre. Par contre, l'atome de carbone porte trois paires d'électrons mis en commun ainsi qu'une paire libre, ce qui correspond à un crédit électronique effectif égal à cinq, soit un électron de plus que le nombre associé au noyau neutre. Dès lors, l'une des charges négatives est située sur le carbone de droite. L'atome de carbone central est entouré de quatre paires électroniques partagées et est donc neutre. Enfin, le carbone de gauche est lié à son voisin par trois paires d'électrons mis en commun et porte, de surcroît, deux électrons libres, ce qui le rend porteur de l'autre charge négative. On aboutit donc à :



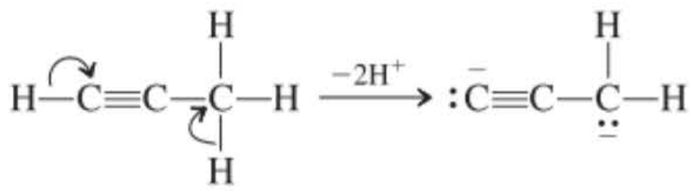
Étape 5. Il reste enfin à se poser la question de l'existence de formes de résonance. Peut-on concevoir de déplacer des paires d'électrons de manière à engendrer une autre forme avec octets de Lewis ? Réponse (paragraphe 1.5) : oui, en basculant la paire libre située sur le carbone de droite de manière à la faire partager avec le carbone central et, en même temps, en déplaçant l'une des trois paires liantes vers le carbone de gauche qui reçoit ainsi une paire libre :



La conséquence de ce mouvement est le transfert de la charge négative du carbone de droite vers le carbone de gauche, ce dernier devenant ainsi doublement négatif.

Étape 6. Laquelle des deux structures de résonance est la plus contributive ? Réponse (paragraphe 1.5) : la répulsion électronique explique que la structure de gauche soit plus contributive dans la résonance.

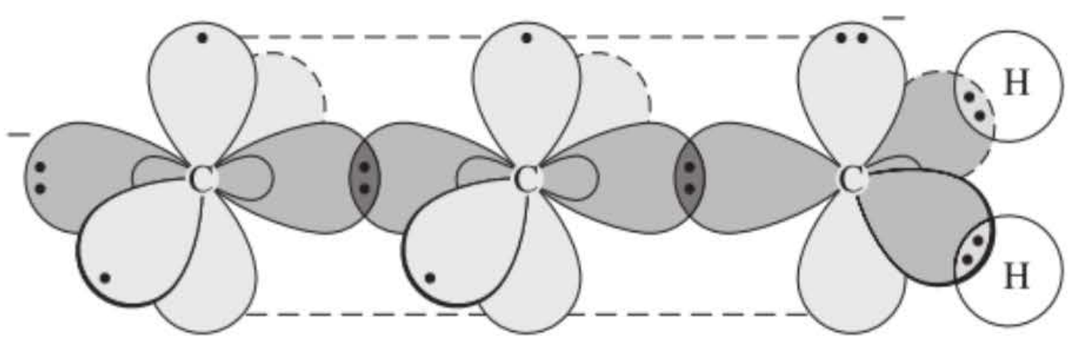
Remarque finale : Vous auriez pu déduire la première structure de résonance bien plus rapidement en prenant en considération le schéma réactionnel qui vous décrivait l'obtention du dianion. De fait, la formule (avec traits de liaisons) du propyne représente sa structure de Lewis et le fait d'arracher un proton à partir de chacun des carbones terminaux laisse forcément sur ceux-ci un paire électronique libre avec la charge qui lui est associée :



La leçon importante qu'il faut retenir de ceci est que, quel que soit le problème auquel vous serez confrontés, vous devrez consacrer le temps voulu pour dresser un inventaire complet de toutes les informations explicites ou implicites liées à l'énoncé du problème.

b. Esquisser une représentation orbitalaire du dianion du propyne, sachant que l'hybridation est la suivante : [C*sp* C*sp* Csp^2 H_2]$^{2-}$. L'extrémité CH_2 est hybridée en sp^2, au contraire de l'anion méthyle, dans lequel le carbone est hybridé en sp^3 (exercice 1.16).

SOLUTION
Il est aisé de construire une représentation orbitalaire en connectant le groupe CH_2, c'est-à-dire la moitié du schéma relatif à l'éthène (cf. figure 1.21) à celui de l'éthyne dépourvu de ses hydrogènes.



On peut y voir clairement comment l'orbitale *p* doublement remplie du groupe CH_2 se recouvre avec l'une des liaisons π de l'entité alcynique, ce qui permet à la charge de se délocaliser comme l'indiquent les deux structures de résonance.

Concepts importants

1. La chimie organique est la chimie du **carbone** et de ses composés.
2. La **loi de Coulomb** établit une relation entre la force attractive qui s'exerce entre des particules de charges électriques contraires et la distance qui les sépare.
3. Les **liaisons ioniques** résultent de l'attraction coulombienne d'ions de charges contraires. Ces ions sont formés à la suite du transfert complet d'électrons d'un atome vers un autre, typiquement en vue d'acquérir la configuration d'un gaz noble.
4. Les **liaisons covalentes** résultent du partage de deux électrons par deux atomes. Ces électrons sont mis en commun pour permettre aux atomes d'acquérir la configuration des gaz nobles.
5. La **longueur d'une liaison** est la distance moyenne entre deux atomes liés par covalence. La formation d'une liaison libère de l'énergie. Rompre cette liaison nécessite un apport d'énergie.
6. Des **liaisons polaires** se forment entre des atomes d'électronégativités différentes (une mesure de l'aptitude d'un atome à attirer les électrons).
7. La **forme des molécules** est fortement conditionnée par la répulsion des électrons.
8. Les **structures de Lewis** décrivent les liaisons à l'aide de points électroniques, lesdits électrons étant les électrons de valence. Ils sont placés de manière à ce que l'hydrogène soit entouré d'un doublet d'électrons et les autres atomes d'un octet d'électrons (règle de l'octet). On veillera à rendre minimale la séparation des charges formelles, mais pas cependant aux dépens de la **règle de l'octet.**
9. Si une molécule peut être décrite par deux ou plus de deux structures de Lewis — celles-ci ne différant que par la position des électrons —, on appelle ces dernières des **formes de résonance.** Aucune d'entre elles ne décrit correctement la molécule, dont la représentation réelle est la moyenne pondérée (**hybride**) de toutes ses structures de Lewis. Si les formes de résonance d'une molécule ne sont pas équivalentes, celles qui obéissent le mieux aux règles d'écriture des structures de Lewis ainsi qu'aux impératifs de l'électronégativité des atomes seront les plus contributives.
10. Le mouvement des électrons autour du noyau peut être décrit par des **équations d'onde.** Les solutions de ces équations sont les **orbitales atomiques** qui, grosso modo, délimitent les régions de l'espace où la probabilité de trouver l'électron est élevée.
11. Une **orbitale *s*** est sphérique ; une **orbitale *p*** ressemble à deux larmes se touchant par leur extrémité effilée ou à un « huit tridimensionnel ». Le signe mathématique de l'orbitale peut être, selon l'endroit, positif, négatif ou nul (nœud). À énergie croissante correspond un nombre croissant de nœuds. Chaque orbitale peut être occupée par deux électrons au maximum et ceux-ci doivent présenter un spin opposé (**principe d'exclusion de Pauli, règle de Hund**).
12. L'ajout d'électrons, un par un, aux orbitales atomiques, en commençant par les orbitales de plus faible énergie, est appelé ***Aufbauprinzip***.
13. Une **orbitale moléculaire** est formée lorsque deux orbitales atomiques se recouvrent pour engendrer une liaison. Les orbitales atomiques de même signe se recouvrent en formant une **orbitale moléculaire liante** de plus basse énergie. À l'opposé, les orbitales atomiques de signe contraire conduisent à une **orbitale moléculaire antiliante** de plus haute énergie et avec un nœud. Le nombre d'orbitales moléculaires est égal au nombre des orbitales atomiques dont elles dérivent.
14. Les liaisons résultant d'un recouvrement selon l'axe internucléaire sont appelées **liaisons σ** ; celles qui proviennent d'un recouvrement des orbitales *p,* perpendiculairement à l'axe internucléaire, sont appelées **liaisons π**.

15. Le mélange d'orbitales d'un même atome engendre de nouvelles **orbitales hybrides** dont les formes sont variées. Une orbitale *s* et une orbitale *p* se mélangent pour donner deux **hybrides linéaires π**, mis à profit, par exemple, dans les liaisons de BeH_2. Une orbitale *s* et deux orbitales *p* donneront trois **hybrides trigonaux sp^2**, employés, par exemple, dans BH_3. Une orbitale *s* et trois orbitales *p* fournissent quatre **hybrides tétraédriques sp^3**, ce qui permet, par exemple, de former CH_4. Les orbitales qui n'ont pas subi d'hybridation restent inchangées. Les orbitales hybrides peuvent se recouvrir mutuellement. Lorsque des orbitales hybrides sp^3 de différents atomes de carbone se recouvrent, on réalise des liaisons simples carbone-carbone telles qu'on les retrouve dans l'éthane et dans d'autres molécules organiques. Des orbitales hybrides peuvent aussi contenir des paires électroniques libres, comme dans NH_3.

16. La composition (c'est-à-dire les rapports des divers types d'atomes) des molécules organiques est établie grâce à l'**analyse élémentaire.** La **formule moléculaire** indique le nombre d'atomes de chaque espèce présents au sein de la molécule.

17. Des molécules qui répondent à la même formule moléculaire mais qui diffèrent par l'ordre de connexité de leurs atomes sont appelées des **isomères de constitution** ou de **structure.** Leurs propriétés sont différentes.

18. Les **formules condensées** ou **avec traits de liaisons** sont des représentations simplifiées des molécules. Les **gabarits avec tirets et coins** décrivent les structures moléculaires en trois dimensions.

Problèmes

25. Représenter la structure de Lewis de chacune des molécules suivantes en indiquant des charges si nécessaire. L'ordre selon lequel les atomes sont liés est donné entre parenthèses.

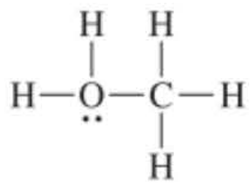
(a) ClF **(b)** BrCN **(c)** $SOCl_2$(ClSCl)
(d) CH_3NH_2 **(e)** CH_3OCH_3 **(f)** N_2H_2 (HNNH)
(g) CH_2CO **(h)** HN_3 (HNNN) **(i)** N_2O (NNO)

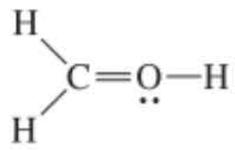
26. Identifier, à l'aide des valeurs d'électronégativité du tableau 1.2 (cf. paragraphe 1.3), les liaisons covalentes polaires parmi les structures du problème 25 et marquer les atomes d'un δ^+ et d'un δ^-, là où il sied.

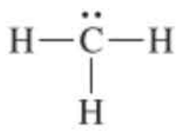
27. Représenter la structure de Lewis de chacune des espèces suivantes en précisant à nouveau les charges là où il sied.

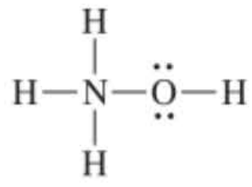
(a) H^- **(b)** CH_3^- **(c)** CH_3^+
(d) CH_3 **(e)** $CH_3NH_3^+$ **(f)** CH_3O^-
(g) CH_2 **(h)** HC_2^- (HCC) **(i)** H_2O_2 (HOOH)

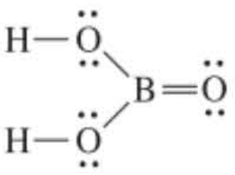
28. Pour chacune des espèces suivantes, ajouter des charges là où il sied, en vue d'obtenir la structure de Lewis complète et correcte. Les liaisons, de même que les électrons de valence non engagés dans des liaisons, sont tous représentés.

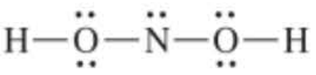
(a) 

(b) 

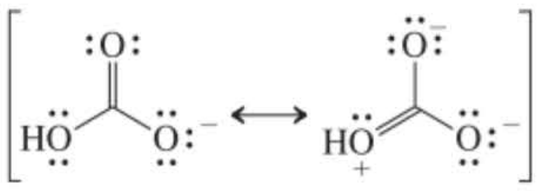
(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

29. **(a)** La structure de l'ion bicarbonate (hydrogénocarbonate), HCO_3^-, est mieux décrite comme étant un hybride de diverses formes de résonance, dont deux sont représentées ci-après.



(i) Écrire au moins une forme de résonance supplémentaire. (ii) En se servant de flèches courbes indiquant le mouvement de paires d'électrons, montrer comment ces structures de Lewis pourraient s'interconvertir. (iii) Déterminer quelle forme (ou quelles formes) sera (seront) le(s) plus contributive(s) à la structure réelle du bicarbonate, en justifiant votre réponse sur base des critères du paragraphe 1.5.

(b) Écrire deux formes de résonance pour l'oxime du formaldéhyde, H_2CNOH. Comme en (ii) et (iii) de (a), indiquer à l'aide de flèches courbes comment ces formes de résonance s'interconvertissent et préciser quelle est la forme la plus contributive.

(c) Même chose qu'en (b) pour l'anion oximate du formaldéhyde, $[H_2CNO]^-$.

30. Certains composés énoncés aux problèmes 25 et 28 sont mieux décrits par des hybrides de résonance. Identifier ces molécules et écrire une autre structure de Lewis pour chacune de celles-ci. Indiquer à l'aide de flèches courbes comment ces formes de résonance s'interconvertissent. Dans chaque cas, indiquer la structure la plus contributive à l'hybride de résonance.

31. Représenter deux ou trois structures de résonance pour chacune des espèces suivantes, en précisant chaque fois la(les) formule(s) la(les) plus contributive(s) à l'hybride.

(a) OCN^- **(b)** CH_2CHNH^- **(c)** $HCONH_2$ ($HCNH_2$, O)
(d) O_3 (OOO) **(e)** $CH_2CHCH_2^-$ **(f)** ClO_2^- (OClO)
(g) $HOCHNH_2^+$ **(h)** CH_3CNO

32. Comparer et examiner les différences qui existent entre les structures de Lewis du nitrométhane, CH_3NO_2 et du nitrite de méthyle, CH_3ONO. Écrire au moins deux formes de résonance pour chaque molécule. En vous basant sur l'examen des formes de résonance, que pouvez-vous dire au sujet de la polarité et de l'ordre de liaison des deux liaisons NO dans chacune de ces substances ?

33. Écrire une structure de Lewis pour chaque substance. Au sein de chaque groupe, comparez (1) le nombre d'électrons, (2) les charges des atomes, s'il y en a, (3) la nature de chacune des liaisons et (4) la géométrie.

(a) l'atome de chlore, Cl et l'ion chlorure, Cl^-
(b) le borane, BH_3 et le phosphine, PH_3
(c) le tétrafluorure de carbone, CF_4 et de soufre, SF_4 (C et S se trouvent au centre)
(d) le dioxyde d'azote, NO_2 et l'ion nitrite, NO_2^- (l'azote est au centre)
(e) NO_2, SO_2 et ClO_2 (N, S et Cl sont au centre)

34. En analysant le problème selon la théorie des orbitales moléculaires, prévoir, parmi les paires de composés suivants, quelle espèce présente la plus forte liaison interatomique. (**Indication :** se référer à la figure 1.12.)

(a) H_2 ou H_2^+ **(b)** He_2 ou He_2^+ **(c)** O_2 ou O_2^+ **(d)** N_2 ou N_2^+

35. Pour chaque molécule ci-dessous, indiquer la géométrie approximative concernant chaque atome pointé par une flèche. Préciser, en outre, l'hybridation qui justifie chacune de ces géométries.

(a) $H_2C(Br)-CH_2(Br)$ **(b)** $H_3C-C(=O)-CH_3$ **(c)** $H_3C-O-CH=CH_2$

(d) H_3C-NH_2 **(e)** $HC\equiv C-CH_2-OH$ **(f)** $H_2C=\overset{+}{N}H_2$

36. Pour chaque molécule du Problème 35, décrire les orbitales qui permettent de former chaque liaison autour des atomes fléchés (atomique *s*, *p*, hybride *sp*, sp^2 ou sp^3).

37. Dessiner et montrer le recouvrement des orbitales impliquées dans les liaisons dont il a été question dans le problème 36.

38. Décrire le type d'hybridation de chaque atome de carbone dans chacune des structures suivantes. Baser votre réponse sur la géométrie concernant l'atome de carbone en question.

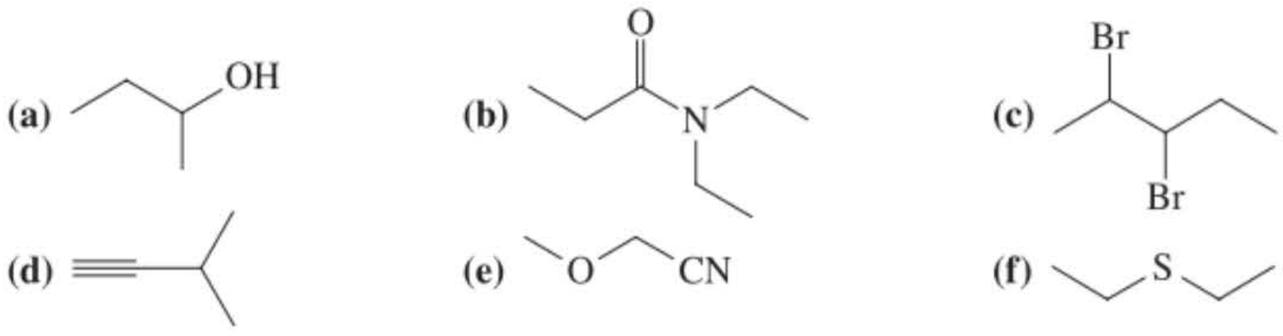
(a) CH_3Cl **(b)** CH_3OH **(c)** $CH_3CH_2CH_3$ **(d)** $CH_2=CH_2$ (carbones trigonaux)
(e) $HC\equiv CH$ (structure linéaire) **(f)** $H_3C-C(=O)-H$ **(g)** $[{}^-H_2C-C(=O)-H \longleftrightarrow H_2C=C(-O^-)-H]$

39. Décrire les formules condensées suivantes en notation de Kekulé (structures avec tirets). (Voir aussi le problème 42.)

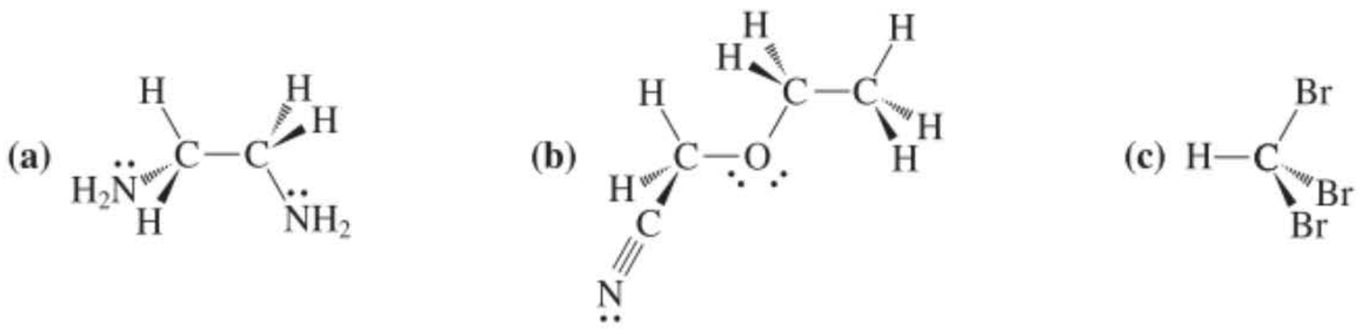
(a) CH_3CN **(b)** $(CH_3)_2CHCH(NH_2)COH$ **(c)** $CH_3CH(OH)CH_2CH_3$

(d) $CH_2BrCHBr_2$ **(e)** $CH_3CCH_2COCH_3$ (O, O) **(f)** $HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

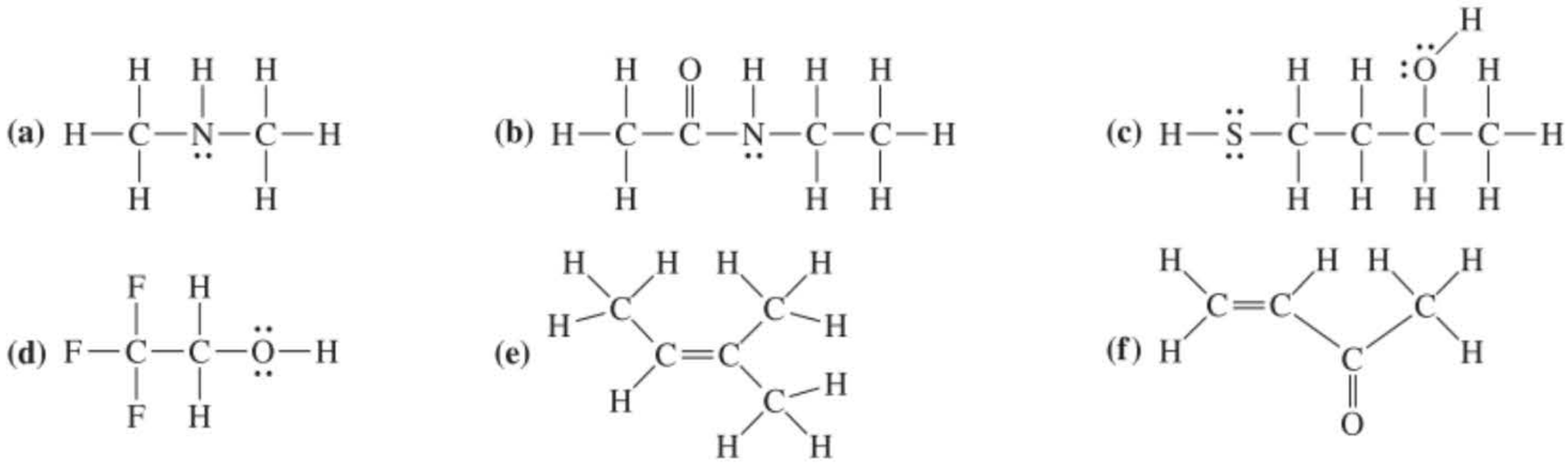
40. Convertir les formules suivantes (avec traits de liaisons) en structures de Kekulé (notation par tirets).



41. Transformer les formules suivantes (avec tirets et coins) en formules condensées.



42. Transformer les formules développées (Kekulé) suivantes en formules condensées.



43. Redessiner les structures des problèmes 39 et 42 en formules avec traits de liaisons.

44. Convertir les formules condensées suivantes en structures tridimensionnelles (avec tirets et coins).

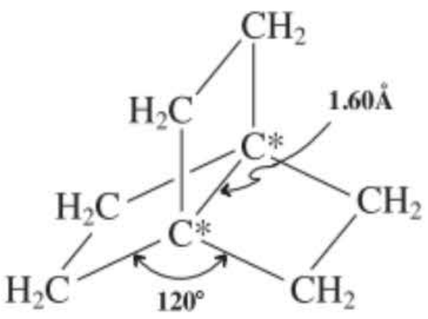
(a) $CH_3CH(CN)OCH_3$ **(b)** $CHCl_3$ **(c)** $(CH_3)_2NH$ **(d)** $CH_3CH(SH)CH_2CH_3$

45. Construire autant d'isomères que possible répondant aux formules moléculaires suivantes : **(a)** C_5H_{12} ; **(b)** C_3H_8O. Écrire, pour chaque isomère, la formule condensée ainsi que la formule avec traits de liaisons.

46. Écrire des formules condensées mettant en exergue les liaisons multiples, les charges ainsi que (si besoin est) les paires électroniques libres pour chaque molécule appartenant aux paires d'isomères de constitution présentées ci-dessous. (**Indication :** assurez-vous d'abord d'être en mesure d'écrire une structure de Lewis adéquate pour chaque molécule.) Certaines de ces paires constituent-elles des structures de résonance ?

(a) $HCCCH_3$ et H_2CCCH_2 **(b)** CH_3CN et CH_3NC **(c)** CH_3CH et H_2CCHOH

47. DÉFI Deux formes de résonance peuvent être écrites pour une liaison entre un bore trivalent et un atome porteur d'une paire électronique libre. **(a)** Formulez-les dans le cas de (1) $(CH_3)_2BN(CH_3)_2$; (2) $(CH_3)_2BOCH_3$; (3) $(CH_3)_2BF$. **(b)** En se servant des critères énoncés dans le paragraphe 1.5, déterminer laquelle, de chacune de ces paires de formes de résonance, est la plus contributive. **(c)** Comment les différences d'électronégativité existant entre N, O et F affectent-elles l'importance relative des formes de résonance dans chacun de ces cas ? **(d)** Prédire l'hybridation de N dans (1) et de O dans (2) ci-dessus.



[2.2.2]Propellane

48. DÉFI La curieuse molécule appelée [2.2.2]propellane est schématisée dans la marge. En se basant sur les paramètres structuraux qui y figurent, quel est le type d'hybridation le plus approprié pour les carbones marqués d'un astérisque ? (Réaliser un modèle moléculaire pour vous aider à visualiser la forme de la molécule.) Quelles sont les orbitales impliquées dans la liaison entre les carbones identifiés par un astérisque ? Vous attendez-vous à une liaison entre ces carbones qui soit plus forte ou plus faible qu'une

liaison simple ordinaire carbone-carbone ? (Normalement, ces liaisons présentent une longueur de 1,54 Å.)

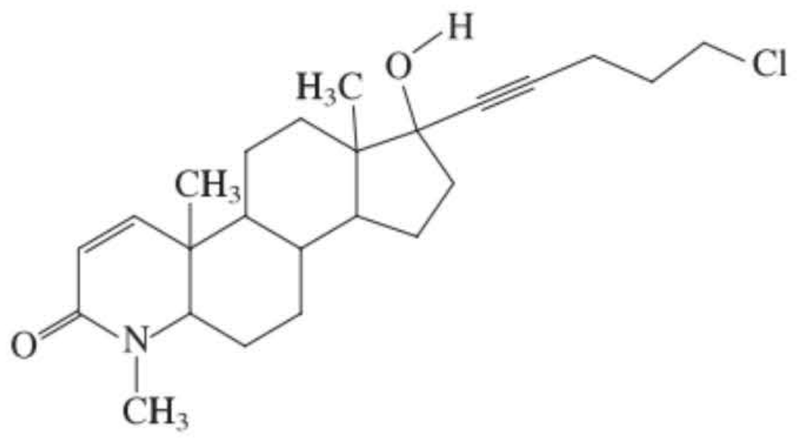
49. DÉFI **(a)** En se basant sur les informations du problème 38, donner l'hybridation vraisemblable de l'orbitale qui contient la paire électronique libre (responsable de la charge négative) dans chacune des espèces suivantes : $CH_3CH_2^-$; $CH_2{=}CH^-$; $HC{\equiv}C^-$. **(b)** Les électrons des orbitales *sp*, sp^2 et sp^3 ne possèdent pas la même énergie. Étant donné que l'orbitale 2*s* est moins énergétique qu'une orbitale 2*p*, plus une orbitale a du caractère *s*, moins celle-ci est énergétique. C'est pourquoi l'orbitale sp^3 ($\frac{1}{4}$ de caractère *s* et $\frac{3}{4}$ de caractère *p*) est la plus énergétique tandis que l'orbitale *sp* ($\frac{1}{2}$ *s*, $\frac{1}{2}$ *p*) est la moins énergétique. Mettre à profit cette information pour déterminer les aptitudes relatives des trois anions repris en (a) pour s'accommoder de la charge négative. **(c)** La force d'un acide HA dépend de la capacité qu'a la base conjuguée A^- de s'accommoder de la charge négative. Autrement dit, l'ionisation $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ est favorisée au prorata de la stabilité croissante de A^-. Quoique CH_3CH_3, $CH_2{=}CH_2$, et $HC{\equiv}CH$ soient tous les trois des acides faibles, leur acidité n'est pas identique. En vous basant sur la réponse donnée en (b), classer ces molécules par ordre d'acidité décroissante.

50. Certaines substances présentant des atomes de carbone aux extrémités positives de liaisons polarisées ont été suspectées d'être cancérigènes (c'est-à-dire carcinogènes, bref pouvant provoquer le développement d'un cancer). Il a été dit que la présence de tels atomes de carbone est responsable des propriétés carcinogènes de ces molécules. En considérant que l'intensité de la polarisation est proportionnelle au pouvoir cancérigène, ranger les composés ci-dessous dans l'ordre croissant de leur probabilité d'être inducteurs de cancers.

(a) CH_3Cl **(b)** $(CH_3)_4Si$ **(c)** $ClCH_2OCH_2Cl$
(d) CH_3OCH_2Cl **(e)** $(CH_3)_3C^+$

(*Remarque* : la polarisation n'est qu'un parmi les nombreux facteurs connus dans les propriétés cancérigènes des composés chimiques. De plus, aucune des causes analysées ne peut être rendue directement proportionnelle à l'induction du cancer, comme la question semble l'indiquer.)

51. Certains composés, comme celui qui est présenté ci-dessous, présentent une forte activité biologique vis-à-vis de variétés cellulaires en relation avec le cancer de la prostate. Repérer, dans cette formule, un exemple de chacune des liaisons ou des atomes que voici : **(a)** une liaison covalente simple fortement polarisée ; **(b)** une liaison covalente double fortement polarisée ; **(c)** une liaison covalente pratiquement non polarisée ; **(d)** un atome de carbone d'hybridation *sp* ; **(e)** un atome de carbone d'hybridation sp^2 ; **(f)** un atome de carbone d'hybridation sp^3 ; **(f)** une liaison entre atomes d'hybridation différente ; **(h)** la liaison la plus longue dans cette molécule ; **(i)** la liaison la plus courte dans cette molécule (en excluant les liaisons avec de l'hydrogène).

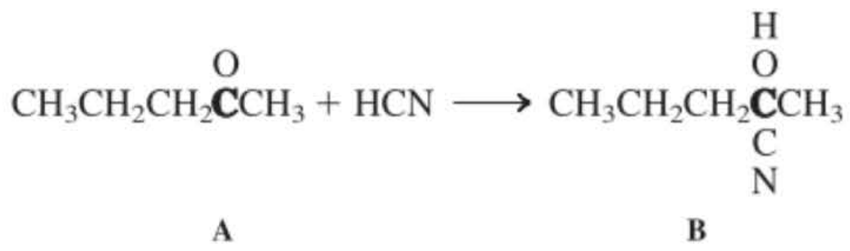


Problème pour équipes

Les problèmes pour équipes ont été conçus pour encourager les discussions et l'étude collaborative. Essayez de résoudre les problèmes pour équipes avec un camarade ou en petit comité d'étudiants. On remarquera que ces problèmes sont subdivisés en diverses questions. Plutôt que de s'attaquer à une de ces questions en particulier, il est préférable de discuter collégialement de chacun des aspects évoqués. Essayez-vous au vocabulaire que vous avez appris dans ce chapitre de manière à vous mettre en question et à vous convaincre que vous êtes sur la bonne piste, avant de passer à une question suivante. En général, plus vous vous servirez des termes et des concepts présentés dans le texte, mieux vous arriverez à établir une corrélation entre la structure moléculaire et la réactivité, bref, à visualiser la rupture des liaisons et la reformation d'autres liaisons. Vous commencerez à voir les mécanismes élégants de la chimie organique et ne deviendrez pas des esclaves de la mémorisation. Le caractère collaboratif d'un travail d'étude par groupe vous forcera à exprimer clairement vos idées. Le fait d'énoncer une solution à un problème devant un groupe de personnes plutôt qu'intérieurement permet de contrôler et de nuancer sa réponse. Vos camarades ne vous laisseront pas vous en sortir avec des propos du type « Bon, vous comprenez ce que je veux dire » parce que sans doute ils n'auront pas saisi. Vous devenez ainsi responsable vis-à-vis des autres autant que vis-à-vis de

vous-même. En apprenant des autres et en expliquant aux autres, vous consoliderez vos propres connaissances.

52. Soit la réaction suivante :



A **B**

(a) Récrire ces formules condensées en structures de Lewis. Préciser la géométrie ainsi que le type d'hybridation des carbones en gras dans les composés A et B. Leur hybridation a-t-elle changé au cours de la réaction ?

(b) Récrire ces formules condensées en structures avec traits de liaisons.

(c) Examiner les composants de la réaction à la lumière de la polarité des liaisons. En se servant de la notation δ^+ et δ^- pour indiquer une séparation partielle de charges, repérer, sur les structures avec traits de liaison, les liaisons à caractère polaire.

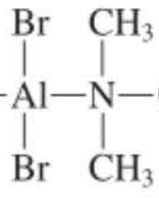
(d) Cette réaction est en réalité un processus en deux étapes : l'attaque par un ion cyanure suivie de protonation. Illustrer ces processus en utilisant la même technique des « flèches de mouvements d'électrons » que celle qui a servi à expliquer les structures de résonance (paragraphe 1.5), mais ici, indiquer les déplacements d'électrons dans les deux étapes. Positionner clairement vos flèches, au départ d'une paire électronique et aboutissant (côté pointe) à un noyau positif ou polarisé positivement.

Problèmes préprofessionnels

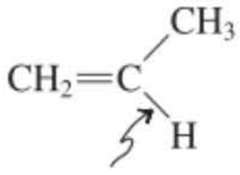
Les problèmes préprofessionnels qui sont inclus dans ce livre ont pour but de vous familiariser avec la manière de résoudre des problèmes d'examens d'universités (candidatures, épreuves d'admission, tests de connaissances…). Répondez à ces questions à choix multiple après avoir étudié ce chapitre et relisez vos réponses au cas où vous devriez passer un examen sur un tel sujet. Il faut répondre à ces questions « à livre fermé », c'est-à-dire sans tableau périodique, sans calculette, sans notes.

53. Un certain composé organique a été soumis à l'analyse élémentaire par combustion. Il contient 84 % de carbone et 16 % d'hydrogène (C = 12,0 ; H = 1,00). Une formule moléculaire plausible serait :

(a) CH_4O **(b)** $C_6H_{14}O_2$ **(c)** C_7H_{16} **(d)** C_6H_{10} **(e)** $C_{14}H_{22}$

54. Le composé  présente une charge formelle égale à

(a) −1 sur N **(b)** +2 sur N **(c)** −1 sur Al
(d) +1 sur Br **(e)** rien de tout cela



55. La flèche dans la structure présentée dans la marge indique une liaison qui est formée par

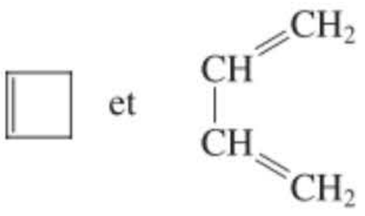
(a) le recouvrement d'une orbitale *s* de H avec une orbitale sp^2 de C
(b) le recouvrement d'une orbitale *s* de H avec une orbitale *sp* de C
(c) le recouvrement d'une orbitale *s* de H avec une orbitale sp^3 de C
(d) rien de tout cela

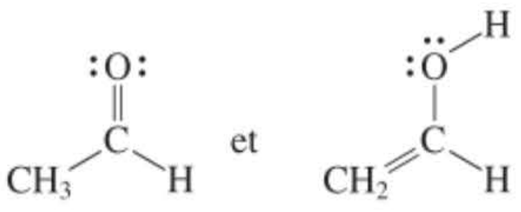
56. Quel composé présente les angles de liaisons les plus proches de 120° ?

(a) O=C=S **(b)** CHI_3 **(c)** $H_2C{=}O$ **(d)** H—C≡C—H **(e)** CH_4

57. La paire de structures qui correspondent à des hybrides de résonance est

(a) 

(b) 

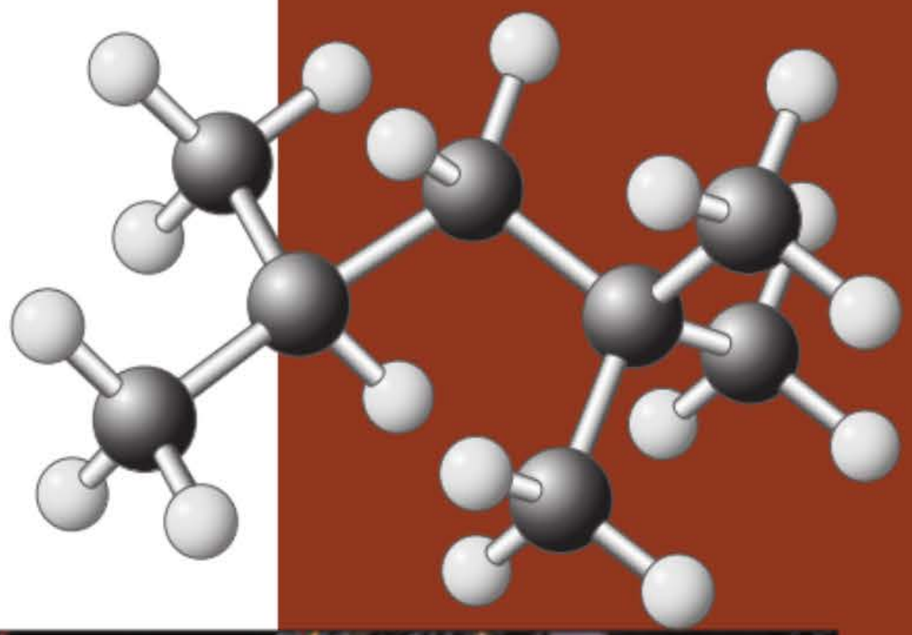
(c) 

(d) $CH_3CH_2^+$ et $^+CH_2CH_3$

CHAPITRE DEUX

Structure et réactivité

Acides et bases, molécules polaires et non polaires



Le chapitre 1 a en quelque sorte servi d'introduction à la chimie organique, étant donné que les diverses modalités de liaisons entre atomes différents (se traduisant par la formation de molécules) y ont été présentées. Est-il possible de prévoir, sur la seule base de ces structures, le type de réactivité qui caractérisera ces substances ? Une amorce de réponse sera fournie dans ce chapitre : nous allons montrer comment certaines combinaisons d'atomes au sein des structures moléculaires, et qu'on appelle des groupes fonctionnels, donnent lieu à des comportements caractéristiques et prévisibles. Nous allons voir en quoi la chimie des acides et des bases sert de modèle simple pour comprendre les réactions de nombreux groupes fonctionnels, en particulier de ceux qui contiennent des liaisons polaires. Cette analogie se poursuivra tout au long du livre, via les concepts d'électrophiles et de nucléophiles.



La molécule dont la structure est présentée ci-dessus, en l'occurrence le 2,2,4-triméthylpentane, est un composant important de l'essence, car il sert de référence pour mesurer l'indice d'octane de ce carburant. Le moteur de la voiture que l'on voit ci-dessus exige un carburant à haut indice d'octane, les performances qui l'ont rendu célèbre en sont la preuve.

La plupart des molécules organiques contiennent un squelette parental qui est porteur de groupes fonctionnels. Ce squelette est généralement non polaire du fait qu'il résulte de l'assemblage d'atomes de carbone et d'hydrogène par l'entremise de liaisons simples. Dans la catégorie la plus simple de composés organiques, les alcanes, on retrouve des molécules dépourvues de fonctionnalités, c'est-à-dire que celles-ci ne contiennent que des carbones et des hydrogènes unis par des liaisons simples. De ce fait, les alcanes sont d'excellents modèles de substrats sur lesquels des groupes fonctionnels pourront être greffés. Mais ce sont également des composés intéressants en soi, comme l'atteste la structure présentée en haut de cette page. Il s'agit d'un des alcanes qui se trouvent dans l'essence, en l'occurrence le 2,2,4-triméthylpentane. L'étude des alcanes nous permettra de mieux comprendre les propriétés des molécules qui seront pourvues de groupes fonctionnels. Voilà pourquoi, dans ce chapitre, nous allons examiner la nomenclature, les propriétés physiques ainsi que les caractéristiques structurales des divers membres de la famille des alcanes.



Une liaison simple d'un alcane

2-1 Aspects cinétiques et thermodynamiques des processus réactionnels simples

Les réactions chimiques les plus simples peuvent être décrites par l'instauration d'un équilibre entre deux espèces distinctes. De tels processus sont régis par deux paramètres fondamentaux :

1. La **thermodynamique chimique**, qui traite des changements d'énergie qui se produisent lorsque des évènements tels que des réactions chimiques se produisent, une caractéristique qui contrôle le *degré d'achèvement* de ladite réaction.
2. La **cinétique chimique** qui concerne la cadence ou le rythme par lequel les concentrations des réactifs et des produits se modifient, bref la *vitesse* d'atteinte de l'état d'achèvement d'une réaction.

Les deux phénomènes sont fréquemment interdépendants. Des réactions qui sont thermodynamiquement très favorables se réalisent souvent plus vite que ne le font les réactions moins favorables. Parfois, par contre, certaines réactions sont plus rapides que d'autres malgré qu'elles conduisent à un produit comparativement moins stable. Une transformation qui fournit les produits les plus stables est dite être sous **contrôle thermodynamique.** Son devenir est déterminé par le bilan de la variation d'énergie, à savoir par le fait qu'il est énergétiquement favorable de passer des réactifs aux produits. Une réaction qui fournit des produits qui sont formés plus vite que d'autres est définie comme étant sous **contrôle cinétique.** Essayons d'établir tout ceci de manière plus quantitative.

Les équilibres sont régis par la thermodynamique des transformations chimiques

Toutes les réactions chimiques sont réversibles : les réactifs et les produits s'interconvertissent à des degrés divers. Lorsque les concentrations des réactifs et des produits ne varient plus, la réaction est dans un **état d'équilibre.** Dans de nombreux cas, l'équilibre se situe largement (disons, plus de 99,9 %) en faveur des produits. Lorsque ceci se produit, on dit que la réaction a progressé jusqu'à son *aboutissement complet.* (Dans de tels cas, la flèche représentant la réaction inverse n'apparaît généralement pas et on considère, en pratique, que la relation est irréversible.) Les équilibres sont décrits par des **constantes d'équilibre**, ***K***. Pour calculer une constante d'équilibre, il faut diviser le produit des concentrations des composés du membre de droite de la réaction par le produit des concentrations des composés du membre de gauche, toutes ces concentrations étant exprimées en mol 1^{-1}. Une grande valeur de K indique que la réaction évoluera jusqu'à son aboutissement complet ; on dit qu'elle est animée par une grande **force motrice.**

Réaction	Constante d'équilibre
$A \overset{K}{\rightleftharpoons} B$	$K = \dfrac{[B]}{[A]}$
$A + B \overset{K}{\rightleftharpoons} C + D$	$K = \dfrac{[C][D]}{[A][B]}$

Si une réaction a évolué jusqu'à son aboutissement complet, une certaine quantité d'énergie a été libérée. La constante d'équilibre peut être directement reliée à une fonction thermodynamique, la **variation standard de l'énergie libre de Gibbs***, ΔG°**, à l'équilibre :

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K = -2{,}303\ RT \log K \text{ (en kJ mol}^{-1}\text{)}$$

* Professeur Josiah Willard Gibbs, 1839-1903, Université Yale, Connecticut.

** Le descripteur ΔG° fait référence à l'énergie libre d'une réaction où les molécules sont à l'état standard (par ex., solutions molaires idéales) et qui a atteint son état d'équilibre.

Tableau 2-1 Équilibres et énergie libre pour A $\rightleftharpoons$ B; $K = [B]/[A]$

	Pourcentage		ΔG°	
K	B	A	(kcal mol^{-1} à 25°C)	(kJ mol^{-1} à 25°C)
0,01	0,99	99,0	+2,73	+11,42
0,1	9,1	90,9	+1,36	+5,69
0,33	25	75	+−0,65	+2,72
1	50	50	0	0
2	67	33	−0,41	−1,72
3	75	25	−0,65	−2,72
4	80	20	−0,82	−3,43
5	83	17	−0,95	−3,97
10	90,9	9,1	−1,36	−5,69
100	99,0	0,99	−2,73	−11,42
1.000	99,9	0,1	−4,09	−17,11
10.000	99,99	0,01	−5,46	−22,84

Constante d'équilibre ↓ ; ΔG° de plus en plus négatif ↓

où R est la constante des gaz (8,31 J K^{-1} mol^{-1}) et T est la température absolue en kelvins* (K). Une valeur négative de ΔG° signifie une libération d'énergie. L'équation montre qu'une valeur élevée de K est le reflet d'une valeur élevée et favorable de la variation d'énergie libre. À la température ordinaire (25°C, 298 K), l'équation précédente devient :

$$\Delta G^\circ = -5{,}69 \log K \text{ (en kJ mol}^{-1}\text{)}$$

Cette expression indique qu'une constante d'équilibre égale à 10 correspond à un ΔG° de –5,69 kJ mol^{-1} et, inversement, un K égal à 0,1 correspond à un ΔG° de +5,69 kJ mol^{-1}. Comme la relation est logarithmique, l'effet de modifier la valeur de ΔG° se répercute sur K de façon exponentielle. Quand $K = 1$, les réactifs et les produits sont présents en concentrations égales et ΔG° est nul (tableau 2.1).

La variation d'énergie libre est fonction des modifications des forces des liaisons et du degré d'ordre du système

La variation standard de l'énergie libre de Gibbs est reliée à deux autres fonctions thermodynamiques, la variation d'**enthalpie**, ΔH°, et la variation d'**entropie,** ΔS° :

Variation standard de l'énergie libre de Gibbs

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

Dans cette équation, T est à nouveau exprimé en kelvins et ΔH° en kJ mol^{-1}, tandis que ΔS° est en J K^{-1} mol^{-1}, qu'on appelle aussi unités entropiques (u.e.)

La **variation d'enthalpie,** ΔH°, est définie comme étant la chaleur d'une réaction libérée ou absorbée à pression constante. Les variations d'enthalpie des réactions chimiques sont essentiellement le reflet des différences entre les énergies des liaisons des produits et celles des réactifs. Ces énergies de liaisons sont décrites quantitativement par les énergies de dissociation des liaisons, DH°. La valeur du ΔH° d'une réaction peut être estimée en soustrayant la somme des valeurs de DH° des liaisons formées de celle des liaisons rompues. Le chapitre 3 passera en revue de manière détaillée les énergies de dissociation des liaisons, en examinant leurs valeurs sous l'angle de la faisabilité des réactions chimiques.

---

* Les intervalles de température, que celles-ci soient exprimées en kelvins ou en degrés Celsius, sont identiques. Ces unités de température portent les noms de Lord Kelvin, alias Sir William Thomson, 1824-1907, Université de Glasgow, Écosse, et Anders Celsius, 1701-1744, Université de Uppsala, Suède.

Variation d'enthalpie d'une réaction

$$\left(\begin{array}{c}\text{Somme des } DH^\circ \\ \text{des liaisons rompues}\end{array}\right) - \left(\begin{array}{c}\text{Somme des } DH^\circ \\ \text{des liaisons formées}\end{array}\right) = \Delta H^\circ$$

Si les liens formés sont plus énergétiques que les liens rompus, la valeur de ΔH° est négative et la réaction est dite **exothermique** (libérant de la chaleur). Au contraire, un ΔH° positif caractérise un processus **endothermique** (absorbant de la chaleur). La combustion du méthane, le composant principal du gaz naturel, en dioxyde de carbone et eau liquide, est un exemple d'une réaction exothermique, dont la valeur de ΔH° est de –891 kJ mol^{-1}.

$$CH_4 + 2\ O_2 \rightarrow CO_2 + 2\ H_2O_{liq} \qquad \Delta H^\circ = -891\ \text{kJ mol}^{-1}$$

Exothermique

ΔH° = (somme des valeurs de DH° de toutes les liaisons dans $CH_4 + 2\ O_2$) − (somme des valeurs de DH° de toutes les liaisons dans $CO_2 + 2\ H_2O$)

La nature exothermique de cette réaction est due à la formation, parmi les produits, de liaisons très fortes. De nombreux hydrocarbures libèrent une énergie considérable lors de leur combustion et sont, de ce fait, des combustibles appréciés.

Si l'enthalpie d'une réaction dépend fortement des modifications dans les forces des liaisons, quelle est la signification de ΔS° ? La **variation d'entropie** ΔS° est une mesure des modifications de l'ordre d'un système. À un désordre croissant correspond une augmentation de S°. En d'autres termes, la valeur de S° augmente au prorata de la *dispersion du contenu énergétique* des constituants d'un système. Comme la valeur de ΔS° apparaît avec le signe négatif dans l'expression de ΔG°, une valeur positive pour ΔS° apporte une contribution négative à l'énergie libre du système. En d'autres mots, le passage de l'ordre au désordre est favorable sur le plan thermodynamique.

Qu'entend-on par dispersion d'énergie dans une réaction chimique ? Considérons une transformation chimique au cours de laquelle le nombre de molécules de réactifs diffère du nombre de molécules de produits formés. Ainsi, par exemple, à la suite d'un chauffage énergique, le pent-1-ène se scinde en éthène et en propène. Ce processus est endothermique, essentiellement parce qu'une liaison C–C est perdue. Il ne se produirait pas sans la contribution entropique. Un tel processus, au cours duquel deux molécules sont générées à partir d'une seule, est caractérisé par un ΔS° positif et relativement important. Ce nombre accru de molécules résultant de la rupture de liaisons implique une plus grande liberté de mouvements, ce qui correspond à une augmentation du désordre du système. Le contenu énergétique du système est distribué à un nombre accru de molécules. À haute température, le terme $-T\Delta S^\circ$, dans l'expression de ΔG°, surpasse le terme enthalpique défavorable, rendant la réaction faisable.

$$CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 \longrightarrow CH_2{=}CH_2 + CH_3CH{=}CH_2$$

$\Delta H^\circ = +93{,}72\ \text{kJ mol}^{-1}$

Endothermique

$\Delta S^\circ = +139{,}33\ \text{J K}^{-1}\ \text{mol}^{-1}$

Pent-1-ène **Éthène (Éthylène)** **Propène**

Exercice 2-1

Calculer le ΔG° de la réaction précédente à 25°C. Cette réaction est-elle thermodynamiquement réalisable à 25°C ? Quel est l'effet d'une augmentation de T sur ΔG° ? À quelle température la réaction se déroulera-t-elle d'une manière favorable ? (**Attention :** ΔG° s'exprime en J K^{-1} mol^{-1}, tandis que ΔH° est en kJ mol^{-1}. N'oubliez pas ce facteur de 1.000 !)

Par contre, la dispersion d'énergie et l'entropie diminuent lorsque le nombre de molécules de produits est inférieur au nombre de molécules de réactifs. Par exemple, la réaction de l'éthène (éthy-

lène) avec le chlorure d'hydrogène pour donner le chloroéthane est exothermique (–64,9 kJ mol^{-1}), mais l'entropie apporte une contribution défavorable au $\Delta G°$ ($\Delta S° = -131{,}0$ J K^{-1} mol^{-1})

$$CH_2{=}CH_2 + HCl \longrightarrow CH_3CH_2Cl \qquad \begin{aligned} \Delta H° &= -64{,}9 \text{ kJ mol}^{-1} \\ \Delta S° &= -131{,}0 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \end{aligned}$$

Exercice 2-2

Calculer le $\Delta G°$ de la réaction précédente à 25°C. Avec la terminologie qui vous est propre, expliquer pourquoi une réaction qui associe deux molécules en une seule est caractérisée par une variation d'entropie fortement négative.

Dans bon nombre de réactions organiques, la variation d'entropie est faible, de sorte qu'il suffit bien souvent de ne considérer que les variations des énergies des liaisons pour estimer si celles-ci sont faisables ou non. Dans ces cas, on assimilera approximativement $\Delta G°$ à $\Delta H°$. Les exceptions sont à chercher dans les réactions dans lesquelles le nombre de molécules dans chacun des deux membres de l'équation chimique diffère (comme on l'a montré dans les exemples ci-dessus) ou dans lesquelles la dispersion d'énergie est grandement affectée par d'importantes modifications structurales comme, par exemple, des cyclisations ou des ouvertures de cycles.

La vitesse d'une réaction chimique dépend de son énergie d'activation

L'équilibre est-il atteint rapidement ? Comme telles, les caractéristiques thermodynamiques des réactions chimiques ne nous fournissent aucune indication au sujet de la vitesse de celles-ci. Considérons la combustion du méthane dont il a été question précédemment. Cette réaction libère 891 kJ mol^{-1}, c'est-à-dire une grande quantité d'énergie, et pourtant il est bien connu que le méthane ne s'enflamme pas spontanément dans l'air à la température ordinaire. Pourquoi cette combustion, qui est cependant si favorable, est-elle aussi lente ? La réponse tient au fait que le système réactionnel progresse selon le profil d'énergie potentielle qui apparaît dans la figure 2.1. Cette figure, qui est un exemple de **diagramme d'énergie potentielle**, montre comment évolue l'énergie en fonction de l'avancement de la réaction. Cet avancement d'une réaction figure sur l'abscisse en terme de **coordonnée de ladite réaction,** laquelle décrit les processus combinés de ruptures de liaisons et de formations d'autres liaisons, faisant en sorte que les structures des réactants se transforment progressivement en celles des produits finals. L'énergie augmente tout d'abord jusqu'à un maximum, en l'occurrence jusqu'à un point appelé **état de transition** (ET), puis redescend à la valeur finale, qui correspond au contenu énergétique des molécules du produit. L'énergie de l'état de transition peut être assimilée à la barrière que doivent franchir les réactants afin que la réaction puisse avoir lieu. Cet apport énergétique qui permet d'augmenter l'énergie des composés mis en œuvre jusqu'à celle de l'état de transition est appelé l'**énergie d'activation**, E_a, de la réaction. Plus celle-ci est élevée, plus la réaction sera lente.

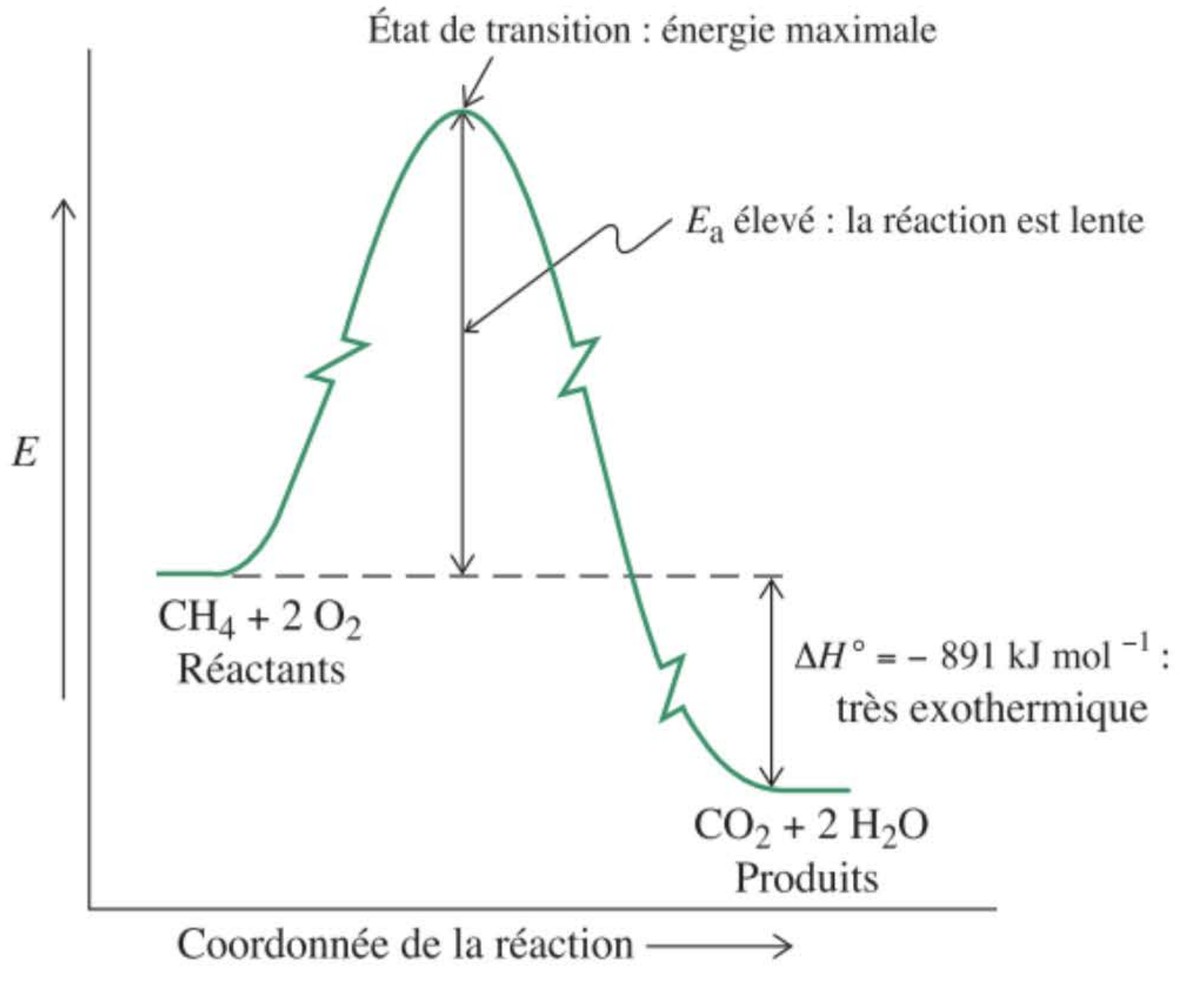


Figure 2-1 L'allure du diagramme d'énergie potentielle (extrêmement simplifié) relatif à la réaction de combustion du méthane. Malgré que cette réaction soit très favorisée du point de vue thermodynamique, comme l'atteste la valeur fortement négative de son $\Delta H°$, celle-ci n'est que très lente car son état de transition est assez énergétique, ce qui implique une grande énergie d'activation. (En réalité, ce processus comporte de nombreuses étapes individuelles de cassure et de formation de liaisons, de sorte que le véritable diagramme d'énergie potentielle laisse entrevoir toute une série de maxima et de minima.)

L'état de transition relatif à la combustion du méthane est très énergétique, ce qui correspond à une E_a élevée et à une vitesse très faible.

Comment peut-on concevoir de si grandes valeurs d'énergies d'activation dans le cas de réactions exothermiques ? Une réponse simple est que la formation des liaisons est naturellement précédée par la rupture de liaisons. Ainsi, avant que les système ne gagne de l'énergie par la formation de liaisons, il lui faut dépenser une certaine quantité d'énergie pour permettre la rupture de certaines autres liaisons. Le moment où l'apport initial d'énergie est compensé par une libération équivalente d'énergie correspond à l'état de transition. Au-delà de ce point, la création continue de nouvelles liaisons libère de l'énergie jusqu'à ce que les atomes se présentent en leurs positions définitives dans les produits.

Ce sont les collisions qui fournissent l'énergie permettant de franchir la barrière que constitue l'énergie d'activation

Où les molécules organiques peuvent-elles puiser de l'énergie pour franchir la barrière de réaction ? Les molécules possèdent une *énergie cinétique* qui résulte de leurs mouvements mais, à la température ordinaire, celle-ci ne vaut en moyenne que environ 2,5 kJ mol^{-1}, ce qui est bien en dessous de la barrière que constitue l'énergie d'activation. Pour puiser suffisamment d'énergie, les molécules doivent s'entrechoquer ou entrer en collision avec la paroi du récipient. Chaque collision transfère de l'énergie d'une molécule à l'autre.

Une courbe qui indique la distribution de l'énergie cinétique des molécules est appelée **courbe de distribution de Boltzmann***. La figure 2.2 montre que, bien que la plupart des molécules aient seulement une vitesse moyenne modérée, certaines ont cependant, même à la température ordinaire, des énergies cinétiques beaucoup plus élevées.

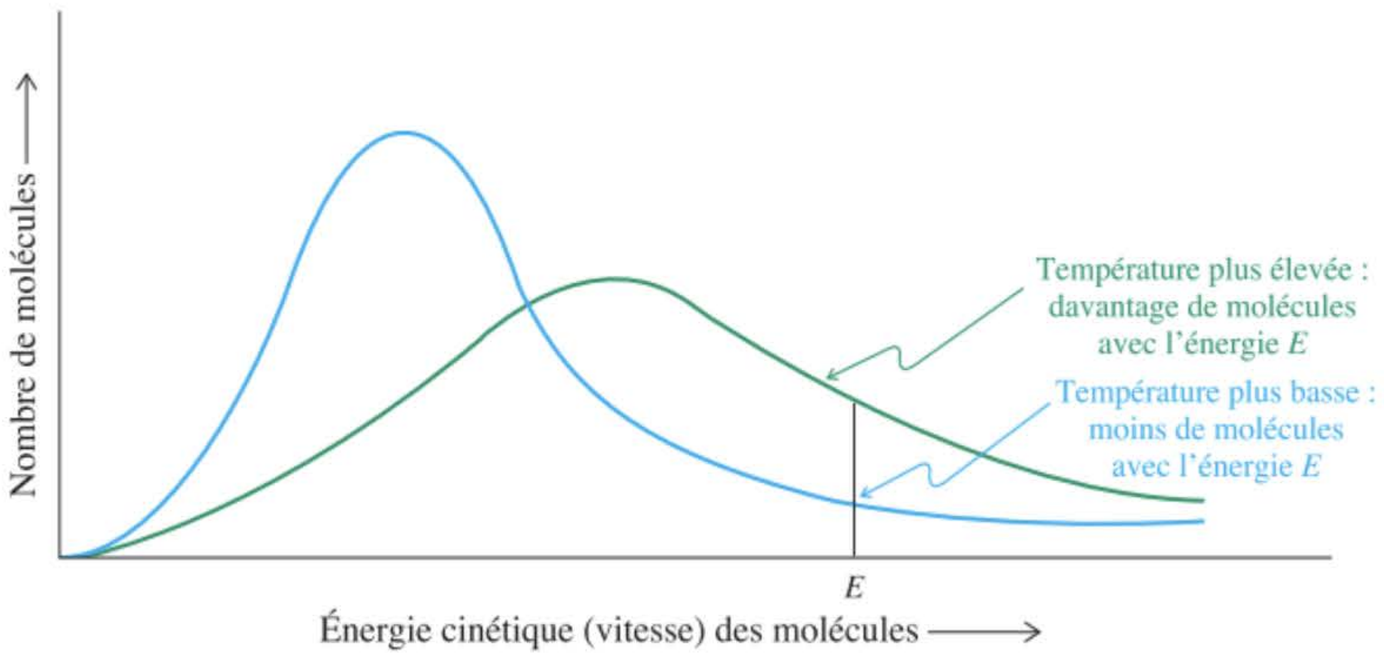


Figure 2-2 Courbes de Boltzmann à deux températures. À une température plus élevée (courbe verte), il y a plus de molécules possédant une énergie cinétique *E* qu'à plus basse température (courbe bleue). Les molécules dotées d'une énergie cinétique supérieure peuvent plus facilement franchir la barrière que constitue l'énergie d'activation..

La forme de la courbe de Boltzman dépend de la température. On peut voir qu'aux températures plus élevées, étant donné que l'énergie cinétique moyenne augmente, la courbe s'aplatit et subit une distorsion au profit des plus hautes énergies. À présent, une population plus grande de molécules possède une énergie plus élevée que celle qui est requise par l'état de transition, de sorte que la vitesse effective du processus réactionnel augmente. À l'inverse, à de plus basses températures, la vitesse de la réaction diminue.

Les vitesses des réactions peuvent dépendre de la concentration des réactifs

Considérons l'ajout du réactif A au réactif B, ce qui engendre le produit C :

$$A + B \longrightarrow C$$

Dans de nombreuses transformations de ce type, on observe que l'augmentation de la concentration de l'un ou l'autre réactif a pour conséquence un accroissement de la vitesse de réaction. Souvent, dans pareils cas, l'état de transition se forme à la suite d'une collision entre une molécule A et une molécule B. La vitesse s'exprime alors par

$$\text{Vitesse} = k[A][B] \text{ avec pour unités : mol } l^{-1}\ s^{-1}$$

où la constante de proportionnalité, *k,* est aussi appelée la **constante de vitesse** de la réaction.

La constante de vitesse est égale à la vitesse de la réaction lorsque la concentration de chacun des deux réactifs A et B est 1 molaire.

---

* Professeur Ludwig Boltzmann, 1844–1906, Université de Vienne, Autriche.

Une réaction pour laquelle la vitesse dépend des concentrations de deux molécules, comme l'indique l'expression ci-dessus, est dite être d'**ordre deux.**

Il existe des processus pour lesquels la vitesse dépend de la concentration de seulement un réactif, comme dans la réaction hypothétique :

$$A \longrightarrow B$$

$$\text{Vitesse} = k[A] \text{ avec pour unités : mol } l^{-1}\ s^{-1}$$

Une réaction de ce type est dite d'**ordre un.**

Exercice 2-3

Mise en pratique des concepts : l'usage des réactions de vitesse

Quelle serait la diminution de la vitesse d'une réaction obéissant à une cinétique d'ordre un, vitesse = k[A], lorsque la moitié de A aura été consommée (c'est-à-dire après 50 % de transformation du réactif introduit) ? Répondre à la même question pour une réaction d'ordre deux pour laquelle la vitesse = k[A][B].

Stratégie

Imaginons que la concentration initiale de A soit $[A_0]$. La première question revient à comparer la vitesse initiale, qui vaut $k[A_0]$, à la vitesse lorsque [A] est tombé à $0{,}5[A_0]$. On écrit la loi de vitesse d'ordre un, en y substituant la nouvelle concentration, et on compare les deux vitesses.

Solution

• La constante de vitesse ne change pas et, dès lors,

$$\text{Nouvelle vitesse} = k[A_{\text{nouveau}}] = k(0{,}5[A_0]) = 0{,}5\ k[A_0] = 0{,}5 \text{ (vitesse initiale)}$$

La vitesse est donc réduite à la moitié de sa valeur initiale.

• Lors d'un processus d'ordre deux, vitesse = k[A] [B]. On supppose que les concentrations initiales de A et de B sont les mêmes. Après 50 % de transformation, $[A_{\text{nouveau}}] = 0{,}5\ [A_0]$ et $[B_{\text{nouveau}}] = (0{,}5)\ [B_0]$.

Dès lors, nouvelle vitesse = $k\ [A_{\text{nouveau}}]\ [B_{\text{nouveau}}] = (0{,}5)\ (0{,}5)\ k\ [A_0]\ [B_0] = 0{,}25$ (vitesse initiale).

La vitesse se réduit donc au quart de sa valeur initiale.

Exercice 2-4

Essayez pas vous-même

La réaction qui est décrite par l'équation

$$CH_3Cl + NaOH \longrightarrow CH_3OH + NaCl$$

obéit à une loi de vitesse d'ordre deux, vitesse = $k[CH_3Cl][NaOH]$. Lorsque cette réaction est exécutée avec des concentrations initiales $[CH_3Cl] = 0{,}2$ M et [NaOH] = 1,0 M, la vitesse mesurée est 1×10^{-4} mol $l^{-1}\ s^{-1}$. Quelle sera la vitesse lorsque la moitié du CH_3Cl aura été consommée ? (**Attention :** les concentrations initiales des réactifs *ne sont pas* identiques dans cette expérience. **Indication :** déterminer combien de NaOH aura été consommé à ce stade et quelle en est la nouvelle concentration, comparée à sa concentration initiale.)

L'équation d'Arrhenius montre comment la température modifie la vitesse des réactions

La température influence également très fort les vitesses des réactions. Une augmentation de la température rend les réactions plus rapides. La raison de cette observation est à chercher dans l'énergie cinétique accrue des molécules lorsque celles-ci sont chauffées, ce qui implique qu'une plus grande population de molécules est apte à surpasser la barrière d'activation E_a (figure 2.2). Une règle d'usage courant, qui s'applique à de nombreuses réactions, affirme qu'une augmentation de 10°C de la température réactionnelle accélère la vitesse de ladite réaction par un facteur de deux à trois. Le chimiste

suédois Arrhenius* rechercha la relation existant entre la constante de vitesse k d'une réaction et la température. Il trouva que ses données expérimentales obéissaient à l'équation

Équation d'Arrhenius

$$k = Ae^{-E_a/RT} = A\left(\frac{1}{e^{E_a/RT}}\right)$$

L'équation d'Arrhenius décrit la façon dont les vitesses des réactions (caractérisées par leurs propres énergies d'activation) varient en fonction de la température. Dans cette équation, R est à nouveau la constante des gaz et A est un facteur dont la valeur est caractéristique d'une réaction donnée. Vous vous rendez compte d'emblée que plus l'énergie d'activation E_a est élevée, plus la réaction sera lente. Par contre, plus la température T est élevée, plus la réaction sera rapide.

Le terme A représente la constante de vitesse maximale qui caractériserait la réaction si l'énergie de collision de chaque molécule était suffisante pour vaincre la barrière d'activation ; aux températures très élevées, E_a/RT est petit, $e^{-E_a/RT}$ avoisine 1 et k est quasi égal à A. Chaque réaction possède sa propre valeur caractéristique de A.

Exercice 2-5

(a) Calculer le $\Delta G°$ à 25°C relatif à la réaction $CH_3CH_2Cl \rightarrow CH_2{=}CH_2 + HCl$ (c'est la réaction de l'exercice 2.2 considérée à l'envers). **(b)** Pour la même réaction, calculer le $\Delta G°$ à 500°C. (**Indication** : appliquer $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$ sans oublier de convertir préalablement les degrés Celcius en kelvins.)

Exercice 2-6

Pour cette même réaction, $A = 10^{14}$ et $E_a = 244{,}3$ kJ mol^{-1}. Calculer, grâce à l'équation d'Arrhenius, la valeur de k pour cette réaction à 500°C. $R = 8{,}31$ J K^{-1} mol^{-1}. (**Attention :** les énergies d'activation sont données en kJ mol^{-1}, alors que R est en J K^{-1} mol^{-1}. N'oubliez pas ce facteur de 1.000!)

En résumé, toutes les réactions impliquent des réactifs et des produits en équilibre. Le côté vers lequel l'équilibre est déplacé dépend de la grandeur de la constante d'équilibre, elle-même reliée aux variations de l'énergie libre de Gibbs, $\Delta G°$. À une augmentation de la constante d'équilibre par un facteur de 10 est associé un changement de ΔG valant –5,69 kJ mol^{-1}, à 25°C. La variation d'énergie libre d'une réaction se compose de changements dans l'enthalpie, $\Delta H°$, et dans l'entropie, $\Delta S°$. Le terme enthalpique reflète essentiellement les modifications des forces des liaisons tandis que le terme entropique est le reflet de la dispersion relative de l'énergie parmi les réactifs et les produits. Alors que toutes ces fonctions caractérisent la position d'un équilibre, la vitesse à laquelle celui-ci sera atteint dépend des concentrations des réactifs, de la barrière d'activation séparant les produits des réactifs et de la température. La relation entre la vitesse, E_a, et T est exprimée par l'équation d'Arrhenius.

2-2 Acides et bases : des électrophiles et des nucléophiles L'emploi des flèches incurvées

Tournons-nous à présent vers une application fondamentale de la thermodynamique : la chimie des acides et des bases. Dans ce paragraphe, nous allons examiner comment les acides et les bases interagissent et comment il est possible de mesurer quantitativement ces processus. Nous constaterons que les phénomènes acide-base constituent des modèles de la réactivité des molécules organiques, si celles-ci sont pourvues de liaisons covalentes polaires.

Nous allons introduire ici, pour la première fois, des flèches incurvées pour indiquer le déplacement d'électrons au cours de réactions.

---

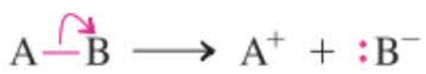
* Professeur Svante Arrhenius, 1859-1927, Institut technique de Stockholm, Suède. Prix Nobel de chimie en 1903. Directeur de l'Institut Nobel de 1905 jusque peu avant sa mort.

L'emploi de flèches incurvées pour montrer comment les réactifs se transforment en produits

Les liaisons sont constituées d'électrons. Les transformations chimiques sont définies comme étant des processus lors desquels des liaisons sont rompues et/ou formées. Dès lors, *lorsqu'une réaction chimique se produit, des électrons se déplacent*. D'après les règles fondamentales de l'électrostatique, les électrons, du fait de leur charge négative, sont attirés par les sites déficients en densité électronique, c'est-à-dire par les charges positives ou les centres positivés. Qu'il s'agisse d'atomes électrodéficients en raison de la présence de voisins fortement électronégatifs, d'ions porteurs d'une charge positive nette, ou de l'atome δ^+ d'une liaison covalente polaire, tous peuvent constituer la destination d'un mouvement d'électrons. La grande majorité des processus chimiques dont il sera question dans ce traité impliquera le mouvement d'une, voire de plusieurs paires d'électrons.

Une flèche incurvée (↷) indiquera le mouvement d'une paire électronique depuis son point d'origine, qu'il s'agisse d'une paire libre ou d'une liaison covalente, vers son site d'arrivée. Le mouvement des paires d'électrons lors de l'interconversion des formes de résonance (Paragraphe 1.5) obéit aux mêmes principes. Cependant, nous savons que les formes de résonance ne représentent pas des entités distinctes. Lorsqu'on se sert de flèches incurvées pour décrire le mouvement d'électrons associé à une réaction chimique, on décrit une *modification réelle des structures*, partant des structures de Lewis des réactifs mis en œuvre à celles des produits. Les exemples ci-dessous illustrent les diverses manières selon lesquelles des flèches incurvées sont employées pour indiquer ces mouvements. Dans chaque cas, une couleur rouge représente une paire électronique qui se déplace.

1. *Dissociation d'une liaison covalente polaire en ions (B étant plus électronégatif que A)*



Le mouvement d'une paire électronique transforme la liaison covalente A–B en une paire libre sur l'atome B

2. *Formation d'une liaison covalente polaire à partir d'ions*



C'est l'inverse du processus précédent ; une paire libre sur B se déplace vers A, créant ainsi une nouvelle liaison covalente entre eux.

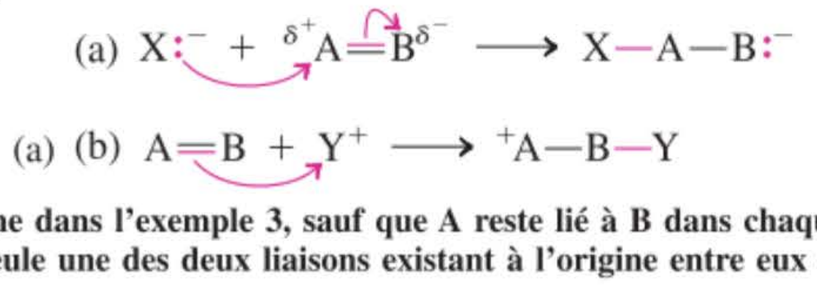
Comme ces exemples l'indiquent, tant la formation que la scission d'une liaison covalente grâce au mouvement d'une paire électronique revient à changer les charges formelles des atomes concernés. On remarquera que l'usage de la flèche dans l'exemple 2 ne signifie *pas* que la paire qui se trouvait à l'origine sur l'atome B quitte complètement cet atome. Elle passe simplement de l'état de paire libre à celui d'une paire d'électrons mis en commun.

3. *Formation et dissociation, simultanément, de deux liaisons covalentes (A–B étant polarisée comme on le montre).*



Le mouvement de deux paires électroniques aboutit en définitive à la substitution d'une liaison par une autre.

4. *Addition (a) d'un donneur de paire électronique ou (b) d'un accepteur de paire électronique à une liaison multiple.*



C'est comme dans l'exemple 3, sauf que A reste lié à B dans chaque produit, parce que seule une des deux liaisons existant à l'origine entre eux est rompue.

Tels sont les types les plus courants de transformations qui se produisent en chimie organique. On se doit de signaler que la formulation correcte de flèches incurvées *génère automatiquement la structure de Lewis exacte du produit de la réaction* considérée. Lors de votre lecture ultérieure de ce traité, essayez d'associer à chaque nouvelle réaction l'un des profils de mouvement électronique présentés ci-dessus.

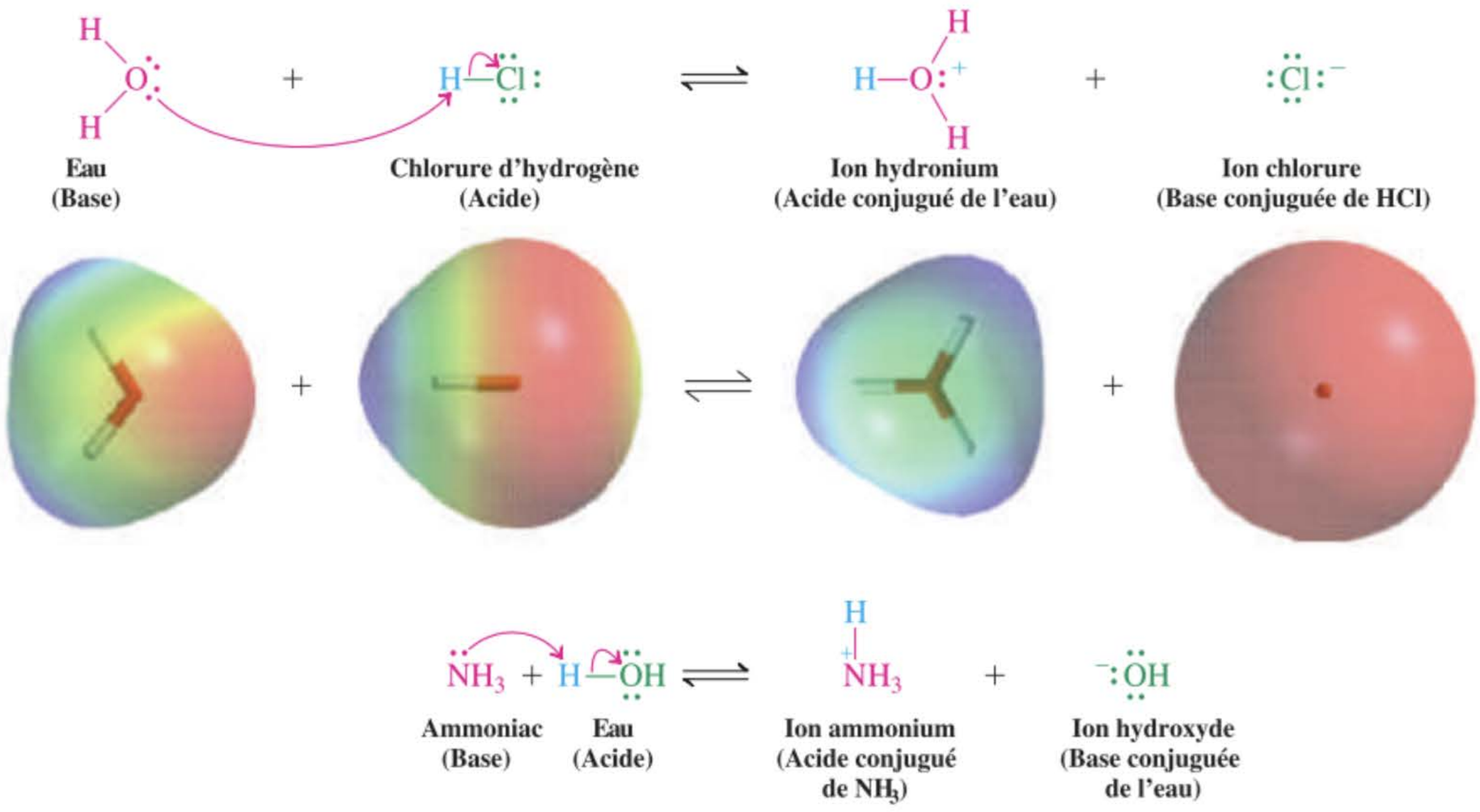
Exercice 2-7

En se référant aux catégories ci-dessus, identifier celle qui convient à chacune des réactions suivantes. Dessiner des flèches incurvées là où il sied pour montrer le mouvement des électrons et indiquer la structure du produit. (**Indication** : Il faut commencer par compléter toutes les structures de Lewis en ajoutant toutes les paires électroniques manquantes.)
(a) $HO^- + H^+$; **(b)** $H^+ + H_2C{=}CH_2$; **(c)** $(CH_3)_2N^- + HCl$; **(d)** $CH_3O^- + H_2C{=}O$.

Les forces des acides et des bases sont mesurées par des constantes d'équilibre

Brønsted et Lowry* nous ont donné une définition simple des acides et des bases : un **acide** est un donneur de proton tandis qu'une **base** est un accepteur de proton. L'acidité et la basicité se mesurent habituellement dans l'eau. Un acide cède des protons à l'eau, ce qui engendre des ions hydronium, tandis qu'une base les accapare, ce qui fait apparaître des ions hydroxyde. Le chlorure d'hydrogène est un exemple d'acide, tandis que l'ammoniac est une base. Dans ces équations, *on fait intervenir des flèches incurvées pour indiquer le déplacement d'une paire électronique*, exactement comme on l'a fait dans le paragraphe 1.5. Dans chaque cas, une paire électronique libre en provenance de la base crée une nouvelle liaison avec un hydrogène acide, tandis que la paire d'électrons qui, à l'origine, retenait cet hydrogène au reste de l'acide se déplace pour devenir une paire libre sur la base conjuguée qui se libère. Un tel mouvement d'électrons, propre à la réaction de l'eau avec le chlorure d'hydrogène, est indiqué en dessous de l'équation sous forme de profils de potentiel électrostatique. L'oxygène de l'eau, qui est en rouge, se fait protonner par l'hydrogène bleu de l'acide, aboutissant ainsi, en guise de produits, à un ion hydronium en bleu et à un ion chlorure en rouge.

Il est à noter que la flèche ne pointe pas vers le H pour dire que celui-ci quitte l'acide pour s'accrocher à la base. Au contraire, ladite flèche montre que la paire électronique de la base vient arracher ce H à l'acide.



L'eau, elle-même, est neutre. Il s'y forme un nombre égal d'ions hydronium et d'ions hydroxyde par auto-ionisation. L'auto-ionisation est régie par la constante d'équilibre, K_{eau}, qui est la constante d'auto-ionisation de l'eau. À 25°C,

$$H_2O + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + OH^- \qquad K_{eau} = [H_3O^+][OH^-] = 10^{-14}\ mol^2\ l^{-2}$$

De la valeur de K_{eau}, il ressort que, dans l'eau pure, la concentration de H_3O^+ est 10^{-7} mol l^{-1}.

Le pH est défini comme étant le logarithme négatif de la valeur de $[H_3O^+]$:

$$pH = -\log [H_3O^+]$$

Dans le cas de l'eau pure, sa valeur est donc +7. Une solution aqueuse avec un pH inférieur à 7 est acide ; celle dont le pH est supérieur à 7 est basique.

---

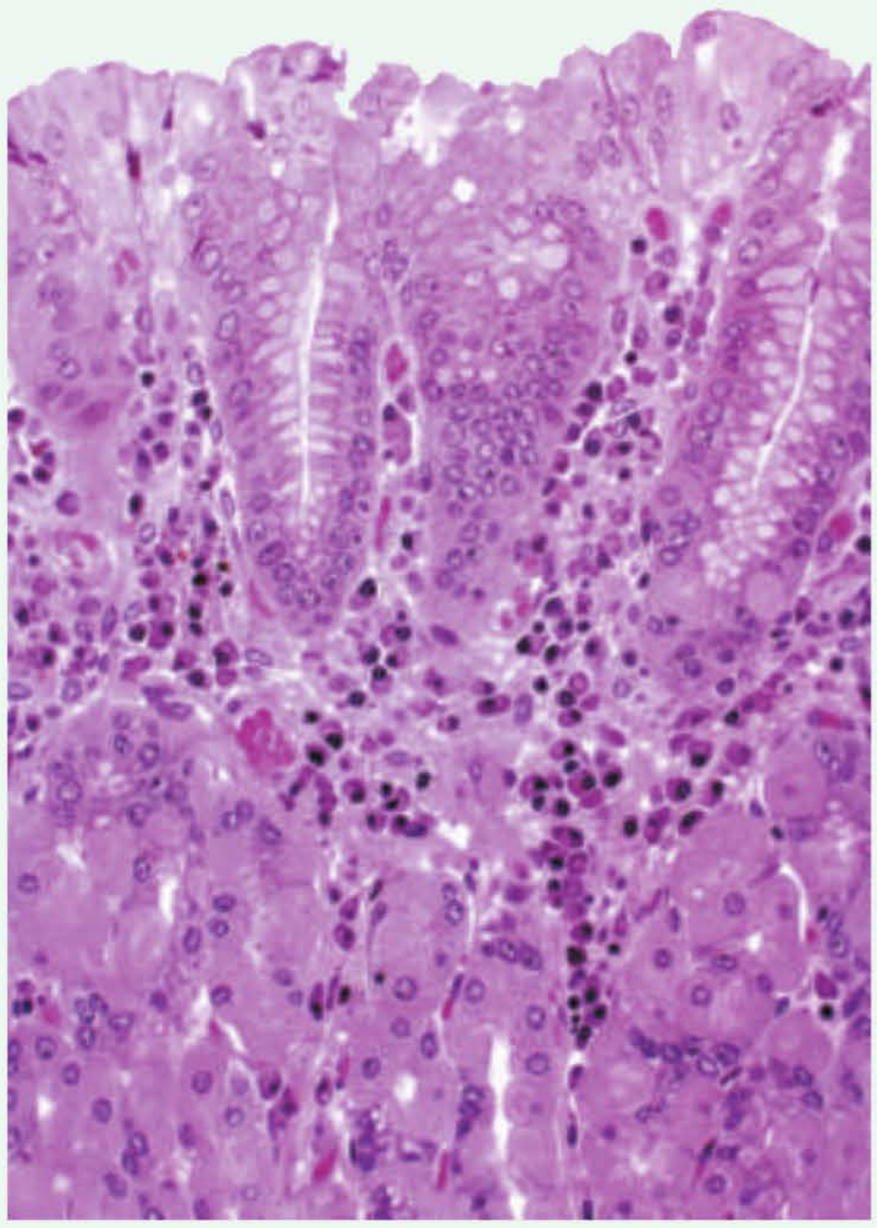
* Professeur Johannes Nicolaus Brønsted (1879-1947), Université de Copenhague, Danemark. Professeur Thomas Martin Lowry (1874-1936), Université de Cambridge, Angleterre.

ENCADRÉ 2-1

Acidité stomacale et digestion

L'estomac d'un être humain produit, en moyenne, chaque jour, 2 l d'acide chlorydrique 0,02 M. Le pH du suc gastrique se situe dans une fourchette s'étendant de 1,0 à 2,5 et il chute lorsque la production de HCl est exaltée en réponse à des stimuli tels que le goût, l'odeur ou simplement la vue d'aliments. L'acidité stomacale désorganise la structure naturelle des repliements dans les molécules des protéines alimentaires, ce qui rend celles-ci vulnérables vis-à-vis de l'attaque – et donc de leur dégradation – par toute une série d'enzymes digestives.

On peut se demander pourquoi et comment l'estomac se protège lui-même vis-à-vis de ce milieu si fortement acide, car, après tout, l'épithélium de l'estomac est lui-même constitué de molécules protéiques. La paroi de l'estomac est recouverte d'une couche de cellules appelée *muqueuse gastrique* et dont les sécrétions (muqueuses) isolent cette paroi des sucs acides. Lorsque certaines cellules situées juste en dessous de la muqueuse gastrique sont sollicitées par les stimuli décrits ci-avant, celles-ci sécrètent des molécules d'*histamine* qui signalent aux *cellules pariétales* des villosités gastriques de sécréter de l'HCl dans la cavité stomacale. La *cimétidine,* la *famotidine* et la *ranitidine* qui sont les principes actifs de médicaments, dits «inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique», empêchent l'histamine d'atteindre les cellules pariétales, ce qui bloque le signal déclenchant la libération de HCl. De tels médicaments sont utiles pour traiter des maladies telles que l'*hyperacidité* (c'est-à-dire la sécrétion de quantités anormalement élevées d'acide) et les *ulcères peptiques,* qui sont des plaies causées par des infections bactériennes, provoquant ainsi une fragilisation de la muqueuse qui se trouve alors en contact direct avec le milieu acide corrosif.



Les cellules pariétales des villosités gastriques sécrètent de l'acide chlorhydrique sous l'action de l'histamine.

L'acidité d'un acide de formule générale HA s'exprime selon l'équation suivante, avec la constante d'équilibre qui y est associée.

$$HA + H_2O \overset{K}{\rightleftharpoons} H_3O^+ + A^- \qquad K = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA][H_2O]}$$

Comme, en solution aqueuse diluée, $[H_2O]$ est constant aux alentours de 55 mol l^{-1}, ce nombre peut être incorporé dans une nouvelle constante, K_a, appelée **constante d'acidité**:

$$K_a = K[H_2O] = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} \text{ en mol } l^{-1}$$

Tout comme la concentration de H_3O^+ a été convertie en valeur de pH, cette mesure de K_a peut être mise sur une échelle logarithmique, d'après la définition correspondante du pK_a:

$$pK_a = -\log K_a*$$

---

* K_a a les unités de la molarité, c'est-à-dire mol l^{-1}, parce que c'est le produit d'une constante d'équilibre K (qui est sans dimension) et de la concentration en eau, $[H_2O]$, qui vaut 55 mol l^{-1}. Cependant, la fonction logarithmique ne peut concerner que des nombres adimensionnés. De ce fait, le pK_a est plus exactement défini comme étant le logarithme négatif de la *valeur numérique* de K_a, c'est-à-dire K_a divisé par les unités de concentration (dans le cas présent, la molarité, M); en d'autres termes, $pK_a = -\log K_a/M$. (Pour des raisons de simplicité, nous ne mentionnerons pas les unités de K_a dans les exercices et les problèmes.)

Tableau 2-2 Force relative de divers acides courants (à 25 °C)

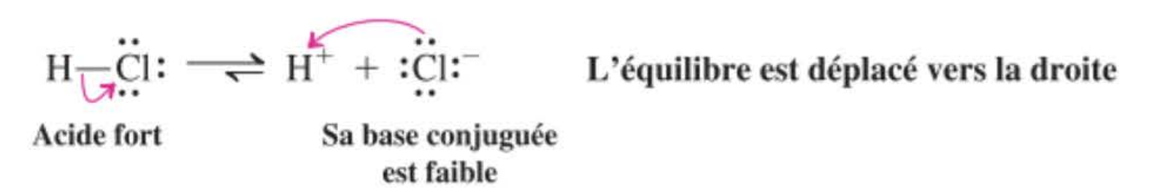
Acide	K_a	pK_a
Iodure d'hydrogène, HI (acide le plus fort)	$\sim 1{,}0 \times 10^{10}$	−10,0
Bromure d'hydrogène, HBr	$\sim 1{,}0 \times 10^{9}$	−9,0
Chlorure d'hydrogène, HCl	$\sim 1{,}0 \times 10^{8}$	−8,0
Acide sulfurique, H_2SO_4	$\sim 1{,}0 \times 10^{3}$	−3,0[a]
Ion hydronium, H_3O^+	50	−1,7
Acide nitrique, HNO_3	25	−1,4
Acide méthanesulfonique, CH_3SO_3H	16	−1,2
Fluorure d'hydrogène, HF	$6{,}3 \times 10^{-4}$	3,2
Acide acétique, CH_3COOH	$2{,}0 \times 10^{-5}$	4,7
Cyanure d'hydrogène, HCN	$6{,}3 \times 10^{-10}$	9,2
Ion ammonium, NH_4^+	$5{,}7 \times 10^{-10}$	9,3
Méthanethiol, CH_3SH	$1{,}0 \times 10^{-10}$	10,0
Méthanol, CH_3OH	$3{,}2 \times 10^{-16}$	15,5
Eau, H_2O	$2{,}0 \times 10^{-16}$	15,7
Ammoniac, NH_3	$1{,}0 \times 10^{-35}$	35
Méthane, CH_4 (acide le plus faible)	$\sim 1{,}0 \times 10^{-50}$	~50

Acidité croissante

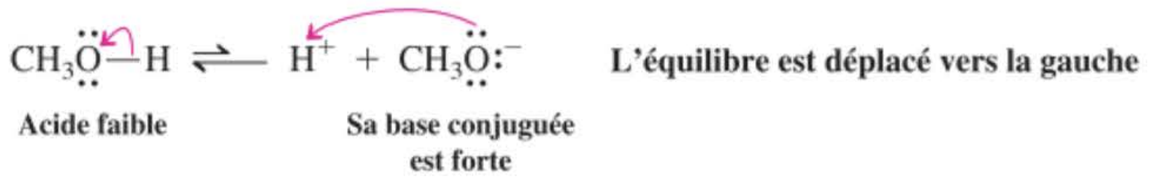
Note: $K_a = [H_3O^+][A^-]/[HA]$ en mol l^{-1}.
[a] Équilibre de première dissociation

Le pK_a est le pH auquel l'acide est dissocié à raison de 50 %. Un acide dont le pK_a est inférieur à 1 est considéré comme fort ; un autre, dont le pK_a est supérieur à 4, est faible. Les acidités de divers acides couramment employés sont présentées dans le tableau 2-2 et on peut les comparer aux acidités de composés dont le pK_a est plus élevé. L'acide sulfurique de même que les halogénures d'hydrogène — à l'exception de HF — sont des acides très forts. Le cyanure d'hydrogène, l'eau, le méthanol, l'ammoniac et le méthane sont de moins en moins acides, ces deux dernières substances étant en l'occurrence extrêmement faibles.

L'espèce A^- qui dérive de l'acide HA est classiquement appelée sa **base conjuguée** (*conjugatus*, en latin, signifiant jointe). Inversement, HA est l'**acide conjugué** de la base A^-. Les forces de deux substances qui constituent une paire d'acide et de base conjugués sont en relation inverse : les bases conjuguées des acides forts sont faibles, comme c'est aussi le cas pour les acides conjugués des bases fortes. Ainsi, par exemple, HCl est un acide fort parce que l'équilibre de sa dissociation en H^+ et Cl^- est très favorable. Le processus inverse, en l'occurrence la réaction de recombinaison de Cl^- avec H^+, est défavorisée, ce qui indique bien que Cl^- est une base faible.



Par contre, la dissociation de CH_3OH en CH_3O^- et H^+ est défavorable ; CH_3OH est un acide faible. L'inverse, à savoir la combinaison de CH_3O^- avec H^+ est favorable ; on peut dès lors estimer que CH_3O^- est une base forte.



Dans ces exemples, nous avons fait intervenir des flèches incurvées pour indiquer le mouvement des paires électroniques, tant dans le sens direct que dans le sens inverse. Dans un souci de simplicité, nous avons représenté le proton qui s'éjecte par un H^+. En réalité, un proton libre n'existe jamais en solution, car il est toujours associé à une paire électronique d'une autre espèce présente, typiquement le solvant. Comme on l'a vu, dans l'eau, H^+ est représenté par l'ion hydronium, H_3O^+. Dans le méthanol, il s'agirait d'un ion méthoxonium, $CH_3OH_2^+$, dans le méthoxyméthane (figure 1-22B), il s'y retrouverait sous forme de $(CH_3)_2OH^+$, et ainsi de suite. Nous verrons plus tard que dans bon nombre de réactions organiques effectuées en milieu acide, il y a divers candidats potentiels cherchant à accaparer un proton qui s'éjecte, de sorte qu'il serait fastidieux de les indiquer tous. En pareil cas, nous nous bornerons à le représenter par un simple H^+.

Exercice 2-8

Écrire la formule de la base conjuguée de chacun des acides suivants. **(a)** Acide sulfureux, H_2SO_3; **(b)** acide chlorique, $HClO_3$; **(c)** sulfure d'hydrogène; H_2S; **(d)** diméthyloxonium, $(CH_3)_2OH^+$; **(e)** hydrogénosulfate, HSO_4^-.

Exercice 2-9

Écrire la formule de l'acide conjugué de chacune des bases suivantes. **(a)** Diméthylamidure, $(CH_3)_2N^-$; **(b)** sulfure, S^{2-}; **(c)** ammoniac, NH_3; **(d)** propanone (acétone), $(CH_3)_2C{=}O$; **(e)** 2,2,2-trifluoroéthoxyde, $CF_3CH_2O^-$.

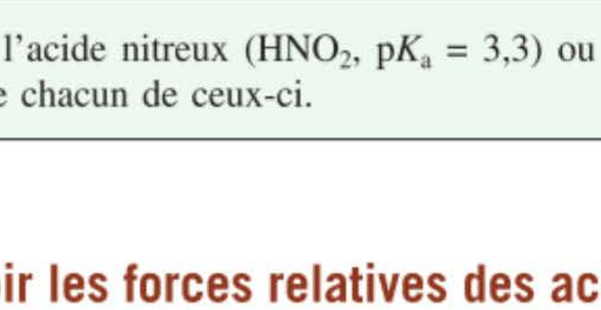
Exercice 2-10

Quel est l'acide le plus fort, l'acide nitreux (HNO_2, $pK_a = 3{,}3$) ou l'acide phosphoreux (H_3PO_3, $pK_a = 1{,}3$)? Calculer le K_a de chacun de ceux-ci.

Il est possible de prévoir les forces relatives des acides et des bases d'après la structure moléculaire

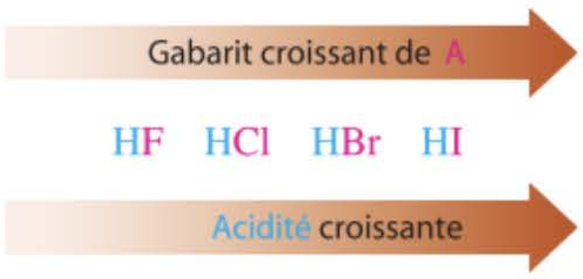
En chimie acido-basique, la relation qui existe entre la structure et les caractéristiques fonctionnelles d'une molécule est très évidente. De fait, trois caractéristiques structurales nous permettent d'estimer, du moins quantitativement, la force relative d'un acide HA (et donc la faiblesse de sa base conjuguée):

1. L'*électronégativité* croissante de A lorsqu'on se déplace de gauche à droite tout au long d'une rangée horizontale du tableau périodique. Plus l'atome auquel l'hydrogène acide est attaché est électronégatif, plus la liaison sera polaire et plus cet hydrogène sera acide. Par exemple, l'ordre croissant d'acidité dans la série $CH_4 < NH_3 < H_2O < HF$ est parallèle à l'électronégativité croissante de A (tableau 1.2).



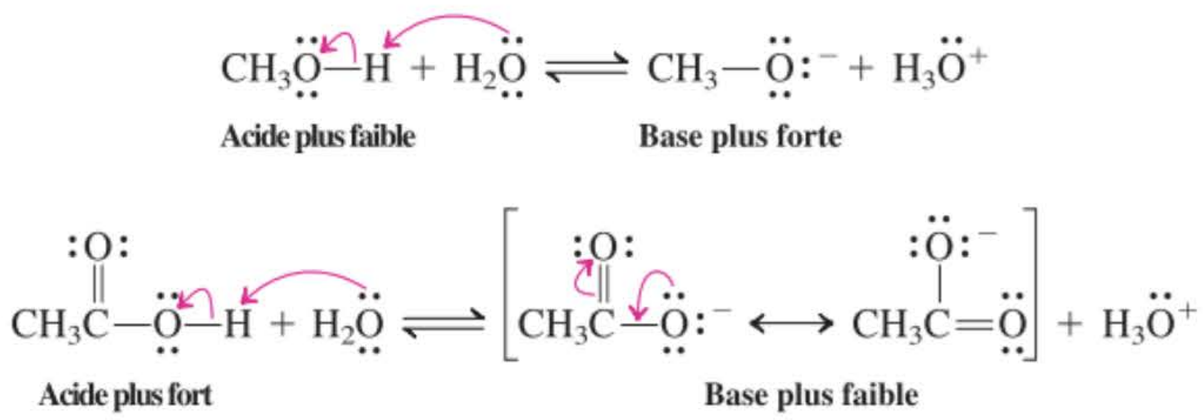
2. Le *gabarit* croissant de A au fur et à mesure que l'on descend dans une colonne du tableau périodique. La force acide des halogénures d'hydrogène augmente selon la séquence $HF < HCl < HBr < HI$. La dissociation en H^+ et A^- est d'autant plus favorable que A est volumineux, parce que le recouvrement de ses orbitales de plus gros gabarit avec l'orbitale 1*s* de l'hydrogène est médiocre, ce qui affaiblit la liaison H–A. En outre, les orbitales des couches plus

périphériques, plus dilatées, permettent aux électrons de se disperser davantage, ce qui a pour effet de diminuer leur répulsion réciproque dans l'anion résultant.*

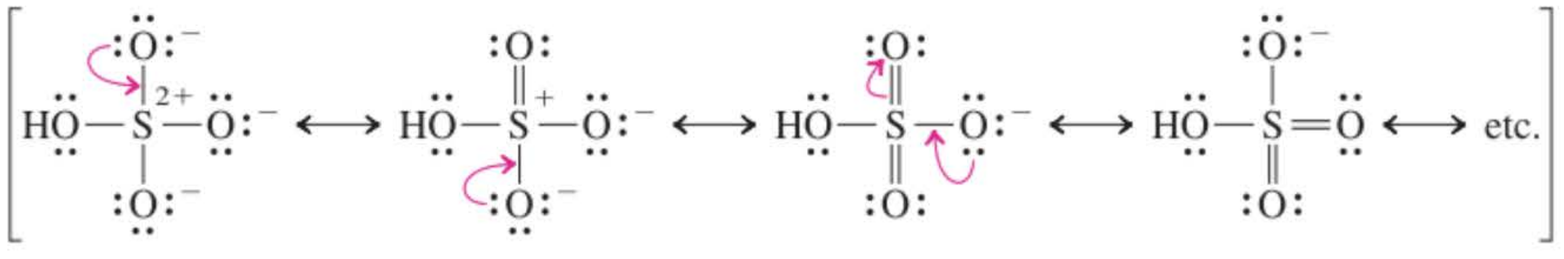


3. La *résonance* dans A^- qui permet à la charge de se délocaliser sur plusieurs atomes. Cet effet se trouve fréquemment potentialisé par la présence d'atomes électronégatifs surnuméraires dans A^-. Par exemple, l'acide acétique est plus acide que le méthanol. Dans les deux cas, une liaison O–H se dissocie en ions. L'ion méthoxyde, qui est la base conjuguée du méthanol, possède une charge négative localisée sur l'oxygène. Par contre, l'ion acétate présente deux structures de résonance, ce qui permet à la charge négative de se délocaliser sur un deuxième atome d'oxygène. Ainsi, l'ion acétate est plus apte à s'accommoder de la charge négative (paragraphe 1.5), ce qui le stabilise et en fait la base la plus faible.

L'acide acétique est plus fort que le méthanol parce que l'ion acétate est stabilisé par résonance



L'effet de résonance est encore plus marqué dans le cas de l'acide sulfurique. Ici, la disponibilité des orbitales *d* du soufre nous permet d'écrire des structures de Lewis à couche de valence étendue contenant pas moins de douze électrons (paragraphes 1.4 et 1.5). Par ailleurs, des structures avec séparation(s) de charges, présentant une ou deux charges positives sur le soufre, peuvent être employées. Les deux représentations laissent prévoir que la valeur du pK_a de H_2SO_4 doit être faible :



Ion hydrogénosulfate

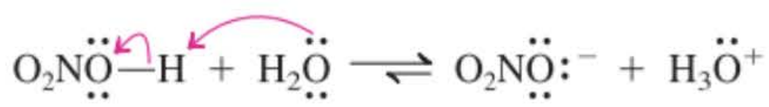
Comme règle à l'emporte-pièce, on retiendra que l'acidité d'un acide HA augmente vers la droite et vers le bas dans le tableau périodique. Dès lors, la basicité de A^- *diminue* de manière concomitante.

---

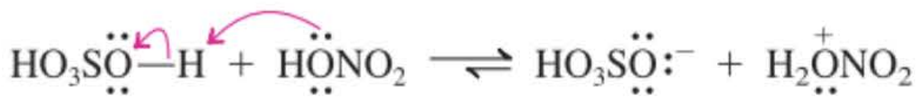
* On dit aussi souvent que la séquence d'acidité des halogénures d'hydrogène est régie par les différentes forces des liaisons H–A : HF possède la liaison la plus solide, HI la plus faible. Quoi qu'il en soit, cette corrélation n'est pas valable dans le cas de la série CH_4, NH_3, H_2O, HF, dans laquelle l'acide le plus faible, CH_4, possède également la liaison H–A *la plus faible*. Comme on le verra dans le chapitre 3, les forces des liaisons ne sont pas directement applicables aux processus de dissociation de liaisons en *ions*.

Une même molécule peut se comporter comme un acide dans un contexte de conditions données et comme une base dans une autre situation. L'eau est l'exemple qui nous est le plus familier de ce comportement, mais beaucoup d'autres substances possèdent également ce pouvoir. Par exemple, l'acide nitrique joue le rôle d'acide en présence d'eau mais agit comme une base vis-à-vis de H_2SO_4, qui est un acide plus puissant :

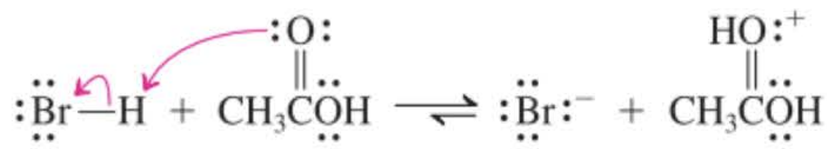
L'acide nitrique se comportant comme un acide



L'acide nitrique se comportant comme une base



De même, l'acide acétique protonne l'eau, comme on l'a vu précédemment dans ce paragraphe, mais se fait protonner par des acides plus forts tels que HBr :



Exercice 2-11

Justifier le site de protonation de l'acide acétique dans l'équation précédente. (**Indication :** essayer de placer le proton, d'abord sur l'un puis sur l'autre des deux atomes d'oxygène de la molécule et examiner laquelle des deux structures obtenues est mieux stabilisée par résonance.)

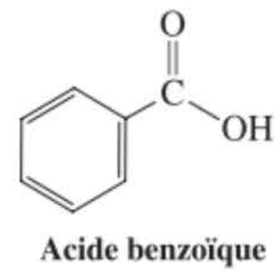
Exercice 2-12

Mise en pratique des concepts : comment déterminer un pK_a

L'acide benzoïque, $C_6H_5CO_2H$ (voir dans la marge), se dissocie dans l'eau à 25°C, comme l'indique l'équation de dissociation suivante :

$$C_6H_5CO_2H \rightleftharpoons C_6H_5CO_2^- + H^+$$

Les paramètres thermodynamiques de ce processus sont $\Delta H^\circ = -280$ J mol^{-1} et $\Delta S^\circ = -81{,}34$ J K^{-1} mol^{-1}. Calculer la constante d'acidité, K_a, ainsi que le pK_a de l'acide benzoïque. Comparer la force de l'acide benzoïque à celle de l'acide acétique dont le pK_a vaut 4,7 ?



Acide benzoïque

Stratégie

Les constantes d'acidité correspondent à des équilibres qui sont en relation directe avec les valeurs de ΔG°. Il faut, dès lors, déterminer le ΔG° de la réaction de dissociation à 25°C (298 K) avant de pouvoir calculer le K_a. Ensuite, il restera à converttir le K_a en pK_a. Le pK_a le plus faible indiquera l'acide qui est le plus fort.

Solution

• On a :

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -280 \text{ J mol}^{-1} - [298 \text{ K} \times (-81{,}34 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1})]$$
$$= -280 \text{ J mol}^{-1} + 24\,239 \text{ J mol}^{-1} = +23\,959 \text{ J mol}^{-1}$$

• En faisant ensuite intervenir $\Delta G^\circ = -5{,}69 \log K$, on obtient $\log K_a = -4{,}2$, avec un K_a de $6{,}4 \times 10^{-5}$ et un pK_a de 4,2.

• Le pK_a étant plus petit que celui de l'acide acétique, l'acide benzoïque est le plus fort des deux.

Exercice 2-13

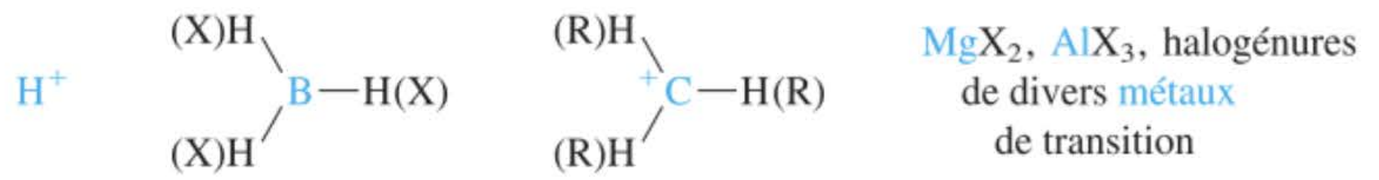
Essayez par vous-même

De quel ordre de grandeur l'acide acétique ($pK_a = 4{,}7$) est-il plus fort par rapport à l'eau ($pK_a = 15{,}7$) ?

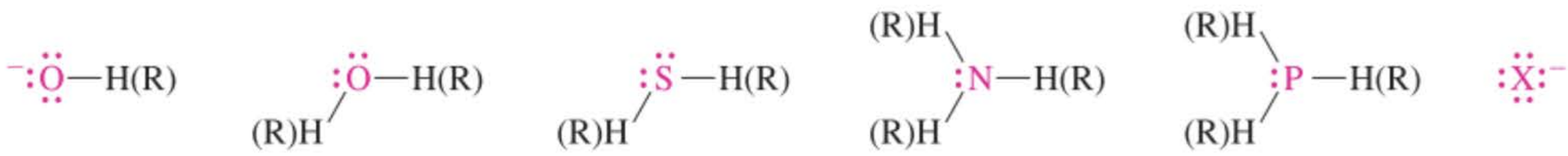
Les acides et les bases de Lewis interagissent par la mise en commun d'une paire d'électrons

Lewis a conçu une description plus généralisée de l'interaction acide-base en termes de mises en commun d'électrons. Un **acide de Lewis** est une espèce à qui il manque au moins deux électrons pour avoir une enveloppe fermée, tandis qu'une **base de Lewis** contient au moins une paire libre d'électrons. Le symbole X représente un halogène quelconque, tandis que R représente un groupe organique (paragraphe 2.3).

Acides de Lewis, à couche de valence incomplète

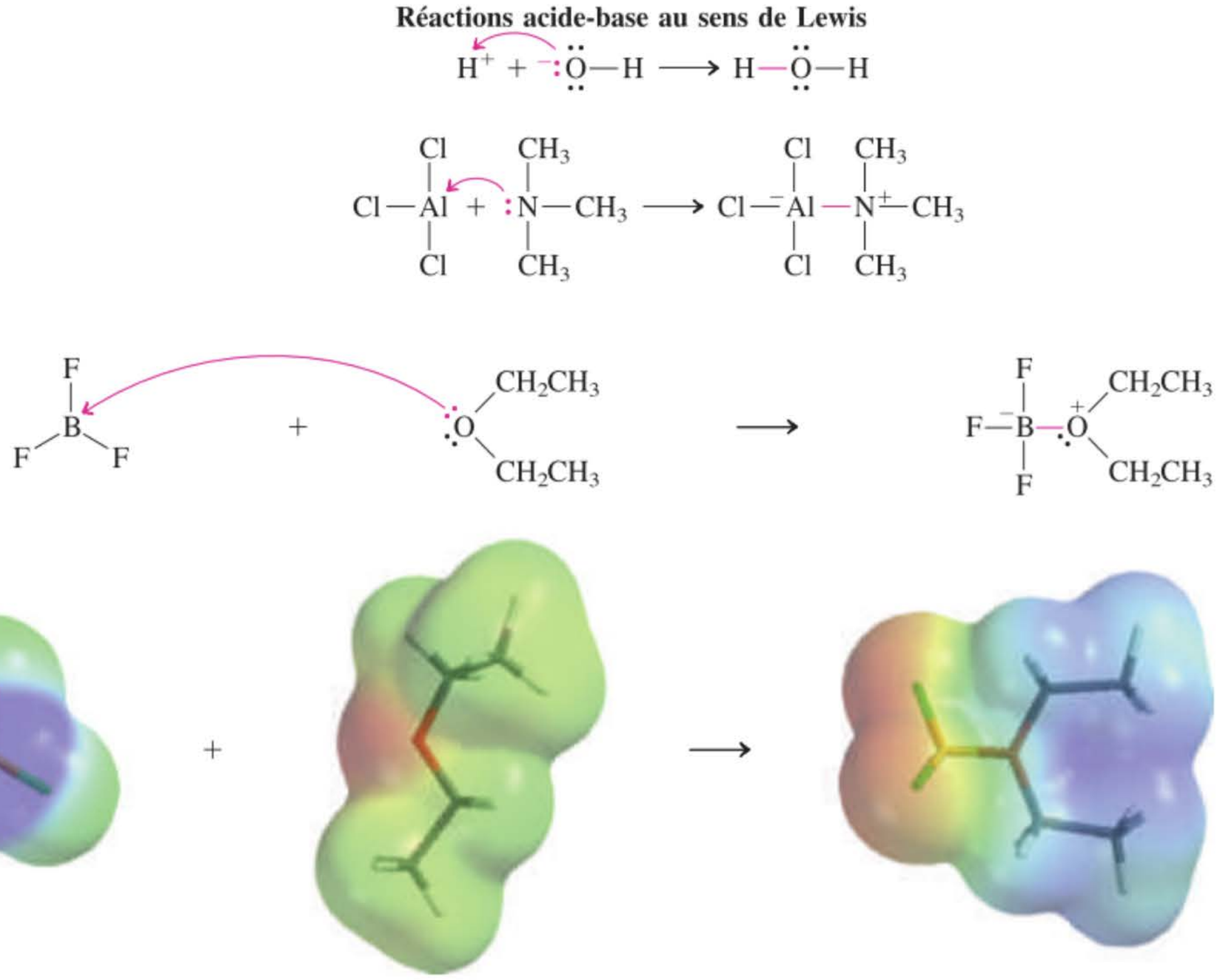


Bases de Lewis, pourvues de paires électroniques disponibles



Une base de Lewis fait partager sa paire libre d'électrons avec un acide de Lewis, de manière à former une nouvelle liaison covalente. Une interaction base de Lewis — acide de Lewis peut dès lors être représentée grâce à une flèche pointant dans la direction du mouvement de la paire d'électrons, c'est-à-dire de la base vers l'acide. La réaction acide-base de type Brønsted entre un ion hydroxyde et un proton est également un exemple d'un processus acide-base au sens de Lewis.

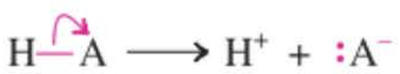
Réactions acide-base au sens de Lewis



La dernière réaction entre le trifluorure de bore et l'éthoxyéthane (oxyde de diéthyle), ce qui fournit le produit de réaction au sens acido-basique de Lewis, est présentée ci-dessus, et également sous forme de profils de potentiel électrostatique. Au fur et à mesure des transferts de densité électronique, l'oxygène devient de plus en plus positif (bleu) et le bore de plus en plus négatif (rouge).

La dissociation d'un acide HA de Brønsted est exactement l'inverse de la combinaison de H^+, un acide de Lewis, avec A^-, une base de Lewis. Le processus s'écrit comme suit :

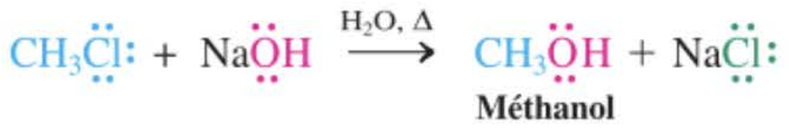
Dissociation d'un acide de Brønsted



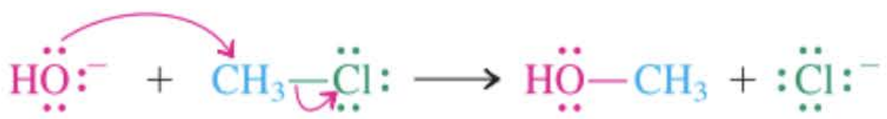
Les électrophiles et les nucléophiles interagissent également par l'entremise d'une paire d'électrons en mouvement

En chimie organique, de nombreux processus répondent aux caractéristiques des réactions acide-base. Ainsi, par exemple, si on chauffe une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium en présence de chlorométhane, CH_3Cl, on obtient du méthanol et du chlorure de sodium. Cette transformation implique un même type de mouvement de deux paires électroniques que celui qui avait lieu lors de la réaction acide-base entre un ion hydroxyde et du HCl. On peut donc décrire ce processus à l'aide des mêmes flèches incurvées indiquant les déplacements d'électrons :

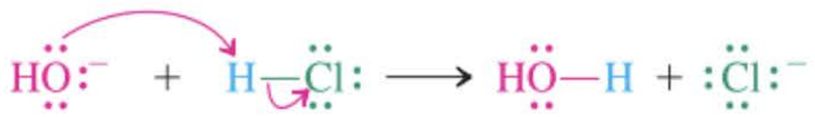
Réaction de l'hydroxyde de sodium avec le chlorométhane



Description du mouvement des électrons à l'aide de flèches incurvées



À comparer à la réaction acido-basique au sens de Brønsted

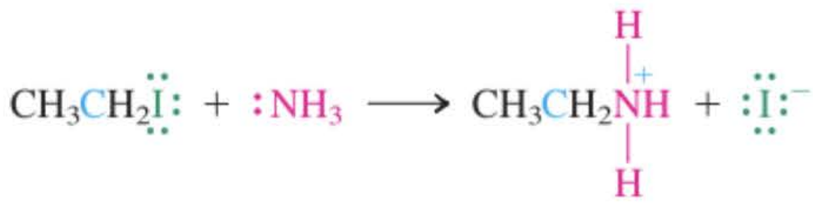


Au même titre que l'atome d'hydrogène dans HCl, l'atome de carbone dans le chlorométhane se trouve à l'extrémité positive d'une liaison polarisée (paragraphe 1.3). Il a donc tendance à réagir avec des espèces qui possèdent des paires électroniques libres. On dit du carbone qu'il est **électrophile** (littéralement, il « aime les électrons » ; *philein*, en grec, aimer). Quant aux atomes qui sont porteurs de paires électroniques libres, comme c'est le cas pour l'oxygène dans l'ion hydroxyde, on les qualifie de **nucléophiles** (« qui aiment les noyaux »). Cette réaction est un exemple de **substitution nucléophile**, puisqu'un nucléophile vient prendre la place d'un atome (ou groupe sortant) dans le substrat soumis à ladite réaction.

Par définition, des termes tels que *nucléophile* et *base de Lewis* sont synonymes. *Tous les nucléophiles sont des bases de Lewis*. Classiquement, on emploie le terme *nucléophile* pour désigner une base de Lewis qui attaque un atome électrophile *qui n'est pas de l'hydrogène*, en particulier le carbone. Les nucléophiles, souvent symbolisés de manière abrégée par Nu, sont, soit chargés négativement (cf., par ex., l'hydroxyde), soit neutres (cf., par ex., l'eau), mais tout nucléophile doit nécessairement contenir au moins une paire électronique libre. Tous les acides de Lewis sont des électrophiles, comme on a pu le voir précédemment dans les exemples de réactions acido-basiques au sens de Lewis. Cependant, des espèces telles que HCl et CH_3Cl, dont les atomes possèdent des enveloppes électroniques fermées – et qui ne sont donc pas des acides au sens de Lewis –, peuvent se comporter comme des électrophiles car ils présentent des liaisons polarisées.

Les substitutions nucléophiles sont des réactions classiques pour les **halogénoalcanes**, lesquels sont des composés organiques pourvus de liaisons carbone-halogène. Les deux équations suivantes en sont de nouveaux exemples :





Exercice 2-14

Mise en pratique des concepts : l'emploi de flèches incurvées

En se référant aux exemples présentés dans ce paragraphe en guise de modèles, ajouter des flèches incurvées à la première des deux équations ci-dessus.

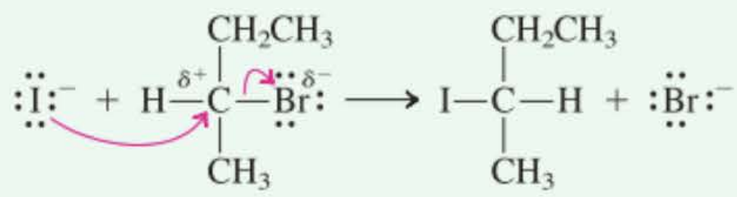
Stratégie

Identifier, dans le substrat organique, la liaison censée réagir ainsi que la polarisation de celle-ci. Repérer la nature de l'autre espèce réactive et examiner, dans le texte précédent, les réactions qui impliquent des substances du même type.

Solution

• Dans le subsqtrat, c'est la liaison C–Br qui représzente le site réactif, avec une polarisation (δ^+) C–Br(δ^-). L'iodure est une base de Lewis et c'est donc un nucléophile (donneur de paire électronique) potentiel. Dès lors, la situation ressemble à celle de la réaction entre l'hydroxyde et CH_3Cl ci-avant et à celle de l'exemple 3 au début de ce paragraphe.

• Suivre les modalités décrites ci-dessus en vue de placer les flèches appropriées.



Exercice 2-15

Essayez par vous-même

Ajouter des flèches incurvées là où il sied dans la deuxième équation ci-dessus, c'est-à-dire juste avant l'exercice 2.14.

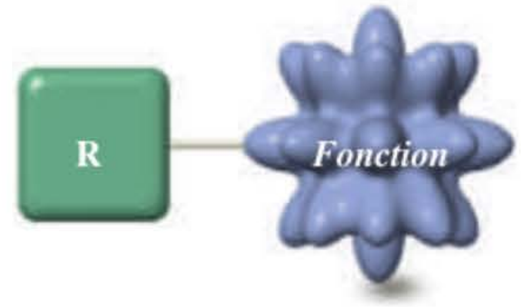
Bien que dans ces exemples les halogénoalcanes contiennent des halogènes différents, sur des squelettes à nombre variable de carbones et d'hydrogènes, ces molécules se comportent de manière similaire vis-à-vis des nucléophiles. On peut en conclure que c'est *la présence de la liaison carbone-halogène* qui sous-tend le comportement chimique des halogénoalcanes. La liaison C–X est la caractéristique structurale qui conditionne la réactivité chimique : c'est *la structure qui est responsable de la fonctionnalité*. La liaison C–X constitue le **groupe fonctionnel** des halogénoalcanes, c'est-à-dire le centre où la réactivité chimique est localisée dans cette classe de composés organiques. Dans le paragraphe suivant, nous allons présenter les classes principales de substances organiques, en repérant quel est le groupe fonctionnel qui leur est propre, et avec un aperçu sommaire de leur réactivité.

En résumé, selon Brønsted-Lowry, les acides sont des donneurs de proton, alors que les bases sont des accepteurs de proton. Les interactions acido-basiques sont régies par des équilibres, lesquels sont décrits quantitativement par une constante d'acidité K_a. L'enlèvement d'un proton appartenant à un acide engendre la base conjuguée de celui-ci. La fixation d'un proton sur une base transforme celle-ci en son acide conjugué. Les bases au sens de Lewis fournissent une paire électronique, ce qui crée

une liaison covalente avec les acides de Lewis, ce que l'on représente par une flèche incurvée partant de la paire libre de la base et pointant vers l'acide. En chimie organique, les électrophiles et les nucléophiles sont des espèces qui interagissent de manière fort comparable aux acides et aux bases. Dans un halogénoalcane, la liaison carbone-halogène en est le groupe fonctionnel. Il contient un atome de carbone électrophile, lequel est amené à réagir avec des nucléophiles au cours d'un processus appelé substitution nucléophile.

2-3 Les groupes fonctionnels : les centres de réactivité

Bon nombre de molécules organiques se composent essentiellement d'une épine dorsale constituée d'atomes de carbone enchaînés par des liaisons simples et auxquels ne sont attachés que des atomes d'hydrogène. Toutefois, ces molécules peuvent parfois contenir des carbones unis par des liaisons doubles ou triples de même que d'autres éléments. Ces atomes ou groupes d'atomes se révèlent être des sites dont la réactivité chimique est relativement marquée et sont appelés des **groupes fonctionnels** ou **fonctions.** De tels groupes présentent des propriétés caractéristiques et *contrôlent la réactivité de la molécule dans son ensemble.*



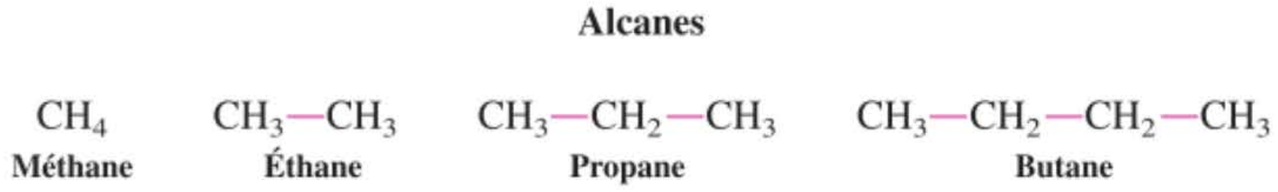
L'infrastructure carbonée fournit la structure

Le groupe fonctionnel contrôle la réactivité

Les hydrocarbures sont des molécules qui contiennent uniquement de l'hydrogène et du carbone

Nous allons tout d'abord étudier les hydrocarbures, lesquels répondent à une formule brute du type C_xH_y. Ceux qui ne contiennent que des liaisons simples, tels le méthane, l'éthane et le propane, sont appelés des **alcanes.** Des molécules telles que le cyclohexane, dans lesquelles les carbones forment un anneau, sont, quant à elles, des **cycloalcanes.** *Les alcanes sont dépourvus de groupes fonctionnels :* de ce fait, ils sont relativement peu polaires et manquent de réactivité. Les diverses propriétés, notamment chimiques, des alcanes seront décrites dans ce chapitre ainsi que dans les chapitres 3 et 4.

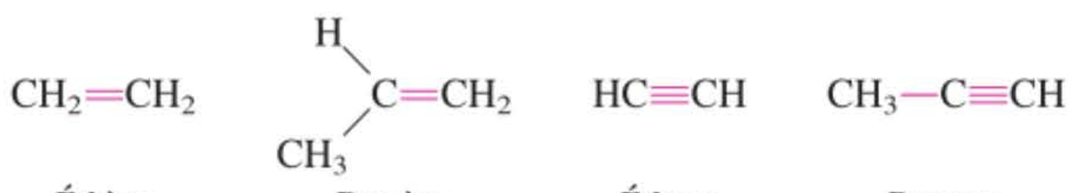
Alcanes



Méthane **Éthane** **Propane** **Butane**

Les liaisons C–C doubles ou triples constituent, respectivement, les groupes fonctionnels des **alcènes** et des **alcynes.** Leurs propriétés et leurs comportements chimiques sont les sujets des chapitres 11 à 13.

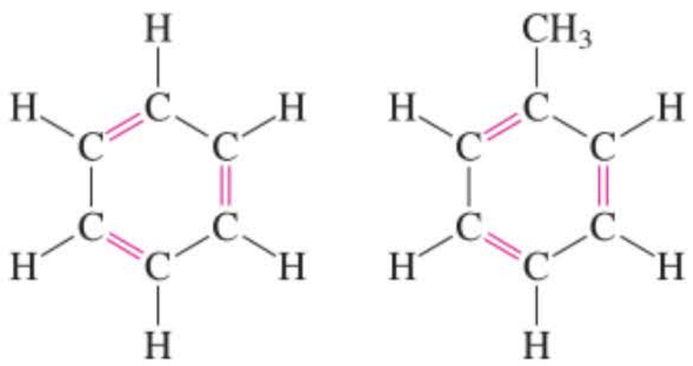
Alcènes et Alcynes



Éthène (Éthylène) **Propène** **Éthyne (Acetylène)** **Propyne**

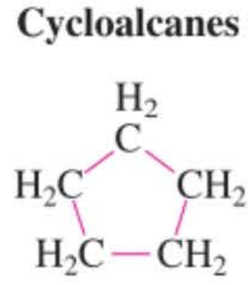
Le **benzène,** C_6H_6, est un hydrocarbure tout à fait particulier : trois doubles liaisons sont incorporées dans un cycle à six pièces. Le benzène et ses dérivés sont classiquement qualifiés d'**aromatiques,** parce que certains benzènes substitués dégagent une forte odeur. Il sera question des composés aromatiques, aussi appelés **arènes**, dans les chapitres 15, 16, 22 et 25.

Composés aromatiques (Arènes)

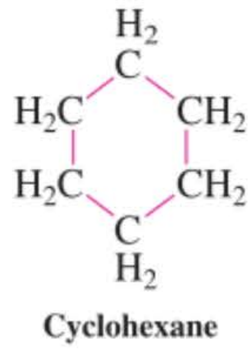


Benzène **Méthylbenzène (Toluène)**

Cycloalcanes

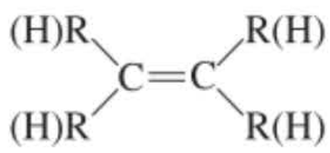
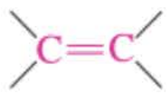
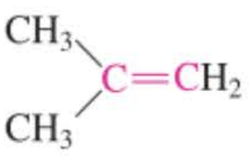
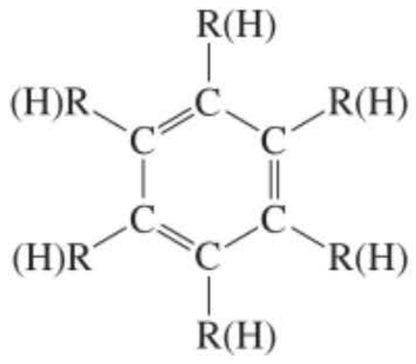
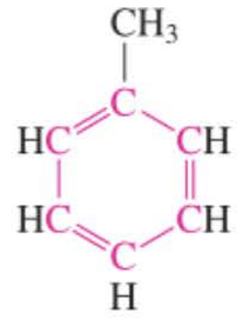
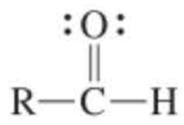
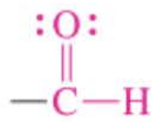
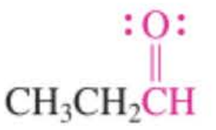
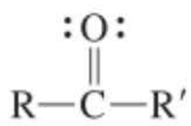
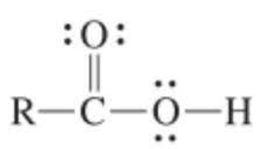
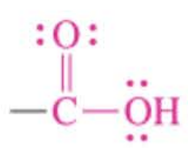
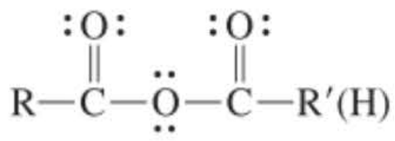
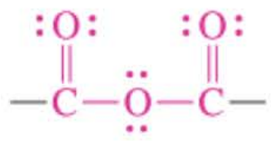
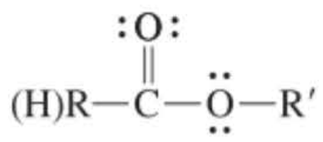
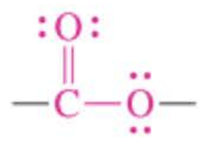


Cyclopentane



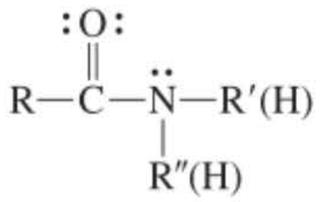
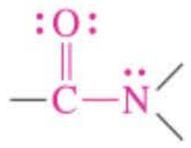
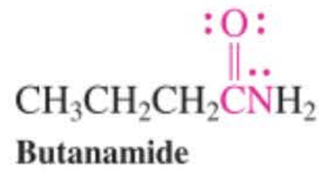
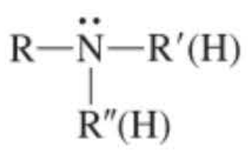
Cyclohexane

Tableau 2-3 Groupes fonctionnels courants

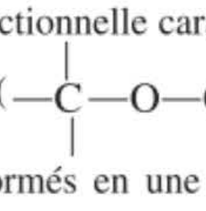
Classes de composés	Structure générale[a]	Groupe fonctionnel	Exemple
Alcanes (Chapitres 3, 4)	R—H	Néant	$CH_3CH_2CH_2CH_3$ **Butane**
Halogénoalcanes (Chapitres 6, 7)	R—X: (X = F, Cl, Br, I)	—X:	CH_3CH_2—Br: **Bromoéthane**
Alcools (Chapitres 8, 9)	R—OH	—OH	$(CH_3)_2C(H)$—OH **Propan-2-ol** **(Alcool isopropylique)**
Éthers (Chapitre 9)	R—O—R′	—O—	CH_3CH_2—O—CH_3 **Méthoxyéthane** **(Oxyde d'éthyle et de méthyle)**
Thiols (Chapitre 9)	R—SH	—SH	CH_3CH_2—SH **Éthanethiol**
Alcènes (Chapitres 11, 12)			 **2-Méthylpropène**
Alcynes (Chapitre 13)	(H)R—C≡C—R(H)	—C≡C—	$CH_3C{\equiv}CCH_3$ **But-2-yne**
Composés aromatiques (Chapitres 15, 16, 22)			 **Méthylbenzène** **(Toluène)**
Aldéhydes (Chapitres 17, 18)			 **Propanal**
Cétones (Chapitres 17, 18)			 **Hexan-3-one**
Acides carboxyliques (Chapitres 19, 20)			 **Acide propanoïque**
Anhydrides (Chapitres 19, 20)			 **Anhydride propanoïque**
Esters (Chapitres 19, 20, 23)			 **Propanoate de méthyle** **(Propionate de méthyle)**

[a] La lettre R représente un groupe alkyle. Différents groupes alkyle peuvent être distingués en ajoutant des primes à la lettre R: R′, R″, et ainsi de suite.

Tableau 2-3 (suite)

Classes de composés	Structure générale	Groupe fonctionnel	Exemple
Amides (Chapitres 19, 20, 26)			 **Butanamide**
Nitriles (Chapitre20)			 **Éthanenitrile (Acétonitrile)**
Amines (Chapitre 21)			 **N,N-Diméthylméthanamine (Triméthylamine)**

Bon nombre de groupes fonctionnels contiennent des liaisons polaires

Les liaisons polaires conditionnent le comportement de nombreuses classes de molécules. On se rappellera que la polarité est due à une différence d'électronégativité entre deux atomes unis l'un à l'autre (paragraphe 1.3). Dans les chapitres 6 et 7, on présentera de manière approfondie les **halogénoalcanes** (dont il a déjà été question), qui contiennent des liaisons polaires carbone-halogène en guise de groupe fonctionnel. Un autre exemple est le groupe **hydroxyle**, –O–H, caractéristique des **alcools**. L'entité fonctionnelle caractéristique des **éthers** est un atome d'oxygène auquel sont liés deux atomes de carbone (). Le groupe fonctionnel des alcools et celui de certains éthers peuvent être transformés en une grande variété d'autres fonctions et revêtent donc une importance considérable dans les programmes de synthèse de produits chimiques. Ce sujet sera présenté dans les chapitres 8 et 9.

Halogénoalcanes



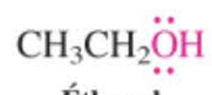
Chlorométhane (Chlorure de méthyle) (Anesthésiques locaux)

Chloroéthane (Chlorure d'éthyle)

Alcools



Méthanol (Alcool de bois)



Éthanol (Alcool de grains)

Éthers



Méthoxyméthane (Oxyde de diméthyle) (Fluide frigorigène)



Éthoxyéthane (Oxyde de diéthyle) (Anesthésique par inhalation)

La fonction **carbonyle**, C═O, se retrouve dans les **aldéhydes** et les **cétones** et, si on y adjoint –OH, dans les **acides carboxyliques**. Les aldéhydes et les cétones seront étudiés dans les chapitres 17 et 18, les acides carboxyliques et leurs dérivés dans les chapitres 19 et 20.

Aldéhydes



Formaldéhyde (Un désinfectant)



Acétaldéhyde (Un hypnotique)

Cétones



Propanone (Acétone)

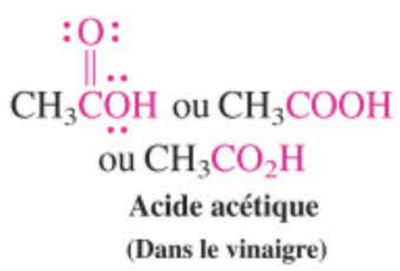


Butanone (Méthyléthylcétone) (Solvants courants)

Acides carboxyliques



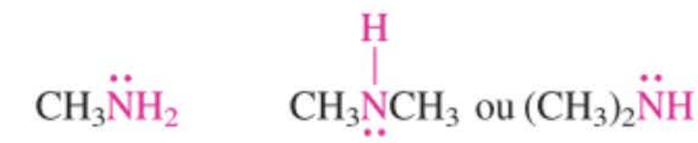
Acide formique (Irritant puissant)



Acide acétique (Dans le vinaigre)

D'autres éléments élargissent la liste des groupes fonctionnels. Ainsi, par exemple, l'azote, présent au sein d'une chaîne alkylique, caractérise les **amines.** Le remplacement de l'oxygène des alcools par un soufre fournit les **thiols.**

Amines **Un thiol**



Méthanamine (Méthylamine)

***N*-Méthylméthanamine (Diméthylamine)**

(Employé dans le tannage)

Méthanethiol

(Excrété lorsqu'on mange des asperges)

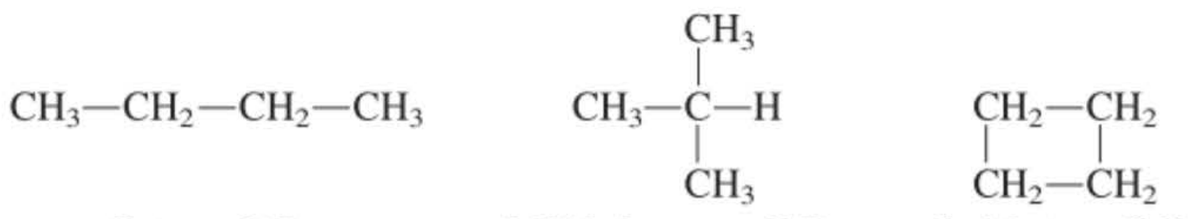
R représente un fragment d'une molécule d'alcane

Le tableau 2.3 présente une sélection de groupes fonctionnels courants, la classe de composés qu'ils engendrent, leur structure générale ainsi qu'un exemple. Dans ces structures générales, on emploie couramment le symbole **R** (pour *radical* ou *reste*) pour représenter un **groupe alkyle**, à savoir un fragment moléculaire qui résulte de l'enlèvement d'un atome d'hydrogène à partir d'un alcane (paragraphe 2.5). Dès lors, la formule générale d'un halogénoalcane est R–X, où R représente un groupe alkyle et X un halogène quelconque. De même, les alcools sont représentés par R–O–H. Dans les structures qui contiennent plusieurs groupes alkyle, on ajoute un signe prime (′) ou seconde (″) à R pour faire la distinction entre des groupes différents. Ainsi, la formule générale d'un éther dans lequel les deux groupes alkyle sont les mêmes (un **éther symétrique**) est R–O–R, tandis qu'un éther porteur de deux groupes dont la structure est différente (un **éther dissymétrique**) est représenté par R–O–R′.

2-4 Les alcanes à chaîne droite et les alcanes ramifiés

Typiquement, dans les molécules organiques, les groupes fonctionnels sont attachés à des échafaudages hydrocarbonés grâce à des liaisons simples. Les substances qui ne contiennent que des atomes d'hydrogène et de carbone unis par des liaisons simples et qui sont dépourvues de groupes fonctionnels sont appelés des **alcanes**. Ceux-ci sont classés en divers types, d'après leur structure : les **alcanes à chaîne droite** ou linéaires, les **alcanes ramifiés,** où la chaîne carbonée présente une ou plusieurs bifurcations et les alcanes cycliques ou **cycloalcanes** dont il sera question dans le chapitre 4.

Un alcane à chaîne droite **Un alcane ramifié** **Un cycloalkane**



Butane, C_4H_{10}

2-Méthylpropane, C_4H_{10} (Isobutane)

Cyclobutane, C_4H_8

Les alcanes à chaîne droite forment une série homologue

Les alcanes à chaîne droite consistent en chaînes carbonées où chaque carbone est lié à ses deux voisins et à deux atomes d'hydrogène, à l'exception des deux atomes de carbone terminaux : ceux-ci ne sont liés qu'à un seul atome de carbone et à trois atomes d'hydrogène. Diverses formules permettent de représenter cette série, notamment :

$$H–(CH_2)–H.$$

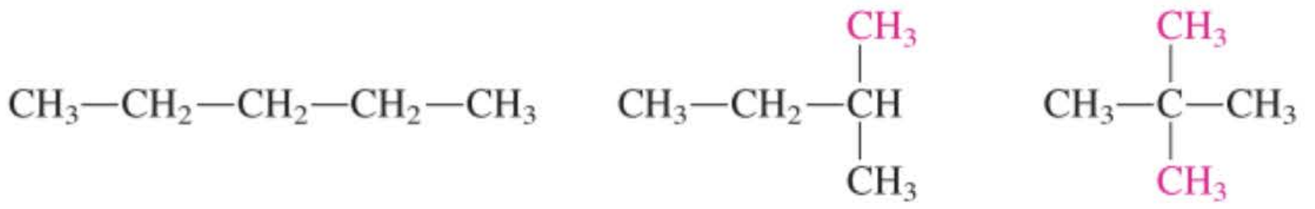
Chaque membre de cette série diffère du précédent par l'ajout d'un groupe méthylène, $–CH_2–$. Des molécules qui sont apparentées de cette manière sont des **homologues** (*homos,* grec, même que) et la série est une **série homologue.** Le méthane ($n = 1$) est le premier membre de la série homologue des alcanes, l'éthane ($n = 2$) en est le second, et ainsi de suite.

Les alcanes ramifiés sont des isomères de constitution des alcanes à chaîne droite

Les alcanes ramifiés dérivent des systèmes à chaîne droite : un atome d'hydrogène d'un groupe méthylène (CH_2) est enlevé et est remplacé par un groupe alkyle. Ils présentent la même formule générale que les alcanes à chaîne droite, à savoir C_nH_{2n+2}. Le plus simple des alcanes ramifiés est le 2-méthylpropane. Sa formule moléculaire, C_4H_{10}, est identique à celle du butane mais la connexité y est différente. Ces deux composés forment dès lors une paire d'isomères de constitution (paragraphe 1.9).

Dans le cas des homologues supérieurs ($n > 4$) des alcanes, plus de deux isomères peuvent exister. Il y a trois pentanes, C_5H_{12}, dont la formule est donnée ci-dessous. Il y a cinq hexanes, C_6H_{14}, neuf heptanes, C_7H_{16}, et dix-huit octanes, C_8H_{18}.

Les pentanes isomères



Pentane | **2-Méthylbutane (Isopentane)** | **2,2-Diméthylpropane (Néopentane)**

Tableau 2-4 Nombre possible d'alcanes isomères, C_nH_{2n+2}

n	Isomères
1	1
2	1
3	1
4	2
5	3
6	5
7	9
8	18
9	35
10	75
15	4.347
20	366.319

Le nombre de possibilités de connecter n atomes de carbone l'un à l'autre ainsi qu'à $2n + 2$ atomes d'hydrogène augmente de façon fulgurante avec la grandeur de n (tableau 2.4).

Exercice 2-16

(a) Écrire les structures des cinq hexanes isomères. **(b)** Écrire les structures de tous les homologues possibles (en C_4 et en C_6) du 2-méthylbutane.

2-5 La nomenclature des alcanes

Le grand nombre de manières d'assembler des atomes de carbone et d'y greffer divers substituants explique l'existence d'une multitude de molécules organiques. Cette diversité pose un problème : comment pourrait-on différencier tous ces composés à l'aide d'un nom systématique ? Est-il possible, par exemple, de donner un nom à chacun des isomères C_6H_{14} de manière à pouvoir aisément trouver une information (telle que le point d'ébullition, de fusion ou encore au sujet de la réactivité chimique) concernant n'importe lequel d'entre eux dans un répertoire de composés ou dans un manuel de chimie ? Et existe-t-il un moyen de nommer un composé qui n'a jamais été décrit de façon à pouvoir, à partir de son nom, en dessiner la structure ?

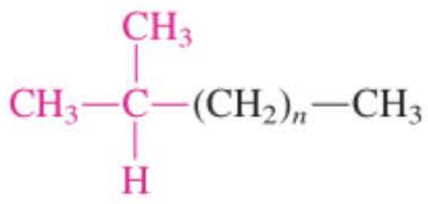
Ce problème de la nomenclature des molécules organiques est associé à la chimie organique depuis ses premiers débuts, mais les premières tentatives étaient loin d'être systématiques. Certains composés portent le nom de leur découvreur (« hydrocarbure de Nenitzescu »), d'autres celui de la localité où ils furent synthétisés (« sydnones »), ou encore évoquant leur forme (« cubane », « basketane »), ou encore leur origine naturelle (« vanilline »). Bon nombre de ces **noms courants** ou **triviaux** sont encore largement employés. Quoi qu'il en soit, il existe actuellement un système précis qui permet de nommer les alcanes. La **nomenclature systématique,** dans laquelle le nom d'un composé en décrit la structure, a été introduite pour la première fois lors d'un congrès chimique qui se tint à Genève (Suisse) en 1892. Cette nomenclature a, depuis, été continuellement révisée, principalement par l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC). Les noms des vingt premiers alcanes à chaîne droite sont donnés dans le tableau 2.5. Leurs racines, essentiellement d'étymologie latine ou grecque, révèlent le nombre d'atomes de carbone présents dans la chaîne. Ainsi par exemple, le nom heptadécane est composé des mots grecs *hepta,* sept, et *deka,* dix. Les quatre premiers alcanes ont



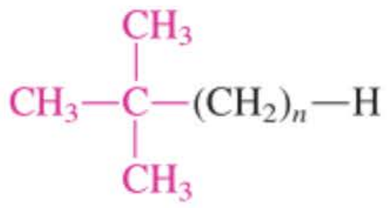
Le propane, stocké à l'état liquide sous pression dans des bonbonnes comme celle-ci, est un combustible couramment employé dans les torches, les lanternes et les réchauds de camping.

Tableau 2-5 **Noms et propriétés physiques des alcanes à chaîne droite, C_nH_{2n+2}**

n	Nom	Formule	Point d'ébullition (°C)	Point de fusion (°C)	Masse volumique à 20°C (g ml^{-1})
1	Méthane	CH_4	−161,7	−182,5	0,466 (à −164°C)
2	Éthane	CH_3CH_3	−88,6	−183,3	0,572 (à −100°C)
3	Propane	$CH_3CH_2CH_3$	−42,1	−187,7	0,5853 (à −45°C)
4	Butane	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−0,5	−138,3	0,5787
5	Pentane	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	36,1	−129,8	0,6262
6	Hexane	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	68,7	−95,3	0,6603
7	Heptane	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	98,4	−90,6	0,6837
8	Octane	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	125,7	−56,8	0,7026
9	Nonane	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	150,8	−53,5	0,7177
10	Décane	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	174,0	−29,7	0,7299
11	Undécane	$CH_3(CH_2)_9CH_3$	195,8	−25,6	0,7402
12	Dodécane	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$	216,3	−9,6	0,7487
13	Tridécane	$CH_3(CH_2)_{11}CH_3$	235,4	−5,5	0,7564
14	Tétradécane	$CH_3(CH_2)_{12}CH_3$	253,7	5,9	0,7628
15	Pentadécane	$CH_3(CH_2)_{13}CH_3$	270,6	10	0,7685
16	Hexadécane	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$	287	18,2	0,7733
17	Heptadécane	$CH_3(CH_2)_{15}CH_3$	301,8	22	0,7780
18	Octadécane	$CH_3(CH_2)_{16}CH_3$	316,1	28,2	0,7768
19	Nonadécane	$CH_3(CH_2)_{17}CH_3$	329,7	32,1	0,7855
20	Icosane	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	343	36,8	0,7886



Un isoalcane (par ex., $n = 1$, isopentane)



Un néoalcane (par ex., $n = 2$, néohexane)

reçu des noms spéciaux qui ont été acceptés et intégrés dans la nomenclature systématique mais qui, eux aussi, se terminent par **-ane.** Il est important de connaître ces noms, parce qu'ils constituent la base du système de nomenclature applicable à une grande majorité des molécules organiques. Quelques alcanes ramifiés ont reçu des noms courants qui sont encore fréquemment employés. Ils font intervenir les préfixes **iso-** et **néo-,** comme dans isobutane, isopentane et néohexane.

Exercice 2-17

Écrire les structures de l'isohexane et du néopentane.

Groupes alkyle

$CH_3—$

Méthyle

$CH_3—CH_2—$

Éthyle

$CH_3—CH_2—CH_2—$

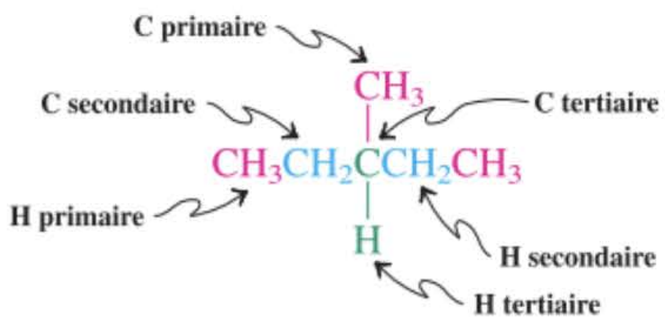
Propyle

Comme cela a été mentionné dans le paragraphe 2.4, les groupes **alkyle** résultent de l'enlèvement d'un hydrogène à partir d'un alcane. Ils sont nommés en remplaçant la désinence **-ane** de l'alcane correspondant par **-yle,** comme dans méthyle, éthyle et propyle. Le tableau 2.6 présente quelques groupes alkyle ramifiés possédant des appellations courantes. On remarquera qu'il y est fait usage, pour certains, des préfixes *sec*- (ou *s*-) pour secondaire et *tert*- (ou *t*-) pour tertiaire. Pour pouvoir se servir de ces préfixes, il nous faut tout d'abord comprendre comment on distingue les atomes de carbone au sein des molécules organiques. Un carbone **primaire** est un carbone lié à seulement un seul autre atome de carbone. Ainsi, tous les atomes de carbone situés aux extrémités des chaînes d'alcanes sont primaires. Les atomes d'hydrogène attachés à pareil carbone sont appelés des hydrogènes primaires et un groupe alkyle provenant de l'enlèvement d'un hydrogène primaire est dit, lui aussi, primaire. Un carbone **secondaire** est attaché à deux autres atomes de carbone et un **tertiaire** l'est à trois. Leurs hydrogènes sont qualifiés de même. Comme on le montre dans le tableau 2.6, l'enlèvement d'un hydrogène secondaire aboutit à un groupe alkyle secondaire et l'enlèvement d'un hydrogène tertiaire engendre un groupe alkyle tertiaire. Enfin, un carbone porteur de quatre groupes alkyle est qualifié de **quaternaire.**

Tableau 2-6 Groupes alkyle ramifiés

Structure	Nom courant	Exemple d'application	Nom systématique	Désignation
$CH_3-\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-$	Isopropyle	$CH_3-\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-Cl$ (Chlorure d'isopropyle)	1-Méthyléthyle	Secondaire
$CH_3-\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-CH_2-$	Isobutyle	$CH_3-\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-CH_3$ (Isobutane)	2-Méthylpropyle	Primaire
$CH_3-CH_2-\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-$	*sec*-Butyle	$CH_3-CH_2-\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-NH_2$ (*sec*-Butylamine)	1-Méthylpropyle	Secondaire
$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-$	*tert*-Butyle	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-Br$ (Bromure de *tert*-butyle)	1,1-Diméthyléthyle	Tertiaire
$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-CH_2-$	Neopentyle	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{\overset{\vert}{C}}}}-CH_2-OH$ (Alcool néopentylique)	2,2-Diméthylpropyle	Primaire

Carbones et hydrogènes primaires, secondaires et tertaires



3-Méthylpentane

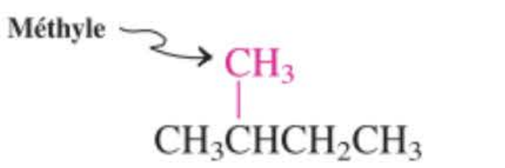
Exercice 2-18

Indiquer les hydrogènes primaires, secondaires et tertiaires dans la molécule de 2-méthylpentane (isohexane).

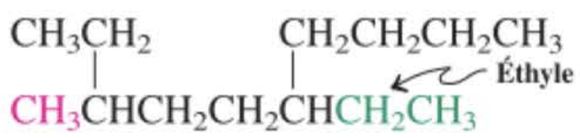
Grâce aux informations apparaissant au tableau 2.5, il vous est possible de nommer les vingt premiers alcanes à chaîne droite. Comment allons-nous procéder pour nommer les systèmes ramifiés ? L'IUPAC nous a fourni une série de règles qui permettent de résoudre assez aisément ce problème, pour autant qu'on les suive avec soin et dans l'ordre présenté.

Règle IUPAC 1. *Repérer et nommer la chaîne la plus longue que l'on puisse trouver au sein de la molécule*. Cette tâche n'est pas aussi facile qu'il y paraît. Le problème réside dans le fait que, en formules condensées, des alcanes complexes peuvent être représentés sous des formes qui masquent l'identité de la chaîne la plus longue. N'allez *pas* penser qu'il s'agit toujours de la partie horizontale ! Parmi les exemples qui suivent, la chaîne la plus longue, ou **chaîne parentale,** est clairement indiquée ; ce substrat carboné permet d'attribuer un nom à l'alcane considéré. Les groupes autres que de l'hydrogène fixés sur la chaîne parentale sont appelés des **substituants.**

La chaîne parentale est présentée en noir dans les exemples de ce paragraphe

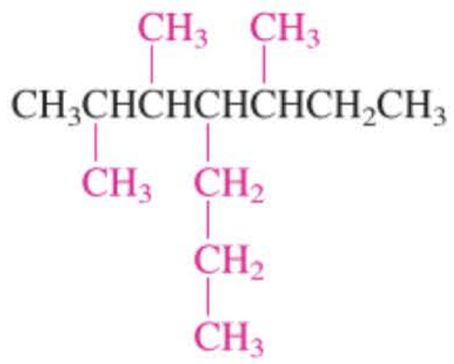


Un butane substitué par un méthyle (Un méthylbutane)



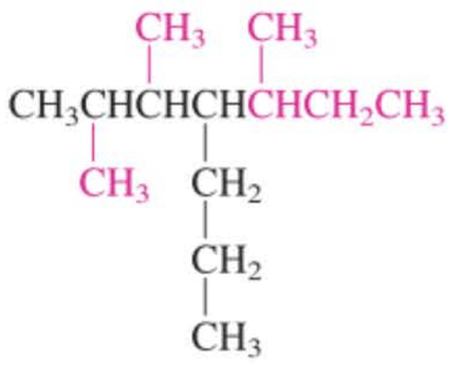
Un décane substitué par un éthyle et un méthyle (Un éthylméthyldécane)

Si une molécule présente deux ou plusieurs chaînes d'égale longueur, on choisit comme substrat la chaîne qui porte le plus grand nombre de substituants.



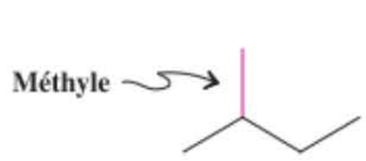
4 substituants
Un heptane
Chaîne parentale correcte

et pas

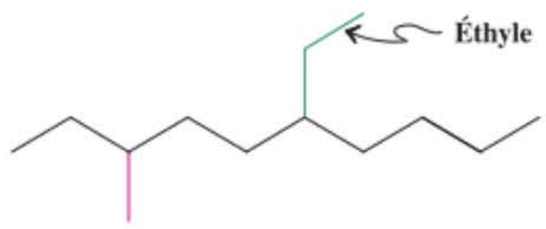


3 substituants
Un heptane
Chaîne parentale incorrecte

Deux autres exemples, représentés grâce à la notation avec liaisons en zigzag, sont donnés ci-après :



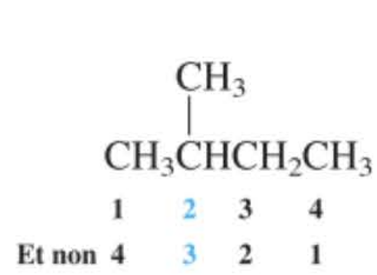
Un méthylbutane



Un éthylméthyldécane

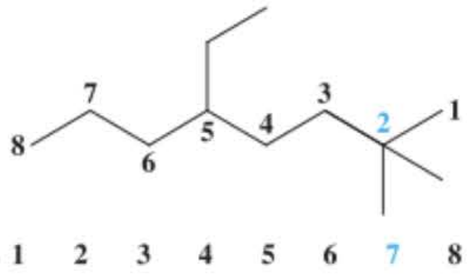
Règle IUPAC 2. *Nommer tous les groupes carbonés greffés sur la plus longue chaîne en tant que substituants alkyle.* Pour les substituants à chaîne droite, on en déduira aisément le nom (alkyle) grâce au tableau 2.5. Mais qu'en est-il cependant si la chaîne du substituant est elle-même ramifiée ? Dans ce cas, les mêmes règles IUPAC s'appliquent à de tels substituants complexes : on recherche d'abord la plus longue chaîne de ce substituant, puis on nomme toutes les annexes *de celle-ci*.

Règle IUPAC 3. *Numéroter les carbones de la chaîne la plus longue en commençant par l'extrémité la plus proche d'un substituant.*

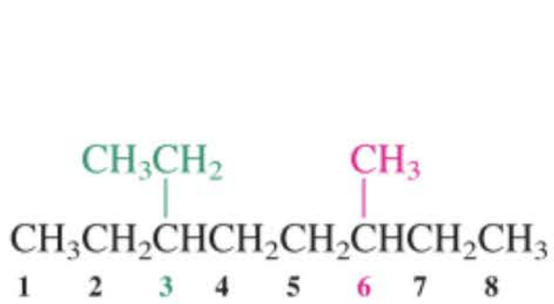


Et non 4 3 2 1

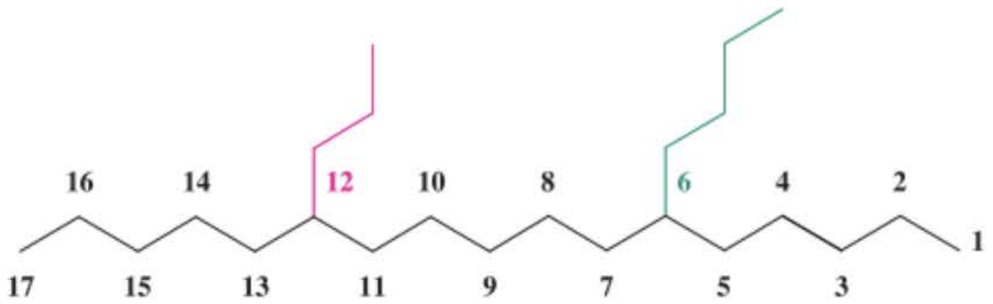
et pas 1 2 3 4 5 6 7 8



Si deux substituants sont à *égale* distance des deux extrémités de la chaîne, on se base sur l'alphabet pour décider du sens du numérotage du substrat. Le substituant à énoncer le premier d'après l'ordre alphabétique est considéré comme étant fixé sur le carbone portant le plus petit chiffre.

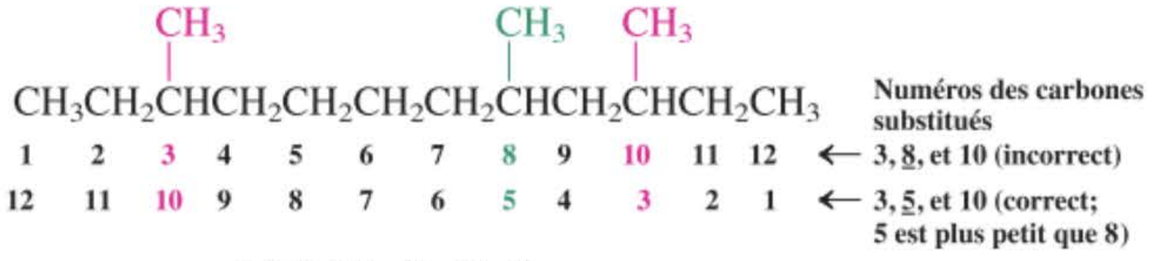


Éthyle avant méthyle



Butyle avant propyle

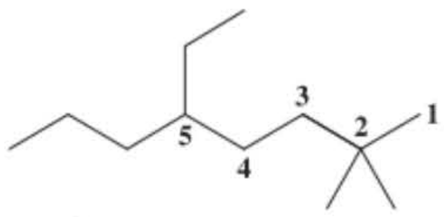
Que faire en présence de trois ou davantage de substituants ? Dans ce cas, on numérote la chaîne dans le sens qui fournit le chiffre le plus petit au niveau de la *première différence* entre les deux modes de numérotage possibles. Ce procédé est basé sur le **principe de la différence au premier niveau.**



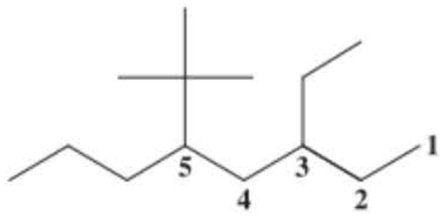
3,5,10-Triméthyldodécane

Les chaînes des substituants sont numérotées en prenant pour C1 le carbone qui assure l'ancrage à la chaîne parentale.

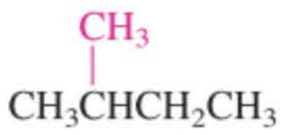
Règle IUPAC 4. *Écrire le nom de l'alcane en arrangeant tout d'abord tous les substituants par ordre alphabétique (chacun étant précédé, à l'aide d'un tiret, du numéro de l'atome de carbone auquel il est attaché), puis en y adjoignant le nom du substrat.* Lorsqu'une molécule contient un même substituant en plusieurs exemplaires, on fait précéder le nom de celui-ci par un préfixe ad hoc tel que di, tri, tétra, penta et ainsi de suite. Les positions d'attache sur la chaîne parentale sont indiquées sous forme d'une séquence qui précède le nom du substituant et ces chiffres sont séparés par des virgules. Ces préfixes, de même que *sec*- et *tert*-, ne sont pas pris en considération dans l'arrangement alphabétique, sauf lorsqu'ils font partie du nom d'un substituant complexe.



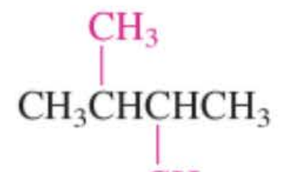
5-Éthyl-2,2-diméthyloctane
("di" ne compte pas pour le classement alphabétique)
mais



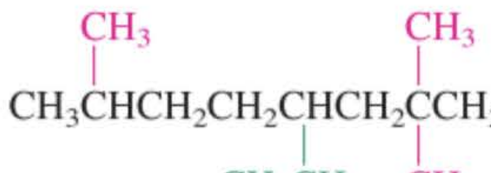
5-(1,1-Diméthyléthyl)-3-éthyloctane
("di" est pris en considération parce qu'il fait partie du nom d'un substituant)



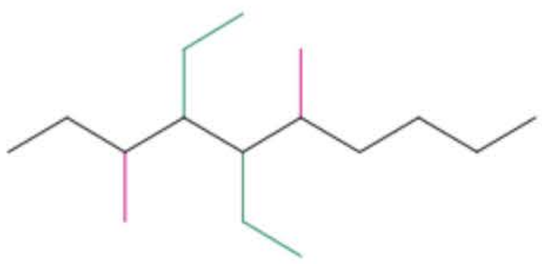
2-Méthylbutane



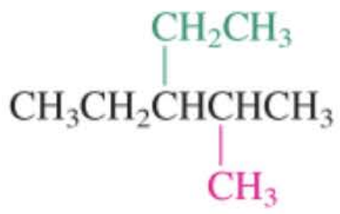
2,3-Diméthylbutane



4-Éthyl-2,2,7-triméthyloctane



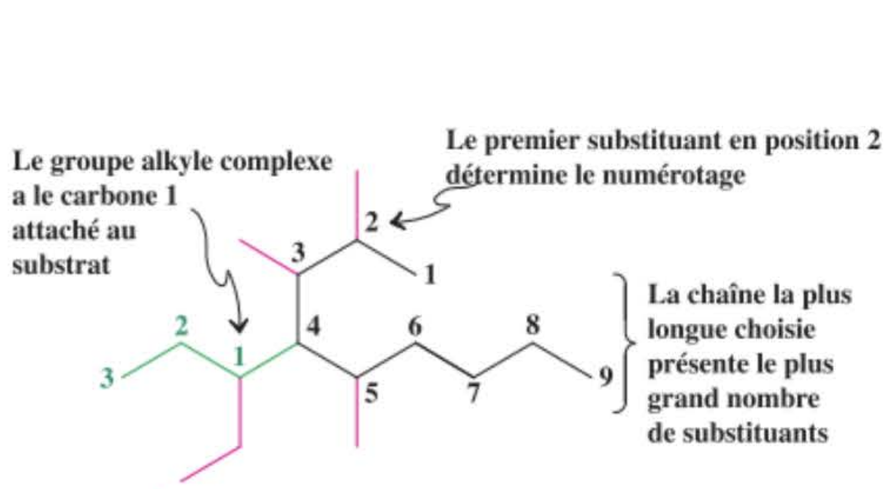
4,5-Diéthyl-3,6-diméthyldécane



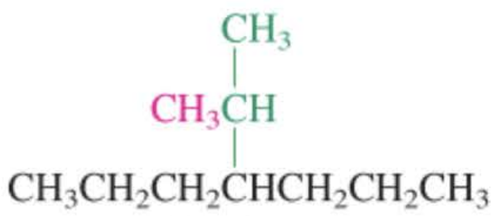
3-Éthyl-2-méthylpentane

Les cinq noms courants des groupes repris dans le tableau 2.6 sont admis par l'IUPAC: isopropyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, et néopentyle. Ceux-ci sont employés universellement lors des communications habituelles entre les scientifiques et il est donc indispensable de connaître les structures auxquelles ils se réfèrent. Quoi qu'il en soit, il est préférable d'employer des noms systématiques, notamment lorsqu'on cherche des informations au sujet d'un composé chimique. Les données en ligne contenant de telles informations sont élaborées pour reconnaître les noms systématiques. De ce fait, l'emploi d'un nom courant en guise d'entrée peut empêcher de retrouver les diverses informations recherchées.

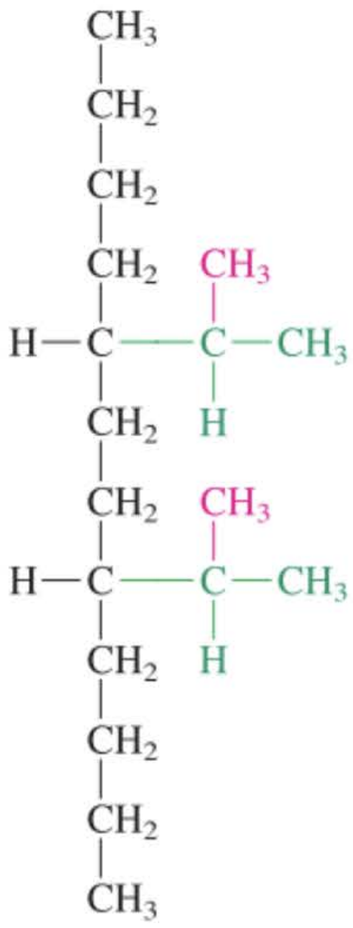
Les substituants complexes sont généralement présentés entre parenthèses, de manière à éviter toute ambiguïté éventuelle. S'ils apparaissent de manière répétée, leurs noms sont précédés des préfixes bis, tris, tétrakis, pentakis, etc., pour 2, 3, 4, 5, etc. Dans la chaîne d'un substituant, le carbone numéro un (C-1) est *toujours* l'atome de carbone qui est ancré à la chaîne principale.



4-(1-Éthylpropyl)-2,3,5-triméthylnonane



4-(1-Méthyléthyl)heptane
(4-Isopropylheptane)

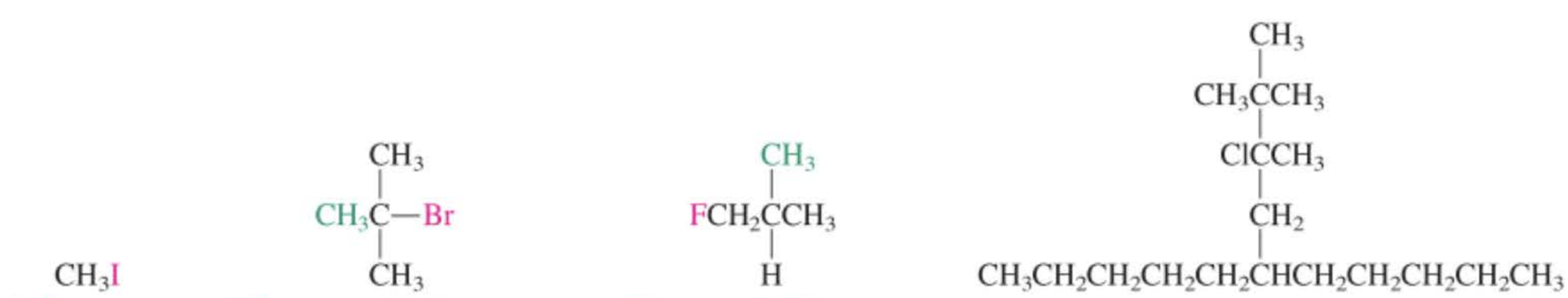


5,8-Bis(1-méthyléthyl)-dodécane

Exercice 2-19

Recopier les noms des huit alcanes ramifiés qui précèdent. Fermer le livre et reconstituer leurs structures au départ de leur nomenclature.

Pour nommer les halogénoalcanes, on considère que l'halogène est un substituant attaché au squelette hydrocarboné. Comme il se doit, la plus longue chaîne carbonée est repérée puis numérotée de manière à ce que le premier substituant à une extrémité ou l'autre reçoive le plus petit chiffre localisateur. Les substituants sont ensuite classés par ordre alphabétique et les appendices plus complexes sont nommés selon les règles déjà énoncées pour les groupes alkyle analogues.



CH_3I
Iodométhane

2-Bromo-2-méthylpropane

1-Fluoro-2-méthylpropane

6-(2-Chloro-2,3,3-triméthylbutyl)undécane

Les noms courants dérivent du système plus ancien du type *halogénure d'alkyle*. Ainsi, par exemple, les trois premières molécules ci-dessus auront en guise d'appellation courante, respectivement, iodure de méthyle, bromure de *tert*-butyle et fluorure d'isobutyle. Quelques solvants chlorés ont reçu des noms encore plus triviaux, par exemple, tétrachlorure de carbone, CCl_4, chloroforme, $CHCl_3$ et chlorure de méthylène, CH_2Cl_2.

Exercice 2-20

Écrire la structure du 5-butyl-3-chloro-2,3,3-triméthyldécane

D'autres informations relatives à la nomenclature seront présentées lorsque de nouvelles classes de composés, comme les cycloalcanes, seront introduites.

En résumé, pour nommer un alcane ramifié, quatre règles successives sont à appliquer : (1) repérer la plus longue chaîne carbonée ; (2) trouver les noms de tous les groupes alkyle attachés à ce substrat ; (3) numéroter la chaîne ; (4) nommer l'alcane, en le précédant des noms des substituants, classés par ordre alphabétique et eux-mêmes précédés des numéros des atomes auxquels ils sont fixés. La nomenclature des halogénoalcanes s'inspire des règles appliquées à celle des alcanes, avec l'emploi du substituant halogéno de la même façon que les groupes alkyle.

2-6 Structures et propriétés physiques des alcanes

La caractéristique structurale qui est commune à tous les alcanes est bien évidemment leur chaîne carbonée. Cette chaîne conditionne les propriétés physiques non seulement des alcanes mais aussi de n'importe quelle molécule organique qui possède une telle charpente carbonée. Dans ce paragraphe, il sera question des structures, des propriétés physiques et de l'aspect de ces molécules.

Les alcanes présentent des structures moléculaires et des propriétés qui varient régulièrement

Les caractéristiques structurales des alcanes sont remarquablement régulières. Les atomes de carbone sont tétraédriques, avec des angles de liaisons approchant 109° et avec des longueurs régulières au niveau des liaisons C–H (≈ 1,10 Å) et C–C (≈ 1,54 Å). Les chaînes carbonées des alcanes adoptent le plus souvent une conformation en zigzag que l'on ébauche précisément grâce à des tiges en guise de liaisons (figure 2.3). Pour décrire les structures d'un point de vue tridimensionnel, on fait appel à la notation perspective, avec tirets et coins (figure 1.23). Dans cette représentation, la chaîne principale et un des atomes d'hydrogène à chaque extrémité sont placés dans le plan de la page (figure 2.4).

Exercice 2-21

Écrire les structures en zigzag et avec perspective (c'est-à-dire à l'aide de tirets et de coins) du 2-méthylbutane et du 2,3-diméthylbutane.

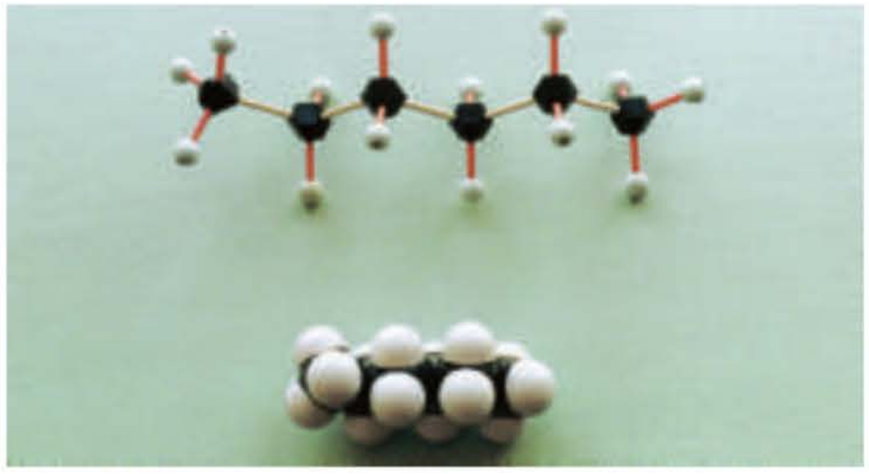


Figure 2-3 Modèles moléculaires de l'hexane, à boules et bâtonnets (en haut) et compact (en bas), montrant l'arrangement en zigzag de la chaîne carbonée, comme cela est typique chez les alcanes (*Jeu de modèles dû à l'obligeance de Maruzen Co., Ltd., Tokyo.*)

La régularité dans les structures des alcanes conduit à penser que leurs propriétés physiques doivent évoluer selon des tendances prévisibles. De fait, à l'examen des données présentées dans le tableau 2.5, il appert qu'il y a un incrément régulier associé à l'évolution de ces propriétés au sein d'une série homologue. Par exemple, à la température ordinaire (25°C), les homologues inférieurs des alcanes sont des gaz ou des liquides incolores tandis que les homologues supérieurs sont des solides cireux. Du pentane au pentadécane, chaque groupe CH_2 surnuméraire provoque une augmentation du point d'ébullition de l'ordre de 20° à 30°C (figure 2.5).

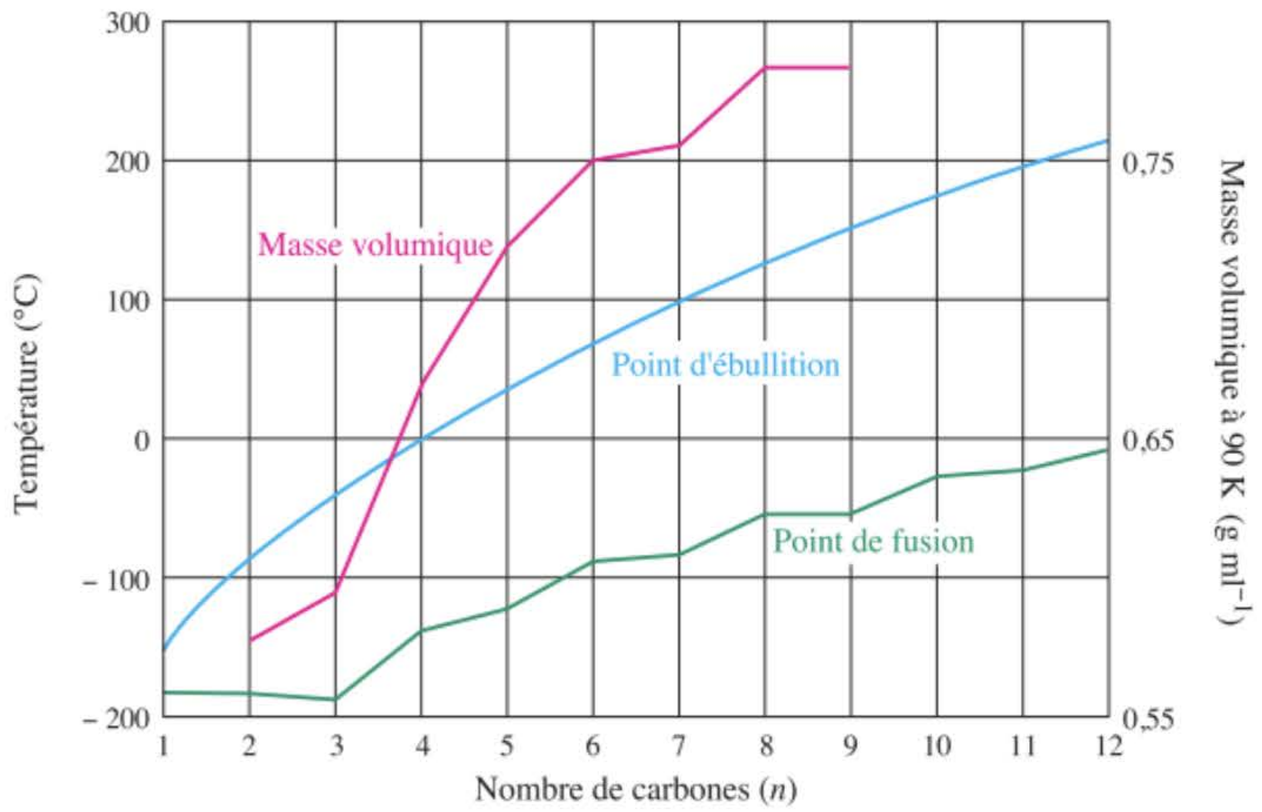


Figure 2-5 Exemples de constantes physiques d'alcanes à chaîne droite. Leurs valeurs augmentent en fonction du nombre croissant d'atomes de carbone (n) parce que les masses moléculaires et les forces de London augmentent. On remarquera également que les alcanes à nombre pair d'atomes de carbone présentent des points de fusion quelque peu supérieurs à ceux auxquels on s'attend ; ceci est dû à un arrangement plus compact des molécules dans la phase solide (ce qui se traduit par des masses volumiques supérieures), permettant ainsi des attractions plus fortes entre celles-ci.

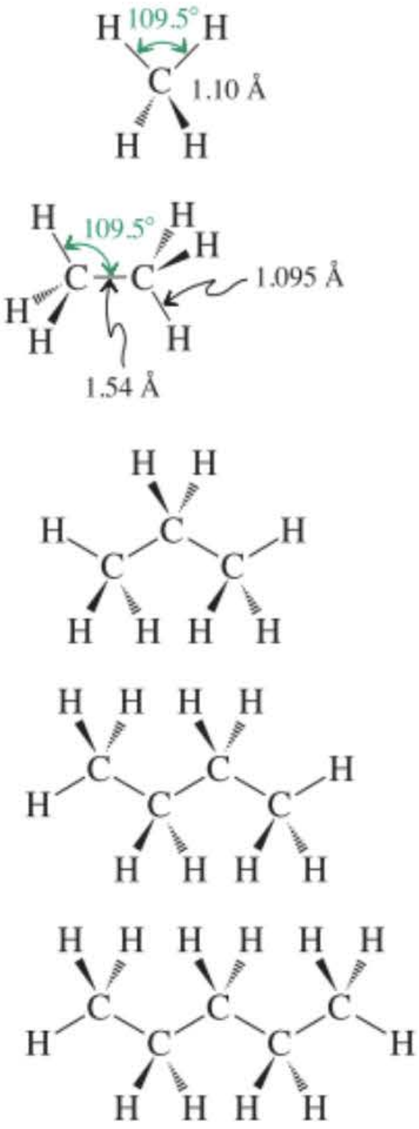


Figure 2-4 Structures perspectives (avec tirets et coins) de divers alcanes, du méthane au pentane. Remarquer l'arrangement en zigzag de la chaîne principale et des deux hydrogènes terminaux.

Les propriétés physiques des alcanes sont régies par les forces attractives qui s'exercent entre les molécules.

Comment se fait-il que l'on puisse prévoir les propriétés physiques des alcanes ? Ces profils évolutifs existent en raison de **forces intermoléculaires,** dites **forces de van der Waals***. Divers types de forces attractives s'exercent entre les molécules, obligeant ces dernières à s'agréger, de manière à réaliser des arrangements mieux organisés, tels qu'on les retrouve dans les solides et les liquides. La plupart des substances solides existent sous forme de cristaux adoptant une disposition très ordonnée. Les composés *ioniques,* tels les sels, sont maintenus de manière rigide dans un réseau cristallin, principalement grâce à d'importantes forces coulombiennes. Les molécules non ioniques mais *polaires,* telles que le chlorométhane (CH_3Cl), sont maintenues ensemble par des forces dipolaires plus faibles, à savoir des interactions dipôle-dipôle qui sont toujours de nature coulombienne (paragraphes 1.2 et 6.1). Quant aux molécules d'alcanes, *non polaires,* elles s'attirent mutuellement, mais cette fois par des forces dites de **London****, qui sont dues à une **corrélation électronique.** Lorsqu'une molécule

* Professeur Johannes D. van der Waals, 1837-1923, Université d'Amsterdam, Hollande. Prix Nobel de physique en 1910.

** Professeur Fritz London, 1900-1954, Duke University, Caroline du Nord.

N.B. : Dans les livres plus anciens, le terme « forces de van der Waals » désignait exclusivement ce que nous appelons actuellement les *forces de London* ; les *forces de van der Waals* désignent actuellement de manière collective l'*ensemble* des attractions intermoléculaires.

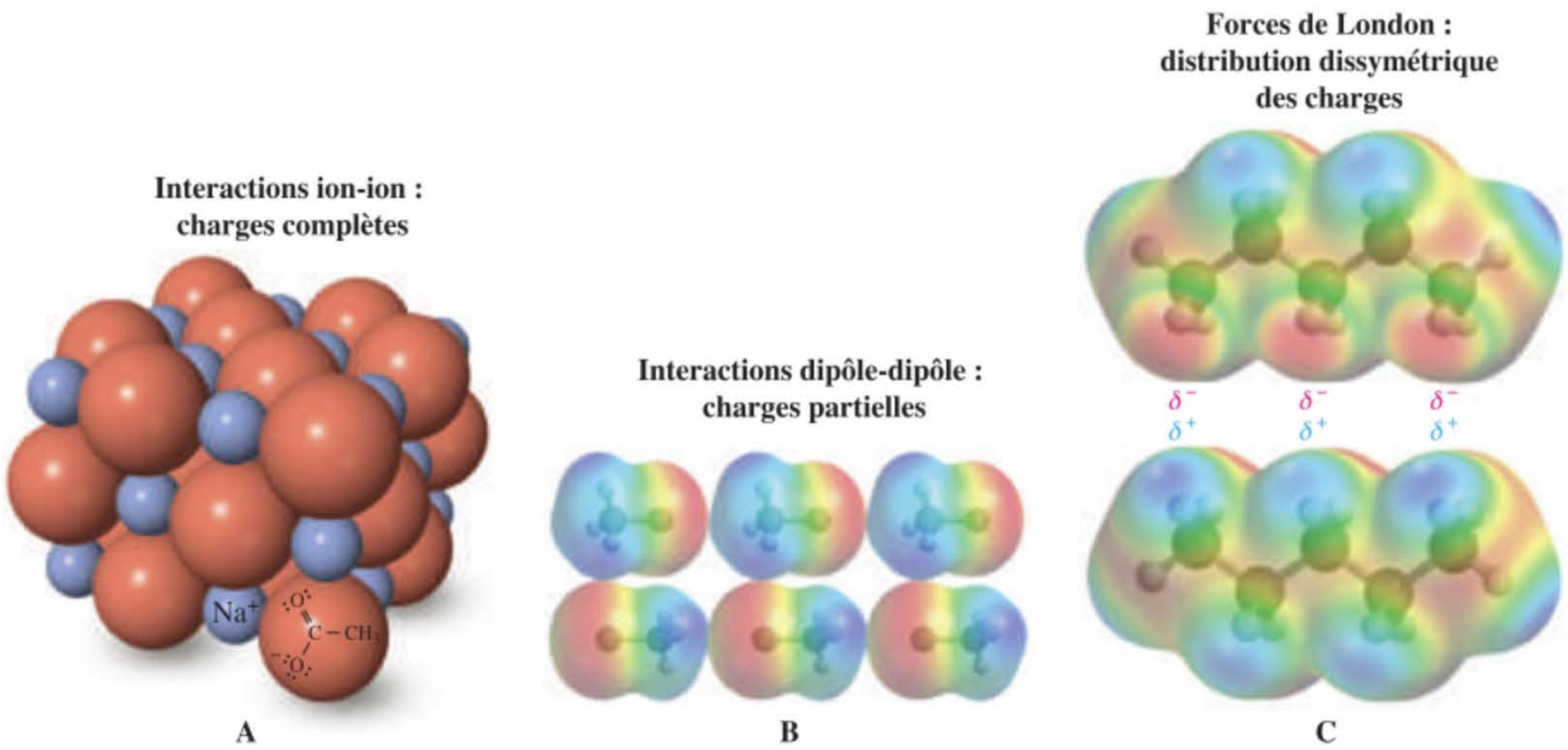


Figure 2-6 (A) Attraction coulombienne dans un composé ionique, à savoir de l'acétate de sodium à l'état cristallin. Ce composé est le sel sodique de l'acide acétique (vinaigre). (B) Interactions de dipôle à dipôle dans le chlorométhane solide ; les molécules polaires s'orientent pour permettre une attraction coulombienne favorable. (C) Forces de London dans le pentane cristallin. Dans cette représentation simplifiée, les nuages d'électrons, considérés dans leur ensemble, interagissent de manière à faire apparaître des charges partielles de signes contraires. Ces distributions de charge changent continuellement au sein des deux molécules du fait que les électrons ne cessent de corréler leurs mouvements.

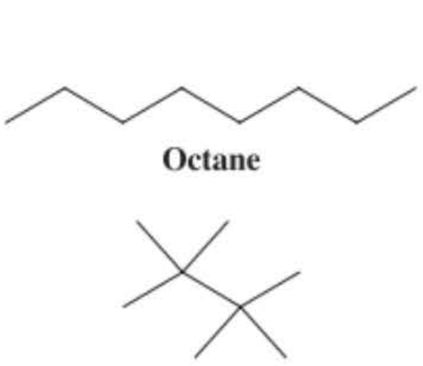


Cette planche de surf est enduite d'une paraffine cireuse pour améliorer ses performances.

d'alcane s'approche d'une seconde, les électrons de la première molécule sont repoussés par ceux de la seconde, de sorte que ceux-ci en arrivent à coordonner leurs mouvements. Ce mouvement d'électrons provoque une polarisation temporaire des liaisons dans l'une des molécules, ce à quoi est couplé un mouvement électronique dans les liaisons de l'autre molécule, lequel induit une polarisation en sens opposé, d'où l'attraction entre les molécules. La figure 2.6 présente des schémas comparatifs des attractions ioniques, dipolaires et de London.

Les forces de London sont très faibles. Alors que dans les forces de Coulomb, il y a dépendance de la force d'après le carré de la distance entre les charges, dans les forces de London, cette dépendance de la distance intermoléculaire est régie par une chute selon une puissance six. Il y a en outre une limite à la capacité que présentent ces forces de rapprocher des molécules. Lorsque le rapprochement devient trop important, les répulsions de noyau à noyau et d'électrons à électrons surpassent les forces attractives.

Comment ces forces peuvent-elles rendre compte des constantes physiques des éléments et des composés ? La réponse est qu'il faut fournir de l'énergie, d'habitude sous forme de chaleur, pour faire fondre des solides et bouillir des liquides. Ainsi, par exemple, pour provoquer la fusion d'un composé, il faut vaincre les forces attractives qui sont responsables de l'état cristallin. Dans un composé ionique, tel que l'acétate de sodium (figure 2.6A), les importantes forces interioniques nécessitent une température relativement élevée (324°C) pour permettre au composé de fondre. Chez les alcanes, les points de fusion augmentent au prorata de l'accroissement de la taille de la molécule. Des molécules qui présentent une superficie relativement grande font l'objet d'attractions de London plus importantes. Quoi qu'il en soit, ces forces n'en restent pas moins assez faibles, de sorte que même les alcanes à masse moléculaire élevée accusent des points de fusion plutôt bas. Ainsi, par exemple, les alcanes à chaîne droite $C_{20}H_{42}$ à $C_{40}H_{82}$, qui sont des cires et des paraffines, sont caractérisés par des points de fusion inférieurs à 64°C.



Octane

2,2,3,3-Tétraméthylbutane

Pour qu'une molécule échappe à ces mêmes forces attractives à l'état liquide, ce qui lui permet de passer en phase gazeuse, il faut à nouveau qu'on lui fournisse de la chaleur. Au moment où la tension de vapeur du liquide égale la pression atmosphérique, ledit liquide se met à bouillir. Comme les points de fusion, les points d'ébullition des composés sont d'autant plus élevés que la masse moléculaire est grande. Un composé lourd aura besoin de davantage d'énergie cinétique pour quitter la phase liquide. D'autre part, les points d'ébullition des composés sont élevés lorsque les forces intermoléculaires sont, elles aussi, importantes. Ce sont tous ces paramètres qui justifient l'augmentation progressive des points d'ébullition que l'on aperçoit dans la figure 2.5.

Les alcanes ramifiés présentent des surfaces de contact moins grandes que ne le font leurs isomères à chaîne droite. De ce fait, ils font généralement l'objet de forces de London plus faibles et ils sont incapables de s'imbriquer aussi bien dans un réseau cristallin. Ces forces d'attraction plus lâches se traduisent par des points de fusion et d'ébullition moins élevés. Les molécules ramifiées dont le gabarit est très compact constituent des exceptions. Par exemple, le 2,2,3,3-tétraméthylbutane fond à +101°C parce que leur empaquetage dans un réseau cristallin est très favorable (à comparer à l'octane, p.fus. –57 °C). D'autre part, la surface beaucoup plus étendue de l'octane, comparée à celle du

ENCADRÉ 2-2

« Tromperie sexuelle » à l'aide d'imitations chimiques



Les abeilles sont des insectes mellifères qui assurent la pollinisation des fleurs. Nous avons tous vus des programmes T.V. traitant du monde animal où le commentateur affirmait d'un ton très persuasif : « c'est l'instinct qui guide l'abeille vers les fleurs qu'elle doit butiner », etc., etc. L'instinct, le flair chimique plutôt. Il y a une connotation sexuelle dans cet attrait pour telle ou telle fleur. Les abeilles femelles de l'espèce *Andrena nigroaenea* sécrètent un mélange complexe d'au moins 14 alcanes et alcènes contenant de 21 à 29 atomes de carbone. Ce mélange parfumé attire les mâles de la même espèce. De tels attractifs sexuels, encore appelés des *phéromones* (voir paragraphe 12.17), sont universellement disséminés dans le règne animal, tout en restant extrêmement spécifiques quant aux espèces concernées. Comme nous l'avons vu, les revêtements cireux qui protègent certaines feuilles de l'évaporation sont aussi faits d'alcanes. L'orchidée *Ophrys sphegodes* a besoin de l'intervention de l'abeille mâle *Andrena* pour assurer sa pollinisation. Fait absolument remarquable, dans l'orchidée, la cire des feuilles présente une composition pratiquement identique à celle de la phéromone des femelles *Andrena*. Tant dans la phéromone que dans la cire, les trois composants principaux sont des alcanes non ramifiés, en l'occurrence le tricosane ($C_{23}H_{48}$), le pentacosane ($C_{25}H_{52}$) et l'heptacosane ($C_{27}H_{56}$), dans le rapport 3 : 3 : 1. Ceci est un exemple de ce qu'on appelle une « duperie par imitation chimique », à savoir la mise à profit d'une substance chimique par une espèce en vue d'obtenir, de la part d'une autre espèce, une réponse attendue qui n'est pas nécessairement la réponse normale. L'orchidée est encore plus inventive que la plupart des autres plantes, étant donné que sa *fleur*, dont la forme et la couleur la font déjà ressembler à l'insecte, produit également – et à forte concentration – le mélange à propriétés de phéromone. Ainsi donc, l'abeille mâle est attirée de manière désespérée vers cette espèce d'orchidée, selon ce que les découvreurs du phénomène ont appelé une « tromperie sexuelle ».

2,2,3,3-tétraméthylbutane, plus globuleux, est clairement démontrée par leurs points d'ébullition (126°C et 106°C, respectivement). Ces différences d'agencement dans la maille cristalline rendent également compte des points de fusion légèrement inférieurs aux prédictions des alcanes à chaîne droite à nombre impair de carbones par rapport à leurs homologues à nombre pair (figure 2.5).

En résumé, les alcanes à chaîne droite présentent des propriétés variant régulièrement. Leurs points de fusion et d'ébullition, de même que leurs masses volumiques, augmentent en parallèle avec leur masse molaire en raison de l'attraction croissante entre les molécules.

2-7 Rotation autour des liaisons simples : conformations

Nous avons examiné comment les forces intermoléculaires rendent compte des propriétés physiques des molécules. Ces forces s'exercent *entre* les molécules. Dans ce paragraphe, nous allons examiner les forces présentes *à l'intérieur* des molécules (c'est-à-dire les forces intramoléculaires) qui rendent certains arrangements spatiaux énergétiquement plus favorables que d'autres.

La rotation interconvertit les conformères de l'éthane

Si on construit un modèle moléculaire de l'éthane, on remarque que les deux groupes méthyle peuvent aisément exécuter un mouvement de rotation, l'un par rapport à l'autre. L'énergie requise pour faire ainsi tourner les hydrogènes, la *barrière de rotation,* n'est que de 12,5 kJ mol^{-1}. Cette valeur s'avère si faible que les chimistes parlent de la « rotation libre » des groupes méthyle. De manière générale, *il y a rotation libre autour de toutes les liaisons simples à la température ordinaire.*

La figure 2.7 décrit le mouvement rotationnel de l'éthane à l'aide de structures perspectives (paragraphe 1.9). Il y a deux manières distinctes de concevoir l'éthane : la conformation décalée et la conformation éclipsée. Si on regarde la **conformation décalée** selon l'axe C—C, chaque atome d'hydrogène du premier carbone est vu comme étant positionné exactement entre deux atomes d'hydrogène du deuxième carbone. L'autre situation se trouve réalisée si, en partant de la conformation décalée, on fait tourner l'un des groupes méthyle de 60° autour de l'axe C—C. Cette fois, et toujours en examinant la conformation selon l'axe C—C, on remarque que tous les atomes d'hydrogène du premier carbone sont en vis-à-vis par rapport aux hydrogènes du second, c'est-à-dire qu'ils **éclipsent** ces derniers. Une rotation supplémentaire de 60° transforme la forme éclipsée en un arrangement décalé nouveau mais équivalent. Entre ces deux extrêmes, la rotation du groupe méthyle a pour résultat l'existence de nombreuses positions supplémentaires, dont l'ensemble est regroupé sous le terme de **conformations obliques.**

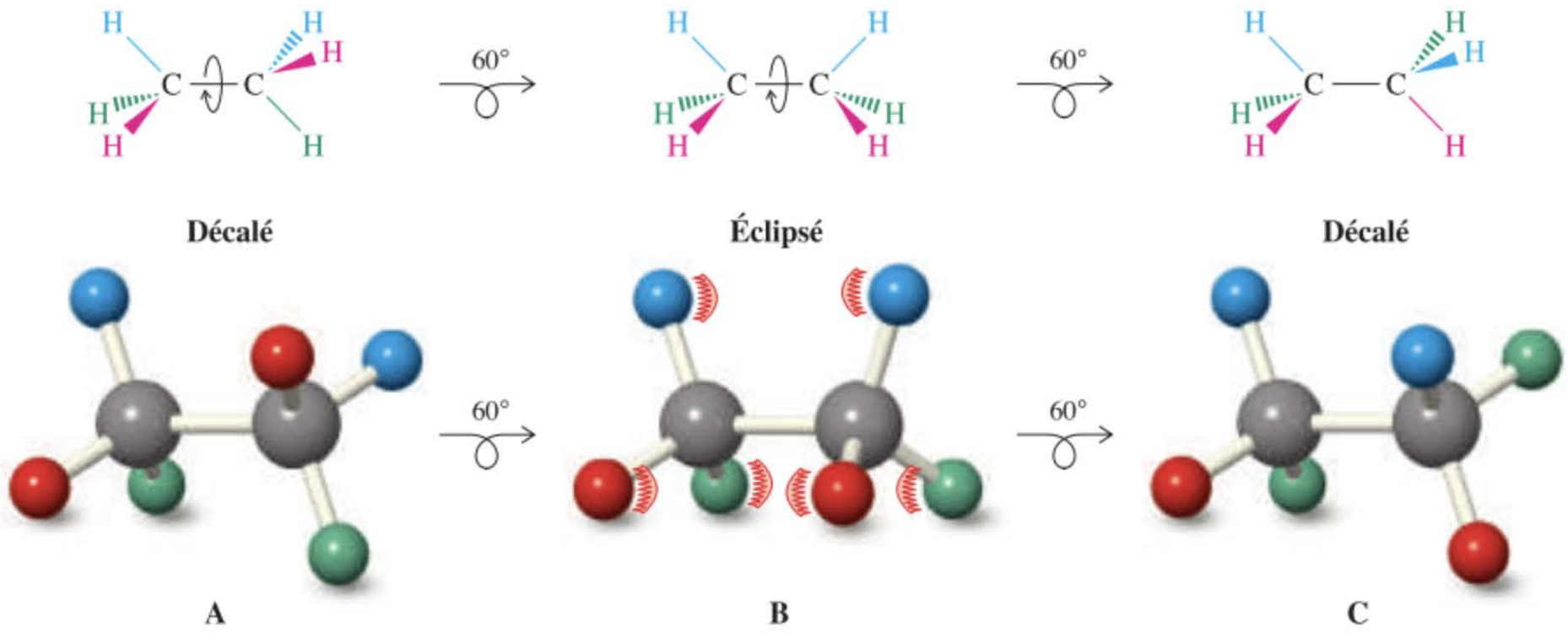


Figure 2-7 La rotation de l'éthane. (A et C) Conformations décalées ; (B) Conformation éclipsée. La rotation est pratiquement « libre » de sorte qu'on passe d'un conformère à l'autre.

Les nombreuses formes de l'éthane (et, comme on le verra, de ses analogues substitués) engendrées par de telles rotations sont des **isomères conformationnels.** De tels isomères sont aussi appelés **conformères** ou **rotamères.** Tous ceux-ci s'interconvertissent rapidement à la température ordinaire. L'étude de leur comportement thermodynamique et cinétique est l'**analyse conformationnelle.**

Les projections de Newman décrivent les conformations de l'éthane

Pour représenter les conformères de l'éthane, il existe une alternative simple aux structures avec tirets et coins : la **projection de Newman** *. Pour réaliser la projection de Newman au départ d'une notation perspective (avec tirets et coins), on tourne la molécule hors du plan de la page de manière à amener sous les yeux l'axe C—C de ladite molécule (figure 2.8A et B). Dans cette situation, le carbone frontal masque le carbone arrière, mais les liaisons émergeant des deux carbones sont clairement visibles. Le

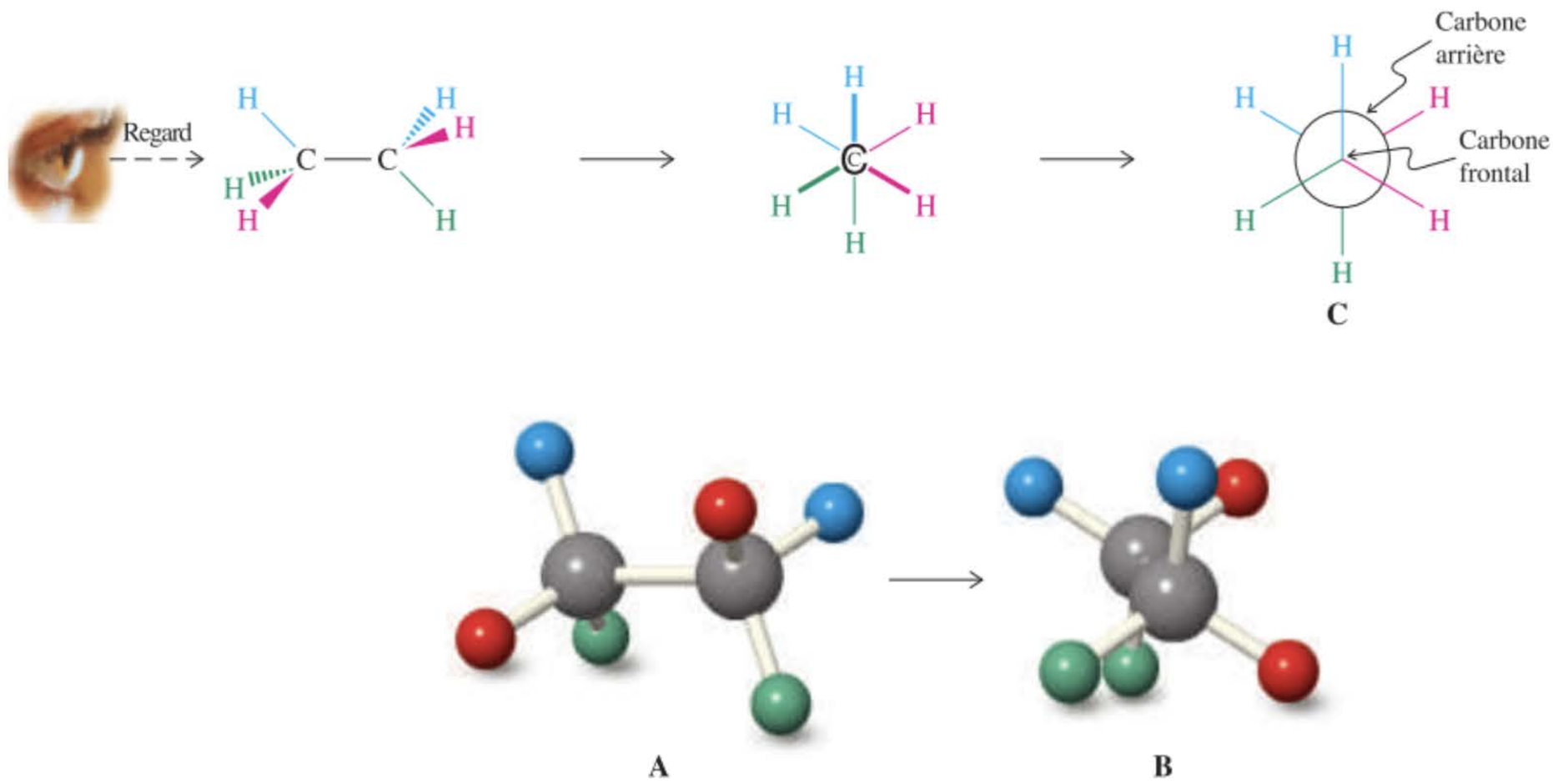


Figure 2-8 Représentation de l'éthane. (A) Structure perspective (avec tirets et coins) de la molécule, vue de côté. (B) Vue de la molécule d'éthane en enfilade, montrant les atomes de carbone l'un en face de l'autre et les hydrogènes en positions décalées. (C) Projection de Newman de l'éthane tel que présenté en (B). Le carbone « frontal » est représenté par l'intersection des trois liaisons avec ses trois hydrogènes. Les liaisons des trois hydrogènes restants aboutissent au grand cercle, lequel représente le carbone « arrière ».

*Professeur Melvin S. Newman (1908–1993), Ohio State University.

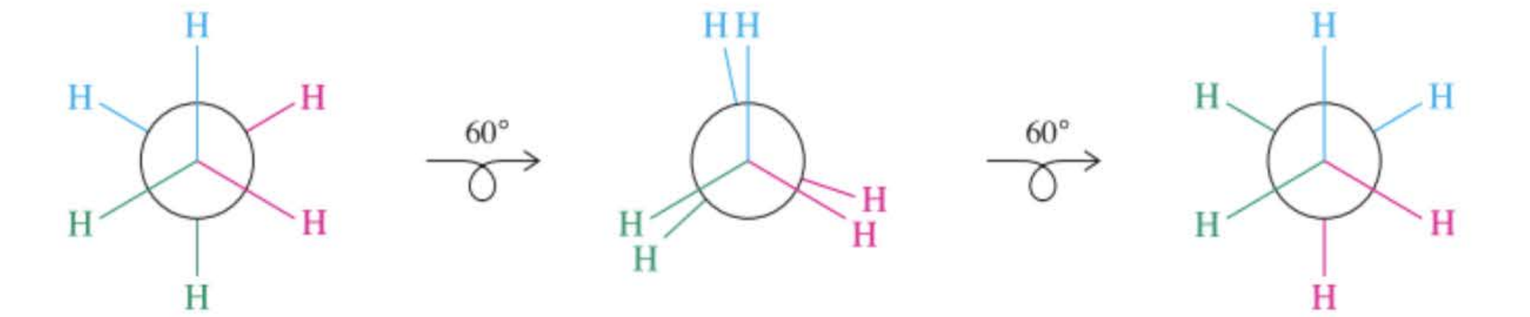


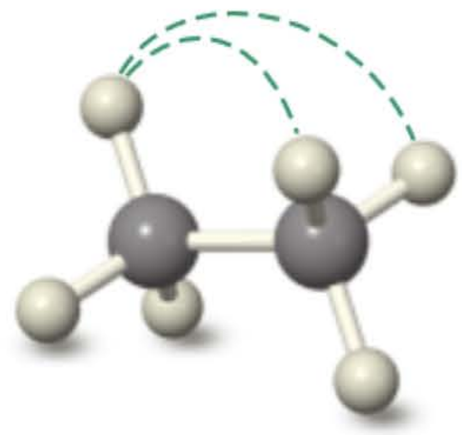
Figure 2-9 Projections de Newman et modèles à boules et bâtonnets des rotamères décalés et éclipsés de l'éthane. Dans ces projections, le carbone arrière subit chaque fois une rotation de 60° dans le sens dextrorse.

carbone frontal est représenté par le point de jonction des trois liaisons qui le concernent, une de celles-ci étant habituellement orientée verticalement vers le nord. Le carbone arrière est représenté par un cercle (figure 2.8C). Les liaisons émanant de ce carbone émergent de la circonférence de ce cercle. Les deux types extrêmes de conformations de l'éthane sont aisément représentés de cette façon (figure 2.9). Pour rendre les trois atomes d'hydrogène du carbone arrière plus visibles dans les conformations éclipsées, on les représente comme ayant subi une très légère rotation par rapport à la position parfaitement éclipsée.

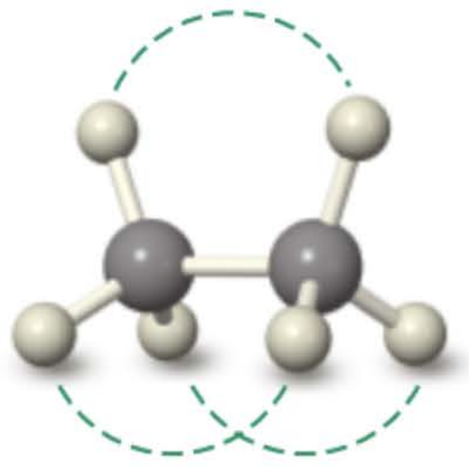
Les conformères de l'éthane possèdent des énergies potentielles différentes

Les divers conformères de l'éthane n'ont pas tous le même contenu en énergie potentielle. La répulsion des électrons permet de donner une explication simple à cette constatation. Lorsqu'un groupe méthyle tourne autour de l'axe C—C, en partant d'une conformation décalée, la distance entre les atomes d'hydrogène des groupes méthyle respectifs vient à diminuer. Il en résulte un accroissement de l'interaction entre les paires liantes des électrons des liaisons C—H, interaction qui est répulsive. Donc, l'énergie potentielle du système augmente lors de la rotation du groupe méthyle, dès que la conformation de la molécule passe du décalé à l'éclipsé en passant par l'oblique. Au moment de l'éclipse, la molécule atteint son contenu énergétique le plus élevé parce que, à cet instant, les six atomes d'hydrogène et les deux jeux de six électrons liants sont les plus proches. Sur l'échelle d'énergie, cette situation est plus élevée de 12,5 kJ mol^{-1} par rapport à l'état le moins énergétique de la molécule, le rotamère décalé. La modification du contenu énergétique qui résulte de la rotation autour de la liaison C—C est appelée **énergie rotationnelle** ou **de torsion.**

Une manière appropriée de décrire les changements d'énergie associés aux rotations autour des liaisons consiste à établir des diagrammes d'énergie potentielle (paragraphe 2.1). Dans le cas de la rotation propre à l'éthane (figure 2.10), l'axe des *x* correspond à des degrés de rotation, qu'on appelle les **angles de torsion**. Dans de tels diagrammes, la valeur 0° est arbitraire. Dans la figure 2.10, le 0° a été placé en regard du minimum énergétique, c'est-à-dire en correspondance avec une conformation décalée, laquelle est la géométrie la plus stable d'une molécule d'éthane*. On remarquera que le rotamère éclipsé se trouve à un maximum d'énergie : sa durée d'existence est très fugace (moins de 10^{-12} seconde), de sorte qu'il ne s'agit-là en fait que d'un état de transition permettant d'aboutir à



Décalé : plus stable, parce que les liaisons C–H en vis-à-vis sont à leur distance maximale (lignes vertes discontinues)



Éclipsé : moins stable, parce que les liaisons C–H en vis-à-vis sont à leur distance minimale (lignes vertes discontinues)

* Strictement parlant, l'angle de torsion (aussi appelé angle dièdre) relatif à une chaîne d'atomes A—B—C—D est défini comme étant l'angle entre les plans contenant, respectivement, A, B, C et B, C, D. Ainsi, dans la figure 2.10 et autres figures du paragraphe suivant, un angle de torsion de 0° doit correspondre à celui d'une des conformations éclipsées.

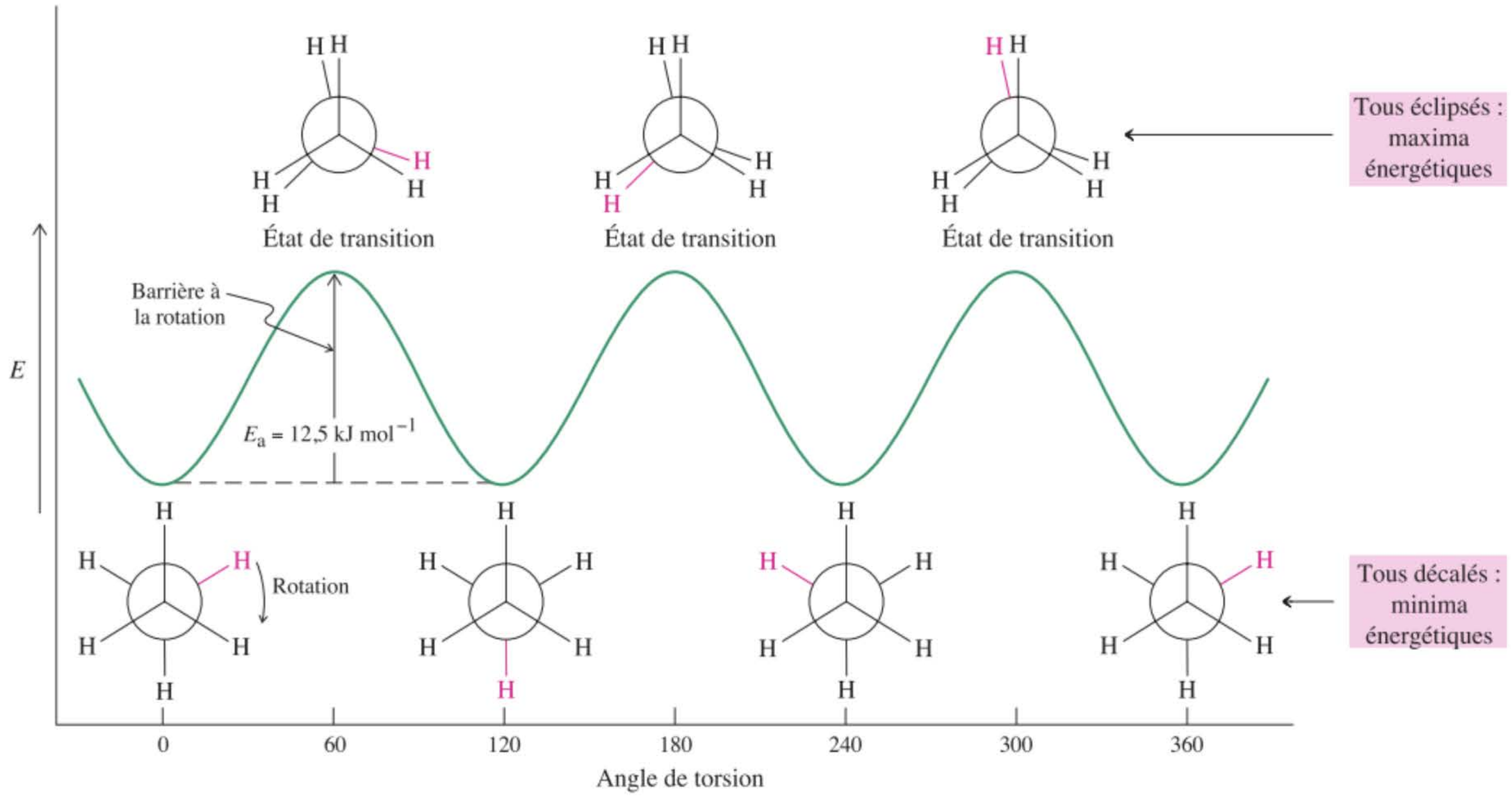


Figure 2-10 Diagramme d'énergie potentielle associé à l'isomérie rotationnelle de l'éthane. Étant donné que les conformations éclipsées sont les plus énergétiques, celles-ci correspondent à des sommets dans le diagramme. Ces maxima peuvent être considérés comme des états de transition entre les conformères décalés plus stables. L'énergie d'activation (E_a) correspond à la barrière rotationnelle.

divers arrangements décalés s'interconvertissant selon un équilibre dynamique rapide. La barrière énergétique (12,5 kJ mol^{-1}) qui sépare les conformations éclipsées et décalées correspond, dès lors, à l'énergie d'activation du processus rotationnel.

Toutes les molécules organiques qui possèdent une charpente moléculaire de type alcane donnent lieu à un tel comportement rotationnel. Les paragraphes suivants illustreront ces principes dans le cas d'alcanes plus complexes. Dans des chapitres ultérieurs, on verra comment la réactivité chimique des molécules porteuses de groupes fonctionnels peut dépendre des caractéristiques conformationnelles de celles-ci.

En résumé, des forces intramoléculaires contrôlent la disposition spatiale des atomes fixés à des carbones unis par une liaison simple. Dans l'éthane, les conformations décalées, relativement stables, s'interconvertissent par rotation en passant par des états de transition plus énergétiques correspondant à des conformères avec hydrogènes éclipsés. Étant donné que la barrière énergétique s'opposant à ces mouvements est si faible, la rotation est extrêmement rapide à la température ordinaire. Pour décrire l'aspect énergétique des rotations autour d'une liaison C–C, le mieux est de faire appel à des diagrammes d'énergie potentielle.

2-8 La rotation dans les éthanes substitués

Quelle modification observe-t-on dans le diagramme d'énergie potentielle lorsqu'un substituant est ajouté à l'éthane ? Considérons, par exemple, le propane, dont la structure est semblable à celle de l'éthane, excepté qu'un groupe méthyle remplace un des atomes d'hydrogène de l'éthane.

L'encombrement stérique augmente l'énergie de la barrière rotationnelle

La figure 2.11 donne l'allure du diagramme d'énergie potentielle pour la rotation autour d'une liaison C–C du propane. Les projections de Newman du propane diffèrent de celles de l'éthane uniquement par la présence du substituant méthyle. À nouveau, les conformations extrêmes sont décalées et éclipsées. Cependant, la barrière d'activation séparant les deux conformères vaut 14,2 kJ mol^{-1}, soit une valeur légèrement plus élevée que dans le cas de l'éthane. Cette différence est due à une interaction stérique défavorable entre le substituant méthyle et l'hydrogène éclipsé dans l'état de transition, phénomène qui est appelé **encombrement stérique.** Cet effet résulte du fait que deux fragments moléculaires ne peuvent pas occuper en même temps une même région de l'espace.

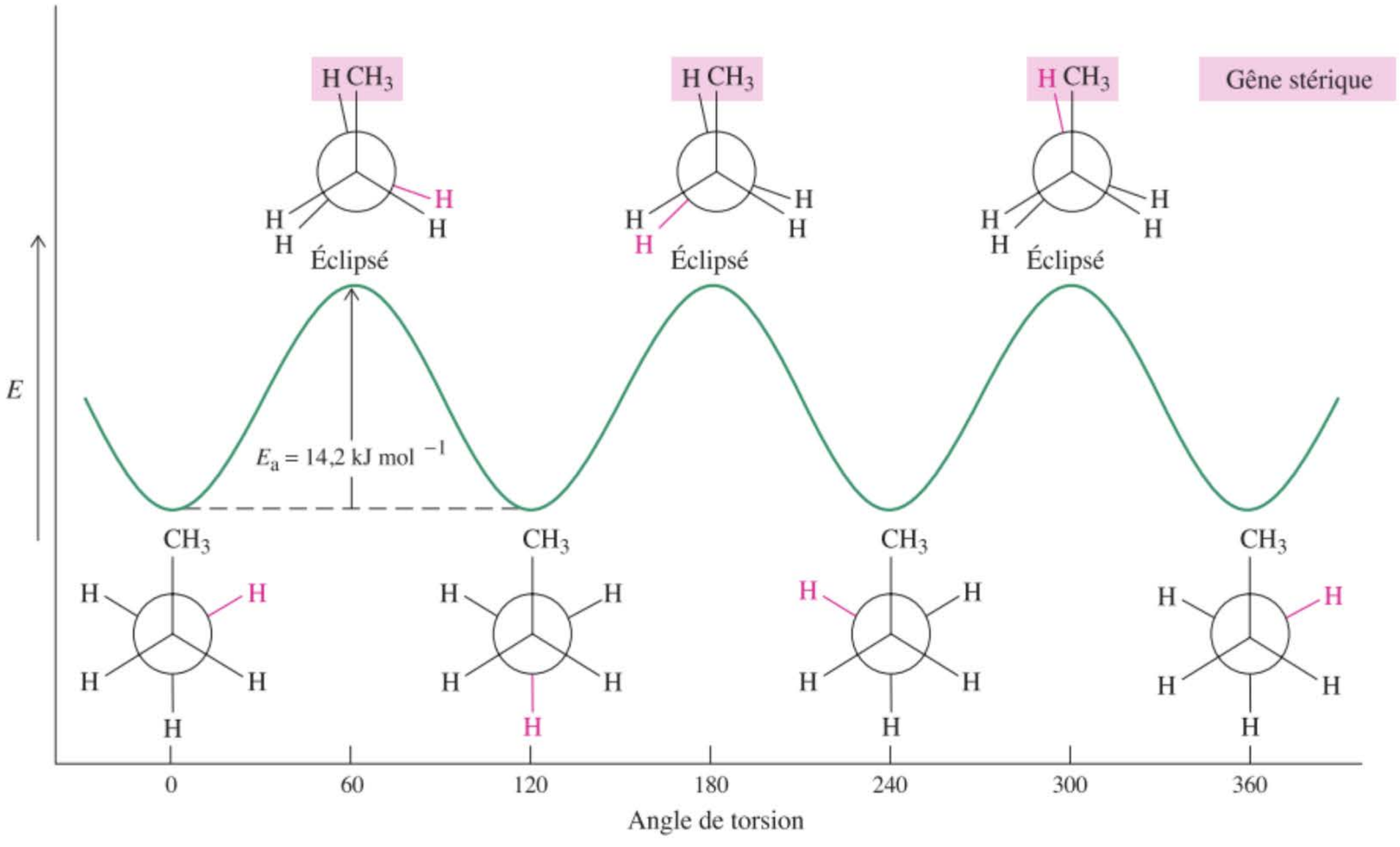


Figure 2-11 Diagramme d'énergie potentielle associé à l'isomérie rotationnelle du propane. L'encombrement stérique augmente l'énergie relative de la forme éclipsée.

L'encombrement stérique dans le propane a des conséquences plus complexes que ce qu'indique la valeur de l'E_a associée à la rotation. La substitution par un méthyle élève l'énergie non seulement de la conformation éclipsée, mais aussi de la décalée (moins énergétique, ou état *fondamental*), mais ici dans une moindre mesure parce que l'interaction stérique y est moindre. Étant donné que l'énergie d'activation révèle seulement la *différence* entre l'état fondamental et l'état de transition, le résultat global est seulement un accroissement minime de E_a.

Analyse conformationnelle du butane : plus d'une conformation décalée et plus d'une conformation éclipsée peuvent exister

Construisez un modèle et examinez la rotation autour de la liaison C–C centrale du butane. Vous constaterez qu'il y a des conformations décalées et éclipsées qui ne sont pas équivalentes (figure 2.12). Commençons avec le conformère décalé dans lequel les groupes méthyle sont le plus possible éloignés l'un de l'autre. Cet arrangement, appelé ***anti*** (c'est-à-dire à l'opposé), est le plus stable parce que l'encombrement stérique y est minimal. La rotation du carbone arrière dans n'importe quelle direction (dans les projections de Newman de la figure 2.12, la rotation s'effectue dans le sens dextrorse) conduit à une conformation éclipsée avec deux interactions CH_3–H. Ce conformère est de 15,9 kJ mol^{-1} plus énergétique que son précurseur *anti.* Une rotation supplémentaire mène à une *nouvelle* structure décalée où les deux groupes méthyle sont plus proches qu'ils ne l'étaient dans la conformation *anti.* Pour distinguer ce conformère des autres, on l'a appelé ***gauche*** (*gauche,* en français, signifie maladroit, embarrassé). En raison de l'encombrement stérique, le conformère *gauche* est plus énergétique que le conformère *anti*: la différence est de l'ordre de 3,8 kJ mol^{-1}.

En tournant encore (figure 2.12), on arrive à un *nouvel* arrangement éclipsé où les deux groupes méthyle sont superposés. Ce conformère, où les deux substituants les plus volumineux s'éclipsent, est le plus énergétique de tous, se situant 20,5 kJ mol^{-1} plus haut dans l'échelle d'énergie que la structure la plus stable, à savoir *anti.* Une nouvelle rotation produit un autre conformère *gauche.* L'énergie d'activation pour réaliser l'interconversion *gauche* $\rightleftharpoons$ *gauche* vaut 16,7 kJ mol^{-1}. L'énergétique de la rotation est résumée dans un diagramme d'énergie potentielle (figure 2.13). Le conformère *anti*, le plus stable, est le plus abondant dans la solution (environ 72 % à 25°C). Son isomère conformationnel de type *gauche*, moins stable, ne représente que 28 %.

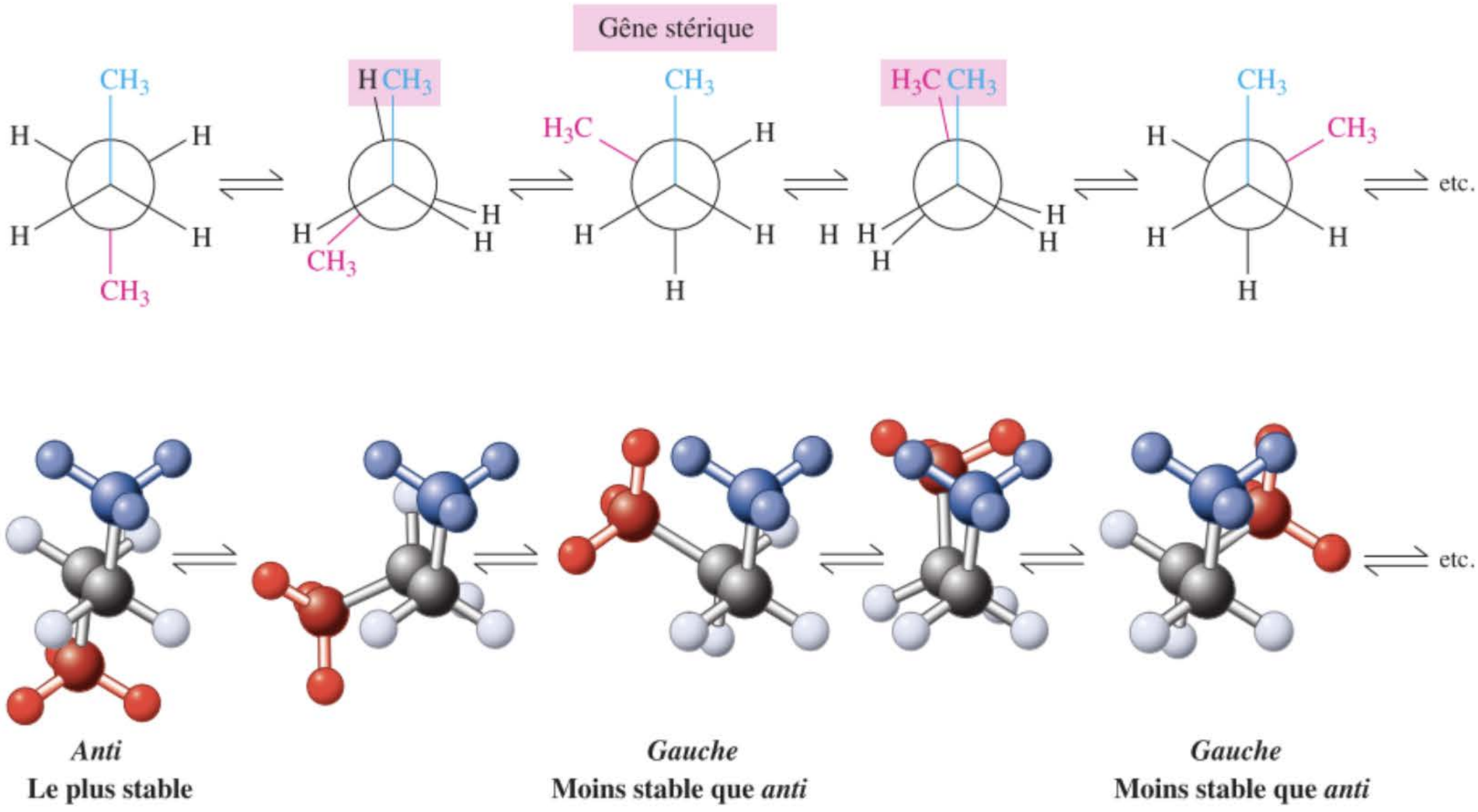


Figure 2-12 Rotation dextrorse du carbone arrière de la liaison C-2–C-3 du butane, dans une projection de Newman (en haut) et dans un modèle à boules et bâtonnets (en bas).

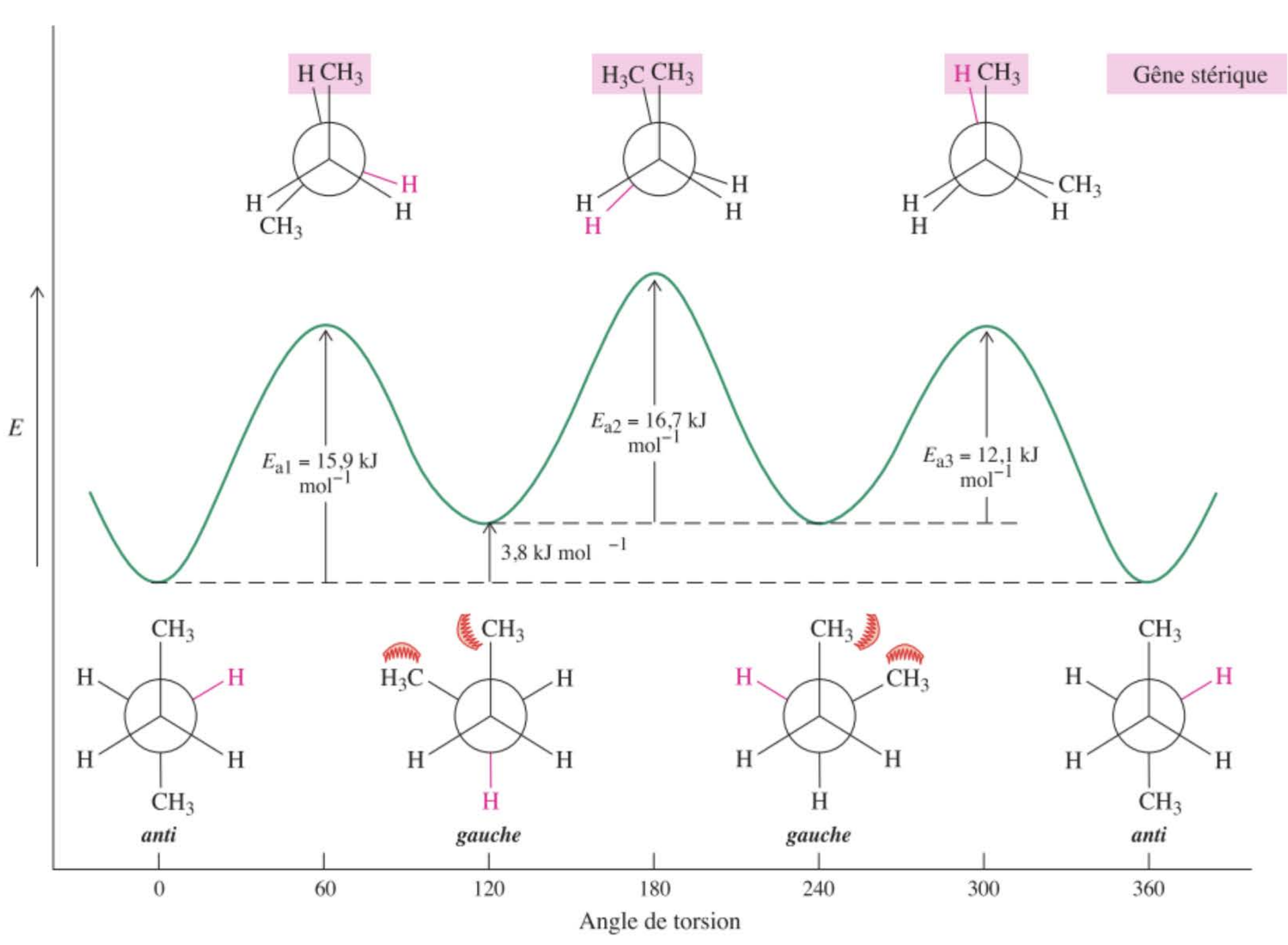


Figure 2-13 Diagramme d'énergie potentielle associée à la rotation autour de la liaison C-2–C-3 du butane. On y distingue trois événements : la conversion *anti* → *gauche* avec E_{a1} = 15,9 kJ mol^{-1}, la rotation *gauche* → *gauche* avec E_{a2} = 16,7 kJ mol^{-1}, et la transformation *gauche* → *anti* avec E_{a3} = 12,1 kJ mol^{-1}.

À l'examen de la figure 2.13, on remarquera que la connaissance de la différence de stabilité thermodynamique de deux conformères (par ex. 3,8 kJ mol^{-1} entre les isomères *anti* et *gauche*) et de l'énergie d'activation pour passer du premier au second (par ex., 15,9 kJ mol^{-1}) permet d'estimer la barrière d'activation pour le processus inverse. Dans le cas présent l'E_a pour la conversion *gauche* → *anti* vaut 15,9 – 3,8 = 12,1 kJ mol^{-1}.

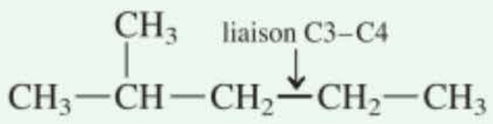
Exercice 2-22

Mise en pratique des concepts : les conformations

Esquisser un diagramme qualitatif d'énergie potentielle ayant trait à la rotation autour de la liaison C3–C4 dans le 2-méthylpentane. Dessiner les projections de Newman de toutes les conformations situées aux maxima et aux minima du diagramme obtenu. Montrer quelles sont les similitudes et les différences avec des molécules dont il a été question dans ce paragraphe.

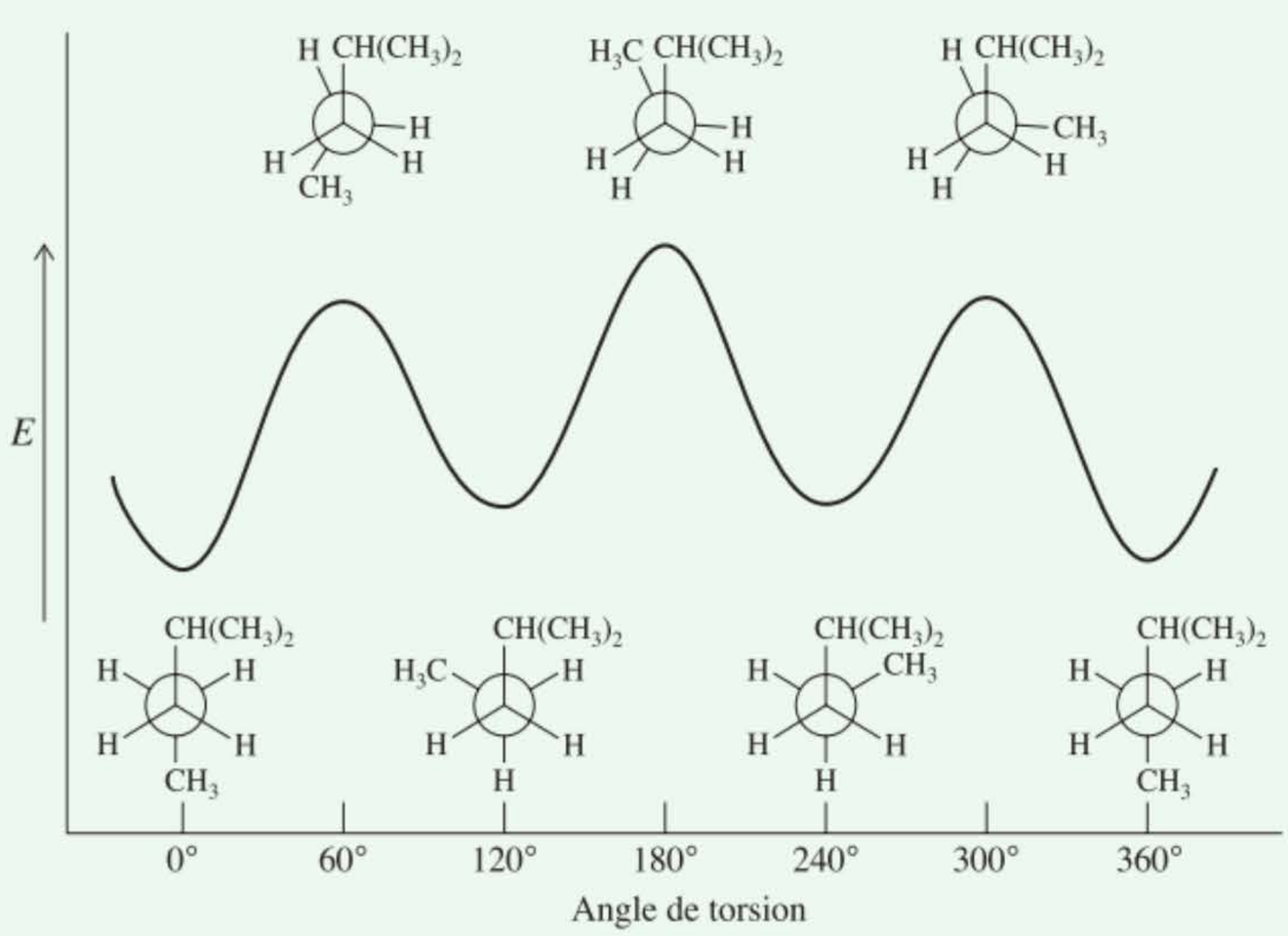
Stratégie

Il faut tout d'abord identifier la structure de la molécule dont il est question ainsi que la liaison à examiner :



On nous demande d'examiner la rotation au niveau d'une liaison entre deux groupes CH_2, chacun de ceux-ci portant un substituant alkyle. Cette situation ressemble dès lors à la rotation autour de la liaison C2–C3 du butane (cf. figures 2.12 et 2.13), de sorte que le diagramme d'énergie potentielle ainsi que les projections de Newman seront fort similaires :

Solution



• La seule différence est que l'un des groupes alkyle est un substituant 1-méthyléthyle (isopropyle) au lieu d'un CH_3. À cause de son gabarit plus volumineux, les énergies de toutes ses interactions stériques seront supérieures, et cet effet sera le plus marqué dans les conformations où les deux groupes alkyle sont à proximité immédiate. Voilà pourquoi les différences d'énergie entre la conformation *anti* et les autres seront accrues, la situation la plus extrême correspondant à 180°.

Exercice 2-23

Essayez par vous-même

Ébaucher le diagramme d'énergie potentielle auquel il faudrait s'attendre lors de la rotation autour de la liaison C2–C3 dans le 2,3-diméthylbutane. Y présenter en outre les projections de Newman de chaque conformation décalée et éclipsée.

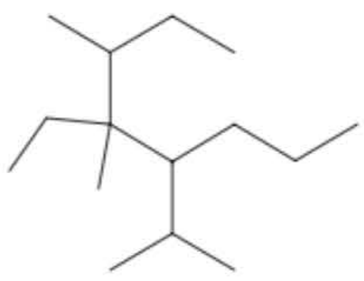
OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Le canevas de la chimie acido-basique, qui nous est familier, peut nous servir de cadre pour comprendre la plupart des réactions les plus importantes des molécules organiques. Une bonne part des processus chimiques que nous allons examiner dans les chapitres à venir aura pour fondement l'idée que les électrophiles et les nucléophiles sont des espèces qui s'attirent mutuellement, exactement comme le font les acides et les bases. En repérant, au sein des molécules, où se trouvent les sites polaires, on pourra progressivement comprendre – et même prévoir – les sortes de réactions auxquelles ces molécules se prêteront.

Les sites réactionnels des molécules organiques sont appelés des groupes fonctionnels. Ceux-ci permettent de caractériser des classes majeures de composés organiques. À partir du chapitre 6 et jusqu'à la fin de ce livre, nous étudierons ces diverses classes de composés une par une avec, pour leitmotiv, l'examen des caractéristiques structurales qui sous-tendent leurs propriétés et leur réactivité.

La plupart des molécules organiques sont constituées de squelettes hydrocarbonés sur lesquels sont greffés des groupes fonctionnels. Nous venons de découvrir la nature de ces charpentes carbonées appelées alcanes, du point de vue de leur nomenclature et de leur structure. Pour ces hydrocarbures dépourvus de groupes fonctionnels, nous avons présenté des concepts de mouvements intramoléculaires, avec les modifications énergétiques qui y correspondent. Ces notions seront à la base du comportement des molécules de tous types, de sorte qu'il faudra régulièrement s'y référer.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE



2-24. Un alcane est présenté ici dans la marge.

a. Nommer cette molécule d'après les règles de l'IUPAC.

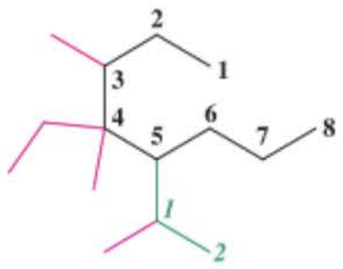
SOLUTION

Étape 1. Localiser la chaîne principale, le tronc, c'est-à-dire la chaîne la plus longue de la molécule (présentée en noir dans l'illustration ci-dessous). Ne vous trompez pas : la schématisation de la chaîne principale peut avoir une forme quelconque. Cette chaîne parentale comporte huit carbones, de sorte que le nom de base est **octane**.

Étape 2. Identifier et nommer tous les substituants (présentés en couleur) : deux groupes **méthyle**, un groupe **éthyle** ainsi qu'un quatrième substituant, ramifié. Ce dernier est nommé en attribuant tout d'abord le numéro 1 (indiqué en italique dans l'illustration ci-dessous) au carbone qui assure la connexion dudit substituant à la chaîne principale. On continue le numérotage du substituant en s'écartant de la chaîne principale, ce qui aboutit au nombre 2 : de ce fait, le substituant est un dérivé d'un groupe éthyle (en vert), sur lequel est fixé un groupe méthyle (rouge) au niveau du carbone 1. Ainsi donc, ce substituant doit s'appeler un groupe **1-méthyléthyle**.

Étape 3. Numéroter la chaîne parentale, en partant de l'extrémité qui est la plus proche d'un carbone porteur d'un substituant. Le numérotage présenté ci-dessous attribue le numéro 3 à un carbone substitué par un méthyle. Le numérotage à partir de l'autre extrémité aurait donné C-4 comme carbone substitué de plus petit numéro.

Étape 4. Classer les noms des substituants par ordre alphabétique pour élaborer le nom définitif : *éthyl* vient en premier lieu, suivi de *méthyl* avant *méthyléthyl* (le « di » de *diméthyl*, qui indique la présence de deux groupes méthyle, n'est pas pris en considération du point de vue alphabétique parce qu'il s'agit d'un simple multiplicateur d'un nom de substituant). Se reporter au problème 35 pour s'entraîner à la nomenclature.



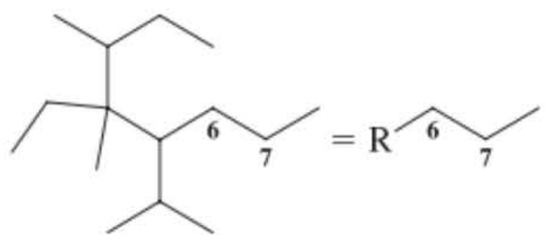
4-Éthyl-3,4-diméthyl-5-(1-méthyléthyl)octane

b. Écrire les structures qui représentent la rotation au niveau de la liaison C-6–C-7. Établir, en parallèle avec ces structures, un diagramme qualitatif des énergies potentielles qui y correspondent.

SOLUTION

Étape 1. Identifier la liaison en question. On remarquera qu'une partie importante de la molécule peut être simplement traitée comme un substituant volumineux, complexe en C-6, dont la structure particulière n'a

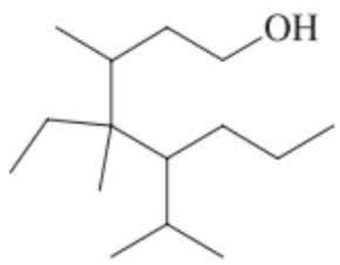
aucune importance. Dans le contexte de cette question, ce gros substituant peut être dénoté « R ». Le « phénomène actif » dans ce problème se situe entre C-6 et C-7 :



Étape 2. On reconnaîtra que l'étape 1 simplifie grandement le problème, la rotation autour de la liaison C-6–C-7 donnera des résultats fort semblables à ceux de la rotation autour de la liaison C-2–C-3 du butane. La seule différence est qu'un volumineux groupe « R » a remplacé un des petits groupes méthyle du butane.

Étape 3. Dessiner des conformations du même style que celles relatives au butane (paragraphe 2.8) et superposer celles-ci à un diagramme d'énergie similaire à celui de la figure 2.13. La seule différence entre ce diagramme-ci et celui du butane est que nous ignorons les hauteurs exactes des maxima d'énergie par rapport aux minima. On doit toutefois s'attendre à ce que, qualitativement, ceux-ci soient plus élevés parce que le groupe « R » est plus volumineux qu'un groupe méthyle, ce qui entraîne, logiquement, une gêne stérique plus importante.

c. Deux alcools dérivant de cet alcane sont présentés dans la marge. Les alcools sont classifiés d'après le type de carbone qui porte le groupe –OH (primaires, secondaires ou tertiaires). Qualifier les alcools qui apparaissent dans la marge.

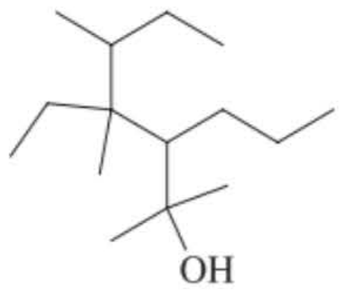


Alcool 1

SOLUTION

Dans l'alcool 1, le groupe –OH est porté par un atome de carbone qui est directement attaché à un autre carbone, à savoir par un carbone primaire. Dès lors, l'alcool 1 est un alcool primaire. De même, le groupe –OH de l'alcool 2 est porté par un carbone tertiaire (un carbone attaché à trois autres atomes de carbone). C'est un alcool tertiaire.

d. La liaison –O–H d'un alcool présente une acidité comparable à celle de l'eau. Le K_a des alcools primaires avoisine 10^{-16}, celui des alcools tertiaires ne vaut qu'environ 10^{-18}. Quelles sont les valeurs approximatives des pK_a des alcools 1 et 2 ? Lequel des deux est l'acide le plus fort ?

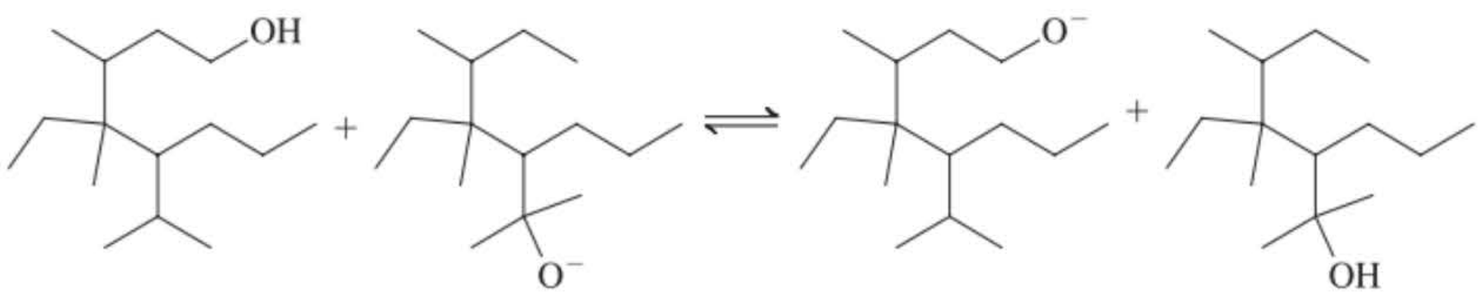


Alcool 2

SOLUTION

Le pK_a de l'alcool 1 est de l'ordre de 16 (–log K_a) ; celui de l'alcool 2 vaut environ 18. L'alcool 1, dont la valeur du pK_a est la plus faible, est l'acide le plus fort.

e. Dans quelle direction l'équilibre suivant est-il déplacé ? Calculer K, la constante d'équilibre, ainsi que $\Delta G°$, la variation d'énergie libre, qui sont associées à la réaction, telle qu'elle est écrite de gauche à droite.



SOLUTION

L'acide le plus fort (l'alcool 1) est à gauche ; le plus faible (l'alcool 2) est à droite. On se rappellera la relation qui existe entre les acides et leurs bases conjuguées : les acides plus forts ont des bases conjuguées plus faibles et vice versa. Relativement parlant, on a donc :

Alcool 1	+	Base conjuguée de l'alcool 2	⇋	Base conjuguée de l'alcool 1	+	Alcool 2
(Acide plus fort)		**(Base plus forte)**		**(Base plus faible)**		**(Acide plus faible)**

L'équilibre est déplacé vers la droite, du côté de la paire acide-base *la plus faible*. On se rappellera que $K > 1$ et $\Delta G° < 0$ pour une réaction qui est thermodynamiquement favorisée dans le sens présenté, c'est-à-dire de gauche à droite ; *mettre à profit* cette information pour être sûr que l'ordre de grandeur de K et le signe de $\Delta G°$ soient corrects. La constante d'équilibre, K, relative à cette réaction est le rapport des valeurs des K_a ($10^{-16}/10^{-18}$) = 10^2 (et pas 10^{-2}). En se reportant au tableau 2.1, une valeur de K égale à 100 correspond

à un $\Delta G°$ de $-11{,}42$ kJ mol^{-1} (et pas + 11,42). Si la réaction avait été écrite en sens opposé, avec l'équilibre déplacé du côté gauche, les valeurs correctes auraient été celles qui figurent entre parenthèses.

2-25. a. À l'aide des données de la figure 2.13, calculer les concentrations à l'équilibre des butanes *gauche* et *anti* à 25°C.

SOLUTION
Les équations appropriées ont été présentées dans le paragraphe 2.1. En particulier, à 25°C, la relation qui existe entre l'énergie libre de Gibbs et la constante d'équilibre se réduit à $\Delta G° = -5{,}69 \log K$. La différence d'énergie qui existe entre ces conformations est de 3,8 kJ mol^{-1}. En substituant cette valeur dans l'équation, on obtient $K = 0{,}215 = [gauche] / [anti]$. Pour passer à des pourcentages, on se rappellera que $\%\ gauche = 100\% \times [gauche] / [anti] + [gauche]$. Dès lors, on trouve ici : $\%\ gauche = 100\% \times (0{,}215) / (1{,}0 + 0{,}215) = 18\%$, avec donc $\%\ anti = 82\%$. Mais le vrai problème est à présent celui-ci : à la page 83, la réponse avait déjà été donnée à cette question : à 25°C, le butane contient 28 % de conformère *gauche* et 72 % d'*anti*. Où est la faute ?

L'erreur provient du fait que les valeurs d'énergie présentées dans les paragraphes 2.7 et 2.8 sont des enthalpies et non des énergies libres de Gibbs. Ainsi, nous avons oublié d'inclure la contribution *entropique* qui apparaît dans l'équation $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$. Comment pourrait-on corriger ce problème ? Une possibilité consisterait à chercher à calculer à l'aide d'équations particulières $\Delta S°$, mais essayons plutôt de suivre une autre approche, plus intuitive. Réexaminons la figure 2.13. On remarquera qu'au cours d'une rotation complète de 360° la molécule de butane passe de sa conformation *anti* via *deux conformations gauches distinctes* avant de revenir à sa conformation *anti* d'origine. Le terme entropique résulte de l'existence de deux rotamères *gauches* s'interconvertissant selon un équilibre avec un seul rotamère *anti*. En réalité, donc, *trois* espèces sont en équilibre et non deux. Y a-t-il un moyen de résoudre ce problème sans devoir calculer le $\Delta G°$ via $\Delta S°$? La réponse est oui, et ce ne sera pas très difficile.

Revenons encore à la figure 2.13 et identifions les deux rotamères *gauches* à l'aide des lettres A et B pour les distinguer l'un de l'autre. Lorsque nous avions calculé K, ce qui avait été pris réellement en considération, c'était la valeur associée à l'équilibre entre le conformère *anti* et seulement *un* des deux conformères *gauches*, disons le $gauche_A$. Bien entendu, la valeur propre au $gauche_B$ est identique, puisque ces deux conformations *gauches* sont de même énergie. Donc, $K = [gauche_A] / [anti] = 0{,}215$ et $K = [gauche_B] / [anti] = 0{,}215$.

Enfin, sachant que $[gauche]$ total $= [gauche_A] + [gauche_B]$, on a enfin $\%\ gauche = 100\%$ x $([gauche_A] + [gauche_B]) / ([anti] + [gauche_A] + [gauche_B])$, ce qui aboutit à $\%\ gauche = 100\%$ x $(0{,}215 + 0{,}215) / (1{,}0 + 0{,}215 + 0{,}215) = 30\%$, avec $\%\ anti = 70\%$, ce qui s'accorde beaucoup mieux avec les pourcentages à l'équilibre mentionnés dans le texte.

b. Calculer les concentrations des conformères *gauches* et *anti* du butane à l'équilibre à 100°C.

SOLUTION
Comme ci-dessus, on détermine K à partir de la différence d'enthalpie visible dans la figure 2.13, que l'on injecte ensuite en guise de $\Delta G°$ dans l'équation générale $\Delta G° = -2{,}303\ RT \log K$. On corrige ensuite en tenant compte de la présence de deux conformations *gauches* dans l'équilibre global. Il ne faut pas non plus oublier d'exprimer T en kelvins, soit 373 K. Après résolution, on obtient $K = 0{,}297 = [gauche_A] / [anti] = [gauche_B] / [anti]$. D'où, $\%\ gauche = 100\% \times (0{,}297 + 0{,}297) / (1{,}0 + 0{,}297 + 0{,}297) = 37\%$, avec $\%\ anti = 63\%$.

Les conformations les moins stables sont davantage présentes aux températures plus élevées, ce qui est une conséquence directe de la loi de distribution de Boltzmann, qui stipule qu'à des températures plus élevées davantage de molécules sont dotées d'énergies supérieures (paragraphe 2.1). Pour s'exercer au sujet des conformations, voir les problèmes 42, 44 et 50.

Concepts importants

1. Les réactions chimiques peuvent être décrites comme des équilibres contrôlés par des paramètres **thermodynamiques** et **cinétiques.** La variation de l'**énergie libre de Gibbs,** $\Delta G°$, est reliée à la **constante d'équilibre** par la relation : $\Delta G° = -RT \ln K = -5{,}69 \log K$ (à 25°C). L'énergie libre dépend des variations d'**enthalpie,** $\Delta H°$, et de variations d'**entropie,** $\Delta S°$: $\Delta G° = \Delta H° - T\ \Delta S°$. Les variations d'enthalpie sont surtout le reflet des différences entre les forces des liaisons formées et celles des liaisons rompues. Une réaction est **exothermique** lorsque les liaisons formées sont plus fortes que les liaisons rompues. Elle est **endothermique** dans le cas contraire, c'est-à-dire quand la balance des forces des liaisons traduit une perte nette. Les variations d'entropie reflètent l'importance relative de la dispersion d'énergie parmi les produits par rapport aux réactifs. Plus la dispersion d'énergie est importante, plus le $\Delta S°$ sera positif et élevé.

2. La vitesse d'une réaction chimique dépend principalement des concentrations du(des) réactif(s), de l'énergie d'activation et de la température. Ces corrélations sont exprimées par l'**équation d'Arrhenius :** constante de vitesse $k = Ae^{-E_a/RT}$.

3. Si la vitesse dépend de la concentration de seulement un réactif, la réaction est dite d'**ordre un.** Si elle dépend des concentrations de deux réactifs, elle est d'**ordre deux.**

4. Les **acides de Brønsted** sont des donneurs de protons ; les **bases** sont des accepteurs de protons. La force d'un acide est mesurée par sa **constante d'acidité,** K_a **:** $pK_a = -\log K_a$. La forme déprotonnée d'un acide est sa base **conjuguée**. Les **acides** et les **bases** au sens de **Lewis** sont, respectivement, des accepteurs et des donneurs de paires électroniques.

5. Les atomes déficients en électrons, qu'on appelle des **électrophiles**, attaquent les atomes riches en densité électronique. Inversement, les atomes riches en densité électronique, qu'on appelle des **nucléophiles**, attaquent les atomes pauvres en électrons. Lorsqu'un nucléophile, qui peut être chargé négativement ou bien neutre, attaque un électrophile, il lui fournit une paire électronique libre, ce qui se traduit par la formation d'une nouvelle liaison avec l'électrophile.

6. Les molécules organiques peuvent être considérées comme composées d'un squelette carboné sur lequel sont greffés des **groupes fonctionnels**.

7. Les **hydrocarbures** ne contiennent que du carbone et de l'hydrogène. Les hydrocarbures qui ne possèdent que des liaisons simples sont également appelés des **alcanes.** Ils ne contiennent pas de groupes fonctionnels. Ils peuvent se présenter sous forme d'une simple chaîne continue, ils peuvent être ramifiés et ils peuvent être cycliques. La formule empirique des **alcanes à chaîne droite** et des **alcanes ramifiés** est C_nH_{2n+2}.

8. Les molécules qui diffèrent uniquement par le nombre de groupes méthylène, CH_2, dans leur chaîne sont appelées des **homologues** et on dit qu'elles appartiennent à une série homologue.

9. Un **carbone primaire** est attaché à seulement un autre carbone. Un **carbone secondaire** est attaché à deux, un **tertiaire** à trois autres atomes de carbone. Les atomes d'hydrogène liés à de tels atomes de carbone sont, de même, désignés primaires, secondaires ou tertiaires.

10. Les **règles IUPAC** permettant de nommer les hydrocarbures saturés sont : **(a)** Rechercher et nommer la plus longue chaîne présente dans la molécule. **(b)** Nommer tous les groupes attachés à cette plus longue chaîne en tant que substituants alkyle. **(c)** Numéroter les atomes de carbone de la plus longue chaîne. **(d)** Écrire le nom de l'alcane, en citant tous les substituants sous forme de préfixes, par ordre alphabétique et précédés de chiffres indiquant leurs positions.

11. Les alcanes s'attirent mutuellement à cause des faibles **forces de London,** de même que les molécules polaires s'attirent à cause d'interactions plus fortes dipôle-dipôle et les sels en raison d'interactions ioniques très fortes.

12. La rotation autour des liaisons simples carbone-carbone est relativement aisée et donne lieu à des **isomères conformationnels** (conformères, rotamères). Les substituants sur les atomes de carbone adjacents peuvent être **décalés** ou **éclipsés.** La conformation éclipsée est un état de transition entre les conformères décalés. L'énergie requise pour atteindre l'état éclipsé est appelée l'énergie d'activation correspondant à cette rotation. Lorsque les deux carbones portent des groupes alkyle ou autres, de nouveaux types de conformères peuvent apparaître : ceux où les groupes sont très proches (60°) sont ***gauches*** ; ceux où les groupes sont en opposition directe (180°) sont ***anti.*** Les molécules cherchent à adopter des conformations où l'encombrement stérique, par exemple celui des conformations *gauches,* est rendu minimal.

Problèmes

26. Le propène ($CH_3—CH=CH_2$) est un hydrocarbure qui peut réagir avec le brome de deux manières différentes (chapitres 12 et 14) :

(i) $CH_3—CH=CH_2 + Br_2 \longrightarrow CH_3—\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}}—\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH_2}}$

(ii) $CH_3—CH=CH_2 + Br_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH_2}}—CH=CH_2 + HBr$

(a) En utilisant les énergies des liaisons (kJ mol^{-1}) données dans la marge, calculer $\Delta H°$ pour chacune de ces réactions. **(b)** $\Delta S° \approx -146$ J K^{-1} mol^{-1} pour l'une de ces réactions ; $\Delta S° \approx 0$ J K^{-1} mol^{-1} pour l'autre. À quelle réaction correspond quel $\Delta S°$? Expliquer brièvement la raison de cette différence. **(c)** Calculer $\Delta G°$ pour chacune de ces réactions à la température ordinaire (25°C) et à 600°C. Sont-elles favorisées du point de vue thermodynamique ? À 25°C ? à 600°C ?

Liaison	Énergie moyenne (kJ mol^{-1})
C—C	347
C=C	611
C—H	414
Br—Br	192
H—Br	364
C—Br	285

27. (i) Parmi les équations suivantes, déterminer et indiquer pour chaque espèce si celle-ci agit comme acide ou comme base au sens de Brønsted. (ii) Préciser si l'équilibre se situe vers la gauche ou vers la droite. (iii) Estimer, si possible, K pour chaque réaction. (**Indication** : se servir des données du tableau 2.2).

(a) $H_2O + HCN \rightleftharpoons H_3O^+ + CN^-$
(b) $CH_3O^- + NH_3 \rightleftharpoons CH_3OH + NH_2^-$
(c) $HF + CH_3COO^- \rightleftharpoons F^- + CH_3COOH$
(d) $CH_3^- + NH_3 \rightleftharpoons CH_4 + NH_2^-$
(e) $H_3O^+ + Cl^- \rightleftharpoons H_2O + HCl$
(f) $CH_3COOH + CH_3S^- \rightleftharpoons CH_3COO^- + CH_3SH$

28. Indiquer, à l'aide de flèches incurvées, le mouvement des électrons dans chaque réaction acide-base du problème 27.

29. Identifier chacune des espèces suivantes comme étant soit un acide soit une base au sens de Lewis et, chaque fois, écrire une équation qui illustre leur réaction acide – base. Faire apparaître des flèches incurvées pour décrire le déplacement des paires d'électrons. S'assurer de ce que le produit de chaque réaction est représenté par une structure de Lewis complète et correcte.

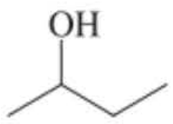
(a) CN^- **(b)** CH_3OH **(c)** $(CH_3)_2CH^+$
(d) $MgBr_2$ **(e)** CH_3BH_2 **(f)** CH_3S^-

30. Pour chaque exemple du tableau 2.3, identifier toutes les liaisons covalentes polarisées et marquer les atomes appropriés avec des charges partielles, positives ou négatives. (Ne pas prendre en considération les liaisons carbone-hydrogène.)

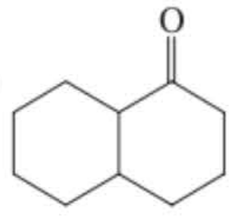
31. Classer les espèces suivantes selon qu'il s'agit d'entités nucléophiles ou électrophiles.

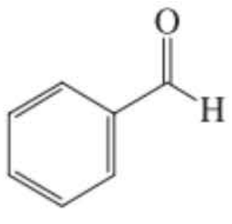
(a) L'ion iodure, I^-
(b) L'ion hydrogène, H^+
(c) Le carbone dans le cation méthyle, $^+CH_3$
(d) Le soufre dans le sulfure d'hydrogène, H_2S
(e) L'aluminium dans le trichlorure d'aluminium, $AlCl_3$
(f) Le magnésium dans l'oxyde de magnésium, MgO

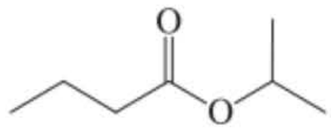
32. Encercler et identifier par un nom chaque groupe fonctionnel présent dans les composés ci-après.

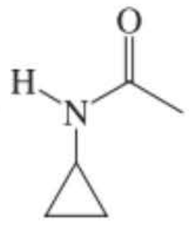
(a) 

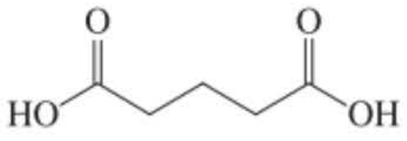
(b) 
(c) 

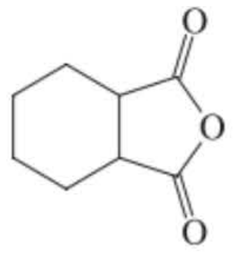
(d) 

(e) 

(f) 
(g) 

(h) 

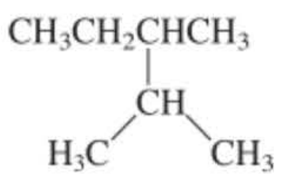
(i) 

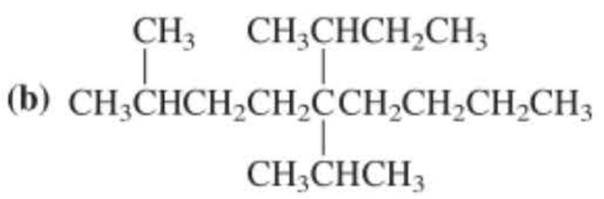
(j) 

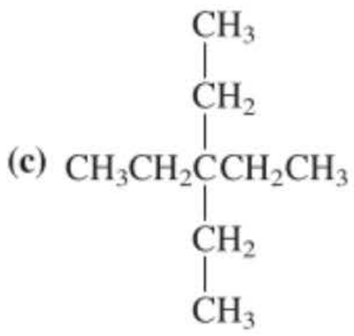
33. D'un point de vue électrostatique (attraction de Coulomb), prédire quel atome dans chacune des molécules organiques suivantes réagira le plus vraisemblablement avec le réactif présenté. Écrire « pas de réaction » si aucune ne semble probable. (Voir tableau 2.3 pour les structures des molécules organiques.) **(a)** Bromoéthane, avec l'oxygène de HO^- ; **(b)** propanal, avec l'azote de NH_3 ; **(c)** méthoxyéthane, avec H^+ ; **(d)** hexan-3-one, avec le carbone de CH_3^- ; **(e)** éthanenitrile (acétonitrile), avec le carbone de CH_3^+ ; **(f)** butane, avec HO^-.

34. Indiquer, à l'aide de flèches incurvées, le mouvement des électrons dans chaque réaction du problème 33.

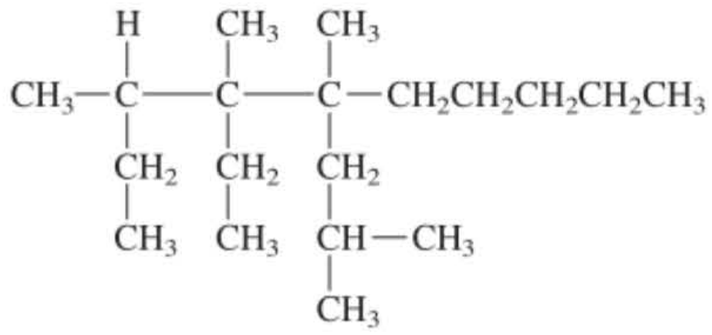
35. Nommer les molécules suivantes selon le système de nomenclature IUPAC.

(a) 

(b) 

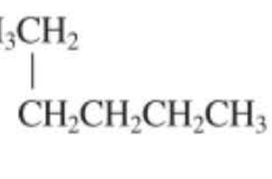


(d)



(e) $CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$

(f)



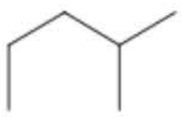
(g)



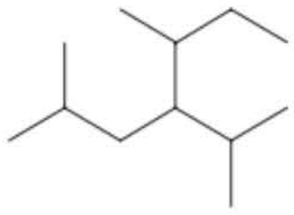
(h)



(i)



(j)



36. Convertir les noms suivants en formules moléculaires correspondantes. Après quoi, vérifier si le nom qui est donné ici pour chaque molécule est en accord avec le système de nomenclature IUPAC. Si ce n'est pas le cas, restituer à la molécule son appellation correcte. **(a)** 2-Méthyl-3-propylpentane ; **(b)** 5-(1,1-diméthylpropyl)nonane ; **(c)** 2,3,4-triméthyl-4-butylheptane ; **(d)** 4-*tert*-butyl-5-isopropylhexane ; **(e)** 4-(2-éthylbutyl)décane ; **(f)** 2,4,4-triméthylpentane ; **(g)** 4-*sec*-butylheptane ; **(h)** isoheptane ; **(i)** néoheptane.

37. Écrire les structures qui correspondent aux noms suivants. Corriger les noms qui ne seraient pas en accord avec les règles de nomenclature systématique

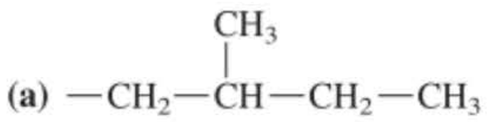
(a) 4-Chloro-5-méthylhexane
(b) 3-Méthyl-3-propylpentane
(c) 1,1,1-Trifluoro-2-méthylpropane
(d) 4-(3-Bromobutyl)nonane

38. Représenter et nommer tous les isomères possibles répondant à la formule C_7H_{16} (heptanes isomères).

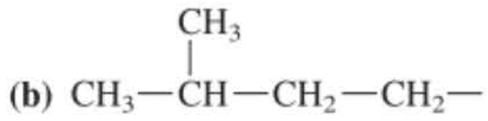
39. Identifier les atomes de carbone et d'hydrogène primaires, secondaires et tertiaires dans chacune des molécules suivantes. **(a)** éthane ; **(b)** pentane ; **(c)** 2-méthylbutane ; **(d)** 3-éthyl-2,2,3,4-tétraméthylpentane.

40. Identifier le caractère primaire, secondaire ou tertiaire de chacun des groupes alkyle qui suivent, et leur donner le nom systématique IUPAC.

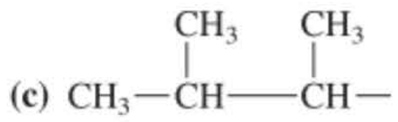
(a)



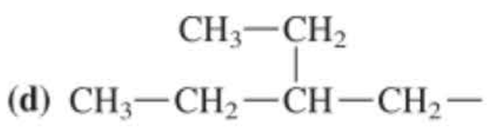
(b)



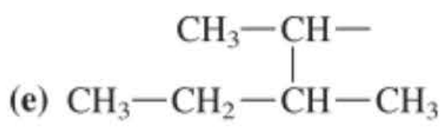
(c)



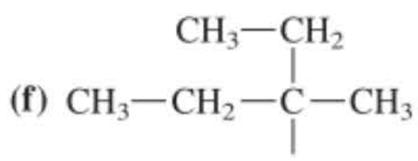
(d)



(e)



(f)



41. Classer les molécules suivantes selon l'ordre croissant de leur point d'ébullition (*sans* aller voir les valeurs réelles). **(a)** 3-méthylheptane ; **(b)** octane ; **(c)** 2,4-diméthylhexane ; **(d)** 2,2,4-triméthylpentane.

42. Dessiner sous forme de projections de Newman chacune des molécules suivantes dans sa conformation la plus stable en ce qui concerne la liaison indiquée.

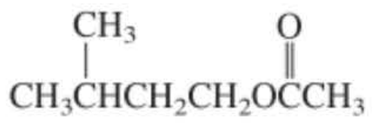
(a) 2-méthylbutane, liaison C-2–C-3 ;
(b) 2,2-diméthylbutane, liaison C-2–C-3 ;
(c) 2,2-diméthylpentane, liaison C-3–C-4 ;
(d) 2,2,4-triméthylpentane, liaison C-3–C-4.

43. En se basant sur les différences d'énergie relatives aux diverses conformations de l'éthane, du propane et du butane dans les figures 2.10, 2.11 et 2.13, déterminer les paramètres suivants :

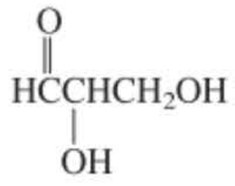
(a) L'énergie associée à une seule interaction éclipsée hydrogène-hydrogène
(b) L'énergie associée à une seule interaction éclipsée méthyle-hydrogène
(c) L'énergie associée à une seule interaction éclipsée méthyle-méthyle
(d) L'énergie associée à une seule interaction *gauche* méthyle-méthyle

44. À la température ordinaire, le 2-méthylbutane existe essentiellement sous forme de deux conformations qui alternent grâce à la rotation autour de la liaison C-2–C-3. Environ 90 % des molécules existent dans la conformation la plus favorable, les 10 % restants se présentant dans la conformation la moins favorable. **(a)** Calculer la variation d'énergie libre (ΔG°) entre ces deux conformations. **(b)** Réaliser un diagramme d'énergie potentielle traduisant la rotation autour de la liaison C-2–C-3 du 2-méthylbutane. Dans la mesure du possible, assigner des valeurs d'énergie relative à toutes les conformations de ce diagramme. **(c)** Dessiner les projections de Newman pour tous les rotamères décalés et éclipsés de (b) et indiquer les deux conformations les plus favorables.

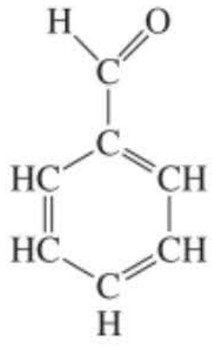
45. Pour chacun des composés naturels suivants, identifier la classe de composés auquel il appartient et encercler tous les groupes fonctionnels.



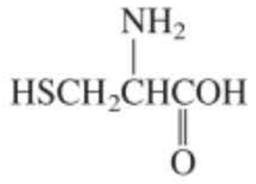
Acétate de 3-méthylbutyle
(Dans l'huile de banane)



2,3-Dihydroxypropanal
(Le glucide le plus simple)



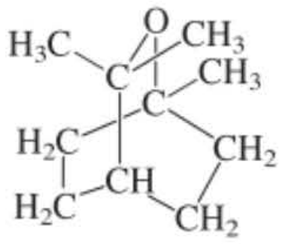
Benzaldéhyde
(Dans le noyau des drupes)



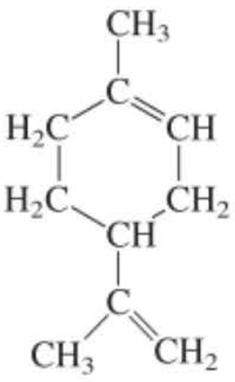
Cystéine
(dans les protéines)



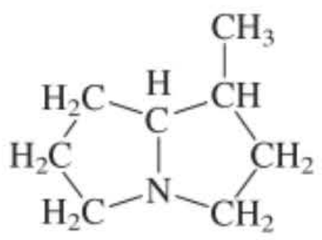
Matricarianol
(Dans la camomille)



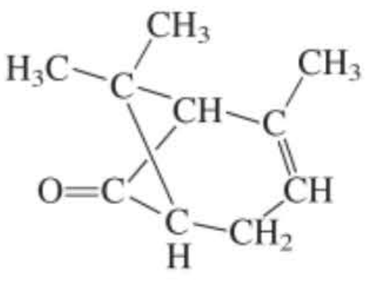
Cinéole
(Dans l'eucalyptus)



Limonène
(Dans les citrons)

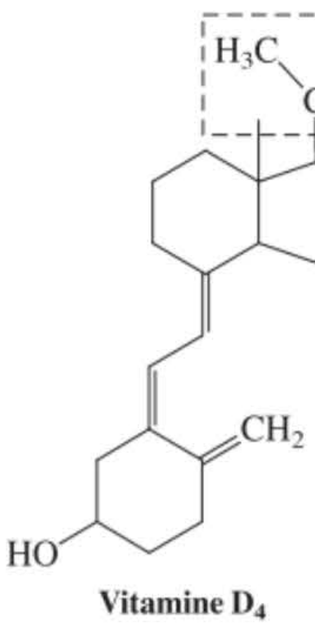


Héliotridane
(Un alcaloïde)

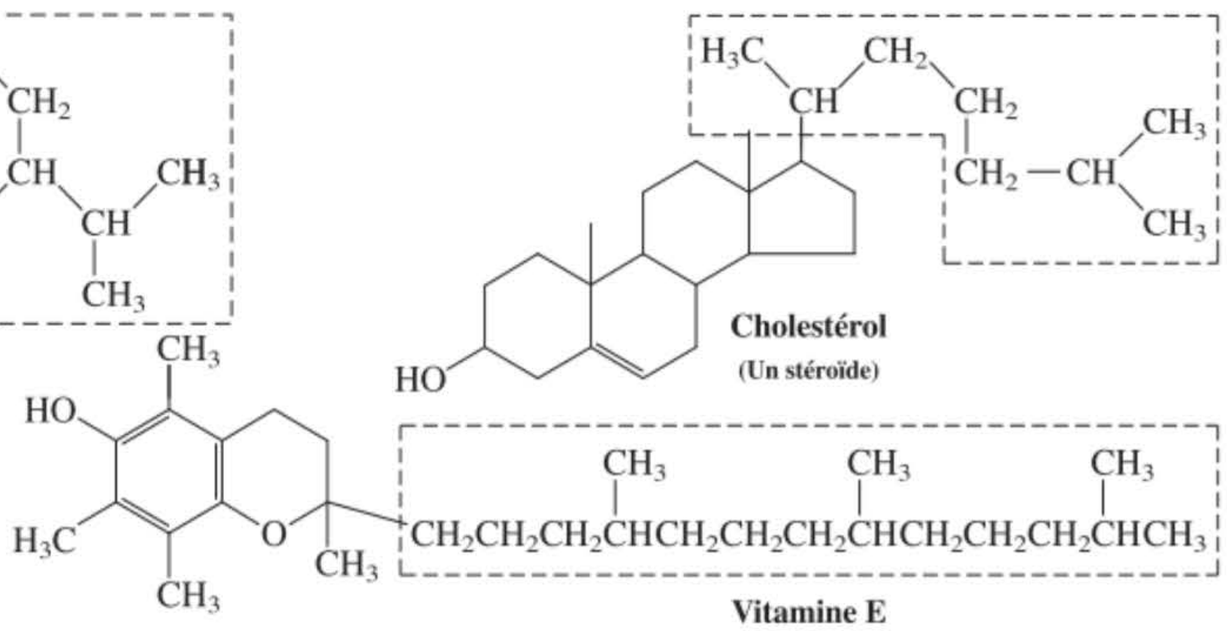


Chrysanthénone
(Dans les chrysanthèmes)

46. Dans chacun des composés suivants, qui sont biologiquement importants, des groupes alkyle ont été encadrés. Donner le nom IUPAC de ces groupes alkyle et préciser si ces substituants sont primaires, secondaires ou tertiaires.

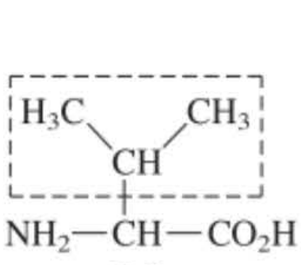


Vitamine D_4

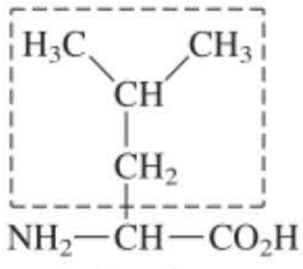


Vitamine E

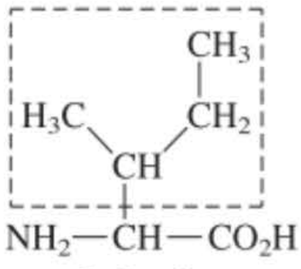
Cholestérol
(Un stéroïde)



Valine
(Un acide aminé)



Leucine
(Un autre acide aminé)



Isoleucine
(Encore un autre acide aminé)

47. DÉFI Grâce à l'équation d'Arrhenius, calculer l'effet sur k d'augmentations de température de 10°, 30° et 50°C pour les énergies d'activation suivantes. Choisir 300 K (soit à peu près la température ambiante) comme valeur initiale de T et supposer que A reste constant.

(a) $E_a = 63$ kJ mol^{-1}. **(b)** $E_a = 126$ kJ mol^{-1}. **(c)** $E_a = 189$ kJ mol^{-1}.

48. DÉFI L'équation d'Arrhenius peut être reformulée de manière à permettre la détermination expérimentale des énergies d'activation. À cet effet, on prend le logarithme népérien des deux membres de ladite équation que l'on convertit en logarithme en base 10, ce qui donne :

$$\ln k = \ln (Ae^{-Ea/RT}) = \ln A - E_a/RT \quad \text{devient} \quad \log k = \log A - \frac{E_a}{2{,}3RT}$$

On mesure la constante de vitesse k à diverses températures T, puis on met en graphique log k en fonction de $1/T$, ce qui se traduit par une ligne droite. Quelle est la pente de cette droite ? Quelle est son ordonnée à l'origine (c'est-à-dire la valeur de log k quand $1/T = 0$) ? Comment calcule-t-on E_a ?

49. Réexaminer les réponses du problème 33. Réécrire chacune de celles-ci sous la forme d'une équation complète décrivant le processus acide – base au sens de Lewis, en représentant clairement le produit et en se servant de flèches incurvées pour décrire le mouvement des paires électroniques. [**Indication** : en (b) et en (d), partir d'une structure de Lewis qui représente une deuxième forme de résonance de la molécule organique engagée.]

50. DÉFI L'équation reliant $\Delta G°$ à K contient un terme relatif à la température. Se référer aux réponses du problème 44, partie (a), pour calculer les réponses aux questions qui suivent. Il est, en outre, indispensable de savoir que le $\Delta S°$ du conformère le plus stable du 2-méthylbutane vaut +5,9 J K^{-1} mol^{-1}, par rapport au conformère le plus stable qui suit.

(a) Calculer la différence d'enthalpie ($\Delta H°$) entre ces deux conformères via l'équation $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$. Cette valeur s'accorde-t-elle bien avec le $\Delta H°$ calculé sur base du nombre d'interactions *gauches* dans chaque conformère ? **(b)** En supposant que $\Delta H°$ et $\Delta S°$ ne varient pas avec la température, calculer $\Delta G°$ entre ces deux conformations aux trois températures suivantes : (1) –250°C, (2) –100°C et (3) +500°C. **(c)** Calculer K pour ces deux conformations aux trois températures précitées.

Problème pour équipe

51. Prendre en considération la différence de vitesses entre les deux réactions de substitution suivantes, qui sont d'ordre deux.

Réaction 1 : La réaction du bromoéthane avec l'ion iodure aboutissant à de l'iodoéthane et à un ion bromure est d'ordre deux, c'est-à-dire que sa vitesse dépend des concentrations tant du bromoéthane que de l'iodure :

$$\text{Vitesse} = k[CH_3CH_2Br][I^-] \text{ en mol } l^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Réaction 2 : La réaction du 1-bromo-2,2-diméthylpropane (bromure de néopentyle) avec l'ion iodure aboutissant à de l'iodure de néopentyle et à un ion bromure est plus de 10 000 fois plus lente que la réaction du bromoéthane avec l'ion iodure :

$$\text{Vitesse} = [\text{bromure de néopentyle}][I^-] \text{ en mol } l^{-1} \text{ s}^{-1}$$

(a) Formuler chaque réaction à l'aide d'un schéma représentant les structures avec les liaisons bien détaillées.

(b) Préciser si le site réactionnel de l'halogénoalcane engagé est primaire, secondaire ou tertiaire.

(c) Examiner comment la réaction pourrait avoir lieu, c'est-à-dire comment les espèces mises en présence devraient interagir pour que la réaction se produise. On se rappellera que, étant donné que la réaction est d'ordre deux, les *deux* réactifs doivent être présents dans l'état de transition. Se servir d'une boîte de modèles moléculaires. Tenter de visualiser la trajectoire de l'approche de l'ion iodure vers l'halogénoalcane qui est la plus appropriée pour permettre aux liaisons voulues de se former et de se défaire en même temps : la formation de la liaison avec l'iodure doit en effet, dans un processus d'ordre deux, être couplée simultanément à la cassure de la liaison carbone-brome. Parmi toutes les possibilités, laquelle explique le mieux la différence de vitesses entre ces deux réactions, telle qu'on l'observe expérimentalement ?

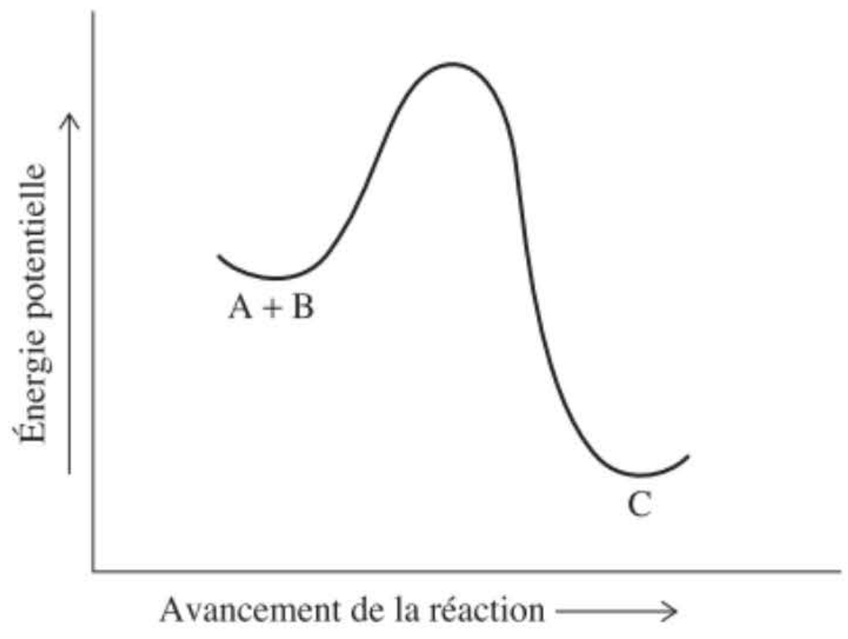
(d) À l'aide de structures en perspective (avec tirets et coins), représenter de manière tridimensionnelle la trajectoire qui vous semble la plus adéquate.

Problèmes préprofessionnels

52. Le 2-méthylbutane est un composé

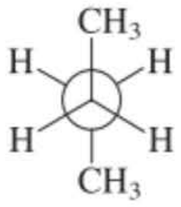
(a) dépourvu de H secondaire(s)
(b) dépourvu de H tertiaire(s)
(c) dépourvu de H primaire(s)
(d) qui contient deux fois plus de H secondaires que de H tertiaires
(e) qui contient deux fois plus de H primaires que de H secondaires

53.



Le diagramme d'énergie potentielle que voici représente

(a) une réaction endothermique **(b)** une réaction exothermique
(c) une réaction rapide **(d)** une réaction termoléculaire

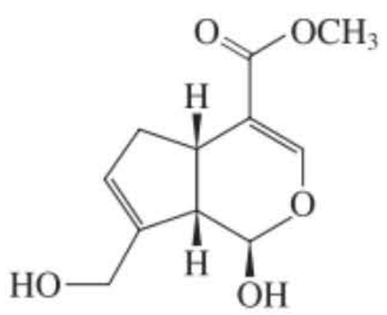


54. Dans le 4-(1-méthyléthyl)heptane, n'importe quel angle H-C-C a la valeur

(a) 120° ? **(b)** 109,5° ? **(c)** 180° ?
(d) 90° ? **(e)** 360° ?

55. La représentation en perspective présentée dans la marge est la projection de Newman d'un conformère du butane qui est

(a) *gauche* éclipsé **(b)** *anti* gauche **(c)** *anti* décalé **(d)** *anti* éclipsé.



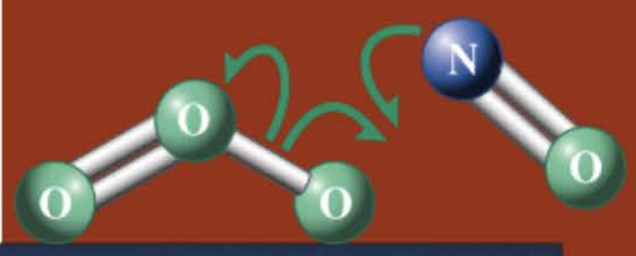
Génipine

56. La génipine (voir dans la marge) est une substance issue d'une plante chinoise qui permet de traiter le diabète. À laquelle des classes de composés suivants la génipine n'appartient-elle *pas*?

(a) Alcool **(b)** Alcène **(c)** Ester **(d)** Éther **(e)** Cétone

Les réactions des alcanes

Énergies de dissociation des liaisons, halogénation radicalaire et réactivité relative

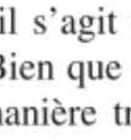




Largage sous l'aile d'une stratoforteresse B52B, le 2 juin 2001, de l'avion expérimental hypersonique X-43A de la NASA. La plupart des avions supersoniques libèrent des gaz d'échappement qui contiennent des molécules telles que l'oxyde nitrique (NO), et dont les réactions radicalaires sont préjudiciables pour la couche d'ozone de la stratosphère terrestre. Dès 1970, les États-Unis abandonnèrent leur projet de construction d'une flotte d'avions supersoniques (SST, Supersonic Transports) pour cette raison précise. Par contre, le X-43A consomme de l'hydrogène en guise de carburant, ce qui n'est nullement préjudiciable! Un tel avion pourrait être le prototype d'une flotte permettant de voler à des vitesses élevées dans des conditions acceptables pour l'environnement. En 2008, Boeing fit voler avec succès le premier avion pourvu de piles à combustible, alimentées par de l'hydrogène.

La combustion des alcanes fournit la plus grande part de l'énergie qui fait fonctionner la société industrialisée actuelle. Nous avons vu dans le chapitre 2 que les alcanes sont dépourvus de groupes fonctionnels. Ceci étant, comment se fait-il que les alcanes brûlent ? Nous verrons dans ce chapitre que les alcanes ne sont pas très réactionnels, mais que ces substances sont capables de subir divers types de transformations. Ces processus, parmi lesquels il y a la combustion, n'ont rien à voir avec la chimie acido-basique. En fait, il s'agit de ce qu'on appelle des **réactions radicalaires**. Bien que ce genre de réactions ne sera pas examiné de manière très approfondie dans ce livre, on se doit de signaler que celles-ci jouent un rôle fort important en biochimie (cf. le vieillissement et certaines maladies), dans l'environnement (destruction de la couche d'ozone terrestre) ainsi que dans l'industrie (fabrication des tissus synthétiques et des matières plastiques).

Les réactions radicalaires sont amorcées par la rupture d'une liaison, c'est-à-dire par la **dissociation d'une liaison**. Nous examinerons les aspects énergétiques de ces processus ainsi que les conditions exigées pour qu'ils puissent avoir lieu. La majeure partie de ce chapitre sera consacrée à l'**halogénation**, qui, en l'occurrence, est une réaction radicalaire au cours de laquelle un atome d'hydrogène d'un alcane est remplacé par un halogène. L'halogénation est une réaction de toute première importance car elle permet d'introduire un groupe fonctionnel doué de réactivité. L'alcane, devenant ainsi un halogénoalcane, est apte à subir de nouvelles transformations chimiques. Pour chacune de ces transformations, nous examinerons le **mécanisme**, afin de pouvoir expliquer de manière détaillée comment elles se produisent. Nous verrons aussi que des alcanes différents, ou encore des liaisons différentes au sein d'une même molécule d'alcane, peuvent réagir à des vitesses différentes et pourquoi.



Un radical carboné

En chimie organique, *toutes* les réactions se déroulent selon un mécanisme bien précis. Ces mécanismes, dont le nombre est relativement restreint, nous permettent de comprendre comment et pourquoi les réactions ont lieu, et quels produits elles sont susceptibles de fournir. Dans ce chapitre, on tentera en outre d'expliquer, à l'aide de concepts mécanistiques, les effets des produits chimiques halogénés sur la couche d'ozone de la stratosphère. Et pour terminer, l'étude de la combustion des alcanes permettra de déterminer le contenu énergétique des molécules organiques.

3-1 La force des liaisons au sein des alcanes : formation de radicaux

Dans le paragraphe 1.2, il a été expliqué comment les liaisons se forment et qu'il y a libération d'énergie lors de la formation d'une liaison. Ainsi, le fait de rapprocher deux atomes d'hydrogène à une distance qui permet leur liaison libère 435 kJ mol^{-1} sous forme de chaleur (cf. figures 1.1 et 1.2).

$$H\cdot + H\cdot \xrightarrow{\text{Formation d'une liaison}} H{-}H \qquad \Delta H^\circ = -435 \text{ kJ mol}^{-1}$$

De la chaleur est libérée : exothermique

Par conséquent, la rupture d'une telle liaison *nécessite* de la chaleur, en fait la même quantité de chaleur que celle qui a été libérée lors de la formation de cette liaison. Cette énergie est appelée **énergie de dissociation d'une liaison,** DH°, ou **force de la liaison.**

$$H{-}H \xrightarrow{\text{Rupture d'une liaison}} H\cdot + H\cdot \qquad \Delta H^\circ = DH^\circ = 435 \text{ kJ mol}^{-1}$$

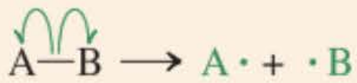
De la chaleur est consommée : endothermique

Les radicaux se forment à la suite d'une rupture homolytique

Dans l'exemple repris ci-dessus, la liaison se rompt de manière à ce que les deux électrons qui y sont impliqués se partagent symétriquement entre les deux atomes (ou fragments) concernés. Un tel processus est appelé une **rupture homolytique** ou l'**homolyse d'une liaison.** La séparation des deux électrons qui assuraient la liaison est symbolisée par deux flèches *à demi-pointe*, c'est-à-dire en forme d'hameçon, qui se dirigent de la liaison vers chacun des deux atomes.

Une flèche à demi-pointe ↶ signale le mouvement d'un électron *isolé*.

Rupture homolytique : les électrons de la liaison se séparent



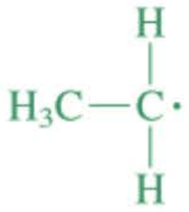
Radicaux



Atome de chlore



Radical méthyle



Radical éthyle

Les fragments qui se forment ainsi contiennent un électron célibataire comme, par exemple, dans $H^\bullet$, $Cl^\bullet$, $CH_3^\bullet$, et $CH_3CH_2^\bullet$. Quand ces espèces sont composées de plus d'un atome, on les appelle des **radicaux**. À cause de l'électron non apparié, les radicaux et les atomes libres sont très réactionnels et ne peuvent, en général, pas être isolés. Néanmoins, des radicaux et des atomes libres peuvent être présents en concentration faible, en tant qu'*intermédiaires* non décelés, dans maintes réactions, telle la production des polymères (chapitre 12) ou l'oxydation des graisses qui aboutit à la dégradation des aliments périssables (chapitre 22).

Une autre manière de rompre une liaison, qui a déjà été présentée au paragraphe 2.2, consiste à transférer complètement les deux électrons assurant la liaison vers un des deux atomes. Cette donation résulte d'une **rupture hétérolytique** et aboutit à la formation d'**ions.**

Rupture hétérolytique : les électrons de la liaison se disloquent sous la forme d'une paire



Ions

Une flèche ordinaire à double pointe ↷ signale le mouvement d'une *paire* d'électrons.

On peut assister à des ruptures homolytiques dans des solvants non polaires ou même en phase gazeuse. Par contre, les ruptures hétérolytiques ont lieu normalement dans les solvants polaires, qui sont capables de stabiliser les ions, et concernent uniquement les situations dans lesquelles les électronégativités des atomes A et B ainsi que la nature des groupes qui y sont attachés sont capables de stabiliser des charges positives et négatives.

Les énergies de dissociation, DH°, se réfèrent uniquement à des ruptures homolytiques. Elles ont des valeurs caractéristiques pour les diverses liaisons qui peuvent être formées entre les éléments. Le tableau 3.1 donne les énergies de dissociation de certaines liaisons courantes. À remarquer les liaisons relativement fortes avec l'hydrogène, comme dans H–F et H–OH. Malgré les valeurs élevées de DH° pour ces liaisons, celles-ci subissent aisément une rupture *hétérolytique* dans l'eau en H^+ et F^- ou HO^- ; *attention de ne pas confondre rupture homolytique avec rupture hétérolytique !*

Tableau 3-1 Énergies de rupture de certaines liaisons A–B en phase gazeuse ($DH°$ en kJ mol^{-1})

	B dans A–B						
A dans A–B	**–H**	**–F**	**–Cl**	**–Br**	**–I**	**–OH**	**–NH_2**
H—	435	569	431	364	297	498	452
CH_3—	439	460	356	293	238	389	352
CH_3CH_2—	423	464	352	293	234	393	356
$CH_3CH_2CH_2$—	423	460	356	293	234	385	352
$(CH_3)_2CH$—	412	464	352	297	234	402	360
$(CH_3)_3C$—	404	460	356	297	230	402	356

Note : (a) $DH° = \Delta H°$ pour le processus A–B → A· + ·B. (b) Ces nombres sont modifiés continuellement parce que les méthodes qui permettent de les mesurer s'améliorent sans cesse. Certaines des valeurs présentées ici peuvent être légèrement erronées.

Les liaisons résultant du recouvrement d'orbitales d'énergies et de formes comparables sont plus fortes que celles qui ne répondent pas à ces critères (paragraphe 1.7). Par exemple, la force des liaisons entre l'hydrogène et les halogènes décroît selon la séquence F > Cl > Br > I, parce que l'orbitale *p* de l'halogène, responsable de la liaison, devient plus grande et plus diffuse, en passant du fluor à l'iode. En conséquence, la qualité du recouvrement avec l'orbitale 1*s*, relativement petite de l'hydrogène, diminue selon la séquence précitée. Une tendance analogue existe pour les liaisons entre les halogènes et le carbone.

Gabarit croissant de l'halogène →

	CH_3–F	CH_3–Cl	CH_3–Br	CH_3–I	
$DH°$ =	460	356	293	238	kJ mol^{-1}

Énergie de liaison décroissante →

Exercice 3-1

Mise en pratique des concepts : mieux comprendre les énergies des liaisons

Comparer les énergies de rupture des liaisons CH_3–F, CH_3–OH, et CH_3–NH_2. Expliquer la faiblesse croissante de ces liaisons dans cette série, alors que les orbitales participant au recouvrement deviennent de plus en plus compatibles en forme et en énergie.

Stratégie

De quels facteurs dépend la solidité d'une liaison ? Comme cela a été dit précédemment, les gabarits et les énergies des orbitales revêtent une grande importance. Toutefois, des contributions coulombiennes peuvent renforcer la liaison covalente. Examinons chacun de ces facteurs séparément afin de voir si l'un surpasse l'autre dans ces trois liaisons.

Solution

• Dans une liaison, au mieux les gabarits et les énergies des orbitales des deux atomes concernés s'accordent, plus le recouvrement liant sera efficace (se référer à la figure 1.2). Quoi qu'il en soit, la diminution du gabarit orbitalaire dans la série C, N, O, F est faible, de sorte que le recouvrement n'est que très légèrement altéré en passant de C–F à C–O et à C–N.

• En progressant de N à O et à F, la charge nucléaire augmente, ce qui donne lieu à une plus grande attraction des électrons par le cœur nucléaire. Les électronégativités des atomes augmentent dans cette série (voir tableau 1.2), ce qui illustre cet effet. Lorsque l'électronégativité de l'élément attaché au carbone augmente, il en va de même pour l'attraction de la paire électronique intervenant dans la liaison covalente. Ainsi donc, la polarité et la séparation des charges s'accentuent au niveau de la liaison, créant donc une charge positive partielle (δ^+) sur le carbone ainsi qu'une charge négative partielle (δ^-) sur l'autre élément plus électronégatif. L'attraction coulombienne entre ces charges partielles de signe contraire renforce la liaison covalente, bref rend la liaison plus forte. Dans la série de liaisons dont il est question ici, la contribution coulombienne surpasse la légère diminution du recouvrement lorsqu'on passe de N à O puis à F, ce qui donne le résultat observé.

Tableau 3-2 Énergies de rupture des liaisons dans divers alcanes

Composé	$DH°$ (kJ mol^{-1})	Composé	$DH°$ (kJ mol^{-1})
CH_3–H	439	CH_3–CH_3	377
C_2H_5–H	423	C_2H_5–CH_3	372
C_3H_7–H	423	C_2H_5–C_2H_5	368
$(CH_3)_2CHCH_2$–H	423	$(CH_3)_2CH$–CH_3	368
$(CH_3)_2CH$–H	412	$(CH_3)_3C$–CH_3	364
$(CH_3)_3C$–H	404	$(CH_3)_2CH$–$CH(CH_3)_2$	358
		$(CH_3)_3C$–$C(CH_3)_3$	328

DH° décroisant (↓)

Note : Voir renvoi au bas du tableau 3-1.

Exercice 3-2

Essayez par vous-même

Dans la série C–C (dans l'éthane, H_3C–CH_3), N–N (dans l'hydrazine H_2N–NH_2) et O–O (dans le peroxyde d'hydrogène HO–OH), les énergies des liaisons diminuent de 377 à 250 puis à 210 kJ mol^{-1}. Expliquer. (**Indication** : des paires électroniques libres, situées sur des atomes adjacents, se repoussent mutuellement.)

C'est la stabilité des radicaux qui conditionne les forces des liaisons C–H

Quelle est la force des liaisons C–H et C–C chez les alcanes ? Les énergies de rupture des liaisons dans divers alcanes sont données dans le tableau 3.2. Il est à noter que les énergies des liaisons diminuent généralement lorsqu'on passe du méthane à un carbone primaire, puis secondaire et enfin tertiaire. Ainsi, la liaison C–H du méthane présente une valeur élevée de $DH°$ (439 kJ mol^{-1}). Dans l'éthane, cette énergie de liaison est plus faible : $DH° = 423$ kJ mol^{-1}. Cette dernière valeur est caractéristique des liaisons C–H primaires puisqu'on la retrouve pour les liaisons analogues dans le propane. La liaison C–H secondaire est encore plus faible, avec un $DH°$ de 412 kJ mol^{-1}, tandis qu'un atome de carbone tertiaire se lie à un hydrogène avec une énergie valant seulement 404 kJ mol^{-1}.

Énergies des liaisons C–H dans les alcanes

$$\underset{DH° =}{} \underset{439}{CH_3\text{–}H} > \underset{423}{R_{primaire}\text{–}H} > \underset{412}{R_{secondaire}\text{–}H} > \underset{404}{R_{tertiaire}\text{–}H} \quad \text{kJ mol}^{-1}$$

Énergie de liaison décroissante (→)

On observe une tendance analogue au niveau des liaisons C–C (tableau 3.2). Les extrêmes sont la liaison centrale dans l'éthane ($DH° = 377$ kJ mol^{-1}) et dans $(CH_3)_3C$–CH_3 ($DH° = 364$ kJ mol^{-1}).

Pourquoi toutes ces dissociations présentent-elles des valeurs différentes de $DH°$? L'explication de ces résultats est que les radicaux formés ont des énergies différentes. Leur stabilité *augmente* tout au long de la série (pour des raisons que l'on développera dans le paragraphe suivant), en passant du primaire au tertiaire, via le secondaire ; en conséquence, l'énergie requise pour les créer *diminue*.

Stabilité des radicaux

Stabilité croissante (→)

$$\cdot CH_3 \qquad \cdot R_{primaire} < \cdot R_{secondaire} < \cdot R_{tertiaire}$$

DH° décroissant pour R–H de l'alcane (→)

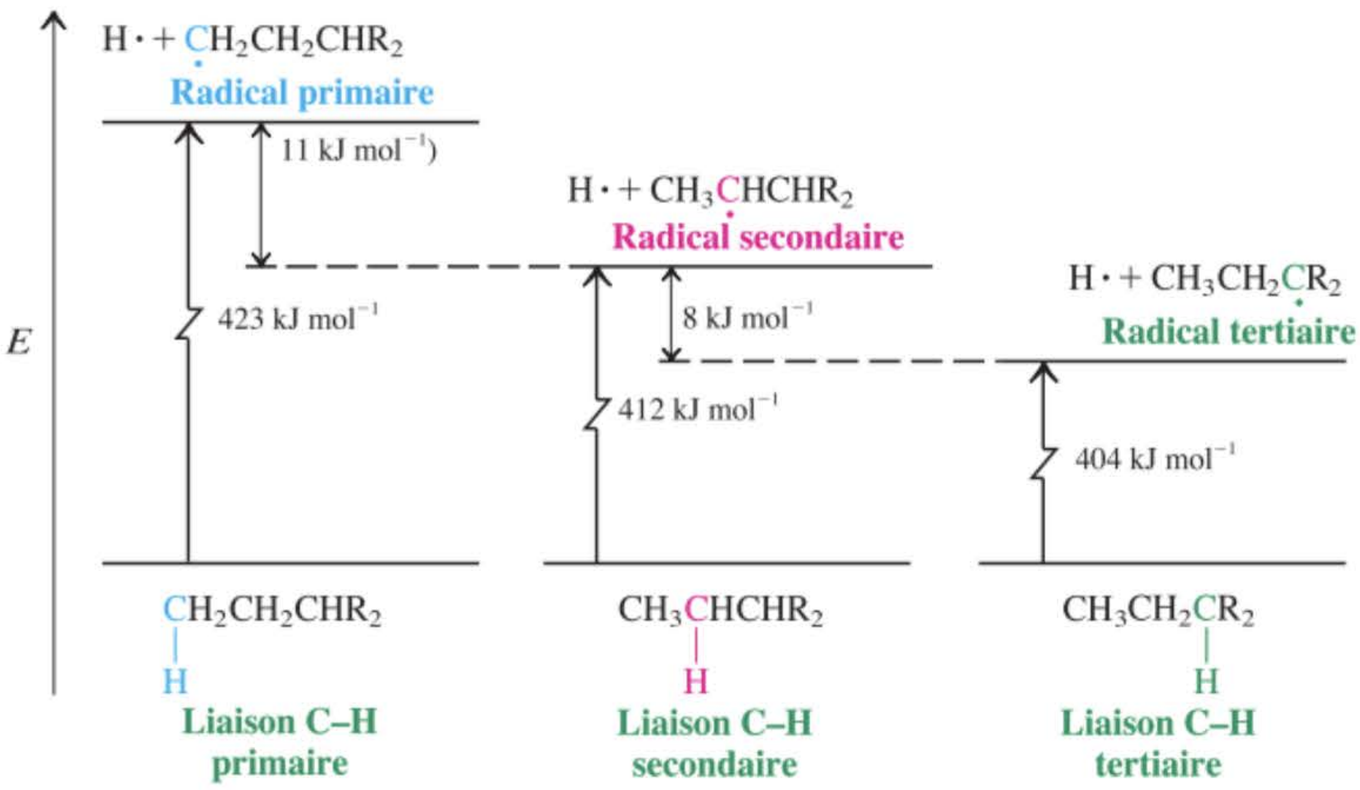


Figure 3-1 Les diverses énergies qu'il faut fournir pour former des radicaux à partir d'un alcane du type $CH_3CH_2CHR_2$. La stabilité des radicaux augmente du primaire au tertiaire, via le secondaire.

La figure 3.1 illustre ces constatations sous forme d'un diagramme d'énergie. On part (en bas) d'un alcane contenant des liaisons C–H primaire, secondaire ou tertiaire. La dissociation d'une liaison primaire est endothermique à raison de $\Delta H° = 423$ kJ mol^{-1}, c'est-à-dire que l'on *monte* dans l'échelle d'énergie en correspondance avec cette quantité pour obtenir le radical primaire. La formation d'un radical secondaire coûte moins, 412 kJ mol^{-1}. Dès lors, le radical secondaire est plus stable que le primaire, la différence étant de 11 kJ mol^{-1}. Former un radical tertiaire exige encore moins d'énergie, 404 kJ mol^{-1}, ce dernier étant plus stable que son analogue secondaire, à raison de 8 kJ mol^{-1} (ou que son analogue primaire, à raison de 19 kJ mol^{-1}).

Exercice 3-3

Quelle liaison C–C se rompra la première, celle de l'éthane ou celle du 2,2-diméthylpropane ?

En résumé, l'homolyse des liaisons des alcanes engendre des radicaux et des atomes libres. La chaleur nécessaire à cet effet est appelée énergie de rupture de la liaison, $DH°$. Sa valeur est caractéristique des liaisons entre les éléments. La rupture de liaisons qui conduit à des radicaux tertiaires nécessite comparativement moins d'énergie que celle qui engendrerait des radicaux secondaires ; ces derniers sont, quant à eux, formés plus facilement que les radicaux primaires. Le radical méthyle est, dans ce contexte, le plus difficile à obtenir.

3-2 Structure des radicaux alkyle : l'hyperconjugaison

À quoi est due la séquence de stabilité des radicaux alkyle ? Pour répondre à cette question, il nous faut examiner de plus près la structure de ceux-ci. Les radicaux sont stabilisés par la délocalisation des électrons au niveau du recouvrement de l'orbitale p du centre radicalaire avec une liaison σ C–H voisine.

Considérons la structure du radical méthyle, résultant de l'enlèvement d'un atome d'hydrogène du méthane. Les mesures spectrales montrent que le radical méthyle, et probablement d'autres radicaux alkyle, adoptent une configuration *quasi plane,* ce que décrit plus correctement l'hybridation sp^2 (figure 3.2). Dans ce cas, l'électron non apparié occupe l'orbitale p restante, perpendiculaire au plan de la molécule.

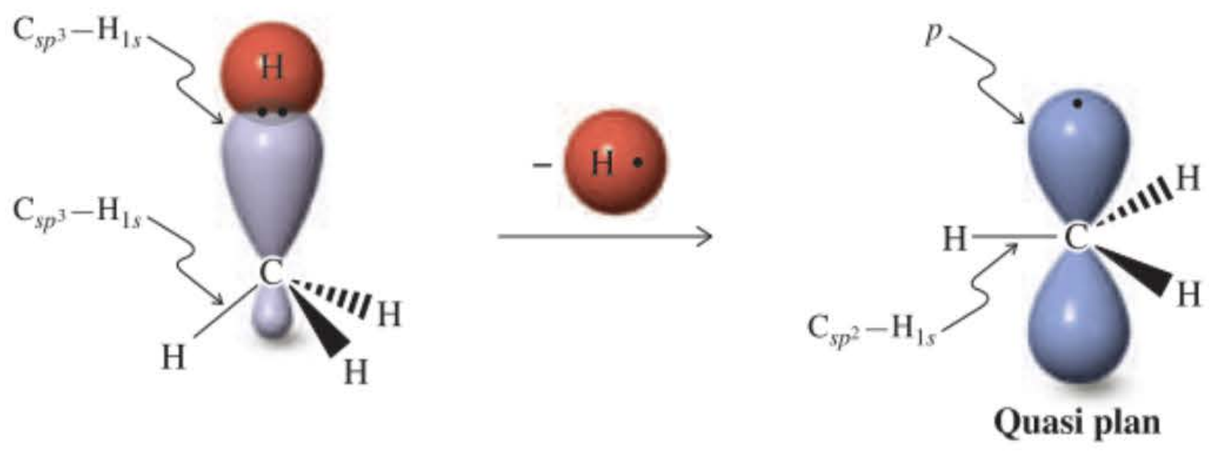


Figure 3-2 Rehybridation du méthane lors de la formation du radical méthyle. L'arrangement quasi plan rappelle l'hybridation du BH_3 (figure 1.17).

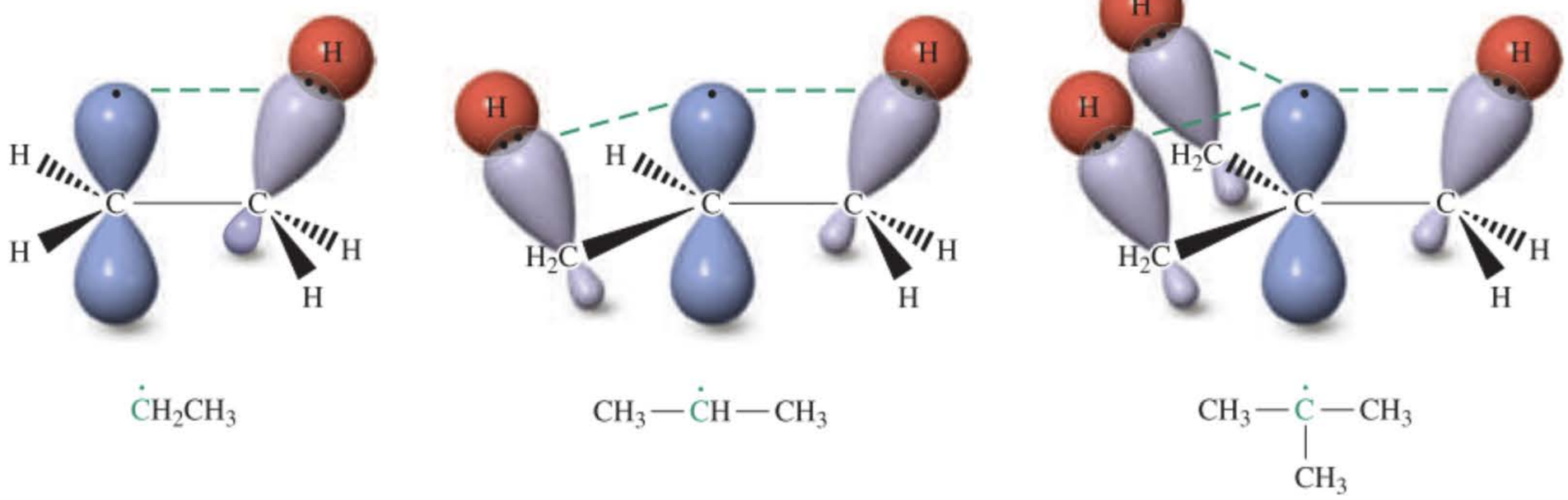


Figure 3-3 Hyperconjugaison (tirets verts) résultant du don d'électrons en provenance des hybrides sp^3 remplis de ceux-ci vers l'orbitale *p* partiellement remplie dans le cas des radicaux (A) éthyle, (B) 1-méthyléthyle et 1,1-diméthyléthyle. La délocalisation de la densité électronique qui en résulte exerce un effet global de stabilisation.

Voyons comment la structure plane des radicaux alkyle aide à expliquer leurs stabilités relatives. La figure 3.3 A montre qu'il existe un conformère du radical éthyle où une liaison C–H du groupe CH_3 est alignée et se recouvre avec un des lobes de l'orbitale *p* du centre radicalaire, laquelle orbitale contient un seul électron. Cette conformation permet de délocaliser la paire d'électrons liants de l'orbitale σ vers le lobe *p* partiellement vide, phénomène qu'on appelle **hyperconjugaison**. Pour rappel (cf. exercice 1.14), l'interaction entre une orbitale remplie et une orbitale occupée par un seul électron se traduit, au total, par un effet stabilisateur. L'hyperconjugaison, au même titre que la résonance (paragraphe 1.5), sont des variantes de délocalisations des électrons. Elles se distinguent d'après le type d'orbitales concernées : la résonance implique normalement un recouvrement (de type π) d'orbitales *p,* tandis que l'hyperconjugaison repose sur un recouvrement avec les orbitales de liaisons σ. *Les radicaux sont stabilisés par hyperconjugaison.*

Lorsque d'autres atomes d'hydrogène du radical carboné sont successivement remplacés par des groupes alkyle, le nombre des interactions par hyperconjugaison augmente (figure 3.3 B). L'ordre de stabilité des divers radicaux est la conséquence de cette hyperconjugaison croissante. On remarquera (cf. figure 3.1) que l'importance de la stabilisation émanant de chaque interaction par hyperconjugaison est relativement faible (8 à 11 kJ mol^{-1}) ; nous verrons par la suite que la stabilisation des radicaux par résonance est bien plus efficace (chapitre 14). Un autre paramètre qui contribue à la stabilité relative des radicaux secondaires et tertiaires est l'importante diminution de la gène stérique entre les substituants lorsque la géométrie change, de tétraédrique qu'elle était dans les alcanes, à une coplanéité dans les radicaux.

Même un regard furtif au sujet des énergies de dissociations des liaisons entre un carbone et divers éléments plus électronégatifs (tableau 3.1) suggère que l'hyperconjugaison et la stabilité des radicaux n'expliquent pas tout à eux seuls. Par exemple, les liaisons entre n'importe quel carbone et un halogène donné sont pratiquement caractérisées par un même $DH°$ quel que soit le type de carbone. Plusieurs interprétations ont été proposées pour expliquer ces observations. Des effets polaires interviennent probablement. En outre, les liaisons plus longues entre le carbone et des atomes plus volumineux diminuent la répulsion stérique entre les atomes au voisinage de ce carbone, rendant ainsi moins influent l'effet sur les énergies de dissociation de ces liaisons.

3-3 Le craquage du pétrole : un exemple de pyrolyse

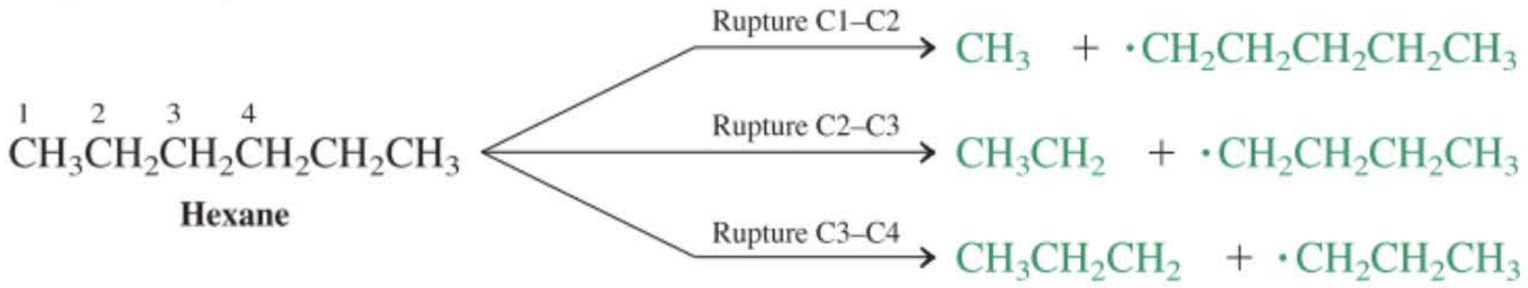
Les alcanes sont créés naturellement par décomposition lente — c'est-à-dire durant des millions d'années — de matières animales et végétales en présence d'eau et en l'absence d'oxygène. Les alcanes les plus simples, en l'occurrence le méthane, l'éthane, le propane et le butane, sont présents dans le gaz naturel, le méthane y étant largement majoritaire. De nombreux alcanes liquides et solides sont obtenus à partir du pétrole brut, mais la simple distillation du pétrole ne suffit pas pour répondre à l'énorme demande d'hydrocarbures de faible masse moléculaire, tels qu'on les retrouve dans l'essence, le kérosène et autres combustibles hydrocarbonés. Il est indispensable de recourir à un chauffage intensifié pour scinder les plus longues chaînes carbonées en fragments de plus petite taille. Comment ceci se réalise-t-il ? Examinons tout d'abord le comportement des homologues inférieurs des alcanes dans de telles conditions, puis envisageons le cas du pétrole.

Les températures élevées provoquent l'homolyse des liaisons

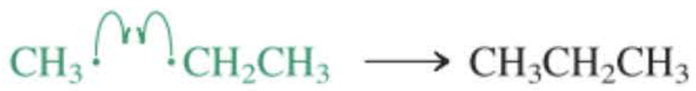
Lorsque des alcanes sont chauffés à haute température, il y a des ruptures qui se produisent, tant au niveau de liaisons C–H que de liaisons C–C : ce procédé est appelé **pyrolyse.** En l'absence d'oxygène, les radicaux qui en résultent peuvent se combiner pour reformer des alcanes homologues, supérieurs ou inférieurs. Ils peuvent aussi arracher des atomes d'hydrogène *(abstraction d'hydrogène)* fixés sur les carbones juxtaradicalaires d'autres radicaux, ce qui fait de ces derniers des alcènes. De ce fait, la pyrolyse engendre un mélange très complexe d'alcanes et d'alcènes. Dans certaines conditions cependant, la distribution des produits de ces transformations peut être contrôlée de manière à obtenir une grande proportion d'hydrocarbures avec une longueur de chaîne déterminée.

La pyrolyse de l'hexane

Exemples de ruptures avec formation de radicaux

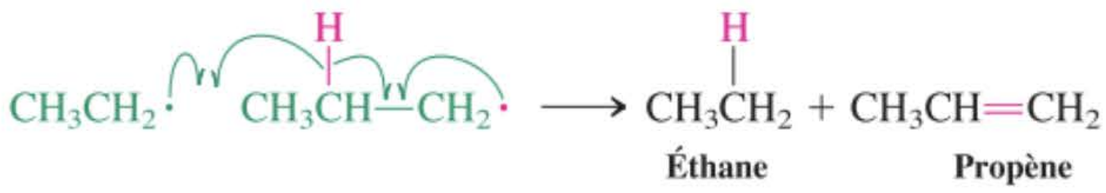


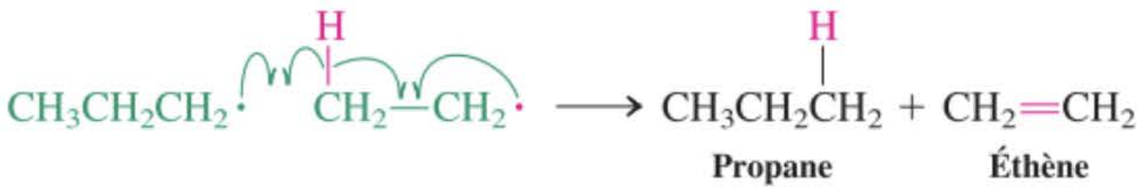
Exemples de réactions avec combinaison de radicaux



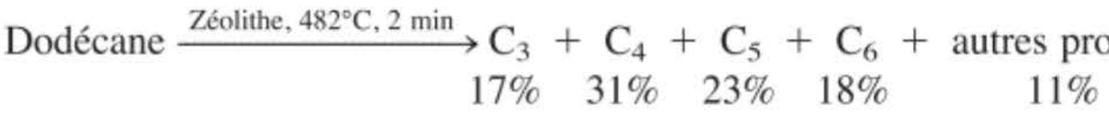


Exemples de réactions d'abstraction d'hydrogène





Le lecteur est invité à bien remarquer comment, dans ces exemples, les flèches-hameçons permettent de visualiser la formation d'une nouvelle liaison covalente par assemblage de deux électrons. En ce qui concerne les réactions d'arrachement d'hydrogène, les électrons issus de la liaison qui se rompt se combinent avec des électrons célibataires pour former de nouvelles liaisons. En vue de mener à bien de tels processus, on fait souvent appel à des **catalyseurs** particuliers, comme, par exemple, des aluminosilicates sodiques à l'état cristallin, encore appelés zéolithes. La pyrolyse du dodécane sur un catalyseur de ce type fournit un mélange d'hydrocarbures contenant principalement de trois à six carbones.



Le rôle d'un catalyseur

Quel est le rôle d'un catalyseur tel que la zéolithe ? La zéolithe accélère la pyrolyse, de sorte que ce procédé se déroule à une température plus basse que prévue. Un catalyseur permet également de former préférentiellement certains produits. Lors des réactions catalysées, il n'est pas rare d'observer une amélioration de la *sélectivité*. Comment cela se fait-il ?

En toute généralité, les catalyseurs sont des additifs qui accélèrent les réactions. Ils offrent une nouvelle voie permettant l'interconversion des réactifs et des produits, nouvelle voie qui est caractérisée par une énergie d'activation, E_{cat}, plus faible que celle qui est requise (E_a) en l'absence de catalyseur. Dans la figure 3.4, on montre un processus réactionnel se déroulant sans ou avec catalyseur, et ce, de manière simplifiée, c'est-à-dire consistant en une seule étape caractérisée par une seule barrière d'activation. Nous verrons qu'en fait, la plupart des réactions comportent plus d'une étape.

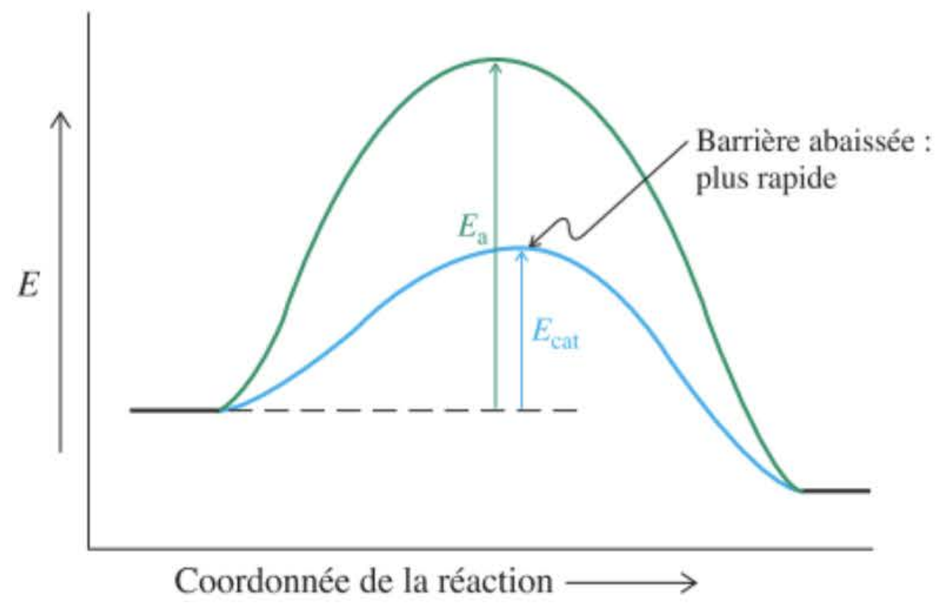


Figure 3-4 Diagramme d'énergie potentielle où se trouvent comparés des processus avec et sans catalyseur. Ici, chacun de ces processus est schématisé en tant que processus ne comportant qu'une seule étape, alors que les réactions catalysées se déroulent bien souvent typiquement selon des voies comportant plusieurs étapes.

Quoi qu'il en soit, quel que soit le nombre d'étapes, la version catalysée d'une réaction est toujours caractérisée par une énergie d'activation fortement réduite. Un catalyseur n'est jamais consommé au cours de la réaction qu'il facilite. En fait, il participe activement à la réaction en créant une espèce intermédiaire réactive, à partir de laquelle il sera régénéré par la suite. Voilà pourquoi une petite quantité de catalyseur suffit pour effectuer la transformation d'une grande quantité de réactifs. Les catalyseurs modifient les paramètres *cinétiques* des réactions. Ceci revient à dire qu'ils modifient la vitesse à laquelle l'état d'équilibre est atteint. Par contre, les catalyseurs n'ont aucun effet sur la position dudit équilibre. Les valeurs de ΔG° et ΔH° des processus catalysés et non catalysés sont identiques. Un catalyseur *n'affecte pas* les paramètres *thermodynamiques* des réactions.

De nombreuses réactions organiques ne se produisent qu'en présence d'un catalyseur. Le catalyseur peut être un acide (un proton), une base (un hydroxyde), une surface métallique ou un composé métallique, ou encore une molécule organique complexe. Dans la nature, ce sont habituellement des *enzymes* qui remplissent cette fonction. L'importance de l'accélération d'une réaction par un catalyseur peut représenter de nombreux ordres de grandeur. Des réactions catalysées par des enzymes peuvent, d'après ce que l'on sait, se dérouler 10^{19} fois plus vite qu'en l'absence de catalyseur. L'emploi des catalyseurs a permis de réaliser de nombreuses transformations chimiques à des températures bien plus basses et dans des conditions de réaction bien plus douces que ce qu'il aurait fallu en leur absence.

Le pétrole est une source importante d'alcanes

La fragmentation d'alcanes en molécules plus petites est couramment appelée le **craquage**. On fait classiquement appel à de tels processus dans les raffineries de pétrole en vue d'obtenir de l'essence et autres combustibles utiles à partir du brut.

Comme on l'a déjà mentionné dans l'introduction de ce chapitre, le pétrole est à considérer comme étant le produit de la dégradation — due aux micro-organismes — de la matière organique vivante qui existait il y a plusieurs centaines de millions d'années. Le pétrole brut, une huile visqueuse foncée, est essentiellement un mélange de plusieurs centaines d'hydrocarbures différents, en particulier des alcanes à chaîne droite, quelques alcanes ramifiés et des quantités variables d'hydrocarbures aromatiques. La distillation permet d'isoler diverses fractions avec une distribution typique quant à la nature des produits, comme le montre le tableau 3.3. Néanmoins, la composition du pétrole varie largement selon l'origine de l'huile.

Tableau 3-3 Distribution typique des produits de la distillation d'un pétrole brut

Quantité (% du volume)	Point d'ébullition (°C)	Atomes de carbone	Produits
1–2	<30	C_1–C_4	Gaz naturel, méthane, propane, butane, gaz de pétrole liquéfié (GPL)
15–30	30–200	C_4–C_{12}	Éther de pétrole ($C_{5,6}$), ligroïne (C_7), naphtha, essence brute[a]
5–20	200–300	C_{12}–C_{15}	Kérosène, combustible pour chaudières
10–40	300–400	C_{15}–C_{25}	Gazole, mazout, huile lubrifiante, cires, asphalte
8–69	<400 (Non volatils)	>C_{25}	Huile résiduelle, paraffines, asphalte (goudron)

[a]Ceci signifie l'essence provenant directement du pétrole et qui n'a été traitée d'aucune manière.

Pour augmenter la quantité de la fraction servant d'essence, qui est très demandée, les huiles à haute température d'ébullition sont soumises au craquage par pyrolyse. Le craquage de l'huile résiduelle provenant de la distillation du pétrole brut fournit environ 30 % de gaz, 50 % d'essence, 20 % d'huiles de poids moléculaire plus élevé et un résidu appelé *coke*.

ENCADRÉ 3-1

Développement durable et impératifs du XXIe siècle : pour une chimie « verte »

Le pétrole et le gaz naturel fournissent la majorité des besoins d'énergie des États-Unis. D'autres nations industrialisées dépendent tout autant du pétrole comme source d'énergie. En 2007, les sources d'énergie des États-Unis se répartissaient de la manière suivante : gaz naturel (23 %), pétrole (40 %), houille (22 %), énergie nucléaire (8 %), énergie hydroélectrique et hydrothermale (3 %) et autres énergies renouvelables (4 %). Clairement, *ces pourcentages n'ont pas changé de manière appréciable depuis lors.* Une bonne part de ces exigences est assurée par des produits pétroliers importés, dont le coût croissant a un impact important sur l'économie intérieure. Ces substances représentent également les matières premières de l'industrie chimique américaine, via leur conversion en hydrocarbures plus simples comme les alcènes, lesquels constituent le point de départ de processus de fabrications industrielles innombrables. Quoi qu'il en soit, cette économie basée sur le pétrole est caractérisée par de nombreux points négatifs : elle consomme beaucoup d'énergie, implique l'intervention fréquente de produits toxiques et elle génère des déchets sous la forme de sous-produits, des solvants et de sels inorganiques. En outre, une telle industrie n'a pas d'avenir à long terme parce que les gisements de pétrole sur Terre ne sont pas illimités.

Dans les universités et dans les industries, les chimistes ont réagi en recherchant activement de nouvelles sources de matières premières. Des recherches visent notamment à mettre en valeur le méthane, ce combustible fossile trop peu employé, ainsi que des matières renouvelables, comme la biomasse. Cette dernière, constituée de bois, de graines, de fragments de plantes, d'huiles végétales et de glucides, est de loin la plus abondante. La croissance des plantes consomme du CO_2 via la photosynthèse, ce qui est un élément favorable en ces temps où l'on se soucie de la concentration croissante du CO_2 dans l'atmosphère et des effets de ce gaz sur le climat de notre planète. La transformation de ces matières végétales en produits utiles constitue un défi majeur, quoi qu'on en dise. Idéalement, les processus à mettre au point pour réaliser ces transformations doivent être à la fois efficaces et acceptables du point de vue environnemental. Qu'est-ce que ceci signifie ?

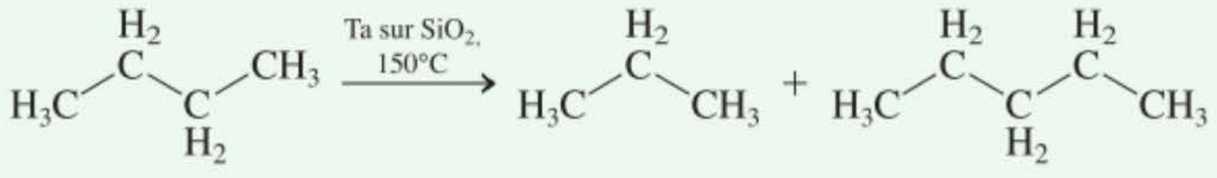
Il y a une dizaine d'années, le terme de *chimie verte* a été introduit peu à peu pour décrire des processus qui satisfont à diverses exigences environnementales. Ce terme a été proposé en 1994 par le Dr Paul T. Anastas, de l'U.S. Environmental Protection Agency (EPA), pour décrire les activités chimiques qui tendent à protéger l'environnement et à assurer un développement durable. Plus précisément, ceci signifie que tout est mis en œuvre pour éviter les pollutions : il faut réduire ou supprimer l'emploi ou la création des matières dangereuses lors de la conception, de la fabrication ou de l'intervention de substances chimiques et, d'autre part, faire appel à des produits chimiques issus de la nature plutôt qu'à ceux de l'industrie pétrochimique. Voici les principes fondamentaux de la chimie verte (en bref) :



Le point d'arrivée de l'oléoduc Alyeska à Valdez, en Alaska. L'Alaska est le deuxième état producteur d'hydrocarbures aux états-Unis, après le Texas

1. Il vaut mieux éviter d'obtenir des déchets que de devoir les éliminer.
2. Les méthodes de synthèse doivent veiller à maximiser l'incorporation de tous les réactifs de départ dans les produits finaux (« économie des atomes »).
3. Les réactions doivent mettre en œuvre et générer des substances dont la fonction est la plus efficace, tout en étant peu ou pas du tout toxiques.
4. La consommation d'énergie doit être rendue minimale en exécutant les réactions voulues à température ambiante et sous la pression ordinaire.
5. Les matières premières doivent être renouvelables.
6. Les processus catalytiques sont supérieurs aux processus purement stœchiométriques.

En guise d'exemple d'approche verte au craquage du pétrole, on se doit de citer la découverte récente d'un procédé catalytique qui convertit les alcanes linéaires en leurs homologues, inférieur et supérieur, avec une excellente sélectivité. Par exemple, lorsque du butane est amené à passer à 150°C sur un catalyseur (Ta) déposé sur de la silice, cette molécule subit une métathèse (*metatithenai*, grec, transposer), c'est-à-dire se transforme en propane et pentane :



Butane **Propane** **Pentane**

Ce processus ne génère pas de déchets, est conforme à l'économie des atomes, est dénué de toute toxicité et se déroule à une température bien inférieure à celle du craquage conventionnel, grâce au catalyseur, ce qui le rend conforme aux exigences de la chimie verte. De telles méthodes entrent dans la logique de nouveaux paradigmes relatifs à la pratique de la chimie au cours de ce XXIe siècle.

3-4 La chloration du méthane : le mécanisme radicalaire en chaîne

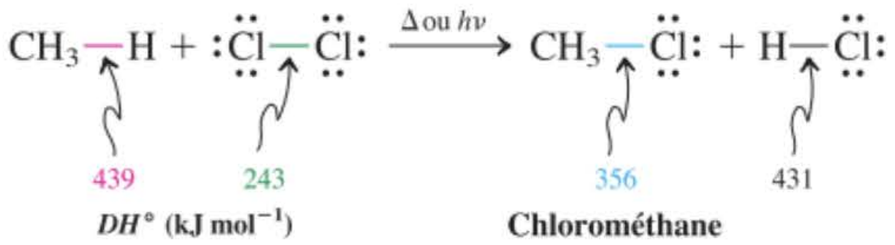
Nous avons vu que les alcanes subissent des transformations chimiques lorsqu'on les soumet à la pyrolyse, et que ces processus font intervenir des radicaux. Ils font aussi l'objet d'autres réactions. Ce paragraphe traite de l'effet d'un halogène, le chlore, sur un alcane tel que le méthane. Une **réaction de chloration** — au cours de laquelle des radicaux jouent à nouveau un rôle fondamental — se produit, qui engendre du chlorométhane et chlorure d'hydrogène. Nous allons à présent analyser chaque étape de cette réaction afin d'en élucider son *mécanisme.*

Le chlore transforme le méthane en chlorométhane

Lorsqu'on mélange du méthane et du chlore à la température ordinaire et à l'obscurité, il ne se produit rien. Pour qu'il y ait réaction dans ce mélange gazeux, il faut chauffer ce mélange au-dessus de 300°C (Δ) *ou* l'irradier avec de la lumière ultraviolette ($h\nu$). L'un des deux produits initiaux est le chlorométhane, qui dérive du méthane par enlèvement et remplacement d'un atome d'hydrogène par un chlore. L'autre produit de cette transformation est le chlorure d'hydrogène. Une substitution plus poussée conduit au dichlorométhane (chlorure de méthylène), CH_2Cl_2, au trichlorométhane (chloroforme), $CHCl_3$, et au tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone), CCl_4.



Pourquoi cette réaction se produit-elle ? On peut obtenir une indication en considérant son $\Delta H°$. On remarque qu'une liaison C–H du méthane ($DH°$ = 439 kJ mol^{-1}) et une liaison Cl–Cl ($DH°$ = 243 kJ mol^{-1}) sont rompues, mais on regagne l'énergie de la liaison C–Cl du chlorométhane ($DH°$ = 356 kJ mol^{-1}) et de la liaison H–Cl ($DH°$ = 431 kJ mol^{-1}). Le résultat est un bilan positif dans les énergies des liaisons formées : il correspond à 105 kJ mol^{-1} d'énergie libérée. La réaction présente donc une *exothermicité* appréciable.



$$\Delta H° = \text{énergie absorbée} - \text{énergie dégagée}$$
$$= \Sigma DH° \text{ (liaisons rompues)} - \Sigma DH° \text{(liaisons formées)}$$
$$= (439 + 243) - (356 + 431)$$
$$= -105 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Mais pourquoi alors cette chloration thermique du méthane ne se produit-elle pas à la température ordinaire ? Le fait qu'une réaction soit exothermique n'implique pas nécessairement que celle-ci s'effectue rapidement et spontanément. On se rappellera (cf. paragraphe 2.1) que la vitesse d'une réaction chimique dépend de son énergie d'activation, manifestement élevée dans le cas présent. Pourquoi cela est-il ainsi, et quel est le rôle de l'irradiation quand la réaction s'effectue à la température ordinaire ? Pour répondre à ces questions, il est indispensable d'élucider le mécanisme de la réaction.

Le mécanisme justifie les conditions expérimentales qu'une réaction exige



Un **mécanisme** est une description détaillée, étape par étape, de tous les changements qui surviennent au niveau des liaisons au cours d'une réaction chimique (paragraphe 1.1). Même les réactions les plus simples peuvent résulter de diverses étapes différentes. Le mécanisme rend compte de la séquence selon laquelle les liaisons se rompent et se forment, de même que des variations d'énergie qui sont associées à chacune des étapes. De telles informations revêtent une grande importance tant lorsqu'on examine les transformations auxquelles peuvent donner lieu des molécules complexes que lorsqu'on tente de comprendre les conditions expérimentales qu'exigent de telles réactions.

Le mécanisme de la chloration du méthane comporte, au même titre que les mécanismes de la plupart des réactions radicalaires, trois étapes : l'amorçage, la propagation et la terminaison. Examinons ces étapes plus en détail, sous l'angle des observations expérimentales.

La chloration du méthane peut être étudiée étape par étape

Observation expérimentale. Comme cela a été mentionné plus haut, on assiste à une chloration lorsqu'un mélange de CH_4 et de Cl_2, est soit chauffé au-dessus de 300° C, soit irradié par de la lumière. Dans de telles conditions, le méthane est, comme tel, tout à fait stable tandis que le chlore, Cl_2, subit un clivage homolytique en deux atomes de chlore.

Interprétation. La première étape du mécanisme de la chloration du méthane est la rupture homolytique — induite par la chaleur ou par la lumière — de la liaison Cl–-Cl (qui s'avère être la liaison la plus fragile parmi les molécules mises en jeu, avec $DH°$ = 243 kJ mol^{-1}). Cet évènement est indis-

pensable pour entamer le processus de chloration et est, dès lors, appelé l'étape d'**amorçage.** Comme ce mot le laisse sous-entendre, l'étape d'amorçage engendre l'espèce réactive (dans le cas présent, des atomes de chlore) qui permet aux étapes subséquentes de la réaction de se dérouler.

Amorçage : Scission homolytique de la liaison Cl–Cl



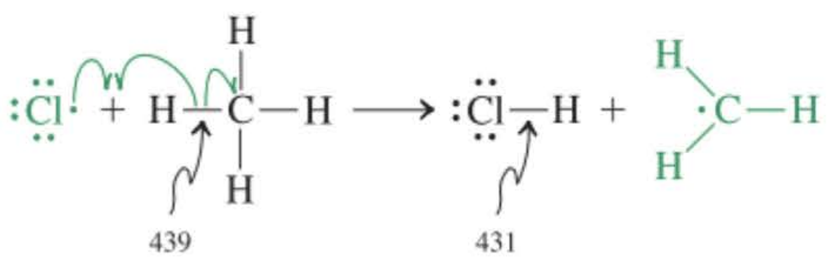
$$\Delta H^\circ = DH^\circ(Cl_2) = +243 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Nota : dans ce schéma et dans ceux qui suivront, tous les radicaux et atomes libres sont en vert.

Observation expérimentale. Un nombre relativement petit de processus d'amorçage (par ex., par quelques photons) suffit pour amener de nombreuses molécules de méthane et de chlore à se transformer en produits.

Interprétation. Dès que l'amorçage s'est déclenché, les étapes subséquentes du mécanisme se poursuivent d'elles-mêmes, se réenclenchent. Ceci signifie qu'elles peuvent se produire de nombreuses fois sans l'ajout d'autres atomes de chlore en provenance de l'homolyse de Cl_2. Deux étapes de **propagation** expliquent ce phénomène. Dans une première étape, un atome de chlore attaque le méthane et lui arrache un atome d'hydrogène. Il en résulte comme produits du chlorure d'hydrogène ainsi qu'un radical méthyle.

1re étape de Propagation : Arrachement d'un atome H par :Cl·



$$\Delta H^\circ = DH^\circ(CH_3\text{–H}) - DH^\circ(\text{H–Cl}) = +8 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Le ΔH° de cette étape est légèrement positif c'est-à-dire *endothermique* (il y a absorption de chaleur) ; l'équilibre de cette transformation est donc plutôt défavorable. Mais qu'en est-il de l'énergie d'activation, E_a, de cette réaction ? La chaleur fournie est-elle suffisante pour franchir cette barrière ? La réponse est dans le cas présent affirmative. Une description par orbitales moléculaires de l'état de transition (paragraphe 2.1) impliqué lors de l'arrachement d'un hydrogène du méthane (figure 3.5) montre les détails du processus. L'hydrogène qui est arraché est situé entre le carbone et le chlore et

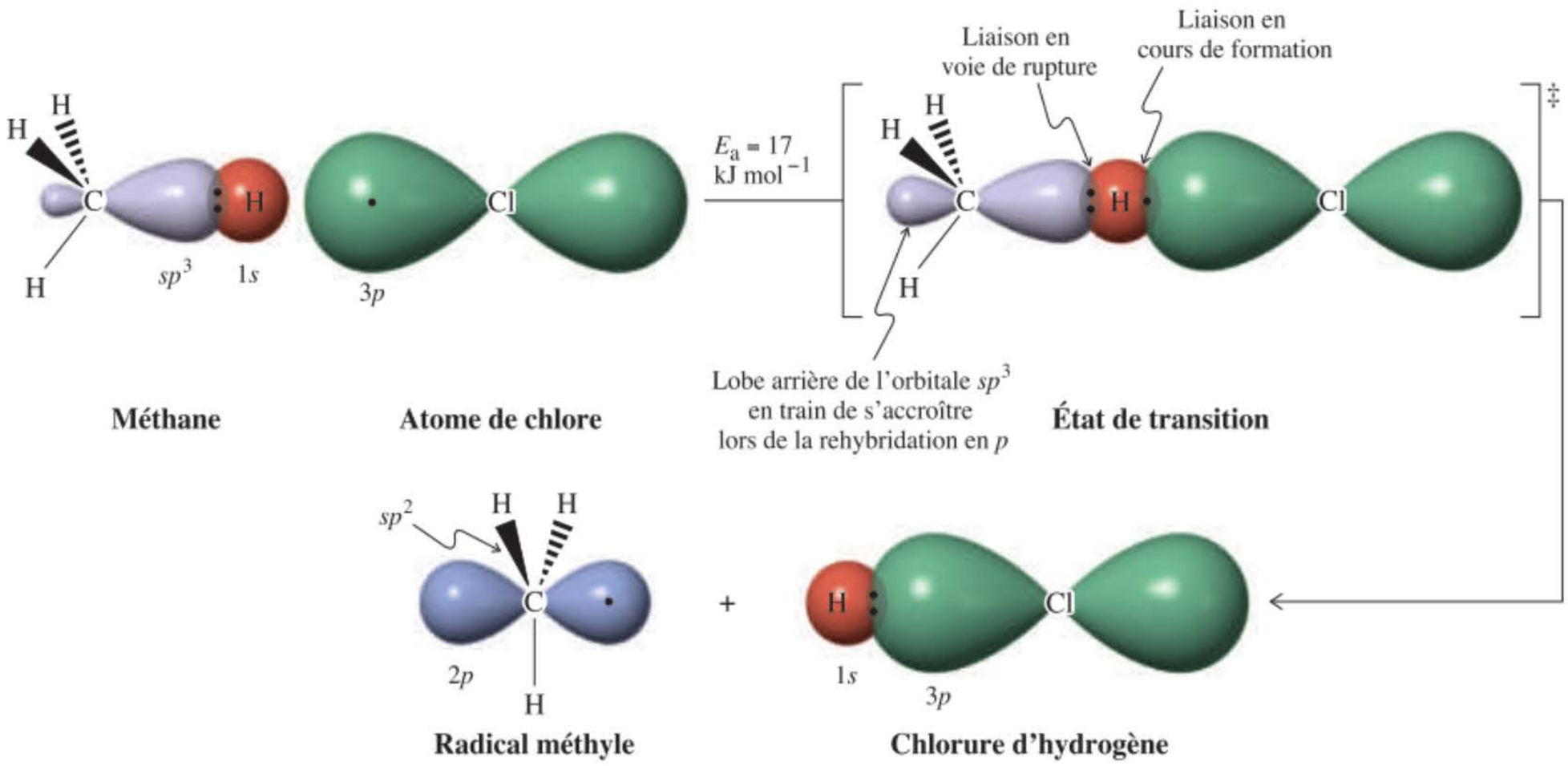


Figure 3-5 Description, à l'aide d'orbitales moléculaires, de l'arrachement d'un atome d'hydrogène par un atome de chlore pour engendrer un radical méthyle et du chlorure d'hydrogène. À noter la rehybridation du carbone lors de la formation du radical méthyle qui est plan. Les trois paires électroniques non liantes du chlore ne sont pas représentées. Les orbitales ne sont pas dessinées à l'échelle. Le symbole ‡ identifie l'état de transition.

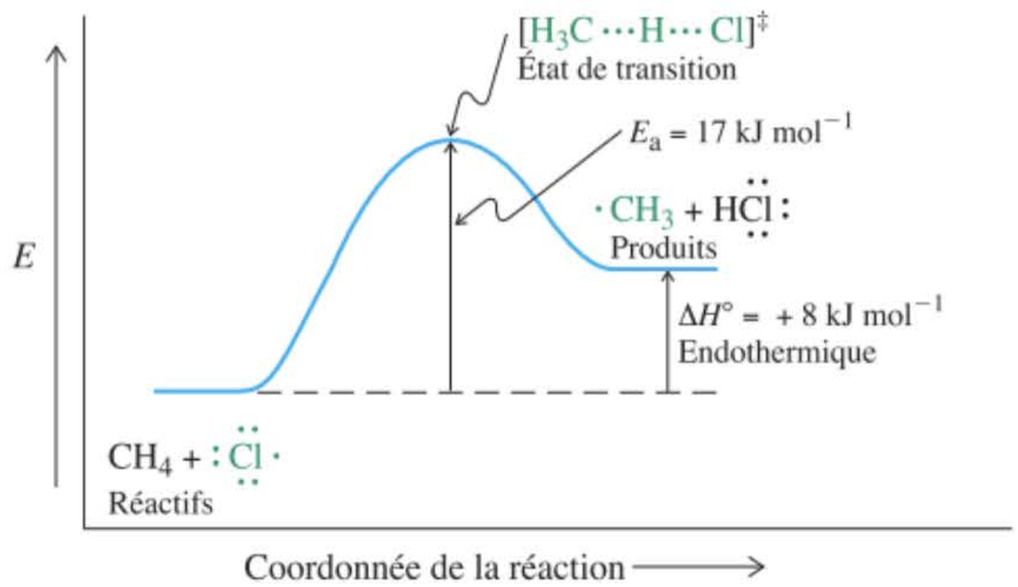
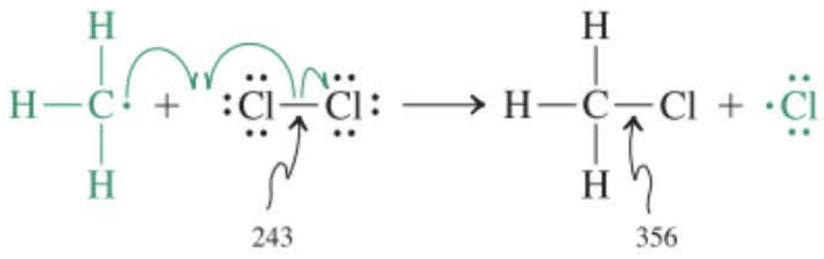


Figure 3-6 Diagramme d'énergie potentielle correspondant à la réaction du méthane avec un atome de chlore. Les liaisons partielles dans l'état de transition sont représentées par des lignes pointillées. Ce processus, qui constitue la première étape de la propagation lors de la chloration radicalaire en chaîne du méthane, est légèrement endothermique.

est partiellement lié à ces deux atomes : la formation de la liaison H–Cl est quasi simultanée à la rupture de la liaison C–H. L'état de transition, qui est désigné par la marque ‡ ne se situe qu'à environ 17 kJ mol^{-1} au-dessus du niveau énergétique des réactifs de départ. La figure 3.6 laisse entrevoir le diagramme d'énergie potentielle qui correspond à cette étape.

La première étape de la propagation fournit l'un des produits de la réaction de la chloration, à savoir HCl. Comment se forme le produit organique, CH_3Cl ? Le chlorométhane se forme lors de la *seconde* étape de la propagation. Cette fois, le radical méthyle arrache un atome de chlore de l'une des molécules de Cl_2 de départ, ce qui engendre du chlorométhane et un *nouvel atome de chlore*. Ce dernier déclenche une autre 1re étape de propagation, c'est-à-dire réagit avec une nouvelle molécule de méthane. Ainsi, le cycle de propagation est bouclé et un nouveau cycle recommence, *sans qu'il ne soit nécessaire de faire intervenir une autre étape d'amorçage.* Il est à noter que cette transformation est assez exothermique, –113 kJ mol^{-1}. C'est cette 2e étape de propagation qui, de fait, constitue la force motrice de la réaction entre le méthane et le chlore.

2e étape de Propagation : Arrachement d'un atome Cl par $\cdot CH_3$



$$\Delta H^\circ = DH^\circ(Cl_2) - DH^\circ(CH_3{-}Cl) = -113 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Le caractère exothermique de la 2e étape de propagation déplace l'équilibre défavorable de la 1e étape de propagation vers le côté des produits en raison, en outre, de la déplétion rapide du radical méthyle ainsi engendré, comme l'illustre la réaction suivante :

$$CH_4 + Cl\cdot \rightleftharpoons CH_3\cdot + HCl \xrightleftharpoons{Cl_2} CH_3Cl + Cl\cdot + HCl$$

Légèrement défavorable — **Très favorable; « déplace » le premier équilibre**

Le diagramme d'énergie potentielle de la figure 3.7 illustre cette situation en continuant le processus réactionnel amorcé dans la figure 3.6. La première étape de propagation accuse l'énergie d'activation la plus élevée et est donc plus lente que la seconde étape. Le diagramme laisse également entrevoir que le ΔH° global de la réaction est la résultante des valeurs des ΔH° des deux étapes de propagation : +8 –113 = –105 kJ mol^{-1}. On peut se rendre compte qu'il en va bien ainsi en additionnant les équations relatives aux deux processus.

	ΔH° (kJ mol^{-1})
$:\ddot{Cl}\cdot + CH_4 \longrightarrow CH_3\cdot + H\ddot{Cl}:$	+8
$CH_3\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3\ddot{Cl}: + :\ddot{Cl}\cdot$	−113
$CH_4 + Cl_2 \longrightarrow CH_3\ddot{Cl}: + H\ddot{Cl}:$	−105

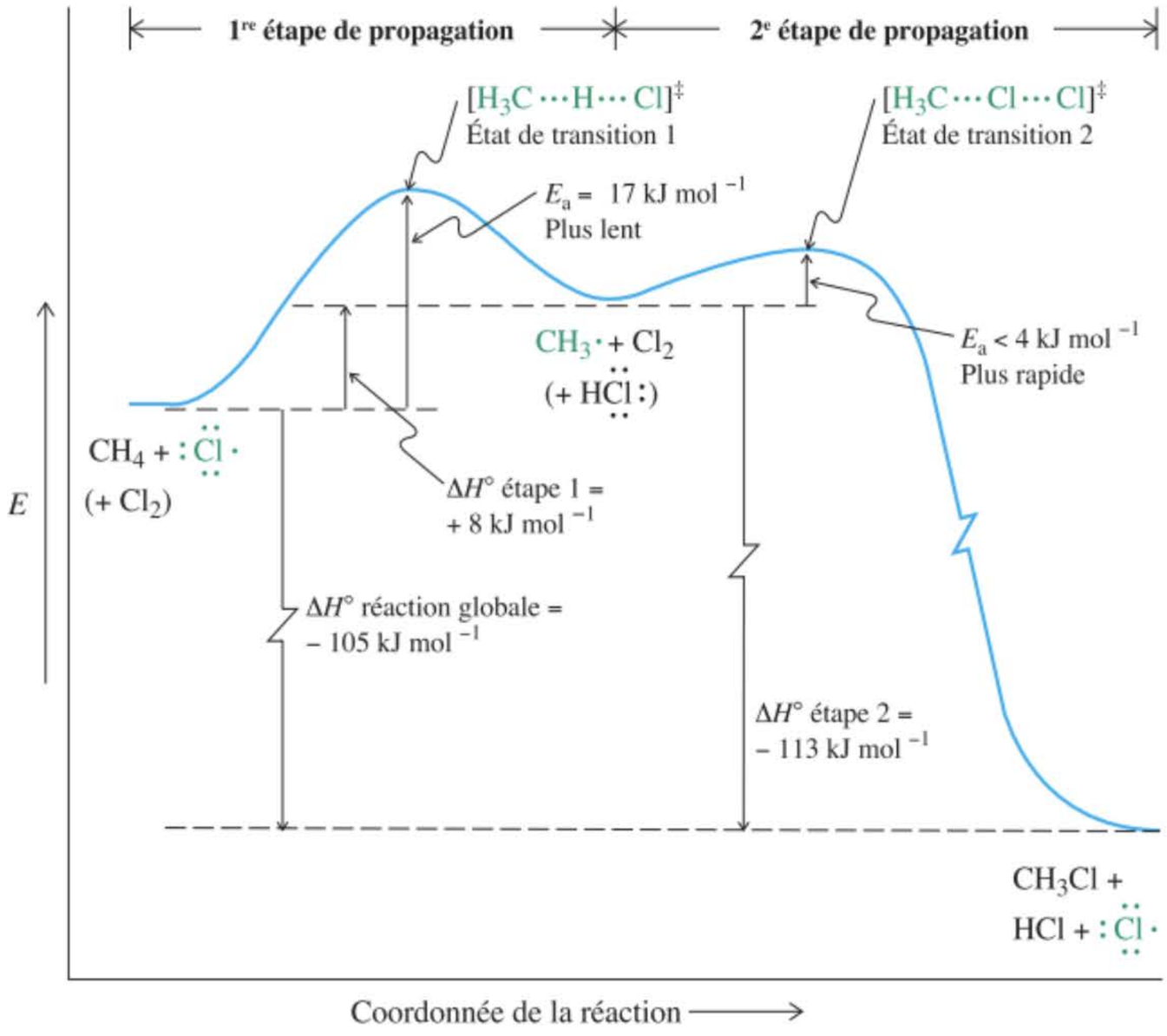
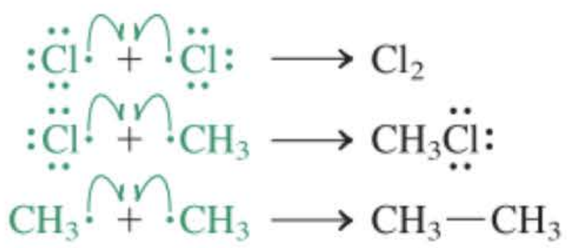


Figure 3-7 Représentation complète du diagramme d'énergie potentielle afférent à la formation de CH_3Cl à partir de méthane et de chlore. La 1re étape de propagation présente l'état de transition le plus énergétique et est, dès lors, plus lente. Le $\Delta H°$ relatif à la réaction globale $CH_4 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + HCl$ s'élève à -105 kJ mol^{-1}, valeur qui résulte de la somme des $\Delta H°$ des deux étapes de propagation.

Observation expérimentale. Parmi les produits de la chloration du méthane, de petites quantités d'*éthane* sont décelées.

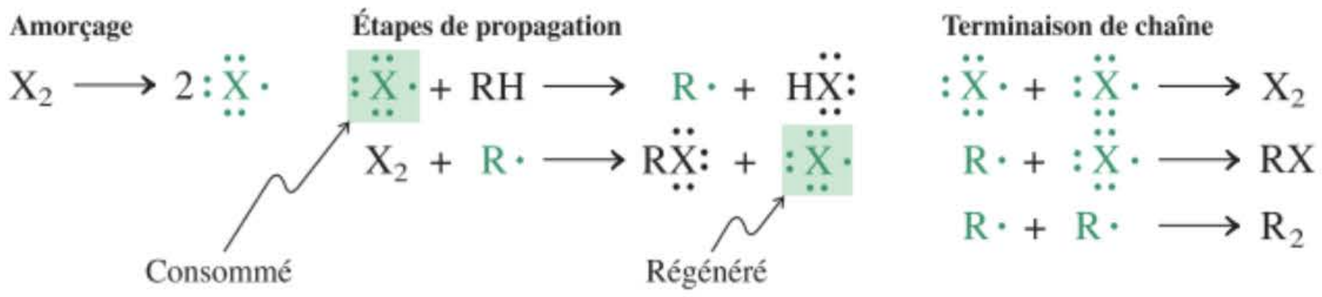
Interprétation. Les radicaux et les atomes libres sont capables de réaliser des liaisons covalentes directement entre eux. Lors de la chloration du méthane, trois processus de ce type sont possibles, l'un d'eux étant la combinaison de deux groupes méthyle aboutissant à la formation d'éthane. Toutefois, étant donné que les concentrations des radicaux et des atomes libres sont très faibles dans le mélange réactionnel, il y a très peu de chances pour qu'un radical ou un atome libre en rencontre un autre. De telles combinaisons sont donc relativement peu fréquentes. Mais quand un tel événement se réalise, la propagation des chaînes générant des radicaux ou des atomes s'arrête. C'est pourquoi ces processus de combinaison sont décrits en tant qu'étapes de **terminaison**.

Terminaison de chaîne : Combinaison de radicaux entre eux



Le mécanisme de la chloration du méthane est un exemple d'un **mécanisme radicalaire en chaîne.**

Schéma général du mécanisme radicalaire en chaîne



Seule la présence de quelques atomes d'halogène est nécessaire pour amorcer la réaction, étant donné que les étapes de propagation sont autorégénératrices en $:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{X}}\cdot$. La première étape de la propagation consomme un atome d'halogène, mais la seconde en produit un autre. Ce dernier atome d'halogène ainsi nouvellement recréé peut reparticiper à la première étape du cycle de propagation et ainsi de suite. De la sorte un *cycle radicalaire en chaîne* est mis en route, lequel peut se répéter des milliers de fois en faisant de la sorte progresser le déroulement de la réaction.

Exercice 3-4

Mise en pratique des concepts : les mécanismes radicalaires en chaîne

La monochloration photochimique de l'éthane conduit au chloroéthane. Proposer un mécanisme détaillé pour cette transformation et calculer le $\Delta H°$ de chaque étape.

Stratégie

On commence par écrire l'équation globale, tout en calculant son $\Delta H°$, grâce aux données des tableaux 3.1 et 3.2 et de la formule $\Delta H° = \Sigma\Delta H°$ (liaisons rompues) – $\Sigma\Delta H°$ (liaisons formées). Puis on écrit les étapes d'amorçage, de propagation et de terminaison pour un mécanisme typique de réaction radicalaire en chaîne.

Solution

• L'équation de réaction est

$$CH_3CH_2{-}H + :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \longrightarrow CH_3CH_2{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: + H{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}:$$

$$\Delta H° = 422 + 243 - 351 - 431 = -117 \text{ kJ mol}^{-1}$$

La réaction est plus exothermique que la chloration du méthane, essentiellement en raison du fait que la liaison C–H qui se rompt dans l'éthane est plus faible que la liaison correspondante dans le méthane.

• La première étape du mécanisme est la dissociation de Cl_2 sous l'effet de la lumière :

$$\text{Amorçage} \qquad :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \xrightarrow{h\nu} 2\,:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}\cdot \qquad \Delta H° = +243 \text{ kJ mol}^{-1}$$

• En prenant pour modèle les étapes de propagation de la chloration du méthane, il est aisé de formuler des étapes analogues s'appliquant à l'éthane. Dans l'étape 1, un atome de chlore arrache un hydrogène :

$$\text{Étape 1 de la propagation} \qquad CH_3\overset{\curvearrowright}{CH_2}{-}\overset{\curvearrowright}{H} + \cdot\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \longrightarrow CH_3CH_2\cdot + H{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}:$$

$$\Delta H° = 422 - 431 = -9 \text{ kJ mol}^{-1}$$

• Dans l'étape 2, le radical éthyle qui a été formé lors de l'étape 1 arrache un atome de chlore de Cl_2 :

$$\text{Étape 2 de la propagation} \qquad CH_3CH_2\cdot + :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \longrightarrow CH_3CH_2{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: + \cdot\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}:$$

$$\Delta H° = 243 - 351 = -108 \text{ kJ mol}^{-1}$$

On aura remarqué que la somme des valeurs des $\Delta H°$ des deux étapes de propagation correspond au $\Delta H°$ de la réaction globale. Ceci est logique, puisque la sommation des espèces présentes dans les deux étapes de propagation permet de simplifier tant les radicaux éthyle que les atomes de chlore, bref fournit l'équation stœchiométrique de la réaction globale.

• Enfin, les étapes de terminaison peuvent être formulées comme suit :

$$\text{Terminaison} \qquad :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}\cdot + \cdot\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \longrightarrow Cl_2 \qquad \Delta H° = -243 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$CH_3CH_2\cdot + \cdot\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \longrightarrow CH_3CH_2\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}: \qquad \Delta H° = -351 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$CH_3CH_2\cdot + \cdot CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_3 \qquad \Delta H° = -368 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Un des problèmes pratiques de la chloration du méthane est le contrôle de la sélectivité dans l'obtention des produits. Comme on l'a déjà signalé, la réaction ne s'arrête pas au stade de la formation du chlorométhane, mais évolue jusqu'à la formation de di-, tri- et tétrachlorométhane par substitutions successives. Une solution simple, pour remédier à ce problème, consiste à introduire le méthane en large excès dans le mélange réactionnel. Dans de telles conditions expérimentales, l'atome de chlore,

c'est-à-dire l'espèce réactionnelle, est à tout moment entouré par bien plus de molécules de méthane que de molécules du produit (CH_3Cl). Ainsi, les chances présentées à un $Cl\cdot$ de rencontrer CH_3Cl pour en faire, en fin de compte, CH_2Cl_2 sont fortement diminuées, ce qui permet d'assurer une bonne sélectivité dans la formation du produit.

Exercice 3-5

Essayez par vous-même

Écrire l'équation globale correspondant à la chloration du chlorométhane aboutissant à la formation de dichlorométhane, CH_2Cl_2. Préciser en outre les étapes de propagation du mécanisme de cette réaction. (**Attention :** Écrire chaque étape de ce mécanisme séparément et de manière détaillée. S'assurer d'inclure les structures de Lewis complètes de toutes les espèces ainsi que toutes les flèches voulues pour indiquer le mouvement des électrons.)

En résumé, le chlore transforme le méthane en chlorométhane. La réaction obéit à un mécanisme au cours duquel de la chaleur ou de la lumière amène un petit nombre de molécules de chlore (Cl_2) à subir une homolyse en atomes de chlore (amorçage). Ces derniers induisent et entretiennent une séquence radicalaire en chaîne consistant en deux étapes (propagation) : (1) l'arrachement d'un hydrogène, ce qui engendre un radical méthyle ainsi que HCl et (2) la transformation de $CH_3\cdot$ par Cl_2 en CH_3Cl, ce qui régénère $Cl\cdot$. La chaîne est interrompue par diverses combinaisons de radicaux et d'atomes libres. Les variations d'enthalpie des diverses étapes individuelles se calculent en comparant les énergies des liaisons qui sont rompues à celles des liaisons qui sont formées.

3-5 Autres halogénations radicalaires du méthane

Le fluor et le brome, mais pas l'iode, réagissent de la même manière, à savoir selon un mécanisme par radicaux libres, avec le méthane, pour engendrer les halogénométhanes correspondants. Les énergies de dissociation de X_2 (X = F, Br, I) sont plus faibles que pour Cl_2, ce qui permet d'amorcer aisément la chaîne radicalaire (Tableau 3.4).

Tableau 3-4 Valeurs des $\Delta H°$ relatives aux halogènes à l'état élémentaire

Halogène	$DH°$ (kJ mol^{-1})
F_2	155
Cl_2	243
Br_2	193
I_2	151

Le fluor est le plus réactionnel, l'iode l'est le moins

Comparons les enthalpies de la première étape de propagation pour les différentes halogénations du méthane (tableau 3.5). Dans le cas du fluor, cette réaction est exothermique à raison de –126 kJ mol^{-1}. Nous avons déjà vu que, avec le chlore, la même réaction était légèrement endothermique ; avec le brome, elle l'est encore plus. Et finalement, avec l'iode atomique, on observe autant d'endothermicité que le fluor montrait d'exothermicité. Cette importante atténuation tout au long de la série est due à la force décroissante de la liaison de l'halogénure d'hydrogène en passant du fluor à l'iode (voir tableau 3.1). Le fait qu'un atome de fluor réalise une liaison forte avec l'hydrogène est démontré par sa réactivité lors de l'arrachement dudit hydrogène. Le fluor est plus réactionnel que le chlore, ce dernier est plus réactionnel que le brome, tandis que l'halogène le moins réactif est l'iode.

Le contraste entre le fluor et l'iode se comprend bien en comparant les diagrammes d'énergie potentielle relatifs aux arrachements respectifs d'hydrogène à partir du méthane (figure 3.8). La réaction fortement exothermique du fluor est caractérisée par une barrière d'activation négligeable. Qui plus est, dans son état de transition, l'atome de fluor est relativement éloigné de l'hydrogène qui est

Tableau 3-5 Enthalpies des étapes de propagation dans l'halogénation du méthane (kJ mol^{-1})

Réaction	F	Cl	Br	I
$:\ddot{X}\cdot + CH_4 \longrightarrow \cdot CH_3 + H\ddot{X}:$	–126	+8	+75	+142
$\cdot CH_3 + X_2 \longrightarrow CH_3\ddot{X}: + :\ddot{X}\cdot$	–305	–113	–105	–88
$CH_4 + X_2 \longrightarrow CH_3\ddot{X}: + H\ddot{X}:$	–431	–105	–30	+54

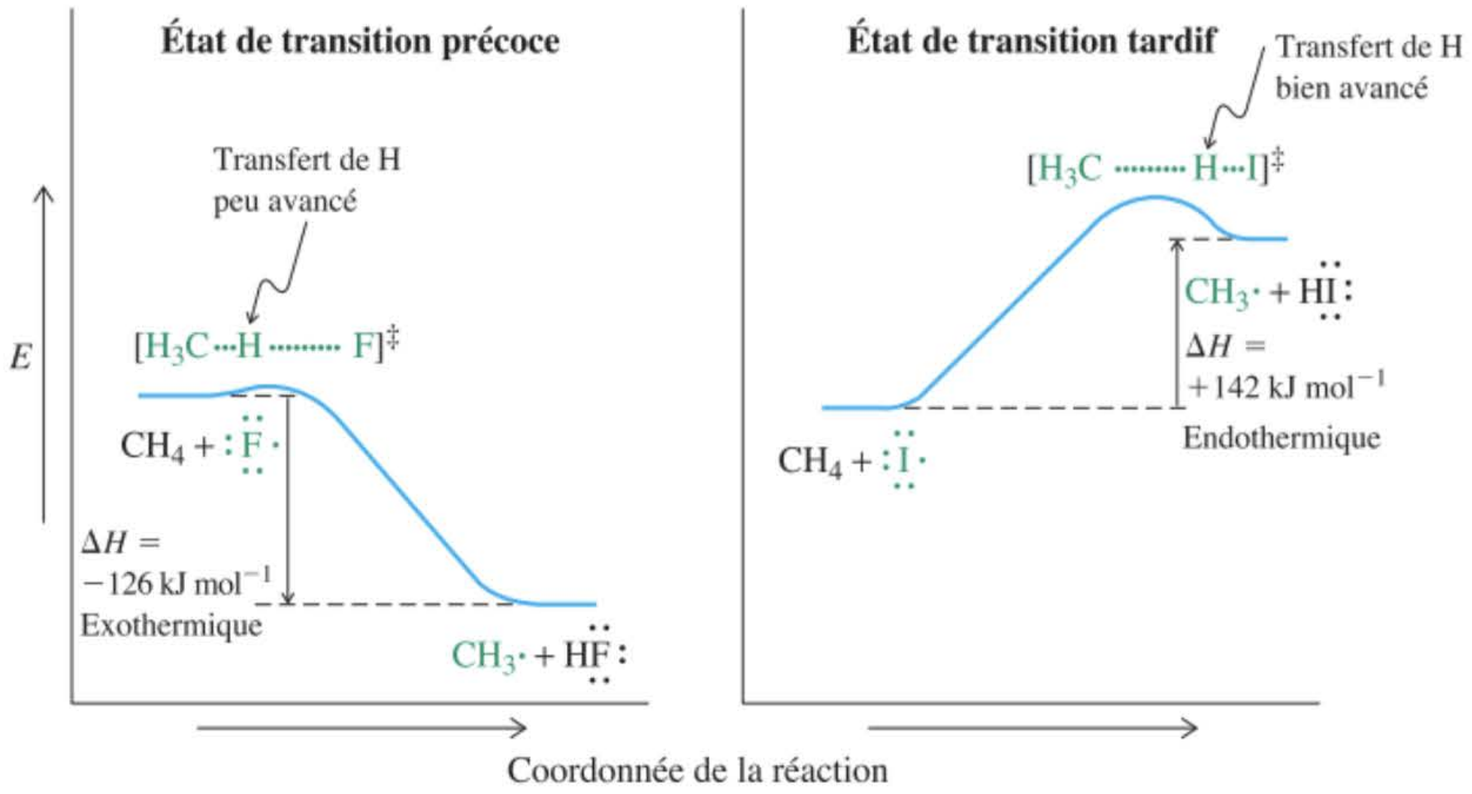


Figure 3-8 Diagrammes d'énergie potentielle : (*à gauche*) la réaction d'un atome de fluor avec CH_4, un processus exothermique caractérisé par un état de transition précoce ; et (*à droite*) la réaction d'un atome d'iode avec CH_4, une transformation endothermique caractérisée par un état de transition tardif. Ces deux profils énergétiques obéissent donc bien au postulat de Hammond.

Réactivités relatives de X· lors des arrachements d'hydrogène

$F\cdot > Cl\cdot > Br\cdot > I\cdot$

Réactivité décroissante

en train d'être transféré, et la distance H–CH_3 est à peine plus grande que celle qui existe dans CH_4 lui-même. Pourquoi cela se passe-t-il ainsi ? Dans le cas présent, la liaison H–CH_3 tout à fait formée est de 126 kJ mol^{-1} plus faible que celle de H–F (tableau 3.1). Il suffit d'un léger shift du H vers le F· pour que la liaison entre ces deux atomes l'emporte sur celle qui retient l'hydrogène au carbone. Si on assimile la coordonnée de la réaction à une mesure du degré de déplacement de l'hydrogène du C vers F, l'état de transition est atteint *précocement* et ressemble beaucoup plus à l'aspect des réactifs mis en présence qu'à celui des produits. *Les* ***états de transition précoces*** *sont le plus souvent la caractéristique des processus exothermiques se déroulant rapidement.*

Par contre, la réaction de I· avec CH_4 affiche une E_a très élevée [aussi accusée que son endothermicité, à savoir +142 kJ mol^{-1} (cf. tableau 3.5)]. De ce fait, l'état de transition n'est pas atteint tant que la liaison H–C n'est pas quasiment totalement rompue et que la liaison H–I n'est presque totalement formée. Un tel état de transition est qualifié de *tardif.* Il apparaît manifestement plus tard dans le chemin réactionnel et sa structure est beaucoup plus ressemblante à celle des produits de la réaction, en l'occurrence $CH_3\cdot$ et HI. *Les* ***états de transition tardifs*** *sont souvent typiques des transformations endothermiques assez lentes.* L'ensemble de ces règles sont connues sous le nom de **postulat de Hammond***.

La deuxième étape de propagation est exothermique

Examinons à présent la seconde étape de propagation relative à chacune des halogénations reprises dans le tableau 3.5. Cette réaction est exothermique, quel que soit l'halogène impliqué. À nouveau, la réaction est plus rapide et plus exothermique avec le fluor. Les enthalpies combinées des deux étapes de la fluoration du méthane conduisent à un $\Delta H°$ valant –431 kJ mol^{-1}. La formation du chlorométhane est moins exothermique, et celle du bromométhane encore moins. Dans ce dernier cas, la nature assez endothermique de la première étape ($\Delta H° = +75$ kJ mol^{-1}) est à peine dépassée par l'enthalpie de la seconde ($\Delta H° = -105$ kJ mol^{-1}), ce qui se traduit par un gain d'énergie de seulement –30 kJ mol^{-1} pour la substitution dans son ensemble. Enfin, l'examen de la thermodynamique de l'iodation révèle la raison pour laquelle l'iode ne réagit pas avec le méthane pour fournir de l'iodométhane et de l'iodure d'hydrogène. La première étape est si coûteuse en énergie que même la seconde étape, quoique quelque peu exothermique, est incapable de déplacer l'équilibre de la réaction vers la formation des produits.

* Professeur George S. Hammond (1921–2005), Université de Georgetown, Washington, D.C.

Exercice 3-6

Lorsqu'on fait réagir du méthane avec un mélange équimoléculaire de chlore et de brome, on assiste uniquement à l'arrachement d'hydrogène par les atomes de chlore. Expliquer.

En résumé, le fluor, le chlore et le brome réagissent avec le méthane pour engendrer des halogénométhanes. Ces réactions se déroulent toutes les trois selon le mécanisme radicalaire en chaîne qui a été décrit pour la chloration. Lors de ces processus, la première étape de la propagation est toujours plus lente que la seconde. Elle devient de plus en plus exothermique et son énergie d'activation diminue lorsque le brome est remplacé par le chlore, puis par le fluor. Ceci rend compte des réactivités relatives des halogènes, le fluor étant le plus réactionnel. L'iodation du méthane est endothermique et ne se réalise pas. Les étapes des réactions fortement exothermiques sont souvent caractérisées par des états de transition précoces. Inversement, un état de transition tardif caractérise typiquement les étapes endothermiques.

3-6 La chloration des alcanes supérieurs : réactivité relative et sélectivité

Qu'advient-il lorsque d'autres alcanes sont soumis à l'halogénation par radicaux libres ? Doit-on s'attendre à une réactivité analogue à celle du méthane de la part des divers types de liaisons R–H, à savoir primaire, secondaire ou tertiaire ? Comme on l'a vu dans l'exercice 3.4, la monochloration de l'éthane fournit, comme produit, le chloroéthane.

La chloration de l'éthane



$$CH_3CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{\Delta \text{ ou } h\nu} \underset{\textbf{Chloroéthane}}{CH_3CH_2Cl} + HCl \qquad \Delta H^\circ = -117 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Cette réaction se déroule selon un mécanisme radicalaire en chaîne, analogue à celui qui est observé dans le cas du méthane. Comme dans le cas du méthane, il est impossible de faire la distinction entre les divers atomes d'hydrogène de l'éthane. Voilà pourquoi on n'observe qu'un seul produit de monochloration, à savoir le chloroéthane, quel que soit l'hydrogène qui a été arraché au départ, lors de la première étape de propagation.

Étapes de propagation dans le mécanisme de la chloration de l'éthane



$$CH_3CH_3 + :\ddot{\underset{\cdot}{Cl}}\cdot \longrightarrow CH_3CH_2\cdot + H\ddot{Cl}: \qquad \Delta H^\circ = -8 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$CH_3CH_2\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3CH_2\ddot{Cl}: + :\ddot{\underset{\cdot}{Cl}}\cdot \qquad \Delta H^\circ = -109 \text{ kJ mol}^{-1}$$

À quoi doit-on s'attendre pour l'homologue suivant, le propane ?

Les liaisons C–H secondaires sont plus réactionnelles que les primaires

Dans la molécule de propane, les huit atomes d'hydrogène se répartissent en deux catégories : six hydrogènes primaires et deux hydrogènes secondaires. Si les atomes de chlore étaient capables d'arracher et de remplacer les hydrogènes primaires et secondaires à des vitesses égales, on devrait s'attendre à obtenir, parmi les produits, trois fois plus de 1-chloropropane que de 2-chloropropane. Cette hypothèse se traduit par ce qu'on appelle le **rapport statistique des produits**, car elle provient du fait statistique que, dans le propane, il y a trois fois plus de sites primaires que de secondaires aptes à réagir. En d'autres mots, il est trois fois plus probable qu'un atome de chlore heurte un hydrogène primaire du propane, qui en contient six, plutôt qu'un hydrogène secondaire, dont il n'y a que deux exemplaires. D'autre part, les liaisons C–H secondaires sont plus faibles que les primaires (DH° = 412 contre 423 kJ mol^{-1}). L'enlèvement d'un hydrogène secondaire est, de ce fait, plus exo-

$CH_3CH_2CH_3$

Propane

Six hydrogènes primaires (en bleu)
Deux hydrogènes secondaires (en rouge)

Rapport 3 : 1

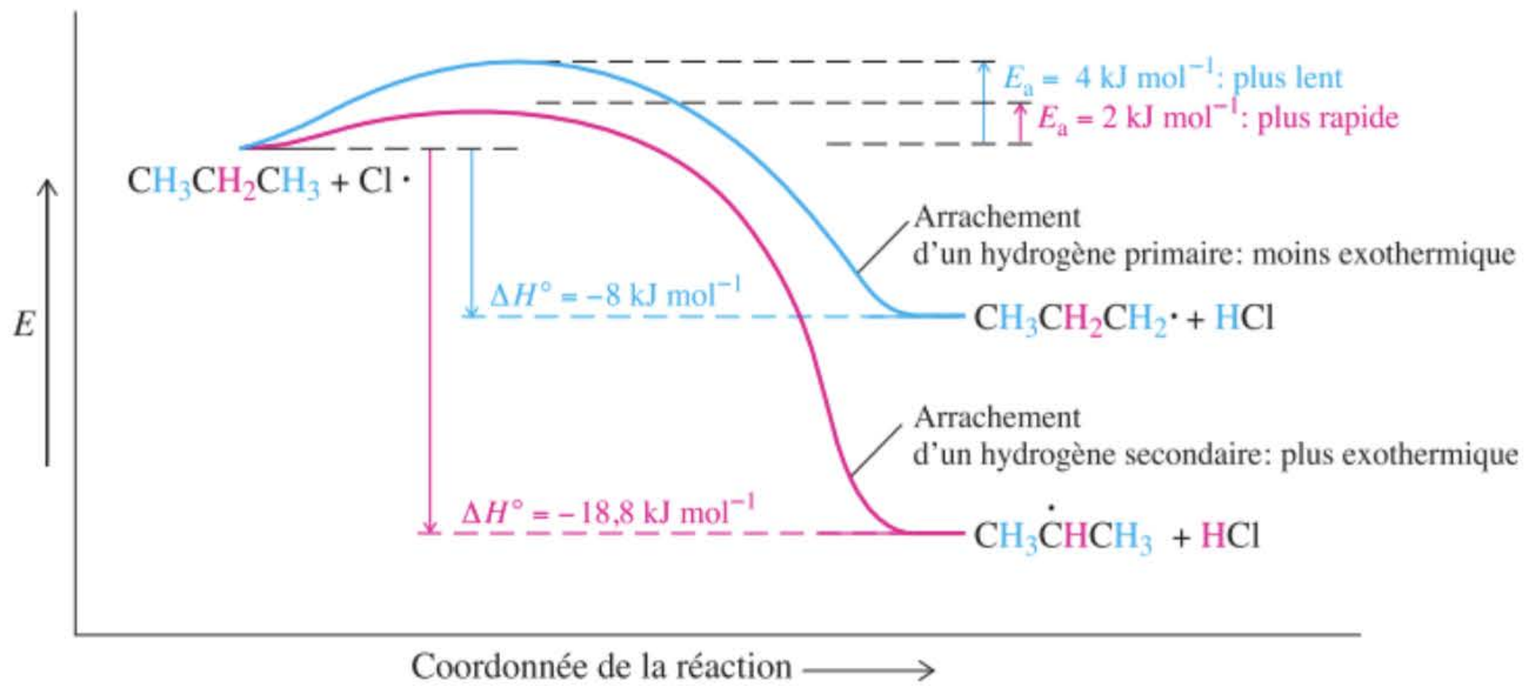


Figure 3-9 L'arrachement d'un hydrogène par un atome de chlore au niveau du carbone secondaire du propane est plus exothermique et plus rapide que l'arrachement au niveau d'un carbone primaire.

thermique et se réalise avec une barrière d'activation moins élevée (figure 3.9). On devrait donc s'attendre à ce que les hydrogènes secondaires réagissent plus vite, aboutissant ainsi à la formation de plus de 2-chloropropane que de 1-chloropropane. Qu'observe-t-on réellement ? À 25°C, le rapport expérimental 1-chloropropane : 2-chloropropane s'avère valoir 43 : 57. Ce résultat signifie que les paramètres tant statistiques qu'énergétiques (énergies des liaisons) conditionnent la proportion des produits formés.

La chloration du propane

$$Cl_2 + CH_3CH_2CH_3 \xrightarrow{h\nu} \underset{\text{1-Chloropropane}}{CH_3CH_2CH_2Cl} + \underset{\text{2-Chloropropane}}{CH_3\overset{\overset{Cl}{|}}{C}HCH_3} + HCl$$

Rapport statistique attendu	**3**	**:**	**1**
Rapport de réactivité attendu pour la liaison C–H	**moins**	**:**	**plus**
Rapport expérimental (25°C)	**43**	**:**	**57**

Il serait intéressant de pouvoir calculer la réactivité relative des hydrogènes secondaires et primaires lors de la chloration du propane et des alcanes en général, par extrapolation. Pour ce faire, nous devons tenir compte de la contribution statistique des hydrogènes du propane dans le rapport des produits. En d'autres termes, ce que nous cherchons à savoir est : dans quelle mesure *un* hydrogène primaire contribue-t-il au « 43 » du rapport expérimental et dans quelle mesure *un* hydrogène secondaire fait-il de même pour le « 57 » ? Pour résoudre ce problème, il suffit de diviser ces valeurs par les nombres respectifs d'hydrogrènes qui en sont la cause : 43 est divisé par 6 (≈7) et 57 par 2 (≈28).

$$\frac{\text{Réactivité relative d'un hydrogène secondaire}}{\text{Réactivité relative d'un hydrogène primaire}} = \frac{\left(\begin{array}{c}\text{rendement du produit}\\ \text{résultant de l'arrachement}\\ \text{d'un hydrogène secondaire}\end{array}\right) \Big/ \left(\begin{array}{c}\text{nombre d'hydrogènes}\\ \text{secondaires}\end{array}\right)}{\left(\begin{array}{c}\text{rendement du produit}\\ \text{résultant de l'arrachement}\\ \text{d'un hydrogène primaire}\end{array}\right) \Big/ \left(\begin{array}{c}\text{nombre d'hydrogènes}\\ \text{primaires}\end{array}\right)} = \frac{57/2}{43/6} \approx \frac{28}{7} = 4$$

En d'autres mots, chaque hydrogène secondaire du propane est, lors de la chloration à 25°C, environ quatre fois plus réactionnel qu'un hydrogène primaire. On dit que le chlore affiche une **sélectivité** de 4 : 1 à 25°C lors de l'arrachement des hydrogènes secondaires vis-à-vis des hydrogènes primaires.

Il serait tentant de conclure que, d'une manière générale, *tous* les hydrogènes secondaires sont quatre fois plus réactionnels que les primaires et ce, dans *toutes* les réactions radicalaires en chaîne. Cette prédiction est-elle exacte ? Malheureusement non. S'il est bien vrai que les liaisons C–H secondaires se dissocient habituellement plus rapidement que les liaisons C–H primaires, leur réactivité relative dépend très fortement de la nature du radical attaquant, X·, de la force de la liaison H–X qui en résulte ainsi que de la température. Ainsi, par exemple, la chloration du propane à 600°C fournit la distribution statistique des produits : grosso modo, trois fois plus de 1-chloropropane que de 2-chlo-

ropropane. À une telle température aussi élevée, pratiquement chaque collision entre un atome de chlore et n'importe quel hydrogène de la molécule de propane se produit avec suffisamment d'énergie pour donner lieu à une réaction effective. On dit de la chloration qu'elle est **non sélective** à cette température, car le rapport des produits est uniquement régi par des facteurs statistiques.

Exercice 3-7

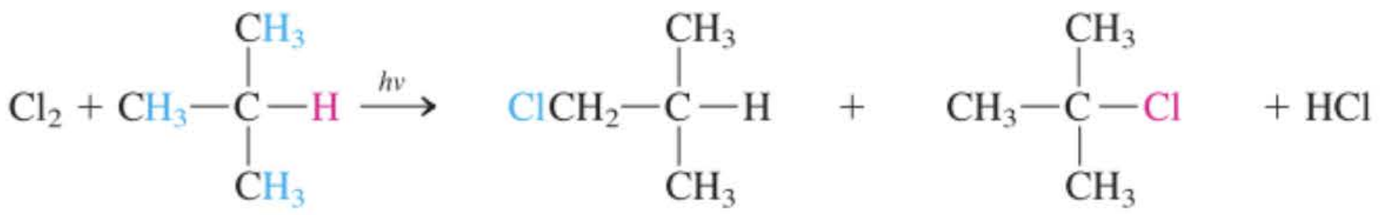
À quels produits doit-on s'attendre lors de la monochloration du butane ? Dans quel rapport se formeront-ils à 25°C ?

Les liaisons C–H tertiaires sont plus réactionnelles que les secondaires

Recherchons à présent la réactivité relative d'un hydrogène tertiaire lors de la chloration des alcanes. À cet effet, exposons le 2-méthylpropane, une molécule contenant un hydrogène tertiaire et neuf hydrogènes primaires, en présence de chlore, à 25°C, dans les conditions requises pour réaliser une chloration. Les deux produits qui en résultent, le 2-chloro-2-méthylpropane (chlorure de *tert*-butyle) et le 1-chloro-2-méthylpropane (chlorure d'isobutyle) sont formés dans les rapports relatifs de 36 % et 64 %, respectivement.

$(CH_3)_3CH$
2-Méthylpropane
Neuf hydrogènes primaires (en bleu)
Un hydrogène tertiaire (en rouge)
Rapport 9 : 1

La chloration du 2-méthylpropane



	64 %	36 %
	1-Chloro-2-méthylpropane (Chlorure d'isobutyle)	**2-Chloro-2-méthylpropane (Chlorure de *tert*-butyle)**
Rapport statistique attendu	**9**	**1**
Rapport de réactivité attendu pour la liaison C–H	**moins**	**plus**
Rapport expérimental (25°C)	**64**	**36**

On peut déterminer comme précédemment la réactivité des hydrogènes tertiaires par rapport aux primaires : il suffit d'associer le résultat expérimental (64 % de chloration primaire et 36 % de chloration tertiaire dans le cas du 2-méthylpropane) avec la présence statistique de neuf hydrogènes primaires et d'un atome d'hydrogène tertiaire dans l'alcane de départ. En divisant le pourcentage de population observée de chaque produit par le nombre d'hydrogènes qui ont contribué à sa formation, on obtient une estimation de la réactivité relative de ces types d'hydrogènes :

$$\frac{\text{Réactivité relative d'un hydrogène tertiaire}}{\text{Réactivité relative d'un hydrogène primaire}} = \frac{\left(\text{rendement en 2-chloro-2-méthylpropane}\right) \Big/ \left(\text{nombre d'hydrogènes tertiaires}\right)}{\left(\text{rendement en 1-chloro-2-méthylpropane}\right) \Big/ \left(\text{nombre d'hydrogènes primaires}\right)} = \frac{36/1}{64/9} \approx \frac{36}{7} \approx 5$$

Ainsi donc, les hydrogènes tertiaires sont des atomes environ cinq fois plus réactifs que les primaires. À nouveau, cette sélectivité diminue aux températures plus élevées. Néanmoins, on peut dire que, lors des chlorations à 25°C, les réactivités relatives des diverses liaisons C–H valent grosso modo

tertiaire : secondaire : primaire = 5 : 4 : 1

Augmentation de la réactivité de R-H

Ces résultats s'accordent bien avec l'ordre de réactivité évalué sur base des forces de liaisons : la liaison tertiaire C–H est plus faible que la liaison secondaire, et celle-ci est, à son tour, plus faible qu'une liaison primaire.

Exercice 3-8

Mise en pratique des concepts : établir les rapports des produits à partir des paramètres de sélectivité

Soit la monochloration du 2-méthylbutane. À combien de produits différents doit-on logiquement s'attendre ? Estimer les rendements respectifs de ces divers produits.

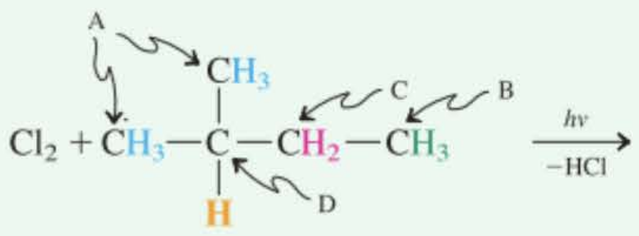
Stratégie

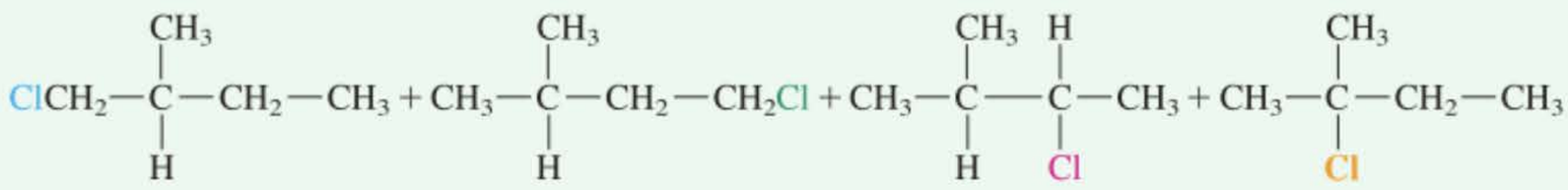
La première étape consiste à identifier tous les groupes non équivalents d'hydrogènes dans l'alcane de départ et à compter combien d'hydrogène il y a dans chaque groupe. Ceci vous indiquera à combien de produits différents il faudra s'attendre lors de cette réaction. Pour calculer le rendement *relatif* de chaque produit, il faut multiplier le nombre d'hydrogènes dans *l'alcane de départ* qui donne lieu au produit en question par la réactivité relative correspondant à ce type d'hydrogène (primaire, secondaire ou tertiaire). Pour obtenir le rendement absolu en pourcentage, on normalise à 100 % en divisant chaque rendement relatif par la somme des rendements de chacun des produits.

Solution

• Le 2-méthylbutane contient neuf hydrogènes primaires, deux hydrogènes secondaires et un hydrogène tertiaire. Ceci entraîne-t-il que l'on doive s'attendre à obtenir trois produits différents ? Dans le cas présent, la réponse est *non*, parce que les neuf hydrogènes primaires ne sont pas équivalents : on peut faire la distinction entre certains parmi ceux-ci. Il y a, de fait, deux groupes distincts d'hydrogènes primaires, comme le montre l'équation ci-dessous. La chloration de n'importe lequel des six hydrogènes du groupe A fournit le 1-chloro-2-méthylbutane, tandis que la réaction de n'importe lequel des trois du groupe B aboutit au 1-chloro-3-méthylbutane. C'est ainsi qu'au total quatre produits de structure différente sont possibles :

La chloration du 2-méthylbutane





1-Chloro-2-méthylbutane (Chloration en A)	1-Chloro-3-méthylbutane (Chloration en B)	2-Chloro-3-méthylbutane (Chloration en C)	2-Chloro-2-méthylbutane (Chloration en D)
Substitution au niveau des carbones primaires		Substitution au niveau du carbone secondaire	Substitution au niveau du carbone tertaire

• On effectue ensuite les calculs, comme cela a été décrit dans la **stratégie**, ce qui donne le tableau suivant :

Produit	Rendement relatif	Rendement absolu
1-Chloro-2-méthylbutane (A, six primaires)	6 × 1 = 6	6/22 = 0.27 = 27 %
1-Chloro-3-méthylbutane (B, trois primaires)	3 × 1 = 3	3/22 = 0.14 = 14 %
2-Chloro-3-méthylbutane (C, deux secondaires)	2 × 4 = 8	8/22 = 0.36 = 36 %
2-Chloro-2-méthylbutane (D, un tertiaire)	1 × 5 = 5	5/22 = 0.23 = 23 %
Somme des rendements relatifs des quatre produits	22	

Exercice 3-9

Exercice 3-9

Essayez par vous-même

Donner la formule des produits résultant de la monochloration du 3-méthylpentane à 25°C et préciser les quantités relatives auxquelles on peut s'attendre. (**Attention :** tenir scrupuleusement compte des nombres d'hydrogène de chaque type distinct dans l'*alcane de départ*.)

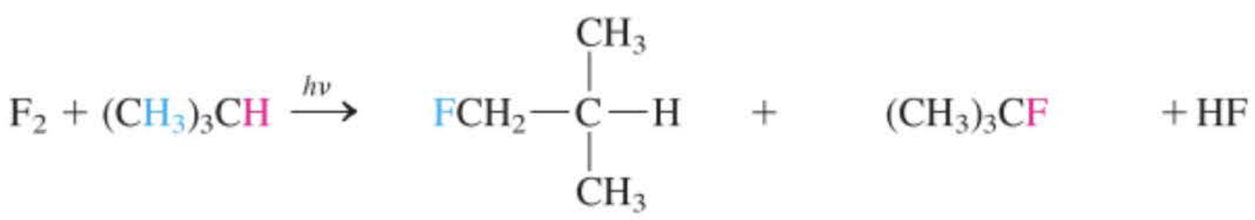
En résumé, la réactivité relative des hydrogènes primaires, secondaires et tertiaires suit la tendance attendue d'après la force relative de leurs liaisons C–H. Les rapports de réactivité relative peuvent être calculés en divisant la proportion des produits obtenus par leur contribution statistique. Ces rapports dépendent de la température, la sélectivité étant meilleure aux plus basses températures.

3-7 Sélectivité lors de l'halogénation radicalaire par le fluor ou le brome

Dans les halogénations des alcanes, quel est le comportement des halogènes autres que le chlore sur le plan de la sélectivité ? Le tableau 3.5 et la figure 3.8 montrent que c'est le fluor qui est l'halogène le plus réactionnel : l'arrachement d'un hydrogène est fortement exothermique et accuse une énergie d'activation négligeable. D'autre part, le brome est beaucoup moins réactionnel étant donné que la même étape est caractérisée par un ΔH° élevé et positif ainsi que par une barrière d'activation relativement élevée. Est-ce que ces différences entraînent des modifications dans la sélectivité lors de l'halogénation des alcanes ?

La réponse à cette question est fournie par les résultats des réactions du 2-méthylpropane avec le fluor et avec le brome. La monofluoration à 25°C engendre les deux produits possibles, dans un rapport très proche de celui auquel on doit s'attendre d'un point de vue statistique.

La fluoration du 2-méthylpropane



Rapport statistique attendu	**9**	**: 1**
Rapport de réactivité attendu pour la liaison C–H	**moins**	**: plus**
Rapport expérimental (25°C)	**86**	**: 14**

Le fluor donne ainsi lieu à une sélectivité très médiocre. Pourquoi ? Tout simplement parce que les états de transition des deux processus en compétition sont atteints très précocement et que leurs énergies et structures sont très similaires entre elles et vis-à-vis de celles des réactifs de départ (figure 3.10).

Par contre, *la bromation du même composé est hautement sélective,* donnant presque exclusivement naissance au bromure tertiaire. Les arrachements d'hydrogènes par le brome font intervenir des états de transition *tardifs* dans lesquels la rupture de la liaison C–H et la formation de la liaison H–Br sont déjà bien avancées. C'est pourquoi leurs structures et énergies reflètent respectivement celles des produits radicalaires qui en résultent. De ce fait, les barrières d'activation relatives à la réaction du brome avec des hydrogènes primaires ou tertiaires différeront, respectivement, quasi autant que l'écart

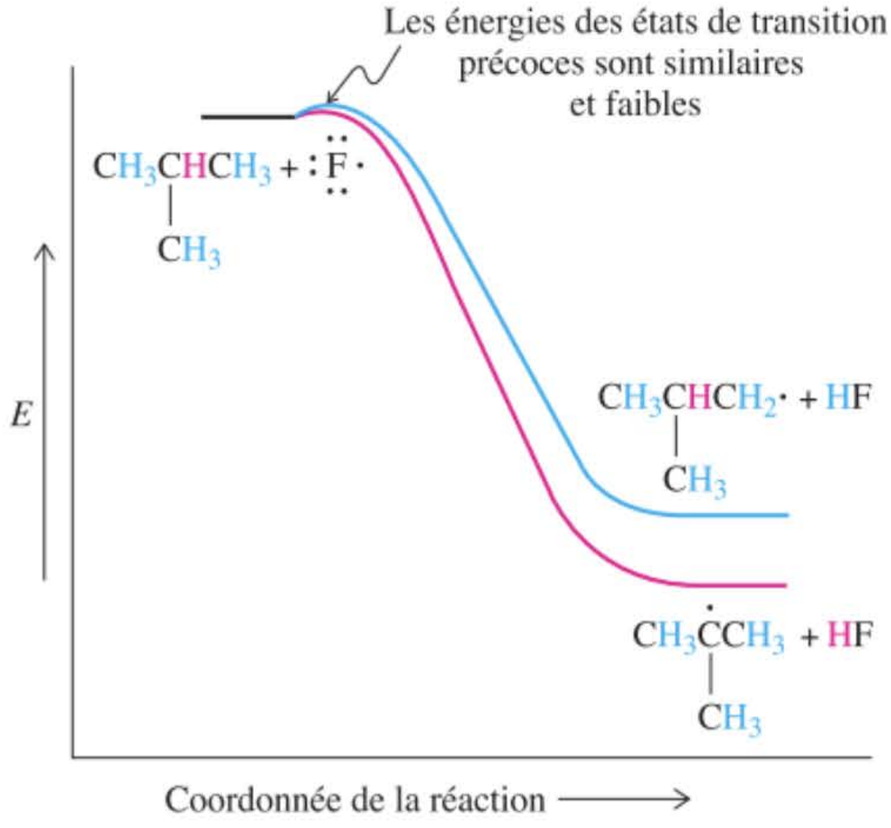


Figure 3-10 Diagramme d'énergie potentielle relatif à l'arrachement d'un hydrogène primaire ou tertiaire du 2-méthylpropane par un atome de fluor. Les énergies des états de transition précoces sont respectivement quasi identiques et à peine supérieures à celles des réactifs mis en œuvre (en l'occurrence, les deux valeurs des E_a sont proches de zéro), ce qui se traduit par une sélectivité médiocre.

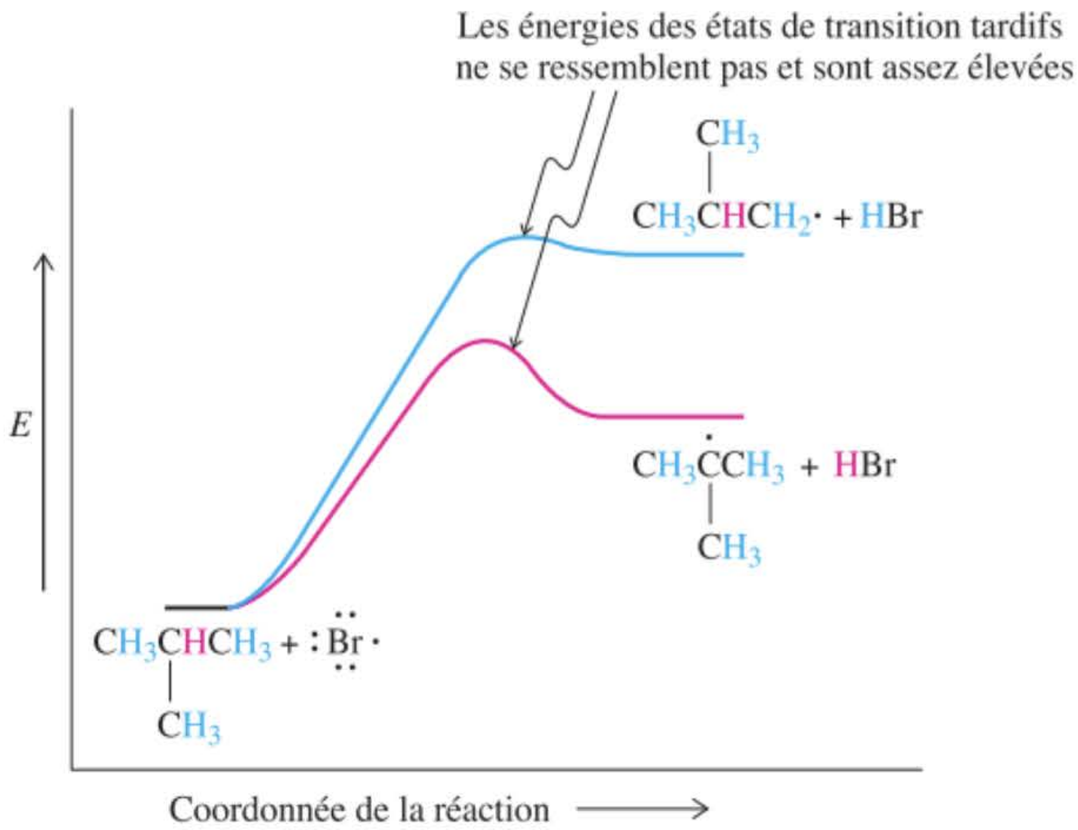


Figure 3-11 Diagramme d'énergie potentielle relatif à l'arrachement d'un hydrogène primaire ou tertiaire du 2-méthylpropane par un atome de brome. Les deux états de transition tardifs accusent des énergies non identiques, ce qui reflète la différence d'énergie qui existe entre les radicaux primaires et tertiaires qui en résultent respectivement, aboutissant ensuite aux produits avec une sélectivité accrue.

de stabilité qui existe entre des radicaux primaires et tertiaires (figure 3.11) : c'est cette différence qui justifie la très grande sélectivité que l'on observe (plus de 1 700 : 1 !)

La bromation du 2-méthylpropane

$$Br_2 + (CH_3)_3CH \xrightarrow{h\nu} \underset{\substack{>99\% \\ \textbf{2-Bromo-2-méthylpropane} \\ \textbf{(Bromure de \textit{tert}-butyle)}}}{(CH_3)_3CBr} + \underset{\substack{<1\% \\ \textbf{1-Bromo-2-méthylpropane} \\ \textbf{(Bromure d'isobutyle)}}}{BrCH_2-\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}-H} + HBr$$

En résumé, dans les réactions de substitutions radicalaires, tout accroissement de la réactivité va de pair avec une diminution de la sélectivité. Les halogènes les plus réactionnels, tels le fluor et le chlore, présentent, vis-à-vis des divers types de liaisons C–H, un pouvoir discriminatif bien moindre que le brome qui est moins réactionnel (tableau 3.6).

3-8 Particularités de synthèse dans les halogénations par radicaux libres

L'halogénation permet de transformer des alcanes non fonctionnels en dérivés fonctionnalisés, en l'occurence des halogénoalcanes, lesquels pourront se prêter à diverses réactions, comme on le verra bientôt.

Quels critères doit-on prendre en considération lorsqu'on imagine d'halogéner un alcane avec succès et de manière rentable ? La sélectivité, la commodité, l'efficience et le coût des réactifs ainsi que des considérations de chimie verte (encadré 3.1).

Les fluorations ne sont pas intéressantes pour diverses raisons. Le fluor est relativement cher, il est corrosif et, ce qui est peut-être pire, est quasiment non sélectif avec une réactivité au caractère dangereux. À l'autre bout de l'échelle, les iodations par radicaux libres ne donnent rien parce que les paramètres thermodynamiques sont défavorables.

Tableau 3-6 Réactivités relatives des quatre types de liaisons C-H des alcanes au cours des halogénations

Liaison C–H	F · (25°C, gaz)	Cl · (25°C, gaz)	Br · (150°C, gaz)
CH3–H	0,5	0,004	0,002
RCH2–Ha	1	1	1
R2CH–H	1,2	4	80
R3C–H	1,4	5	1 700

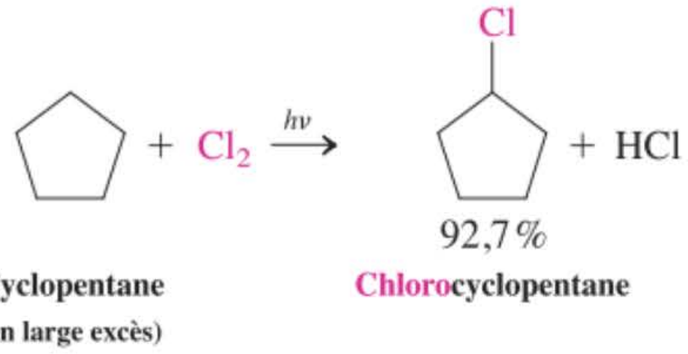
[a] Pour chaque halogène, les réactivités avec les quatre types de liaisons C–H des alcanes ont été normalisées par rapport à la réactivité de la liaison C–H primaire.

Par ailleurs, les chlorations sont importantes, en particulier dans l'industrie, tout simplement parce que le chlore est bon marché. (Le chlore est obtenu presque exclusivement par l'électrolyse du chlorure de sodium, le sel de table.) L'inconvénient lié à l'emploi du chlore comme agent d'halogénation réside dans la sélectivité relativement faible du processus, qui fournit des mélanges d'isomères qui sont très difficiles à séparer. On contourne parfois ce problème en mettant en réaction un alcane qui ne contient qu'un seul type d'hydrogène. Ce substrat donnera naissance à seulement un produit, du moins au début. Le cyclopentane en est un exemple.



Une batterie de piles au mercure dans le cadre de l'électrolyse de solutions aqueuses de chlorure de sodium en vue de produire du chlore. Lors de ce processus, le chlore gazeux est libéré à l'anode (électrode positive) qui est en graphite, tandis que du sodium apparait à la cathode (électrode négative) à base de mercure. Le sodium s'y dissout en formant un amalgame, lequel est amené dans un autre récipient en vue de réagir avec de l'eau pour former de l'hydrogène et de l'hydroxyde de sodium. Ces trois produits (Cl_2, H_2 et NaOH) sont largement utilisés dans l'industrie chimique.

La chloration d'une molécule qui ne contient qu'un seul type d'hydrogène



Cyclopentane (en large excès)

Chlorocyclopentane

En vue de minimiser la polyhalogénation, le chlore est engagé comme réactif limitant (paragraphe 3.4). Même dans ces cas, une substitution multiple peut compliquer le résultat de la réaction. Cependant, comme les produits plus chlorés présentent habituellement des points d'ébullition plus élevés, on peut les séparer par distillation.

Exercice 3-10

Mise en pratique des concepts : comment évaluer l'utilité d'une synthèse

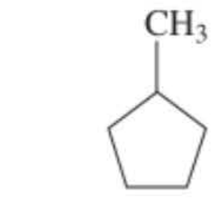
Selon vous, la monochloration du méthylcyclopentane (voir dans la marge) est-elle une réaction utile du point de vue de la synthèse ?

Stratégie

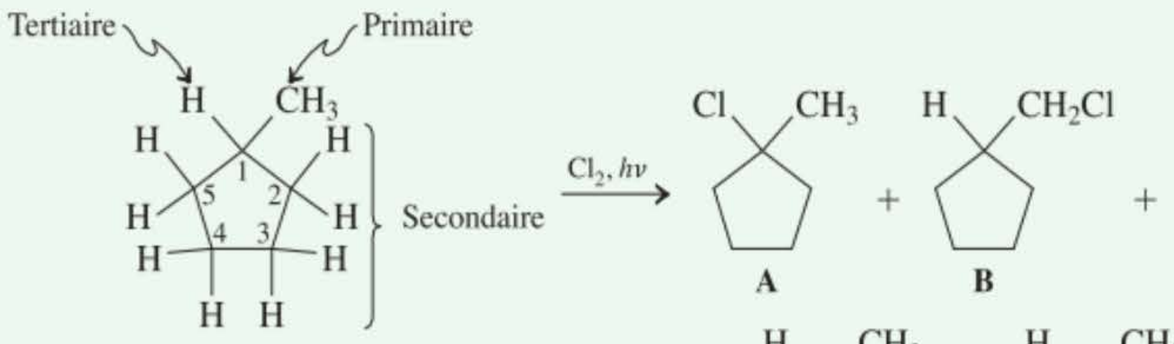
Pour être utile en synthèse, une réaction doit mener à un produit unique, avec une forte sélectivité et avec un bon rendement. Est-ce le cas ici ? Le composé de départ contient 12 atomes d'hydrogène. Considérons les produits issus du remplacement de chacun des ces hydrogènes par du chlore. Sont-ils tous les mêmes ou diffèrent-ils par leur structure ? Si plus d'un se forme, il faut alors estimer leurs proportions relatives.

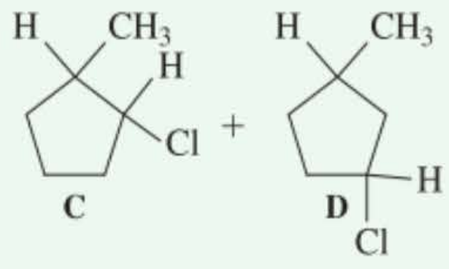
Solution

Les 12 hydrogènes de la molécule se répartissent en trois primaires (ceux du groupe CH_3), un tertiaire (en C1) et huit secondaires (de C2 à C5). De surcroît, les huit hydrogènes secondaires sont divisés en deux groupes, quatre sur C_2 et C_5 et quatre sur C_3 et C_4. Dès lors, plusieurs produits isomères résulteront de la monochloration. La seule éventualité pour que cette réaction soit utile en synthèse est que l'un de ces isomères se forme avec un rendement nettement supérieur aux autres.



Méthylcyclopentane

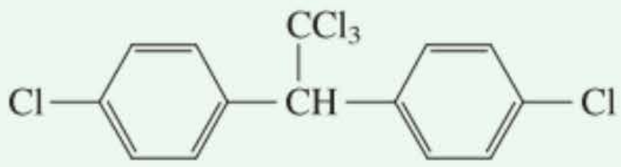




En se rappelant les réactivités relatives des hydrogènes lors de la chloration (tertiaire = 5, secondaire = 4 et primaire = 1), il est évident que chacun des produits ci-dessus se formera en quantité appréciable. En multipliant le nombre d'hydrogènes de chaque groupe, dans la structure de départ, par la réactivité relative qui y correspond, on trouve que les rapports effectifs de A, B, C et D seront 5 (1 × 5) : 3 (3 × 1) : 16 (4 × 4) : 16 (4 × 4). Une telle réaction ne serait donc *pas* utile d'un point de vue synthétique !

ENCADRÉ 3-2

Chloration, Chloral, et DDT



1,1,1-Trichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthane (DDT, pour "*di*chloro*di*phényl*tri*chloroéthane")

La chloration de l'éthanol en vue de produire du trichloroacétaldéhyde, CCl_3CHO, a été décrite pour la première fois en 1832. Cette même molécule hydratée est couramment appelée *chloral* et manifeste des propriétés hypnotiques puissantes, d'où son sobriquet : *knockout drops**. Le chloral est également une plaque tournante dans la synthèse du DDT, qui fut synthétisé pour la première fois en 1874 et pour lequel Paul Mueller* mit en évidence, en 1939, les puissantes propriétés insecticides.

L'emploi du DDT pour éradiquer les maladies causées par les insectes a permis de sauver des centaines de millions de vies au cours du demi-siècle passé, en particulier en annihilant le moustique *Anopheles* qui est le vecteur principal du parasite occasionnant le paludisme. Le paludisme concerne des centaines de millions de personnes dans le monde ; chaque année, 2 millions d'enfants en meurent, souvent avant l'âge de 5 ans. Bien que la toxicité de cette substance soit faible vis-à-vis des êtres humains (la dose létale pour un homme se situant aux alentours de 500 mg par kg de poids corporel), il appert que le DDT soit très résistant en ce qui concerne sa biodégradation. Son accumulation dans la chaîne alimentaire fait de cette molécule une substance à risque pour les oiseaux et les poissons : c'est pourquoi, son usage a été interdit depuis 1972 par la « U.S. Environmental Protection Agency ».

Cependant, en raison de sa remarquable efficacité pour traiter le paludisme, 13 pays dans lesquels cette maladie représente un problème majeur emploient encore toujours le DDT, mais de manière très contrôlée.



Coquilles d'œufs endommagées en raison de fortes concentrations de résidus de pesticides.

* N.d.tr. : littéralement, *gouttes qui vous mettent K.-O.*
* Dr Paul Mueller (1899-1965), J. R. Geigy Co., Bâle, Suisse. Prix Nobel de physiologie et de médecine 1948.

Exercice 3-11

Essayez par vous-même

Selon vous, la monochloration ou la monobromation du 2,3-diméthylbutane est-elle un processus intéressant en tant que synthèse?

En raison de sa plus grande sélectivité et parce qu'il est liquide, le brome constitue fréquemment le réactif de choix pour halogéner à petite échelle un alcane, au niveau du laboratoire de recherche. L'halogénation s'effectue sur le carbone le plus substitué, même dans les situations défavorables sur le plan statistique. Les chlorométhanes (CCl_4, $CHCl_3$, CH_2Cl_2) sont des solvants typiques employés dans ces réactions de bromation, parce qu'ils sont quasiment inertes vis-à-vis du brome.

En résumé, malgré qu'il soit plus cher, le brome constitue le réactif de choix pour réaliser des halogénations sélectives par radicaux libres. Les chlorations aboutissent à des produits divers, problème qui peut être minimisé en mettant en jeu des alcanes qui ne possèdent qu'un type unique d'hydrogène, lesquels alcanes sont soumis à l'action de chlore en défaut.

3-9 L'action des composés chlorés de synthèse sur la couche d'ozone stratosphérique

Nous avons vu comment l'homolyse des liaisons pouvait être provoquée par de la chaleur ou de la lumière. De tels évènements chimiques peuvent se produire à grande échelle dans la nature et sont à l'origine de conséquences importantes pour l'environnement. Nous allons examiner dans ce paragraphe un exemple de chimie faisant intervenir des radicaux dont l'effet, crucial pour notre existence, continuera certainement à se manifester au cours des cinquante prochaines années.

La couche d'ozone protège la surface de la Terre vis-à-vis des rayonnements ultraviolets de haute énergie

L'atmosphère terrestre se compose de plusieurs couches distinctes. La couche la plus voisine est la troposphère : c'est dans cette région, qui peut s'étendre jusqu'à 15 km d'altitude, que se créent les conditions météorologiques. Au-dessus de la troposphère se trouve la stratosphère dont l'épaisseur atteint quelque 50 km. S'il est vrai que la densité de la stratosphère est bien trop faible pour entretenir la vie sur Terre, il se fait toutefois que la stratosphère est la partie de l'atmosphère où se situe la **couche d'ozone**, dont le rôle est crucial pour que la vie puisse se maintenir sur notre planète (figure 3.12). Dans la stratosphère, l'ozone (O_3) et l'oxygène moléculaire ordinaire (O_2) s'interconvertissent selon un processus équilibré sous l'action du rayonnement ultraviolet en provenance du Soleil.

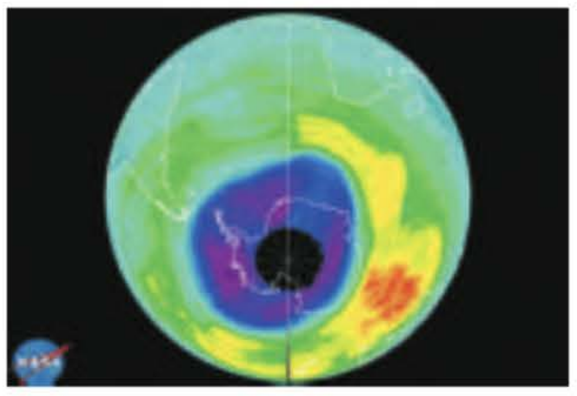
Interconversion de l'ozone et de l'oxygène moléculaire dans la stratosphère

$$O_2 \xrightarrow{h\nu} 2 \cdot \ddot{O} \cdot$$

$$O_2 + \cdot \ddot{O} \cdot \longrightarrow \underset{\text{Ozone}}{O_3}$$

$$O_3 \xrightarrow{h\nu} O_2 + \cdot \ddot{O} \cdot$$

Les deux premières réactions indiquent que le rayonnement solaire, très énergétique, scinde O_2 en atomes d'oxygène, lesquels peuvent se combiner avec d'autres molécules de O_2 pour produire de l'ozone, un gaz bleuté dont l'odeur forte et pénétrante est très caractéristique. Occasionnellement, on peut détecter de l'ozone à proximité des installations électriques à haute tension, dans lesquelles des décharges provoquent la transformation de O_2 en O_3. Dans les zones urbaines, il apparaît du dioxyde d'azote (NO_2) à la suite de l'oxydation de monoxyde d'azote (NO), lequel résulte des combustions à haute température. Le dioxyde d'azote, à son tour, est scindé par la lumière solaire et les atomes d'oxygène ainsi libérés produisent O_3 dans les couches inférieures de l'atmosphère.



Une représentation colorisée des couches supérieures de l'atmosphère au niveau de l'Antarctique, montrant (en bleu foncé) une région où la concentration de l'ozone est tombée de 35 % en dessous de sa valeur normale. L'étendue de ce "trou d'ozone" semble s'être stabilisée au cours de ces dernières années. (30 millions de kilomètres carrés de 2000 à 2006, 27 millions en 2008). Ce trou d'ozone correspond au double de la surface de l'Antarctique et s'étend suffisamment pour représenter un danger pour les populations vivant en Amérique du Sud.

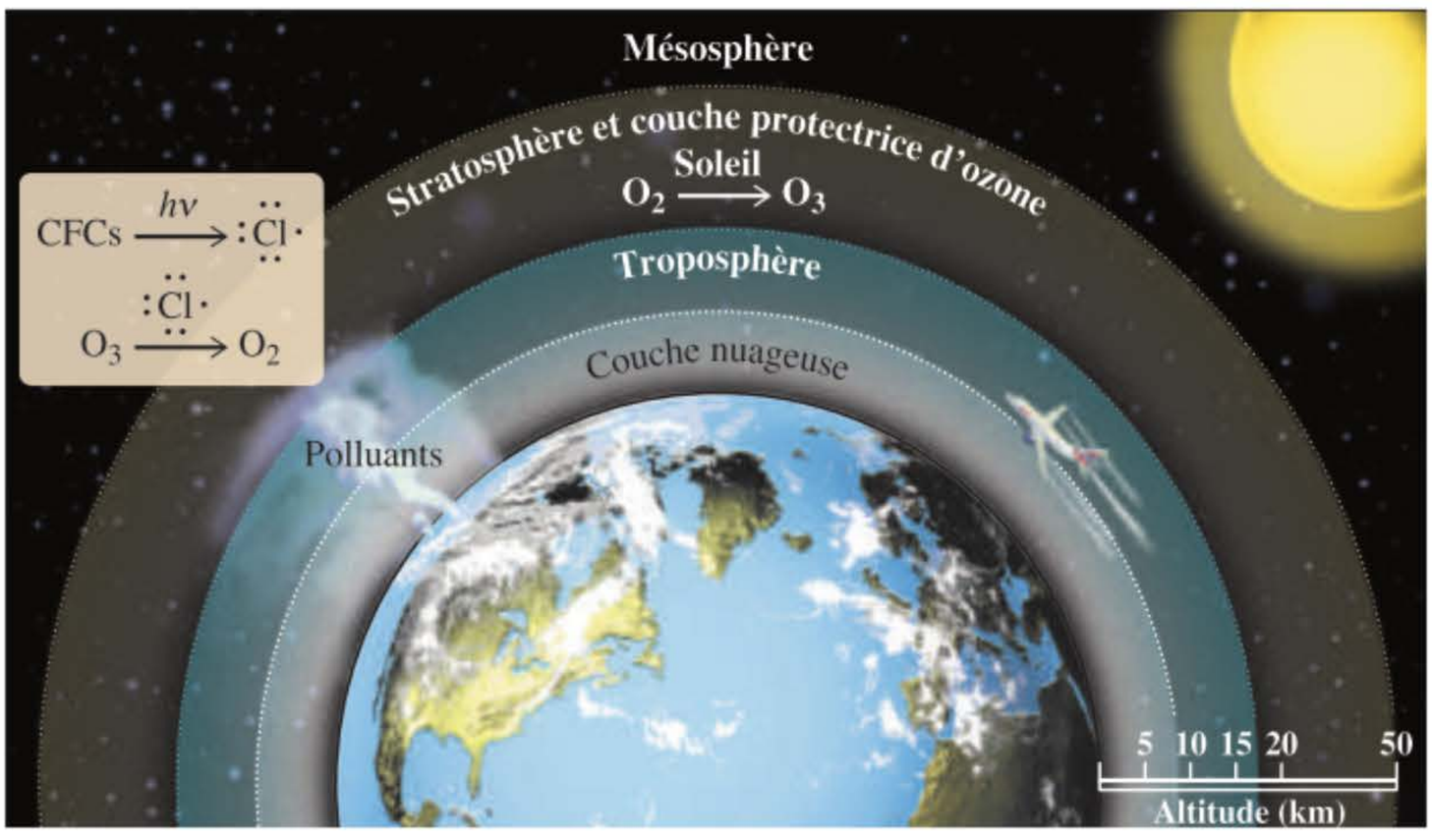


Figure 3-12 Les produits chimiques qui détruisent l'ozone proviennent de la Terre et atteignent la stratosphère.

La présence d'ozone comme gaz polluant de l'air près du sol provoque de graves irritations au niveau des muqueuses respiratoires et des yeux. Par contre, dans la haute atmosphère, la troisième réaction présentée ci-dessus a lieu, en l'occurrence la conversion de l'ozone en oxygène moléculaire grâce à l'absorption de lumière UV dont la longueur d'onde se situe entre 200 et 300 nm. Or les rayonnements de ces longueurs d'onde sont capables de détruire les molécules complexes dont sont constitués les êtres vivants. L'ozone sert donc de filtre atmosphérique naturel, empêchant jusqu'à 99 % de ces rayonnements néfastes d'atteindre la surface terrestre et protégeant ainsi la vie terrestre de tout dommage.

Les chlorofluorocarbures libèrent des atomes de chlore sous l'effet d'un rayonnement ultraviolet

CFC courants

$CFCl_3$

CFC-11 (Fréon 11)

CF_2Cl_2

CFC-12 (Fréon 12)

$CFCl_2CF_2Cl$

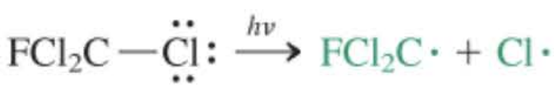
CFC-113 (Fréon 113)

Les **chlorofluorocarbures** (**CFC**), ou **Fréons**, sont des alcanes dans lesquels tous les hydrogènes ont été remplacés par du fluor et du chlore. En général, ces chlorofluorocarbures sont des gaz thermiquement stables, pratiquement inodores et dénués de toxicité. Parmi leurs nombreuses applications industrielles, c'est l'emploi comme agent frigorigène qui prédomine car ces composés absorbent de grandes quantités de chaleur lors de leur vaporisation. Par compression, les CFC gazeux sont liquéfiés puis ceux-ci s'écoulent au travers des serpentins des réfrigérateurs, congélateurs et autres climatiseurs. À cet endroit, le liquide absorbe la chaleur de l'environnement extérieur et s'évapore. Le gaz revient alors dans le compresseur où il est à nouveau liquéfié et le cycle recommence.

Les CFC constituent un exemple d'une classe de composés organiques de synthèse dont la société moderne fait un large usage à cause de leur efficacité. Pourquoi, dès lors, les nations du monde ont-elles, avec une unanimité sans précédent, accepté d'en supprimer totalement l'usage ? Cette décision remarquable date de la fin des années soixante, lorsque des chimistes tels que Johnston, Crutzen, Rowland et Molina* mettaient en exergue l'existence de mécanismes radicalaires capables de transformer diverses sortes de composés, dont les CFC, en espèces susceptibles de détruire par des réactions l'ozone de la stratosphère terrestre (figure 3.12).

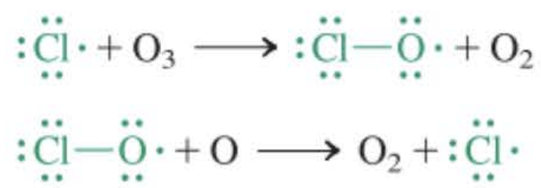
Sous l'effet du rayonnement ultraviolet, les liaisons C–Cl assez faibles des molécules de CFC subissent une rupture homolytique aboutissant à la formation d'atomes de chlore.

Étape d'amorçage : Le fréon 11 est dissocié par le Soleil :



Les atomes de chlore, à leur tour, réagissent de manière efficace avec l'ozone selon une séquence radicalaire en chaîne.

Étapes de propagation : L'ozone est décomposé selon une réaction radicalaire en chaîne :



Le résultat global de ces deux étapes est la conversion d'une molécule d'ozone et d'un atome d'oxygène en deux molécules d'oxygène ordinaire. Comme dans tous les autres processus radicalaires en chaîne dont il a été question dans ce chapitre, à nouveau l'espèce réactive qui est consommée dans une des étapes de propagation () est régénérée dans l'autre. En conséquence, une faible concentration d'atomes de chlore est capable de détruire de nombreuses molécules d'ozone. Un tel processus a-t-il réellement lieu dans l'atmosphère ?

---

* Professeur Harold S. Johnston (né en 1920), Université de Californie à Berkeley; Professeur Paul Crutzen (né en 1933), Institut Max Planck, Mainz, Allemagne, prix Nobel de chimie 1995; Professeur F. Sherwood Rowland (né en 1927), Université de Californie à Irvine, prix Nobel de chimie 1995; Professeur Mario Molina (né en 1943), Massachusetts Institute of Technology, prix Nobel de chimie 1995.

La teneur en ozone de la stratosphère a diminué d'environ 6 % depuis 1978

Depuis que des mesures de la composition atmosphérique ont été effectuées pour la première fois, on constate que la teneur en ozone de la stratosphère a diminué. Cette diminution est saisonnière et est plus marquée en hiver. La latitude importe également beaucoup : dès 1978, une importante déplétion de la couche d'ozone était signalée au-dessus de l'Antarctique. Des mesures par satellite ont permis de confirmer que la teneur totale en ozone était tombée en 1987 dans cette zone atmosphérique à moins de la moitié de sa valeur habituelle. Depuis 1995, à chaque printemps, plus de 85 % de l'ozone stratosphérique est détruit au-dessus de l'Antarctique. À certains endroits, il n'y a plus du tout d'ozone. En octobre 2000, un « trou d'ozone » grand comme 2,5 fois l'Europe s'étendait jusqu'en Amérique du Sud. Cette constatation poussa les autorités chiliennes à alerter la population de Punta Arenas et de la Terre de Feu. Ces personnes furent prévenues du risque de brûlure cutanée encouru en cas d'une exposition au Soleil durant plus de 7 minutes. En novembre 2001, au nord du cercle arctique, la quantité d'ozone avait baissé à moins de 40 % de la normale. Il semble que ce soit la formation des nuages stratosphériques – qui n'est possible que grâce au froid extrême des régions polaires – qui déclenche selon des réactions en chaîne assez complexes l'apparition du trou d'ozone par l'entremise d'atomes d'halogènes.

La réduction de la teneur en ozone au-dessus des régions tempérées de l'hémisphère Nord avoisine classiquement 3 %, ce qui correspond à la moyenne mondiale mais on enregistre une déplétion de 6 % sous 40° de latitude Nord au cours des mois d'hiver. Des études épidémiologiques laissent entrevoir qu'une réduction de la densité d'ozone atmosphérique de 1 % pourrait augmenter de 1 à 3 % le risque de cancers cutanés. C'est pourquoi, des efforts considérables ont été entrepris pour identifier les causes responsables de la déplétion en ozone. Sont-ce les CFC ? Les sources naturelles du chlore atmosphérique ou d'autres substances interviendraient-elles également de manière notoire ?

Les réponses à ces questions ont été obtenues grâce aux résultats d'observations systématiques réalisées à l'aide de satellites entre 1987 et 1994 : le monoxyde de chlore (ClO), qui est le composé-clef dans la réaction en chaîne de destruction de l'ozone (cf. supra), grimpe jusqu'à 500 fois sa teneur normale au niveau du trou d'ozone de l'Antarctique, où la concentration en O_3 est la plus faible. En outre, ce monoxyde de chlore et au moins 75 % du chlore atmosphérique proviennent des CFC. Cette corrélation a pu être prouvée du fait qu'on retrouve également dans la stratosphère des concentrations analogues de fluorure d'hydrogène gazeux (HF). Ni HF ni aucun autre composé fluoré gazeux ne se rencontre à l'état naturel ou n'est produit par des processus chimiques naturels sur (ou à l'intérieur de) la planète. Par contre, il est bien connu que la décomposition des CFC en présence d'hydrocarbures produit HF dans l'atmosphère. Par rapport aux CFC, des sources naturelles de chlore en provenance d'éruptions volcaniques ou de geysers ne semblent pas enrichir la stratosphère de manière significative en cet élément. Par contre, les aérosols volcaniques contribuent indirectement à la déplétion de la couche d'ozone, en interférant avec les processus chimiques qui transforment le chlore stratosphérique en composés moins réactifs.

Dans le monde entier, on cherche à obtenir des substituts des CFC

Le Protocole de Montréal relatif aux substances qui sont à l'origine d'une déplétion de la couche d'ozone a été signé en 1987 et exigeait, déjà pour l'année 1998, une réduction de 50 % de la consommation de CFC. Le constat de plus en plus alarmant de la déplétion de l'ozone aboutit à des amendements en 1990 puis en 1992, mettant en définitive un point final à la production de chlorofluorocarbures. Le 31 décembre 1995, en pratique plus aucun CFC ne pouvait être produit dans le monde industrialisé. Entre-temps, des hydrochlorofluorocarbures (HCFC) ainsi que des hydrofluorocarbures (HFC) ont été obtenus afin de remplacer les CFC dans leurs applications industrielles. Les HCFC sont plus réactifs chimiquement que les CFC et sont donc beaucoup plus enclins à se décomposer à de plus faibles altitudes dans l'atmosphère. Ils menacent donc moins l'ozone stratosphérique puisqu'une proportion moindre de molécules survit le temps nécessaire pour pouvoir diffuser jusque dans les couches supérieures de l'atmosphère. Typiquement, le HFC-134a a remplacé le CFC-12 dans les compresseurs des réfrigérateurs et des climatiseurs des automobiles. Les HCFC-22 et -141b ont remplacé le CFC-11 dans les procédés de fabrication des mousses isolantes.

Les hydrofluorocarbures se sont avérés être inoffensifs vis-à-vis de la couche d'ozone. Par contre, les hydrochlorofluorocarbures restent susceptibles de porter atteinte à l'ozone et on prévoit de supprimer leur usage au plus tard en 2030. De gros efforts sont consentis pour remplacer tous les HCFC par des HFC. Il est à espérer que cette attitude mondiale aboutira à un arrêt définitif de la déplétion de la couche d'ozone dans un proche avenir. On pourra alors s'attendre à une restauration de la teneur normale en ozone au cours du siècle à venir.

Substituts de CFC
CH_2FCF_3
HFC-134a
$CHClF_2$
HCFC-22
$CHCl_2CF_3$
HCFC-123
CH_3CCl_2F
HCFC-141b
CH_3CClF_2
HCFC-142b

3-10 La combustion mise à profit pour évaluer les stabilités relatives des alcanes

Passons en revue ce que l'on a pu apprendre dans ce chapitre jusqu'ici. Il a d'abord été question de définir la force d'une liaison comme étant l'énergie qu'il faut fournir pour que s'y réalise l'homolyse aboutissant aux radicaux ou atomes libres constitutifs. Quelques valeurs typiques ont ensuite été présentées dans les tableaux 3.1 et 3.2, accompagnées d'une explication focalisée sur les stabilités relatives des radicaux à propos desquelles intervient notablement l'importance variable du degré d'hyperconjugaison. À l'aide de ces informations, il a alors été possible de calculer les valeurs des ΔH° relatives aux diverses étapes du mécanisme de l'halogénation radicalaire. Ceci a permis de comprendre divers aspects de réactivité et de sélectivité afférents à ces réactions. Il est indéniable que la connaissance des valeurs des énergies de dissociation des liaisons apporte une aide précieuse dans l'analyse thermodynamique des transformations chimiques, aspect qui sera exploité maintes fois par la suite. Comment peut-on déterminer ces valeurs expérimentalement ?

Les chimistes évaluent les énergies des liaisons en commençant tout d'abord par établir les contenus calorifiques relatifs des molécules considérées comme un tout, c'est-à-dire en déterminant leurs positions relatives sur l'axe énergétique de nos diagrammes d'énergie potentielle. La réaction qui a été choisie à cette fin est l'oxydation complète (littéralement, « mise à feu ») ou **combustion**, réaction qui est commune à la plupart des substances organiques, au cours de laquelle tous les atomes de carbone sont transformés en CO_2 (gazeux) et tous les atomes d'hydrogène réapparaissent sous forme de H_2O (liquide).

Les produits qui résultent de la combustion des alcanes présentent tous deux un contenu énergétique extrêmement faible et, de ce fait, leur formation est associée à une valeur élevée et négative de ΔH°, apparaissant sous forme de chaleur libérée.

$$2\ C_nH_{2n+2} + (3n + 1)\ O_2 \longrightarrow 2n\ CO_2 + (2n + 2)\ H_2O + \text{chaleur}$$

La chaleur que libère une molécule en brûlant est appelée sa **chaleur de combustion,** ΔH°_{comb}. Un bon nombre de celles-ci ont été mesurées avec grande précision, ce qui permet, dès lors, de comparer les contenus énergétiques relatifs des molécules (alcanes et autres) soumises à la combustion (tableau 3.7). De telles comparaisons doivent tenir compte de l'état physique du composé soumis à la combustion (gaz, liquide, solide). Ainsi, par exemple, la différence qui existe entre les chaleurs de combustion de l'éthanol liquide et gazeux correspond à la chaleur de vaporisation de cette molécule, $\Delta H^\circ_{vap} = 40{,}6$ kJ mol^{-1}.

Il n'est pas surprenant que le ΔH°_{comb} des alcanes augmente au prorata de la longueur de la chaîne, tout simplement parce qu'en passant d'un homologue à l'autre de cette série il y a de plus en plus de carbones et d'hydrogènes à brûler. Par contre, des alcanes isomères contiennent le même nombre de carbones et d'hydrogènes et on pourrait s'attendre à ce que leurs combustions respectives présentent une exothermicité identique. Mais en réalité, ce n'est pas le cas.

Tableau 3-7 Chaleurs de combustion [kJ mol^{-1} et normalisées à 25°C] de divers composés organiques

Composé (état)	Nom	ΔH°_{comb}
CH_4 (gaz)	Méthane	−890,4
C_2H_6 (gaz)	Éthane	−1 559,8
$CH_3CH_2CH_3$ (gaz)	Propane	−2 220,0
$CH_3(CH_2)_2CH_3$ (gaz)	Butane	−2 876,1
$(CH_3)_3CH$ (gaz)	2-Méthylpropane	−2 867,7
$CH_3(CH_2)_3CH_3$ (gaz)	Pentane	−3 536,3
$CH_3(CH_2)_3CH_3$ (liquide)	Pentane	−3 509,5
$CH_3(CH_2)_4CH_3$ (gaz)	Hexane	−4 194,5
$CH_3(CH_2)_4CH_3$ (liquide)	Hexane	−4 163,1
 (liquide)	Cyclohexane	−3 920,0
CH_3CH_2OH (gaz)	Éthanol	−1 407,5
CH_3CH_2OH (liquide)	Éthanol	−1 366,9
$C_{12}H_{22}O_{11}$ (solide)	Sucre de canne (saccharose)	−5 640,9

N.B. : les produits qui résultent de la combustion sont le CO_2 (gaz) et H_2O (liquide).

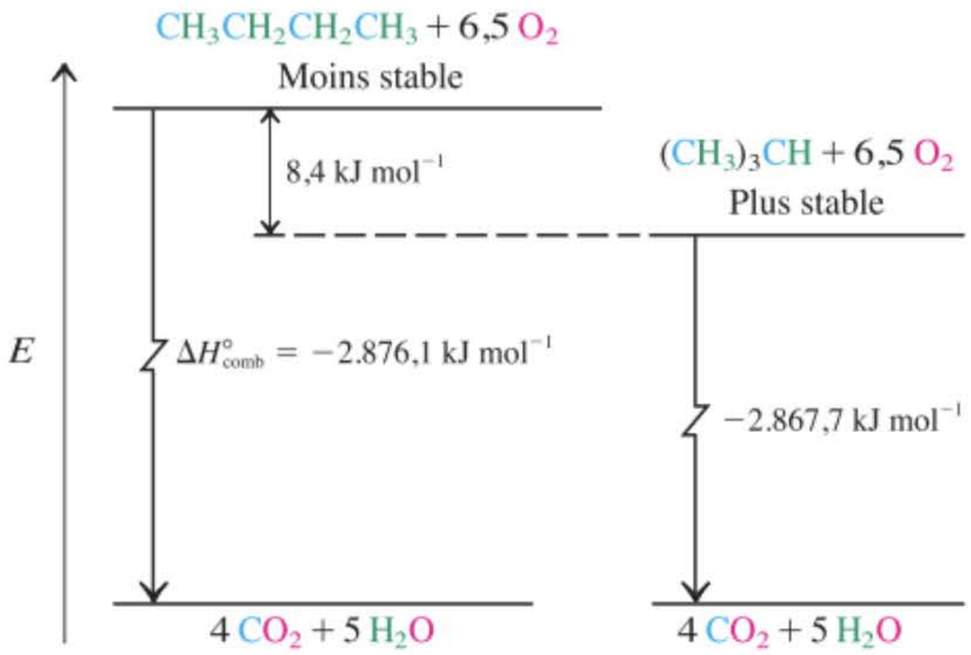


Figure 3-13 Le contenu énergétique du butane est supérieur à celui du 2-méthylpropane, comme le révèle la mesure de l'énergie libérée lors de la combustion. Le butane est de ce fait thermodynamiquement moins stable que son isomère.

Lorsqu'on compare les chaleurs de combustion d'alcanes isomères, on constate que leurs valeurs ne sont en général *pas* les mêmes. Considérons le butane et le 2-méthylpropane. À la combustion du butane correspond un ΔH°_{comb} de –2.876,1 kJ mol^{-1}, tandis que son isomère libère ΔH°_{comb} = –2.867,7 kJ mol^{-1}, soit 8,4 kJ mol^{-1} de moins (tableau 3.7). Cette observation indique que le contenu énergétique du 2-méthylpropane est *inférieur* à celui du butane étant donné que la combustion qui aboutit aux mêmes produits en qualité et en quantité libère moins d'énergie (figure 3.12). On dit du butane qu'il est *thermodynamiquement moins stable* que son isomère. L'exercice 3.12 révèle l'origine de cette différence d'énergie.

Exercice 3-12

La transformation thermique hypothétique du butane en 2-méthylpropane serait caractérisée par un ΔH° valant –8,4 kJ mol^{-1}. Quelle valeur obtenez-vous en vous basant sur les énergies de rupture des liaisons répertoriées dans le tableau 3.2 ? (Employer DH° = 372 kJ mol^{-1} pour la liaison méthyle-propyle du butane.)

En résumé, les chaleurs de combustion des alcanes et autres molécules organiques permettent d'estimer quantitativement leur contenu énergétique et, de ce fait, leurs stabilités relatives.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Les alcanes sont dépourvus de groupes fonctionnels, de sorte qu'ils ne se prêtent pas aux réactions nucléophiles ou électrophiles propres aux molécules fonctionnalisées. De fait, les alcanes sont pratiquement inertes. Il n'y a que dans des conditions assez particulières que ces composés subissent des ruptures de liaisons par voie homolytique, c'est-à-dire qu'on assiste à la formation de radicaux, lesquels sont des espèces réactives contenant un électron célibataire. Voici un autre cas où la *structure* d'une classe de composés conditionne leur *fonctionnalité*. Au contraire des processus hétérolytiques, qui impliquent normalement des mouvements de *paires* électroniques lors des formations et des ruptures des liaisons, la chimie homolytique repose sur la dissociation de liaisons covalentes de façon à créer des électrons non appairés c'est-à-dire *célibataires*, lesquels se combinent ensuite pour former de nouvelles liaisons.

S'il est bien vrai qu'en chimie organique les réactions radicalaires ne se rencontrent pas aussi fréquemment que celles qui caractérisent les groupes fonctionnels polaires, il n'empêche qu'elles jouent des rôles de toute première importance dans les secteurs biologiques, environnementaux et industriels. L'halogénation des alcanes, qui est le processus radicalaire au cours duquel de l'hydrogène est remplacé par un halogène, permet de créer un halogénoalcane, c'est-à-dire un alcane doté d'un groupe fonctionnel. L'examen attentif de ces halogénations nous donne accès à diverses caractéristiques que l'on retrouve dans la plupart des transformations : la manière d'obtenir des informations au sujet d'un mécanisme réactionnel à partir des observations expérimentales, la relation qui existe entre les aspects thermodynamiques et cinétiques, ainsi que des notions de réactivité et de sélectivité. Les produits de ces halogénations, les halogénoalcanes, seront les substrats qui serviront de point de départ pour réaliser une grande diversité de réactions, comme on le verra dans les chapitres 6 à 9.

Avant d'examiner les propriétés d'autres classes de composés, il est indispensable d'en savoir plus concernant les structures et, tout particulièrement, les formes géométriques des molécules organiques. Dans le chapitre 4, il sera question de molécules dont les atomes forment un cycle, tandis que le chapitre 5 décrira de nouvelles possibilités d'isomérie. Les concepts qui y seront présentés sont absolument indispensables pour pouvoir aborder par la suite l'étude systématique des réactions polaires propres aux halogénoalcanes et aux alcools.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

3.13. L'iodométhane réagit avec l'iodure d'hydrogène dans des conditions radicalaires ($h\nu$), ce qui fournit du méthane et de l'iode. L'équation globale de la réaction est :

$$CH_3I + HI \xrightarrow{h\nu} CH_4 + I_2$$

a. Écrire un mécanisme décrivant cette réaction avec les étapes d'amorçage, de propagation et au moins une étape de terminaison. Se référer aux valeurs des énergies des liaisons dans les tableaux 3.1 et 3.4.

SOLUTION

Étape 1. Commencer par proposer une étape d'**amorçage** probable. On se rappellera — voir par exemple le paragraphe 3.4 — que les étapes d'amorçage des réactions radicalaires impliquent la rupture de la liaison *la plus faible* dans les composés de départ. D'après les tableaux 3.1 et 3.4, il s'agit de la liaison carbone-iode dans CH_3I, avec $DH° = 238$ kJ mol^{-1}. Dès lors,

Étape d'amorçage

$$H_3C{-}I \xrightarrow{h\nu} H_3C\cdot + :\ddot{I}\cdot$$

Étape 2. En suivant à nouveau le modèle du paragraphe 3.4, proposer une étape de **propagation** au cours de laquelle l'une des espèces produites lors de l'étape d'amorçage réagit avec l'une des molécules présentée dans l'équation globale de la réaction. Essayer de concevoir cette étape de manière à ce que l'un de ses produits corresponde à une molécule qui est formée dans la réaction globale et que l'autre soit une espèce qui puisse donner lieu à une deuxième étape de propagation. Les possibilités sont

(i) $H_3C\cdot + HI \longrightarrow CH_4 + :\ddot{I}\cdot$

(ii) $H_3C\cdot + CH_3I \longrightarrow CH_4 + \cdot CH_2I$

(iii) $:\ddot{I}\cdot + HI \longrightarrow I_2 + H\cdot$

(iv) $:\ddot{I}\cdot + CH_3I \longrightarrow I_2 + \cdot CH_3$

Les étapes de propagation (i) et (ii) convertissent toutes deux un radical méthyle en méthane en arrachant un atome d'hydrogène à HI et CH_3I, respectivement. Les processus (iii) et (iv) correspondent à la capture d'un atome d'iode par un autre atome d'iode à partir soit de HI soit de CH_3I, ce qui fournit I_2. Ces quatre étapes de propagation transforment une molécule d'un réactif de départ en une molécule d'un produit de l'équation globale de la réaction. Comment choisir les étapes correctes ? *Examiner les produits radicalaires de chaque étape de propagation hypothétique. Les deux étapes correctes sont celles dont les produits radicalaires sont des réactifs l'une pour l'autre*. L'étape de propagation (i) consomme un radical méthyle et produit un atome d'iode. L'étape (iv) consomme un atome d'iode et produit un méthyle. C'est pourquoi, les étapes (i) et (iv) sont les étapes correctes du cycle de propagation.

Étapes de propagation

$$H_3C\cdot + HI \longrightarrow CH_4 + :\ddot{I}\cdot$$

$$:\ddot{I}\cdot + CH_3I \longrightarrow I_2 + \cdot CH_3$$

Vous pouvez vérifier cette réponse en additionnant membre à membre les deux équations et en contrôlant si le total correspond aux réactifs et produits de la réaction globale. C'est le cas : les radicaux se simplifient dans les deux membres des équations et il ne subsiste que les molécules voulues.

Étape 3. Enfin, la combinaison de *n'importe quelle paire de radicaux* aboutissant à une molécule constitue une étape de **terminaison** valable. Il y a trois possibilités :

$$2\ I\cdot \longrightarrow I_2$$

$$2\ H_3C\cdot \longrightarrow H_3C{-}CH_3 \quad \text{(éthane)}$$

$$H_3C\cdot + I\cdot \longrightarrow CH_3I$$

b. Calculer les variations d'enthalpie, $\Delta H°$, associées à la réaction globale ainsi qu'à chacune des étapes du mécanisme. Consulter à cet effet les tableaux 3.1, 3.2 et 3.4.

SOLUTION
Rompre une liaison exige un *apport* d'énergie, former une liaison correspond à la *libération* d'énergie et $\Delta H°$ = (entrée d'énergie) − (sortie d'énergie). Pour la réaction dans son ensemble, nous devons considérer les valeurs suivantes des énergies de liaisons :

$$\begin{array}{rccccc} & CH_3\text{—}I + H\text{—}I & \xrightarrow{h\nu} & CH_3\text{—}H + I\text{—}I \\ DH°: & 238 \quad 297 & & 439 \quad 151 \end{array}$$

La réponse est $\Delta H° = (238 + 297) - (439 + 151) = -55$ kJ mol^{-1}(voir également le tableau 3.5).

En ce qui concerne les étapes du mécanisme, le même principe doit être appliqué. À une exception près, les mêmes quatre valeurs de $DH°$ présentées ci-dessus suffisent pour effectuer les calculs car elles correspondent aux seules quatre liaisons qui sont soit formées soit rompues selon l'étape du mécanisme.

Étape d'amorçage : $\Delta H° = DH°$ (CH_3–I) = +238 kJ mol^{-1}
Étape de propagation (i) : $\Delta H° = DH°$ (H–I) – $DH°$ (CH_3–H) = −142 kJ mol^{-1}
Étape de propagation (iv) : $\Delta H° = DH°$ (CH_3–I) − $DH°$ (I–I) = +87 kJ mol^{-1}

On remarquera que la somme des valeurs des $\Delta H°$ relatifs aux deux étapes de propagation est égale au $\Delta H°$ de la réaction globale. *Ceci est toujours vrai.*

Étapes de terminaison : $\Delta H° = -DH°$ de la liaison formée ; –151 kJ mol^{-1} pour I_2, −238 kJ mol^{-1} pour CH_3I, et −377 kJ mol^{-1} pour la liaison C–C de l'éthane.

3.14. Réexaminer le processus dont il a été question dans l'exercice 3.6, à savoir la réaction entre le méthane et des quantités équimoléculaires de Cl_2 et de Br_2. Analyser le problème d'un point de vue mécanistique et prédire la nature des produits censés se former.

Avant de présenter la solution à ce problème, nous allons introduire une stratégie de résolution qui vous sera souvent fort utile, à savoir l'approche « QCIP ». Nous développerons cette approche en détail dans l'interlude qui suit le chapitre 11, mais nous l'appliquons dès maintenant pour en illustrer les caractéristiques. QCIP évoque les quatre étapes à prendre en considération pour résoudre un problème :

Que demande-t-on dans ce problème ? Avez-vous bien compris la question ?
Comment commencer à résoudre ce problème ? Quelle est la première étape à envisager ?
Quelle information est-elle nécessaire ? Devez-vous connaitre certaines données ou faut-il revoir certains concepts ?
Procéder de manière logique, étape par étape. Ne sautez *jamais* une étape !

Appliquons à présent cette stratégie au problème posé.

SOLUTION
Que demande-t-on dans ce problème ? Deux choses : vous devez écrire les étapes du mécanisme lié à la réaction considérée et décider de la nature du (ou des) produit(s) attendu(s).

Comment commencer ? Il faut commencer par les étapes de propagation, *parce que celles-ci décrivent la formation des produits.*

Quelle information faut-il ? Se référer à l'exercice 3.6 (et à sa solution dans l'appendice A) : il s'agit de l'halogénation radicalaire du méthane, dont il a été question dans les paragraphes 3.4 et 3.5. Des données issues des tableaux 3.1 et 3.3 et du texte seront également utiles.

Procéder étape par étape.

Amorçage
Cl_2, de même que Br_2, se dissocient en atomes sous l'action de la chaleur ou de la lumière. De ce fait, il y aura aussi bien des atomes de chlore que de brome dans le milieu réactionnel.

Étape de propagation 1
Bien que les atomes de chlore et de brome soient tous les deux *capables* de réagir avec le méthane, on note que la réaction du chlore est caractérisée par un $\Delta H° = +8$ kJ mol^{-1} et par $E_a = 17$ kJ mol^{-1} (paragraphe 3.4), alors que celle du brome a un $\Delta H° = +75$ kJ mol^{-1} et un $E_a = 80$-84 kJ mol^{-1} (paragraphe 3.5). La grande différence de E_a signifie que le chlore arrachera un atome d'hydrogène du méthane beaucoup plus

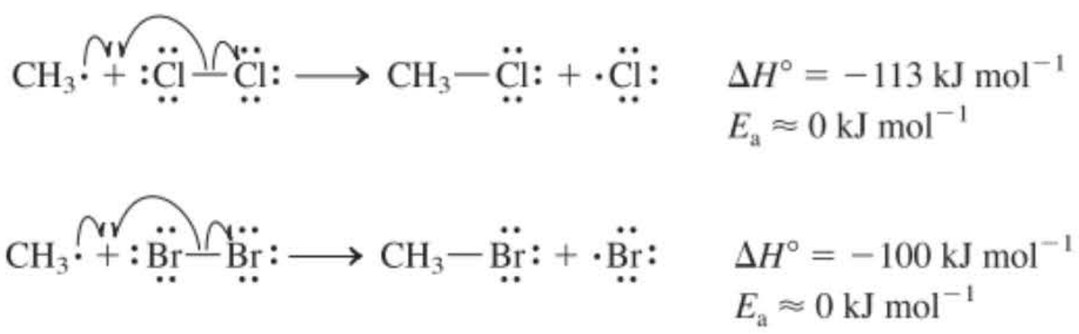
rapidement que le brome. Bref, en pratique, la seule première étape de propagation à prendre en considération est



Ceci signifie-t-il que seul CH_3-Cl se formera en guise de produit final ? Si vous vous précipitez sur cette conclusion, c'est que vous oubliez de procéder logiquement, étape par étape. Ne sautez *pas* les étapes, quelles qu'elles soient ! Vous avez en outre envisagé le problème de la mauvaise manière. Pourquoi ? Vous devez vous posez la question suivante : l'étape de propagation 1 inclut-elle la formation du produit final ? Non ! Les produits de cette étape sont HCl et un radical méthyle, mais pas CH_3–Cl. À ce stade, nous ne sommes pas encore en mesure de répondre à la question du produit final. Il faut *nécessairement* au préalable examiner l'étape de propagation 2. Et ici, les choses deviennent intéressantes.

Étape de propagation 2

L'étape de propagation 1 crée des radicaux méthyle. L'étape de propagation 2 est la réaction de ces radicaux méthyle avec l'halogène X_2 (X_2 = soit Cl_2, soit Br_2) pour créer un atome d'halogène ainsi que le produit final, CH_3–X (X = soit Cl, soit Br). Qu'avons-nous appris dans ce chapitre au sujet des réactions des radicaux méthyle avec ces halogènes ? Dans les paragraphes 3.4 et 3.5, on peut lire que

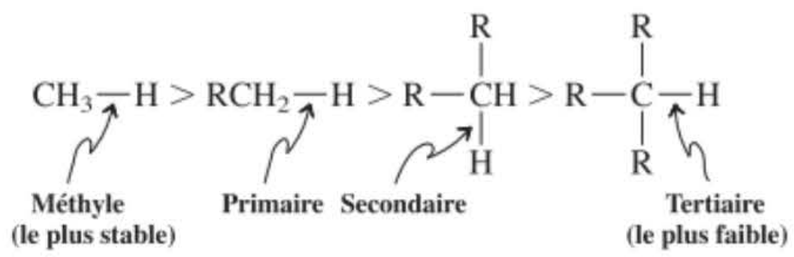


Soyez prudents ! Les radicaux méthyle, dès qu'ils sont formés, ont le choix d'attaquer *soit* Cl_2, *soit* Br_2, selon des réactions qui sont pratiquement tout aussi exothermiques et, chose plus importante, pratiquement aussi rapides puisque leurs énergies d'activation sont extrêmement basses ! C'est donc ici, lors de l'étape de propagation 2, que le choix de former CH_3–Cl ou CH_3–Br en guise de produit final se fait. Il se fait que cette étape de propagation se déroule à environ la même vitesse, selon que le radical méthyle réagisse avec le chlore ou le brome. Bref, on en arrive au résultat expérimental observé, à savoir que CH_3–Cl et CH_3–Br se forment *en quantités pratiquement égales*.

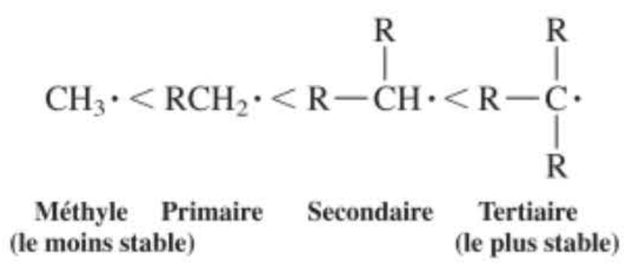
Cette issue, contraire à l'intuition, serait impossible à prévoir (ou à comprendre, eu égard aux faits expérimentaux) sans analyser les détails mécanistiques comme nous l'avons fait. On aura remarqué que tant CH_3–Cl que CH_3–Br dérivent de radicaux méthyle qui provenaient de la réaction du méthane avec *uniquement* des atomes de chlore (cf. l'étape de propagation 1). Pour plus de pratique avec des réactions radicalaires, voir les problèmes 24, 39 et 40.

Concepts importants

1. Le $\Delta H°$ pour **l'homolyse d'une liaison** est défini comme étant l'**énergie de dissociation** de ladite liaison, $DH°$. L'homolyse d'une liaison engendre des radicaux ou des atomes libres.
2. Les forces des liaisons C–H des alcanes diminuent selon la séquence :



parce que l'ordre de stabilité des radicaux alkyle correspondants est :



Cette dernière séquence trouve sa justification dans la stabilisation croissante par **hyperconjugaison**.

3. Les **catalyseurs** accélèrent l'établissement de l'équilibre entre les réactifs et les produits.

4. Les alcanes réagissent avec les halogènes (sauf l'iode) selon un **mécanisme en chaîne par radicaux libres** et sont transformés en halogénoalcanes. Le mécanisme comprend un **amorçage** qui crée un atome d'halogène, deux **étapes de propagation** ainsi que diverses **étapes de terminaison**.

5. Au cours de la première étape de propagation, qui est la plus lente des deux, un atome d'hydrogène de l'alcane est arraché et il en résulte un radical alkyle ainsi que HX. De ce fait, l'ordre de **réactivité** augmente de I_2 à F_2. L'ordre de **sélectivité** diminue selon la même séquence, de même lorsque la température s'élève.

6. Le **postulat de Hammond** stipule que les réactions rapides, exothermiques sont typiquement caractérisées par des **états de transition précoces,** lesquels présentent des structures similaires aux réactifs de départ. Par contre, les processus lents, endothermiques transitent d'ordinaire par des **états de transition tardifs** ressemblant fortement aux produits d'arrivée.

7. Le $\Delta H°$ d'une réaction peut se calculer à partir des valeurs des $DH°$ des liaisons impliquées au cours de celle-ci, comme suit :

$$\Delta H° = \Sigma\, DH°_{\text{liaisons rompues}} - \Sigma\, DH°_{\text{liaisons formées}}.$$

8. Le $\Delta H°$ relatif à une réaction d'halogénation radicalaire est égal à la somme des valeurs des $\Delta H°$ de chacune des étapes de propagation.

9. Les réactivités relatives des divers types de liaisons C–H des alcanes lors des halogénations peuvent être estimées à partir de considérations statistiques. Ces réactivités sont, grosso modo, constantes pour autant que les conditions opératoires soient identiques et se présentent selon la séquence :

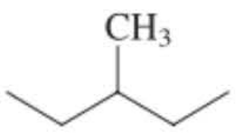
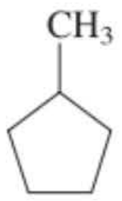
$$CH_4 \quad < \quad \underset{\text{primaire}}{CH} \quad < \quad \underset{\text{secondaire}}{CH} \quad < \quad \underset{\text{tertiaire}}{CH}$$

Les différences de réactivité entre ces types de liaisons CH sont les plus marquées lors des bromations, celles-ci étant donc les plus *sélectives*. La chloration est beaucoup moins sélective et la fluoration vraiment très peu.

10. Le $\Delta H°$ de la combustion d'un alcane est ce qu'on appelle la **chaleur de combustion**, $\Delta H°_{\text{comb}}$. Les chaleurs de combustion des composés isomères constituent une mesure expérimentale de leurs stabilités relatives.

Problèmes

15. Indiquer, parmi chacun des composés suivants, lesquels sont les hydrogènes primaires, secondaires et tertiaires.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_3$ **(b)** $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ **(c)**  **(d)** 

16. Nommer chacun des radicaux parmi les ensembles suivants de radicaux alkyle ; préciser si chacun de ceux-ci est primaire, secondaire ou tertiaire ; classer ceux-ci par ordre décroissant de stabilité ; et enfin, esquisser une représentation orbitalaire du radical le plus stable, en montrant l'(les) interaction(s) par hyperconjugaison.

(a) $CH_3CH_2\dot{C}HCH_3$ et $CH_3CH_2CH_2CH_2\cdot$

(b) $(CH_3CH_2)_2CHCH_2\cdot$ et $(CH_3CH_2)_2\dot{C}CH_3$

(c) $(CH_3)_2CH\dot{C}HCH_3$, $(CH_3)_2\dot{C}CH_2CH_3$, et $(CH_3)_2CHCH_2CH_2\cdot$

17. Écrire les formules d'autant de produits possibles qui, selon vous, résulteraient du craquage pyrolytique du propane. On supposera que le seul processus initial est la rupture de liaisons C–C.

18. Répondre à la question posée dans le problème 17 avec, pour produit de départ, **(a)** le butane et **(b)** le 2-méthylpropane. Mettre à profit les données du tableau 3.2 pour déterminer quelle est la liaison qui se rompra le plus probablement de manière homolytique et faire intervenir la rupture de cette liaison comme première étape.

19. Calculer les valeurs des $\Delta H°$ des réactions suivantes. **(a)** $H_2 + F_2 \rightarrow 2\ HF$;

(b) $H_2 + Cl_2 \longrightarrow 2\ HCl$; **(c)** $H_2 + Br_2 \longrightarrow 2\ HBr$; **(d)** $H_2 + I_2 \longrightarrow 2\ HI$;

(e) $(CH_3)_3CH + F_2 \longrightarrow (CH_3)_3CF + HF$; **(f)** $(CH_3)_3CH + Cl_2 \longrightarrow (CH_3)_3CCl + HCl$; **(g)** $(CH_3)_3CH + Br_2 \longrightarrow (CH_3)_3CBr + HBr$;
(h) $(CH_3)_3CH + I_2 \longrightarrow (CH_3)_3CI + HI$.

20. Pour chaque composé du problème 15, déterminer combien d'isomères de constitution peuvent se former à la suite d'une monohalogénation. (**Indication** : dans chaque molécule, identifier les groupes d'hydrogènes qui résident dans des environnements qui diffèrent par leur structure.)

21. **(a)** En se servant des informations données dans les paragraphes 3.6 et 3.7, écrire les produits qui résulteront de la monochloration radicalaire (1) du pentane et (2) du 3-méthylpentane. **(b)** Dans chaque cas, estimer le rapport des produits monochlorés isomères qui devraient se former à 25°C. **(c)** En se servant des valeurs des énergies de liaison répertoriées dans le tableau 3.1, déterminer les $\Delta H°$ des étapes de propagation relatives à la chloration en C-3 du 3-méthylpentane. Quelle est la valeur du $\Delta H°$ global de cette réaction ?

22. Écrire de manière détaillée le mécanisme de la monobromation du méthane. Ne pas oublier les étapes d'amorçage, de propagation et de terminaison.

23. Esquissez des diagrammes énergie potentielle/coordonnée de la réaction relatifs aux deux étapes de propagation de la monobromation du méthane (problème 22).

24. Écrire un mécanisme pour la bromation par radicaux libres du benzène, C_6H_6 (pour la structure de cet hydrocarbure, voir paragraphe 2.3). Faire état d'étapes de propagation analogues à celles proposées dans l'halogénation des alcanes, dans les paragraphes 3.4 à 3.6. Calculer les valeurs de $\Delta H°$ pour chaque étape et pour la réaction dans son ensemble. Que peut-on conclure par comparaison avec les valeurs thermodynamiques associées à la bromation d'autres hydrocarbures ? Données : $DH°$ (C_6H_5-H) = 468 kJ mol^{-1} ; $DH°$ (C_6H_5-Br) = 339 kJ mol^{-1}. Se reporter à la note **Attention** de l'exercice 3.5.

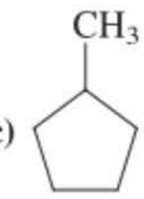
25. Esquissez des diagrammes énergie potentielle/coordonnée de la réaction relatifs aux deux étapes de propagation de la monobromation du benzène (problème 24).

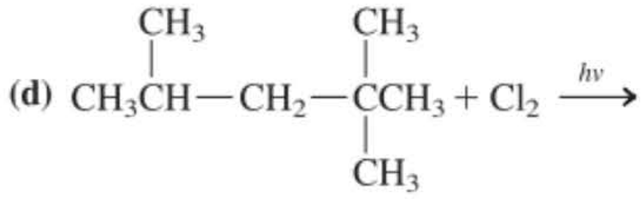
26. Identifier chacun des diagrammes que vous avez esquissés au problème 25 comme présentant un état de transition précoce ou tardif.

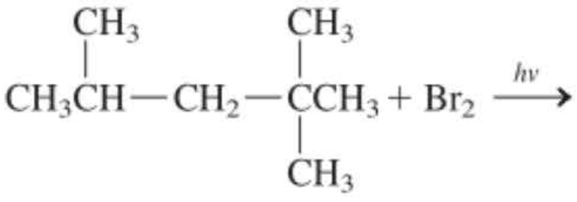
27. Écrire le (ou les) produit(s) organique(s) majoritaire(s), (là où il sied) pour chacune des réactions suivantes.

(a) $CH_3CH_3 + I_2 \xrightarrow{\Delta}$

(b) $CH_3CH_2CH_3 + F_2 \longrightarrow$

(c)  $+ Br_2 \xrightarrow{\Delta}$

(d) 

(e) 

28. Calculer les rapports des produits dans chacune des réactions du problème 27. Employer les données des réactivités relatives, pour F_2 et Cl_2, à 25°C et, pour Br_2, à 150°C (tableau 3.6).

29. Laquelle, s'il y en a, des réactions du problème 27 donnera le produit majoritaire avec une sélectivité acceptable (c'est-à-dire, sera une « méthode de synthèse » utilisable) ?

30. **(a)** Quel sera le produit organique majoritaire qui résultera de la monobromation du pentane à 125°C ? **(b)** Dessiner, en projection de Newman, toutes les conformations décalées possibles résultant de la rotation autour de la liaison C2-C3 dans cette molécule de produit. **(c)** Dessiner un diagramme qualitatif de l'énergie potentielle liée à l'angle de torsion lors de la rotation C2-C3 dans cette molécule. (**Note** : du point de vue stérique, un atome de brome est beaucoup plus petit qu'un groupe méthyle.)

31. **(a)** Esquisser un diagramme énergie potentielle / coordonnée de la réaction relatif aux deux étapes de propagation de la monobromation du pentane aboutissant au produit majoritaire (problème 30). Se servir des $DH°$ fournis dans ce chapitre (tableaux 3.1, 3.2 et 3.4, selon les besoins). **(b)** Indiquer où se situent les états de transition et préciser s'ils sont précoces ou tardifs. **(c)** Esquisser un diagramme similaire dans le cas de la réaction du pentane avec I_2. En quoi ce diagramme diffère-t-il de celui ayant trait à la bromation ?

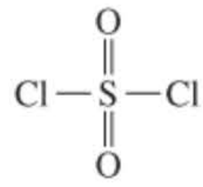
32. À la température ordinaire, le 1,2-dibromoéthane existe sous forme d'un mélange qui, à l'équilibre, contient 89 % de molécules en conformation *anti* et 11 % de molécules en conformation *gauche*. Dans les mêmes circonstances, le rapport conformationnel relatif au butane est 72 % d'*anti* et 28 % de *gauche*. Proposer une explication pour cette différence, en gardant à l'esprit le fait que Br est stériquement *plus petit* que CH_3 (voir problème 30). (**Indication :** prendre en considération la polarité de la liaison C–Br et les effets électroniques qui y sont associés.)

33. Écrire les équations stœchiométriques qui décrivent la combustion de chacune des substances suivantes (les formules moléculaires peuvent être retrouvées dans le tableau 3.7). **(a)** Méthane ; **(b)** propane ; **(c)** cyclohexane ; **(d)** éthanol ; **(e)** saccharose.

34. Le propanal ($CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$) et la propanone (acétone ; $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$) sont des isomères répondant à la formule C_3H_6O. La chaleur de combustion du propanal s'élève à –1 816,3 kJ mol^{-1}, celle de la propanone n'atteignant que –1.790,3 kJ mol^{-1}. **(a)** Écrire l'équation stœchiométrique de la combustion de

chacun de ces composés. **(b)** Quelle est la différence d'énergie entre le propanal et la propanone ? Laquelle de ces molécules est-elle la moins énergétique ? **(c)** Quelle est la substance la plus stable du point de vue thermodynamique, le propanal ou la propanone ? (**Indication** : ébaucher un diagramme analogue à celui de la figure 3.13.)

35. Proposer un mécanisme pour la chloration de CH_4 à l'aide de chlorure de sulfuryle, SO_2Cl_2. Ce réactif liquide permet de chlorer les alcanes sans devoir employer du chlore gazeux. (**Indication** : s'inspirer du modèle habituel des processus radicalaires en chaîne mais en remplaçant Cl_2 par SO_2Cl_2 là où il sied.).



Chlorure de sulfuryle
(p. éb. 69°C)

36. Estimer, grâce à l'équation d'Arrhenius (paragraphe 2.1), le rapport des constantes de vitesse k relatives aux réactions d'une liaison C–H du méthane avec un atome de chlore et avec un atome de brome à 25°C. Supposer que les valeurs de A sont identiques pour les deux processus et employer E_a = 79 kJ mol^{-1} pour la réaction entre $Br^{\bullet}$ et CH_4.

37. DÉFI Lorsqu'un alcane contenant différents types de liaisons C–H, comme le propane, réagit avec un mélange équimolaire de Br_2 et Cl_2, la sélectivité dans la formation des produits bromés est bien pire que celle qui est observée lorsque la réaction est amenée à se dérouler en présence de Br_2 seul. (En fait, elle est très voisine de la sélectivité relative à la *chloration*.) Expliquer.

38. La bromation du 1-bromopropane fournit les résultats suivants :

$$CH_3CH_2CH_2Br \xrightarrow{Br_2,\ 200°C} \underset{90\,\%}{CH_3CH_2CHBr_2} + \underset{8{,}5\,\%}{CH_3CHBrCH_2Br} + \underset{1{,}5\,\%}{BrCH_2CH_2CH_2Br}$$

Calculer les réactivités relatives des hydrogènes de chacun des trois carbones vis-à-vis des atomes de brome. Comparer ces résultats à ceux d'un alcane ordinaire tel que le propane et proposer une explication justifiant les différences observées.

39. On donne ci-après les étapes de propagation d'un autre mécanisme hypothétique de l'halogénation du méthane :

(i) $X^{\bullet} + CH_4 \longrightarrow CH_3X + H^{\bullet}$

(ii) $H^{\bullet} + X_2 \longrightarrow HX + X^{\bullet}$

(a) D'après les valeurs de $DH°$ (à retrouver dans les tableaux ad hoc), calculer les $\Delta H°$ de ces étapes, pour chacun des halogènes. **(b)** Comparer les valeurs de $\Delta H°$ ainsi calculées à celle du mécanisme classique (tableau 3.5). Peut-on s'attendre à ce que ce mécanisme alternatif soit valablement compétitif vis-à-vis du mécanisme officiel ? (**Indication** : prendre en considération les énergies d'activation.)

40. DÉFI L'ajout de certains produits, appelés inhibiteurs de radicaux libres, lors de réactions d'halogénation, entraîne virtuellement un arrêt complet de ladite réaction. Par exemple, l'iode inhibe la chloration du méthane. Expliquer comment cette inhibition peut survenir. (**Indication** : calculer les valeurs de $\Delta H°$ pour les réactions possibles des diverses espèces présentes dans le milieu réactionnel avec I_2 et estimer la possibilité de réaction ultérieure des produits qui en ont résulté.)

41. Les combustibles hydrocarbonés typiques (par ex. le 2,2,4-triméthylpentane, un composant classique de l'essence) présentent des chaleurs de combustion très voisines lorsqu'on les exprime en kilojoules *par gramme*. **(a)** Calculer les chaleurs de combustion par gramme de certains hydrocarbures représentatifs du tableau 3.7. **(b)** Effectuer le même calcul pour l'éthanol (tableau 3.7). **(c)** En évaluant la praticabilité du « gasohol » (90 % d'essence et 10 % d'éthanol) en tant que combustible pour moteurs, on a pu estimer qu'une automobile roulant à l'éthanol pur parcourerait 40 % moins de kilomètres au litre que ne le ferait une automobile identique roulant à l'essence classique. Cette estimation est-elle cohérente avec les résultats obtenus en (a) et (b) ? Que peut-on affirmer de manière générale à propos des performances des combustibles à base de molécules oxygénées par rapport aux combustibles hydrocarbonés ?

42. Deux molécules simples sont employées comme additifs pour les combustibles : le méthanol (CH_3OH) et le 2-méthoxy-2-méthylpropane [oxyde de méthyle et de *tert*-butyle, $(CH_3)_3COCH_3$]. Les valeurs des $\Delta H°_{comb}$ de ces composés organiques en phase gazeuse sont –764,0 kJ mol^{-1} pour le méthanol et –3.387,8 kJ mol^{-1} pour le 2-méthoxy-2-méthylpropane. (**a**) Écrire les équations stœchiométriques de la combustion complète de chacune de ces molécules en CO_2 et H_2O (**b**). A l'aide du tableau 3.7, comparer les valeurs des $\Delta H°_{comb}$ de ces composés à celles des alcanes de masses moléculaires comparables.

43. DÉFI La figure 3.9 compare les réactions de Cl· avec les hydrogènes primaires et secondaires du propane. (**a**) Esquisser un diagramme semblable qui compare les réactions de Br· avec les hydrogènes primaires et secondaires du propane. (**Indication** : rechercher tout d'abord les valeurs de $DH°$ nécessaires dans le tableau 3.1 et calculer les $\Delta H°$ ayant trait aux réactions d'arrachement des hydrogènes primaires puis secondaires. Autres données requises :
E_a = 54 kJ mol^{-1} pour la réaction de $Br^{\bullet}$ avec une liaison C–H primaire et
E_a = 42 kJ mol^{-1} pour la réaction de $Br^{\bullet}$ avec une liaison C–H secondaire. (**b**) Lequel des états de transition correspondant à ces réactions sera qualifié de « précoce » et lequel sera qualifié de « tardif » ?

(**c**) En appréciant les positions des états de transition de ces réactions au cours du chemin réactionnel, montreront-ils un caractère radicalaire plus marqué ou moins marqué que les états de transition homologues lors de la chloration (figure 3.9). (**d**) La réponse en (c) est-elle cohérente avec les différences de sélectivité selon que le propane est attaqué par $Cl^{\bullet}$ ou $Br^{\bullet}$? Expliquer.

44. Deux des étapes de propagation du système $Cl\cdot/O_3$ consomment, respectivement, de l'ozone et des atomes d'oxygène (lesquels sont nécessaires à la production d'ozone, cf. paragraphe 3.9).

$$Cl + O_3 \longrightarrow ClO + O_2$$

$$ClO + O \longrightarrow Cl + O_2$$

Calculer le ΔH° de chacune de ces étapes de propagation. Se servir des données suivantes : DH° pour ClO = 234 kJ mol^{-1} ; DH° pour O_2 = 502 kJ mol^{-1} ; DH° pour une liaison $O–O_2$ dans O_3 = 109 kJ mol^{-1}. Écrire la réaction globale qui correspond à la combinaison de ces étapes et calculer son ΔH°. Commenter, d'un point de vue thermodynamique, la faisabilité de ces réactions.

Problème pour équipes

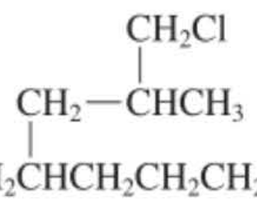
45. **(a)** Donner un nom IUPAC pour chacun des isomères que vous avez représentés dans l'exercice 2.16 (a). **(b)** Pour chacun des isomères représentés que vous venez de nommer ici, donner la formule de tous les produits isomères qui peuvent résulter de leur monochloration ou de leur monobromation radicalaire. **(c)** En se référant au tableau 3.6, estimer quel alcane de départ et quel halogène fourniront le moindre nombre de produits isomères.

Problèmes préprofessionnels

46. La réaction $CH_4 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + HCl$ est un exemple de

(a) neutralisation **(b)** réaction acide
(c) isomérisation **(d)** réaction ionique
(e) réaction radicalaire en chaîne

47.



$CH_3CH_2CH_2CHCH_2CH_2CH_2CH_3$

Auquel des nombres suivants correspond la somme de tous les chiffres qui apparaissent dans le nom IUPAC de ce composé ?

(a) cinq **(b)** six **(c)** sept **(d)** huit **(e)** neuf

48. Lors d'une réaction de compétition, des quantités équimolaires des quatre alcanes présentés ici ont été amenées à réagir avec une quantité limitée de Cl_2 à 300°C. Lequel de ces alcanes sera le plus vite épuisé du mélange réactionnel ?

(a) pentane **(b)** 2-méthylpropane **(c)** butane **(d)** propane

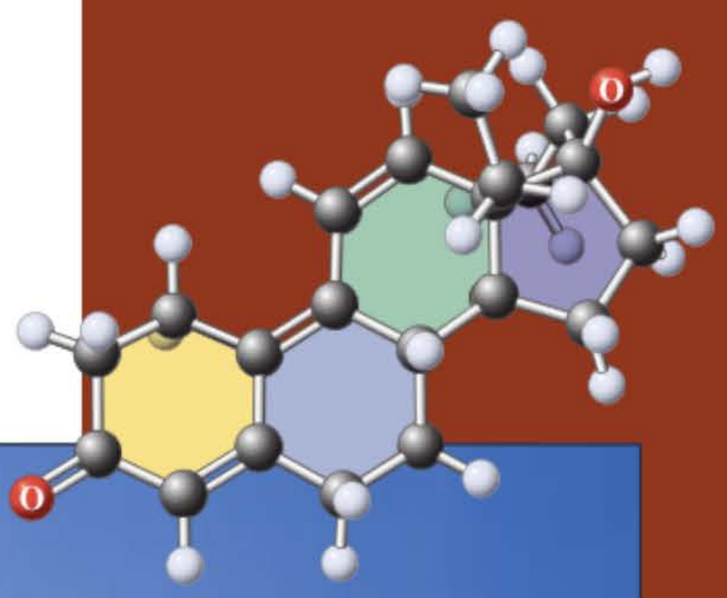
49. La réaction de CH_4 avec Cl_2 aboutissant à CH_3Cl et à HCl est bien connue. En se basant sur les données présentées ci-après, la variation d'enthalpie de cette réaction (ΔH°, en kJ mol^{-1}) est

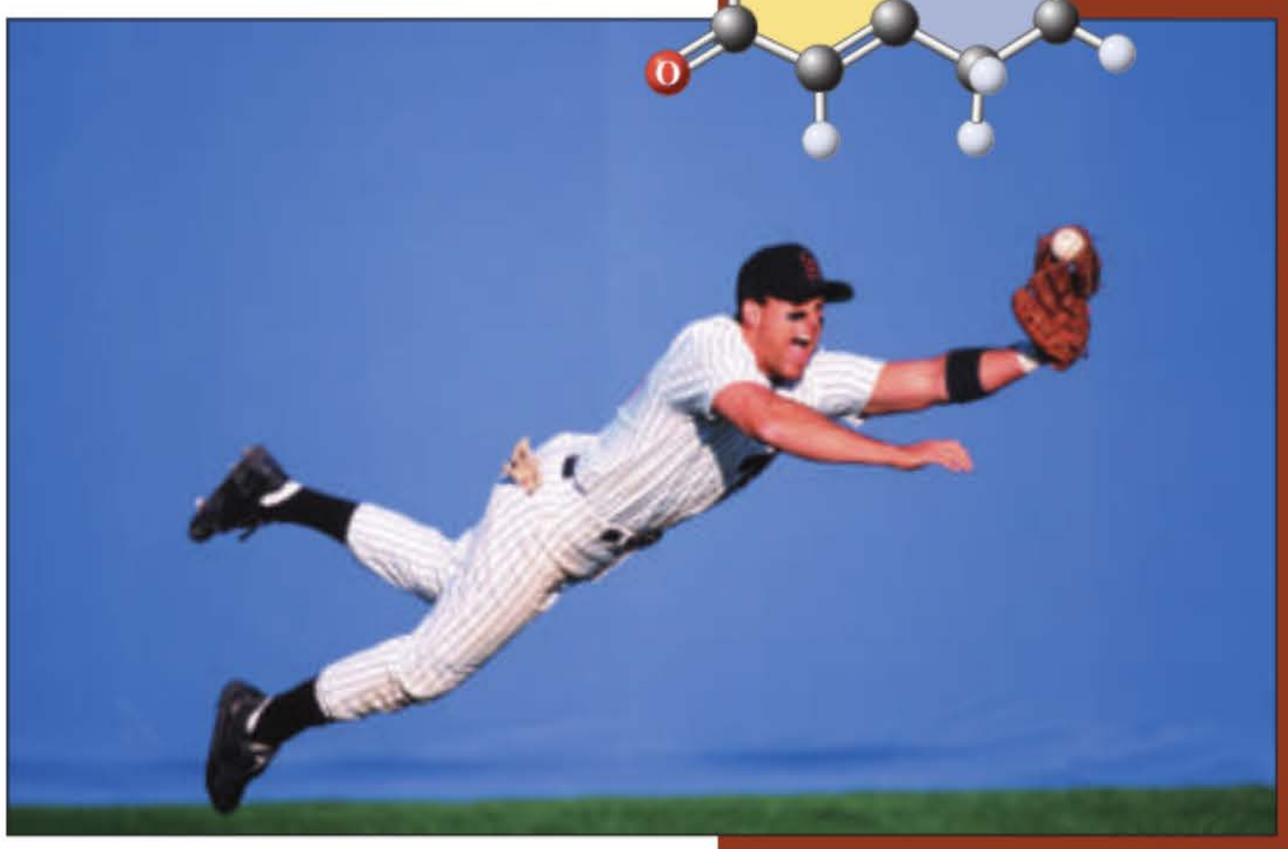
(a) + 565 **(b)** – 565 **(c)** + 105 **(d)** – 105

Énergies de dissociation des liaisons (DH° en kJ mol^{-1})

H—Cl	431	Cl—Cl	243
H_3C—Cl	356	H_3C—H	439

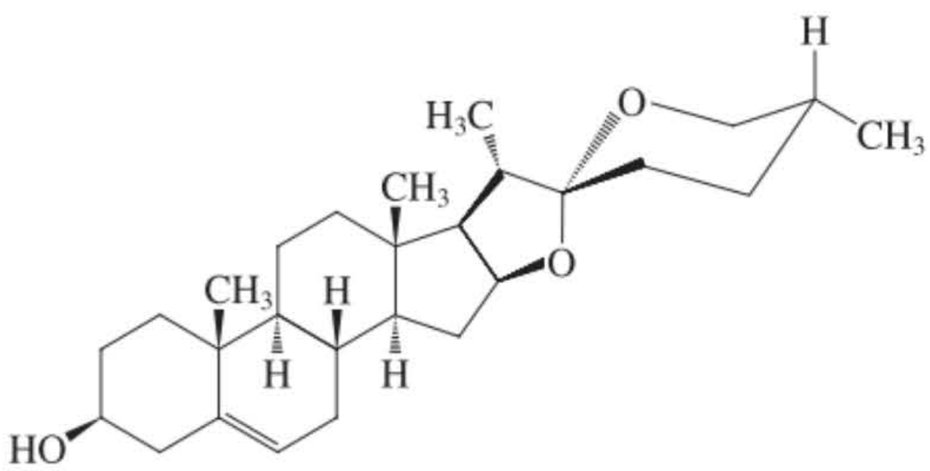
Cycloalcanes





Lorsque vous entendez ou lisez le mot *stéroïdes*, il y a probablement deux choses qui vous viennent immédiatement à l'esprit : les athlètes qui se dopent illégalement en consommant des stéroïdes anabolisants et la « pilule » employée comme contraceptif. Mais à part cette association d'idées, que savez-vous au sujet des stéroïdes ? Quelle est leur structure ? En quoi un stéroïde diffère-t-il d'un autre ? Où les trouve-t-on à l'état naturel ?

Un exemple de stéroïde naturel est la diosgénine, que l'on isole de l'igname mexicain et qui sert de molécule de départ pour la synthèse de plusieurs stéroïdes employés en pharmacie. Le plus frappant est la présence de plusieurs cycles dans ce composé.



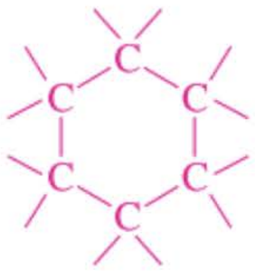
Diosgénine

Les hydrocarbures qui contiennent des atomes de carbone unis l'un à l'autre par des liaisons simples et disposés de manière à constituer une chaîne fermée sont qualifiés d'**alcanes cycliques**, de **carbocycles** (par opposition aux hétérocycles, cf. chapitre 25) ou de **cycloalcanes**. Une grande majorité des composés organiques que l'on rencontre dans la nature sont des molécules comprenant des cycles. De fait, tant de fonctions



La racine d'un igname mexicain.

Les stéroïdes exercent des effets manifestement très bénéfiques, sous forme de médicaments ou lors du contrôle naturel de la fertilité. Malheureusement, de temps à autre, des faits relatifs à l'abus de ces substances en vue d'augmenter les performances de certains athlètes ont été relatés. Ainsi, le monde sportif a été en émoi lorsque l'usage illicite de tétrahydrogestrinone (THG) fut mis en évidence en 2003. Ce stéroïde a été « conçu » pour éviter sa détection lors des tests de dépistage d'anabolisants et autres substances dopantes.



Un carbocycle

biologiques dépendent fondamentalement de processus chimiques où interviennent des substances présentant des cycles, de sorte que la vie telle qu'on la connaît ne pourrait pas exister en leur absence.

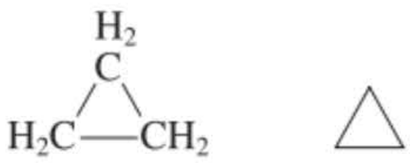
Ce chapitre traite des noms, des propriétés physiques, des caractéristiques structurales et de l'isomérie conformationnelle des cycloalcanes. En raison de leur nature cyclique, les membres de cette classe de composés peuvent faire preuve de certaines tensions, comme la tension de cycle, voire des interactions transannulaires. La fin de ce chapitre sera consacrée à l'intervention, en biochimie, de carbocycles particuliers, comprenant en cela les stéroïdes.

4-1 Noms et propriétés physiques des cycloalcanes

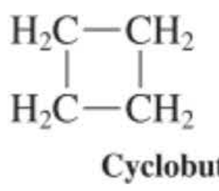
Les cycloalcanes sont caractérisés par des appellations propres relevant des règles IUPAC. En outre, leurs propriétés diffèrent généralement de celles de leurs analogues non cycliques (qui sont qualifiés d'*acycliques*) possédant le même nombre de carbones. Nous verrons aussi qu'ils donnent lieu à un type d'isomérie qui tient au caractère cyclique de ces molécules.

Les noms des cycloalcanes sont régis par les règles de l'IUPAC

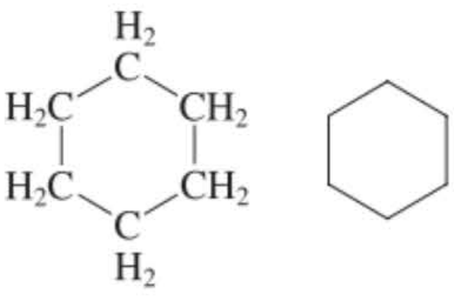
Il est très aisé de construire un modèle moléculaire d'un cycloalcane en enlevant deux atomes d'hydrogène terminaux du modèle d'un alcane à chaîne droite et en réalisant une liaison des carbones extrêmes. La formule générale d'un cycloalcane est C_nH_{2n} ou $(CH_2)_n$. Le système d'appellation des membres de cette classe de composés est tout simple : le nom de l'alcane est précédé du préfixe **cyclo-**. Trois membres de la série homologue, en commençant par le plus petit, le cyclopropane, sont présentés dans la marge, à la fois sous forme condensée et sous forme de simples traits.



Cyclopropane



Cyclobutane



Cyclohexane

Exercice 4-1

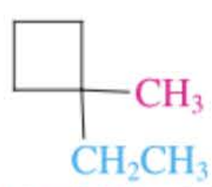
Réaliser des modèles moléculaires, du cyclopropane au cyclododécane. Comparer la flexibilité conformationnelle des cycles de cette série, d'abord entre eux, puis à celle des alcanes correspondants à chaîne ouverte.

La nomenclature d'un alcane cyclique substitué implique le numérotage des carbones individuels du cycle uniquement si plus d'un substituant est attaché à ce cycle. Dans les systèmes monosubstitués, le carbone auquel le substituant est lié est considéré comme le carbone 1 du cycle. Pour les composés polysubstitués, il faut veiller à obtenir la séquence de numérotage la plus faible possible. Lorsque deux possibilités se présentent, l'ordre alphabétique des noms des substituants est déterminant. Les radicaux qui dérivent des cycloalcanes par enlèvement d'un atome d'hydrogène sont des **radicaux cycloalkyle**. Les cycloalcanes substitués sont, dès lors, parfois nommés en tant que dérivés cycloalkylés. En général, l'entité la plus petite est considérée comme étant un substituant de la plus grande. On dit par exemple méthylcyclopropane (et non cyclopropylméthane) et cyclobutylcyclohexane (et non cyclohexylcyclobutane).



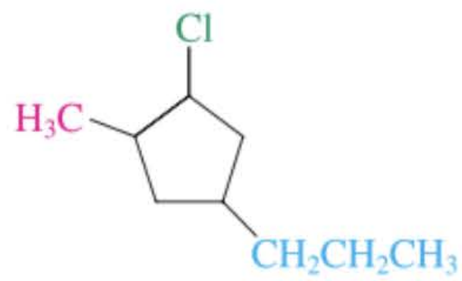
Méthylcyclopropane

(Pas de numérotage)



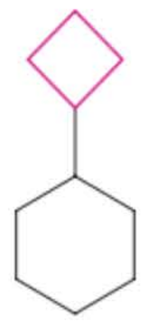
1-Éthyl-1-méthylcyclobutane

(Par ordre alphabétique)



1-Chloro-2-méthyl-4-propylcyclopentane

(et non 2-chloro-1-méthyl-4-propylcyclopentane)



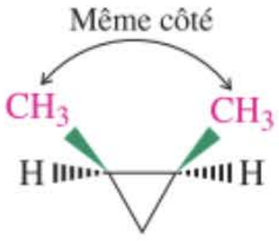
Cyclobutylcyclohexane

(Le plus petit cycle est le substituant)

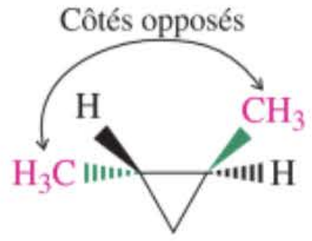
Les cycloalcanes disubstitués se présentent sous forme d'isomères

En examinant les modèles moléculaires des cycloalcanes disubstitués où les deux substituants sont localisés sur des atomes de carbone différents, on observe que *deux isomères sont possibles* dans chaque cas. Un premier type d'isomère présente les deux substituants sur la *même* face, c'est-à-dire sur le même côté du cycle ; dans l'autre, les substituants sont positionnés sur des faces *opposées*. Les substituants situés sur la même face sont dits être en **cis** l'un par rapport à l'autre (*cis*, latin, du même côté) ; ceux qui sont situés sur des faces opposées sont dits être en **trans** (*trans*, latin, au travers). On peut faire appel aux structures perspectives, avec tirets et coins, pour décrire l'arrangement tridimensionnel des cycloalcanes substitués. Les positions des atomes d'hydrogène non impliqués dans l'isomérie cis-trans ne sont généralement pas indiquées.

Stéréo-isomères



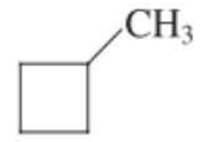
cis-1,2-Diméthylcyclopropane



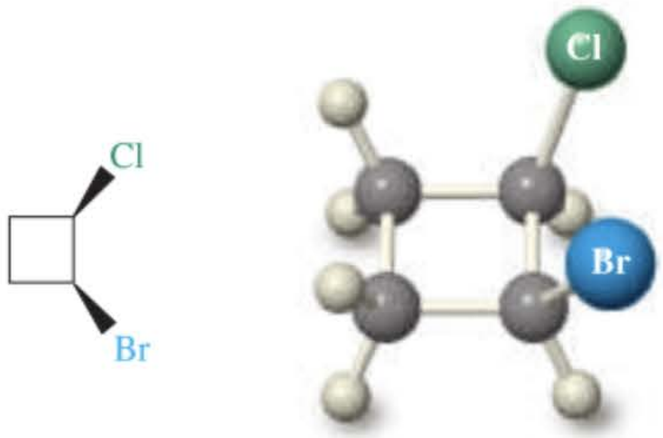
trans-1,2-Diméthylcyclopropane

Isomères de constitution

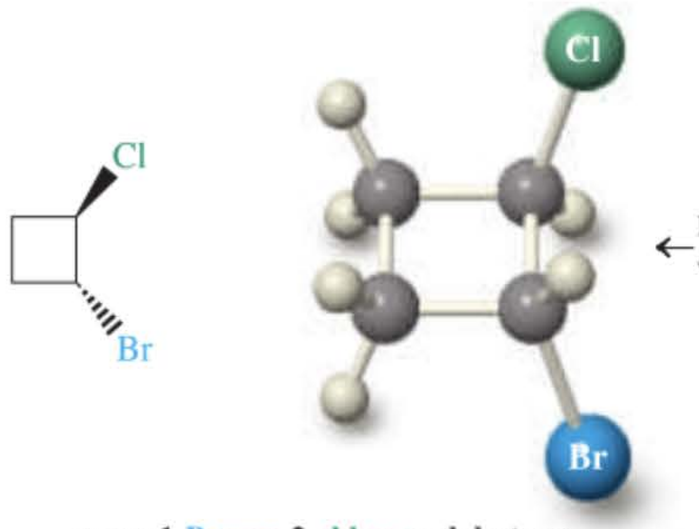
← Isomères de constitution →



Méthylcyclobutane

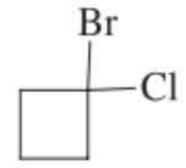


cis-1-Bromo-2-chlorocyclobutane



trans-1-Bromo-2-chlorocyclobutane

← Isomères de constitution →

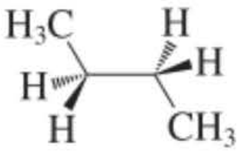


1-Bromo-1-chlorocyclobutane

Les isomères cis et trans sont des **stéréo-isomères**, c'est-à-dire des composés qui présentent la même connectivité, à savoir la même séquence de liaisons mais qui diffèrent par l'arrangement spatial de leurs atomes. Il faut les distinguer des isomères de constitution ou de structure (paragraphes 1.9 et 2.4), qui sont des composés présentant des différences dans l'ordre d'enchaînement des atomes. Par ailleurs, les isomères conformationnels (paragraphes 2.7 et 2.8) sont aussi des stéréo-isomères selon la définition précédente. Cependant, au contraire des isomères cis et trans, qui ne peuvent être interconvertis qu'en *rompant* des liaisons (à essayer sur le modèle moléculaire), les isomères de conformation sont en équilibre conformationnel, c'est-à-dire qu'ils s'interconvertissent aisément par *rotation* autour des liaisons. La stéréo-isomérie comme telle sera examinée avec plus de détails au chapitre 5.

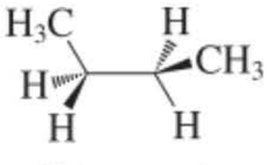
L'isomérie de structure, couplée à l'isomérie cis-trans, donne lieu à de nombreuses possibilités de structures différentes pour des cycloalcanes substitués. Par exemple, il y a huit bromométhylcyclohexanes isomères (dont trois sont représentés ci-dessous), tous caractérisés par des propriétés physiques et chimiques différentes.

Isomères de conformation

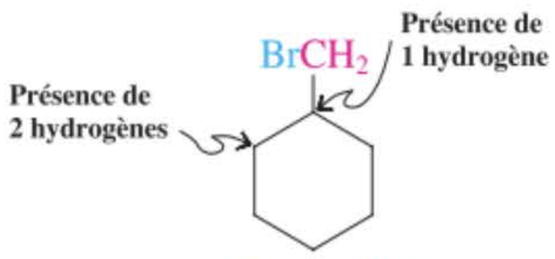


Butane *anti*

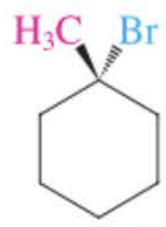
Rotation



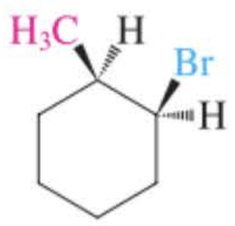
Butane *gauche*



(Bromométhyl)-cyclohexane



1-Bromo-1-méthylcyclohexane

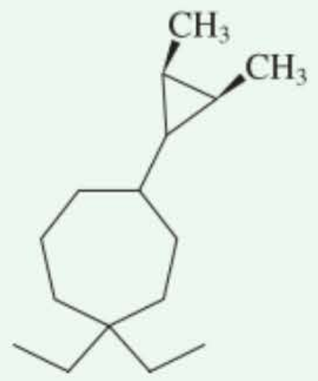


cis-1-Bromo-2-méthylcyclohexane

Exercice 4-2

Mise en pratique des concepts : la nomenclature des cycloalcanes

Nommer le cycloalcane présenté ci-dessous en accord avec les règles de l'IUPAC.



Stratégie

Il faut tout d'abord savoir si, pour nommer cette molécule, il s'agit d'un alcane à chaîne droite ou d'un alcane cyclique. On fait ensuite intervenir les règles du paragraphe 2.5, conjointement avec les nouvelles règles de nomenclature des cycloalcanes pour arriver au nom correct.

Solution

• Dans cette substance, la plus longue chaîne droite est un groupe à deux carbones, donc éthyle (il y en a deux !), tandis que les cycles contiennent, respectivement, trois et sept carbones. De ce fait, les groupes éthyle devront être nommés en tant que substituants.

• Le cycloheptane est un cycle plus important que le cyclopropane : ladite molécule devra être nommée en tant que cycloheptane substitué.

• En numérotant le cycle à sept pièces, on emploiera la plus petite séquence possible : 1,1,4– plutôt que, par exemple, 1,1,5–.

• Les noms des substituants sont éthyl, plus précisément diéthyl et cyclopropyl, plus précisément diméthylcyclopropyl.

• Il faut en outre préciser les positions et la stéréochimie des groupes méthyle sur le cyclopropyl. Pour ce dernier, le point d'attache est défini comme « 1 », de sorte qu'on se trouve en présence d'un substituant 2,3-diméthylcyclopropyl. Quant aux groupes méthyle, ils sont situés en cis.

• On peut à présent nommer cet alcane, en plaçant les substituants par ordre alphabétique (règle IUPAC 4). À ce propos, on se rappellera que le préfixe « di » de « diéthyl » n'est *pas* pris en considération, parce qu'il se borne à multiplier le substituant dont le nom est « éthyl ». Par contre, le « di » de « diméthylcyclopropyl » fait partie du nom de ce substituant complexe et celui-ci *doit* être pris en considération pour le classement alphabétique. Ainsi, le diméthylcyclopropyl doit apparaitre avant diéthyl (alphabétisé en tant que « éthyl »). Le nom correct est donc 4-(*cis*-2,3-diméthylcyclopropyl)-1,1-diéthylcycloheptane.

Exercice 4-3

Essayez par vous-même

Juste avant l'exercice 4.2, nous avons montré les structures et les noms de trois bromométhylcyclohexanes isomères. Faire de même au sujet des cinq autres isomères.

Les propriétés des cyclohexanes diffèrent de celles de leurs analogues à chaîne droite

Les propriétés physiques de certains cycloalcanes sont présentées dans le tableau 4.1. Il faut remarquer d'emblée que, par comparaison avec les alcanes correspondants à chaîne droite (tableau 2.5), les cycloalcanes sont caractérisés par des points d'ébullition et de fusion supérieurs, de même que par des masses volumiques plus élevées. Ceci est dû en grande partie aux interactions de London plus marquées au sein des systèmes cycliques qui sont relativement plus rigides et plus symétriques. En comparant les cycloalcanes inférieurs à nombre impair de carbone à ceux possédant un nombre pair, on observe une alternance très nette dans leurs points de fusion. Ce phénomène a été attribué à des différences dans les forces du réseau cristallin entre ces deux séries.

Tableau 4-1 Propriétés physiques de certains cycloalcanes

Cycloalcane	Point de fusion (°C)	Point d'ébulllition (°C)	Masse volumique à 20°C (g ml^{-1})
Cyclopropane (C_3H_6)	−127,6	−32,7	0,617[b]
Cyclobutane (C_4H_8)	−50,0	−12,5	0,720
Cyclopentane (C_5H_{10})	−93,9	49,3	0,7457
Cyclohexane (C_6H_{12})	6,6	80,7	0,7785
Cycloheptane (C_7H_{14})	−12,0	118,5	0,8098
Cyclooctane (C_8H_{16})	14,3	148,5	0,8349
Cyclododécane ($C_{12}H_{24}$)	64	160 (100 torr)	0,861
Cyclopentadécane ($C_{15}H_{30}$)	66	110 (0,1 torr[a])	0,860

[a] Point de sublimation.
[b] À 25°C.

En résumé, les noms des cycloalcanes dérivent directement de ceux des alcanes à chaîne droite. De plus, la position d'un substituant unique est définie comme étant sur le carbone n° 1. Les cycloalcanes disubstitués peuvent faire apparaître des isomères cis et trans, selon la localisation spatiale relative des substituants. Les propriétés physiques de base sont en parallèle avec celles des alcanes à chaîne droite sauf que les valeurs individuelles des points d'ébullition et de fusion, ainsi que des masses volumiques, sont plus élevées pour les composés cycliques, à nombre égal de carbones.

4-2 Tension de cycle et structure des cycloalcanes

En réalisant les modèles moléculaires de l'exercice 4.1, on constate qu'il y a des différences manifestes entre le cyclopropane, le cyclobutane, le cyclopentane, etc. et les alcanes correspondants à chaîne droite. Une caractéristique marquante chez les deux premiers membres de la série est combien il est difficile de fermer le cycle sans casser les tubes de plastique qui servent à représenter les liaisons. Ce problème s'appelle la **tension de cycle**. La cause de celle-ci est à rechercher dans le gabarit tétraédrique du carbone. Les angles des liaisons C–C–C dans, par exemple, le cyclopropane (60°) et le cyclobutane (90°) diffèrent considérablement de la valeur tétraédrique (109,5°). Lorsque la taille du cycle augmente, cette différence diminue. Ainsi, le cyclohexane peut être assemblé sans distorsion ni tension.

Ces observations nous apportent-elles quelque renseignement au sujet de la stabilité relative des cycloalcanes, par exemple telles qu'elles sont mesurées sous la forme de leurs chaleurs de combustion, ΔH°_{comb} ? En quoi la tension de cycle affecte-t-elle la structure ? Ce paragraphe, de même que le paragraphe 4.3, abordent ces questions.

Les chaleurs de combustion des cycloalcanes révèlent l'existence d'une tension de cycle

Dans le paragraphe 3.10, une méthode a été décrite afin de mesurer le contenu calorifique des alcanes, lequel permet d'évaluer leur stabilité relative. Il y a également été dit que ce contenu calorifique pouvait être estimé par le biais des chaleurs de combustion, ΔH°_{comb} (tableau 3.7). Si on désire déterminer la stabilité des divers cycloalcanes, il suffit de comparer leur chaleur de combustion à celle de la molécule analogue à chaîne droite. Une telle comparaison directe est, toutefois, faussée parce que la formule brute des cycloalcanes, C_nH_{2n}, diffère de celle des alcanes normaux, C_nH_{2n+2}, par deux hydrogènes. Pour résoudre ce problème, on se base sur une approche empirique, sachant que l'on peut également écrire la formule des cycloalcanes sous forme de $(CH_2)_n$. Dès lors, si on pouvait évaluer la contribution d'un fragment CH_2 « libre de toute tension » au ΔH°_{comb} des alcanes à chaîne droite, il s'ensuivrait que le ΔH°_{comb} de n'importe quel cycloalcane devrait correspondre à un simple multiple de cette valeur. Si tel n'est pas le cas, la différence devrait indiquer qu'une tension existe.

Le ΔH°_{comb} de tout cycloalcane sans tension doit être un multiple du ΔH°_{comb} d'un CH_2

$$\Delta H^\circ_{comb}\,(C_nH_{2n}) = n \times \Delta H^\circ_{comb}\,(CH_2)$$

Comment obtient-on la valeur du ΔH°_{comb} de CH_2 ? Réexaminons le tableau 3.7, avec les données relatives à la combustion d'alcanes à chaîne droite. On remarque que le ΔH°_{comb} augmente d'une

quantité quasi identique lorsqu'on passe d'un membre au suivant dans la série homologue : environ 658 kJ mol^{-1} pour chaque groupe CH_2 surnuméraire.

Valeur des $\Delta H°_{comb}$ pour la série des alcanes à chaîne droite

$CH_3\ CH_2\ CH_3$ (gaz)	– 2 220,0	Incrément = – 656,1
$CH_3\ CH_2\ CH_2\ CH_3$ (gaz)	– 2 876,1	Incrément = – 660,2 kJ mol^{-1}
$CH_3\ (CH_2)_3\ CH_3$ (gaz)	– 3 536,3	Incrément = – 653,7
$CH_3\ (CH_2)_4\ CH_3$ (gaz)	– 4 190,0	

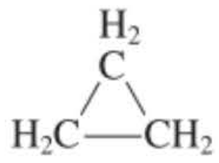
Il apparaît que lorsqu'on recherche la valeur moyenne de cet incrément au niveau d'un plus grand nombre d'alcanes, il est possible d'en affiner la valeur à 658,5 kJ mol^{-1}, ce qui correspond à la valeur recherchée du $\Delta H°_{comb}$ d'un CH_2.

Grâce à cette valeur, on peut calculer le $\Delta H°_{comb}$ des cycloalcanes, $(CH_2)_n$, à savoir, $-(n \times 658{,}5)$ kJ mol^{-1} (tableau 4.2, 2e colonne).

Or, les chaleurs de combustion telles qu'on les mesure s'avèrent être *plus élevées en valeur absolue* (tableau 4.2, 3e colonne). Ainsi par exemple, le cyclopropane devrait être caractérisé par un $\Delta H°_{comb}$ de –1 975,5 kJ mol^{-1} alors que la valeur expérimentale est –2 091,2 kJ mol^{-1}. La différence entre la valeur attendue et la valeur observée est de 115,7 kJ mol^{-1} et est attribuée à une propriété présentée par le cyclopropane, propriété dont vous êtes déjà conscient parce que vous en avez construit le modèle : la *tension de cycle*. Pour cette molécule, la tension qu'apporte chaque groupe CH_2 vaut 38,6 kJ mol^{-1}.

Tension de cycle dans le cyclopropane

Calculée pour une molécule sans tension de cycle :



$\Delta H°_{comb} = -(3 \times 658{,}5) = -1975{,}5$ kJ mol^{-1}

Mesurée : $\Delta H°_{comb} = -2\,091{,}2$ kJ mol^{-1}

Tension : 2 091,2 – 1975,5 = 115,7 kJ mol^{-1}

Un calcul analogue pour le cyclobutane (tableau 4.2) révèle une tension de cycle de 110,3 kJ mol^{-1}, soit 27,6 kJ mol^{-1} par groupe CH_2. Chez le cyclopentane, cet effet est notablement affaibli puisque la tension totale ne s'élève plus qu'à 27,5 kJ mol^{-1}. Le cyclohexane, quant à lui, est quasi libre de toute tension. Par contre, les homologues qui suivent présentent à nouveau une tension considérable. Seuls les cycles très grands présentent des structures dépourvues de toute tension (cf. paragraphe 4.5). En raison de ce profil tensionnel, les chimistes organiciens ont schématiquement défini quatre groupes de cycloalcanes :

1. les *petits cycles* (cyclopropane, cyclobutane)
2. les *cycles courants* (cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane)

Tableau 4-2 Chaleurs de combustion calculées et expérimentales (en kJ mol^{-1}) de divers cycloalcanes

Taille du cycle (C_n)	$\Delta H°_{comb}$ (calculé)	$\Delta H°_{comb}$ (expérimental)	Tension de cycle totale	Tension de cycle par groupe CH_2
3	−1 975,5	−2 091,2	115,7	38,6
4	−2 634,0	−2 744,3	110,3	27,6
5	−3 292,5	−3 320,0	27,5	5,5
6	−3 951,0	−3 951,8	0,8	0,1
7	−4 609,5	−4 636,7	27,2	3,9
8	−5 268,0	−5 310,3	42,3	5,3
9	−5 926,5	−5 981,0	54,5	6,1
10	−6 585,0	−6 635,8	50,8	5,1
11	−7 243,5	−7 290,2	46,7	4,2
12	−7 902,0	−7 912,8	10,8	0,9
14	−9 219,9	−9 219,9	0,0	0,0

Nota: Les valeurs calculées sont basées sur l'incrément de −658,5 kJ mol^{-1} par groupe CH_2.

3. les *cycles moyens* (comprenant de huit à douze pièces)
4. les *grands cycles* (comprenant treize pièces et davantage)

Quels sont les facteurs responsables de la tension au sein des cycloalcanes ? Nous allons répondre à ces questions en examinant de manière détaillée les structures de plusieurs de ces composés.

La tension de cycle conditionne les structures et les conformations des plus petits cycloalcanes

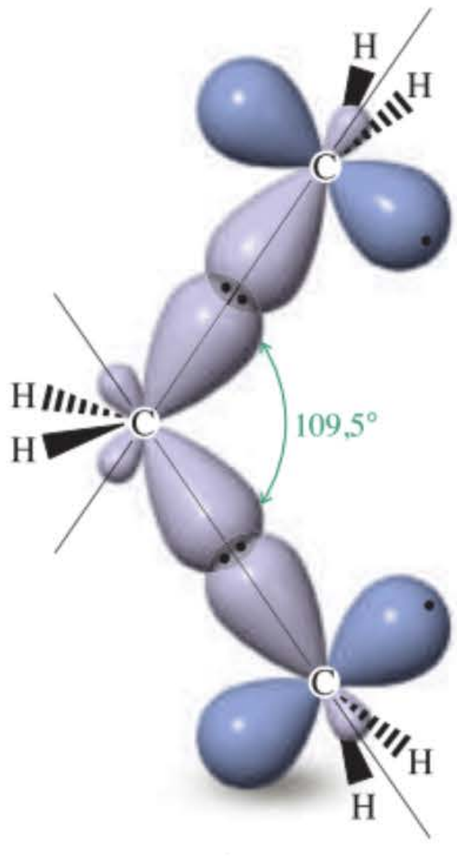
Comme on vient de le voir, le plus petit des cycloalcanes, le *cyclopropane*, est beaucoup moins stable que ce à quoi on s'attend pour trois groupes méthylène. Pourquoi en est-il ainsi ? Deux facteurs sont à prendre en considération : la tension de torsion et la tension due à l'angle des liaisons.

La structure de la molécule de cyclopropane est représentée dans la figure 4.1. On remarque tout d'abord que tous les hydrogènes méthyléniques sont éclipsés, exactement comme les hydrogènes dans la conformation éclipsée de l'éthane (paragraphe 2.7). Or on sait que l'énergie de la forme éclipsée de l'éthane est plus élevée que celle de la conformation décalée (plus stable) à cause d'une **tension d'éclipse** ou **de torsion**. Un tel effet existe également dans la molécule de cyclopropane. Qui plus est, le squelette carboné du cyclopropane est nécessairement coplanaire et quasi rigide et toute rotation qui serait susceptible de soulager cette tension d'éclipse est extrêmement difficile.

En second lieu, on remarque que les angles des liaisons C–C–C valent, dans le cyclopropane, 60°, c'est-à-dire que ces angles s'écartent de manière significative de la valeur tétraédrique « naturelle » de 109,5°. Comment est-il possible que trois atomes de carbone supposés tétraédriques maintiennent entre eux une relation liante alors que les angles ont subi une si forte distorsion ? La figure 4.2 illustre peut-être mieux le problème : la liaison dans le « cyclopropane ouvert », libre de toute tension, à savoir le diradical triméthylène $\cdot CH_2CH_2CH_2\cdot$, y est comparée à celle qui est présente dans la forme fermée. On y voit que les deux extrémités du diradical triméthylène ne peuvent « se rapprocher » suffisamment pour fermer le cycle, sauf si on « coude » les deux liaisons C–C qui existent déjà. De fait, si les trois liaisons C–C du cyclopropane adoptent une configuration coudée (angle interorbital valant 104°, voir figure 4.2B), le recouvrement est suffisant pour former des liaisons. L'énergie qui est requise pour créer une distorsion suffisante au niveau des carbones tétraédriques afin de fermer le cycle est appelée la **tension due à l'angle des liaisons**. La tension de cycle, dans le cas du cyclopropane, dérive d'une combinaison des effets d'éclipse et des angles des liaisons.

Une des conséquences de la structure du cyclopropane est que cette molécule possède des liaisons C–C relativement faibles ($DH°$ = 272 kJ mol^{-1}). Cette valeur est basse (pour rappel, l'énergie de la liaison C–C dans l'éthane est égale à 377 kJ mol^{-1}) parce que la rupture de la liaison C–C se traduit par une ouverture du cycle, laquelle annihile la tension de cycle. Par exemple, l'hydrogénation catalytique (palladium) a pour effet d'ouvrir le cycle de cette molécule et d'engendrer du propane.





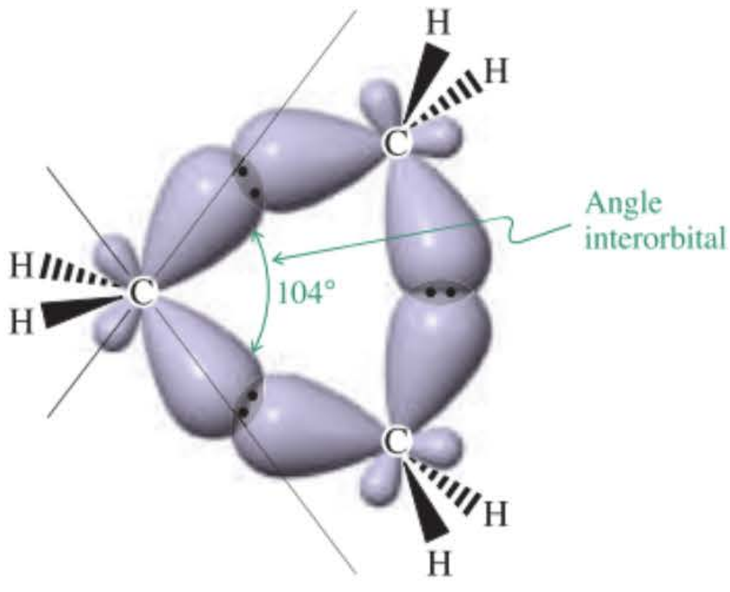


Figure 4-2 Représentation des orbitales moléculaires (A) dans le diradical triméthylène et (B) des liaisons coudées dans le cyclopropane. Seules les orbitales hybrides formant les liaisons C–C sont montrées. Remarquer l'angle interorbital de 104° dans le cyclopropane.

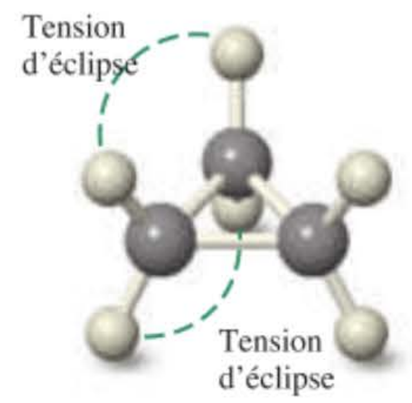


Figure 4-1 Cyclopropane. (A) Modèle moléculaire ; (B) longueurs et angles des liaisons

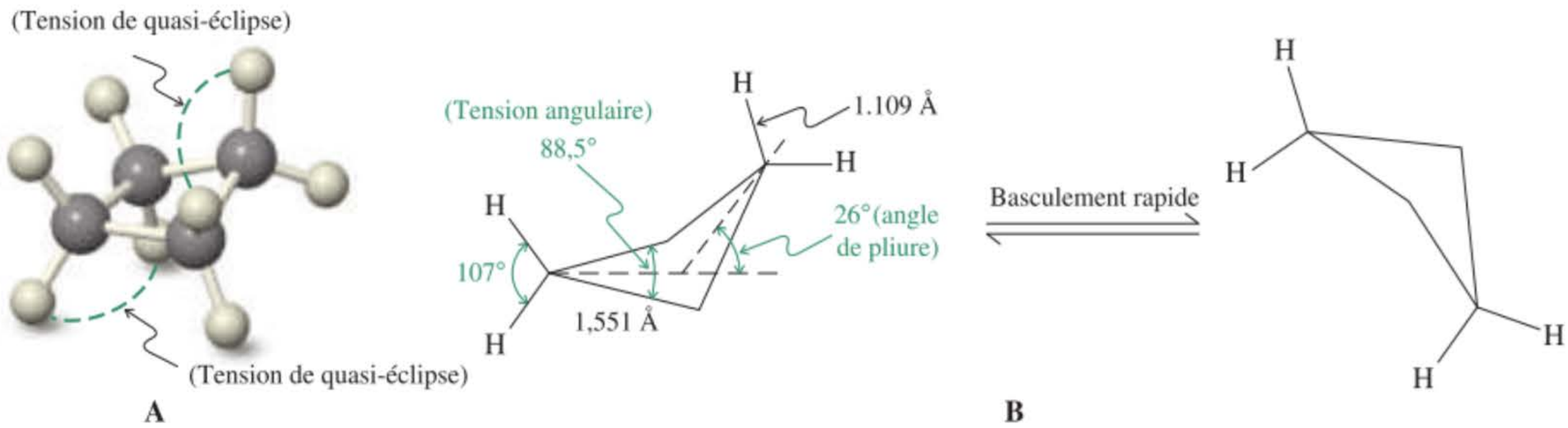
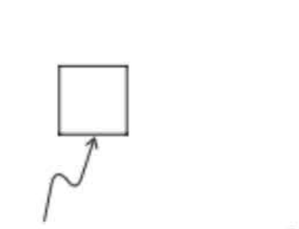


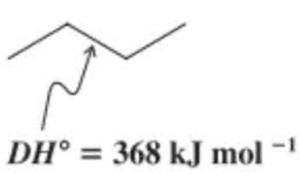
Figure 4-3 Cyclobutane. (A) Modèle moléculaire ; (B) longueurs et angles des liaisons. La molécule, qui est non plane, bascule rapidement d'une conformation à l'autre.

Exercice 4-4

Le *trans*-1,2-diméthylcyclopropane est plus stable que le *cis*-1,2-diméthylcyclopropane. Pourquoi ? Donner une représentation spatiale de ces molécules pour justifier votre réponse. Lequel de ces deux isomères libérera le plus de chaleur lors de la combustion ?

Qu'en est-il des cycloalcanes supérieurs ? La structure du *cyclobutane* (figure 4.3) révèle que cette molécule n'est pas plane mais plissée, avec un angle de pliure d'environ 26°. La structure non plane du cycle n'est cependant pas très rigide. La molécule « oscille » rapidement d'une conformation plissée à l'autre. En construisant un modèle moléculaire, on comprend pourquoi la distorsion de ce cycle tétratomique, par rapport à la coplanéité, est favorable : elle relâche partiellement la tension due aux huit hydrogènes en éclipse. De plus, la tension des angles des liaisons est considérablement réduite par rapport à celle du cyclopropane, bien que le recouvrement maximal ne soit, à nouveau, seulement possible que grâce à des liaisons coudées. L'énergie de la liaison C–C du cyclobutane est également faible (environ 264 kJ) parce que l'ouverture du cycle supprime la tension du cycle et parce que le recouvrement au niveau des liaisons coudées est assez peu efficace. Le cyclobutane est moins réactionnel que le cyclopropane, mais donne lieu à des processus similaires d'ouverture de cycle.







On pourrait s'attendre à ce que le *cyclopentane* soit plan puisque les angles d'un pentagone régulier valent 108°, ce qui est très proche de l'angle tétraédrique. Néanmoins, un tel arrangement coplanaire impliquerait *dix* interactions défavorables d'hydrogènes en éclipse. La pliure du cycle empêche ce phénomène d'apparaître, comme le montre la structure de la molécule (figure 4.4). Bien que la pliure réduise le phénomène d'éclipse, elle accroît cependant par ailleurs la tension des angles de liaisons.

La conformation dont l'énergie est la plus faible apparaît dans un compromis où l'énergie du système est à son minimum. Deux conformation plissées sont possibles pour le cyclopentane : l'**enveloppe** et la **demi-chaise**. La différence d'énergie qui sépare ces deux conformères est très faible et les barrières d'activation permettant une rapide interconversion sont aisément franchies. Au total, le cyclopentane se caractérise par une tension de cycle relativement faible avec des énergies de liaisons

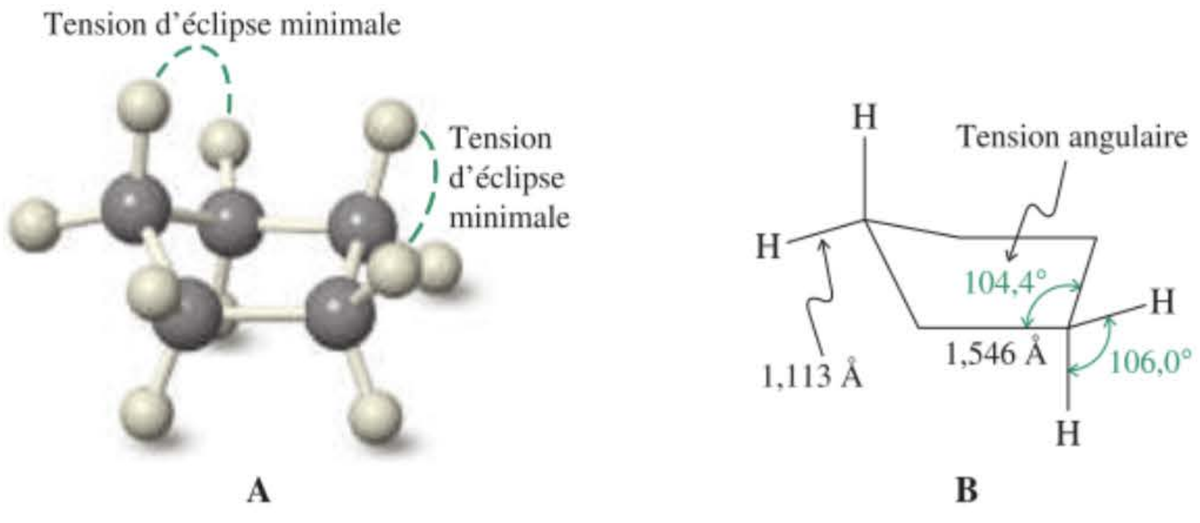
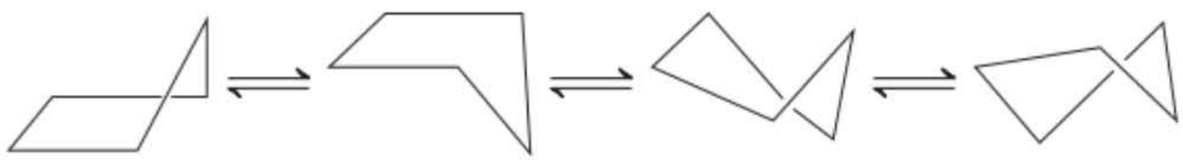
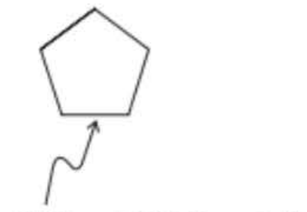


Figure 4-4 Cyclopentane. (A) Modèle moléculaire de la conformation demi-chaise ; (B) longueurs et angles des liaisons. La molécule est assez flexible, avec peu de tension.

C–C ($DH°$ = 339 kJ mol^{-1}) proches de celles des alcanes acycliques (tableau 3.2) et, dès lors, ne donne pas lieu aux types inusités de réactions des cycles à trois et quatre pièces.



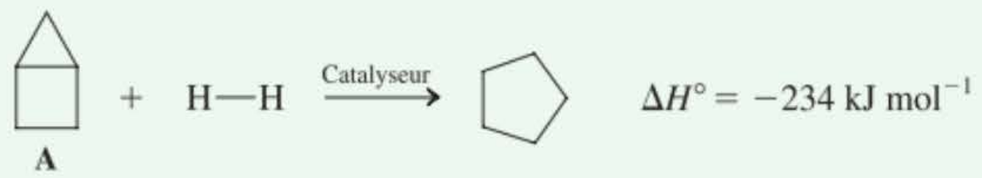
Enveloppe **Demi-chaise**



Exercice 4-5

Mise en pratique des concepts : estimation de la tension de cycle

La chaleur libérée lors de la réaction de l'hydrogène avec le curieux hydrocarbure appelé bicyclo[2.1.0]pentane (A) – qui est un alcane bicyclique tendu (voir paragraphe 4.6) – et qui aboutit à du cyclopentane, a été mesurée et correspond à –234 kJ mol^{-1}. Cette réaction est bien plus exothermique que celle du cyclopropane à la page 137 (–157,3 kJ mol^{-1}), indiquant que la tension y est supérieure. Comment estimeriez-vous l'énergie de tension qui existe dans cette molécule A ? (**Indication** : Pour résoudre ce problème, il est utile de revoir le paragraphe 2.1 et de consulter les tableaux 3.1, 3.2 et 4.2.)



Stratégie 1

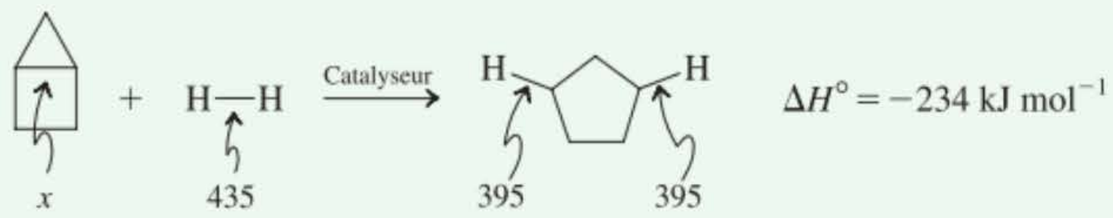
Vous pourriez croire que la manière la plus rapide d'estimer la tension existant dans A reviendrait à examiner attentivement le tableau 4.2 et à additionner simplement la tension des cycles que l'on y retrouve, à savoir celle du cyclopropane (115,7 kJ mol^{-1}) et celle du cyclobutane (110,3 kJ mol^{-1}), soit au total 226,0 kJ mol^{-1}. (**Attention :** une telle approche ne tient pas compte de l'effet qui devrait résulter sur les tensions respectives des deux cycles du fait qu'une des liaisons C–C est commune aux deux cycles. Vous pouvez vérifier cet effet en construisant un modèle de cyclobutane, puis en transformant celui-ci en un modèle de A. Le cycle à quatre pièces s'aplatit complètement et les angles des liaisons du pont CH_2 provenant du cyclopropane sont considérablement plus tordus que ceux des deux hydrogènes correspondant du cyclobutane.)

Stratégie 2

Une autre façon d'approcher ce problème consiste à estimer la tension au niveau de la liaison commune dans A et d'assimiler cette valeur à la tension globale de la molécule. Pour ce faire, nous devons déterminer l'énergie de liaison en question et comparer celle-ci à celle d'un modèle supposé non tendu, par exemple la liaison centrale du 2,3-diméthylbutane, $\Delta H°$= 358 kJ mol^{-1} (tableau 3.2). Comment procéder ? On peut se servir de la chaleur de la réaction donnée dans ce problème et appliquer l'équation présentée dans le paragraphe 2.1, dans laquelle la variation d'enthalpie de la réaction était exprimée en termes de variations d'énergies de liaisons.

Solution

• Réécrire la réaction de A avec l'hydrogène et repérer les liaisons pertinentes en indiquant leurs énergies (en kJ mol^{-1}) relevées dans les tableaux 3.1 et 3.2.



• En appliquant l'équation décrite dans le paragraphe 2.1,

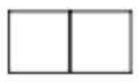
$\Delta H°$ = Σ énergies des liaisons rompues – Σ énergies des liaisons formées,

on obtient :

–234 = (435 + x) – 790, d'où x = 121 kJ mol^{-1}.

C'est vraiment une liaison très fragile ! Comparée à un analogue dépourvu de tension, en l'occurrence la liaison C–C centrale du 2,3-diméthylbutane, $DH°$ = 358 kJ mol^{-1} (tableau 3.2), la tension correspond à 237 kJ mol^{-1}.

• Ce chiffre reflète-il à lui seul la tension dans A ? Pas exactement, parce qu'il subsiste dans le cyclopentane une tension résiduelle de 27,5 kJ mol^{-1}, qui n'a donc pas été soulagée lors de la conversion de A. Dès lors, on peut raisonnablement estimer que la tension cyclique dans A correspond à 237 + 27,5 = 264,5 kJ mol^{-1}, ce qui est proche de la valeur expérimentale de 239,5 kJ mol^{-1} et à notre estimation rapide, à savoir la somme des tensions des cycles individuels qui entrent dans la constitution de A.



A

Exercice 4-6

Essayez par vous-même

L'énergie de tension relative à l'hydrocarbure A présenté dans la marge s'élève à 212 kJ mol^{-1}. Estimer sa chaleur de réaction avec de l'hydrogène aboutissant à du cyclohexane.

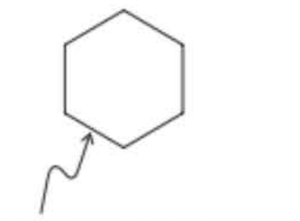
4-3 Le cyclohexane : un cycloalcane sans tension de cycle

L'anneau cyclohexane est l'une des entités structurales les plus abondantes et les plus importantes en chimie organique. On en retrouve ses dérivés substitués dans un bon nombre de molécules naturelles (voir paragraphe 4.7) et, par ailleurs, la compréhension de sa mobilité conformationnelle constitue un aspect important de la chimie organique. Le tableau 4.2 laisse entrevoir que le cyclohexane présente la particularité d'être quasi dépourvu de tension angulaire ou d'éclipse. Pourquoi ?

La conformation chaise du cyclohexane est dépourvue de toute tension

Un cyclohexane hypothétique de configuration plane impliquerait douze interactions H–H en éclipse ainsi qu'une tension au niveau des six angles (un hexagone régulier exige des angles de 120°). Cependant, une conformation du cyclohexane obtenue en déplaçant les carbones 1 et 4 hors du plan de coplanéité et dans des directions opposées, est en fait libre de toute tension (figure 4.5). Cette structure est appelée la **conformation chaise** du cyclohexane (parce qu'elle ressemble à une chaise), dans laquelle le phénomène d'éclipse est complètement absent et où les angles des liaisons sont très proches de la valeur tétraédrique. Comme on le voit dans le tableau 4.2, le ΔH°_{comb} calculé du cyclohexane (–3 951,0 kJ mol^{-1}), basé sur un modèle $(CH_2)_6$ sans tension, est très proche de la valeur déterminée expérimentalement (–3 951,8 kJ mol^{-1}). De fait, l'énergie de la liaison C–C, DH° = 368 kJ mol^{-1}, est normale (tableau 3.2).

En examinant le modèle moléculaire du cyclohexane, le lecteur peut comprendre la stabilité conformationnelle de cette molécule. Si on la regarde le long de n'importe laquelle des liaisons C–C, on remarque que tous les substituants y sont arrangés de manière décalée. Cet arrangement peut être visualisé en dessinant une projection de Newman de cette vue (figure 4.6). En raison de l'absence de tension qui caractérise le cyclohexane, cette molécule est aussi inerte qu'un alcane à chaîne droite.



DH° = 368 kJ mol^{-1}



Chaise

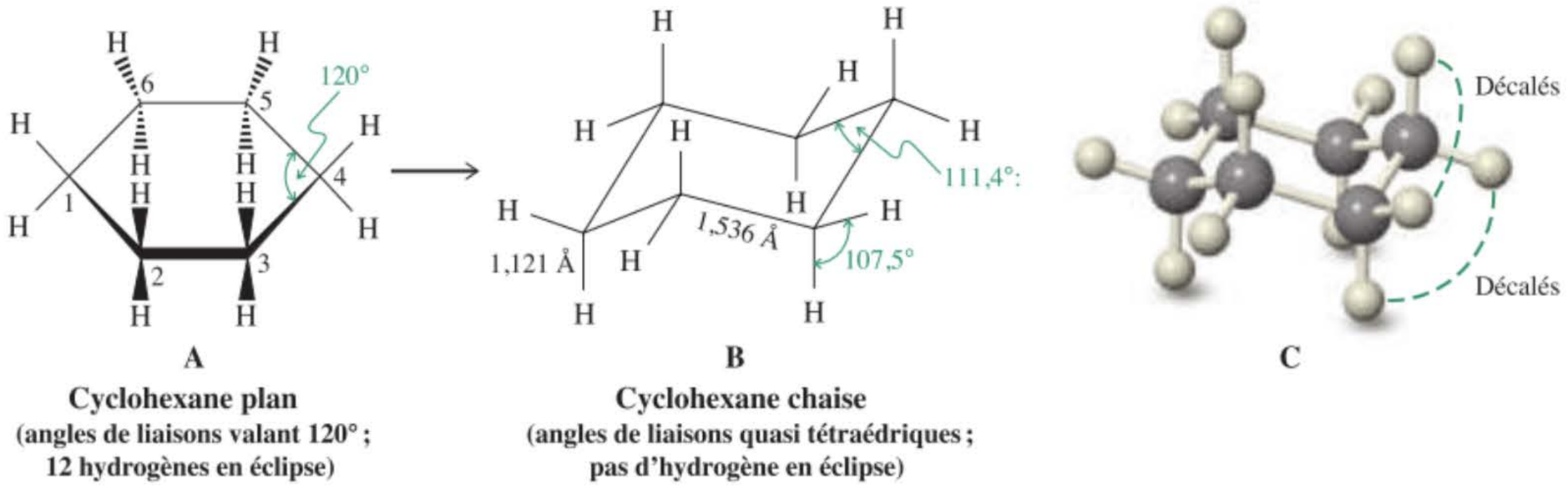


Bateau

Une chaise et un bateau.
Les voyez-vous dans les conformations du cyclohexane ?

Exercice 4-7

Dessiner des projections de Newman des liaisons carbone–carbone du cyclopropane, du cyclobutane et du cyclopentane dans leurs conformations les plus stables. Se servir des modèles qui ont été réalisés pour répondre à l'exercice 4.1 et se référer à la figure 4.6. Quels sont, dans chacune de ces molécules, les angles de torsion approximatifs entre les liaisons C–H ?



A
Cyclohexane plan
(angles de liaisons valant 120° ; 12 hydrogènes en éclipse)

B
Cyclohexane chaise
(angles de liaisons quasi tétraédriques ; pas d'hydrogène en éclipse)

C

Figure 4-5 Transformation (A) du cyclohexane hypothétique de configuration plane en conformation chaise montrant en (B) les longueurs et angles des liaisons ; (C) modèle moléculaire. La conformation chaise est dépourvue de toute tension.

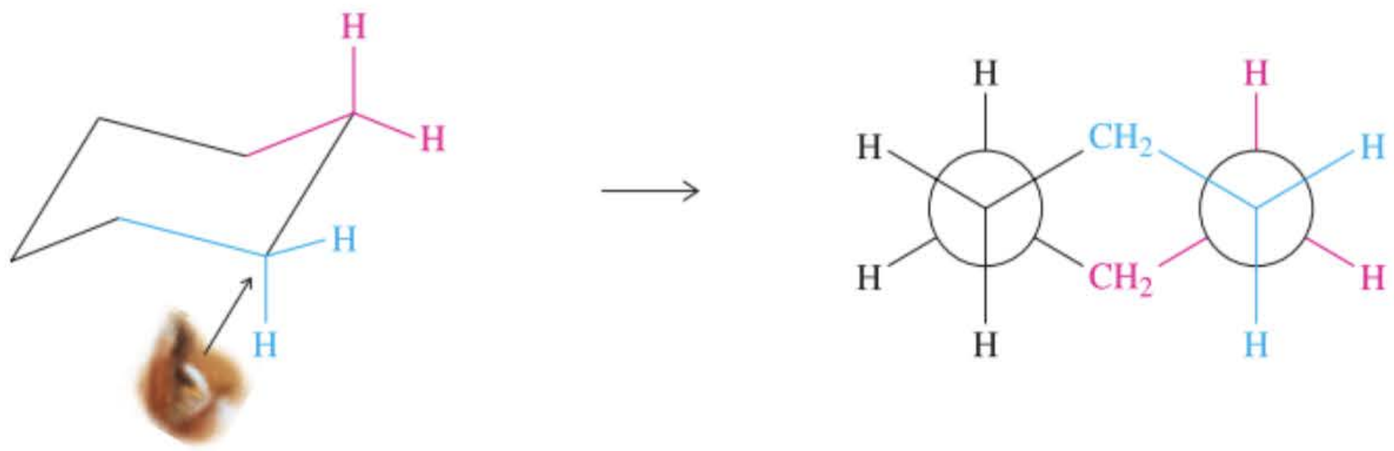


Figure 4-6 Vue selon une des liaisons C–C de la conformation chaise du cyclohexane. À noter l'arrangement décalé de tous les substituants.

Le cyclohexane se présente aussi sous forme de conformations moins stables

Il y a d'autres conformations possibles pour le cyclohexane : elles sont moins stables mais néanmoins aisément réalisables. L'une d'elles est la **forme bateau**, dans laquelle les carbones 1 et 4 sont hors du plan, mais cette fois dans la *même* direction (figure 4.7). Le bateau est moins stable que la forme chaise, à raison de 28,9 kJ mol^{-1}. Les raisons de cette différence sont d'une part l'existence de huit atomes d'hydrogène en éclipse à la base du bateau et d'autre part l'encombrement stérique défavorable (paragraphe 2.8) dû à la proximité des deux hydrogènes internes de la proue et de la poupe. La distance entre ces deux hydrogènes n'est que de 1,83 Å : cette valeur est suffisamment faible pour donner lieu a une répulsion dont l'énergie atteint 13 kJ mol^{-1}. Cet effet est un exemple de **tension transannulaire** : il s'agit d'une tension due à l'encombrement stérique de deux groupes au travers d'un cycle (*trans*, latin, au travers ; *annulus*, latin, anneau).

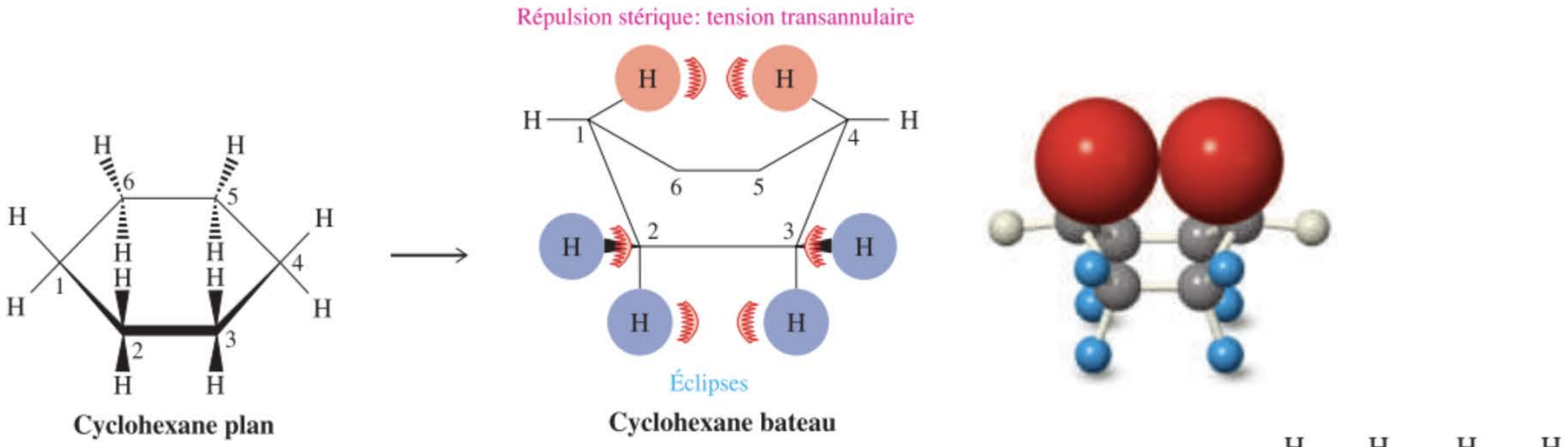


Figure 4-7 Transformation du cyclohexane hypothétique de configuration plane en conformation bateau. Dans celle-ci, les hydrogènes des carbones 2, 3, 5 et 6 sont éclipsés, donnant ainsi lieu à une tension torsionnelle. Les hydrogènes « internes » au niveau des carbones 1 et 4 se gênent d'un point de vue stérique, ce qu'on appelle une interaction transannulaire. L'encombrement spatial de ces deux hydrogènes est bien visible sur le modèle à boules et bâtonnets apparaissant sur la droite. (En rouge, les nuages électroniques des hydrogènes internes 1 et 4).

Le cyclohexane bateau est parfaitement flexible. Si l'une de ses liaisons C–C est tordue par rapport à l'autre, la forme bateau peut être quelque peu stabilisée grâce à la suppression partielle de l'interaction transannulaire. La nouvelle conformation ainsi obtenue est appelée la **conformation bateau-croisé** (ou **bateau-flexible**) du cyclohexane (figure 4.8). Un gain d'énergie de près de 5,9 kJ mol^{-1} traduit la stabilisation de cette conformation par rapport à la forme bateau. Comme on le voit, deux formes bateau-croisé sont réalisables. Celles-ci s'interconvertissent rapidement via le conformère bateau qui joue le rôle d'un *état de transition* (ceci est à vérifier sur le modèle). Ainsi, le cyclohexane bateau constitue une espèce qui, normalement, n'est pas isolable, le bateau-croisé existe dans de très faibles proportions, tandis que la forme chaise constitue le conformère majoritaire (figure 4.9). La barrière d'activation qui sépare la chaise la plus stable du conformère bateau vaut 45,2 kJ mol^{-1}. Nous allons constater que l'interconversion décrite dans la figure 4.9 a, du point de vue structural, d'importantes conséquences en ce qui concerne les positions des substituants sur le cycle du cyclohexane.

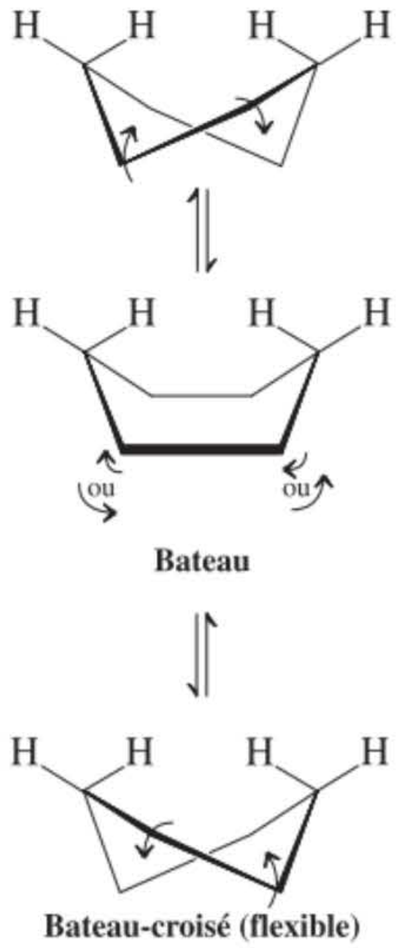


Figure 4-8 La transformation d'un cyclohexane bateau-croisé en un autre bateau-croisé par basculements transite par la conformation bateau.

Le cyclohexane possède des atomes d'hydrogènes axiaux et équatoriaux

En examinant le modèle de la conformation chaise du cyclohexane, on constate que la molécule possède deux types d'hydrogènes. Six liaisons carbone-hydrogène sont parallèles à l'axe principal de

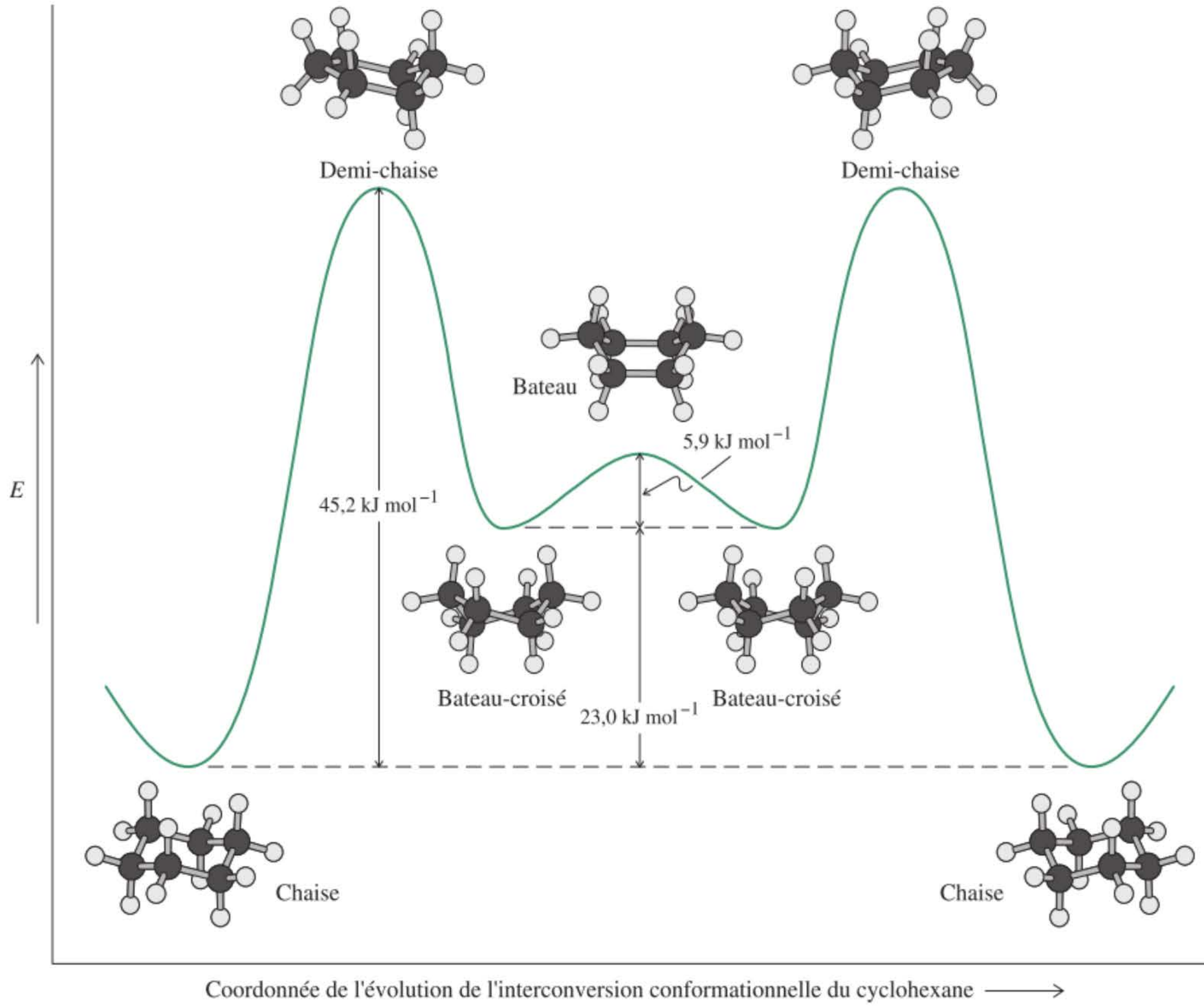


Figure 4-9 Diagramme d'énergie potentielle relatif à l'interconversion chaise-chaise du cyclohexane via les conformations bateau-croisé et bateau. En évoluant de gauche à droite, la chaise se transforme en un bateau-croisé (par torsion de l'une des liaisons C–C) avec une barrière d'activation de 45,2 kJ mol^{-1}. La structure de l'état de transition est appelée une demi-chaise. La forme bateau-croisé bascule (cf. figure 4.8), via le conformère bateau en guise d'état de transition (plus énergétique à raison de 5,9 kJ mol^{-1}), en une autre structure bateau-croisé, laquelle se relaxe en aboutissant au cyclohexane sous forme de chaise, mais à présent inversée. Il est conseillé de se servir de modèles moléculaires pour visualiser ces changements.

la molécule (figure 4.10) et sont, dès lors, **axiales**; les six autres liaisons carbone–hydrogène sont pratiquement perpendiculaires à cet axe — elles sont proches du plan équatorial — et sont, de ce fait, qualifiées d'**équatoriales***.

Dans l'étude de la chimie des cycles à six pièces, il est capital d'être capable de dessiner correctement les conformations chaise du cyclohexane. Voici quelques règles à cet effet.

Comment dessiner les conformations chaise du cyclohexane

1. Dessiner la chaise de manière à placer les atomes de carbone 2 et 3 en dessous et quelque peu à droite des carbones 5 et 6, avec l'extrémité 1 pointant vers le bas à gauche et l'extrémité 4

* Un plan équatorial est défini comme étant perpendiculaire à l'axe de rotation d'un corps soumis à une rotation et comme étant équidistant de ses pôles, tel que l'équateur de la planète Terre.

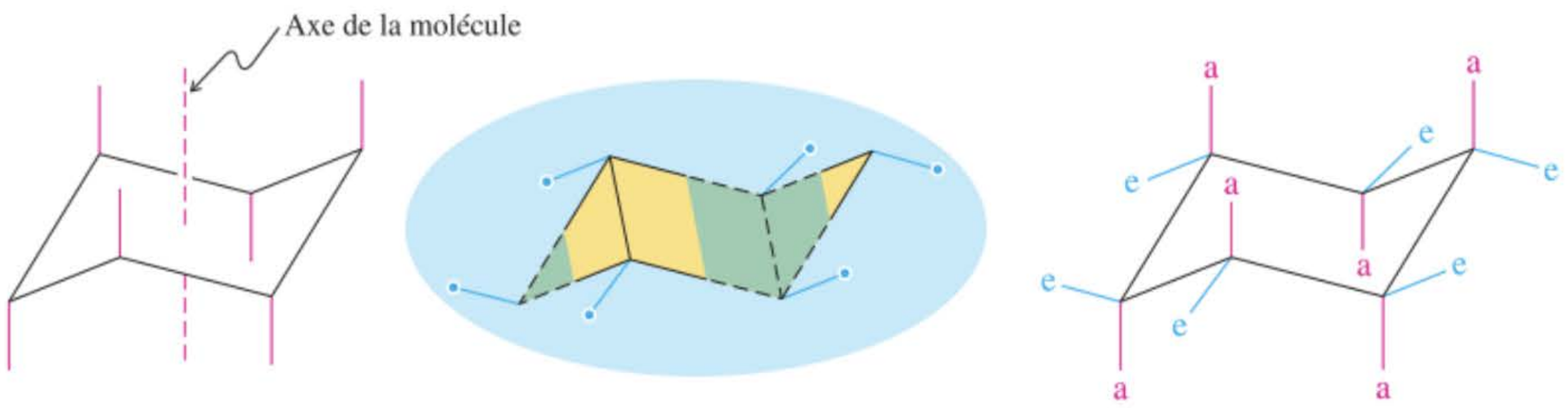
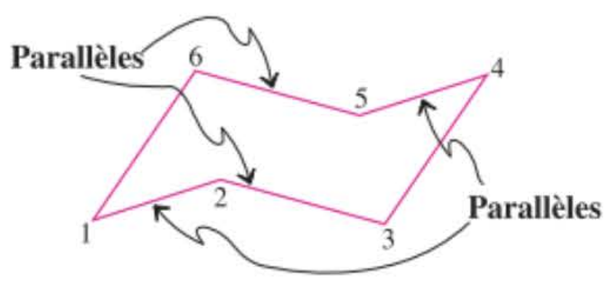
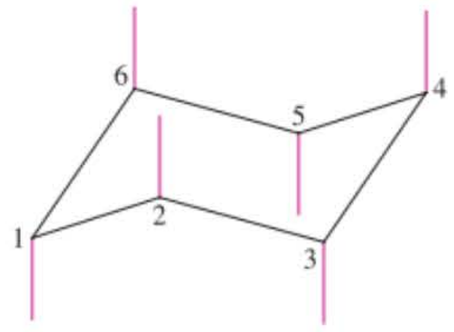


Figure 4-10 Les positions axiales et équatoriales des hydrogènes dans la forme chaise du cyclohexane. L'ombre bleutée représente le plan équatorial comprenant les hydrogènes équatoriaux (en bleu). Les surfaces de couleur jaune et verte se situent, respectivement, au-dessus et en dessous de ce plan.

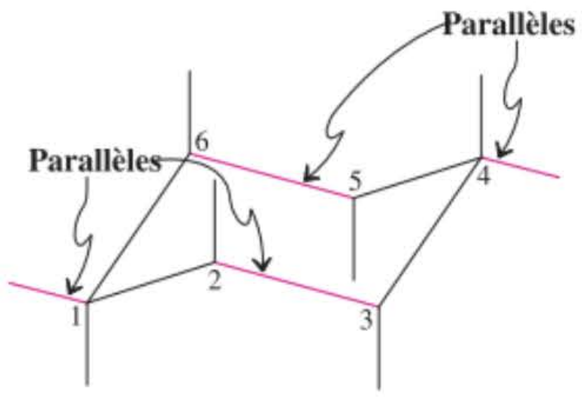
pointant vers le haut à droite. Idéalement, les droites symbolisant les liaisons 1–6 et 3–4, 2–3 et 5–6, 1–2 et 4–5 doivent être parallèles entre elles.



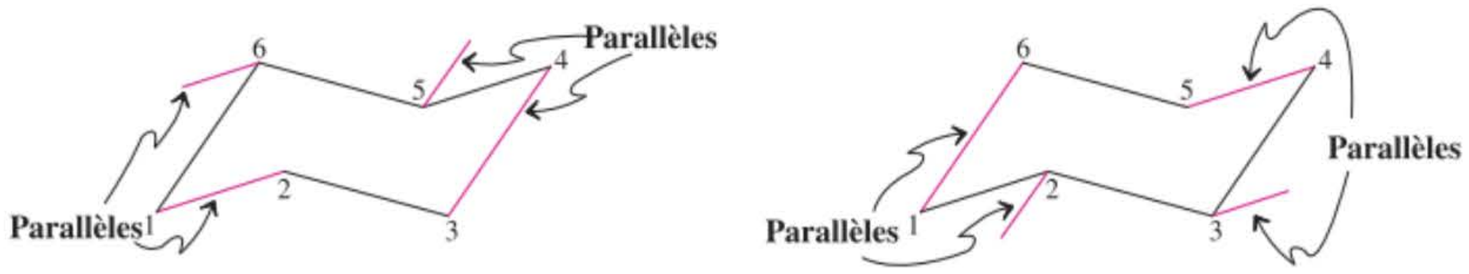
2. Y ajouter toutes les liaisons axiales sous forme de lignes verticales, pointant vers le bas au niveau des carbones 1, 3 et 5 et vers le haut au niveau des carbones 2, 4 et 6. En d'autres mots, les liaisons axiales pointent en alternance vers le haut puis vers le bas sur le pourtour du cycle.



3. Représenter les deux liaisons équatoriales au niveau des carbones 1 et 4, avec une légère angulation par rapport à l'horizontale, pointant vers le haut au C-1 et vers le bas au C-4, et parallèle à la liaison C-2–C-3 (ou C-5–C-6).



4. Cette règle-ci est la plus difficile à suivre : ajouter les liaisons équatoriales restantes au niveau des carbones 2, 3, 5 et 6 en alignant celles-ci *parallèlement* à la liaison C–C de l'« autre pan » de la pointe concernée, comme le montre le schéma ci-après.



Le basculement conformationnel interconvertit les hydrogènes axiaux et équatoriaux

Qu'advient-il de l'identité des hydrogènes équatoriaux et axiaux lorsqu'on laisse le cyclohexane chaise s'interconvertir via ses conformations bateau ? Il est possible de suivre l'évolution de l'interconversion conformationnelle de la figure 4.9 à l'aide de modèles moléculaires. En partant de la structure chaise à gauche, il nous est loisible de basculer tout simplement le groupe CH_2 le plus à gauche (le C-1 des formules ci-dessus) vers le dessus du plan équatorial pour aboutir aux conformères bateau. Si on désire ensuite faire revenir la molécule à sa forme chaise — non pas en inversant le mouvement précédent mais en réalisant le rabattement tout aussi probable du groupe CH_2 opposé (le C-4) vers le bas —, on se rend compte que les ensembles d'hydrogènes équatoriaux et axiaux ont échangé leurs places. La molécule de cyclohexane présente ainsi la propriété de passer d'une conformation à une autre et, au cours de cette interconversion par « flipping », tous les hydrogènes axiaux d'une chaise deviennent équatoriaux dans l'autre et vice versa (figure 4.11). L'énergie d'activation de ce phénomène est égale à 45,2 kJ mol^{-1} (figure 4.9). Comme cela a été suggéré aux paragraphes 2.7 et 2.8, cette valeur est si faible que, à la température ambiante, l'interconversion des deux formes chaise équivalentes est très rapide (environ 200.000 fois par seconde).

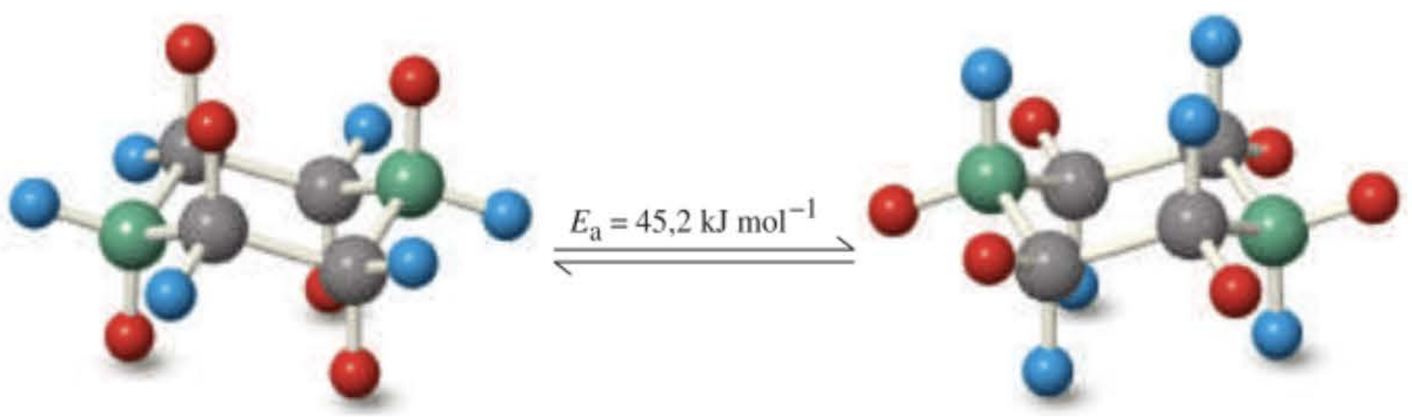


Figure 4-11 Interconversion chaise-chaise (« ring flipping ») du cyclohexane. Lors de ce processus, qui est très rapide à la température ordinaire, un carbone situé à une des extrémités de la molécule (en vert) bascule vers le haut tandis que son homologue à l'autre extrémité (également en vert) bascule vers le bas. Chaque groupe qui, au départ, se trouvait en position axiale (en rouge dans la structure de gauche) devient équatorial tandis que ceux qui, à l'origine, étaient en des positions équatoriales (en bleu) se retrouvent axiaux.

Les deux formes chaises présentées dans la figure 4.11 sont, sauf en ce qui concerne leur code de couleurs, identiques. On peut lever cette dégénérescence en introduisant des substituants : cette fois, la chaise présentant ledit substituant en équatorial est différente de son conformère, dans lequel le même substituant est en position axiale. La préférence d'une orientation par rapport à l'autre influence considérablement l'aspect stéréochimique de la réactivité des cyclohexanes. Les conséquences de telles substitutions seront décrites dans le paragraphe suivant.

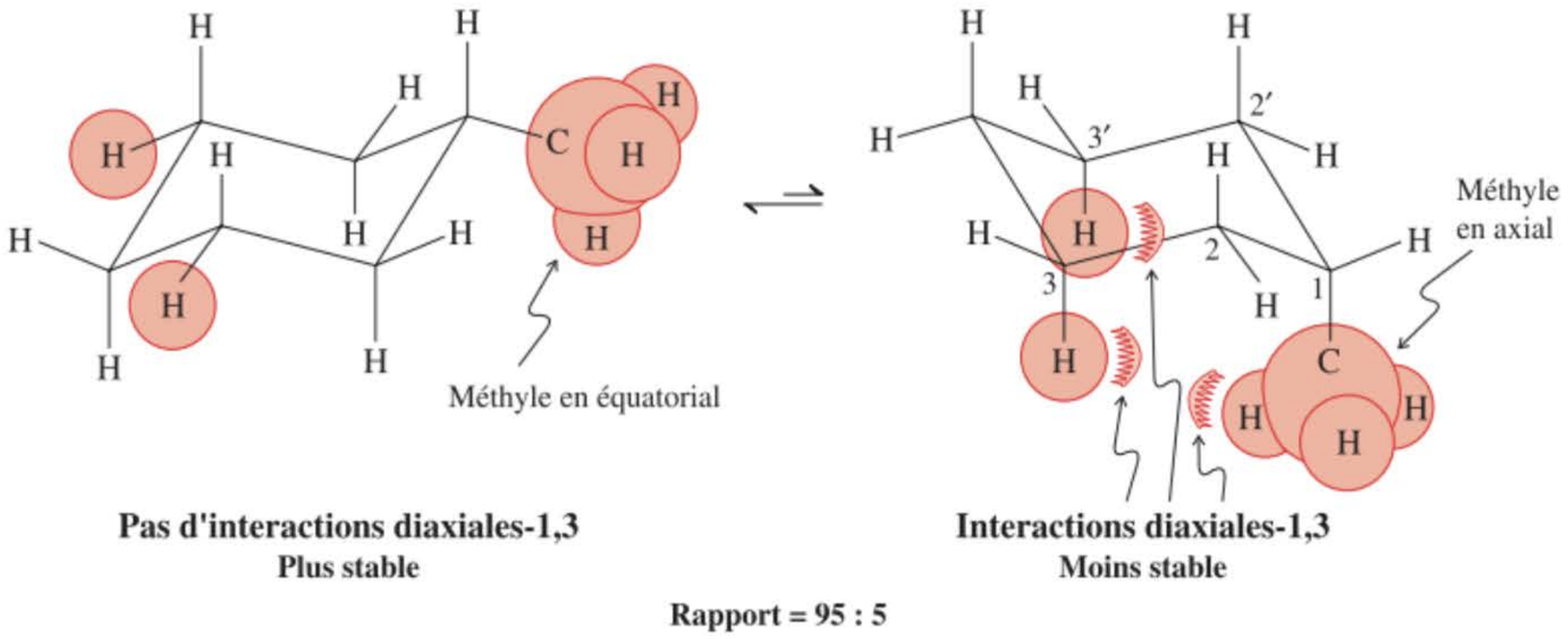
En résumé, on peut dire que la discordance entre les chaleurs de combustion calculées et mesurées des cycloalcanes peut être attribuée essentiellement à trois types de tensions : celle due à l'angle des liaisons (déformation du carbone tétraédrique), la tension d'éclipse (ou de torsion) et enfin la tension transannulaire (en travers du cycle). En raison de ces tensions, les petits cycloalcanes sont chimiquement réactionnels, subissant des réactions d'ouverture du cycle. Le cyclohexane est exempt de toute tension. La molécule se présente sous une forme chaise dont l'énergie est la plus faible mais également sous d'autres conformations plus énergétiques, en particulier les structures bateau et bateau-croisé. L'interconversion chaise-chaise est rapide à la température ordinaire ; lors de ce processus, les atomes d'hydrogène équatoriaux et axiaux interconvertissent leurs positions.

4-4 Cyclohexanes substitués

Nous sommes à présent à même d'appliquer les notions acquises sur l'analyse conformationnelle au cas des cyclohexanes substitués. Examinons le plus simple des alkylcyclohexanes, à savoir le méthylcyclohexane.

Le méthylcyclohexane axial et le méthylcyclohexane équatorial ne sont pas équivalents du point de vue énergétique

Dans le méthylcyclohexane, le groupe méthyle occupe une position soit équatoriale, soit axiale :



Ces deux formes sont-elles équivalentes ? Il est clair que non. Dans le conformère équatorial, le groupe méthyle s'étend dans l'espace loin du reste de la molécule tandis que, dans le conformère axial, le substituant méthyle est proche des deux autres hydrogènes axiaux situés du même côté de la molécule. La distance par rapport à ces hydrogènes est suffisamment petite (environ 2,7 Å) pour qu'il en résulte une répulsion stérique, autre exemple de tension transannulaire. Comme cet effet est dû à des substituants axiaux situés sur des atomes de carbone qui sont en relation 1,3 (sur la représentation de la molécule, 1,3 et 1,3′), on l'appelle une **interaction diaxiale-1,3**. Cette interaction est la même que celle qui résulte de la conformation *gauche* du butane (paragraphe 2.8). Ainsi, le groupe méthyle en axial est *gauche* par rapport à deux des carbones du cycle (C-3 et C-3′) ; lorsqu'il est en position équatoriale, il est *anti* par rapport à ces mêmes noyaux.

Les deux formes de méthylcyclohexane chaise sont en équilibre. Le *conformère équatorial est plus stable*, à raison de 7,1 kJ mol^{-1} et est prépondérant dans le rapport 95 : 5 à 25°C (paragraphe 2.1). L'énergie d'activation relative à l'interconversion chaise-chaise est semblable à celle du cyclohexane lui-même (environ 46 kJ mol^{-1}), de sorte que l'état d'équilibre entre les deux conformères est rapidement atteint à la température ordinaire.

Les interactions défavorables (diaxiales-1,3) que provoque un substituant axial sont aisément visualisées dans les projections de Newman focalisées sur la liaison C–C du cycle qui est concernée par ce substituant. Contrairement à ce qui est observé pour la forme axiale (qui est *gauche* vis-à-vis de deux liaisons du cycle), le substituant appartenant au conformère équatorial (qui est *anti* vis-à-vis des deux liaisons du cycle) est situé à l'écart des hydrogènes axiaux (figure 4.12).

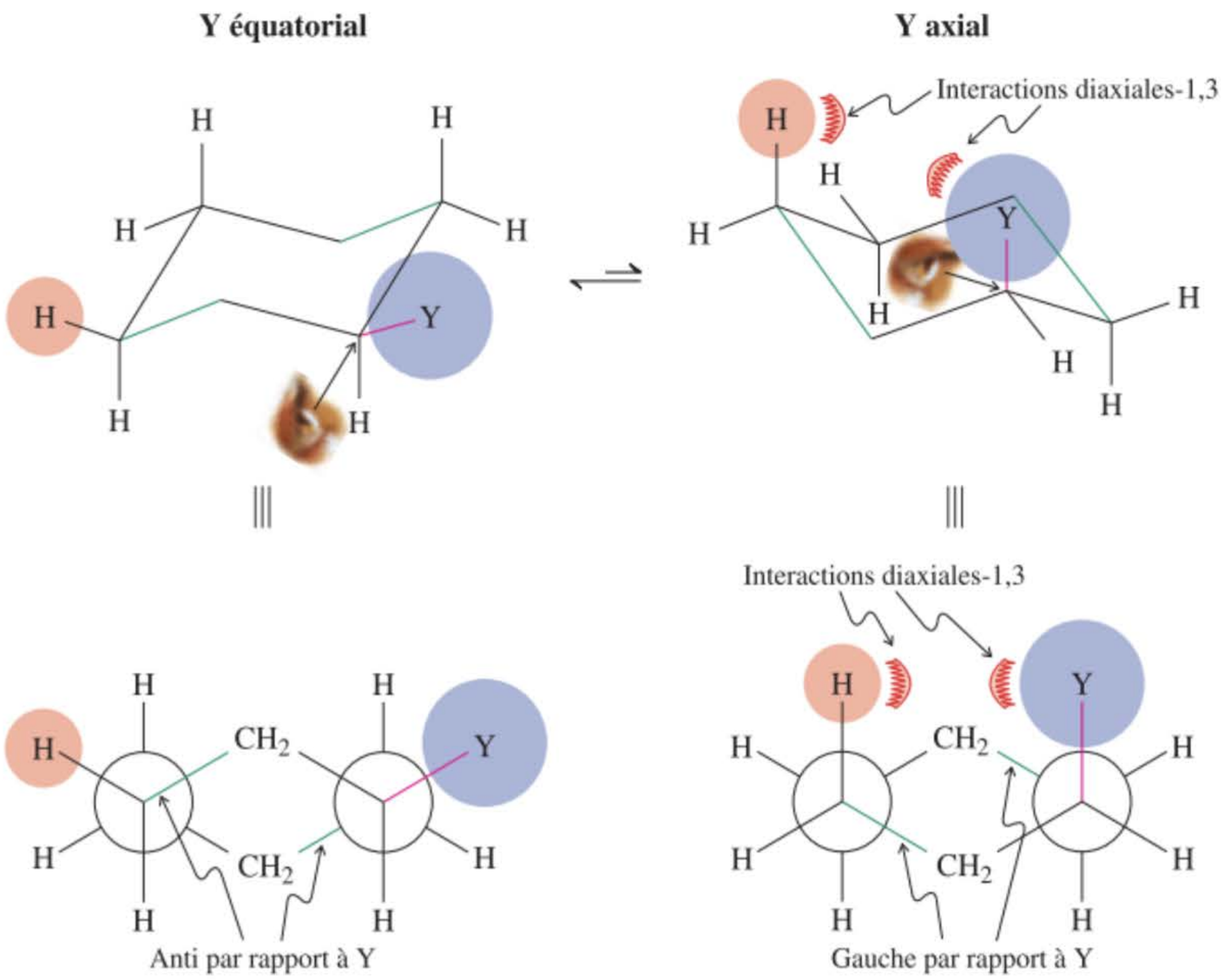
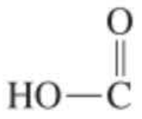
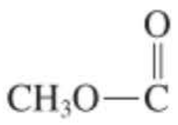


Figure 4-12 Projections de Newman d'un cyclohexane substitué. La configuration présentant le substituant Y en axial est moins stable à cause des interactions diaxiales-1,3, dont une seule est représentée (se référer à « l'œil » pour le choix de la projection de Newman). Le Y en axial est *gauche* par rapport aux liaisons du cycle qui sont présentées en vert. Le Y en équatorial est *anti*. Une autre projection de Newman possible (mais non présentée ici) et qui concernerait l'autre liaison du cycle attachée au carbone porteur du Y permettrait de voir la deuxième interaction diaxiale-1,3.

Tableau 4-3 **Modification de l'énergie libre lors du *flipping* du cyclohexane (avec le substituant indiqué) de la conformation avec ledit substituant en équatorial vers celle où il apparaît en axial**

Substituant	$\Delta G°$ (kJ mol^{-1})	Substituant	$\Delta G°$ (kJ mol^{-1})
H	0	F	1,05
CH_3	7,11	Cl	2,18
CH_3CH_2	7,32	Br	2,30
$(CH_3)_2CH$	9,21	I	1,90
$(CH_3)_3C$	≈ 21	HO	3,93
	5,90	CH_3O	3,14
	5,40	H_2N	5,9

N.B.: Dans tous les exemples, le conformère équatorial est le plus stable.

Gabarit croissant

$\Delta G°$ croissant

Exercice 4-8

Calculer la valeur de K relative à l'interconversion du méthylcyclohexane équatorial en conformère axial à partir de la valeur du $\Delta G°$ qui s'élève à 7,1 kJ mol^{-1}. Faire appel à l'expression $\Delta G°$ (en kJ mol^{-1}) = –5,69 log K. (**Indication :** si log $K = x$, il s'ensuit alors que $K = 10^x$.) Votre résultat s'accorde-t-il bien avec le rapport 95 : 5 annoncé pour ces conformères dans le texte ?

La différence d'énergie entre les conformères axiaux et équatoriaux de nombreux cyclohexanes monosubstitués a été mesurée : le tableau 4.3 indique certaines de ces valeurs. Dans bon nombre de cas, mais pas toujours, et en particulier avec des substituants alkyle, la différence d'énergie entre les deux formes augmente avec la taille du substituant : ceci constitue une conséquence directe de l'augmentation des interactions diaxiales-1,3, qui sont défavorables. La différence est particulièrement prononcée dans le cas du (1,1-diméthyléthyl)cyclohexane (*tert*-butylcyclohexane) : elle est, ici, si élevée (environ 21 kJ mol^{-1}) que, en solution, très peu (environ 0,01 %) de conformère axial est présent à l'équilibre.

Exercice 4-9

Mise en pratique des concepts : la construction de modèles pour visualiser les effets stériques

La valeur du $\Delta G°$ relatif au basculement d'équatorial en axial du cyclohexylcyclohexane est identique à celle qui concerne le (1-méthyléthyl)cyclohexane, à savoir 9,20 kJ mol^{-1}. Ceci est-il plausible ? Expliquer.

Stratégie

Lorsqu'on se trouve confronté à des problèmes conformationnels, il est très utile de construire des modèles moléculaires.

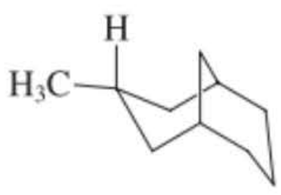
Solution

En examinant ceux-ci, on se rend compte que le cyclohexylcyclohexane peut être considéré comme étant un analogue cyclique du (1-méthyléthyl)cyclohexane, dans lequel les deux groupes méthyle auraient été connectés par une chaîne $(CH_2)_3$ (paragraphe 4.1). Les deux structures sont tout aussi flexibles et se présenteront sous forme de plusieurs conformères, mais on remarquera que le substituant apparemment plus encombrant, à savoir le cyclohexyle (chaise) du (cyclohexyl)cyclohexane, peut, grâce à des rotations, se mettre assez à l'écart du cyclohexane auquel il est attaché. De la sorte, ce substituant évite les interactions diaxiales-1,3 au-delà de celles qui existent dans le cas du cyclohexane avec substituant 1-méthyléthyle. Dès lors, l'équivalence des variations d'énergie libre est tout à fait raisonnable.

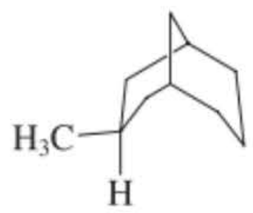
Exercice 4-10

Essayez par vous-même

Les hydrocarbures isomères A et B (voir dans la marge) préfèrent tous deux adopter des conformations dans lesquelles les groupes méthyle sont en équatorial, et cependant B est plus stable que A à raison de 9,6 kJ mol^{-1}. Quelle est l'origine de cette différence ? (**Attention :** A et B sont-ils des isomères issus d'un basculement de cycle ? **Indication :** construire des modèles et examiner la nature des conformations du cycle cyclohexane substitué par le méthyle.)



A

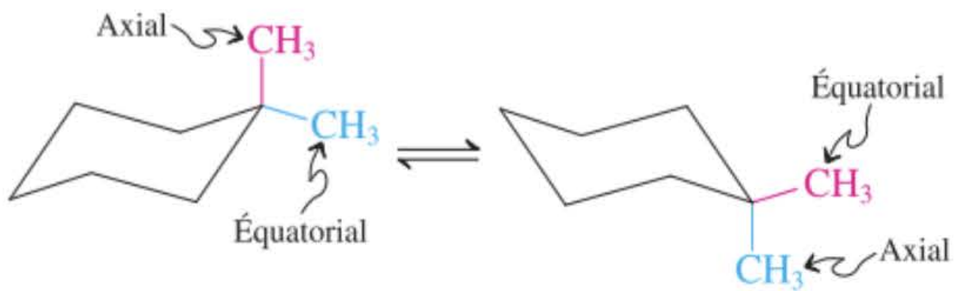


B

La présence de plusieurs substituants entraîne une compétition pour se positionner en équatorial

Lorsqu'on cherche à prévoir quel est le conformère le plus stable d'un cyclohexane porteur de davantage de substituants, il faut prendre en considération, outre leurs interactions potentielles diaxiales -1,3 ou *gauches* -1,2 (cf. paragraphe 2.8), le fait que ces substituants soient en position axiale ou équatoriale. Dans bon nombre de cas, on peut négliger les deux interactions précitées et appliquer tout simplement les valeurs reprises dans le tableau 4.3.

Examinons le cas de quelques isomères du diméthylcyclohexane pour illustrer ce point. Dans le 1,1-diméthylcyclohexane, un groupe méthyle est toujours équatorial tandis que l'autre est axial. Les deux formes chaises sont identiques, de sorte que leurs énergies sont égales.

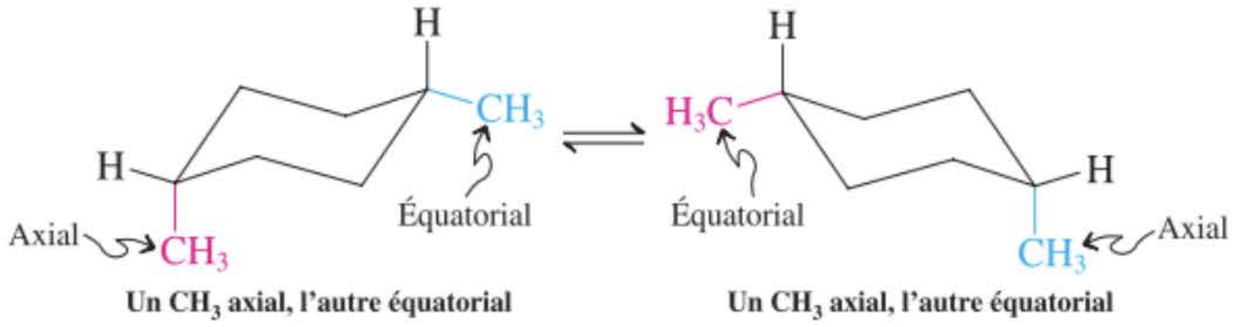


Un CH_3 axial
Un CH_3 équatorial

Un CH_3 axial
Un CH_3 équatorial

1,1-Diméthylcyclohexane
(les deux conformations sont énergétiquement identiques et donc de même stabilité)

De même, pour le *cis*-1,4-diméthylcyclohexane, les deux chaises possèdent un substituant en axial et l'autre en équatorial, et sont énergétiquement égales.



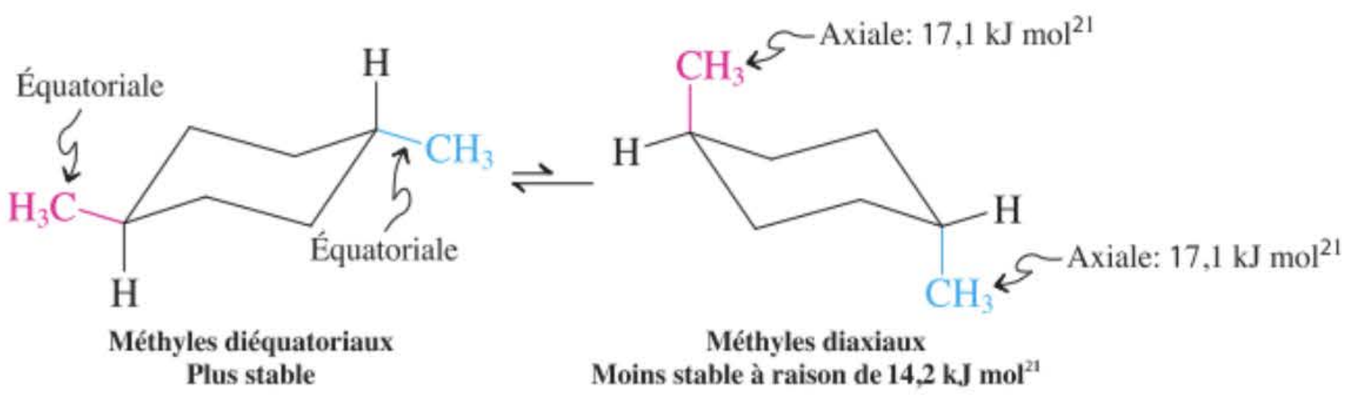
Un CH_3 axial, l'autre équatorial

Un CH_3 axial, l'autre équatorial

***cis*-1,4-Diméthylcyclohexane**

Les liaisons auxquelles sont fixés les deux groupes méthyle pointent vers le bas : elles sont en cis (c'est-à-dire du même côté du cycle) *quelle que soit* la conformation.

L'isomère trans, par contre, peut exister sous deux conformations chaise différentes : l'une avec les deux groupes méthyle en position axiale (conformation diaxiale) et l'autre avec les deux groupes en position équatoriale (conformation diéquatoriale).



Méthyles diéquatoriaux
Plus stable

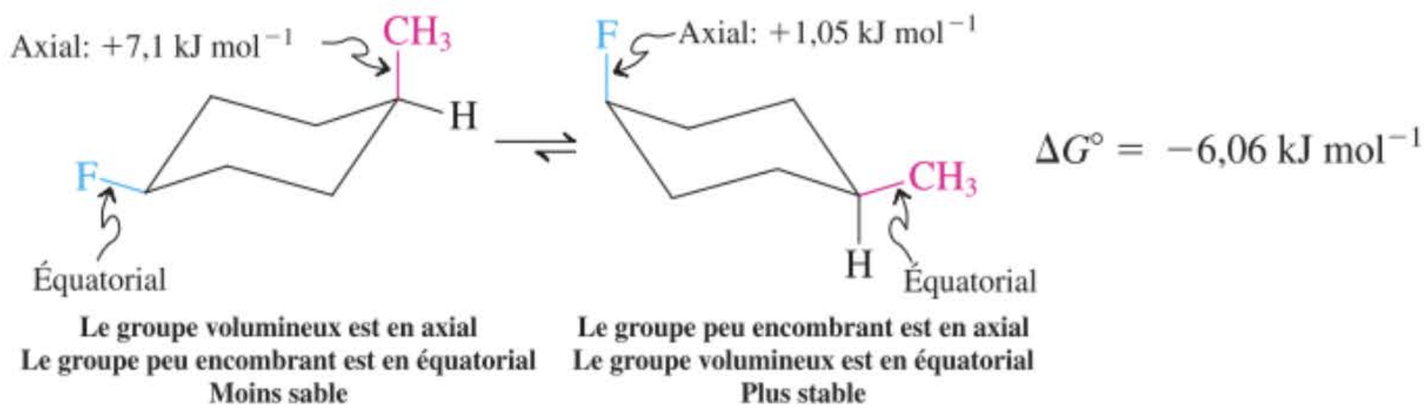
Méthyles diaxiaux
Moins stable à raison de 14,2 kJ mol^{21}

***trans*-1,4-Diméthylcyclohexane**

La liaison à laquelle est fixé les un groupe méthyle pointe vers le bas ; l'autre pointe vers le haut. Elles sont en trans (c'est-à-dire sur des côtés opposés du cycle) *quelle* que soit la conformation.

Expérimentalement, on constate que la préférence va en faveur de cette dernière, l'avantage énergétique par rapport à l'autre se chiffrant à 14,2 kJ mol^{-1}, soit exactement le double de la valeur du ΔG° relatif au monométhylcyclohexane. En fait, ce comportement additif des données présentées dans le tableau 4.3 s'applique à un bon nombre d'autres cyclohexanes substitués. Ainsi, par exemple, le ΔG° (diaxial $\rightleftharpoons$ diéquatorial) relatif au *trans*-1-fluoro-4-méthylcyclohexane est de –8,16 kJ mol^{-1} [–(7,11 kJ mol^{-1} pour CH_3 plus 1,05 kJ mol^{-1} pour F)]. Par contre, dans le *cis*-1-fluoro-4-méthylcyclohexane, les deux groupes sont en compétition pour les positions équatoriales et le ΔG° correspon-

dant est égal à –6,06 kJ mol^{-1} [–(7,11 kJ mol^{-1} moins 1,05 kJ mol^{-1})], avec le volumineux groupe méthyle l'emportant sur le fluor beaucoup plus petit.



Le groupe volumineux est en axial
Le groupe peu encombrant est en équatorial
Moins sable

Le groupe peu encombrant est en axial
Le groupe volumineux est en équatorial
Plus stable

***cis*-1-Fluoro-4-méthylcyclohexane**

Exercice 4-11

Calculer le ΔG° caractérisant l'équilibre entre les deux conformères chaise de: **(a)** le 1-éthyl-1-méthylcyclohexane; **(b)** le *cis*-1-éthyl-4-méthylcyclohexane; **(c)** le *trans*-1-éthyl-4-méthylcyclohexane.

Exercice 4-12

Dessiner les deux conformations chaise de chacune des molécules suivantes. **(a)** *cis*-1,2-Diméthylcyclohexane; **(b)** *trans*-1,2-diméthylcyclohexane; **(c)** *cis*-1,3-diméthylcyclohexane; **(d)** *trans*-1,3-diméthylcyclohexane. Lesquelles parmi celles-ci présentent-elles toujours des nombres égaux de substituants axiaux et équatoriaux? Lesquelles existent-elles sous forme de mélanges en équilibre de formes diaxiales et diéquatoriales?

Exercice 4-13

Mise en pratique des concepts: perturbations dans l'additivité lors des calculs relatifs aux basculements conformationnels des cyclohexanes substitués.

S'il est bien vrai que les valeurs des substituants présentés dans le tableau 4.3 sont additives et permettent d'indiquer la position de l'équilibre entre deux conformères de cyclohexane substitué, il n'empêche que les valeurs observées de ΔG° peuvent être altérées par des interactions supplémentaires, diaxiales-1,3 ou *gauches*-1,2 entre les divers substituants. Par exemple, tout comme le *trans*-1,4-diméthylcyclohexane, son isomère *cis*-1,3-diméthylcyclohexane existe en équilibre diéquatorial-diaxial et devrait, dès lors, présenter la même valeur de ΔG°, en l'occurrence 14,2 kJ mol^{-1}. Or, la valeur mesurée est plus grande (15,5 kJ mol^{-1}). Expliquer. (**Indication:** dans le cas du *cis*-1,3-diméthylcyclohexane, examiner attentivement toutes les interactions diaxiales-1,3 et comparer celles-ci à celles du *trans*-1,4-diméthylcyclohexane diaxial.

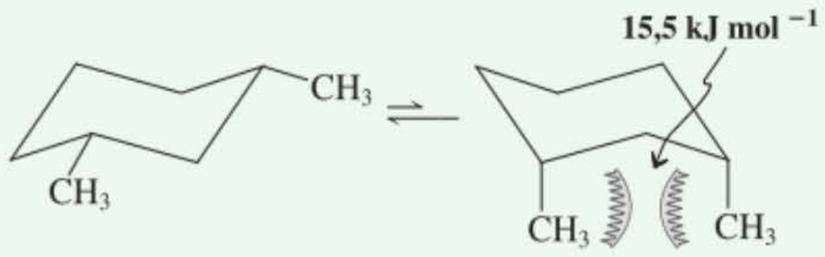
Stratégie

À nouveau, une bonne stratégie pour étudier des problèmes de conformères consiste à construire des modèles. Construire tout d'abord un modèle du *cis*-1,3-diméthylcyclohexane et éxecuter le basculement de cycle pour passer du diéquatorial au diaxial. Qu'est ce qui diffère entre ce système et le méthylcyclohexane «en double exemplaire»?

Solution

• Dans le conformère diéquatorial, les deux groupes méthyle sont, l'un comme l'autre, situés dans une région de l'espace qui est la même que celle qui correspond au méthylcyclohexane.

• Ceci reste-t-il vrai dans le cas du conformère diaxial? La réponse est non. Le ΔG° = 7,1 kJ mol^{-1} relatif au basculement de cycle dans le méthylcyclohexane axial provient de deux interactions diaxiales-1,3 CH_3/H [un CH_3 avec deux hydrogènes, comme dans l'image du méthylcyclohexane montré à la page 145; voir aussi la figure 4.12], à 3,55 kJ mol^{-1} chacune. Dans le *cis*-1,3-diméthylcyclohexane, la conformation diaxiale souffre également de deux interactions CH_3/H (deux groupes CH_3 avec un seul H) pour le même total de 7,1 kJ mol^{-1}. La tension supplémentaire est due à la *proximité des deux méthyles en axial,* laquelle s'élève à 15,5 kJ mol^{-1}.



De ce fait, la conformation diaxiale du *cis*-1,3-diméthylcyclohexane est moins stable que la forme diéquatoriale à raison de plus de 14,2 kJ mol^{-1}.

Exercice 4-14

Essayez par vous-même

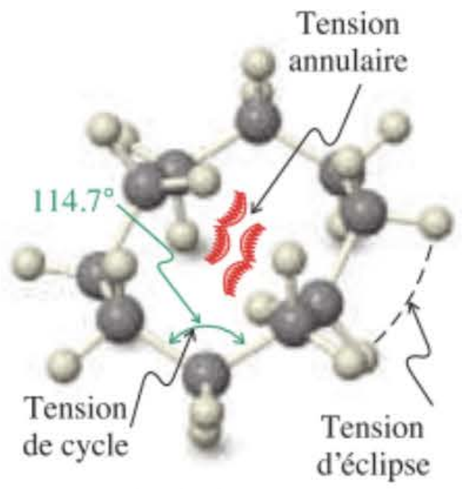
Au même titre que le *cis*-1,3-diméthylcyclohexane de l'exercice 4.13, son isomère, le *trans*-1,2-diméthylcyclohexane, existe sous la forme d'un équilibre diéquatorial-diaxial, de sorte qu'on devrait s'attendre à ce qu'il présente la même valeur de $\Delta G°$ que le *trans*-1,4-diméthylcyclohexane, à savoir 14,2 kJ mol^{-1}. La valeur mesurée est cependant plus faible (10,5 kJ mol^{-1}). Expliquer. (**Indication :** prendre en considération la proximité des deux groupes méthyle ; voir butane *gauche-anti,* paragraphe 2.8.)

En résumé, l'analyse conformationnelle du cyclohexane nous permet de prédire la stabilité relative de ses divers conformères et même d'évaluer les différences d'énergie existant entre deux configurations chaise. Les substituants volumineux, en particulier le groupe 1,1-diméthyléthyle, ont tendance à déplacer l'équilibre chaise-chaise du côté où le substituant encombrant est en position équatoriale.

4-5 Cycloalcanes supérieurs

De pareilles considérations sont-elles encore valables dans le cas des cycloalcanes supérieurs ? Le tableau 4.2 laisse entrevoir que les cycles plus grands que le cyclohexane présentent à nouveau plus de tension. Cette tension est due à l'accumulation de divers facteurs : la distorsion des angles des liaisons, l'éclipse partielle des hydrogènes ainsi que des répulsions stériques transannulaires. Il est impossible pour des cycles de taille moyenne d'annihiler toutes ces interactions tensionnelles en adoptant une conformation bien précise. C'est ainsi que ces molécules adoptent une solution de compromis de manière à se trouver en équilibre entre diverses géométries très proches du point de vue énergétique. Le lecteur peut examiner une telle conformation dans la marge : il s'agit du cyclodécane dont l'énergie de tension est de 58,5 kJ mol^{-1}.

Des conformations vraiment exemptes de toute tension ne se rencontrent que chez les cycloalcanes à grand cycle, tel que le cyclotétradécane (tableau 4.2). Dans de tels cycles, la chaîne carbonée adopte une structure très semblable à celle des alcanes à chaîne droite (paragraphe 2.6), ayant des hydrogènes décalés et une configuration tout-*anti*. Cependant, même dans ces systèmes, la présence de substituants éventuels s'accompagne généralement d'un apport de tension. La plupart des molécules cycliques dont il est question dans ce livre ne sont pas dépourvues de tension.



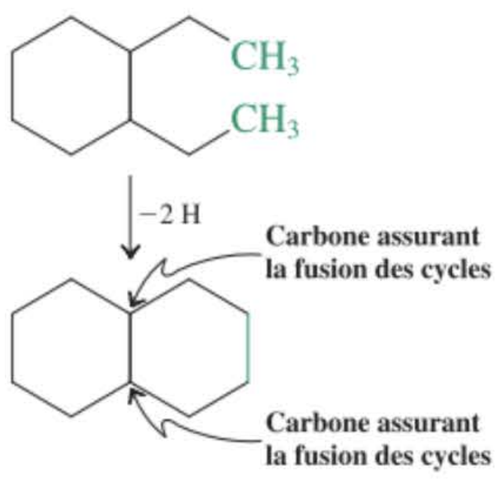
Cyclodécane

4-6 Alcanes polycycliques

Les cycloalcanes dont il a été question jusqu'ici ne contenaient qu'un seul cycle et pouvaient dès lors être appelés des alcanes monocycliques. Il existe des structures plus complexes où les atomes de carbone sont répartis dans deux ou plus de deux cycles : les hydrocarbures bi-, tri-, tétra- et polycycliques supérieurs. Nous allons nous rendre compte de la variété des structures que ces composés peuvent faire apparaître, structures dont beaucoup — avec en surplus des groupes alkyle et des groupes fonctionnels — se rencontrent parmi les produits naturels.

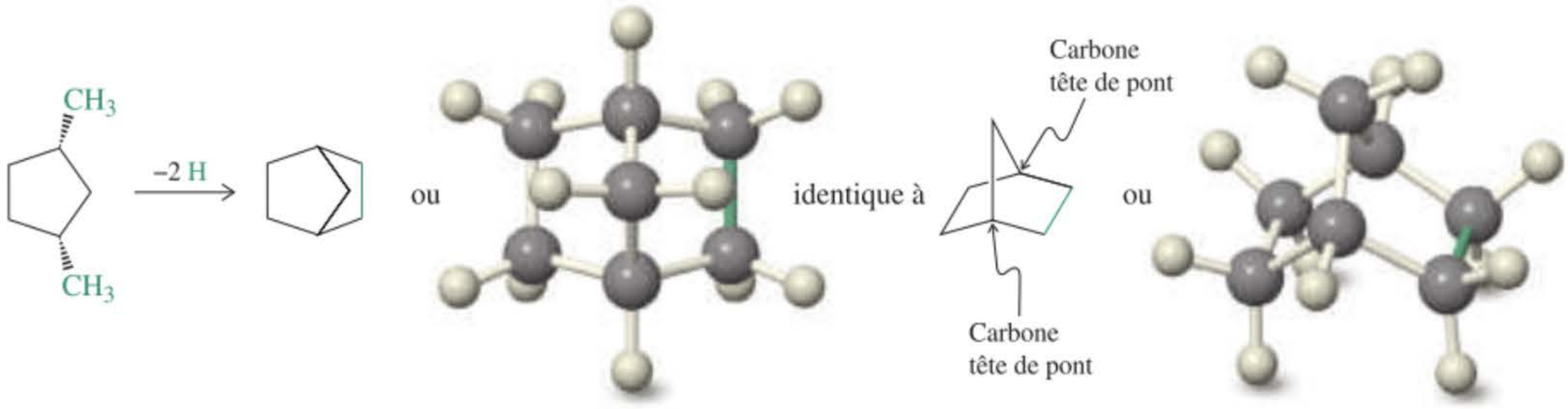
Les alcanes polycycliques peuvent contenir des cycles fusionnés ou bien pontés

Il est facile de construire les modèles moléculaires des alcanes polycyliques : il suffit de relier les atomes de deux substituants alkyle d'un alcane monocyclique. Par exemple, si on enlève deux atomes d'hydrogène des groupes méthyle du 1,2-diéthylcyclohexane, il est permis de former une nouvelle liaison C–C, ce qui donne pour résultat une nouvelle molécule dont le nom courant est décaline. Dans la décaline, deux cyclohexanes ont en commun deux atomes de carbone adjacents, et on dit que les deux cycles sont **fusionnés**. Les composés qui sont construits de cette manière sont appelés des systèmes **bicycliques fusionnés** et on dit des **carbones** communs aux deux cycles qu'ils assurent la **fusion des cycles**. Les groupes qui sont fixés à ces carbones communs sont qualifiés de **substituants des carbones d'accolement**.



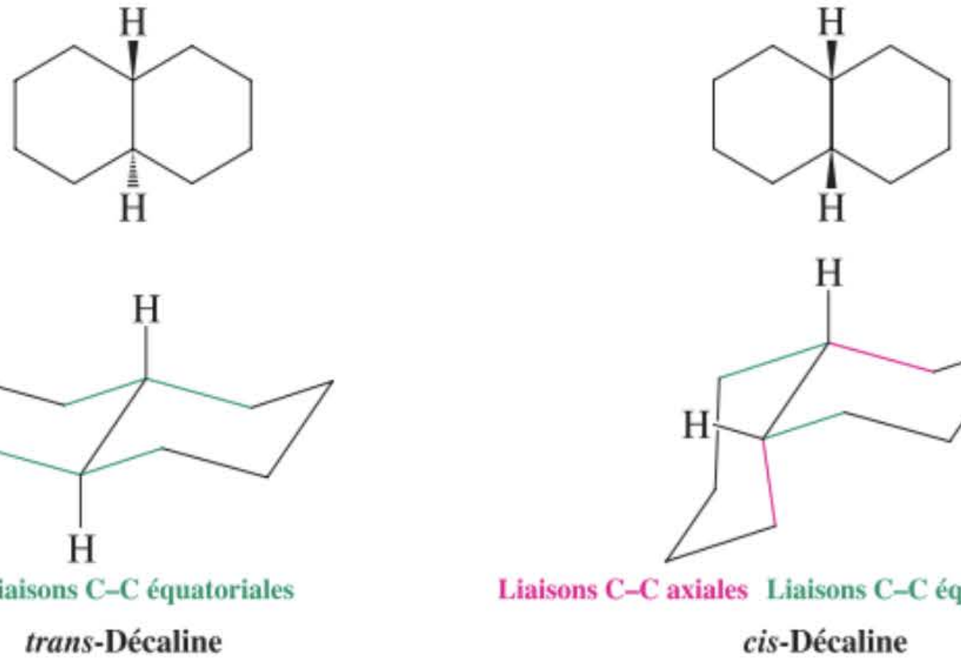
Décaline

Si on traite de la même manière le modèle moléculaire du *cis*-1,3-diméthylcyclopentane, on obtient un autre squelette carboné, celui du norbornane. Le norbornane est un exemple d'un système **bicyclique ponté**. Dans les systèmes bicycliques pontés, deux atomes de carbone non adjacents, les carbones **têtes de pont**, appartiennent à chacun des deux cycles.



Norbornane **Norbornane**

Si on considère un des cycles comme étant le substituant de l'autre, il est possible de faire ressortir des liens de parenté d'ordre stéréochimique au niveau des accolements des cycles. En particulier, les systèmes annelés bicycliques peuvent présenter une fusion du type cis ou du type trans. La stéréochimie de la fusion des cycles se détermine le plus facilement en examinant les positions des substituants au niveau des carbones d'accolement. Ainsi par exemple, dans la *trans*-décaline, les hydrogènes portés par les carbones d'accolement sont en trans l'un par rapport à l'autre, tandis que dans la *cis*-décaline, ces mêmes hydrogènes sont en relation cis (figure 4.13).



***trans*-Décaline** ***cis*-Décaline**

Figure 4-13 Représentations conventionnelles et conformations chaise de la *trans*-décaline et de la *cis*-décaline. L'isomère trans ne contient que des liaisons carbone-carbone équatoriales au niveau de l'accolement des cycles, tandis que l'isomère cis présente deux liaisons C–C équatoriales (en vert) et deux liaisons C–C axiales (une pour chacun des cycles, en rouge).

Exercice 4-15

Construire les modèles moléculaires de la *cis*-décaline ainsi que de la *trans*-décaline. Que peut-on dire à propos de leur mobilité conformationnelle ?

Y a-t-il une limite à la tension que peuvent subir les hydrocarbures ?

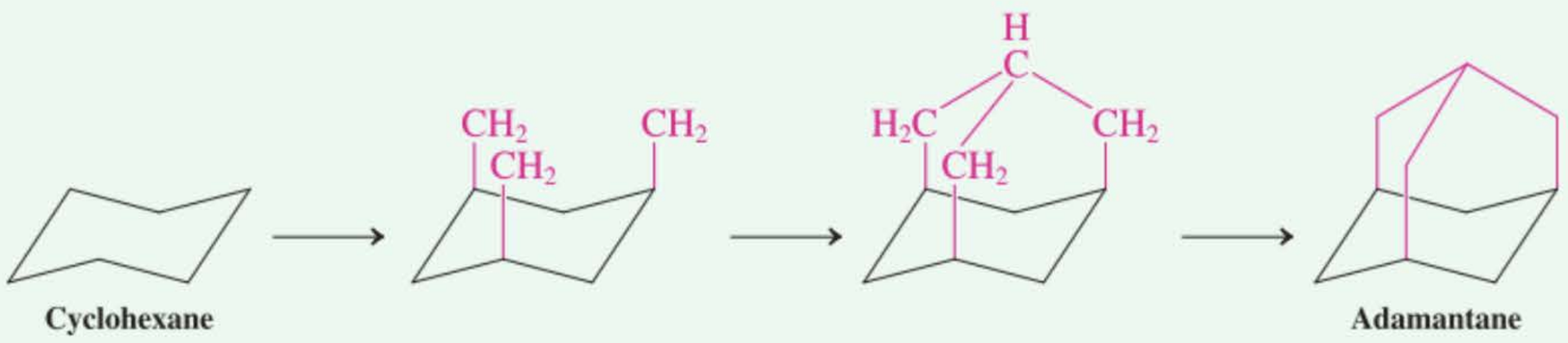
La recherche des limites relatives à la tension provoquée par les liaisons au sein des hydrocarbures est un domaine fascinant : il en a résulté la synthèse de bon nombre de molécules étranges. Ce qui est surprenant, c'est à quel point un atome de carbone est capable de tolérer une distorsion de ses angles de liaisons. Un cas typique dans la série bicyclique est le bicyclobutane, dont l'énergie de tension est estimée à 278,2 kJ mol^{-1}. Il est tout simplement remarquable que cette molécule existe. Et pourtant, on a pu l'isoler et même la stocker.

Les chimistes de synthèse ont eu l'attention attirée par une série de composés possédant une infrastructure carbonée géométriquement équivalente aux solides platoniques : le *tétraèdre* (tétraédrane), l'*hexaèdre* (cubane) et le *dodécaèdre* pentagonal (dodécaédrane). (Les structures de ceux-ci sont présentées dans la marge de la page 152). Dans ces polyèdres, toutes les faces sont composées de cycles de même taille, en l'occurrence, respectivement, des cyclopropanes, des cyclobutanes et des cyclopentanes. Parmi ceux-ci, l'hexaèdre fut synthétisé le premier en 1964 : l'hydrocarbure C_8H_8 ainsi obtenu, ayant la forme d'un cube, a été appelé de ce fait cubane. La valeur expérimentale de son énergie de tension (657 kJ mol^{-1}) est supérieure à la tension totale de six cyclobutanes. Bien que le tétraédrane

ENCADRÉ 4-1

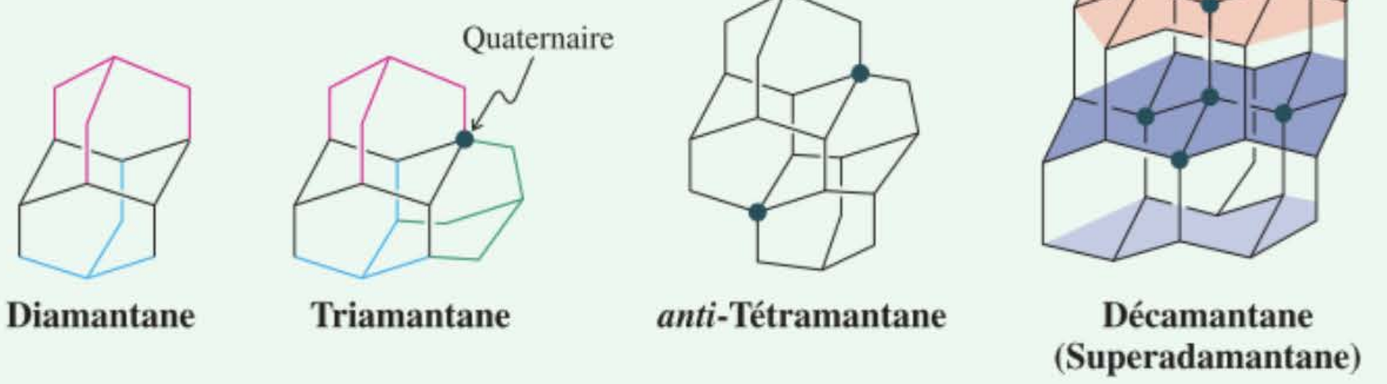
Cyclohexane, adamantane et diamantoïdes : molécules « diamants »

La brève incursion dans l'univers des hydrocarbures polycycliques (paragraphe 4.6) a fourni divers exemples de la diversité du canevas carboné en chimie organique (voir le tableau 2.4 en ce qui concerne le nombre possible d'alcanes acycliques isomères). Autant que faire se peut, de telles molécules adoptent des structures dans lesquelles les cycles cyclohexane existent en conformation chaise, comme par exemple dans la *trans*-décaline. Nous avons construit cette molécule en accolant un cyclohexane à un autre via des jonctions équatoriales. Une autre manière de construire des polycycles à base de cyclohexanes-chaises est de les accoler via des jonctions axiales. Ainsi, si on accroche trois groupes CH_2 en axial à du cyclohexane, on aboutit à une cage tétracyclique ne comprenant que des chaises, $C_{10}H_{16,}$ que l'on appelle adamantane (*adamantinos*, grec, diamant, allez savoir pourquoi). Construisez un modèle et vous constaterez la surprenante symétrie de cette molécule : ses quatre faces sont toutes identiques.



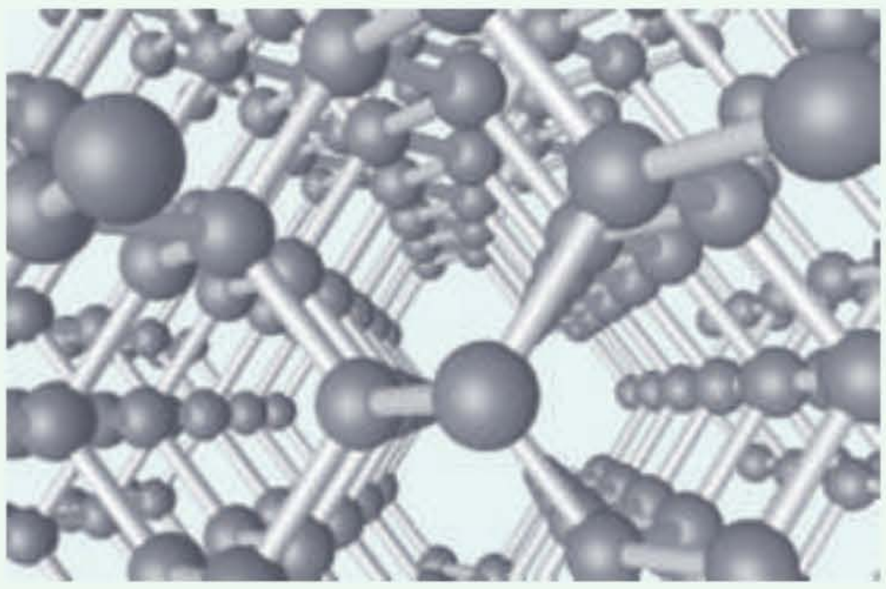
Cyclohexane **Adamantane**

L'adamantane est le plus stable de la famille des isomères en $C_{10}H_{16}$. Sa forme compacte permet un excellent emboîtement des molécules dans le solide, ce que reflète son point de fusion élevé (270°C), voir paragraphe 2.6. À titre de comparaison, son pendant acyclique, le décane, fond à −29,7°C (tableau 2.5). L'adamantane a été découvert dans le pétrole brut, en 1933, peut être synthétisé aisément et est actuellement disponible dans le commerce, à raison de kilogrammes. Si on applique à nouveau le processus d'accrochage décrit ci-dessus à trois positions axiales de n'importe quel cycle de l'adamantane, on obtient le diamantane, un composé polycyclique comprenant sept cyclohexanes-chaises et présentant six faces équivalentes. En continuant de tels accrochages, on aboutit au triamantane, le premier hydrocarbure de cette série à contenir un carbone quaternaire. À partir du triamantane, on peut construire trois tétramantanes en procédant de la sorte, un seul étant présenté,



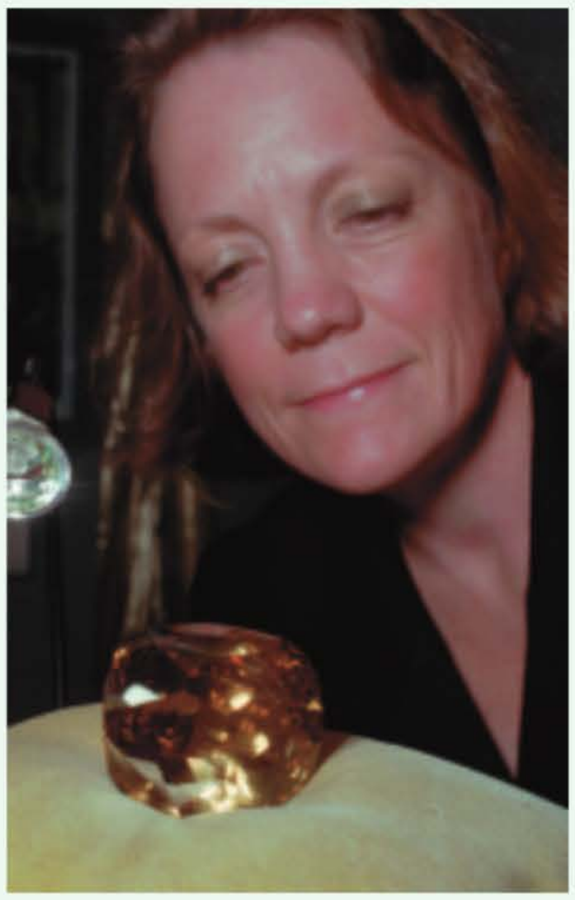
Diamantane **Triamantane** ***anti*-Tétramantane** **Décamantane (Superadamantane)**

lequel porte deux carbones quaternaires. Le nombre d'isomères augmente rapidement pour les « oligomentanes » supérieurs : il y a 7 pentamentanes, 24 hexamentanes et 88 heptamentanes. Le décamentane, $C_{35}H_{36}$, est un isomère unique, aussi appelé « superadamantane » en raison de sa symétrie ramassée. On y trouve un carbone quaternaire entouré de quatre autres carbones quaternaires. Sa structure démontre comment on pourrait envisager de construire un réseau tridimensionnel de cyclohexanes-chaises imbriqués (montrés en couleurs) et constitués exclusivement de carbones. Un tel polymère existe : il s'agit de la forme cristalline du carbone qu'on appelle le diamant (voir aussi l'encadré 15.1) !



À l'intérieur du réseau carboné du diamant

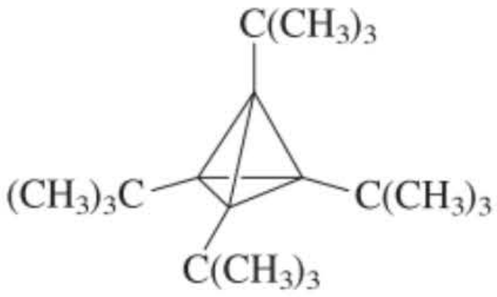
Étant donné que les oligomantanes représentent des « microdiamants » dans lesquels tous les carbones périphériques sont saturés par de l'hydrogène, on leur a donné le nom de *diamantoïdes*. Les diamantoïdes supérieurs ne sont connus que depuis 2003 (voir tout au début du chapitre 1), lorsqu'un groupe de chercheurs de chez Chevron (en Californie) identifia des membres de cette série (jusqu'à l'undécamantane) dans des distillats à haut point d'ébullition du pétrole. Ces molécules sont intéressantes parce que, en raison de leur ressemblance avec le diamant, elles peuvent servir de germes cristallins lors de la production industrielle de diamants. Mais surtout, ces molécules sont particulièrement stables et inertes. De ce fait, elles servent de supports biologiquement compatibles pour de nouveaux médicaments, cosmétiques et autres matières polymères.



Le « Golden Jubilee », le plus gros diamant du monde.



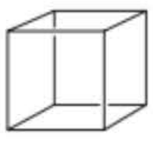
Bicyclobutane
Tension = 278,0 kJ mol^{-1}



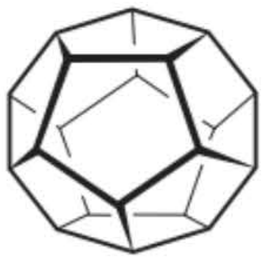
Tétrakis(1,1-diméthyléthyl)-tétraédrane
Tension = 540 kJ mol^{-1}



Tetraédrane (C_4H_4)



Cubane (C_8H_8)
Tension = 657 kJ mol^{-1}



Dodécaédrane ($C_{20}H_{20}$)
Tension = 255 kJ mol^{-1}



La réputation de ces guérisseurs dépend de la découverte et de l'application de produits naturels physiologiquement actifs.

lui-même ne soit pas connu, un dérivé tétra(1,1-diméthyléthylé) de celui-ci a été synthétisé en 1978. Malgré la tension qui y est estimée à 540 kJ mol^{-1} (à partir de ΔH°_{comb}), ce composé est stable et présente un point de fusion de 135°C. La synthèse du dodécaédrane a été achevée en 1982. Elle impliqua vingt-trois étapes de synthèse au départ d'un simple dérivé du cyclopentane. La dernière étape fournit 1,5 mg de produit pur. Bien que ce fût peu, cette quantité s'est avérée suffisante pour permettre une caractérisation complète de la molécule. Son point de fusion situé à 430°C est extraordinairement élevé pour un hydrocarbure en C_{20}; il est indicatif de la symétrie de ce composé. À titre comparatif, l'icosane qui contient également 20 carbones fond à 36,8°C (tableau 2.5). Comme on peut s'y attendre sur base des cycles à cinq pièces dont cette molécule est constituée, la tension dans le dodécaédrane n'est «que» de 255 kJ mol^{-1}, ce qui est bien plus faible que ses homologues inférieurs.

En résumé, au sein des composés bicycliques, des atomes de carbone appartiennent en commun à deux cycles selon un arrangement d'accolement ou de pontage. Le carbone peut s'accommoder d'une tension importante au niveau de ses liaisons avec d'autres noyaux, en particulier avec d'autres atomes de carbone. Cette capacité a permis de préparer toute une série de molécules dans lesquelles le carbone a subi une déformation importante par rapport à son gabarit tétraédrique.

4-7 Molécules carbocycliques naturelles

Examinons à présent brièvement la variété des molécules cycliques créées par la nature, à savoir les **produits naturels** cycliques. Les produits naturels sont des composés organiques produits par des organismes vivants. Certains de ces composés ont une structure extrêmement simple, comme le méthane; pour d'autres, la structure est hautement complexe. Les scientifiques ont tenté de classer la multitude des produits naturels selon divers critères. En général, on se focalise sur quatre critères pour classer ces produits, à savoir: (1) la structure chimique, (2) l'activité physiologique, (3) la spécificité de l'organisme ou de la plante (taxonomie) et (4) l'origine biochimique.

Les chimistes organiciens sont intéressés par les produits naturels pour de multiples raisons. Nombre de ces composés sont des médicaments puissants, d'autres sont employés comme agents colorants ou aromatisants, d'autres encore constituent des matières premières importantes. L'étude des sécrétions animales apporte une information concernant les mécanismes par lesquels les animaux emploient des substances chimiques pour marquer leurs voies, se défendre vis-à-vis de leurs prédateurs et attirer le sexe opposé. L'investigation des chemins biochimiques par lesquels un organisme métabolise ou modifie un composé constitue une source de pénétration au sein des rouages minutieux des fonctions vitales de cet organisme. Ce paragraphe traite de deux classes de produits naturels — les terpènes et les stéroïdes — qui, pour les raisons énumérées ci-dessus, ont fait l'objet de beaucoup d'attention de la part des chimistes organiciens.

La biogenèse des terpènes dans le monde végétal se réalise au départ d'entités isoprène

La plupart d'entre vous ont déjà senti l'odeur relativement forte qui émane de certaines feuilles de plantes fraîchement broyées ou de pelures d'orange. Cette odeur est due à la libération d'un mélange de composés très volatils contenant habituellement dix, quinze ou vingt atomes de carbone: les **terpènes**. Ces substances sont employées comme condiments (par exemple, les extraits de clou de girofle et de menthe poivrée), comme parfums (par exemple, la rose, la lavande, le bois de santal) et comme solvants (par exemple, la térébenthine).

Dans les plantes, les terpènes sont biosynthétisés à la suite du couplage d'au moins deux entités moléculaires à cinq atomes de carbone. La structure de ces entités ressemble à celle du 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène), de sorte qu'elles sont appelées des **entités isoprène**. Selon le nombre d'entités isoprène qui sont incorporées dans leur structure, les terpènes sont subdivisés en monoterpènes (C_{10}), sesquiterpènes (C_{15}) et diterpènes (C_{20}). (Les entités isoprène servant à la construction des terpènes sont indiquées en couleur parmi les exemples qui suivent.)

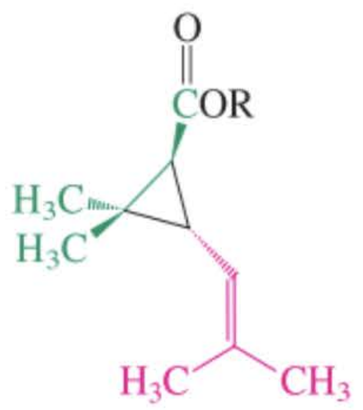


2-Méthylbuta-1,3-diène
(Isoprène)

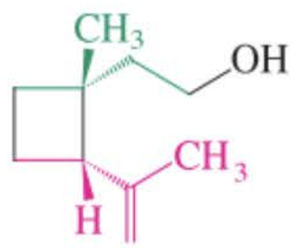


Entité isoprène dans les terpènes
(Certaines contiennent des doubles liaisons)

L'acide chrysanthémique est un terpène monocyclique contenant un cycle à trois pièces. On rencontre ses esters dans les sommités fleuries du pyrèthre *(Chrysanthemum cinerariaefolium)*. Ces esters sont des insecticides naturels. Dans la molécule de grandisol, on retrouve un cycle à quatre pièces: le cyclobutane. Le grandisol est une phéromone sexuelle émise par l'anthonome mâle (*Anthonomus grandis*).

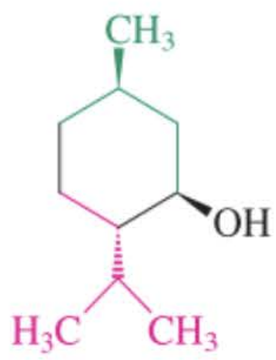


Acide *trans*-chrysanthémique (R = H)
Esters *trans*-chrysanthémiques (R ≠ H)

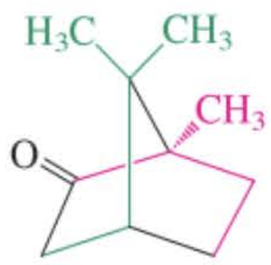


Grandisol

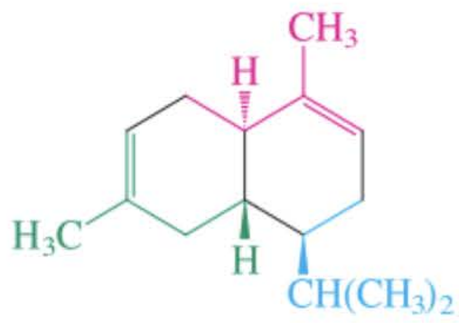
Le menthol (essence de menthe) constitue un exemple de produit naturel où apparaît un cyclohexane substitué, tandis que le camphre (du camphrier) et le β-cadinène (du genévrier et du cèdre) sont des terpènes bicycliques simples, le premier dérivant d'un système de type norbornane et le second d'un système du type décaline.



Menthol

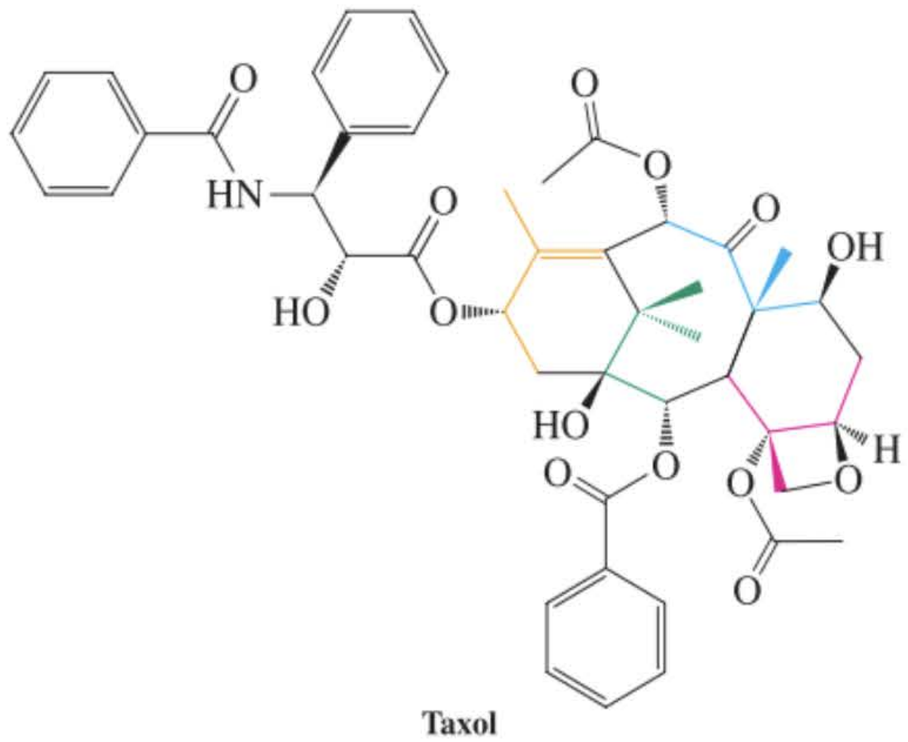


Camphre



β-Cadinène

Le **Taxol** (paclitaxel) est un diterpène complexe, fonctionnalisé, isolé en 1962 de l'écorce des troncs d'if du Pacifique, *Taxus brevifolia*, dans le cadre de recherches — subsidiées par le National Cancer Institute — visant à identifier des produits naturels à action anticancéreuse.



Taxol

Le Taxol s'est avéré être le produit le plus actif parmi plus de 100.000 composés extraits de plus de 35.000 espèces de plantes et constitue une nouvelle arme — cliniquement approuvée — très efficace dans l'arsenal contre le développement des tumeurs cancéreuses chez l'homme. Étant donné que près de six arbres doivent être abattus pour traiter un seul patient, de nombreux efforts ont été entrepris pour améliorer l'efficacité de l'extraction et augmenter le nombre d'arbres. Les chimistes de synthèse sont également intervenus : deux synthèses totales de cette molécule organique qu'est le Taxol ont été menées à bien en 1994. (Une synthèse « totale » consiste à obtenir la molécule ciblée à partir de composés simples à cinq carbones ou moins et qui sont disponibles dans le commerce.). En outre, les chimistes ont mis au point des procédés permettant de transformer des molécules apparentées (plus abondantes dans la nature) en Taxol, ce que l'on appelle la « semisynthèse ». Depuis lors, le Taxol qui est prescrit pour traiter les cancers dérive d'un composé que l'on extrait des aiguilles d'un if anglais beaucoup plus répandu, ce qui rend ce médicament plus disponible du point de vue écologique.



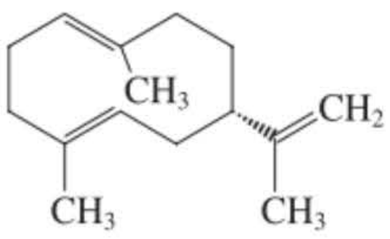
Bon nombre d'objets de cérémonie sont confectionnés en bois de santal, dont l'odeur est très agréable. Le taureau noir que l'on voit ici constitue le pôle d'intérêt d'une cérémonie funéraire à Bali.

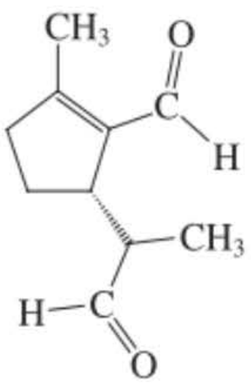


L'if du Pacifique : la source du Taxol

Exercice 4-16

Dessiner la conformation chaise qu'adopte préférentiellement le menthol.





Exercice 4-17

Les structures de deux terpènes que sécrètent certains insectes pour se défendre (cf. paragraphe 12.17) sont présentées dans la marge. Préciser s'il s'agit de monoterpènes, de sesquiterpènes ou de diterpènes. Repérer, dans ces deux molécules, les entités isoprène.

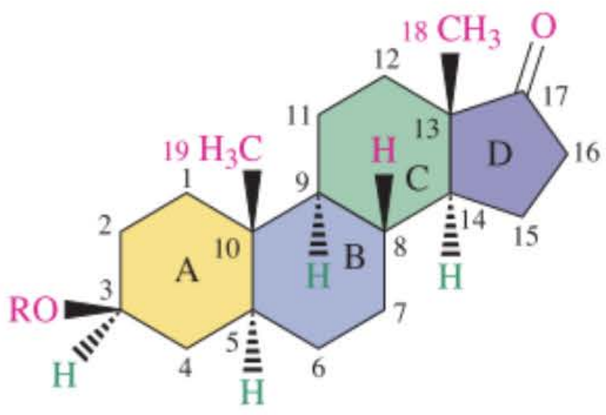
Exercice 4-18

Après avoir relu le paragraphe 2.3, spécifier les groupes fonctionnels qui sont présents dans les terpènes présentés dans le paragraphe 4.7.

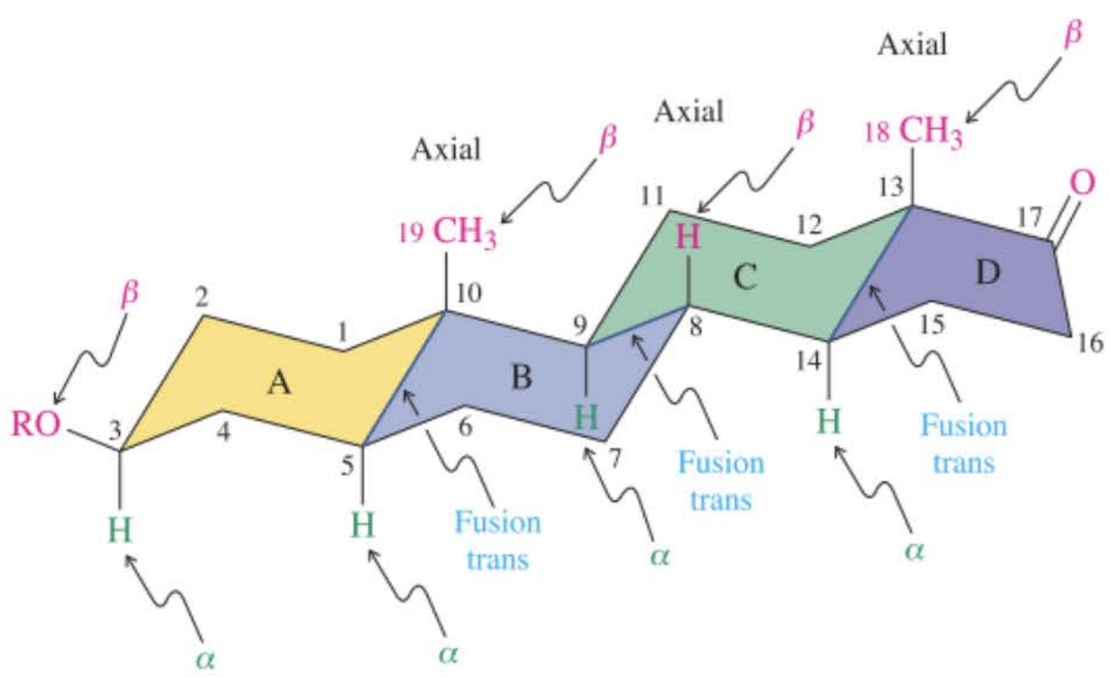
Les stéroïdes : des produits naturels tétracycliques qui sont dotés d'une puissante activité physiologique

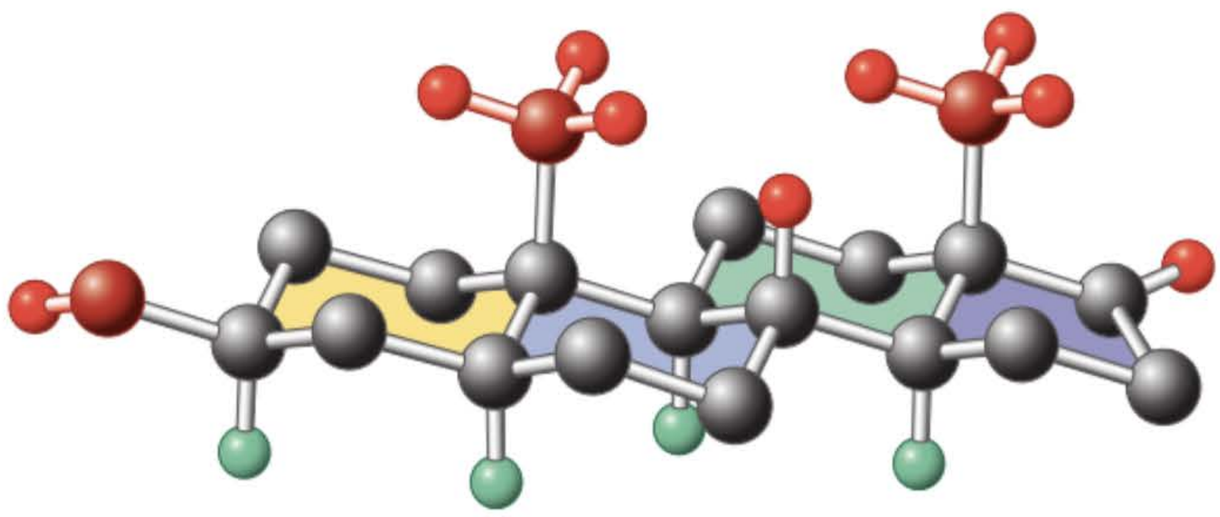
Les **stéroïdes** abondent dans la nature et de nombreux dérivés présentent une activité physiologique. Très fréquemment, les stéroïdes agissent en tant qu'**hormones**, qui sont des régulateurs de l'activité biochimique. Dans le corps humain par exemple, ils contrôlent le développement sexuel ainsi que la fertilité, en plus d'autres fonctions. En raison de ces caractéristiques, de nombreux stéroïdes, souvent résultant de la synthèse en laboratoire, sont employés comme médicaments pour traiter, par exemple, le cancer, l'arthrite ou les allergies, ainsi que dans le contrôle des naissances.

Dans les stéroïdes, trois cycles de type cyclohexane sont accolés l'un à l'autre de manière à former un angle et généralement par des jonctions intercycles de type trans, comme dans la *trans*-décaline. Le quatrième cycle est un cyclopentane ; son ajout engendre la structure tétracyclique typique. Les quatre cycles sont désignés par les lettres A, B, C, D, et les carbones sont numérotés selon une séquence propre aux stéroïdes. De nombreux stéroïdes présentent des groupes méthyle attachés aux carbones 10 et 13 et des atomes d'oxygène au niveau des carbones 3 et 17. En outre, de plus longues chaînes latérales peuvent se rencontrer au carbone 17. L'accolement des cycles selon le mode trans permet de réaliser une configuration toute-chaise, moins tendue, où les groupes méthyle ainsi que les hydrogènes, présents au niveau des jonctions, occupent des positions axiales. Ces caractéristiques sont illustrées ci-dessous avec l'épiandrostérone, un stéroïde que l'on trouve dans l'urine humaine.



Noyau stéroïde
(R = H, Épiandrostérone)





Épiandrostérone

ENCADRÉ 4-2

Le cholestérol : pourquoi est-il préjudiciable et à quel point ?

«Trop de cholestérol !» Combien de fois n'avez-vous pas entendu cette réprobation alors que vous vous apprêtiez à manger votre petit-déjeuner (une omelette faite de trois œufs) ou votre dessert (caramel mou chocolaté) ? La raison de cette mise en garde est qu'une cholestérolémie trop élevée peut occasionner de l'athérosclérose et des maladies cardio-vasculaires. L'athérosclérose est une maladie caractérisée par l'apparition de plaques qui peuvent obstruer partiellement ou totalement vos vaisseaux sanguins. Au niveau du myocarde, une telle dégénérescence peut déclencher un infarctus. Ces plaques peuvent en outre se détacher, se fragmenter et se diriger, via le torrent sanguin, vers d'autres endroits, occasionnant de la sorte des dégâts ailleurs. Ainsi, par exemple, l'obstruction d'un vaisseau intracrânien se traduit par un accident vasculaire cérébral (AVC).

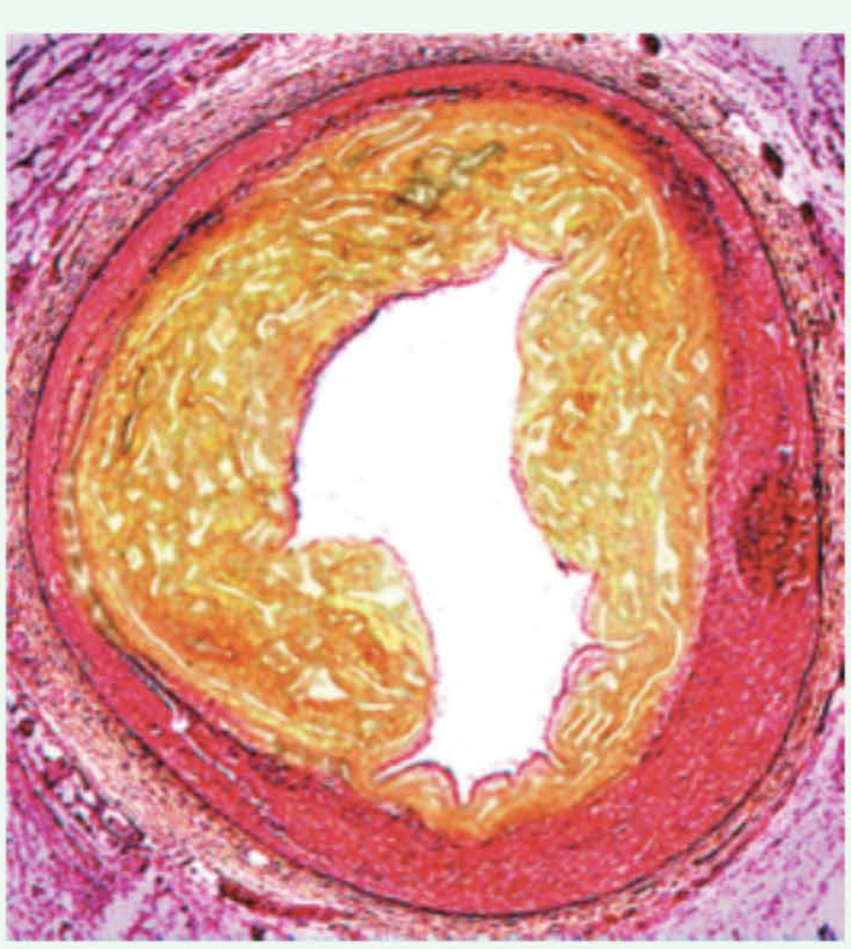
Aux États-Unis, près de 20 % de la population accuse une cholestérolémie se situant au-dessus des normes. Un adulte normal possède environ 150g de cholestérol, lequel circule dans son organisme pour des raisons vitales. C'est un élément de construction essentiel pour l'élaboration des membranes plasmiques, en particulier dans le système nerveux (cerveau et moelle épinière). C'est également une molécule intervenant dans la biogenèse d'autres stéroïdes, notamment les hormones sexuelles et corticoïdes, dont la cortisone. Notre organisme a besoin de cholestérol pour synthétiser les acides biliaires, lesquels à leur tour, aident à la digestion des graisses que nous mangeons et dont nous avons besoin pour élaborer de la vitamine D. Cette vitamine, enfin, nous permet d'assimiler le calcium indispensable pour notre charpente osseuse.

Vous avez probablement souvent entendu parler de «bon» et de «mauvais» cholestérol. Cette notion se réfère aux protéines (voir paragraphe 26.4) qui se fixent à cette molécule pour former ce qu'on appelle des lipoprotéines, lesquelles sont hydrosolubles et permettent ainsi au cholestérol d'être transporté dans le sang. Il existe deux types de lipoprotéines : le principal, les LDL (lipoprotéines de basse densité) qui sont les «mauvaises» parce qu'elles sont à l'origine des dépôts athéromateux dangereux dont il a été question ci-avant. L'autre type, les HDL (lipoprotéines de haute densité) semblent apparemment être moins nocives. Certaines études semblent en fait indiquer qu'elles sont utiles, car elles permettent de «ramoner» l'intérieur des vaisseaux, bref de les débarrasser du cholestérol qui y est agglutiné.

Quoi qu'il en soit, les mises en garde de nature alimentaire sont à relativiser car très peu de notre cholestérol provient de notre nourriture. En fait, c'est notre organisme, et en particulier notre foie, qui synthétise près d'un gramme par jour, ce qui représente quatre fois plus que ce que fournirait un régime riche en cholestérol. Pourquoi tant de chichis alors ? Ceci concerne précisément les 15 à 20 % de cholestérol d'origine alimentaire. Pour des personnes dont la cholestérolémie est modérément élevée, une surveillance attentive de leur régime peut faire toute la différence. C'est ici qu'interviennent les matières grasses (voir aussi paragraphe 20.5).

Pour digérer les graisses, il faut des acides biliaires. Un apport alimentaire excessif en graisses stimule la production d'acides biliaires, ce qui implique une exaltation de la synthèse du cholestérol, déclenchant ainsi une cholestérolémie augmentée. Voilà pourquoi un régime équilibré, pauvre en matières grasses et en cholestérol, permet de maintenir une cholestérolémie correcte : 200 mg par 100 ml de sang.

Lorsqu'un tel régime ne suffit pas, des médicaments sont prescrits pour aider le patient. L'un de ces médicaments, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC ; pour la structure de la cellulose, voir paragraphe 24.12), fixe le cholestérol qui est présent dans l'estomac et empêche ainsi que l'organisme n'absorbe cette molécule. Fait amusant, le HPMC est employé dans l'industrie alimentaire comme épaississant, et notamment dans la confection des gâteaux au fromage et autres dessert du même genre ! Un autre médicament agit en bloquant directement la biosynthèse du cholestérol au niveau du foie. Tel est le cas, par exemple, de la simvastatine (Zocor) et de l'atorvastatine (Lipitor), utilisés avec un succès spectaculaire ces dernières années. Ces deux spécialités sont au «top 10» des médicaments les plus prescrits (voir tableau 25.1) : le chiffre d'affaire dépasse les 13 milliards de dollars !



Coupe transversale d'une artère coronaire d'un cœur humain, obstruée par des plaques de cholestérol.

Les groupes qui sont fixés au-dessus du plan de la molécule de stéroïde, comme la représentation le montre, sont des substituants β, tandis que ceux qui sont en dessous de ce plan sont qualifiés de α. Ainsi, la structure indiquée ci-avant présente un HO en 3β, un H en 5α, un CH_3 en 10β et ainsi de suite. Les groupes méthyle axiaux sont également appelés des méthyles **angulaires**, parce qu'ils débordent nettement du gabarit général (*angulus*, latin, à un angle, étant à un coin saillant).

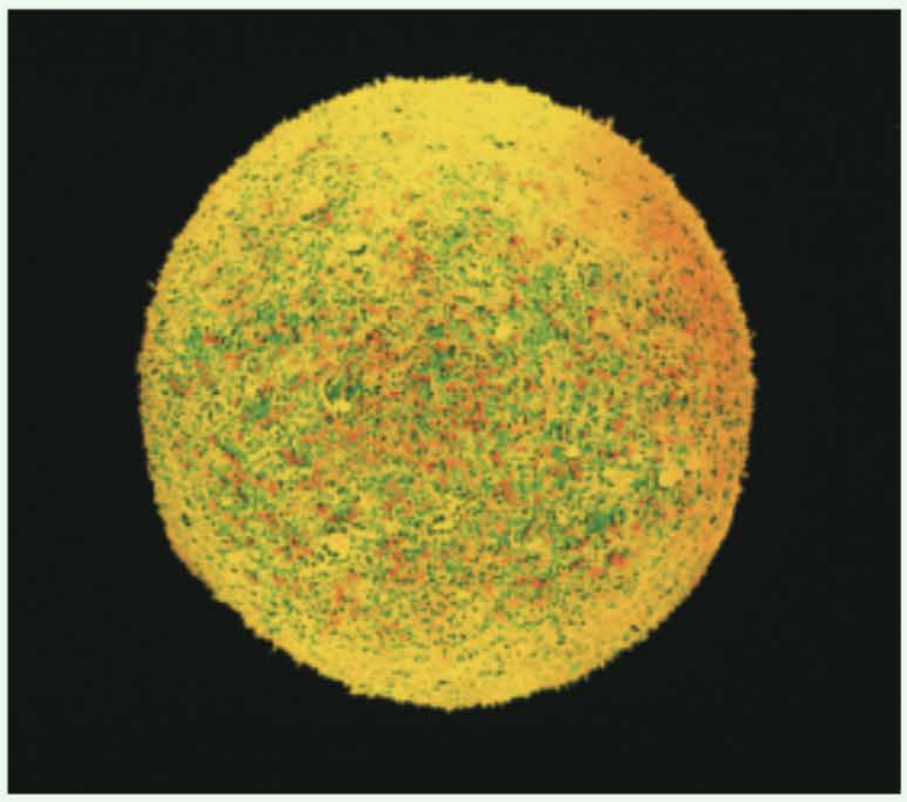
Un des stéroïdes les plus répandus est le cholestérol. On le retrouve dans presque tous les tissus humains et animaux, en particulier dans le cerveau et dans la moelle épinière (voir encadré 4.2). Les acides biliaires sont produits dans le foie et sécrétés dans le fluide qui aboutit au duodénum, ce qui aide à l'émulsion, à la digestion et à l'absorption des graisses. L'acide cholique en est un exemple. La cortisone, amplement utilisée dans le traitement des inflammations rhumatismales, est l'une des

ENCADRÉ 4-3

Le contrôle de la fertilité : de la « pilule » au RU-486

Le cycle menstruel est contrôlé par trois hormones protéiques sécrétées par l'hypophyse. L'hormone stimulatrice* des follicules *(follicle-stimulating hormone, FSH)* induit la croissance de l'ovule ; l'hormone lutéinisante *(luteinizing hormone, LH)* induit l'ovulation ainsi que la formation d'un tissu ovarien appelé le *corpus luteum* (corps jaune). La troisième hormone hypophysaire, l'hormone lutéotrope aussi appelé lutéotropine ou prolactine, stimule le corps jaune et le maintient en fonction.

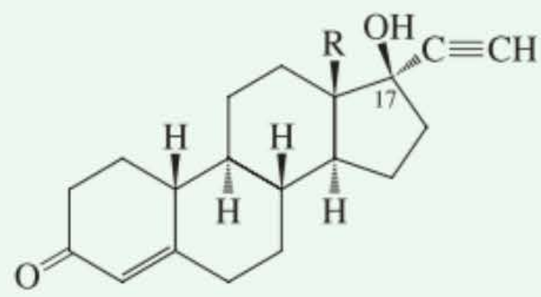
Lorsque le cycle débute et que la croissance de ce qui sera l'ovule a commencé, le tissu ovarien sécrète des quantités croissantes d'estrogènes. Dès qu'on atteint une certaine concentration d'estrogènes dans le torrent sanguin, la production de FSH s'arrête.



Aspect d'un ovule humain fécondé avant toute division (*zygote*), dont le diamètre vaut environ 100 µm.

L'ovule est expulsé à ce moment en réponse à la sécrétion de LH. Lors de cette ovulation, la LH déclenche également la formation du *corpus luteum,* qui, à son tour, commence à sécréter des quantités croissantes de progestérone. Cette dernière hormone bloque toute possibilité d'ovulation ultérieure en arrêtant la production de LH. Si l'ovule n'est pas fécondé, le *corpus luteum* s'atrophie et l'ovule de même que l'endomètre sont expulsés (menstruation). En cas de grossesse, par contre, la production d'estrogènes et de progestérone est accrue pour bloquer la sécrétion d'hormone hypophysaire et empêcher une nouvelle ovulation.

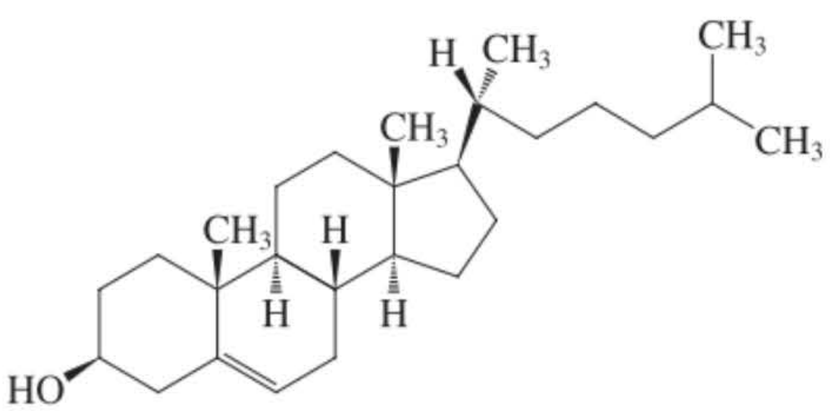
La « pilule » est constituée d'un mélange de dérivés synthétiques très actifs d'estrogènes et de progestatifs (plus puissants que les hormones naturelles) qui, lorsqu'ils sont pris durant quasi toute la durée du cycle menstruel, empêchent à la fois le développement de l'ovule et l'ovulation en bloquant la production tant de la FSH que de la LH. L'organisme féminin est dupé et croit à une grossesse. Une marque commerciale de « pilules » comprend par exemple, une combinaison de noréthindrone et d'éthynylestradiol. D'autres préparations contiennent des analogues du même type, mais avec de légères modifications structurales.



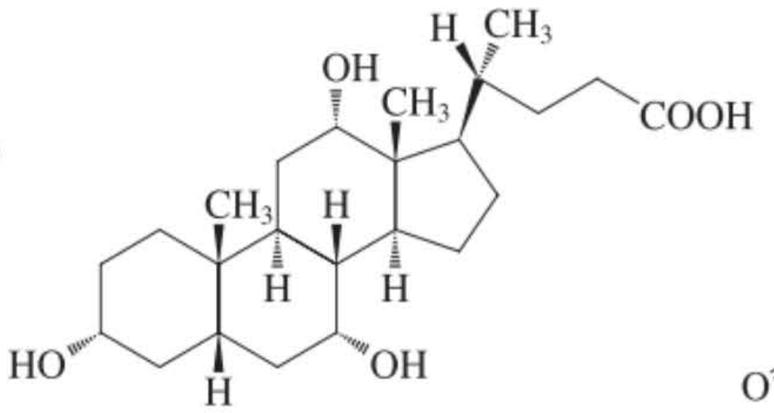
Noréthindrone, R = CH_3
Lévonorgestrel, R = CH_3CH_2

* N.d.tr. : Ce type d'hormone hypophysaire est aussi appelé *stimuline*.

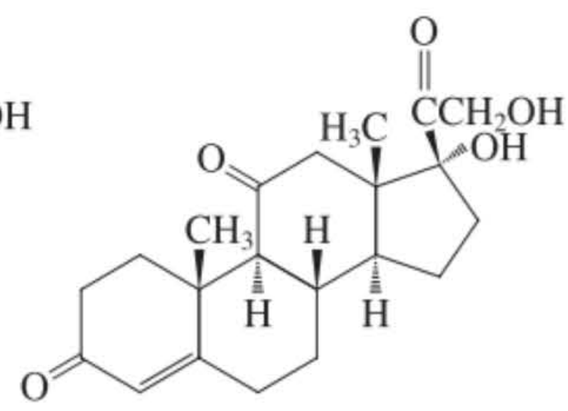
hormones adrénocorticales produites par la partie externe (cortex) des glandes surrénales. Ces hormones contribuent à la régulation des électrolytes et de la diurèse dans le corps, de même qu'elles contrôlent le métabolisme des protéines et des glucides.



Cholestérol

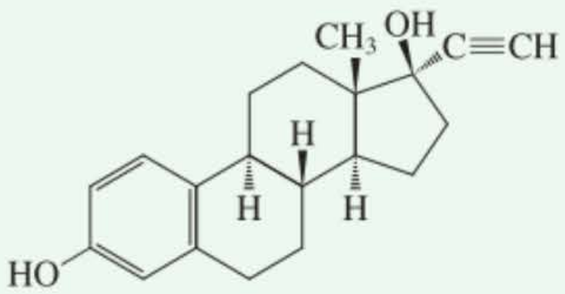


Acide cholique

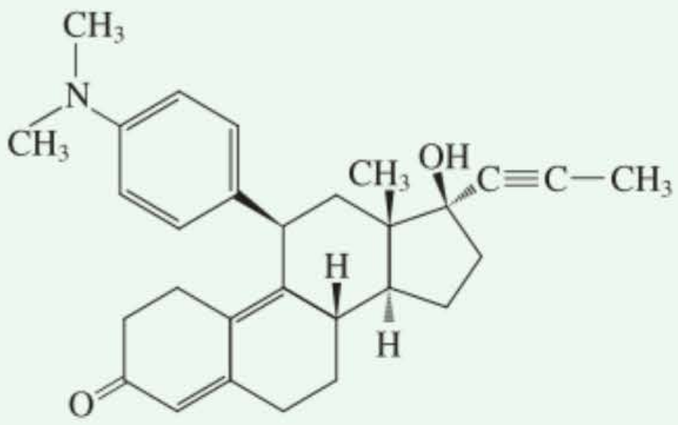


Cortisone

Les hormones sexuelles sont partagées en trois groupes : (1) les hormones sexuelles masculines, ou *androgènes* ; (2) les hormones sexuelles féminines, ou *estrogènes* et (3) les hormones de grossesse, ou *progestatifs*. La testostérone est la principale hormone sexuelle masculine. Produite par les testicules, cette hormone est responsable des caractéristiques masculines (mâles) : voix grave, pilosité, gabarit physique général. Des analogues synthétiques de la testostérone sont employés en médecine pour exalter la croissance des muscles et des tissus (stéroïdes anabolisants ; *ana-*, grec, vers le haut, d'où anabolisme par opposition à catabolisme), par exemple chez des patients atteints d'atrophie musculaire. Malheureusement des abus existent : certains athlètes et autres culturistes consomment



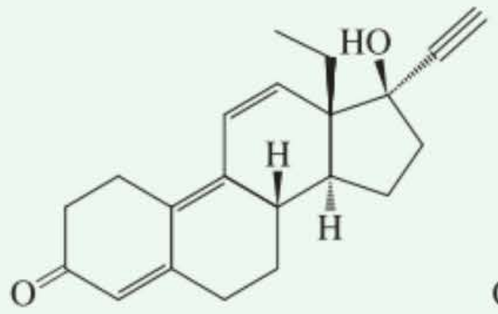
Éthynylestradiol



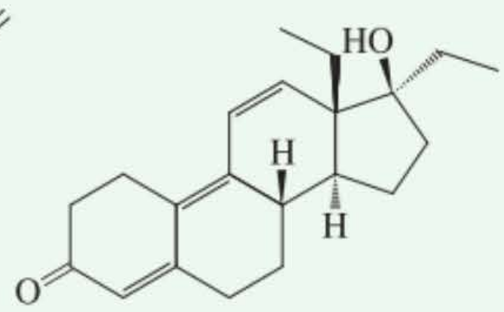
RU-486 (mifépristone)

Les « pilules du lendemain matin », comme le Preven ou Plan B, contiennent du lévonorgestrel et/ou de l'éthynylestradiol. Le RU-486 (mifépristone) est un stéroïde de synthèse qui se lie aux récepteurs de la progestérone situés au niveau de l'utérus, annihilant ainsi chez la femme l'action de la progestérone. Lorsque le RU-486 est prescrit en association avec une prostaglandine (encadré 11.1) qui induit les contractions utérines, il est possible de provoquer un avortement pour autant que la grossesse ne soit pas trop avancée. Ce médicament a été mis en circulation en Europe dès 1988 et, après de nombreux essais et avis, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé en 2000 la dispensation de cette substance sur le marché américain.

Dans ces composés de synthèse, vous aurez remarqué la présence d'une triple liaison C≡C attachée au C17. Cette fonctionnalité potentialise considérablement ce type de médicament. Il est possible d'hydrogéner (de « saturer ») de telles triples liaisons à l'aide d'hydrogène en présence d'un catalyseur (paragraphe 13.6). On pense que c'est à la suite d'une simple modification de ce genre sur la gestrinone – un médicament classique – que furent découvertes les propriétés dopantes de la tétrahydrogestrinone (THG ; voir au début de ce chapitre).

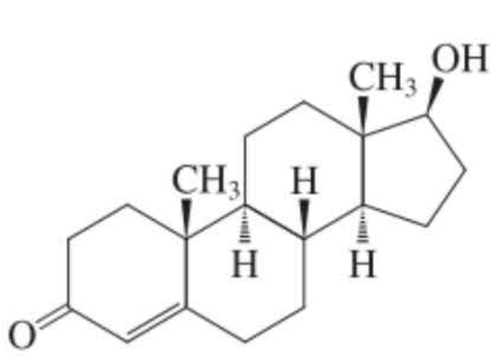


Gestrinone

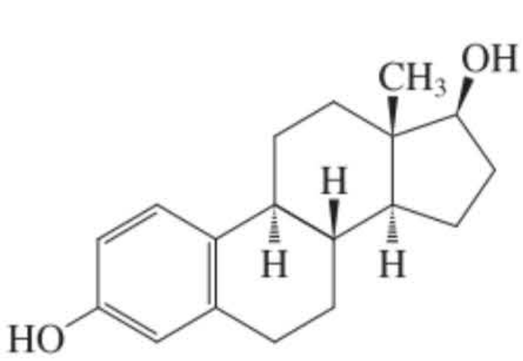


Tétrahydrogestrinone (THG)

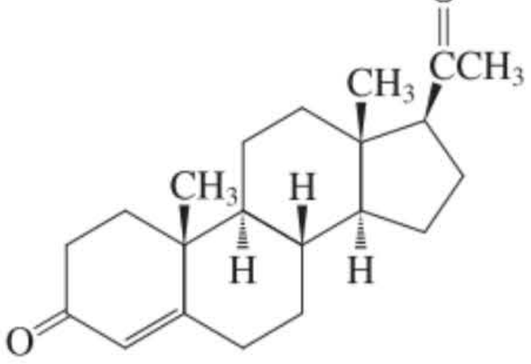
illégalement de tels stéroïdes malgré que les risques pour la santé soient nombreux, parmi lesquels le cancer du foie, des maladies coronariennes, voire de la stérilité. L'estradiol est une importante hormone sexuelle féminine : elle a été isolée, pour la première fois, à la suite de l'extraction de quatre tonnes d'ovaires de truies, ce qui fournit seulement quelques milligrammes de stéroïde pur. L'estradiol est responsable du développement des caractères féminins secondaires et participe au contrôle du cycle menstruel. Comme exemple de progestatif, on citera la progestérone, qui programme la préparation de l'utérus à la nidation de l'ovule fécondé.



Testostérone



Estradiol



Progestérone

La similitude des structures des hormones stéroïdes est remarquable compte tenu de leur grande divergence d'activités. Les stéroïdes constituent les principes actifs de la « pilule », fonctionnant comme agent de contraception par le biais du contrôle du cycle menstruel et de l'ovulation chez la femme. On estime que 70 millions de femmes de par le monde emploient principalement ce mode de contraception (voir l'encadré 4.3).

En résumé, il existe une grande variété dans la structure et le rôle des produits organiques naturels, tels les terpènes et les stéroïdes. Les produits naturels seront fréquemment introduits dans les chapitres ultérieurs pour illustrer la présence et le comportement chimique d'un groupe fonctionnel, pour démontrer une stratégie de synthèse ou l'usage de certains réactifs, pour représenter des relations tridimensionnelles et pour indiquer des applications pharmaceutiques. Diverses classes de produits naturels seront examinées de manière plus étendue : les lipides (paragraphes 19.13 et 20.5), les glucides (chapitre 24), les alcaloïdes (paragraphe 25.8) ainsi que les acides aminés et les acides nucléiques (chapitre 26).

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Dans ce chapitre, nous avons étendu nos connaissances des structures organiques à des fonctionnalités liées à un ou plusieurs cycles. En particulier, nous avons à nouveau pris conscience de l'importance des caractéristiques tridimensionnelles pour pouvoir comprendre et prédire le comportement de ces molécules organiques. Ces structures dépendent en définitive de la distribution spatiale des électrons assurant les liaisons entre les pièces constitutives des cycles (paragraphes 1.3 et 1.6 à 1.9) et, dans un contexte plus mécanique, de la flexibilité conformationnelle inhérente aux liaisons C–C (paragraphes 2.7 et 2.8).

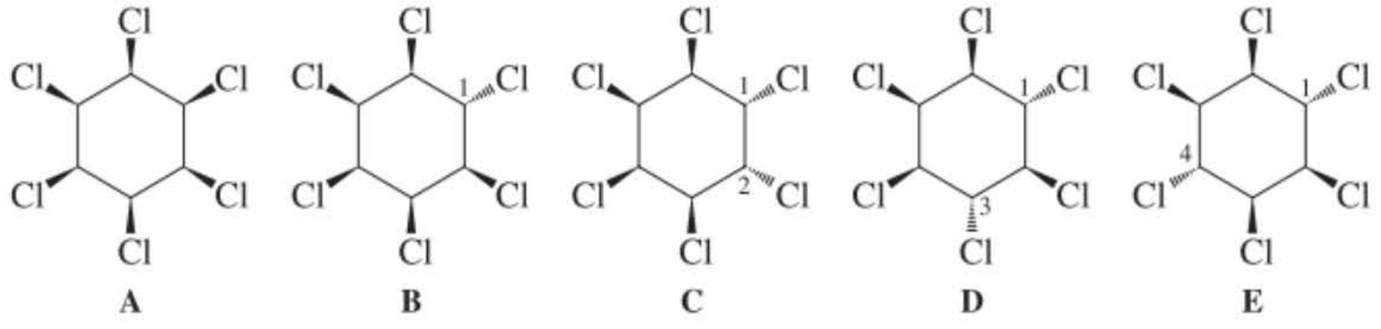
Une des conséquences inhérentes à ce caractère tridimensionnel chez les cycloalcanes substitués est l'existence de stéréo-isomères, en l'occurrence de type cis et trans (paragraphe 4.1). Nous verrons dans le chapitre 5 que le phénomène de stéréo-isomérie est encore plus général car il peut tout aussi bien se présenter dans des molécules acycliques. Ces concepts ont des répercussions diverses, notamment sur la réactivité relative ou sur l'efficacité biologique. En raison de son importance fondamentale, en particulier dans la mise au point de médicaments, la stéréochimie sera régulièrement mise en exergue dans la suite de ce livre.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

4.19 a. Le 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane existe sous forme d'un certain nombre d'isomères cis-trans. Dessiner tous ces isomères en se servant d'un gabarit de cyclohexane plan et à l'aide de tirets et coins.

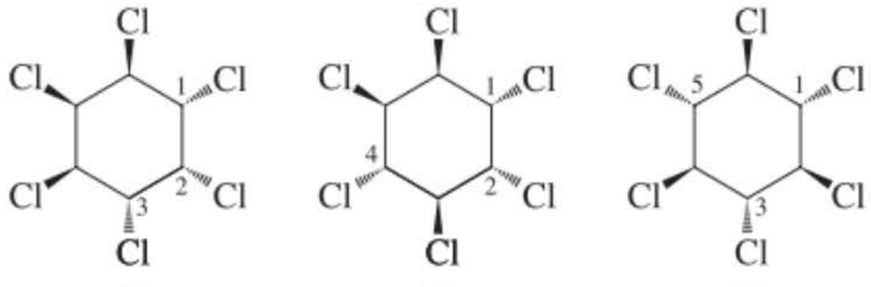
SOLUTION

Plutôt que de résoudre cette question par essais/erreurs, il faut essayer d'y répondre par une approche plus systématique. On commence par le cas le plus simple où chacun des chlores est positionné en cis par rapport aux autres (ce que l'on indique à l'aide de coins) puis on envisage les diverses permutations obtenues en plaçant un nombre progressivement croissant de substituants en trans (lignes avec tirets). On peut s'arrêter au stade où il y a trois chlores vers le haut et trois chlores vers le bas parce que « deux en haut et quatre en bas » est la même chose que « quatre en haut et deux en bas », etc. Les deux premiers cas, « six en haut » (A) et « cinq en haut et un en bas » (B) sont uniques en ce sens qu'il n'existe pour ceux-ci qu'une seule structure possible :



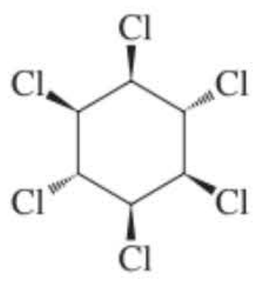
Examinons à présent les isomères « quatre en haut et deux en bas ». Il y a trois manières différentes de placer deux chlores vers le bas : leur positionnement sur le cycle hexagonal ne peut être que 1,2 (C), 1,3 (D) ou 1,4 (E), vu que les options 1,5 et 1,6 sont identiques, respectivement, à 1,3 et 1,2.

Enfin, un même type de raisonnement indique qu'on ne peut placer trois chlores vers le bas que de trois façons distinctes : 1, 2, 3 (F), 1, 2, 4 (G) et 1, 3, 5 (H) :



F **G** **H**

b. L'isomère qualifié de γ est un insecticide (lindane, gammexane, kwell). En voici la structure :



γ-Hexachlorocyclohexane

Dessiner les deux conformations chaise de ce composé. Laquelle est la plus stable ?

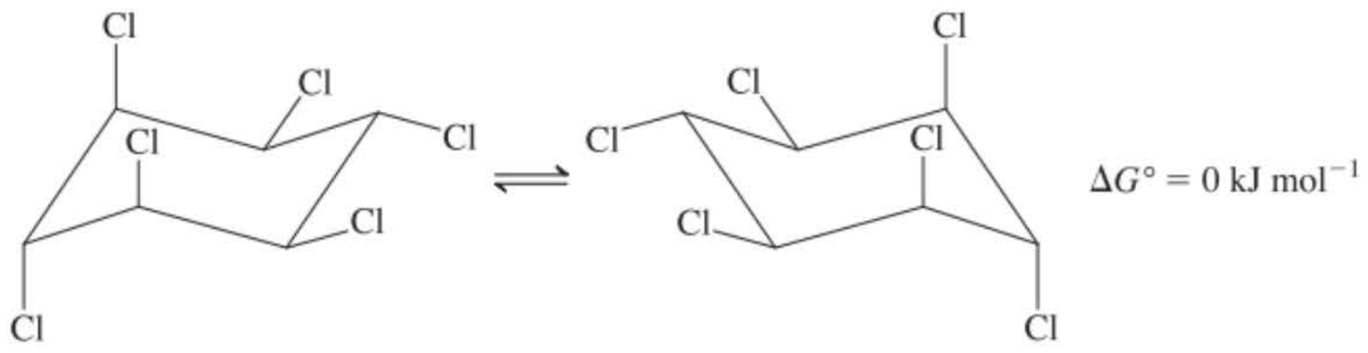
SOLUTION

On remarquera que l'isomère γ est la structure E en (a). Pour convertir une structure plane de cyclohexane en conformation chaise, il est utile d'examiner la figure 4.11 et de se rendre compte de la relation d'alternance qui existe entre les membres des deux types d'hydrogènes. Lorsqu'on parcourt le cycle, on peut voir que des hydrogènes voisins (c.-à-d. ceux qui sont en relation « 1,2 »), pour autant qu'ils soient du même type (c'est-à-dire axial ou équatorial), sont toujours disposés de manière trans. Par contre, la relation « 1,3 » est toujours cis, alors qu'un positionnement « 1,4 » est de nouveau trans. D'autre part, dans une structure en perspective, lorsque deux substituants voisins (c'est-à-dire en relation « 1,2 ») sont en cis, l'un d'eux doit être axial et l'autre équatorial dans n'importe laquelle des deux conformations chaise de la molécule. Lorsqu'ils sont en trans, une représentation chaise les montrera en diéquatorial, l'autre en diaxial. Cette exigence s'inverse dans le cas de substituants en relation « 1,3 » : cis correspond à une paire de conformères chaise avec les substituants en position tantôt diaxiale, tantôt diéquatoriale ; trans correspond à une paire axiale-équatoriale et équatoriale-axiale et ainsi de suite. Ces relations sont résumées dans le tableau 4.4.

Tableau 4-4 Relation entre la stéréochimie *cis-trans* des cyclohexanes substitués avec le positionnement équatorial-axial dans les deux formes chaise

cis-1,2	Axial-équatorial	Équatorial-axial
trans-1,2	Axial-axial	Équatorial-équatorial
cis-1,3	Axial-axial	Équatorial-équatorial
trans-1,3	Axial-équatorial	Équatorial-axial
cis-1,4	Axial-équatorial	Équatorial-axial
trans-1,4	Axial-axial	Équatorial-équatorial

Les deux formes chaise du γ-hexachlorocyclohexane se présentent donc comme on le montre ci-après :

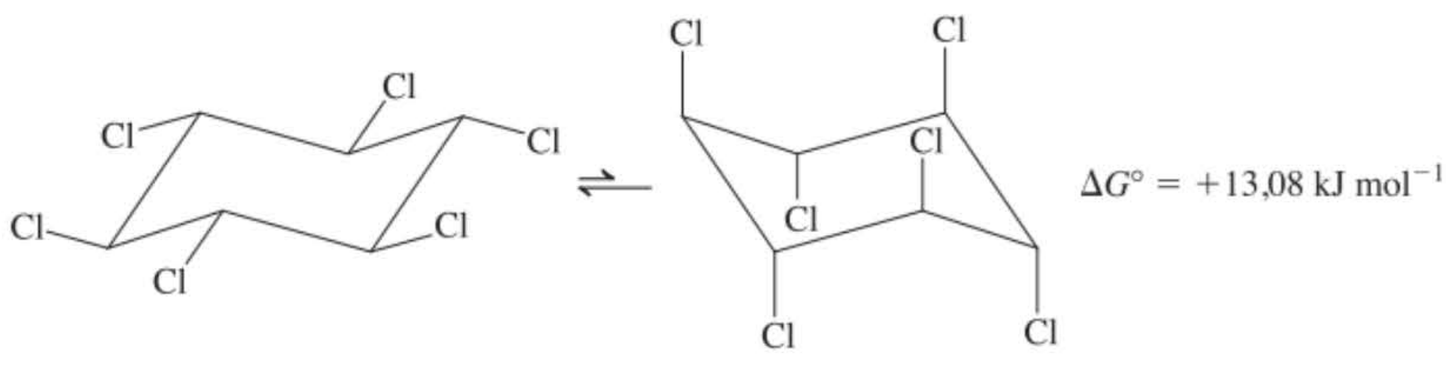


$\Delta G° = 0$ kJ mol^{-1}

Chacune des deux structures possède trois substituants chlore en équatorial et trois autres en axial. Ces deux conformères sont donc énergétiquement équivalents.

c. D'après vous, pour quel isomère la différence d'énergie entre les deux conformations chaise est-elle la plus élevée ? Estimer la valeur du $\Delta G°$.

SOLUTION
Le $\Delta G°$ le plus élevé pour un basculement chaise-chaise est celui qui concerne l'interconversion de l'hexachlorocyclohexane tout-équatorial en variété toute-axiale. L'application du tableau 4.4 et l'examen de la figure 4.11 indiquent que cette relation n'est possible qu'avec l'isomère tout-trans. Dans le tableau 4.3 se trouve la valeur du $\Delta G°$ (équatorial-axial) relatif à Cl, estimée à 2,18 kJ mol^{-1}. Dès lors, dans le cas présent, $\Delta G° = 6 \times 2{,}18 = 13{,}08$ kJ mol^{-1}.

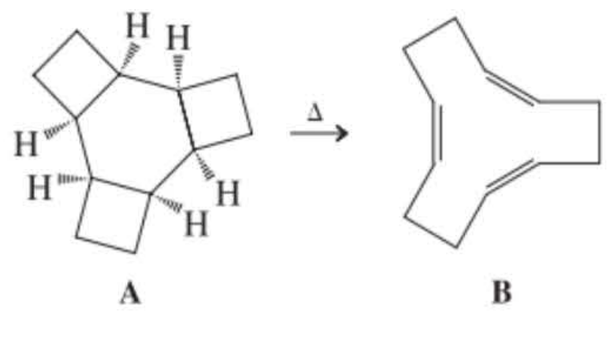


$\Delta G° = +13{,}08$ kJ mol^{-1}

Tout-*trans*-hexachlorocyclohexane

On remarquera bien que cette valeur n'est qu'une estimation. De fait, elle ne tient pas compte des six interactions Cl–Cl *gauches* dans la forme toute-équatoriale, ce qui devrait diminuer la différence d'énergie existant entre ces deux conformères. D'autre part, elle néglige également les six interactions diaxiales-1,3 dans la chaise toute-axiale, ce qui devrait contrecarrer cet effet. Pour d'autres exemples, se reporter aux problèmes 30 à 33.

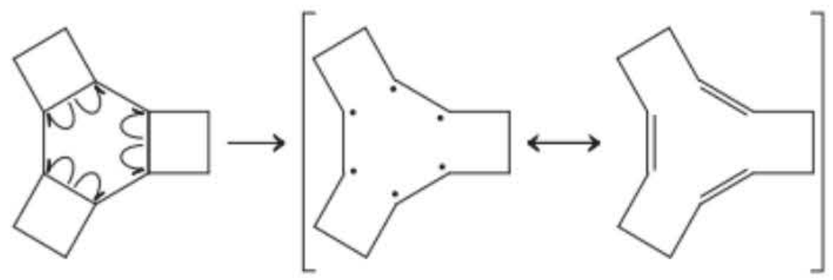
4.20 a. L'alcane tétracyclique A, qui est tendu, s'isomérise assez facilement par voie thermique en l'alcène cyclique B. Proposer un mécanisme possible.



A **B**

SOLUTION
Lorsqu'on se trouve confronté à des problèmes de mécanisme, il est conseillé de prendre en considération la totalité des informations données. La situation est donc un peu différente par rapport à celle d'un expérimentateur qui aurait observé une telle réaction et qui devrait la justifier sans autre donnée. En premier lieu, on a dit du composé A qu'il était tendu. À quel point ? *Réponse* (paragraphes 4.2 et 4.6) : il s'agit d'un alcane polycyclique contenant trois cycles accolés à quatre pièces. Secundo, la transformation de A en B correspond à une isomérisation. Pour s'assurer de la validité de cette assertion, il suffit de vérifier que les deux composés possèdent la même formule moléculaire, en l'occurrence $C_{12}H_{18}$. Tertio, cette isomérisation est purement thermique : aucun autre réactif ne vient attaquer A, ni s'y ajouter, ni s'en soustraire. Quatrièmement, quelle modification topologique (ou de connectivité) s'est-elle produite ? *Réponse* : un « tétracycle » s'est démêlé de manière à devenir un monocycle. En d'autres mots, les trois cyclobutanes se sont ouverts, aboutissant à un cyclododé-

catriène. Cinquièmement, quel est l'inventaire des modifications survenues parmi les liaisons ? *Réponse* : trois liaisons simples sont perdues, mais trois liaisons doubles sont apparues.
Grâce aux résultats de cette analyse, nous pouvons à présent proposer un mécanisme. Il suffit d'imaginer que trois liaisons C–C se rompent par pyrolyse (paragraphe 3.3). Il en résulte un radical à six électrons célibataires qui semble assez particulier. En fait, en examinant celui-ci de plus près, on constate que ces électrons peuvent se regrouper par paires entre des atomes adjacents, ce qui correspond à la création de trois doubles liaisons. Bref, le mécanisme le plus probable de cette réaction ne comporterait qu'une seule étape.



A B

b. Quel que soit le mécanisme, cette isomérisation est-elle thermodynamiquement faisable ? Estimer le $\Delta H°$, en prenant 272 kJ mol^{-1} comme valeur de l'énergie de la liaison π (paragraphe 11.2).

SOLUTION
Attention, il faut comprendre clairement la question. On ne nous demande *pas* s'il est possible cinétiquement parlant de rompre les trois liaisons dans les cyclobutanes, que ce soit selon le mécanisme proposé en (a) ou autrement. Mais plutôt, la question est de savoir de quel côté se situe l'équilibre A $\rightleftharpoons$ B. Est-ce dans la direction gauche-droite (paragraphe 2.1) ? Nous savons comment estimer la réponse. Il suffit d'appliquer la formule : $\Delta H°$ = (somme des énergies des liaisons rompues) – (somme des énergies des liaisons formées) (paragraphes 2.1 et 3.4). Le second terme de cette équation est facile à calculer. Trois liaisons π se forment, ce qui correspond à 816 kJ mol^{-1}. Mais comment faire avec les trois liaisons σ qui sont rompues ? Le tableau 3.2 donne une estimation de l'énergie d'une liaison C_{sec}–C_{sec}, à savoir 350 kJ mol^{-1}. Dans le cas présent, cette liaison est affaiblie par la tension de cycle (paragraphe 4.2, tableau 4.2) : 350 – 110 = 240 kJ mol^{-1}. Multipliée par trois, cette valeur fournit le premier terme de l'équation du $\Delta H°$, soit 720 kJ mol^{-1}. Dès lors, le $\Delta H°$ (A $\rightleftharpoons$ B) $\approx$ – 96 kJ mol^{-1}. Conclusion : de fait, cette réaction doit se faire ! On remarquera à quel point la tension inhérente à la structure A affecte sa réactivité au cours de la thermolyse. En l'absence d'une telle tension, cette réaction serait endothermique.

Concepts importants

1. La nomenclature des **cycloalcanes** dérive de celle des alcanes à chaîne droite.
2. Tous les cycloalcanes disubstitués, sauf le dérivé disubstitué-1,1, existent sous forme de deux isomères : si les deux substituants sont situés sur la même face de la molécule, ils sont en **cis** ; s'ils se trouvent sur des faces opposées, ils sont en **trans**. Les isomères cis et trans sont des **stéréo-isomères**, c'est-à-dire des composés qui diffèrent par la disposition spatiale de leurs atomes, par ailleurs identiques et agencés dans le même ordre.
3. Certains cycloalcanes présentent une **tension**. Toute distorsion des liaisons par rapport au gabarit du carbone tétraédrique se traduit par une **tension des angles des liaisons**. La **tension d'éclipse** ou **de torsion** résulte, quant à elle, de l'impossibilité pour une structure d'adopter des conformations décalées au niveau des liaisons C–C. Enfin, la répulsion stérique qui se manifeste entre des atomes d'un cycle est à l'origine d'une **tension transannulaire**.
4. La tension due aux angles des liaisons, chez les cycloalcanes inférieurs, s'accommode très bien grâce à la formation de liaisons coudées.
5. Pour les cycloalcanes plus grands que le cyclopropane (celui-ci étant nécessairement plan), la tension due aux angles des liaisons, au phénomène d'éclipse ou autre, peut être soulagée par des déviations vis-à-vis de la coplanéité.
6. La tension de cycle chez les cycloalcanes inférieurs provoque des réactions qui aboutissent à une ouverture du cycle.
7. Les déviations par rapport à la coplanéité donnent lieu à des structures conformationnelles douées de mobilité, comme par exemple le cyclohexane **chaise, bateau** et **bateau-croisé**. Le cyclohexane chaise est quasi exempt de toute tension.
8. Le cyclohexane chaise contient deux types d'hydrogènes : les hydrogènes **axiaux** et les hydrogènes **équatoriaux**. Ceux-ci s'interconvertissent rapidement à la température ordinaire grâce à l'**interconversion conformationnelle** (« **basculement** ») **chaise-chaise**, dont l'énergie d'activation est de 45,2 kJ mol^{-1}.

9. Chez les cyclohexanes monosubstitués, le ΔG° traduisant l'équilibre conformationnel entre les deux chaises dépend de la nature du substituant. Les substituants axiaux sont exposés aux **interactions diaxiales-1,3**.

10. Chez les cyclohexanes portant davantage de substituants, les effets de ces derniers sont souvent **additifs**, les plus encombrants ayant le plus tendance à émerger en position équatoriale.

11. Les cycloalcanes totalement dépourvus de tension sont ceux qui sont capables d'adopter aisément une conformation toute-*anti* et qui sont exempts d'interactions transannulaires.

12. Les systèmes annulaires **bicycliques** peuvent être **accolés** ou **pontés**. En cas d'accolement, la fusion peut se réaliser en cis ou en trans.

13. Les produits naturels sont généralement classés selon leur structure, leur activité physiologique, leur taxonomie ou leur origine biochimique. Comme exemples de ce dernier critère de classement, on peut citer les **terpènes**; les **stéroïdes**, quant à eux, sont classés selon leur structure.

14. Les terpènes sont constitués d'entités **isoprène** à cinq carbones.

15. Les stéroïdes contiennent trois cyclohexanes accolés de façon angulaire (cycles A, B, C) et attachés à un cyclopentane D. Les substituants en β pointent au-dessus du plan de la molécule, les substituants en α pointent en dessous de ce plan.

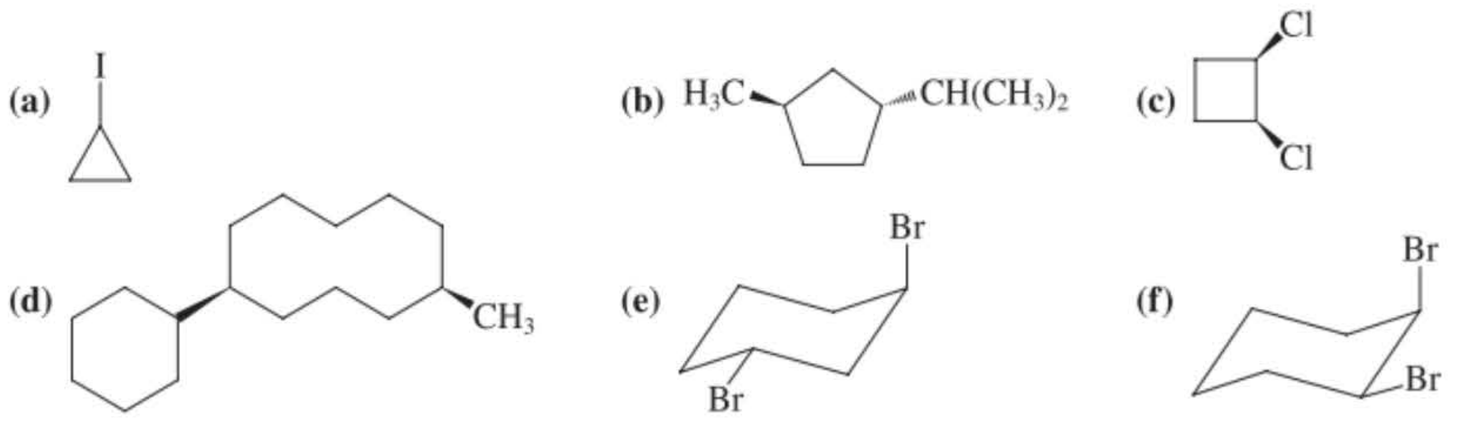
16. Les **hormones sexuelles** constituent une classe importante de stéroïdes en raison de leurs nombreuses fonctions physiologiques, mises à profit notamment dans le contrôle de la fertilité.

Problèmes

21. Écrire le plus de structures possibles répondant à la formule C_5H_{10} et contenant un cycle. Nommer ces structures cycliques.

22. Écrire le plus de structures possibles répondant à la formule C_6H_{12} et contenant un cycle. Nommer ces structures cycliques.

23. Nommer les molécules suivantes en accord avec les règles de nomenclature de l'IUPAC.



24. Représentez les structures de chacune des molécules suivantes. Donner un nom systématique pour tout composé dont le nom ne serait pas en accord avec la nomenclature IUPAC: **(a)** isobutycyclopentane; **(b)** cyclopropylcyclobutane; **(c)** cyclohexyléthane; **(d)** (1-éthyléthyl)cyclohexane; **(e)** (2-chloropropyl) cyclopentane; **(f)** *tert*-butylcycloheptane.

25. Représentez les structures de chacune des molécules suivantes: **(a)** *trans*-2-chloro-1-éthylcyclopropane; **(b)** *cis*-1-bromo-2-chlorocyclopentane; **(c)** 2-chloro-1,1-diéthylcyclopropane; **(d)** *trans*-2-bromo-3-chloro-1,1-diéthylcyclopropane; **(e)** *cis*-1,3-dichloro-2,2-diméthylcyclobutane; **(f)** *cis*-2-chloro-1,1-difluoro-3-méthylcyclopentane.

Réactivité de l'hydrogène vis-à-vis de Cl·

Cycloalcane	Réactivité
Cyclopentane	0,9
Cyclobutane	0,7
Cyclopropane	0,1

Nota: Par référence au cyclohexane =1,0; à 68°C, *hv*, CCl_4 comme solvant.

26. Les données cinétiques relatives à la chloration par radicaux libres de divers cycloalcanes, reprises ici à gauche, montrent que les liaisons C–H du cyclopropane et, dans une moindre mesure, du cyclobutane, ont un comportement quelque peu anormal. **(a)** D'après ces données, que peut-on dire à propos de la force de la liaison C–H du cyclopropane et de la stabilité du radical cyclopropyle? **(b)** Donner une raison expliquant les caractéristiques de stabilité du radical cyclopropyle. (**Suggestion**: considérer la tension angulaire du radical par rapport à celle du cyclopropane lui-même.)

27. Écrire le mécanisme de la monobromation radicalaire du cyclohexane, en indiquant les étapes d'amorçage, de propagation et de terminaison. Écrire la structure du produit dans sa conformation la plus stable.

28. À l'aide des données des tableaux 3.2 et 4.2, estimer la valeur de DH° correspondant à une liaison C–C dans **(a)** le cyclopropane; **(b)** le cyclobutane; **(c)** le cyclopentane et **(d)** le cyclohexane.

29. Dessiner chacun des cyclobutanes substitués suivants dans ses deux conformations «plissées» qui s'interconvertissent (figure 4.3). Lorsque les deux conformations diffèrent par leur contenu énergétique, identifier la forme la plus stable et préciser le(s) type(s) de tension qui augmente(nt) l'énergie relative de la conformation la moins stable. (**Indication**: le cyclobutane plissé présente des positions axiales et équatoriales similaires à celles du cyclohexane chaise.)

(a) Méthylcyclobutane

(b) *cis*-1,2-Diméthylcyclobutane

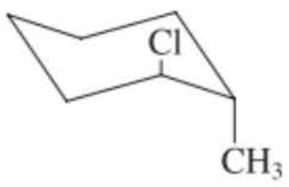
(c) *trans*-1,2-Diméthylcyclobutane

(d) *cis*-1,3-Diméthylcyclobutane

(e) *trans*-1,3-Diméthylcyclobutane

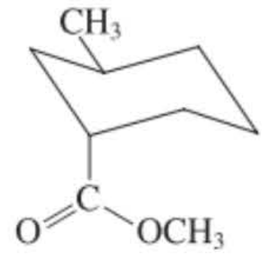
Quelle est la configuration la plus stable: le 1,2-diméthylcyclobutane *cis* ou *trans*; le 1,3-diméthylcyclobutane *cis* ou *trans*?

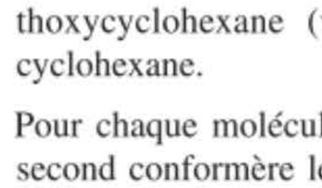
30. Pour chacun des dérivés suivants du cyclohexane, indiquer (1) si la molécule est un isomère cis ou trans et (2) si elle se trouve dans sa conformation la plus stable. Si la réponse en (2) est «non», effectuer le basculement adéquat sur le cycle et représenter sa conformation la plus stable.

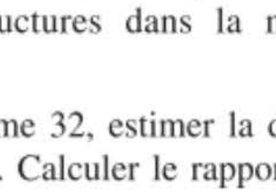
(a)


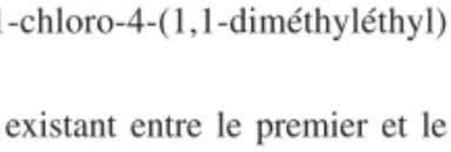
(b)

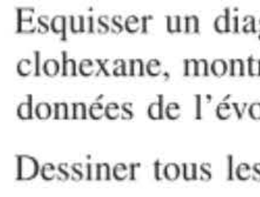

(c)

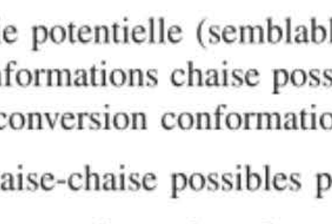

(d)


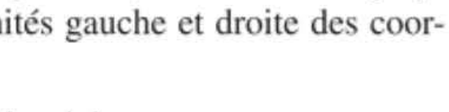
(e)


(f)


(g)


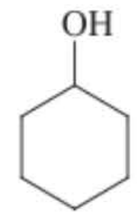
(h)


(i)


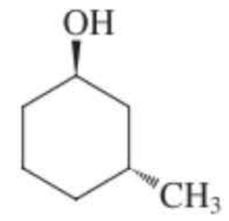
(j)


31. Calculer, en se servant des données du tableau 4.3, le ΔG° relatif au basculement de cycle aboutissant à l'autre conformation des molécules décrites au problème 30. S'assurer de l'exactitude du signe (positif ou négatif) de vos valeurs.

32. Représenter la conformation la plus stable de chacun des cyclohexanes substitués suivants. Puis, dans chaque cas, effectuer le basculement adéquat sur le cycle et redessiner la molécule dans la seconde conformation chaise la plus énergétique. **(a)** Cyclohexanol; **(b)** *trans*-3-méthylcyclohexanol (voir les structures dans la marge); **(c)** *cis*-1-(1-méthyléthyl)-3-méthylcyclohexane; **(d)** *trans*-1-éthyl-3-méthoxycyclohexane (voir les structures dans la marge); **(e)** *trans*-1-chloro-4-(1,1-diméthyléthyl) cyclohexane.



Cyclohexanol



***trans*-3-Méthylcyclohexanol**

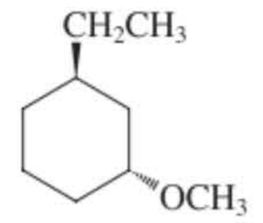
33. Pour chaque molécule du problème 32, estimer la différence d'énergie existant entre le premier et le second conformère le plus stable. Calculer le rapport approximatif des deux à 300 K.

34. Esquisser un diagramme d'énergie potentielle (semblable à celui de la figure 4.9) relatif au méthylcyclohexane, montrant les deux conformations chaise possibles aux extrémités gauche et droite des coordonnées de l'évolution de l'interconversion conformationnelle.

35. Dessiner tous les conformères chaise-chaise possibles pour le cyclohexylcyclohexane.

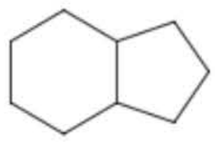
36. Quelle est la plus stable des quatre conformations *bateau* du méthylcyclohexane et pourquoi?

37. La conformation la plus stable du *trans*-1,3-bis(1,1-diméthyléthyl)cyclohexane n'est pas une chaise. Quelle conformation pourrait-on prédire pour cette molécule? Expliquer.



***trans*-1-Éthyl-3-méthoxycyclohexane**

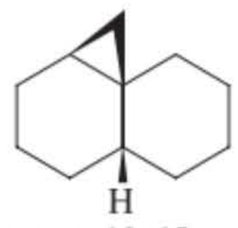
38. On a appelé hexahydroindane l'hydrocarbure bicyclique qui résulte de la fusion d'un cyclohexane avec un cyclopentane (voir dans la marge). En se référant aux représentations des décalines *trans* et *cis* (figure 4.13), dessiner les structures des hexahydroindanes *trans* et *cis*, en montrant chaque cycle dans sa conformation la plus stable.



Hexahydroindane

39. En examinant les représentations des décalines *cis* et *trans* (figure 4.13), laquelle, selon vous, est la plus stable? Estimer la différence d'énergie qui existe entre ces deux isomères.

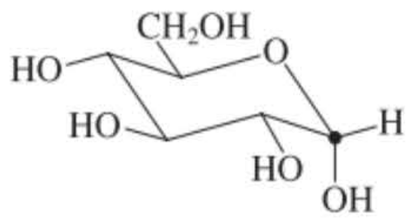
40. On trouve, dans la nature, divers composés tricycliques où un cyclopropane se trouve accolé à une structure de *cis*-décaline. Un exemple est la molécule de tricyclo[5.4.$0^{1,3}$.$0^{1,7}$]undécane présentée dans la marge. Dans divers pays, certaines substances apparentées servent, en médecine traditionnelle, à traiter des maladies, voire à contrôler les naissances. Réaliser un modèle moléculaire de ce composé. Comment ce cycle à trois pièces (cyclopropane) affecte-il les conformations des deux cycles de type cyclohexane? Ces deux cyclohexanes, dans la *cis*-décaline, sont capables de réaliser des interconver-



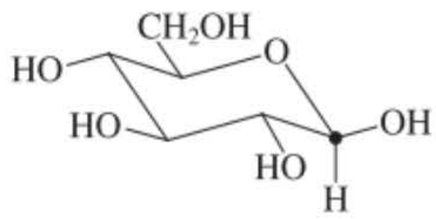
Tricyclo[5.4.$0^{1,3}$.$0^{1,7}$]undécane

sions (simultanées) chaise-chaise (revoir l'exercice 4.13). Ceci reste-il possible dans le cas du tricyclo[5.4.0^{1,3}.0^{1,7}]undécane ?

41. Le glucose, qui est un sucre naturel (chapitre 24), existe sous forme de deux isomères cycliques présentés ci-après. On les qualifie de α et de β, respectivement, et ceux-ci s'interconvertissent selon un processus équilibré qui sera décrit dans le chapitre 17.



Forme α du glucose



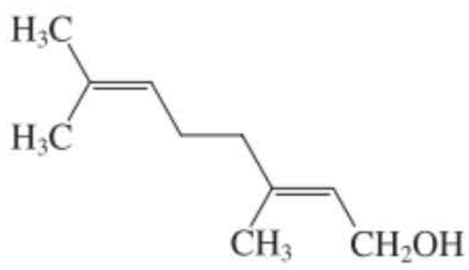
Forme β du glucose

(a) Laquelle de ces deux formes est la plus stable ?

(b) À l'équilibre, les deux formes sont présentes dans un rapport avoisinant 64 : 36. Calculer la différence d'énergie libre qui correspond à ce rapport en situation d'équilibre. La valeur obtenue s'accorde-t-elle valablement aux données du tableau 4.3 ?

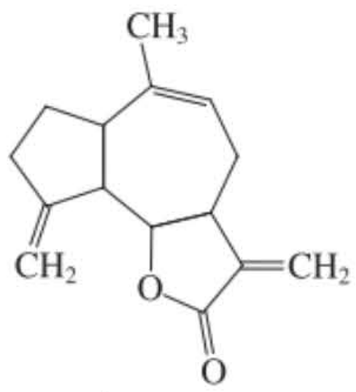
42. Préciser, pour chacune des molécules ci-dessous, s'il s'agit d'un monoterpène, d'un sesquiterpène ou d'un diterpène (les noms de toutes ces molécules sont leurs appellations courantes).

(a)



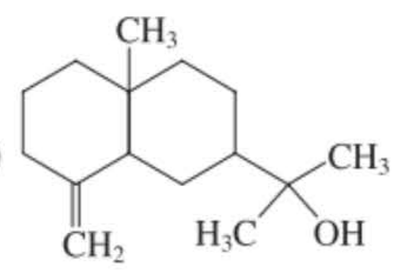
Géraniol

(b)



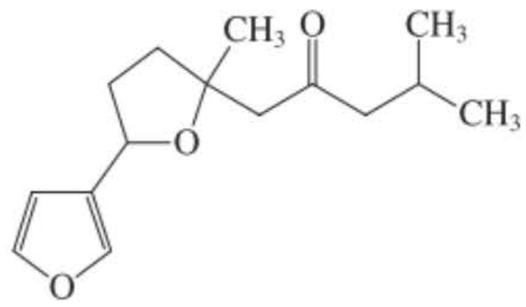
Érémanthine

(c)



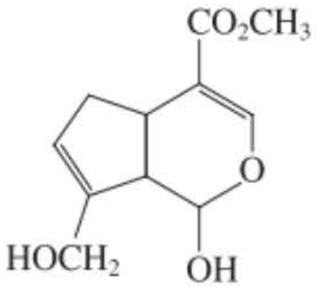
Eudesmol

(d)



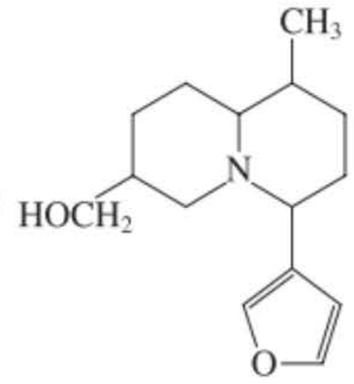
Ipoméamarone

(e)



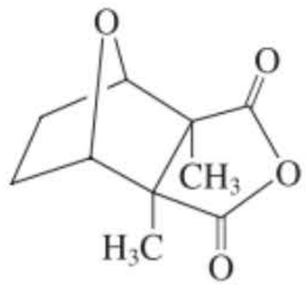
Génipine

(f)



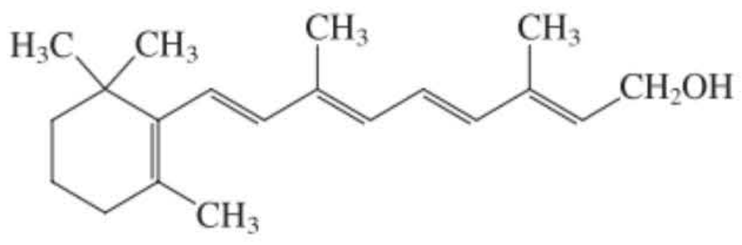
Castoramine

(g)



Cantharidine

(h)



Vitamine A

43. Encercler et identifier à l'aide d'un nom chaque groupe fonctionnel qui apparaît dans les formules du problème 42.

44. Repérer les entités 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène) dans chacune des molécules organiques naturelles présentées au problème 42.

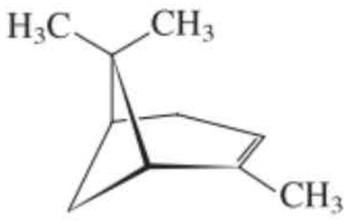
45. Encercler et identifier par nom tous les groupes fonctionnels présents dans chacun des trois stéroïdes dont il est question au paragraphe 4.7. Apposer des charges partielles positives ou négatives (δ^+ et δ^-) sur toutes les liaisons qui sont polarisées.

46. Quelques autres exemples de molécules naturelles présentant des structures avec des cycles tendus sont donnés ci-dessous.



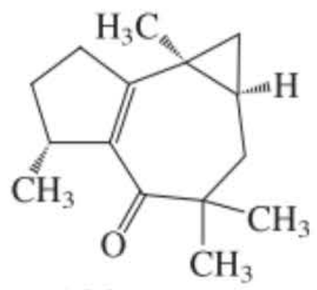
Acide 1-aminocyclopropane-carboxylique

(Présente dans les plantes, cette molécule joue un rôle dans le mûrissement des fruits et la chute des feuilles d'automne)



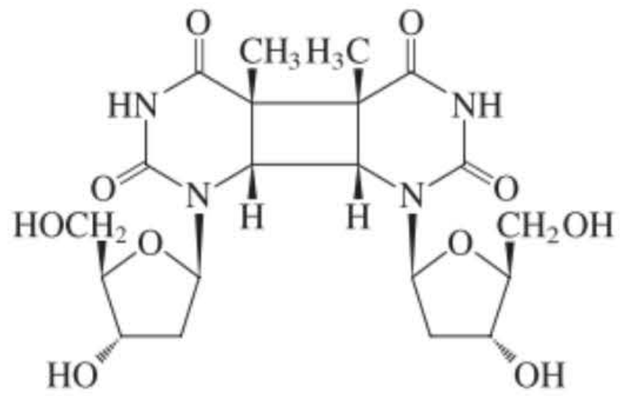
***α*-Pinène**

(Présente dans l'huile du bois de cèdre)



Africanone

(Également dans une huile extraite des feuilles d'une plante)



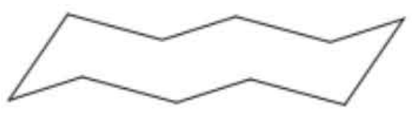
Dimère de la thymidine

(Un composant de l'ADN, à la suite de son exposition à la lumière ultraviolette)

Identifier les terpènes (s'il y en a) parmi les structures précédentes. Repérer les entités 2-méthylbuta-1,3-diène dans chaque structure et préciser s'il s'agit d'un mono-, sesqui- ou diterpène.

47. DÉFI Si le cyclobutane était plan, il devrait présenter des angles des liaisons C–C–C valant exactement 90° et pourrait en principe faire intervenir des orbitales *p* pures pour réaliser ses liaisons C–C. Quelle hybridation possible pourrait-on envisager pour chacun des atomes de carbone de la molécule qui permettrait de rendre toutes les liaisons C–H équivalentes ? Où seraient exactement situés les hydrogènes sur chacun des carbones ? Quelles sont les réelles caractéristiques structurales de la molécule de cyclobutane qui réfutent cette hypothèse ?

48. Comparer la structure du cyclodécane dans une conformation toute-chaise (illustrée ci-dessous) à celle de la *trans*-décaline. Expliquer pourquoi le cyclodécane tout-chaise est fortement tendu, alors que la *trans*-décaline est une molécule ne présentant presque pas de tension. Réaliser des modèles.

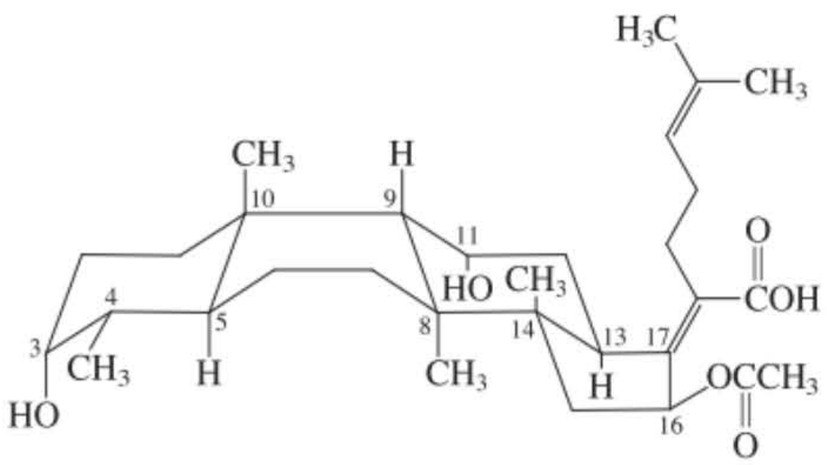


Cyclodécane tout-chaise



***trans*-Décaline**

49. L'acide fusidique est un produit microbien ayant des analogies avec la structure d'un stéroïde. C'est un antibiotique extrêmement puissant avec un large spectre d'activité biologique. Sa forme moléculaire est vraiment inhabituelle et elle a fourni des indices importants aux chercheurs qui tentaient de comprendre les voies de biosynthèse des stéroïdes.

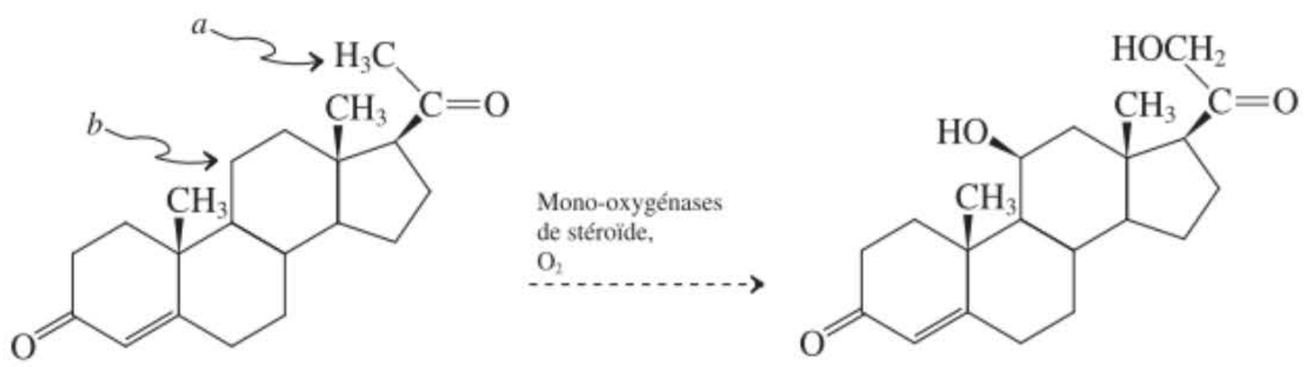


Acide fusidique

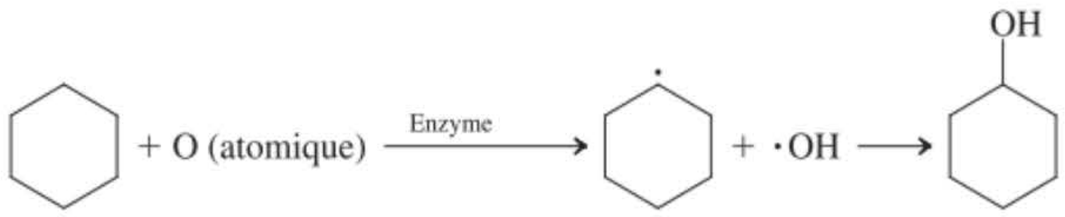
(a) Localiser tous les cycles de l'acide fusidique et décrire leurs conformations. **(b)** Préciser la géométrie cis ou trans au niveau de tous les accolements de cycles dans la molécule. **(c)** Identifier la position *α*– ou *β*– de tous les substituants attachés à ces cycles. **(d)** Décrire en détail comment cette molécule diffère d'un stéroïde typique, du point de vue structural et stéréochimique. (Pour aider à répondre à ces questions, les atomes de carbone de la charpente moléculaire ont été numérotés.)

50. L'oxydation enzymatique des alcanes aboutissant à des alcools est une version simplifiée des réactions qui aboutissent aux hormones stéroïdes du cortex surrénal. Lors de la biosynthèse de la corticostérone au départ de la progestérone (paragraphe 4.7), on assiste à deux oxydations successives de ce type (*a*, *b*). On pense que des enzymes (mono-oxygénases) jouent le rôle de donneurs d'atomes d'oxygène et ce, de manière assez complexe au cours de ces réactions. Un mécanisme a été suggéré : il consiste

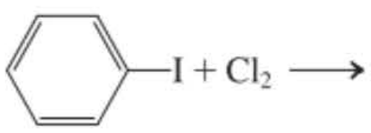
en deux étapes que l'on a appliquées au cyclohexane, comme on peut le voir, en dessous de la biosynthèse de la corticostérone.

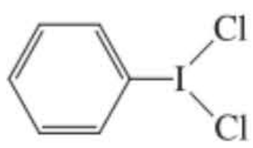


Progestérone **Corticostérone**



Calculer le ΔH° correspondant à chaque étape ainsi que pour la réaction globale d'oxydation du cyclohexane. Employer les valeurs suivantes de DH° : liaison C–H du cyclohexane, 403,8 kJ mol^{-1} ; liaison d'un radical O–H, 428,9 kJ mol^{-1} ; liaison du C–O du cyclohexanol, 389,1 kJ mol^{-1}.

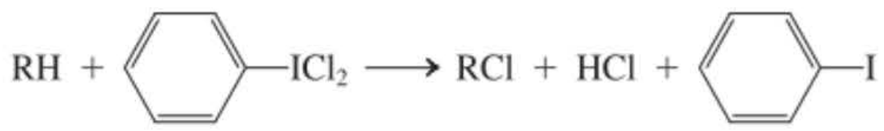


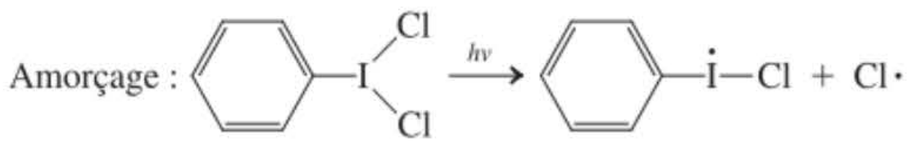


Dichlorure d'iodobenzène

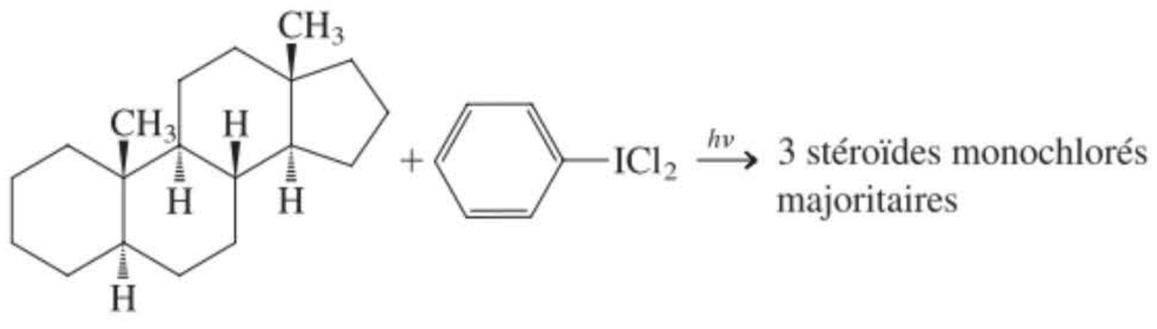
51. DÉFI Le dichlorure d'iodobenzène, formé à la suite de la réaction de l'iodobenzène avec le chlore, est un réactif de choix pour réaliser la chloration des liaisons C–H des alcanes. Les chlorations à l'aide de dichlorure d'iodobenzène sont amorcées par la lumière.

(a) Proposer un mécanisme radicalaire en chaîne pour la chloration d'un alcane typique RH par le dichlorure d'iodobenzène. L'équation globale rendant compte de la réaction est donnée ci-dessous, de même que l'étape d'amorçage, en guise de mise en train.





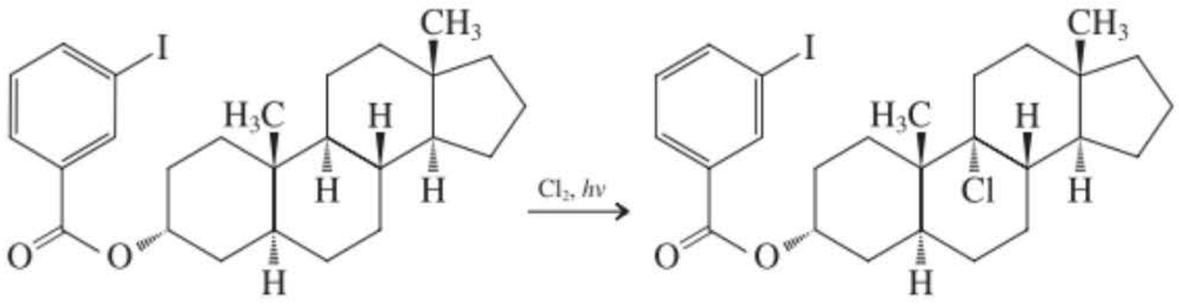
(b) La chloration radicalaire de stéroïdes typiques à l'aide de dichlorure d'iodobenzène donne, essentiellement, trois produits de monochloration isomères. Sur base de considérations relatives à la fois à la réactivité (tertiaire, secondaire, primaire) et aux effets stériques (qui peuvent gêner l'approche d'un réactif auprès d'une liaison C–H qui, dans d'autres cas, serait réactionnelle), prédire les trois sites de la molécule de stéroïde les plus vulnérables à la chloration. Il est conseillé soit de réaliser un modèle moléculaire, soit d'examiner attentivement les représentations du noyau stéroïde apparaissant au paragraphe 4.7.



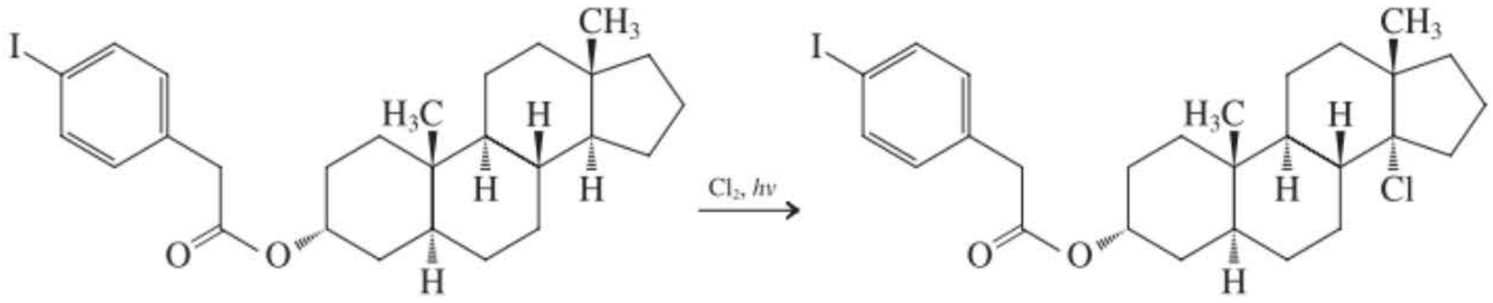
52. DÉFI Comme on l'a vu au problème 50, les réactions enzymatiques qui permettent d'introduire des groupes fonctionnels sur le noyau d'un stéroïde sont, dans la nature, très sélectives, contrairement à la chloration en laboratoire décrite au problème 51. Cependant, grâce à une adaptation ingénieuse de cette

réaction, il est possible d'imiter en partie la sélectivité de la nature au laboratoire. Deux exemples de ce type sont donnés ci-dessous.

(a)



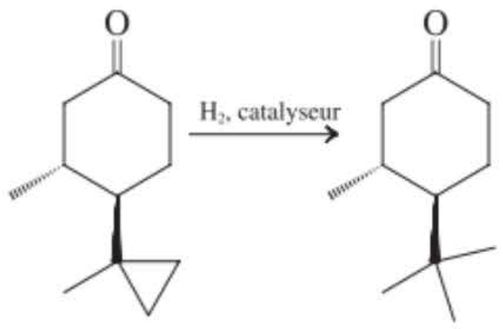
(b)



Proposer des explications plausibles pour les résultats de ces deux réactions. Réaliser un modèle du produit d'addition de Cl_2 à chaque composé iodé (comparer au problème 51) pour s'aider à analyser chaque cas.

Problème pour équipe

53. Examiner les composés suivants :



A **B**

L'analyse conformationnelle révèle que, alors que le composé A existe sous une conformation chaise, le composé B ne le fait pas.

(a) Réaliser un modèle moléculaire de A. Écrire les conformations chaise et identifier les substituants comme étant équatoriaux ou axiaux. Encercler la conformation la plus stable. (Il est à noter que le carbone carbonylique est hybridé en sp^2 et que, dès lors, l'oxygène qui y est attaché n'est ni équatorial ni axial. Que cela ne vous égare pas !)

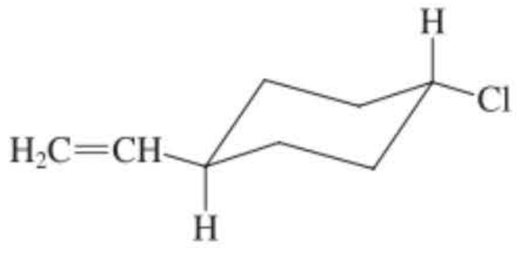
54. **(b)** Réaliser un modèle moléculaire de B. Prendre en considération, lors de l'analyse de ses deux formes chaises, les interactions tant transannulaires que *gauches*. Discuter des problèmes stériques de ces conformations en les comparant à celles de A. Illustrer les points déterminants de votre discussion à l'aide de projections de Newman. Proposer une conformation qui soit stériquement moins encombrée pour B.

Problèmes préprofessionnels

55. Lequel des cycloalcanes suivants présente-t-il la plus forte tension de cycle ?

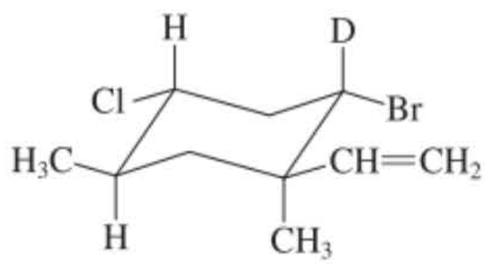
(a) Cyclopropane **(b)** Cyclobutane **(c)** Cyclohexane
(d) Cycloheptane

56. La molécule suivante a



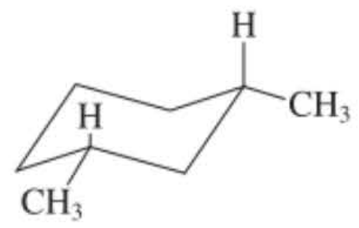
(a) un chlore en axial et un carbone sp^2 **(b)** un chlore en axial et deux carbones sp^2 **(c)** un chlore en équatorial et un carbone sp^2 **(d)** un chlore en équatorial et deux carbones sp^2.

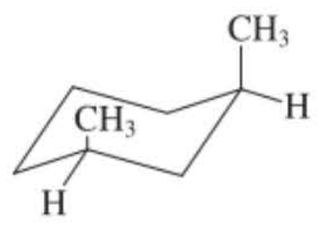
57. Dans le composé que voici

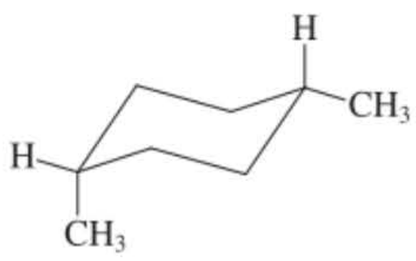


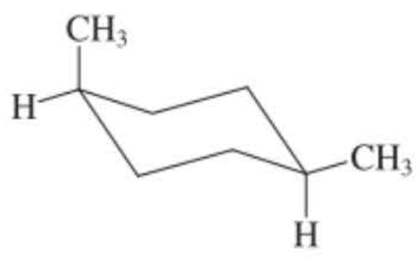
(a) le D est en équatorial
(b) les méthyles sont tous les deux en équatorial
(c) le Cl est en axial
(d) le deutérium est en axial

58. Lequel parmi les isomères suivants doit avoir la chaleur de combustion la plus faible ?

(a)


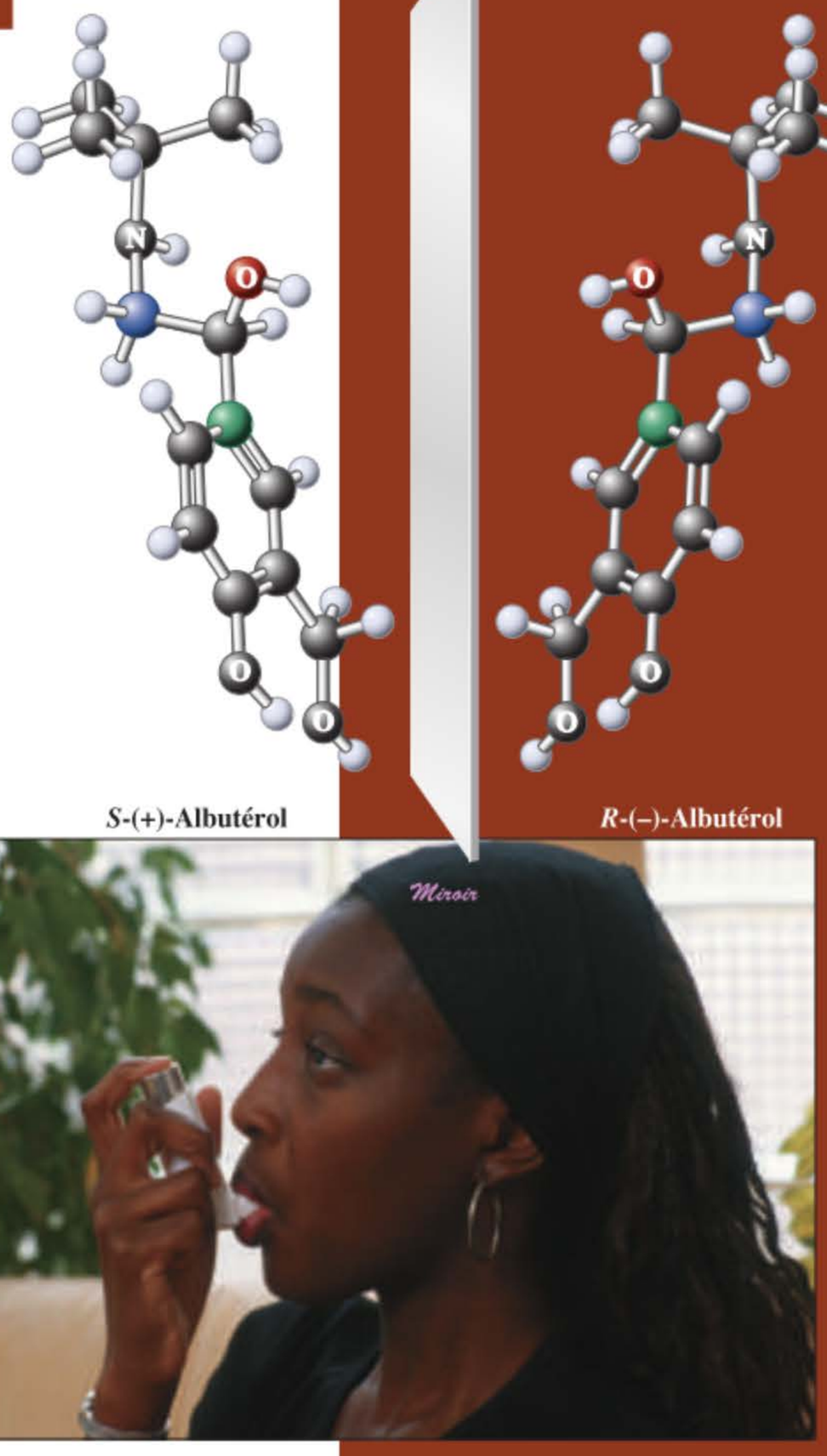
(b)


(c)


(d)


CHAPITRE CINQ

Stéréo-isomérie



Les effets physiologiques d'un des énantiomères de l'albutérol – un bronchodilatateur bien connu – et de son image spéculaire sont étonnamment différents. La molécule –(*R*) augmente le diamètre des voies bronchiques, tandis que la molécule –(*S*), image dans un miroir de la (*R*), inhibe cette propriété et exerce, semble-t-il, des effets inflammatoires.

Vous êtes-vous jamais regardé dans un miroir un beau matin en vous exclamant : « Mais ce n'est pas moi ! » Et bien, vous avez raison. Celui (celle) que vous voyez est votre image spéculaire, qui n'est pas identique à votre image. Vous et votre image spéculaire *n'êtes pas superposables.* On peut se persuader de ce fait en essayant de serrer la main au partenaire du miroir. Si vous tendez votre main droite, votre image spéculaire vous tendra sa main gauche ! Nous allons voir que de nombreuses molécules présentent cette propriété, à savoir que celles-ci et leur image spéculaire ne sont pas superposables et dès lors non identiques. Comment répertorie-t-on de telles structures ? Leurs propriétés sont-elles différentes et si oui, à quel point ?

Étant donné qu'elles répondent à la même formule moléculaire, ces molécules sont isomères mais d'une façon différente de ce qui a été rencontré jusqu'ici. Les chapitres précédents ont traité de deux types d'isomérie : l'isomérie de constitution (dite aussi structurale) et la stéréo-isomérie (figure 5.1). L'**isomérie de constitution** décrit des composés dont la formule moléculaire est identique mais qui diffèrent par l'ordre selon lequel les atomes individuels sont connectés (paragraphes 1.9 et 2.4).

Isomères de constitution

C_4H_{10}	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	$H_3C-CH(CH_3)-CH_3$
	Butane	**2-Méthylpropane**
C_2H_6O	CH_3CH_2OH	CH_3OCH_3
	Éthanol	**Méthoxyméthane (Oxyde de diméthyle)**

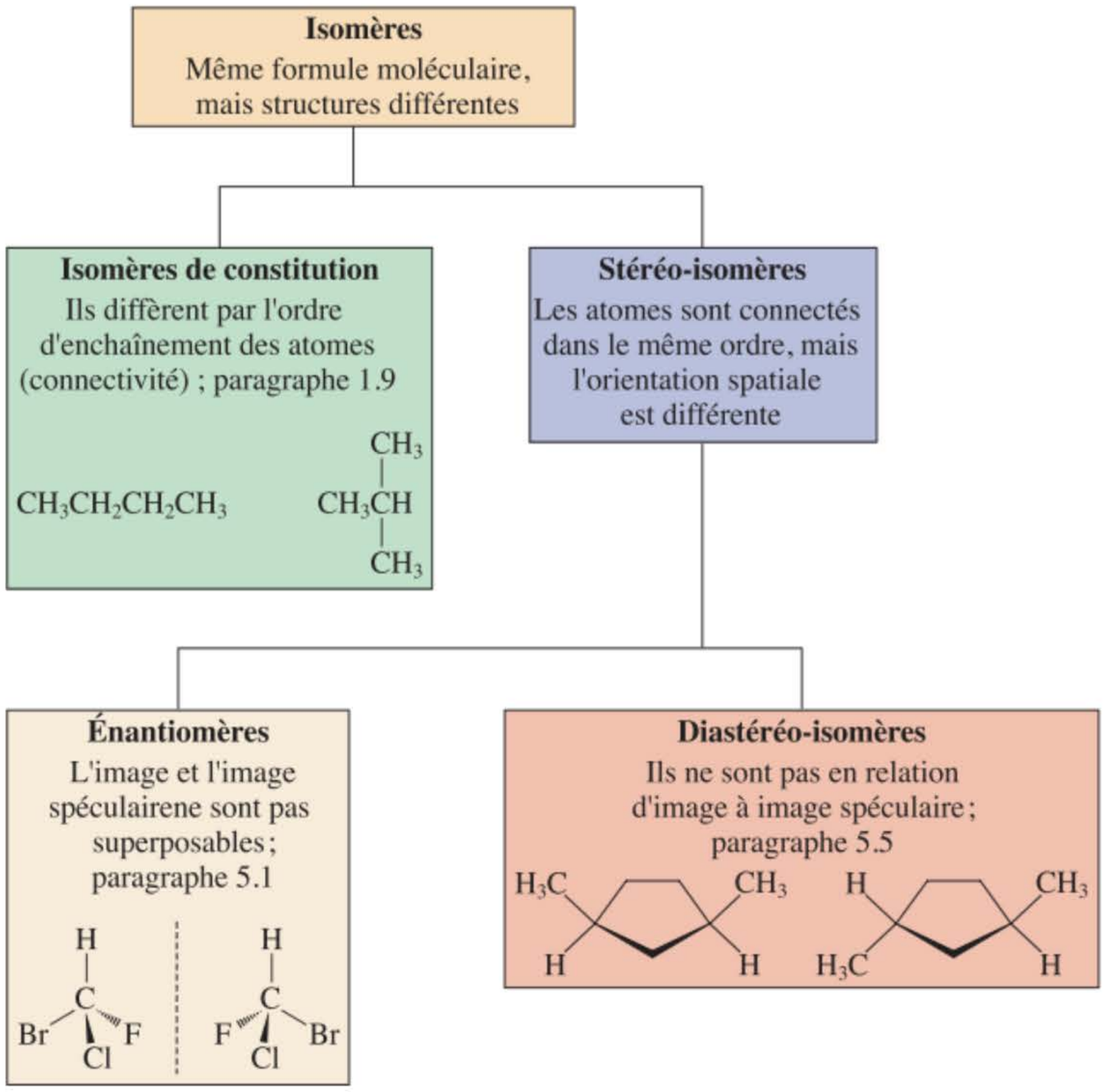


Figure 5-1 Relations entre les divers types d'isomères.

La **stéréo-isomérie** décrit les isomères dont les atomes sont connectés dans le même ordre, mais qui diffèrent par leur arrangement spatial. Comme exemples de stéréo-isomères, on citera les isomères cis-trans, relativement stables, et également les isomères conformationnels qui s'interconvertissent rapidement et qui, habituellement, ne sont pas isolables (paragraphes 2.5 à 2.7 et 4.1).



Julien et Paloma Sat-Vollhardt devant leur image spéculaire.

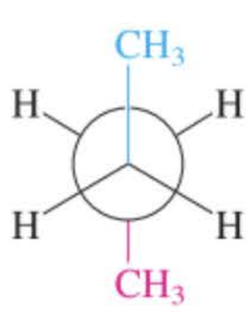
Stéréo-isomères



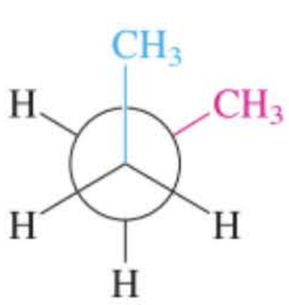
***cis*-1,3-Diméthylcyclopentane**



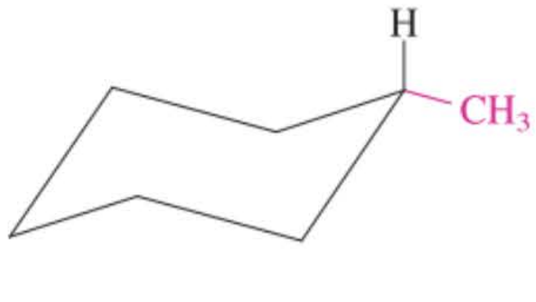
***trans*-1,3-Diméthylcyclopentane**



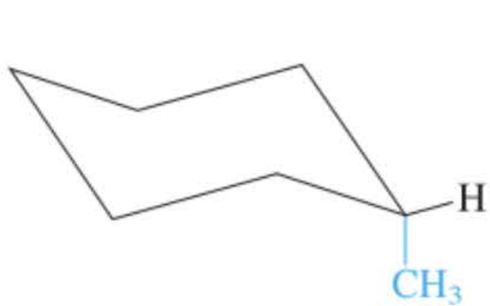
Conformère *anti* du butane



Conformère *gauche* du butane



Méthylcyclohexane équatorial



Méthylcyclohexane axial

Exercice 5-1

Le cyclopropylcyclopentane et le cyclobutylcyclobutane sont-ils des isomères ?

Exercice 5-2

Dessiner d'autres stéréo-isomères (conformationnels) du méthylcyclohexane. (**Indication** : faire usage de modèles moléculaires et se référer à la figure 4.8.)

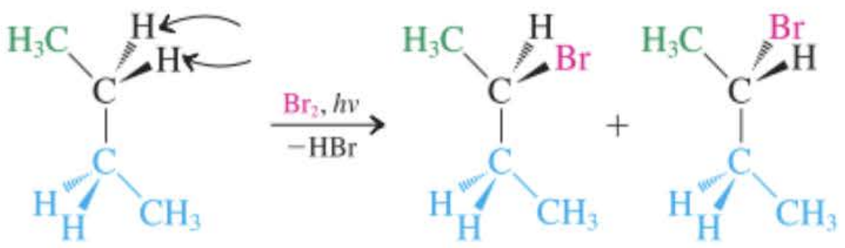


Figure 5-2 (A) Les mains gauche et droite sont des modèles d'une relation d'énantiomérie. (B) L'image et l'image spéculaire d'un marteau sont superposables.

Ce chapitre introduit un nouveau type de stéréo-isomérie, à savoir une **stéréo-isomérie par image spéculaire**. On dit des molécules appartenant à cette catégorie qu'elles sont douées de «chiralité», se référant au fait que la main gauche n'est pas superposable à la main droite, alors qu'une main peut être considérée comme l'image spéculaire de l'autre (figure 5.2 A). Par contre, l'image spéculaire d'un marteau est superposable à l'original (figure 5.2B). La chiralité est une propriété importante des molécules dans la nature, car la plupart des composés biochimiquement actifs sont des énantiomères bien définis. De ce fait, ils réagissent de manière spécifique les uns avec les autres, un peu comme on ressent une nette différence si, avec la main droite, on serre la main droite ou bien gauche de son (sa) camarade. La figure 5.1 résume les relations qui existent entre les divers isomères.

5-1 Molécules chirales

Comment peut-on concevoir l'existence d'une molécule sous forme de deux images spéculaires non superposables ? Considérons la bromation radicalaire du butane. Cette réaction s'effectue principalement au niveau d'un des carbones secondaires, ce qui conduit au 2-bromobutane. Un modèle de la molécule mise en réaction *semble* indiquer que n'importe lequel des deux hydrogènes portés par ce carbone peut être remplacé de manière à donner naissance à seulement un seul 2-bromobutane (figure 5.3). En fait, ceci est-il réellement exact ?

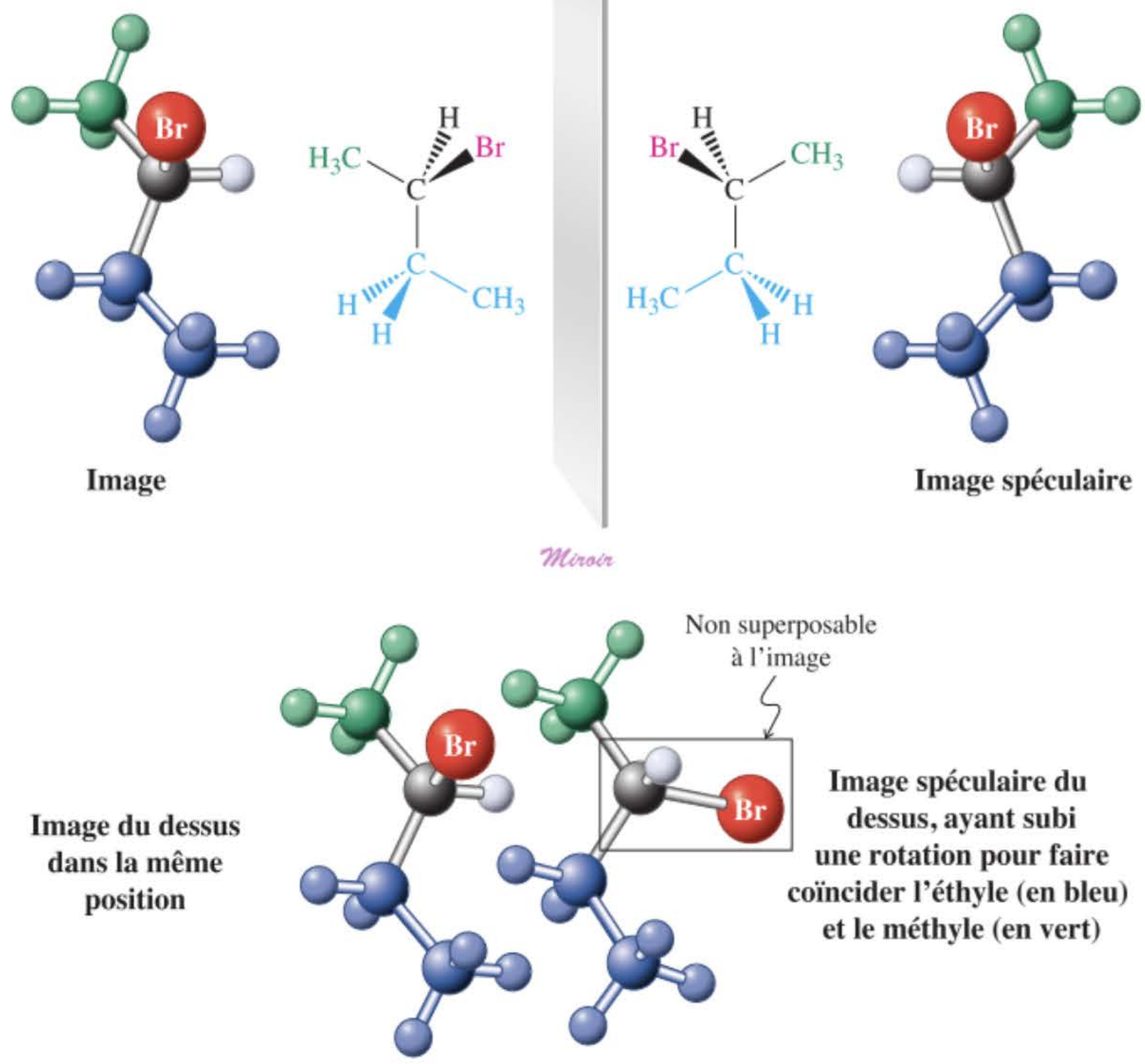


RÉACTION

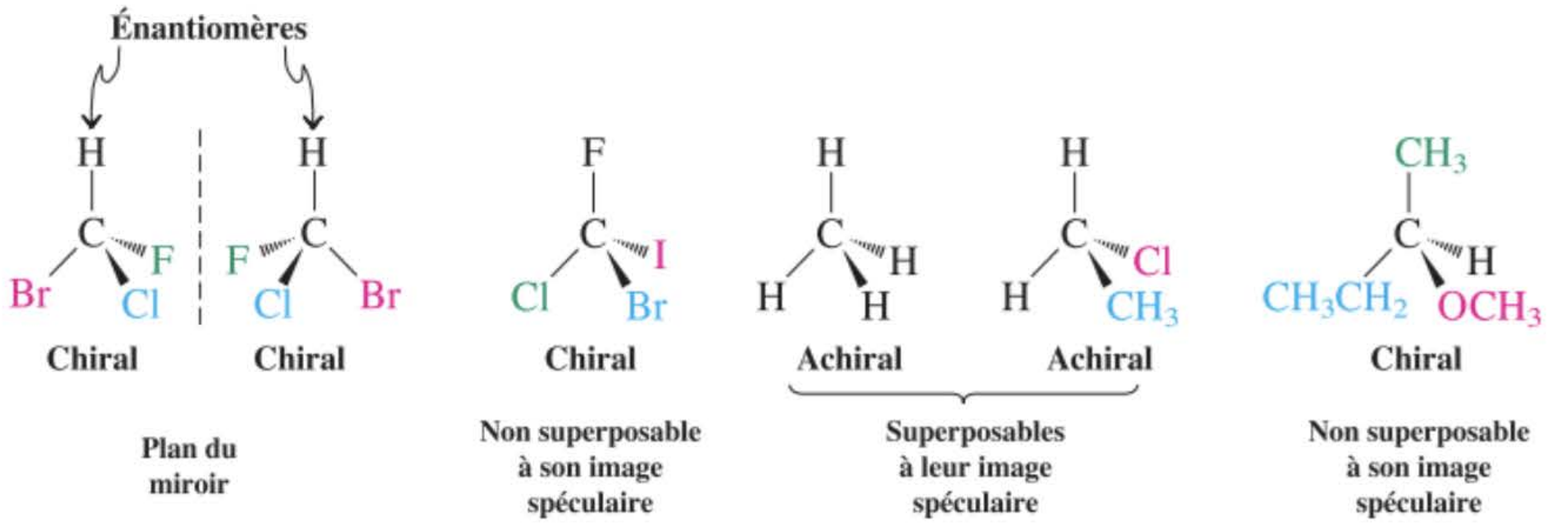
Figure 5-3 Le remplacement de l'un des hydrogènes secondaires du butane engendre deux formes stéréo-isomères du 2-bromobutane.

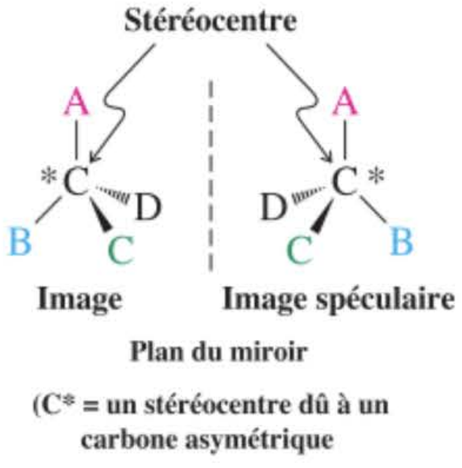
Les molécules chirales ne sont pas superposables à leur image spéculaire

Examinons de plus près les deux 2-bromobutanes obtenus en remplaçant l'un ou l'autre des hydrogènes du groupe méthylène par du brome. De fait, ces deux structures ne sont pas superposables et, dès lors, ne sont *pas identiques* (voir ci-après). Les deux molécules sont en relation de la même manière qu'un objet vis-à-vis de son image spéculaire, et la conversion de l'une en l'autre n'est possible qu'en rompant des liaisons. Une molécule qui n'est pas superposable à son image spéculaire est qualifiée de **chirale**. Chaque isomère de la paire image-image spéculaire est appelé un **énantiomère** (*enantios*, grec, opposé). Dans l'exemple précédent de la bromation du butane, on obtient un mélange 1 : 1 des deux énantiomères.



Les deux énantiomères du 2-bromobutane ne sont pas superposables





Par opposition aux molécules chirales tel le 2-bromobutane, les structures qui *sont* superposables à leurs images spéculaires sont **achirales.** Des exemples de molécules chirales et achirales sont présentés ci-dessus. Les deux premières structures chirales sont présentées sous forme d'une paire d'énantiomères.

Tous les exemples chiraux contiennent un atome qui est lié à quatre groupes substituants *différents.* Un tel noyau est appelé un **atome asymétrique** (par ex., un carbone asymétrique) ou un **stéréocentre.** Les centres de ce type sont parfois signalés par un astérisque. *Les molécules contenant un stéréocentre sont toujours chirales.* (On verra au paragraphe 5.6 que cette assertion n'est *pas* nécessairement vraie pour les structures possédant plus d'un tel centre.)

Exercice 5-3

Préciser lesquels, parmi les produits naturels présentés dans le paragraphe 4.7, sont chiraux et lesquels sont achiraux. Indiquer, dans chaque cas, le nombre de stéréocentres.

Les éléments de symétrie qui caractérisent les molécules permettent de distinguer les structures chirales de celles qui sont achirales

Le mot *chiral* est dérivé du grec *cheir,* signifiant « main ». Les mains humaines sont en relation spéculaire, de la même manière que des énantiomères (voir figure 5.2A). Parmi les nombreux autres objets qui sont chiraux, citons des chaussures, des oreilles, des vis et des escaliers en colimaçon. Il y a, par ailleurs, de nombreux objets achiraux, tels des ballons, des verres à eau ordinaires, des marteaux (figure 5.2B) et des ongles.

Nombre d'objets chiraux, tels les escaliers en colimaçon, n'ont pas de stéréocentres. Ceci est également vrai dans le cas de nombreuses molécules chirales. *Il faut se remémorer le fait que le seul critère de chiralité réside dans la nature non superposable d'un objet vis-à-vis de son image spéculaire.* Dans ce chapitre, nous allons limiter notre étude aux molécules qui sont chirales en raison de la présence de stéréocentres. Mais comment détermine-t-on si une molécule est chirale ou non ? Comme vous l'aurez sans doute déjà remarqué, il n'est pas toujours facile de dire si une molécule est chirale ou non. Un moyen tout à fait sûr pour décider consiste à construire les modèles moléculaires

ENCADRÉ 5-1

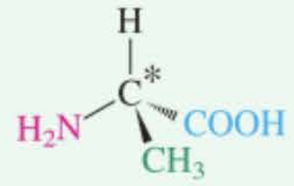
Produits naturels chiraux

Comme nous l'avons vu dans l'introduction de ce chapitre, le corps humain est chiral. De fait, la chiralité se trouve partout dans le monde naturel qui nous entoure. En outre, bon nombre d'images chirales sont majoritaires par rapport à leur image spéculaire. Par exemple, la plupart d'entre nous sommes des droitiers, notre cœur se situe à gauche alors que notre foie est à droite, le liseron s'enroule autour de son support en formant une hélice sinistrorse alors que le chèvrefeuille préfère faire l'inverse, les coquilles d'escargots sont majoritairement dextrorses et ainsi de suite.

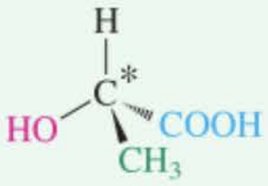


Coquilles d'escargots de Bourgogne : proportion dextrorse (à gauche)/sinistrorse, 20 000/1.

Cette préférence pour la chiralité est également présente dans le monde nanoscopique des molécules. En fait, c'est la présence de blocs de constructions chiraux qui se traduit par la chiralité à l'échelle macroscopique. Ainsi, de nombreux composés organiques chiraux existent dans la nature sous forme d'un seul énantiomère, alors que d'autres sont présents sous forme des deux. Une chiralité précise est le signe d'une fonction biologique spécifique, contrôlée par la présence d'un récepteur chiral dans l'organisme (voir encadré 5.5). Par exemple, l'*alanine* naturelle (nom systématique : acide 2-aminopropanoïque) est un acide aminé très répandu que l'on retrouve sous une seule forme. Par ailleurs, l'*acide lactique* (acide 2-hydroxypropanoïque) est présent dans le sang et dans les muscles sous forme d'un seul énantiomère mais dans le lait aigre et certains fruits et plantes sous forme d'un mélange des deux.



Acide 2-aminopropanoïque (Alanine)

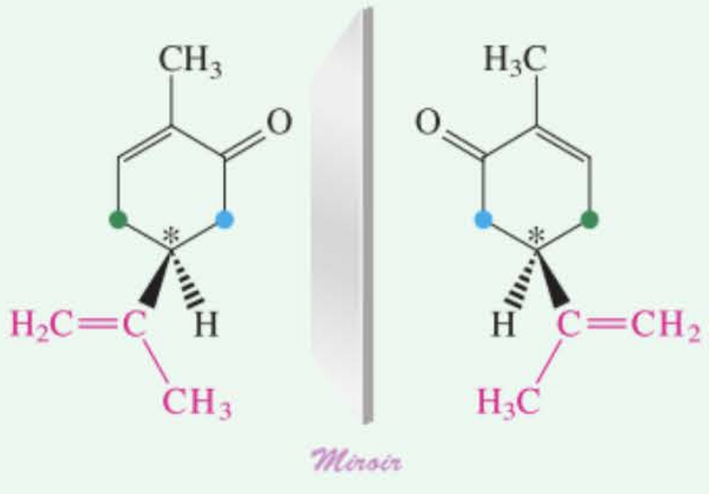


Acide 2-hydroxypropanoïque (Acide lactique)

La *carvone* [2-méthyl-5-(1-méthyléthényl)cyclohex-2-énone] représente un autre cas : la molécule contient un stéréocentre dans un cycle à six pièces. Ce carbone peut être assimilé à un atome porteur de quatre groupes différents si on considère le cycle lui-même comme étant équivalent à deux substituants séparés et différents. Ils sont différents puisque, en partant du stéréocentre, la séquence dextrorse des atomes diffère de la séquence sinistrorse. La carvone se présente dans la nature sous ses deux formes énantiomères. L'odeur caractéristique du carvi et des graines de fenouil est due à l'énantiomère qui est représenté ci-dessous à gauche, tandis que l'arôme de la menthe verte est dû à l'autre énantiomère. Dans ce livre, vous rencontrerez de nombreux exemples de molécules chirales qui n'existent dans la nature que sous forme d'un seul énantiomère.



Graines de carvi





Menthe verte

Énantiomères de la carvone

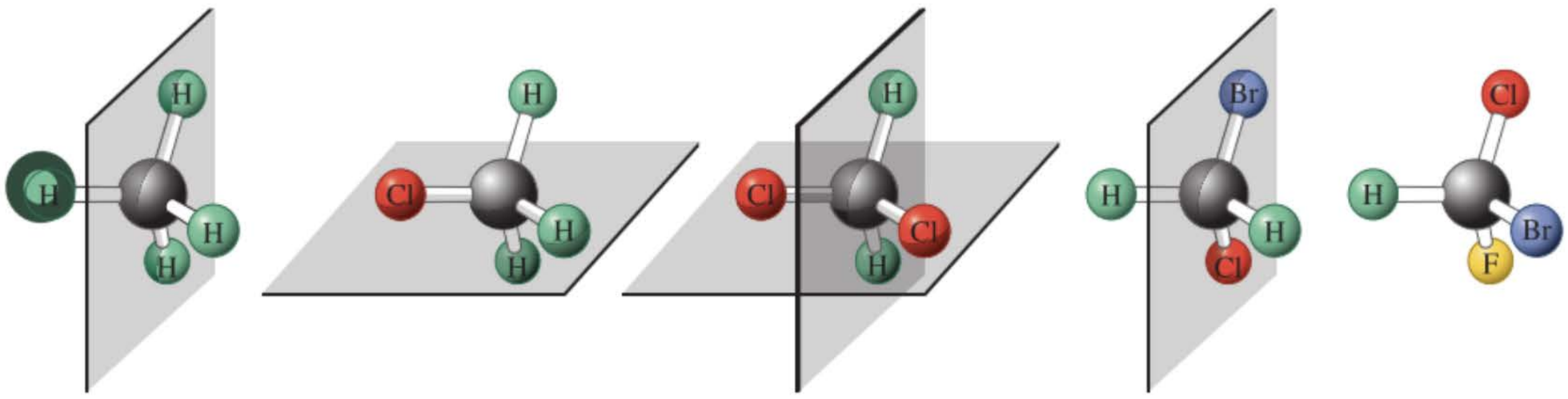


Figure 5-4 Exemples de plans de symétrie : (A) le méthane a six plans de symétrie (incorporant les six arêtes de l'emballage tétraédrique), dont un seul est représenté ; (B) le chlorométhane a trois plans de symétrie, dont un seul est représenté ; (C) le dichlorométhane n'en a que deux ; (D) le bromochlorométhane n'en a qu'un ; et (E) le bromochlorofluorométhane n'en possède aucun. Les molécules chirales ne peuvent présenter aucun plan de symétrie.

de la molécule et de son image spéculaire et d'examiner leur superposabilité. Ce procédé fait cependant souvent perdre du temps. Il est dès lors souvent plus simple d'examiner les éléments de symétrie qui caractérisent la molécule en question.

Pour la plupart des molécules organiques, nous n'avons qu'un test à prendre en considération pour établir leur chiralité : la présence ou l'absence d'un plan de symétrie. Un **plan de symétrie** (ou **plan miroir**) est un plan qui bissecte la molécule de telle sorte que la partie de la structure qui se trouve d'un côté dudit plan est l'image spéculaire de celle se trouvant de l'autre côté. Par exemple, le méthane possède six plans de symétrie, le chlorométhane en a trois, le dichlorométhane en a deux, le bromochlorométhane un et le bromochlorofluorométhane aucun (figure 5.4).

Pour distinguer une molécule chirale d'une qui est achirale, il suffit de retenir que *les molécules chirales ne peuvent posséder de plan de symétrie.* Ainsi, les quatre premiers méthanes de la figure 5.4 sont manifestement achiraux en raison de la présence de plans de réflexion. Il vous sera possible de classer la plupart des molécules de cet ouvrage en structures chirales ou achirales en reconnaissant simplement la présence ou l'absence d'un plan de symétrie.

Exercice 5-4

Représenter sous forme de dessins les objets achiraux suivants qui font partie de notre vie de tous les jours, en indiquant, pour chacun de ceux-ci, le plan de symétrie : un ballon, un verre à eau ordinaire, un marteau, une chaise, une valise, une brosse à dents.

Exercice 5-5

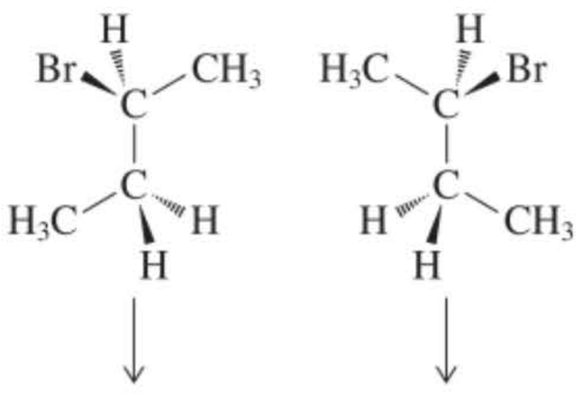
Écrire les structures de tous les diméthylcyclobutanes. Spécifier celles qui sont chirales. Indiquer les plans de symétrie dans les molécules achirales.

En résumé, une molécule chirale existe sous l'une ou l'autre parmi deux formes stéréo-isomères qu'on appelle des énantiomères. Celles-ci sont en relation comme un objet et son image spéculaire non superposable. Alors que la plupart des molécules organiques chirales contiennent des stéréocentres, il existe des structures chirales qui sont dépourvues de tels centres. Toute molécule qui contient un plan de symétrie est achirale.

5-2 Activité optique

Énantiomères du 2-Bromobutane

Propriétés physiques identiques, sauf :



Dévie le plan de la lumière vers la droite : ***dextrogyre***

Dévie le plan de la lumière vers la gauche : ***lévogyre***

Le premier exemple présenté d'une molécule chirale était l'existence des deux énantiomères du 2-bromobutane. En supposant qu'on ait pu isoler chaque énantiomère à l'état pur, on remarquerait qu'il serait impossible de faire la distinction entre eux sur la simple base de leurs propriétés physiques, telles que les points d'ébullition, les points de fusion et les masses volumiques. Un tel résultat n'est pas surprenant : toutes les liaisons y sont identiques et il en va de même pour leur contenu énergétique. Cependant, si de la lumière polarisée plane (qui sera définie brièvement) traverse un échantillon de l'un des énantiomères, le plan de polarisation du faisceau incident *subit une rotation* d'un certain angle dans une direction (soit dextrorse, soit sinistrorse). Si la même expérience est exécutée avec l'autre énantiomère, le plan de la lumière polarisée est dévié d'un angle exactement égal, *mais dans la direction opposée.*

Un énantiomère qui provoque une rotation dextrorse du plan de la lumière — lorsque l'observateur fait face à la source lumineuse — est **dextrogyre** (*dexter,* latin, droit) et le composé est (arbitrairement) désigné comme étant l'énantiomère (+). En conséquence, l'autre énantiomère, qui causera une rotation sinistrorse, est **lévogyre** (*laevus,* latin, gauche) et est qualifié d'énantiomère (–). En raison de cette

interaction particulière avec la lumière, les énantiomères sont souvent appelés des **isomères optiques** et le phénomène est l'**activité optique.**

La rotation optique se mesure à l'aide d'un polarimètre

Qu'est-ce que la lumière polarisée plane, et comment mesure-t-on sa rotation ? La lumière ordinaire peut être considérée comme un faisceau d'ondes électromagnétiques qui oscillent simultanément dans tous les plans perpendiculaires au trajet du rayon lumineux. Lorsqu'une telle lumière est amenée à traverser un matériau appelé polariseur, la totalité des plans de lumière sauf un sont « filtrés » et le faisceau qui en résulte oscille dans un seul plan : on obtient une **lumière polarisée plane** (figure 5.5).

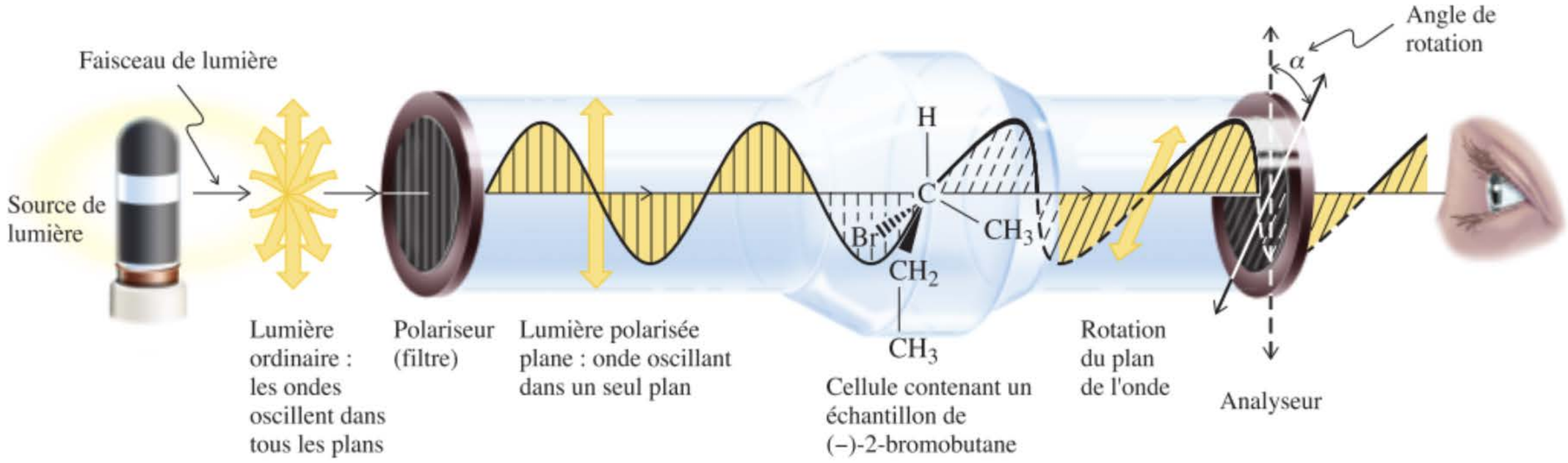


Figure 5-5 Mesure de la rotation optique de l'énantiomère lévogyre du 2-bromobutane à l'aide d'un polarimètre.

Quand la lumière se propage au travers d'une molécule, les électrons périnucléaires de même que ceux engagés dans les diverses liaisons interagissent avec le champ électrique du faisceau lumineux. Si un faisceau de lumière polarisée plane traverse une substance chirale, il se produira une interaction différente du champ électrique avec, disons, la moitié « gauche » de la molécule par rapport à sa moitié « droite ». Cette interaction se traduit par une rotation du plan de polarisation, ce qu'on appelle la **rotation optique**. Quant à la substance qui lui a donné naissance, on dit d'elle qu'elle est **optiquement active**.

L'instrument qui permet de mesurer les rotations optiques est un **polarimètre** (figure 5.5). Dans cet instrument, la lumière est tout d'abord polarisée sous forme d'un plan puis traverse une cellule contenant l'échantillon. La rotation du plan est détectée par un autre polariseur – l'analyseur –, que l'on fait tourner de manière à permettre au faisceau lumineux d'atteindre l'œil de l'observateur avec une transmittance maximale. La différence mesurée (en degrés) est la **rotation optique observée, α**, de l'échantillon. Sa valeur dépend de la concentration et de la structure de la molécule optiquement active, de la longueur de la cellule contenant l'échantillon, de la longueur d'onde de la lumière, du solvant ainsi que de la température. Pour éviter toute ambiguïté, les chimistes se sont mis d'accord pour faire usage de valeurs standard de α, à savoir le **pouvoir rotatoire spécifique,** $[\alpha]$, d'un composé chiral. Cette quantité (qui dépend de la nature du solvant) est définie comme suit :

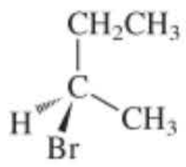
Pouvoir rotatoire spécifique*

$$[\alpha]_{\lambda}^{t^\circ} = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

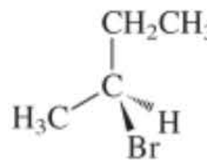
où $[\alpha]$ = pouvoir rotatoire spécifique
t = température en degrés Celsius
λ = longueur d'onde de la lumière incidente ; pour la raie D de la lampe au sodium, on indique alors simplement « D », ce qui correspond à 589 nm, la raie jaune émise par de la vapeur chaude de sodium
α = rotation optique observée en degrés
l = longueur, en décimètres, de la cellule contenant l'échantillon ; très souvent, sa valeur vaut 1 (c'est-à-dire 10 cm)
c = concentration (en g par ml de solution)

* Les dimensions de $[\alpha]$ sont deg cm^2 g^{-1}, avec pour unités (si $l=1$) 10^{-1} deg cm^2 g^{-1}. En raison de l'aspect rébarbatif de ces unités, il est d'usage courant d'exprimer $[\alpha]$ sans unités, au contraire de la rotation observée α qui est indiquée en degrés. En outre, pour des raisons pratiques de solubilité, certains ouvrages de référence expriment c en grammes par 100 ml, auquel cas la rotation observée doit être multipliée par 100.

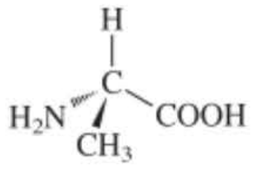
Tableau 5-1 **Pouvoirs rotatoires spécifiques de certaines molécules chirales $[\alpha]_D^{25\,°C}$**



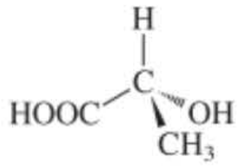
(−)-2-Bromobutane −23,1°



(+)-2-Bromobutane +23,1°



Acide (+)-2-aminopropanoïque [(+)-Alanine] +8,5°



Acide (−)-2-hydroxypropanoïque [Acide (–)-lactique] −3,8°

Note : À l'état de liquide pur, dans le cas des halogénoalcanes ; en solution aqueuse, dans le cas des acides.

Exercice 5-6

Une solution aqueuse à 0,1 g ml^{-1} de sucre ordinaire (qui est le saccharose tel qu'on le rencontre à l'état naturel) placée dans une cellule de 10 cm donne lieu à une rotation optique dextrorse de 6,65°. Calculer $[\alpha]$. Cette information permet-elle d'en déduire $[\alpha]$ pour l'énantiomère du saccharose naturel ?

Le pouvoir rotatoire spécifique d'une molécule optiquement active constitue une constante physique caractéristique de cette molécule, tout comme son point de fusion, son point d'ébullition et sa masse volumique. Quelques valeurs de pouvoirs rotatoires spécifiques sont consignées dans le tableau 5.1.

Le pouvoir rotatoire permet de connaître la composition des mélanges d'énantiomères

Comme on l'a déjà signalé, les énantiomères provoquent une rotation du plan de la lumière polarisée d'un angle égal mais dans des directions opposées. Ainsi, pour le 2-bromobutane, l'énantiomère (–) provoque une rotation sinistrorse de ce plan d'un angle de 23,1° tandis que son image spéculaire, le (+)-2-bromobutane, dévie ce même plan de manière dextrorse et de 23,1°. Il s'ensuit qu'un mélange 1 : 1 des énantiomères (+) et (–) ne donne lieu a aucune rotation et est, dès lors, optiquement inactif. Un tel mélange est appelé un **mélange racémique**. Lorsqu'un énantiomère se transforme, selon un processus équilibré, en son image spéculaire, on dit qu'il **se racémise**. Ainsi, par exemple, on a découvert que des acides optiquement actifs tels que la (+)-alanine (tableau 5.1) se racémisent très lentement — à la suite de la rupture de la liaison C–H tertiaire — dans les restes fossiles, ce qui se traduit par une diminution de l'activité optique.

L'activité optique d'un échantillon de molécule chirale est directement proportionnelle au rapport des deux énantiomères. Elle est à son maximum lorsqu'un seul énantiomère est présent, c'est-à-dire lorsque l'échantillon est optiquement pur. Elle est égale à zéro lorsque les deux énantiomères sont présents en quantités égales, auquel cas l'échantillon est racémique et optiquement inactif. En pratique, on rencontre souvent des mélanges dans lesquels un énantiomère est en excès vis-à-vis de l'autre. **L'excès énantiomérique (*ee*)** nous dit à quel point :

Excès énantiomérique (*ee*) = % de l'énantiomère majoritaire – % de l'énantiomère minoritaire

Étant donné qu'un racémique constitue un mélange 1 : 1 des deux (*ee* = 0), l'*ee* est une mesure de la quantité excédentaire d'un énantiomère par rapport au mélange racémique. L'*ee* peut être calculé à partir du % de rotation optique d'un tel mélange par rapport à celle de l'énantiomère pur, ce qu'on appelle aussi **pureté optique :**

Pureté optique et excès énantiomérique

$$\text{Excès énantiomérique } (ee) = \text{pureté optique} = \frac{[\alpha]_{\text{mélange}}}{[\alpha]_{\text{énantiomère pur}}} \times 100\,\%$$

Exercice 5-7

Mise en pratique des concepts : *ee* et pureté optique

Une solution de (+)-alanine extraite d'un fossile présente une valeur de $[\alpha]$ égale à + 4,25. Quel en est l'*ee* et la pureté optique ? Quelle est la composition réelle des énantiomères dans cet échantillon et comment justifie-t-on la rotation optique que l'on a mesurée pour celui-ci ?

Stratégie

Nous devons rechercher le pouvoir rotatoire spécifique de la (+)-alanine pure puis faire appel à l'équation de la page précédente pour obtenir les réponses.

Solution

- Le pouvoir rotatoire de la (+)-alanine pure vaut +8,5 (tableau 5.1).
- L'équation de la page précédente indique que l'excès énantiomérique (*ee*), c'est-à-dire la pureté optique vaut (4,25/8,5) × 100 % = 50 %. Ceci signifie que 50 % de l'échantillon est de l'isomère-(+) pur, alors que les 50 % restants sont du racémique. Étant donné que la partie racémique est constituée de quantités égales d'énantiomères (+) et (−), la composition réelle de l'échantillon est 75 % de (+) et 25 % de (−)-alanine.
- Ces 25 % d'énantiomères-(−) annhilent la rotation d'une quantité équivalente d'énantiomères-(+). Le mélange est donc 75 % − 25 % = 50 % optiquement pur, et la rotation optique observée correspond à la moitié de celle de l'énantiomère dextrogyre pur.

Exercice 5-8

Essayez par vous-même

Quel est le pouvoir rotatoire d'un échantillon de (+)-2-bromobutane qui est optiquement pur à raison de 75 % ? Quels sont les pourcentages d'énantiomères (+) et (−) dans cet échantillon ? Répondre aux mêmes questions dans le cas d'échantillons optiquement purs à raison de 50 et 25 % ?

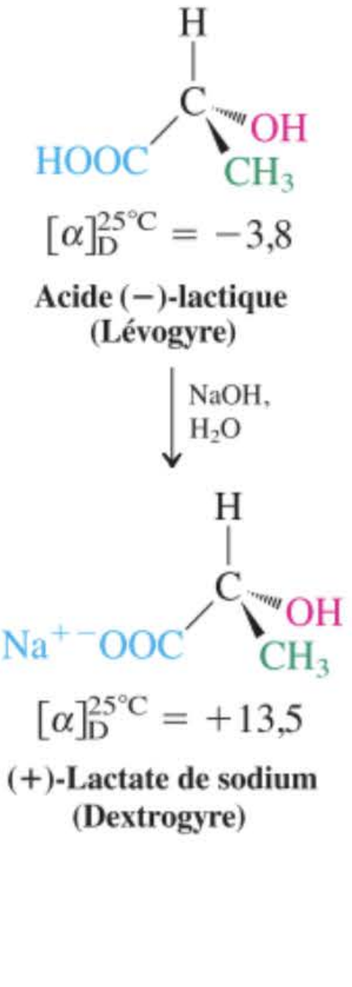
En résumé, deux énantiomères peuvent être distingués par leur activité optique, c'est-à-dire par leur interaction avec la lumière polarisée plane, ce que l'on mesure à l'aide d'un polarimètre. Un des énantiomères, nécessairement, provoque une rotation dextrorse de pareille lumière (dextrogyre), tandis que l'autre la dévie de manière sinistrorse (lévogyre) mais avec le même angle. Le pouvoir rotatoire spécifique, $[\alpha]$, est une constante physique qui ne peut exister que pour les molécules chirales. L'interconversion d'énantiomères mène à la racémisation et à la disparition de l'activité optique.

5-3 Configuration absolue : les règles séquentielles *R*, *S*

Comment détermine-t-on la structure d'un énantiomère pur d'un composé chiral ? Et dès l'instant où l'on connaît la réponse, y a-t-il un moyen qui permette de le nommer de manière non ambiguë et de le distinguer de son image spéculaire ?

L'analyse cristallographique à l'aide de rayons X permet d'établir la configuration absolue d'une molécule

De fait, toutes les caractéristiques physiques de l'un des énantiomères sont identiques à celles de son image spéculaire, excepté le signe du pouvoir rotatoire. Y a-t-il une corrélation entre le signe du pouvoir rotatoire et l'arrangement spatial réel des groupes substituants, à savoir la **configuration absolue ?** Est-il possible de déterminer la structure d'un énantiomère par la mesure de la valeur de son pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$? La réponse à ces deux questions est, malheureusement, non. *Il n'existe pas de corrélation directe entre le signe du pouvoir rotatoire et la structure de l'énantiomère en question.* Par exemple, la conversion de l'acide lactique (tableau 5.1) en son sel sodique modifie le signe (et aussi l'angle) de rotation, malgré que la configuration absolue du stéréocentre est inchangée (voir dans la marge).

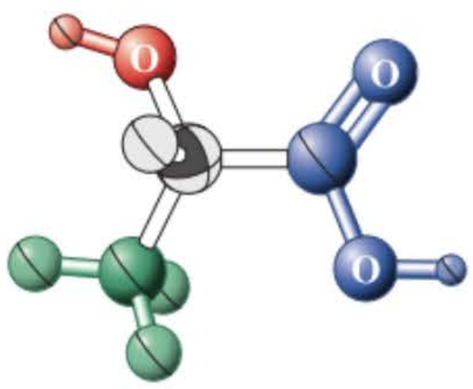


$[\alpha]_D^{25°C} = -3,8$

Acide (−)-lactique (Lévogyre)

$[\alpha]_D^{25°C} = +13,5$

(+)-Lactate de sodium (Dextrogyre)



La structure de l'acide (+)-lactique, telle qu'elle a pu être déduite de mesures de diffraction des rayons X.

Si le signe du pouvoir rotatoire ne nous fournit aucune indication quant à la structure, comment peut-on savoir à quel énantiomère d'une molécule chirale on a affaire ? Ou, autrement dit, comment savons-nous que l'énantiomère lévogyre du 2-bromobutane a la structure qui est indiquée dans le tableau 5.1 (et que l'énantiomère dextrogyre a donc la configuration spéculaire) ? La réponse est que pareille information ne peut-être obtenue que grâce à une méthode de diffraction des rayons X sur des monocristaux (paragraphe 1.9 et schéma dans la marge). Ceci ne signifie pas que chaque composé chiral doive être soumis à cette technique pour en élucider la structure. La configuration absolue peut également être établie par transformation chimique contrôlée en une structure dont la propre configuration est connue, à la suite d'une étude par rayons X. Ainsi par exemple, si on a pu établir par rayons X quelle est la disposition spatiale des substituants de l'acide (–)-lactique, on connaît d'emblée la configuration absolue du (+)-lactate sodique, en l'occurrence la même.

Les stéréocentres sont désignés comme étant *R* ou *S*

Pour nommer les énantiomères de manière univoque, il est nécessaire d'avoir un système qui nous permette d'indiquer la chiralité dans la molécule, bref une sorte de nomenclature « main gauche » contre « main droite ». Pareil système a été développé par trois chimistes, R.S. Cahn, C. Ingold et V. Prelog*.

Convention de priorités des couleurs

$a > b > c > d$

Voyons comment on détermine la chiralité au niveau d'un carbone asymétrique. La première étape consiste à classer les quatre substituants selon un ordre décroissant de priorité, dont les règles seront brièvement présentées ci-après. Le substituant *a* a la priorité la plus élevée, suivi par *b* ; *c* vient en troisième position, tandis que *d* a la priorité la plus basse. L'étape suivante consiste à positionner la molécule (mentalement, sur papier ou en employant un modèle moléculaire) de manière à ce que le substituant dont la priorité est la plus faible soit placé aussi loin que possible de l'œil de l'observateur (figure 5.6). À la suite de ce processus, il ne subsiste que deux (et seulement deux) arrangements possibles pour les substituants restants. Si le défilé de *a* à *b* à *c* est sinistrorse, la configuration du stéréocentre est dite *S* (*sinister,* latin, gauche). Par contre, si le défilé est dextrorse, le stéréocentre est *R* (*rectus,* latin, droit). Le symbole *R* ou *S* est ajouté sous forme de préfixe, entre parenthèses, au nom du composé chiral, comme dans (*R*)-2-bromobutane et (*S*)-2,3-dihydroxypropanal. On désigne un mélange racémique par *R,S* comme dans (*R,S*)-bromochlorofluorométhane. Le signe de la rotation de la lumière polarisée plane peut être ajouté s'il est connu, comme dans (*S*)-(+)-2-bromobutane et (*R*)-(+)-2,3-dihydroxypropanal. Il est important de se rappeler qu'il n'y a *pas* nécessairement de corrélation entre les symboles *R* et *S* et le signe de α.

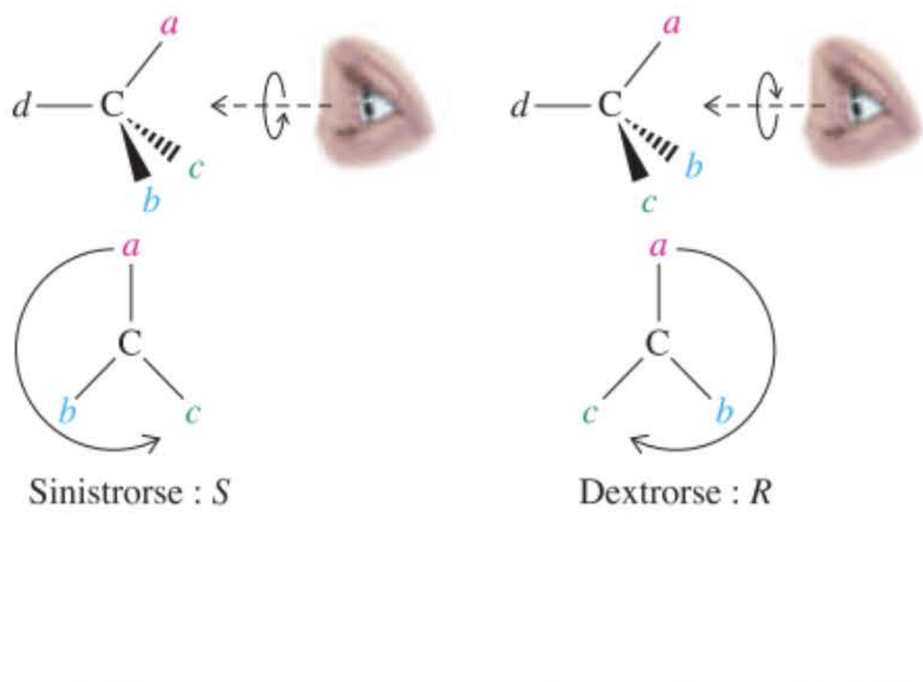


Figure 5-6 Attribution de la configuration *R* ou *S* au niveau d'un stéréocentre tétraédrique. Le groupe caractérisé par la priorité la plus basse est placé aussi loin que possible du regard de l'observateur. Dans bon nombre de représentations spatiales de ce chapitre, le code des couleurs présenté ici sert à préciser la priorité des substituants ; dans l'ordre décroissant, on a : rouge > bleu > vert > noir.

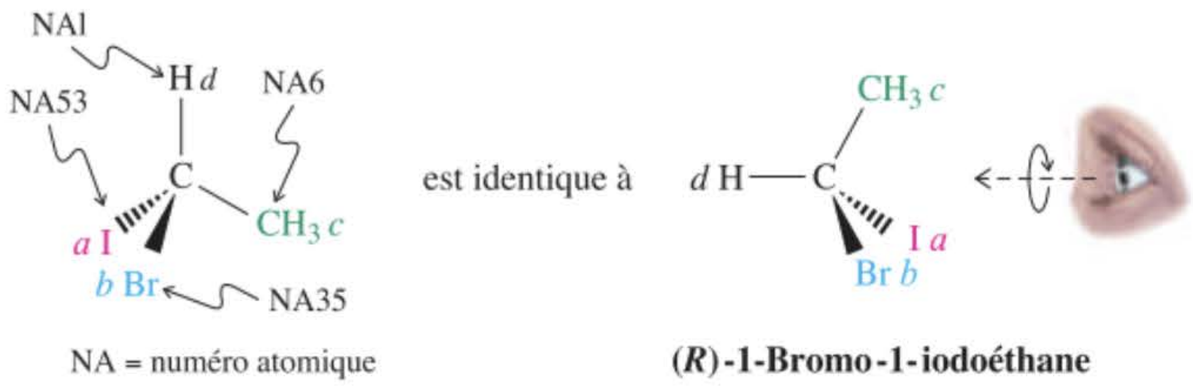
Les règles séquentielles permettent d'attribuer des priorités aux substituants

Pour pouvoir appliquer le système de nomenclature *R, S* à un stéréocentre, il faut d'abord attribuer des priorités aux substituants et ce, à l'aide de règles séquentielles.

---

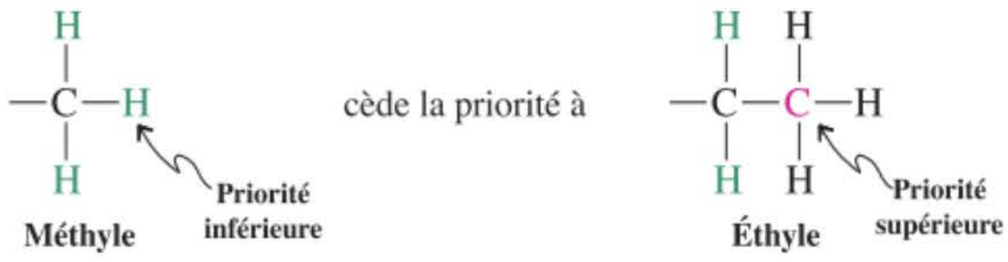
* Dr Robert S. Cahn, 1899-1981, membre de l'Institut royal de chimie, Londres ; professeur Christopher Ingold, 1893-1970, University College, Londres ; professeur Vladimir Prelog (1906-1998), Institut fédéral suisse de technologie (ETH), Zürich, prix Nobel de chimie 1975.

Règle 1. On commence par examiner la nature des atomes qui sont directement attachés au stéréocentre. Un atome-substituant de numéro atomique plus élevé a la préséance sur un autre de numéro atomique plus faible. En conséquence, le substituant dont la priorité est la plus basse est l'hydrogène. Dans le cas d'isotopes, le noyau dont la masse atomique est la plus élevée est prioritaire.

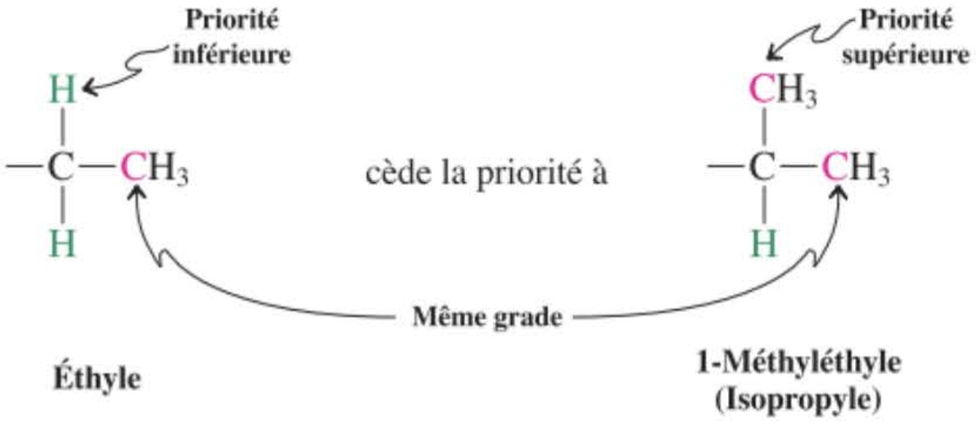


Règle 2. Si deux substituants ont le même grade quand on considère les atomes directement attachés au stéréocentre, il faut passer d'élément à élément le long des deux chaînes substitutives jusqu'à ce que l'on atteigne, sur l'une d'elles et par rapport à l'autre, un atome dont la nature différente permette une distinction de priorité.

Par exemple, un substituant éthyle a la priorité sur le méthyle. Pourquoi ? Au point d'attache sur le stéréocentre, chacun des substituants présente un atome de carbone : la priorité est donc égale à ce niveau. En s'écartant de ce centre, on constate cependant que le méthyle ne porte que des atomes d'hydrogène, alors que le groupe éthyle y inclut un atome de carbone (dont la priorité est supérieure).



D'autre part, le 1-méthyléthyle a la préséance sur l'éthyle, parce que le carbone 1 du substituant éthyle ne porte qu'un seul atome de carbone, alors que, dans le substituant 1-méthyléthyle, il en porte deux. De même, le 2-méthylpropyle est prioritaire par rapport au butyle mais se classe en dessous du 1,1-diméthyléthyle.

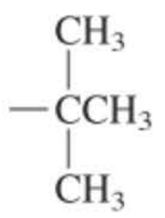


Pour rappel, la décision quant à la priorité est prise dès le *premier* site où une différence apparaît tout au long de chaînes qui, par ailleurs, sont semblables. Dès que l'on a atteint cet endroit, la constitution du reste de la chaîne n'a plus rien à y voir.

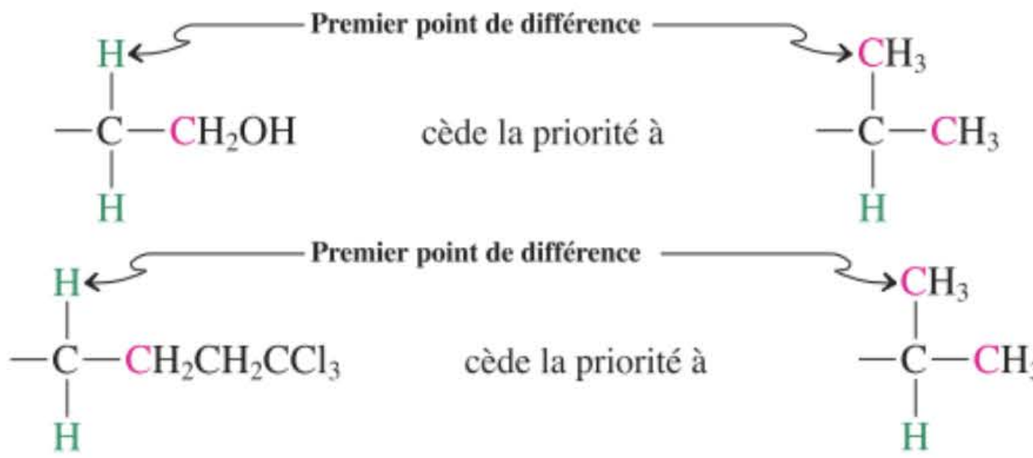
Classement des —C$_4$H$_9$

—CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$
Butyle
cède la priorité à

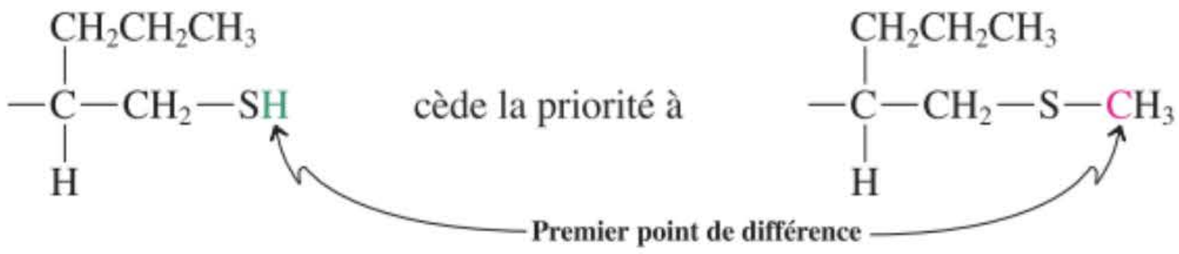
2-Méthylpropyle
lequel cède la priorité à



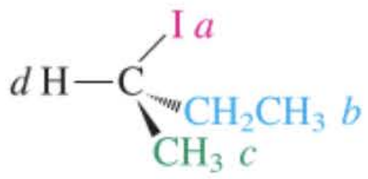
1,1-Diméthyléthyle (*tert*-Butyle)



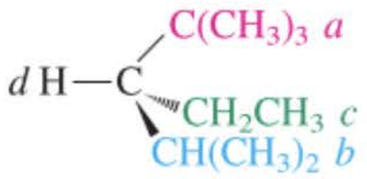
Si tout au long de la chaîne d'un substituant, on atteint un endroit où il y a une bifurcation, on choisit la branche qui a la préséance dans l'échelle de priorité. Si deux substituants présentent des embranchements similaires, il faut répertorier les éléments dans ces branches jusqu'à ce qu'on aboutisse à un point qui permette de les différencier.



Voici deux exemples :



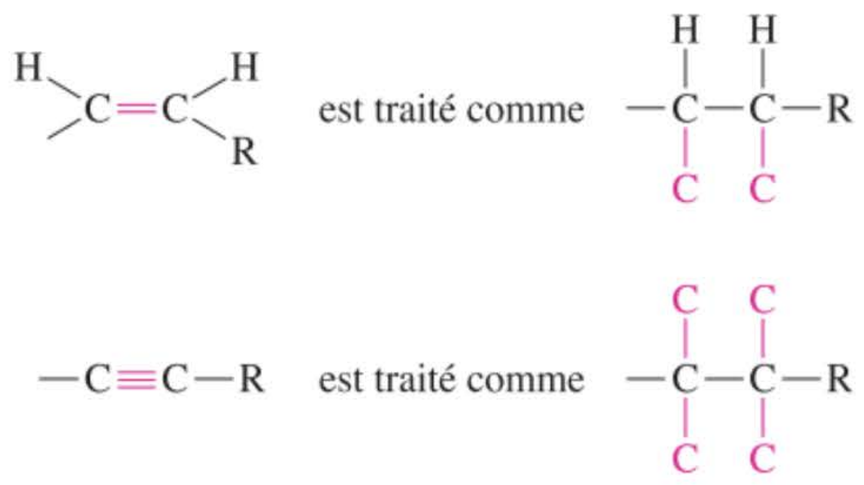
(*R*)-2-Iodobutane

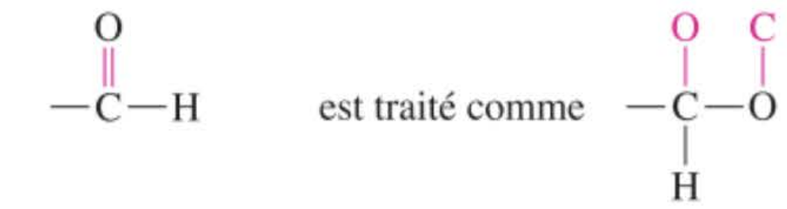


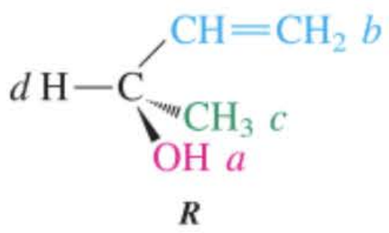
(*S*)-3-Éthyl-2,2,4-triméthylpentane

Règle 3. Les liaisons doubles et triples son traitées comme si elles étaient simples, mais leurs atomes sont dupliqués ou triplés à chaque extrémité par les atomes respectifs à l'autre extrémité de la liaison multiple.

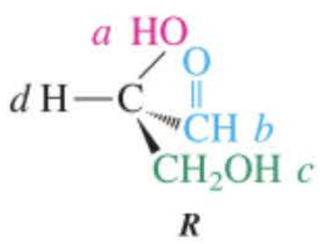
Les atomes apparaissant en rouge dans les entités de droite ne sont pas réellement présents ! Ils y sont ajoutés uniquement dans le but d'attribuer une priorité relative à chacun des groupes correspondants dans leurs structures de gauche.







R



R

Deux exemples sont présentés dans la marge ainsi que dans les structures du *S*- et du *R*-albutérol qui apparaissent au début de ce chapitre.

Exercice 5-9

Écrire les structures des substituants suivants et pour chaque groupe, classer lesdits substituants selon un ordre décroissant de priorité. **(a)** Méthyle, bromométhyle, trichlorométhyle, éthyle ; **(b)** 2-méthylpropyle (isobutyle), 1-méthyléthyle (isopropyle), cyclohexyle ; **(c)** butyle, 1-méthylpropyle (*sec*-butyle), 2-méthylpropyle (isobutyle), 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) ; **(d)** éthyle, 1-chloroéthyle, 1-bromoéthyle, 2-bromoéthyle.

Exercice 5-10

Mise en pratique des concepts : attribuer une configuration absolue *R* ou *S*

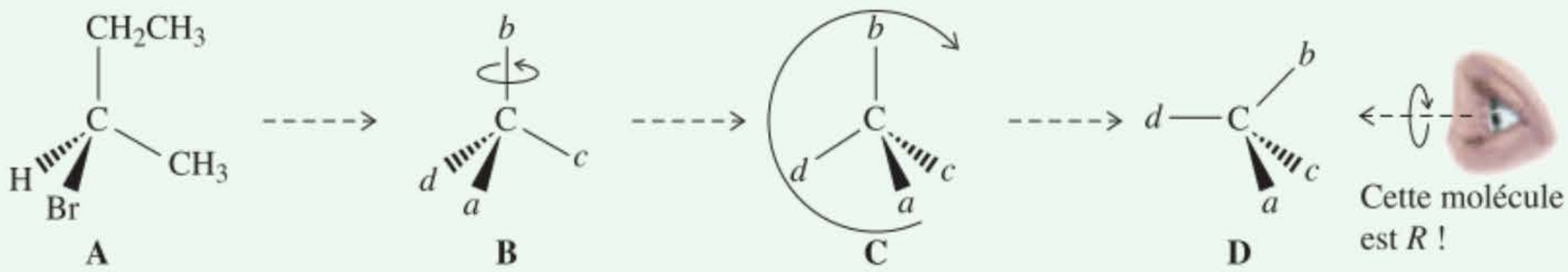
Établir la configuration absolue du (−)-2-bromobutane, repris dans le tableau 5.1.

Stratégie

Pour établir la configuration absolue d'une molécule, on ne peut se baser sur le fait que celle-ci soit lévogyre ou dextrogyre. En fait, il faut se focaliser sur le stéréocentre et disposer la molécule dans l'espace de manière à ce que le substituant dont la priorité est la plus basse pointe en fuyant le regard de l'observateur. La première tâche consiste donc à attribuer les priorités. En second lieu, on disposera la molécule dans l'espace comme il sied.

Solution

Examinons donc le (−)-2-bromobutane, reproduit ci-dessous (et appelé A) telle que cette molécule apparaît dans le tableau 5.1.



- D'après les règles de Cahn-Ingold-Prelog, Br est *a*, CH_2CH_3 est *b*, CH_3 est *c* et H est *d*, comme on le montre dans la structure B.
- La deuxième tâche, qui consiste à disposer la molécule dans l'espace selon la convention voulue, est assez difficile à réaliser au début, encore que l'on s'y habitue vite. Une approche sûre, telle que décrite dans la figure 5.6, revient à orienter le gabarit tétraédrique de manière à positionner la liaison C-*d* dans le plan de la page et pointant vers la gauche, bref on imagine ainsi que l'observateur regarde selon cet axe tout en étant situé à droite, comme en D. En ce qui concerne la structure B, cette opération implique une rotation amenant la liaison C-*d* dans le plan de la page (aboutissant à C) puis une rotation (dextrorse) de l'ensemble de la molécule (aboutissant à D). L'examen de la structure D, par le côté droit, permet, comme on le montre, d'établir la configuration absolue : *R*.
- Lorsque vous vous serez entraîné à plusieurs exercices de ce type, il vous sera de plus en plus facile de visualiser ces molécules d'un point de vue tridimensionnel et de positionner correctement votre regard de manière à ce que le tiercé *a*, *b*, *c* pointe vers vous, le groupe *d* fuyant quant à lui votre regard.

Exercice 5-11

Essayez par vous-même

Établir la configuration absolue des trois autres molécules reprises dans le tableau 5.1.

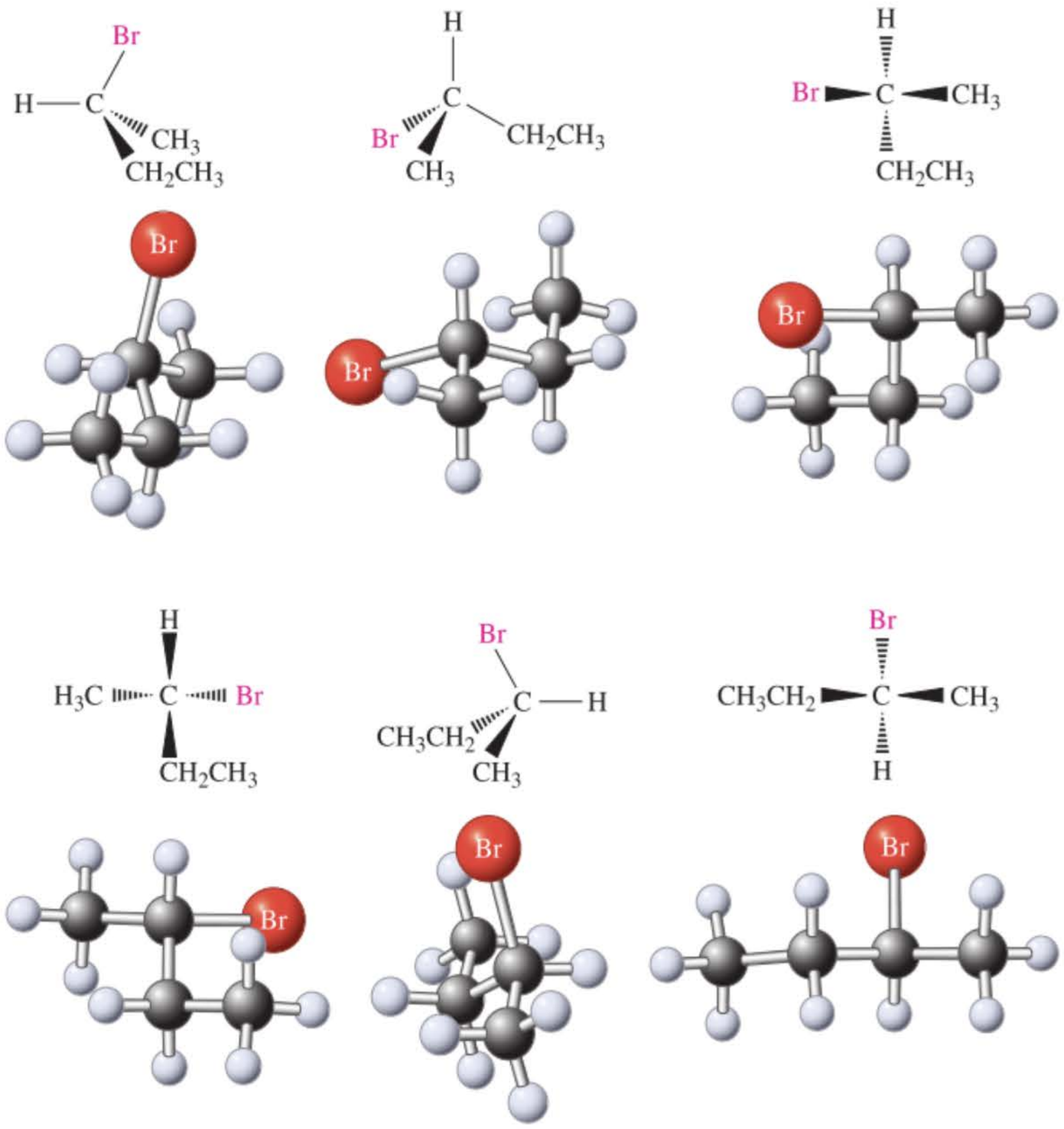
Exercice 5-12

Dessiner un énantiomère de votre choix (et préciser s'il est *R* ou *S*) du 2-chlorobutane, du 2-chloro-2-fluorobutane et de $(HC{\equiv}C)(CH_2{=}CH)C(Br)(CH_3)$.

Pour assigner correctement la structure spatiale aux stéréo-isomères, le lecteur est invité à développer de manière appréciable son sens de la « vision » tridimensionnelle ou « stéréoperception ». Dans les structures qui ont été présentées pour illustrer les règles de priorité, le substituant dont la priorité est la plus faible a été placé à la gauche du carbone chiral et dans le plan de la page ; les substituants

restants étaient placés à droite, le groupe le plus haut à droite étant également dans le plan de la page. Ceci n'est cependant pas la seule manière de représenter les structures perspectives ; d'autres sont tout aussi correctes. Examinons certaines représentations de la structure du (*S*)-2-bromobutane. Celles-ci sont simplement des vues différentes de la même molécule.

Six manières de représenter le (*S*)-2-bromobutane



En résumé, le signe de la rotation optique ne peut pas servir à établir la configuration absolue d'un stéréo-isomère. Au lieu de cela, des méthodes spéciales de diffraction des rayons X (ou bien des corrélations chimiques) doivent être mises en œuvre. On peut exprimer la configuration absolue d'une molécule chirale par *R* ou *S* en appliquant les règles séquentielles, qui permettent de classer tous les substituants selon un ordre décroissant de priorité. À la suite de l'orientation des structures de manière à ce que le groupe dont la priorité est la plus basse pointe vers l'arrière, on provoque l'apparition des substituants restants selon les deux seules façons possibles : leur arrangement séquentiel est soit dextrorse (*R*), soit sinistrorse (*S*).

5-4 Projections de Fischer

Le gabarit de Fischer



est représenté par



Une **projection de Fischer** est un mode standardisé de représentation d'atomes de carbone tétraédriques et de leurs substituants, en deux dimensions. Selon cette méthode, la molécule est construite en forme de croix, avec le carbone central situé au point d'intersection. Les lignes horizontales signifient des liaisons dirigées *vers le lecteur* ; les lignes verticales pointent *vers l'arrière.* Les structures perspectives, avec tirets et coins, doivent être arrangées de cette manière pour faciliter leur conversion en projections de Fischer.

ENCADRÉ 5-2

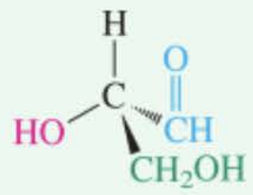
Commentaire historique à propos de la configuration absolue

Avant l'avènement de la diffraction des rayons X, les configurations absolues des molécules chirales étaient inconnues. Il est amusant, d'un point de vue historique, de signaler que la première attribution d'une structure tridimensionnelle à une molécule chirale était, il y a plus d'un siècle, une *devinette* à laquelle Emil Fischer* imagina une solution au hasard ! Il avait arbitrairement attribué à l'énantiomère dextrogyre (naturel) du 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde) la structure présentée ci-contre, laquelle était qualifiée de « D-glycéraldéhyde ». La lettre « D » ne se rapportait pas au signe de la rotation de la lumière polarisée plane, mais bien à l'arrangement relatif des groupes substituants.



D-(+)-2,3-Dihydroxypropanal
[D-(+)-Glycéraldéhyde]

$[\alpha]_D^{25°C} = +8{,}7$



$[\alpha]_D^{25°C} = -8{,}7$

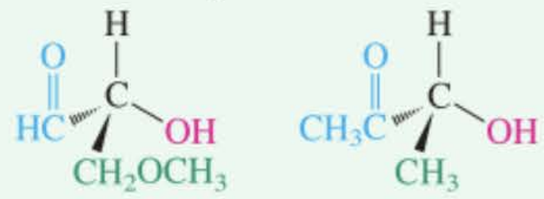
L-(−)-2,3-Dihydroxypropanal
[L-(−)-Glycéraldéhyde]



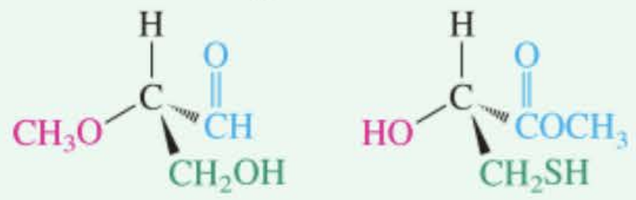
Le professeur Emil Fischer dans son laboratoire.

L'autre isomère a été appelé le L-glycéraldéhyde. À tous les composés chiraux qui pouvaient être convertis en D-(+)-glycéraldéhyde en subissant des réactions qui n'affectaient pas la configuration du stéréocentre, on attribuait la configuration D. À leurs images spéculaires, on attribuait la configuration L.

Configurations D



Configurations L

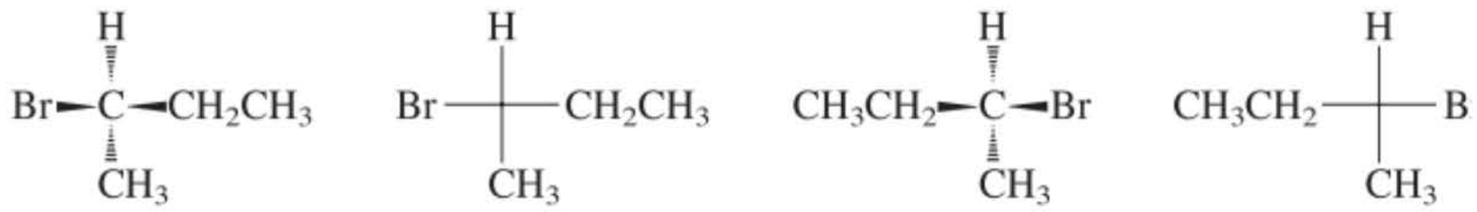


Ce n'est qu'en 1951 que la configuration absolue de ces composés fut connue et qu'il s'avéra que la conjecture initiale était correcte. Ceci, grâce aux travaux du cristallographe hollandais Johannes Bijvoet** qui établit, par diffraction des rayons X, la configuration absolue d'un sel d'acide tartrique qui avait été corrélé par voie chimique avec les sucres de Fischer ainsi qu'au glycéraldéhyde. La nomenclature D, L est encore toujours employée dans le domaine des glucides (chapitre 24) et des acides aminés (chapitre 26).

* Professeur Emil Fischer (1852-1919), Université de Berlin, Allemagne, Prix Nobel 1902 (chimie).

** Professeur Johannes M. Bijvoet (1892-1980), Université d'Utrecht, Pays-Bas.

Conversion des structures perspectives (avec tirets et coins) du 2-bromobutane en projections de Fischer (de son stéréocentre)

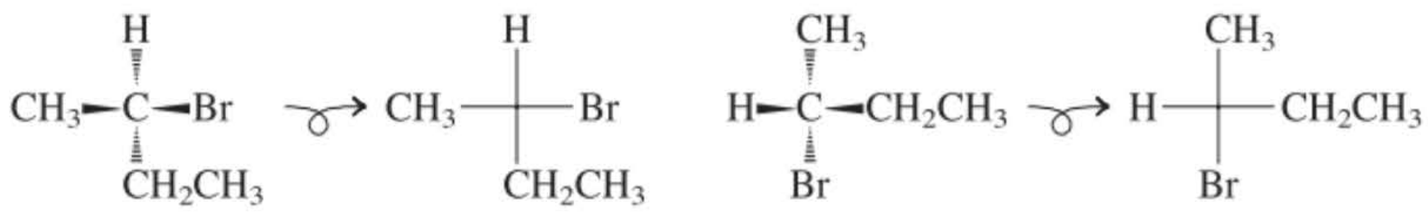


Structure perspective avec tirets et coins — **Projection de Fischer** — **(*R*)-2-Bromobutane**

Structure perspective avec tirets et coins — **Projection de Fischer** — **(*S*)-2-Bromobutane**

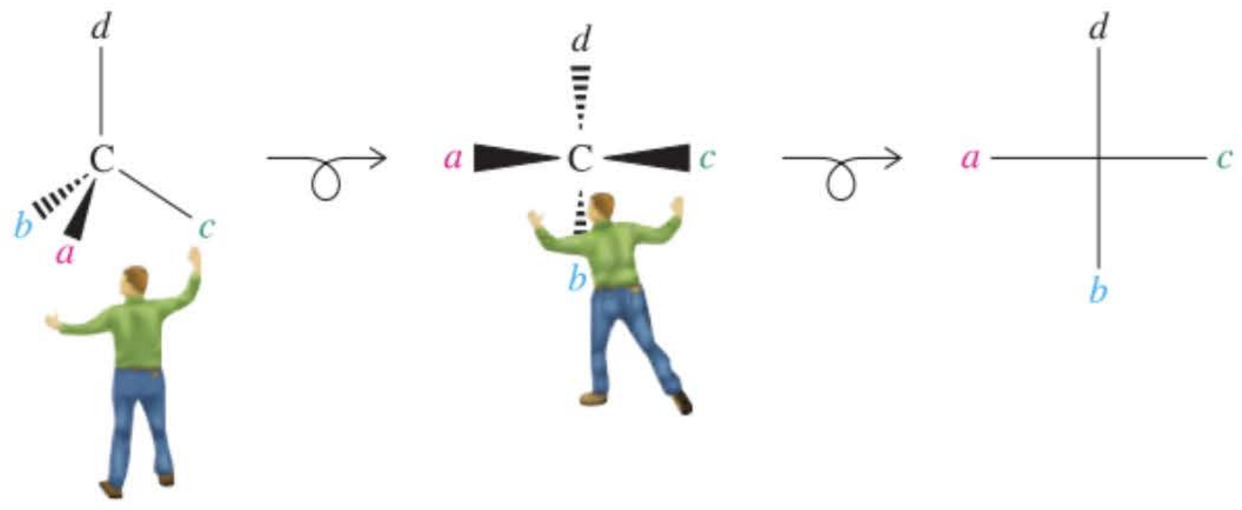
Il est à noter qu'au même titre qu'il y a diverses manières de représenter une molécule en perspective (avec tirets et coins), il y a plusieurs projections de Fischer correctes d'un même stéréocentre.

Deux autres projections du *(R)*-2-Bromobutane



Un procédé mental simple qui vous permettra de convertir sans risques n'importe quelle structure perspective (avec tirets et coins) en une projection de Fischer est de vous imaginer vous-même à l'échelle de la molécule et de saisir à l'aide de vos mains deux substituants quelconques tout en faisant face au carbone central. Si vous concevez ensuite que vous plongez vers la page en tenant la molécule, les deux substituants restants qui se trouvent en arrière du stéréocentre vont toucher la surface du papier puis passer en dessous d'elle, tandis que vos mains gauche et droite vont positionner les deux groupes à coins horizontalement avec l'orientation adéquate. Selon ce procédé, les deux autres groupes restants, reliés par des tirets, se placeront verticalement, à hauteur respectivement de votre tête et de vos pieds.

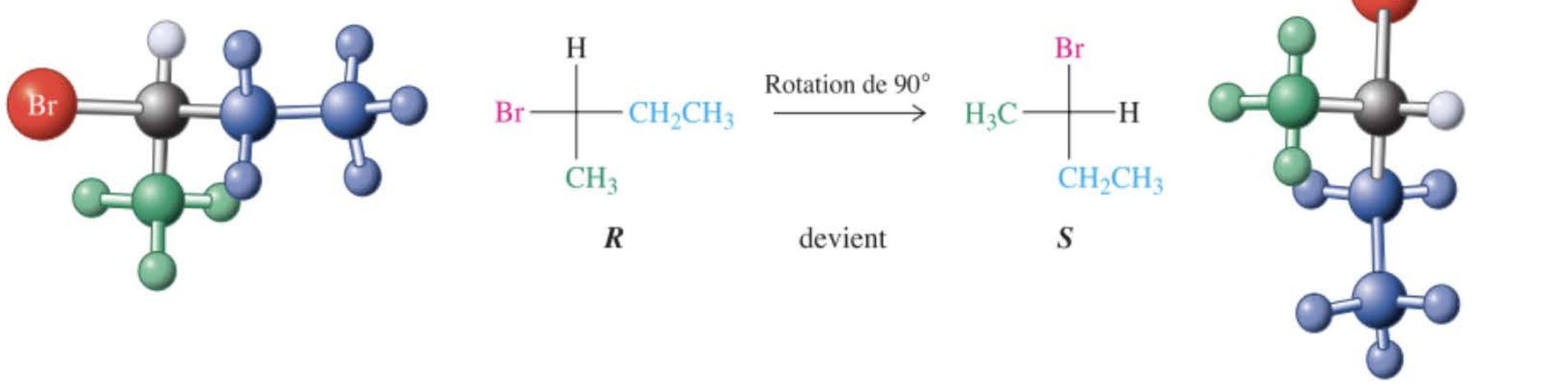
Un exercice mental simple :
convertir une structure perspective (avec tirets et coins) en projection de Fischer

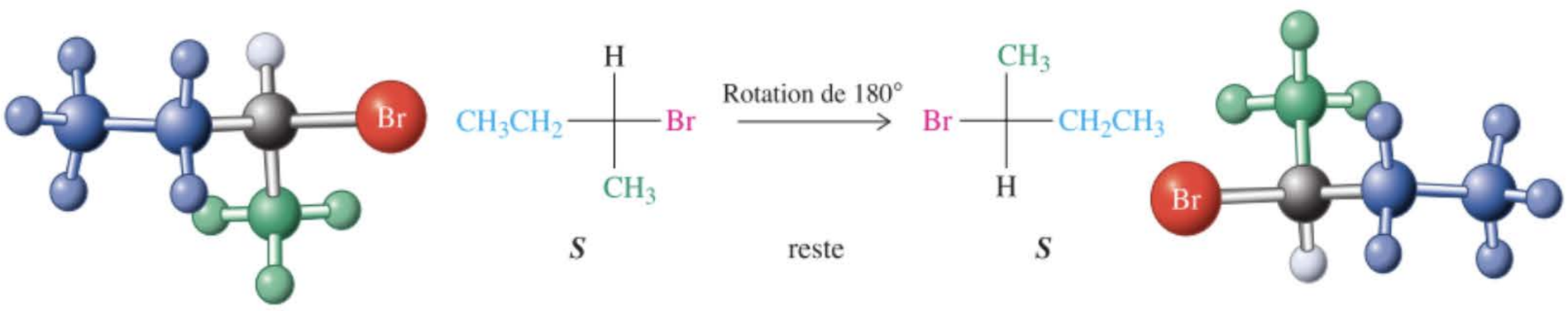


Après avoir terminé cette conversion, il vous est possible de transformer la projection de Fischer d'une molécule en une autre de la même molécule grâce à certains artifices : des rotations et des permutations de substituants. Nous allons toutefois découvrir à présent que la prudence s'impose afin de ne pas transformer par inadvertance une configuration *R* en une *S*.

Le fait de faire subir une rotation à une projection de Fischer peut ou non modifier la configuration absolue

Que se passe-t-il si on fait subir à une projection de Fischer une rotation de 90° dans le plan de la page ? Le résultat décrira-t-il l'arrangement spatial de la molécule de départ ? La définition d'une projection de Fischer — les liaisons horizontales pointent vers l'avant, les liaisons verticales pointent en arrière du plan de la page — indique clairement que la réponse est non, parce qu'une telle rotation a *permuté* la disposition spatiale relative des deux ensembles : il en résulte qu'on obtient une image de l'énantiomère. Par contre, une rotation de 180° est autorisée parce qu'ainsi les lignes horizontales et verticales ne sont pas interchangées : le dessin qui en résulte représente le même énantiomère.



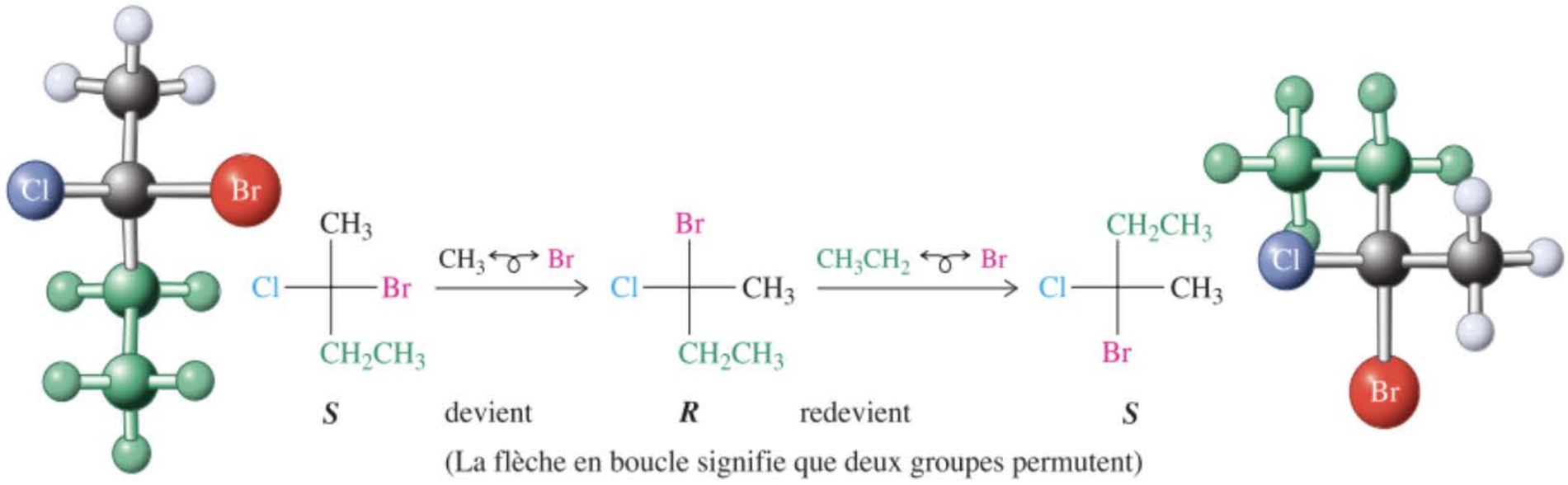


Exercice 5-13

Écrire les projections de Fischer de toutes les molécules dont il est question dans les exercices 5.10 à 5.12.

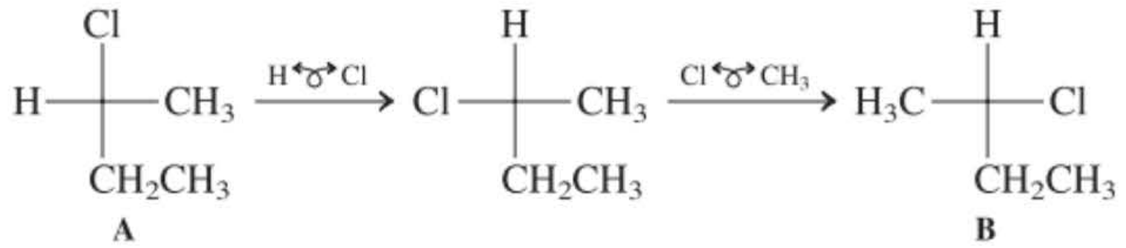
La permutation de substituants dans une projection de Fischer modifie également la configuration absolue

Comme c'est le cas pour les structures perspectives, avec tirets et coins, il existe diverses projections de Fischer qui décrivent un même énantiomère. Cette situation pouvant entraîner des confusions, comment peut-on vérifier rapidement si deux projections de Fischer décrivent le même énantiomère plutôt qu'un énantiomère et son image spéculaire ? Il faut donc trouver un moyen sûr pour convertir une projection de Fischer en une autre, de façon telle que, soit la configuration absolue y demeure inchangée, soit elle devienne l'opposée. En l'occurrence, cette tâche peut être réalisée tout simplement en permutant les places des substituants. Comme on le vérifie aisément sur des modèles moléculaires, toute permutation *simple* exécutée de la sorte transforme un énantiomère en son image spéculaire. Si on exécute deux permutations de la sorte (on peut chaque fois sélectionner des substituants différents), on restitue la configuration absolue du départ. Comme les structures perspectives (avec tirets et coins) ci-après le montrent, une telle opération a surtout pour effet de faire apparaître une vue différente de la même molécule.



Il est à présent aisé d'établir si deux projections de Fischer différentes décrivent la même configuration ou des configurations opposées. Si la conversion d'une structure en l'autre nécessite un nombre pair de permutations, les structures sont identiques. Si elle implique un nombre impair de pareils échanges, les structures sont des images spéculaires l'une de l'autre.

Considérons, par exemple, les deux projections de Fischer A et B. Représentent-elles des molécules ayant la même configuration ? La réponse est vite trouvée. Il faut deux permutations pour convertir A en B ; donc A est identique à B.



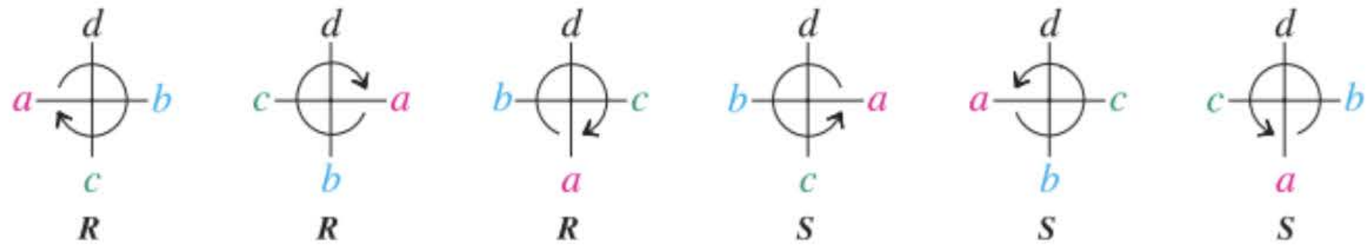
A B

Exercice 5-14

Dessiner les structures perspectives (avec tirets et coins) qui correspondent aux projections de Fischer A et B ci-dessus. Est-il possible de transformer A en B en exécutant une rotation autour d'une seule liaison ? Si c'est le cas, identifier cette liaison et préciser de quel angle il faudrait faire tourner les atomes. Se servir éventuellement de modèles.

Les projections de Fischer nous renseignent sur les configurations absolues

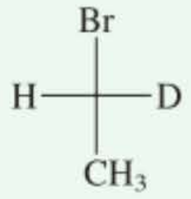
Bien qu'il n'y ait pas de solution substitutive au problème de la perception précise de l'espace, lorsqu'on traite de questions stéréochimiques, les projections de Fischer nous permettent d'assigner les configurations absolues sans qu'il soit nécessaire de visualiser l'arrangement tridimensionnel des atomes. À cet effet, il faut d'abord représenter la molécule sous forme d'une (n'importe laquelle) projection de Fischer. Puis, on classe tous les substituants en accord avec les règles séquentielles. Enfin, on permute deux groupes de manière à ce que le groupe de plus basse priorité *d* soit en haut, puis on permute encore n'importe quelle autre paire (afin d'être sûr que la configuration absolue soit restée identique à celle de l'original). Après avoir réalisé ces opérations, on examine si les trois groupes de priorité *a, b* et *c* présentent leur séquence de manière dextrorse ou sinistrorse, ce qui correspond alors à la configuration soit *R,* soit S.



Exercice 5-15

Mise en pratique des concepts : attribuer une configuration absolue *R* ou *S* au départ d'une projection de Fischer

Quelle est la configuration absolue de

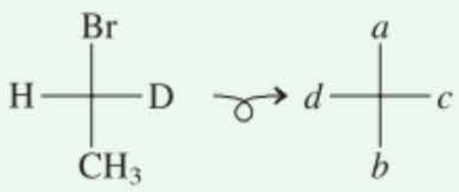


Stratégie

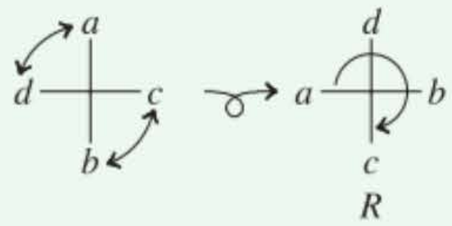
Cette molécule, le 1-bromo-1-deutérioéthane, est une molécule chirale puisqu'il s'y trouve un atome de carbone qui est porteur de quatre substituants différents, dont l'un est du deutérium, un isotope de l'hydrogène. La première chose à faire est d'attribuer leurs priorités selon les règles séquentielles. La deuxième étape consiste à disposer la projection de Fischer de manière à ce que le substituant de plus basse priorité *d* se trouve au nord.

Solution

• D'après les règles de Cahn-Ingold-Prelog, Br est *a,* CH_3 est *b,* D est *c* et H est *d.* Pour simplifier la question, les substituants sont ensuite remplacés par leurs stéréodescripteurs de priorité :



• Il suffit ensuite de réaliser n'importe quel « double échange » de façon à positionner *d* en haut. On remarque enfin que les descripteurs *a*, *b*, *c* se succèdent dans le sens dextrorse. La configuration absolue est donc *R*. Dans le cas présent, *d* a été permuté avec *a* et *b* avec *c*.

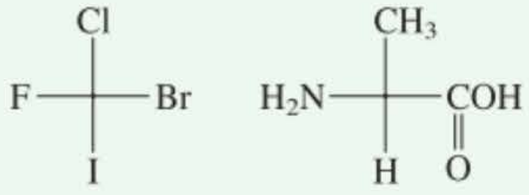


• D'autres permutations sont autorisées, pour autant que *d* se trouve finalement au nord. Le lecteur est invité à permuter *d* avec *a* puis *a* avec *c* ou encore *d* avec *c*, puis *a* avec *d* et à vérifier que le résultat est toujours le même !

Exercice 5-16

Essayez par vous-même

Attribuer la configuration absolue aux deux molécules ci-dessous.



Exercice 5-17

Convertir les projections de Fischer des exercices 5.15 et 5.16 en formules perspectives (avec tirets et coins) et déterminer les configurations absolues de celles-ci en faisant appel au procédé décrit dans le paragraphe 5.3. Lorsque le groupe dont la priorité est la plus basse se situe tout en haut dans une projection de Fischer, pointe-t-il en avant ou en arrière par rapport au plan de la page ? Ceci explique-t-il pourquoi le procédé qui a été décrit à la page 186 pour déterminer une configuration absolue à partir d'une projection de Fischer est tout à fait valable ?

En résumé, une projection de Fischer est un moyen commode de représenter les molécules chirales. On peut, sur de telles projections, réaliser une rotation de 180° dans le plan (la configuration absolue reste identique), mais pas de 90° (la configuration absolue est inversée). La permutation de substituants inverse la configuration absolue si on l'exécute un nombre impair de fois, mais la laisse intacte si le nombre de pareils échanges est pair. En plaçant le substituant dont la priorité est la plus basse en haut, la configuration absolue est promptement assignée.

5-5 Molécules présentant plusieurs stéréocentres : diastéréo-isomères

Bon nombre de molécules contiennent plusieurs stéréocentres. Étant donné que la configuration autour de chacun de ceux-ci peut être *R* ou *S*, il ressort que diverses structures sont possibles, lesquelles sont toutes isomères.

Deux stéréocentres peuvent donner lieu à quatre stéréo-isomères : la chloration du 2-bromobutane au niveau du carbone numéro 3

On a décrit au paragraphe 5.1 comment il est possible de créer un stéréocentre carboné lors de la monohalogénation radicalaire du butane. Considérons à présent la chloration du 2-bromobutane racémique, celle qui donne naissance (parmi d'autres produits) au 2-bromo-3-chlorobutane. L'introduction d'un atome de chlore au niveau du carbone numéro 3 provoque l'apparition d'un nouveau stéréocentre dans la molécule. Ce centre peut avoir la configuration soit *R*, soit *S*, configuration que l'on attribue en suivant les mêmes règles séquentielles qui sont appliquées aux molécules ne contenant qu'un seul centre chiral. Cette réaction peut être aisément visualisée en se servant de pro-

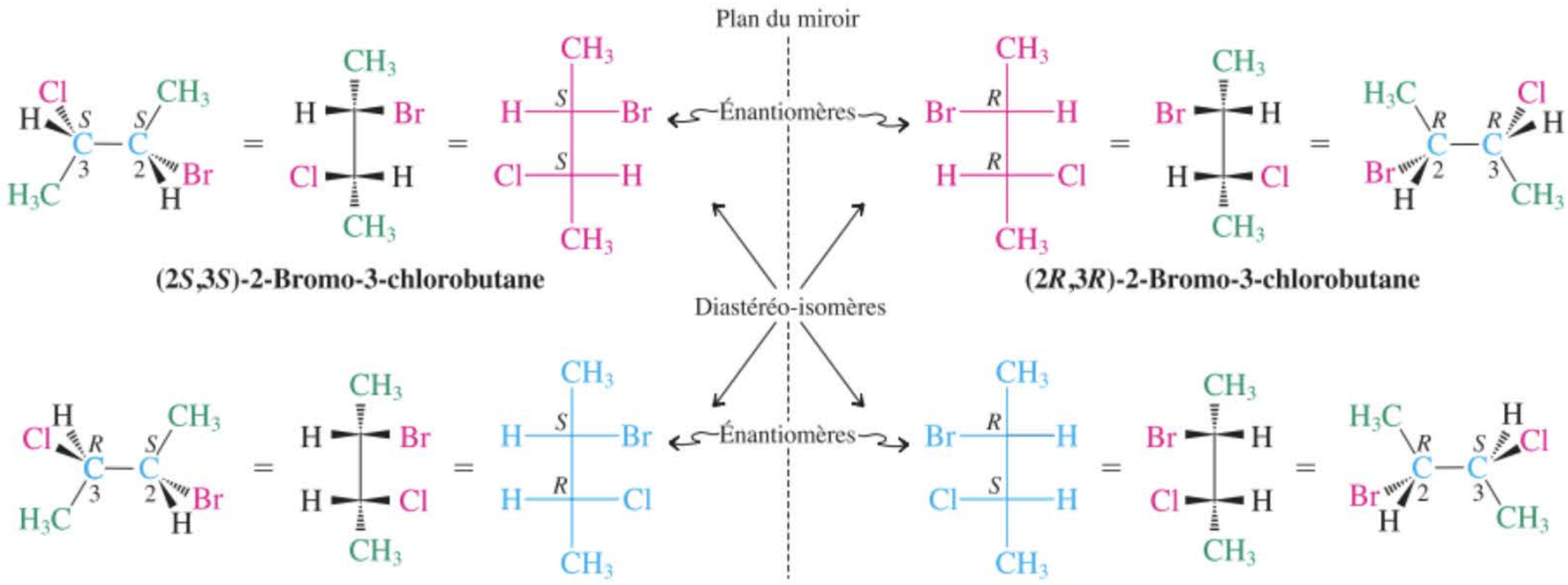
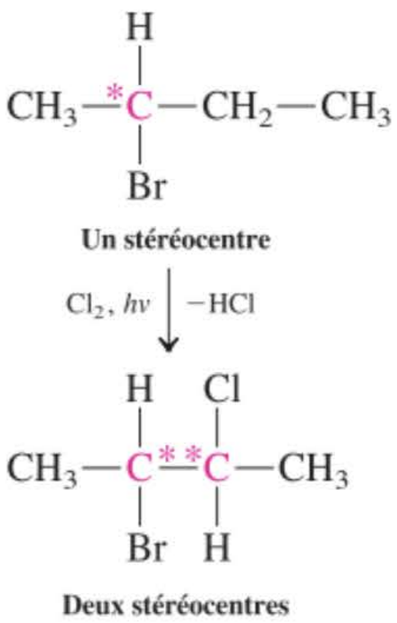
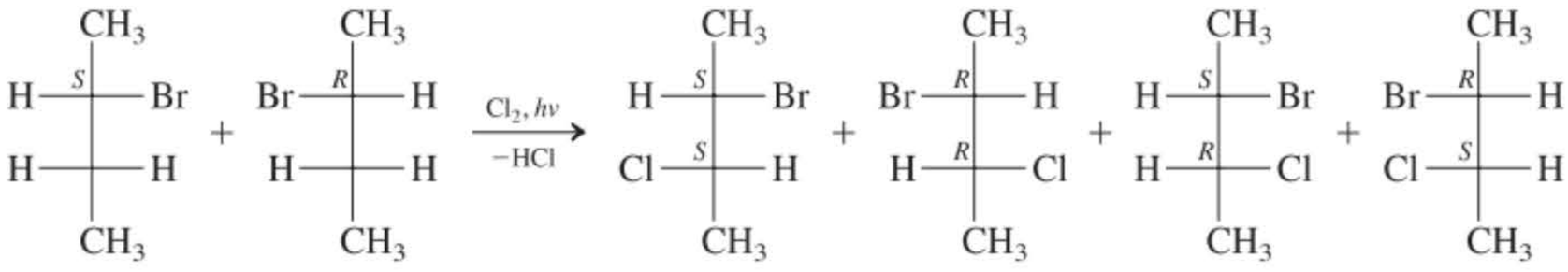


Figure 5-7 Les quatre stéréo-isomères du 2-bromo-3-chlorobutane. Chacun est l'énantiomère de l'un des trois autres (son image spéculaire) et est en même temps un diastéréo-isomère de chacun des deux qui restent. Ainsi, par exemple, l'isomère 2*R*,3*R* est l'énantiomère du composé 2*S*,3*S* et est le diastéréo-isomère tant de la structure 2*S*,3*R* que de la structure 2*R*,3*S*. On aura remarqué que deux structures ne sont énantiomères que lorsqu'elles possèdent une configuration opposée à *chaque* stéréocentre.



jections de Fischer. À cet effet, le squelette carboné est représenté par une ligne verticale, alors que les stéréocentres correspondent aux lignes horizontales.

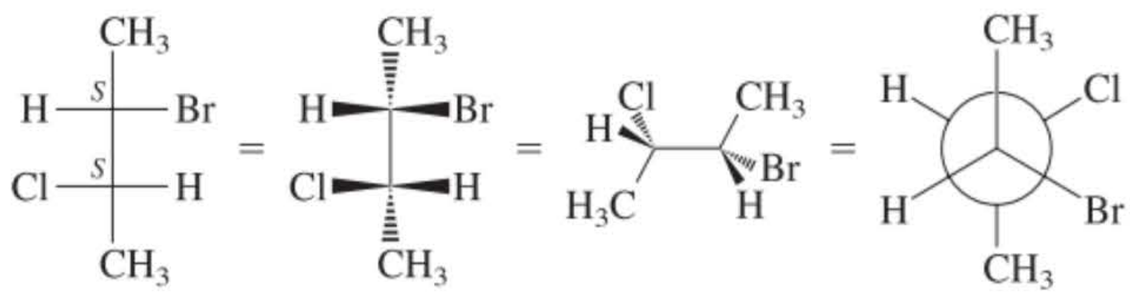
Combien de stéréo-isomères peut-on concevoir pour le 2-bromo-3-chlorobutane ? Il y en a quatre, comme on peut le comprendre en résolvant un exercice simple ayant trait aux permutations. Chaque stéréocentre peut être soit *R*, soit *S* et, dès lors, les combinaisons possibles sont *RR*, *RS*, *SR* et *SS*. Vous pouvez aisément vous rendre compte de l'existence de quatre stéréo-isomères en reconnaissant que chaque substituant halogéné peut être, respectivement, placé à gauche ou à droite de la chaîne verticale, ce qui fournit quatre combinaisons (voir ci-dessous et figure 5.7).



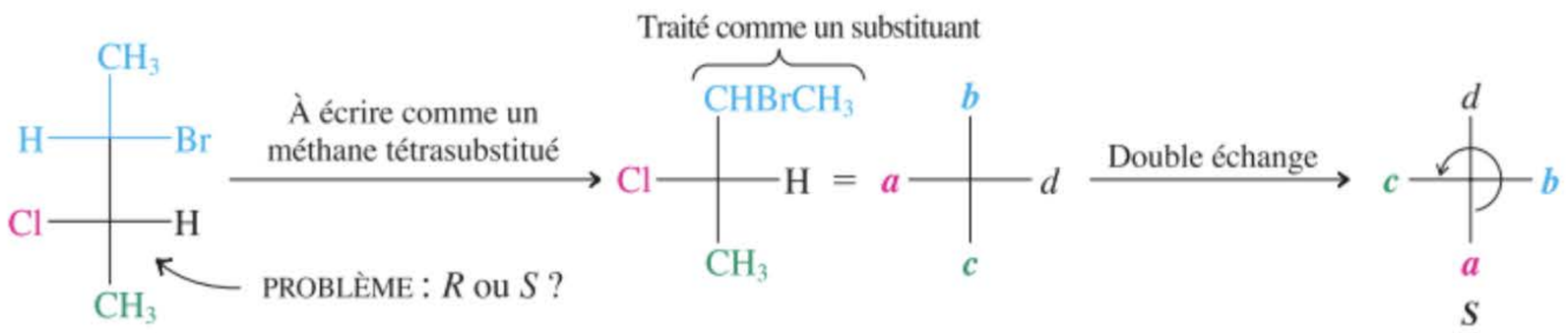
3-Bromobutane racémique — **Les quatre stéréo-isomères du 2-bromo-3-chlorobutane**

Étant donné que dans les projections de Fischer toutes les lignes horizontales représentent des liaisons qui pointent vers l'observateur, il en résulte que la molécule est représentée sous une conformation *éclipsée*, ce qui ne correspond pas à sa forme la plus stable, qui est *anti*. Ceci est illustré ci-dessous dans le cas du (2*S*,3*S*)-2-bromo-3-chlorobutane (voir aussi figure 5.7).

(2*S*,3*S*)-2-Bromo-3-chlorobutane :
de la projection de Fischer éclipsée à la conformation *anti*



Projection de Fischer — **Structure *anti* avec tirets et coins** — **Projection de Newman**



RÉSULTAT : Le stéréocentre ayant été l'objet de l'investigation est *S*.

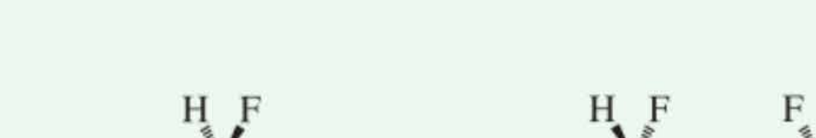
Figure 5-8 L'attribution de la configuration absolue du carbone numéro 3 du 2-bromo-3-chlorobutane. On considère le groupe contenant le stéréocentre C-2 tout simplement comme l'un des quatre substituants. Les priorités (à nouveau représentées par des couleurs) sont établies selon la manière habituelle ($Cl > CHBrCH_3 > CH_3 > H$), ce qui donne lieu à la représentation telle qu'elle apparaît au centre. Deux permutations ont pour effet de placer l'hydrogène (dont la priorité est la plus basse) tout en haut de la projection de Fischer, ce qui facilite l'attribution de la configuration absolue.

Lorsqu'on désire faire des attributions stéréochimiques, on se focalise sur chaque stéréocentre *séparément* et on considère le groupe contenant l'autre stéréocentre comme un simple appendice (figure 5.8).

En examinant attentivement les structures des quatre stéréo-isomères (figure 5.7), on remarque qu'il y a deux paires de composés en relation de réciprocité : une paire *R,R/S,S* et une paire *R,S/S,R*. Les membres de chaque paire, considérée isolément, sont des images spéculaires l'un de l'autre et, dès lors, des énantiomères. Par contre, chaque membre d'une paire n'est pas une image spéculaire de n'importe quel membre de l'autre paire ; de ce fait, les deux molécules ne sont pas énantiomères l'une par rapport à l'autre. Des stéréo-isomères qui ne sont pas en relation comme l'est un objet avec son image spéculaire sont appelés des **diastéréo-isomères** (*dia,* grec, en travers).

Exercice 5-18

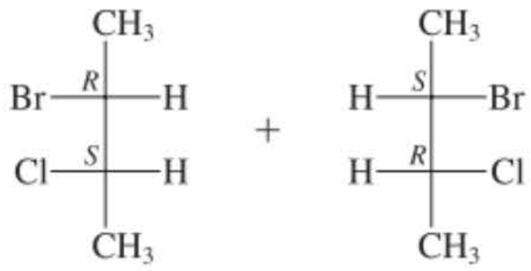
Les deux aminoacides que sont l'isoleucine et l'alloisoleucine sont présentés ci-après dans des conformations décalées. Convertir ces deux molécules en projections de Fischer. (On gardera à l'esprit le fait que les projections de Fischer sont des vues de molécules dans des *conformations éclipsées.*) Ces deux composés sont-ils des énantiomères ou des diastéréo-isomères ?



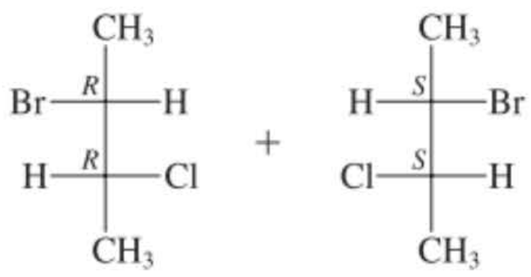
Isoleucine

Alloisoleucine

À l'opposé des énantiomères, les diastéréo-isomères — étant donné qu'ils ne constituent *pas* des images spéculaires l'un de l'autre — sont des molécules distinctes, présentant des *propriétés physiques et chimiques différentes* (voir par ex. l'encadré 5.3). Ils diffèrent par leurs interactions stériques et par leurs énergies. Ils peuvent être séparés l'un de l'autre par distillation fractionnée, par cristallisation, voire par chromatographie. Ils accusent des propriétés physiques différentes telles que les points de fusion ou d'ébullition ainsi que les masses volumiques, tout comme c'est le cas chez des isomères de constitution. Leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont également différents.



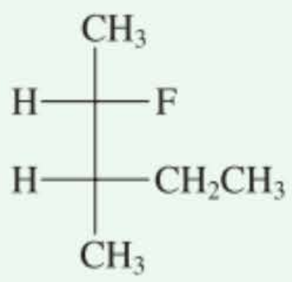
2-Bromo-3-chlorobutane
Racémique *R,S/S,R*
p. éb. 31–33° (sous 16 torr)



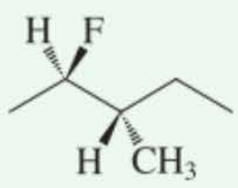
2-Bromo-3-chlorobutane
Racémique *R,R/S,S*
p. éb. 38–38,5° (sous 16 torr)

Exercice 5-19

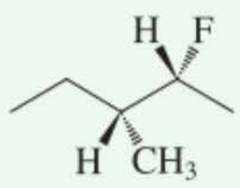
Quelles sont les relations stéréochimiques (identiques, énantiomères, diastéréo-isomères) existant entre les quatre molécules suivantes ? Attribuer la configuration absolue à chaque stéréocentre.



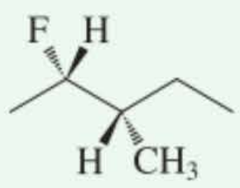
1



2



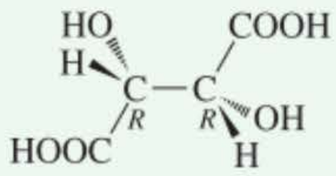
3



4

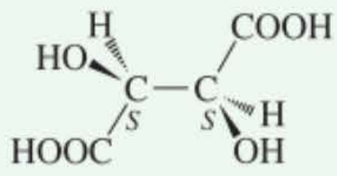
ENCADRÉ 5-3

Les stéréo-isomères de l'acide tartrique



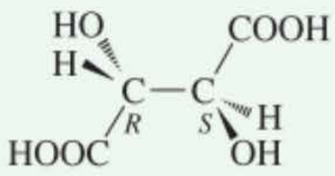
Acide (+)-tartrique

$[\alpha]_D^{20°C} = +12{,}0$
Fus. 168–170°C
Masse volumique (g ml $^{-1}$) $\rho = 1{,}7598$



Acide (−)-tartrique

$[\alpha]_D^{20°C} = -12{,}0$
Fus. 168–170°C
$\rho = 1{,}7598$



Acide *méso*-tartrique

$[\alpha]_D^{20°C} = 0$
Fus. 146–148°C
$\rho = 1{,}666$

L'acide tartrique (nom systématique : acide 2,3-dihydroxybutanedioïque) est un acide dicarboxylique naturel contenant deux stéréocentres avec des profils de substitution identiques. De ce fait, il existe sous forme d'une paire d'énantiomères (dont les propriétés physiques sont identiques mais qui provoquent une rotation du plan de la lumière polarisée dans des directions opposées) et sous forme d'un composé méso qui est achiral (et dont les propriétés physiques et chimiques sont différentes de celles des diastéréo-isomères chiraux).

L'énantiomère dextrogyre de l'acide tartrique est largement répandu dans la nature, principalement dans diverses variétés de fruits (acide des fruits). Le sel monopotassique apparaît sous forme d'un dépôt lors de la fermentation du jus de raisin*. L'acide tartrique lévogyre est rare, tout comme l'isomère méso.

L'acide tartrique est important d'un point de vue historique, parce que c'était la première molécule chirale dont le racémique a été dédoublé en ses deux énantiomères. Ceci se passait en 1848, bien avant que l'on reconnaisse que le carbone puisse être tétraédrique au sein des molécules organiques. En 1848, on démontrait que l'acide tartrique naturel était dextrogyre et, par ailleurs, on isolait le mélange racémique des grains de raisin. Le mot « racémique » dérive en fait d'une ancienne appellation de cette variété d'acide tartrique, l'*acide racémique* (*racemus,* latin, grappe de raisins). Le chimiste français Louis Pasteur** reçut un échantillon du sel sodico-ammonique de cet acide et remarqua qu'il était composé de deux types de cristaux : une série de cristaux était l'image spéculaire de l'autre. En d'autres mots, les cristaux étaient chiraux.



Le polarimètre de Pasteur et des cristaux d'acide (+)- et (–)-tartrique

Pasteur tria manuellement les cristaux et put ainsi les séparer. Après dissolution dans l'eau, Pasteur mesura leur pouvoir rotatoire et conclut qu'une des formes cristallines était le sel pur de l'acide (+)-tartrique, tandis que l'autre était la forme lévogyre. Fait remarquable, la chiralité des molécules individuelles dans ce cas rare a engendré la propriété macroscopique qu'est la chiralité de tout le cristal. De son observation, Pasteur déduisit que les molécules elles-mêmes devaient être chirales. Ces découvertes, suivies par d'autres, amenèrent van't Hoff et Le Bel***, indépendamment, en 1874, à formuler la première proposition d'une structure tétraédrique pour le carbone saturé – et non, par exemple, une structure quadrangulaire plane. (Pourquoi l'idée d'un carbone plan est-elle incompatible avec celle d'un stéréocentre ?)

---

* N.d.tr. : c'est ce qu'on appelle couramment la *crème de tartre* ou la *pierre de vin*.

** Professeur Louis Pasteur, 1822-1895, Sorbonne, Paris.

*** Professeur Jacobus H. van't Hoff, 1852-1911, Université d'Amsterdam, prix Nobel de chimie 1901 ; Docteur Joseph A. Le Bel, 1847-1930, Dr Sc. de la Sorbonne, Paris.

Des isomères cis et trans qui sont des diastéréo-isomères cycliques

Il est instructif de comparer les stéréo-isomères du 2-bromo-3-chlorobutane avec ceux d'un analogue cyclique, le 1-bromo-2-chlorocyclobutane (figure 5.9). Dans ces deux cas, il y a quatre stéréo-isomères : *R,R* ; *S,S* ; *R,S* et *S,R*. Dans le cas du composé cyclique, cependant, la relation stéréo-isomérique de la première paire par rapport à la seconde est aisément reconnue : une paire présente une stéréochimie de type cis, l'autre de type trans. Les isomères cis et trans (paragraphe 4.1) des cycloalcanes sont, en fait, des diastéréo-isomères.

La présence de plus de deux stéréocentres se traduit par l'existence d'encore davantage de stéréo-isomères

À quelle variété de structures doit-on s'attendre pour un composé possédant trois stéréocentres ? Ce problème peut à nouveau être résolu en permutant les diverses possibilités. Si on marque les trois centres consécutivement soit comme *R,* soit comme *S,* on fera ressortir la séquence suivante :

RRR *RRS* *RSR* *SRR* *RSS* *SRS* *SSR* *SSS*

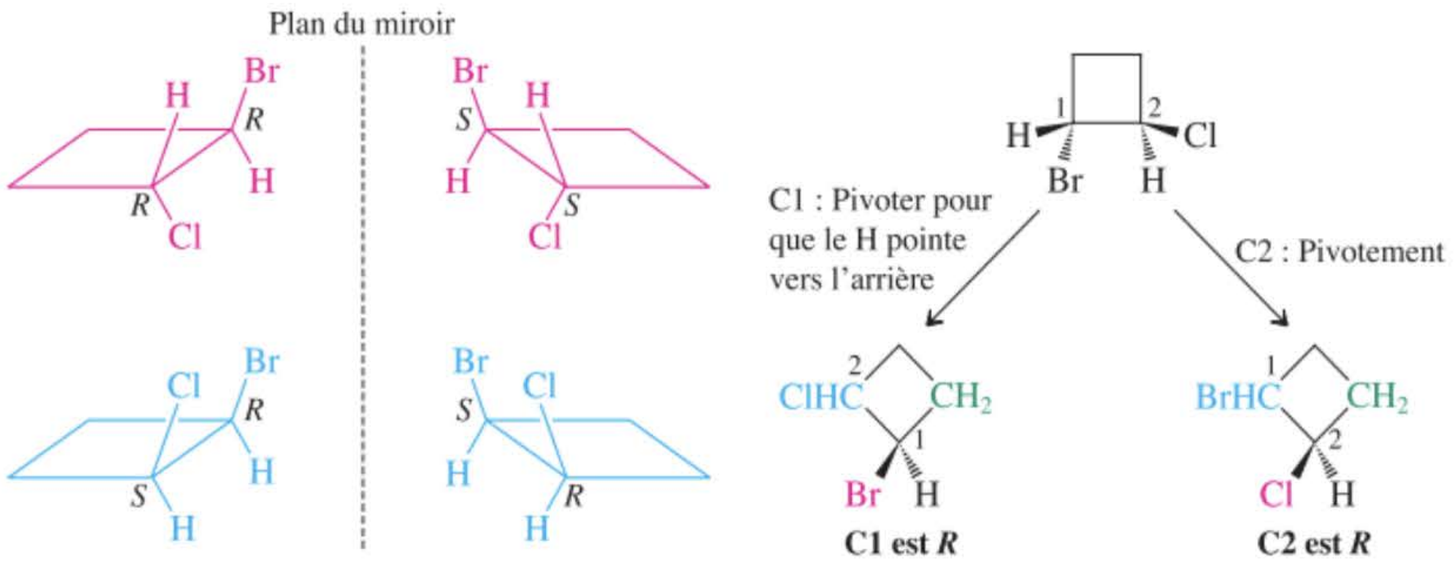


Figure 5-9 (A) La relation diastéréo-isomérique des 1-bromo-2-chlorocyclobutanes *cis* et *trans*. (B) Attribution stéréochimique du stéréo-isomère *R,R*. On se rappellera que les diverses couleurs indiquent l'ordre de priorité des groupes autour de chaque stéréocentre : rouge > bleu > vert > noir.

Il y a au total huit stéréo-isomères. On peut les classer de manière à y révéler la présence de quatre paires de diastéréo-isomères en relation

Image	*RRR*	*RRS*	*RSS*	*SRS*
Image spéculaire	*SSS*	*SSR*	*SRR*	*RSR*

De manière générale, *un composé avec* n *stéréocentres peut avoir au maximum* 2^n *stéréo-isomères.* C'est ainsi qu'un composé présentant trois stéréocentres existe sous forme de huit stéréo-isomères au maximum ; avec quatre stéréocentres, on passe à seize ; avec cinq, il y a trente-deux stéréo-isomères, et ainsi de suite. Les possibilités structurales sont vertigineuses chez les systèmes à multiples stéréocentres.

Exercice 5-20

Représenter tous les stéréo-isomères du 2-bromo-3-chloro-4-fluoropentane.

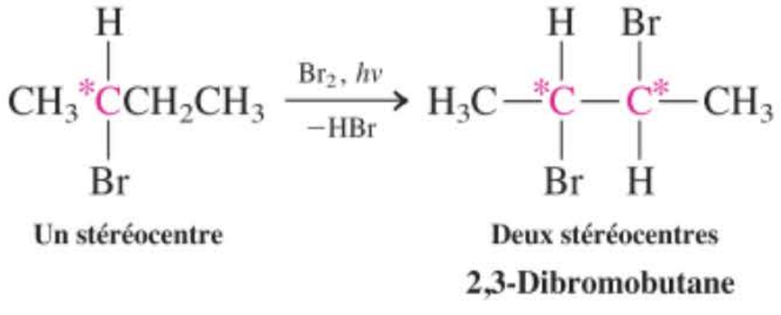
En résumé, la présence de plus d'un stéréocentre dans une molécule donne lieu à l'existence de diastéréo-isomères. Ceux-ci sont des stéréo-isomères dont la relation entre eux n'est pas comme celle d'un objet avec son image spéculaire. Alors que les énantiomères possèdent des configurations opposées en chaque stéréocentre respectif, il n'en va pas de même avec les diastéréo-isomères. Une molécule présentant *n* stéréocentres peut exister sous forme de 2^n stéréo-isomères au maximum. Dans les composés cycliques, les isomères cis et trans sont des diastéréo-isomères.

5-6 Les composés méso

Nous avons vu que la molécule de 2-bromo-3-chlorobutane contient deux stéréocentres dont le profil de substitution est différent puisque la nature de l'halogène attaché y est *différente.* À combien de stéréo-isomères doit-on s'attendre si les deux stéréocentres sont identiquement substitués ?

Deux stéréocentres identiquement substitués permettent l'existence de seulement trois stéréo-isomères

Considérons, par exemple, le 2,3-dibromobutane, qui peut être obtenu par bromation radicalaire du 2-bromobutane. Comme on l'a fait pour le 2-bromo-3-chlorobutane, il faut considérer quatre structures, résultant des diverses permutations dans les configurations *R* et *S* (figure 5.10).



La première paire de stéréo-isomères, avec les configurations *R,R* et *S,S,* est manifestement une paire d'énantiomères. Par contre, un examen minutieux de la seconde paire révèle que le stéréo-iso-

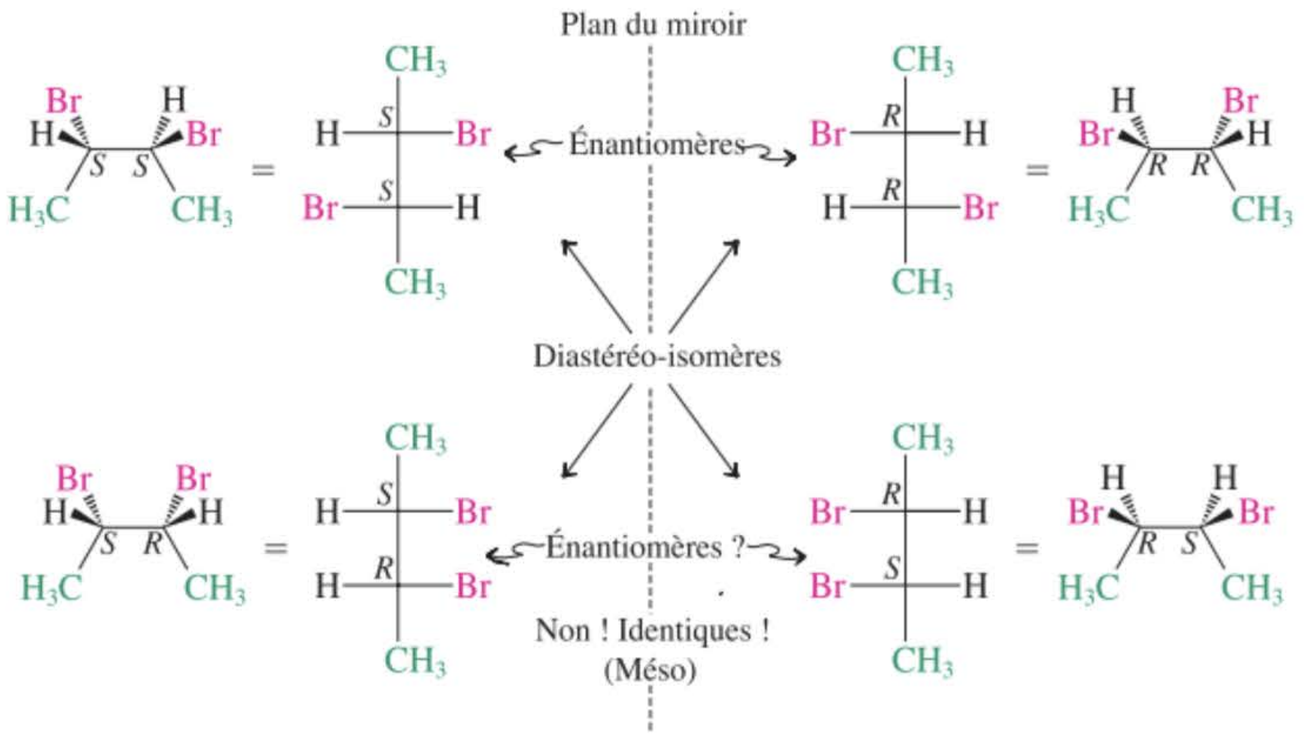


Figure 5-10 Les relations stéréochimiques des stéréo-isomères du 2,3-dibromobutane. La paire du bas consiste en des structures identiques. (Réaliser un modèle !)



La tête de ce chat semble être parfaitement méso.

mère (*S,R*) et son image spéculaire (*R,S*) sont superposables et donc identiques. Ainsi, le diastéréo-isomère *S,R* du 2,3-dibromobutane est achiral et n'est pas optiquement actif, même s'il contient deux stéréocentres. L'identité des deux structures peut être facilement confirmée à l'aide de modèles moléculaires.

Un composé qui contient deux (ou, comme on le verra, même plus que deux) stéréocentres mais qui est superposable à son image spéculaire est un **composé méso** (*mesos,* grec, du milieu). Un trait caractéristique d'un composé méso est qu'*il contient un plan de réflexion* qui divise la molécule de telle manière qu'une moitié est l'image spéculaire de l'autre. Ainsi, dans le 2,3-dibromobutane, le centre 2*R* est réfléchi sous forme du centre 3*S*. Ceci se voit mieux sur une structure perspective éclipsée (figure 5.11). La présence d'un plan de réflexion dans *n'importe quelle* conformation énergétiquement réalisable d'une molécule (paragraphes 2.7 et 2.8) suffit pour rendre cette dernière achirale (paragraphe 5.1). En conséquence, le 2,3-dibromobutane n'existe que sous forme de trois stéréo-isomères : une paire d'énantiomères (nécessairement chiraux) et un diastéréo-isomère méso achiral.

Des diastéréo-isomères méso peuvent exister dans le cas de molécules contenant plus de deux stéréocentres. Le 2,3,4-tribromopentane et le 2,3,4,5-tétrabromohexane en sont des exemples.

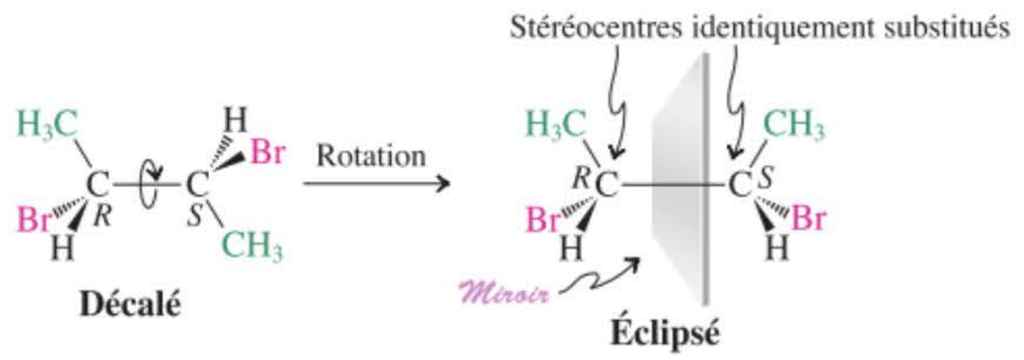
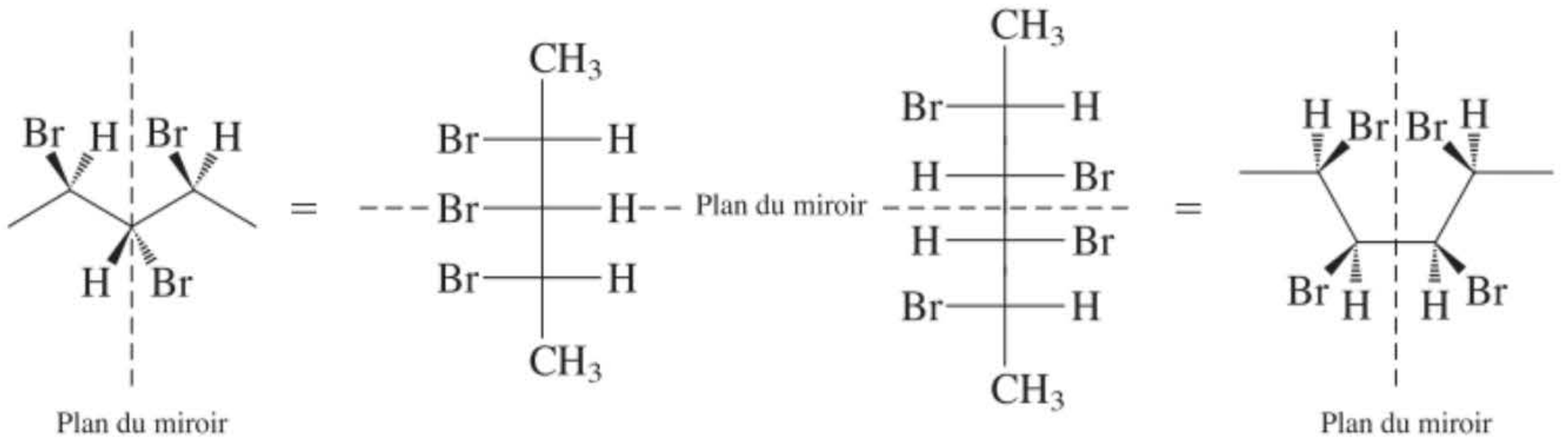


Figure 5-11 Le *méso*-2,3-dibromobutane contient un plan de réflexion lorsqu'à la suite d'une rotation, la molécule est présentée dans la conformation éclipsée qui apparaît ici. Une molécule qui contient plus d'un stéréocentre est méso et achirale pour autant qu'elle possède un plan de réflexion dans n'importe quelle conformation aisément réalisable. Les composés méso présentent des stéréocentres identiquement substitués.

Composés méso avec plus de deux stéréocentres

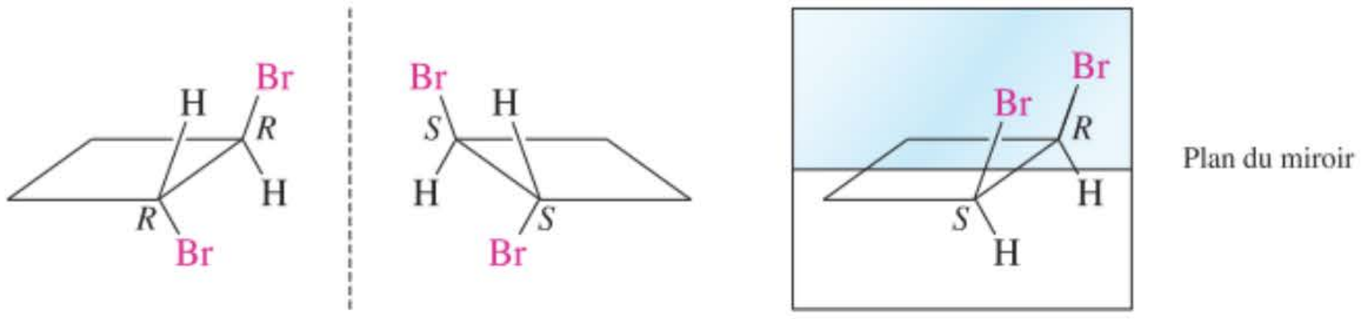


Exercice 5-21

Représenter tous les stéréo-isomères du 2,4-dibromo-3-chloropentane.

Des composés cycliques peuvent également être méso

Il est à nouveau instructif de comparer la situation stéréochimique du 2,3-dibromobutane à celle d'un analogue cyclique : la molécule de 1,2-dibromocyclobutane. On s'aperçoit que le *trans*-1,2-dibromocyclobutane existe sous forme de deux énantiomères (*R,R* et *S,S*) et peut, de ce fait, être optiquement actif. L'isomère cis, par contre, contient un plan de réflexion et est donc méso, achiral et optiquement inactif (figure 5.12).





Chiral ou méso ?

Figure 5-12 L'isomère trans du 1,2-dibromocyclobutane est chiral ; l'isomère cis, par contre, est un composé méso qui est donc optiquement inactif.

Il est à noter que le cycle a été dessiné sous forme coplanaire de manière à y faire apparaître le plan de réflexion, bien qu'il soit bien connu (cf. chapitre 4) que les cycloalcanes dont le cycle contient quatre carbones ou davantage ne sont pas plans. Ceci est-il justifiable ? En général, oui, étant donné que de tels composés, au même titre que leurs analogues acycliques, possèdent une variété de conformations qui sont aisément réalisables à la température ordinaire (paragraphes 4.2 à 4.4 et paragraphe 5.1). L'une de celles-ci au moins contiendra le plan de réflexion indispensable pour rendre achiral tout cycloalcane disubstitué en cis et présentant des stéréocentres identiquement constitués. Pour la simplicité, les composés cycliques sont habituellement traités *comme s'ils étaient plans* et ce, en vue d'y déceler un plan de réflexion.

Exercice 5-22

Dessiner la formule de chacun des composés suivants en représentant le cycle de manière coplanaire. Lesquels sont chiraux ? Lesquels sont méso ? Indiquer où se trouve le plan de réflexion dans chaque composé méso. **(a)** *cis*-1,2-Dichlorocyclopentane ; **(b)** son isomère trans ; **(c)** *cis*-1,3-dichlorocyclopentane ; **(d)** son isomère trans ; **(e)** *cis*-1,2-dichlorocyclohexane ; **(f)** son isomère trans ; **(g)** *cis*-1,3-dichlorocyclohexane ; **(h)** son isomère trans.

Exercice 5-23

Pour chaque composé méso de l'exercice 5.22, dessiner la conformation qui contient le plan de réflexion. Se référer aux paragraphes 4.2 à 4.4 pour identifier les conformations de ces systèmes cycliques qui sont possibles du point de vue énergétique.

En résumé, les molécules qui possèdent deux ou plus de deux stéréocentres substitués de manière identique peuvent exister sous forme de stéréo-isomères méso. Les composés méso sont superposables à leurs images spéculaires et sont, dès lors, achiraux.

5-7 Stéréochimie et réactions chimiques

Nous avons vu qu'une réaction chimique peut introduire la chiralité dans une molécule. Examinons à présent de plus près comment la transformation du butane, achiral, en 2-bromobutane, chiral, engendre un mélange racémique. On verra également que l'environnement chiral d'un stéréocentre

déjà présent dans la molécule exerce un certain contrôle sur la stéréochimie d'une réaction qui introduit un second stéréocentre. Commençons par un nouvel examen de la bromation radicalaire du butane.

MÉCANISME

Le mécanisme radicalaire explique pourquoi la bromation du butane aboutit à un mélange racémique

La bromation radicalaire du butane au niveau du carbone numéro 2 engendre une molécule chirale (figure 5.3). Un des hydrogènes méthyléniques y est, en effet, remplacé par un nouveau substituant, faisant apparaître un stéréocentre, à savoir un atome de carbone avec quatre substituants différents.

Dans la première étape du mécanisme de l'halogénation radicalaire (paragraphes 3.4 et 3.6), l'un de ces deux hydrogènes est arraché par l'atome de brome attaquant. Peu importe lequel est arraché : cette étape-ci n'aboutit pas à la formation d'un stéréocentre. Elle fournit un radical plan, hybridé en sp^2, et dès lors achiral. Le centre radicalaire présente deux sites de réaction équivalents, en l'occurrence les deux lobes de l'orbitale *p* (figure 5.13). De ce fait, ces deux sites sont également enclins à être attaqués par le brome au cours de la deuxième étape. On peut observer que les deux états de transition conduisant aux énantiomères respectifs du 2-bromobutane sont des images spéculaires l'un de l'autre. Ils sont énantiomères et par conséquent énergétiquement équivalents. Les vitesses de formation des produits *R* et *S* sont, dès lors, égales et on assiste à la formation d'un mélange racémique. En général, *la formation de composés chiraux* (par exemple, le 2-bromobutane) *à partir de réactifs*

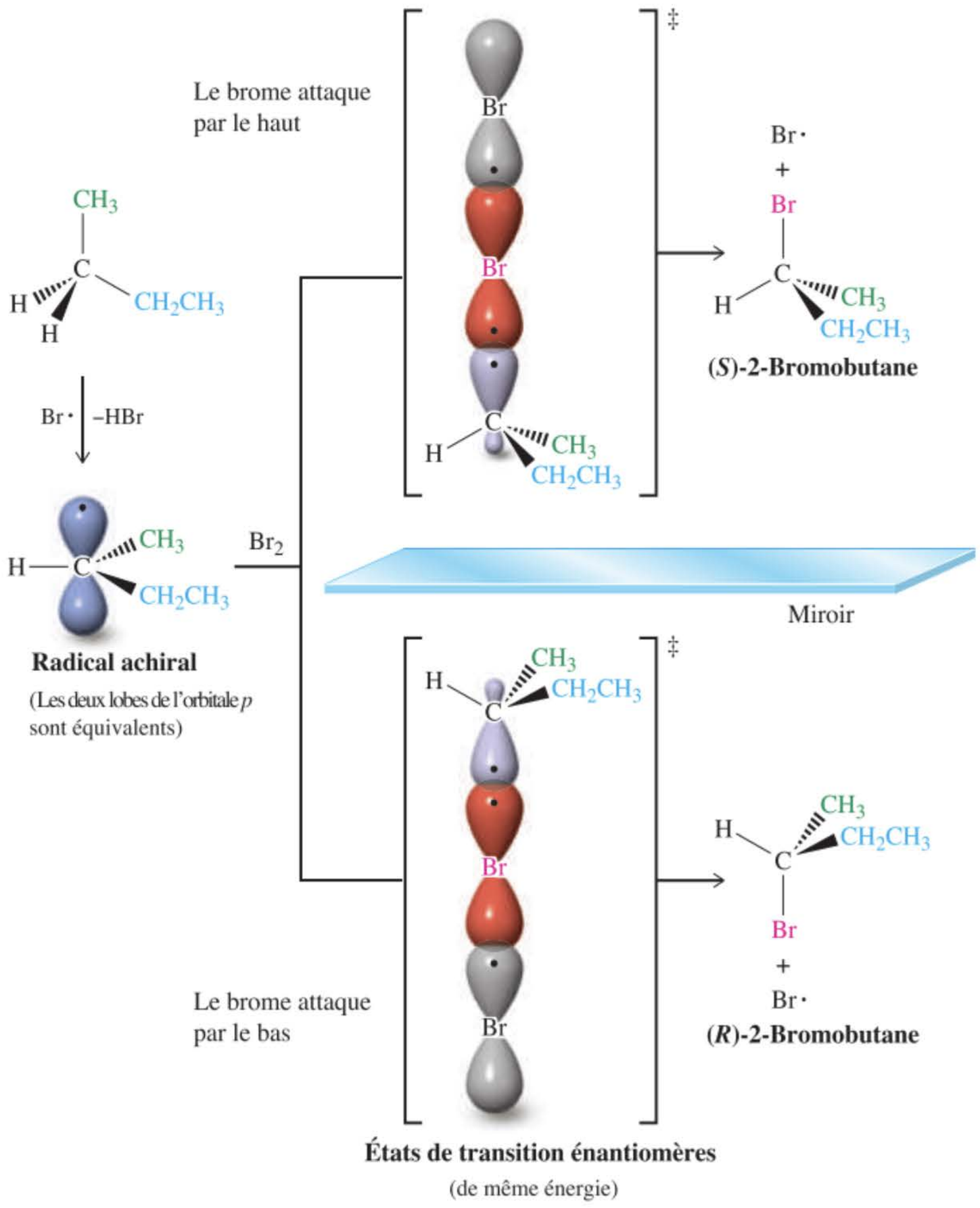


Figure 5-13 La création du 2-bromobutane racémique, au départ du butane, par bromation radicalaire au niveau du carbone numéro 2. L'arrachement de n'importe lequel des hydrogènes méthyléniques par le brome fournit un radical achiral. La réaction subséquente de Br_2 avec ce radical a autant de chances de se produire sur la face du dessus que sur celle du dessous, ce qui se traduit par la formation d'un mélange racémique des produits.

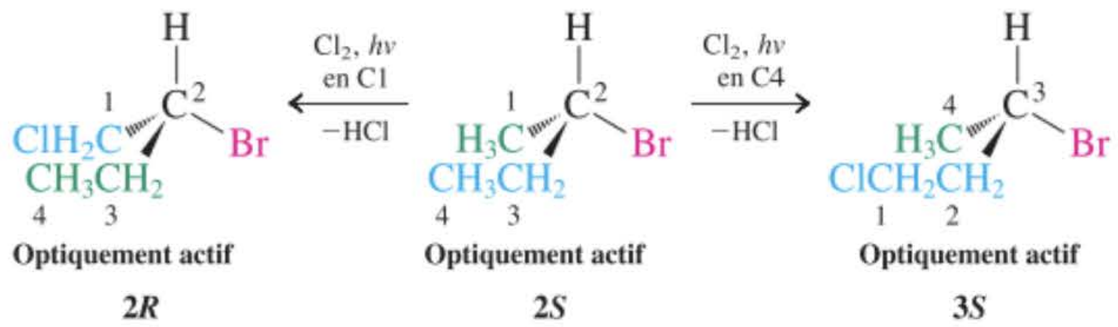
achiraux (par exemple, le butane et le brome) *fournit des mélanges racémiques.* Ou encore, *des réactifs optiquement inactifs fournissent des produits optiquement inactifs.**

La présence d'un stéréocentre influence l'issue d'une réaction : cas de la chloration du (*S*)-2-bromobutane

Nous comprenons à présent que l'halogénation d'une molécule achirale fournit un halogénure racémique, et nous pouvons nous demander : à quels produits doit-on s'attendre lors de l'halogénation d'une molécule chirale et énantiomériquement pure ? Ou, pour le dire autrement, de quelle manière la présence d'un stéréocentre dans une molécule affecte-t-elle l'issue de la réaction ?

À titre d'exemple, considérons la chloration radicalaire de l'énantiomère *S* du 2-bromobutane. Dans le cas présent, l'atome de chlore a plusieurs options d'attaque : les deux groupes méthyle terminaux, l'hydrogène unique du carbone numéro 2 et les deux hydrogènes en C–3. Examinons chacune de ces voies réactionnelles.

Chloration du (*S*)-2-bromobutane en C-1 ou en C-4



Optiquement actif — **2*R***

Optiquement actif — **2*S***

Optiquement actif — **3*S***

Voici, pour rappel, le code des couleurs symbolisant les priorités des substituants :

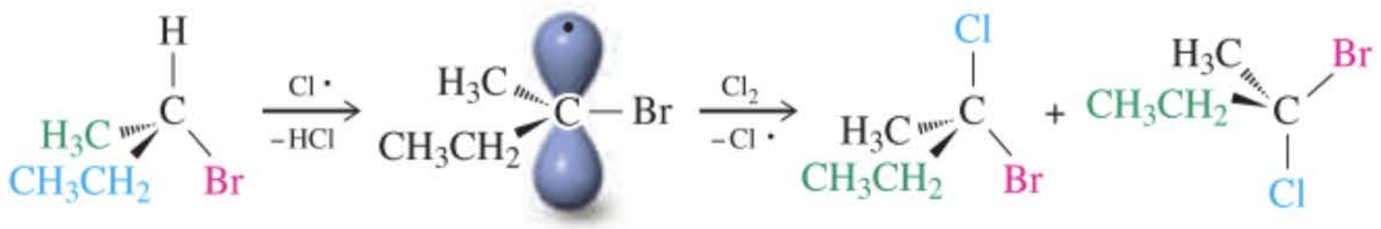
Priorité la plus élevée	**a**	**Rouge**
	∨	
	b	**Bleu**
	∨	
	c	**Vert**
	∨	
Priorité la moins élevée	**d**	**Noir**

La chloration de l'un ou l'autre groupe méthyle terminal est directe : en C-1, elle aboutit à la formation de 2-bromo-1-chlorobutane, tandis qu'en C-4 elle fournit le 3-bromo-1-chlorobutane. Dans cette dernière molécule, le C-4 d'origine est devenu le C-1, de manière à pourvoir les substituants du numérotage le plus petit possible. *Ces produits de chloration sont tous deux optiquement actifs étant donné que le stéréocentre originel est resté inchangé.* Il faut cependant remarquer que la transformation du groupe méthyle numéro 1 en groupe chlorométhyle change la séquence des priorités autour du carbone 2. Ainsi, bien que le stéréocentre lui-même n'ait pas participé à la réaction, la configuration qu'on lui attribue est passée de *S* à *R*.

Qu'en est-il de l'halogénation au niveau du carbone numéro 2, c'est-à-dire au niveau du stéréocentre ? Le produit résultant de la chloration du (*S*)-2-bromobutane en C-2 est le 2-bromo-2-chlorobutane. Malgré que le profil de substitution au niveau du stéréocentre ait changé, la molécule reste chirale. Néanmoins, lorsqu'on tente de mesurer la valeur de $[\alpha]$ correspondant au produit, on constate l'absence d'activité optique : *l'halogénation au niveau du stéréocentre aboutit à un mélange racémique.* Comment peut-on expliquer ce fait ? Pour répondre à cette question, il nous faut à nouveau examiner la structure du radical formé au cours du mécanisme de la réaction.

Il y a formation d'un mélange racémique parce que l'arrachement d'un hydrogène en C-2 donne naissance à un radical plan, hybridé en sp^2 et achiral.

Chloration du (*S*)-2-bromobutane en C-2



Optiquement actif — **2*S***

Achiral

Optiquement inactif (Un mélange racémique) — **50 % 2*S*** — **50 % 2*R***

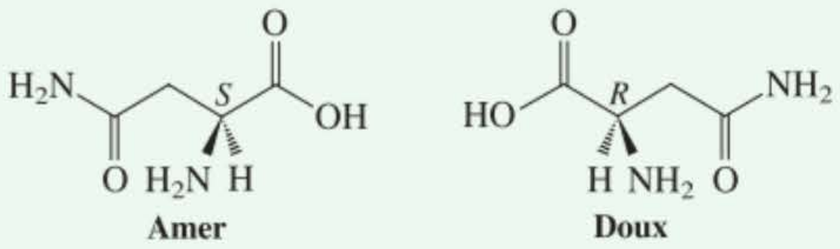
* On verra dans la suite qu'il *est* possible d'engendrer des produits optiquement actifs au départ de réactifs optiquement inactifs, si on fait appel à un réactif ou à un catalyseur optiquement actif. (Voir, par exemple, l'encadré 5.4.)

ENCADRÉ 5-4

Médicaments chiraux : mélanges racémiques ou molécules énantiomériquement pures ?

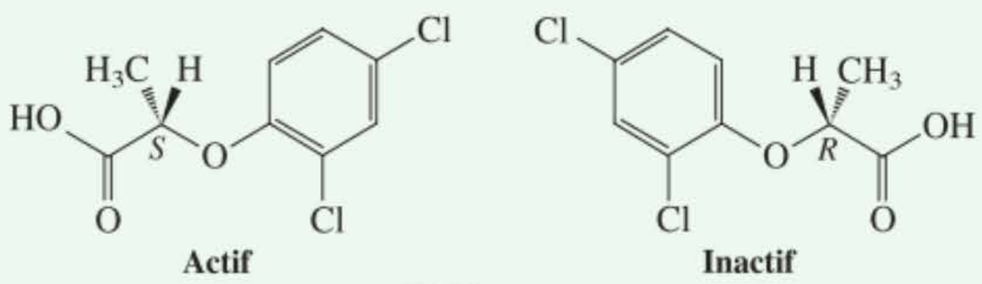
Jusqu'il y a peu, la plupart des médicaments chiraux de synthèse étaient obtenus sous forme de mélanges racémiques et commercialisés comme tels. Les raisons étaient essentiellement pratiques. D'ordinaire, les réactions qui permettent de transformer une molécule achirale en un produit chiral donnent lieu à des mélanges racémiques (paragraphe 5.7). En outre, bien souvent les énantiomères présentent tous deux des activités thérapeutiques comparables ou parfois l'énantiomère qui est la « mauvaise clef » est tout simplement inactif. C'est pourquoi la résolution de ces mélanges racémiques ne semblait pas indispensable. Enfin, la résolution de tels mélanges à l'échelle industrielle est très onéreuse et grèverait le coût et les budgets associés à la recherche de nouveaux médicaments.

Toutefois, dans certains cas, l'un des énantiomères d'une substance médicamenteuse avait l'effet de bloquer le site récepteur biochimique, ce qui diminuait l'activité thérapeutique de l'autre énantiomère. Pire, il arrive que l'un des énantiomères présente un spectre d'activités tout à fait différent et parfois même



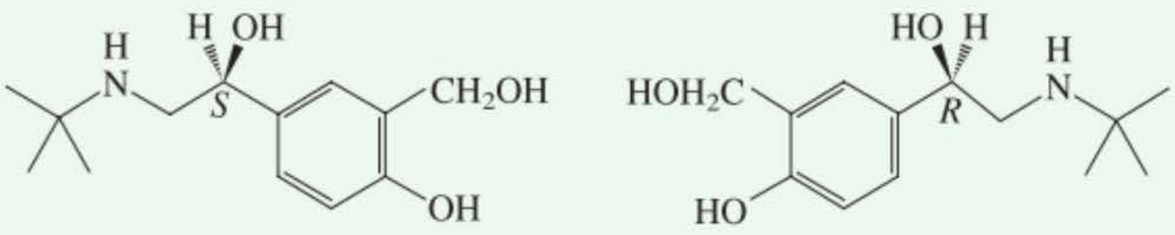
Amer **Doux**

Asparagine
(Un acide aminé ; voir chapitre 26)



Actif **Inactif**

Dichlorprop
(Herbicide)



Antagoniste **Bronchodilatateur**

Albutérol
(Voir aussi le début de ce chapitre)



En 1806, l'asparagine était le premier acide aminé naturel à être isolé, en l'occurrence à partir des jus d'asperges.



Éradication des mauvaises herbes à l'aide de dichlorprop.

La chloration peut s'effectuer par n'importe quel côté, via des états de transition énantiomères, de même énergie, tout comme dans la bromation du butane (figure 5.13) : elle aboutit à la production des 2-bromo-2-chlorobutanes *S* et *R* selon des vitesses égales, engendrant des quantités égales. Cette réaction est un exemple de transformation par laquelle un composé optiquement actif conduit à un produit optiquement inactif (un racémique).

Exercice 5-24

Quelles autres halogénations du (*S*)-2-bromobutane fourniraient des produits optiquement inactifs ?

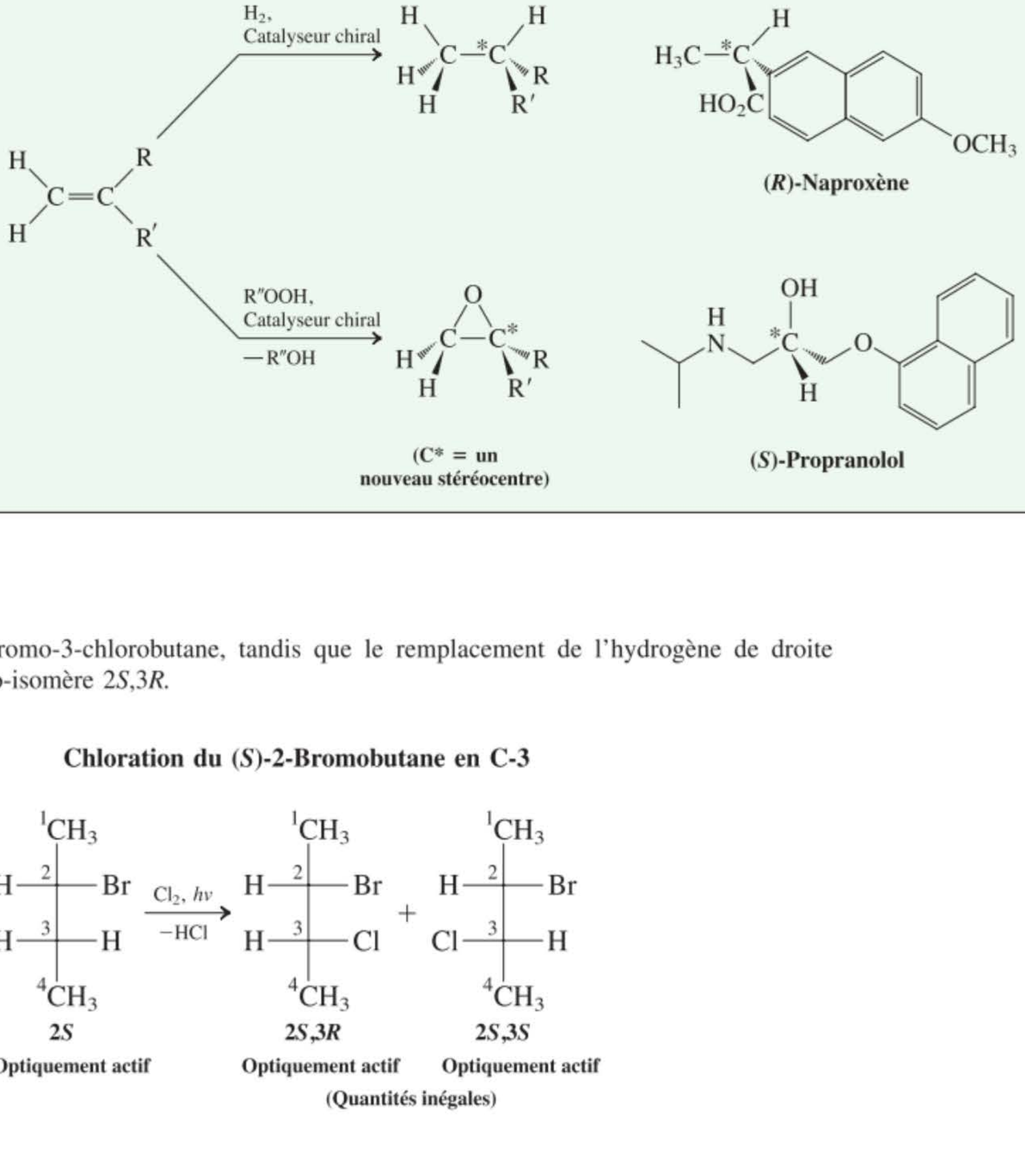
La chloration du (*S*)-2-bromobutane en C-3 ne modifie pas le centre chiral qui existe déjà. Toutefois, *la formation d'un deuxième stéréocentre donne lieu à l'existence de diastéréo-isomères.* Plus précisément, le remplacement de l'hydrogène situé à gauche en C-3 sur la représentation ci-après

toxique. Ce phénomène est tout à fait général, étant donné que les récepteurs naturels sont des sites chiraux (encadré 5.5). On montre ci-après plusieurs exemples d'énantiomères donnant lieu à des comportements bioactifs différents.

À cause de toute une série de constatations de ce type, la FDA (Food and Drug Administration, aux États-Unis) a reconsidéré ses critères de commercialisation des médicaments chiraux, de manière à favoriser et à imposer aux firmes pharmaceutiques la production d'énantiomères isolés. L'évaluation des propriétés pharmacologiques d'énantiomères purs est plus simple et l'efficacité des médicaments est accrue. Par ailleurs, il est possible de prolonger la durée de validité d'un brevet en passant du médicament racémique à l'énantiomère actif. Les ventes de ce médicament à succès «rebondissent». Il en a résulté une foison d'activités de recherche allant de l'amélioration des techniques de résolution des mélanges racémiques au développement de méthodes de *synthèses énantiosélectives*, ce qui est encore mieux. L'idée de cette approche provient des réactions naturelles, par catalyse enzymatique (voir l'oxydation de la dopamine, paragraphe 5.7): un réactif achiral au départ est transformé en un produit chiral, en présence d'un environnement énantiopur, souvent un catalyseur chiral. Étant donné que dans un tel environnement, les états de transition énantiomères (figure 5.13) deviennent diastéréo-isomères (figure 5.14; à noter qu'ici, «l'environnement» chiral du carbone en réaction est fourni par le stéréocentre voisin), on peut obtenir une grande stéréosélectivité. Comme on le montre ci-dessous, de telles méthodes ont été appliquées lors de la synthèse de nouveaux médicaments comme, par exemple, le *naproxène* (un anti-inflammatoire) et le *propranolol* (un antihypertenseur) et ce, avec une grande pureté énantiomérique.

Pour vous donner une idée de l'importance de ces nouvelles technologies, on citera le chiffre estimé du marché mondial des médicaments chiraux. Il s'élevait à l'équivalent de plus de 115 milliards d'euros en 2000 (voir aussi le tableau 25.1). Le prix Nobel de chimie en 2001 à d'ailleurs été attribué à trois chercheurs qui firent des découvertes marquantes dans le domaine de la catalyse énantiosélective*.

* Dr. William S. Knowles (né en 1917), Compagnie Monsanto, St. Louis, Missouri; Professeur Ryoji Noyori (né en 1938), Université Nagoya, Japon; Professeur K. Barry Sharpless (né en 1941), The Scripps Research Institute, La Jolla, Californie.



fournit le (2*S*,3*S*)-2-bromo-3-chlorobutane, tandis que le remplacement de l'hydrogène de droite engendre son diastéréo-isomère 2*S*,3*R*.

Chloration du (*S*)-2-Bromobutane en C-3

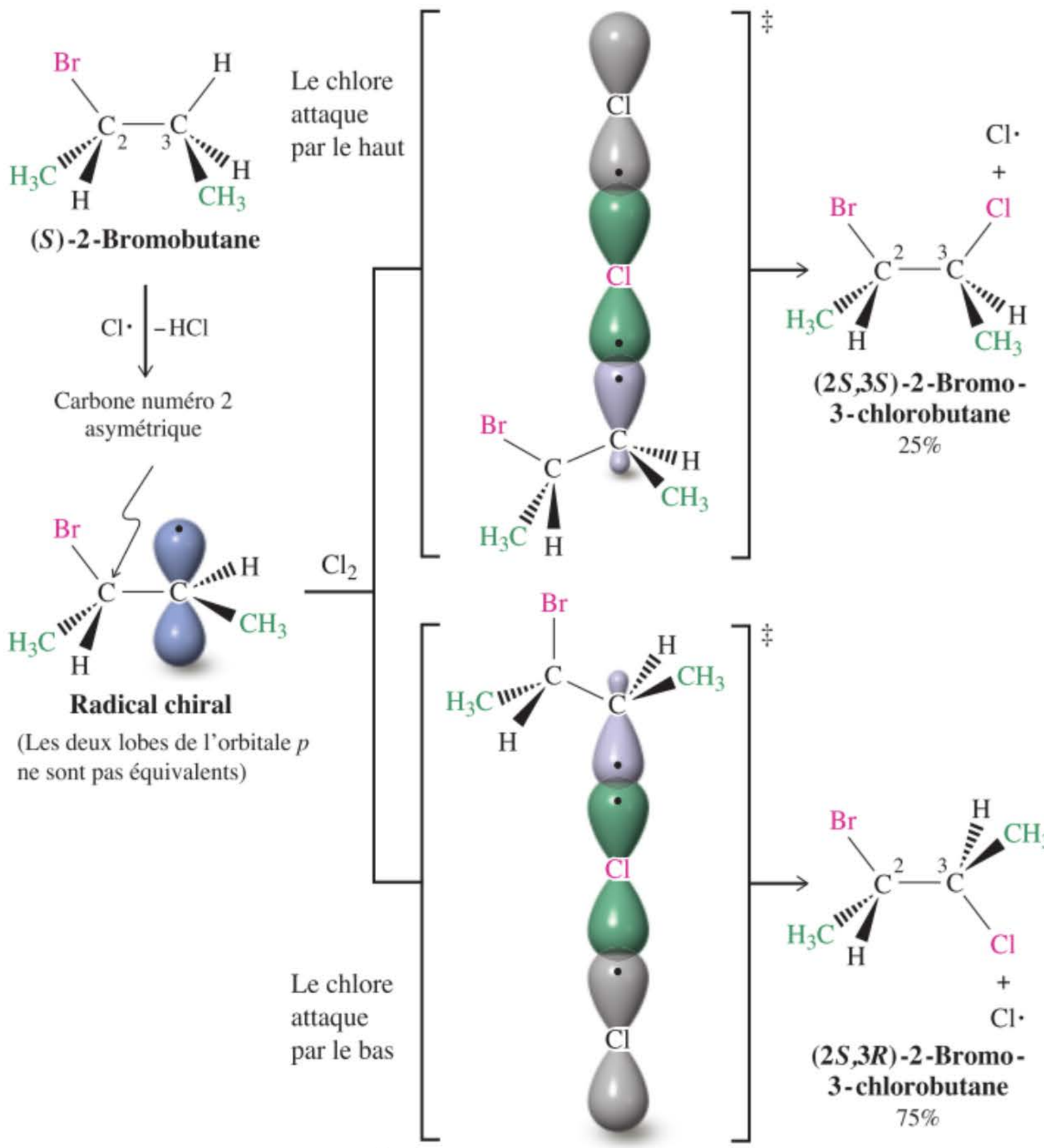


Figure 5-14 À cause de la chiralité du carbone numéro 2, la chloration du (*S*)-2-bromobutane en C-3 aboutit à la formation des deux diastéréo-isomères du 2-bromo-3-chlorobutane et ce, en quantités inégales.

La chloration en C-2 aboutit à un mélange d'énantiomères dans le rapport 1 : 1. La réaction en C-3 engendrera-t-elle aussi un mélange équimolaire de diastéréo-isomères ? La réponse est non. Cette observation s'explique aisément lorsqu'on examine les deux états de transition qui mènent aux produits (figure 5.14). L'arrachement de n'importe lequel des hydrogènes engendre un centre radicalaire en C-3. À l'opposé du radical formé lors de la chloration en C-2, les deux faces de ce radical ne sont cependant *pas* ici des images spéculaires l'une de l'autre, parce que le radical conserve l'asymétrie de la molécule d'origine à cause de la présence du carbone numéro 2 qui est chiral. Ainsi donc, les deux côtés de l'orbitale *p* ne sont pas équivalents.

Quelles sont les conséquences de cette non-équivalence ? Si la vitesse d'attaque des deux faces du radical est différente, ce qui est prévisible du point de vue stérique, on assistera à des vitesses différentes de formation des deux diastéréo-isomères, ce que l'on observe de fait : le (2*S*,3*R*)-2-bromo-3-chlorobutane est 3 fois plus abondant que l'isomère 2*S*,3*S* (figure 5.14). Les deux états de transition menant aux produits ne sont pas des images spéculaires l'un de l'autre et ne sont pas superposables : ce sont des diastéréo-isomères. Leur contenu énergétique est, dès lors, différent et ils représentent des voies réactionnelles différentes.

MÉCANISME

La chloration du 2-bromobutane racémique aboutit à des racémiques

Dans la discussion précédente, nous sommes partis d'un substrat énantiomériquement pur, à savoir le (*S*)-2-bromobutane, pour illustrer les conséquences stéréochimiques d'une nouvelle hélogénation. Ce choix était arbitraire. Nous aurions tout aussi bien pu partir de l'énantiomère *R*. Le résultat eut été le même, sauf que tous les produits optiquement actifs, en l'occurrence ceux issus de la chloration en C-1, C-3 et C-4 présenteront une configuration opposée à celles qui ont été montrées : (2*S*)-2-bromo-

ENCADRÉ 5-5

Pourquoi la nature est-elle douée de chiralité ?

Nous avons vu dans ce chapitre qu'une bonne part des molécules organiques naturelles sont chirales. Plus important encore, la plupart des composés dont sont constitués les organismes vivants non seulement sont chiraux, mais de surcroît ne s'y présentent que sous une forme énantiomère bien définie. Comme exemple d'une classe entière de tels composés, on citera les *acides aminés*, lesquels entrent dans la composition des *polypeptides*. Les gros polypeptides naturels sont appelés des *protéines* ou, lorsqu'ils catalysent des biotransformations, des *enzymes*.

Configuration absolue des acides aminés et des polypeptides naturels

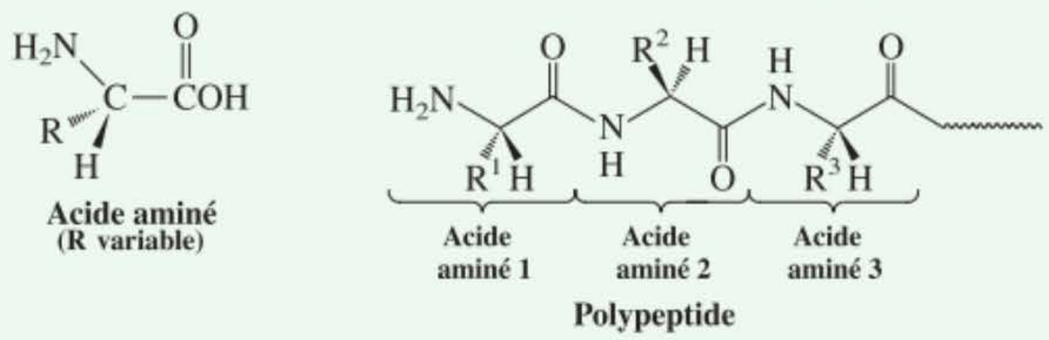
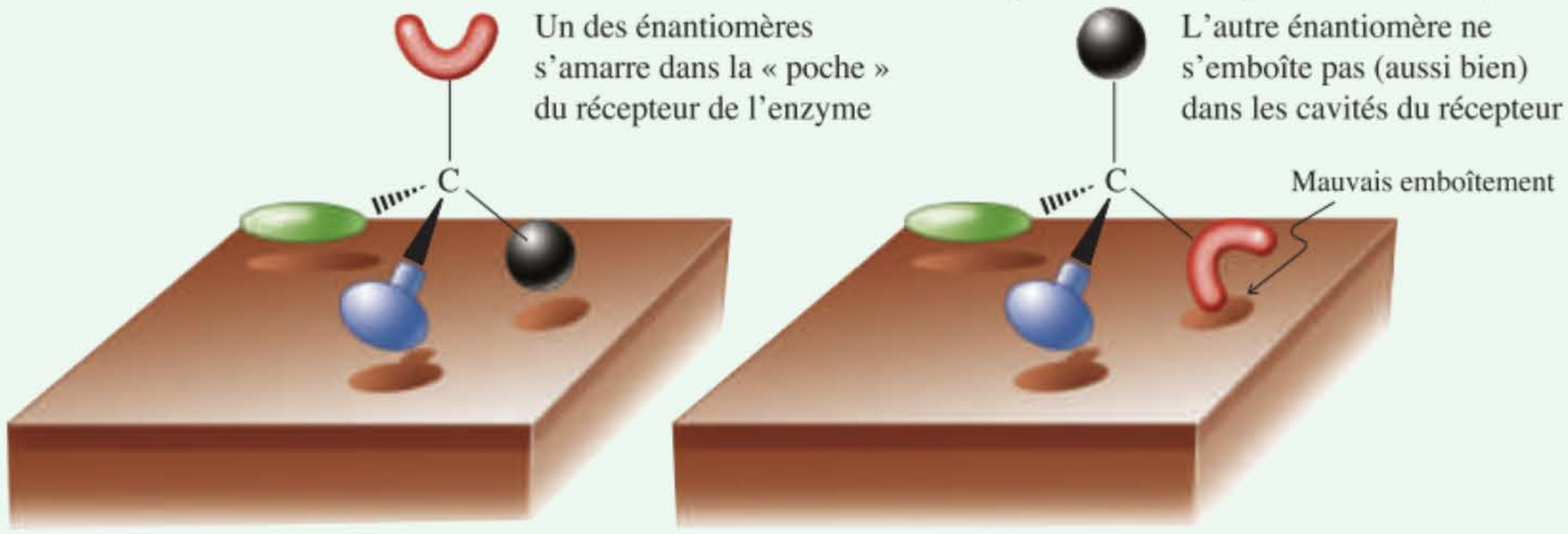
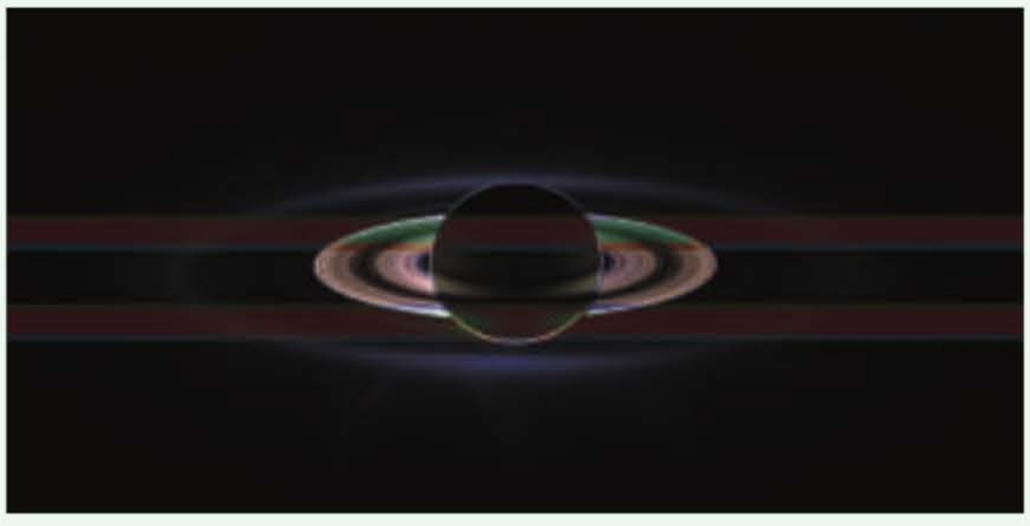


Schéma montrant la reconnaissance d'un énantiomère par le site récepteur d'une enzyme



Étant constitués d'un assemblage de petites entités chirales, les enzymes se disposent spatialement sous forme de volumineux conglomérats qui, eux-aussi, présentent une chiralité. Ainsi donc, au même titre qu'une main droite fait aisément la distinction entre une autre main droite et une main gauche, les enzymes (et les autres biomolécules) possèdent des « poches » qui, en vertu de leurs caractéristiques stéréochimiques bien définies, sont capables de reconnaître et de traiter un seul des énantiomères d'un racémique. Les différences dans l'activité physiologique des deux énantiomères d'un médicament chiral sont basées sur cette reconnaissance (Encadré 5.4). L'image d'une clé chirale est une bonne analogie : la clé ne peut être introduite que dans la serrure à son image (et non dans une serrure qui en serait l'image spéculaire). L'environnement chiral fourni par ces structures est également capable de réaliser la transformation hautement énantiosélective de réactifs achiraux en produits chiraux énantiopurs. De la sorte, il est aisé de comprendre (du moins en principe) comment la nature préserve et fait proliférer sa propre chiralité intrinsèque. Ce qui est plus difficile à comprendre, c'est comment l'homogénéité énantiomérique de la nature a surgi tout au début. En d'autres mots, pourquoi une seule des deux configurations stéréochimiques des acides aminés a été choisie et pas l'autre ? De nombreux scientifiques, fascinés par ce problème, ont tenté de comprendre ce mystère, parce qu'il est très probablement lié à l'évolution de la vie telle qu'on la connaît. Les spéculations vont de l'idée d'une séparation chanceuse des énantiomères (« résolution spontanée ») au postulat de l'action d'une force physique chirale, telle une radiation chirale (comme on en observe au cours de la désintégration radioactive de certains éléments ou encore avec de la lumière polarisée de manière circulaire). Une autre hypothèse suggère que l'excès énantiomérique (et peut-être la vie elle-même) a été tout simplement importé d'une autre planète, par l'entremise de météorites (ce qui en réalité esquive la question). De nombreux efforts ont été consacrés pour tenter de détecter la présence d'acides aminés non racémiques dans les météorites (et autres objets de l'espace), mais jusqu'ici sans succès.

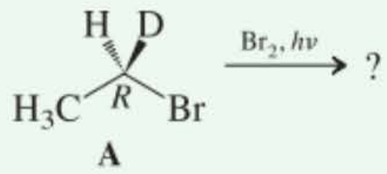


Dans le but d'explorer l'espace et de trouver des signes de vie extraterrestre, la mission Cassini a été lancée en 1997 pour atteindre Saturne en 2004. Depuis, l'engin spatial est en orbite autour de cette planète, explorant son entourage, y compris ses lunes. Sur cette photo, la Terre est un point invisible, censé se trouver dans le quadrant supérieur gauche.

Exercice 5-25

Mise en pratique des concepts : écrire tous les produits qui résulteraient de l'halogénation d'un composé chiral

Donner la formule de tous les produits qui résulteraient de la monobromation du (*R*)-1-bromo-1-deutérioéthane A (cf. aussi exercice 5.15) et indiquer si ceux-ci sont chiraux et optiquement actifs ou non. On se rappellera que D est un isotope de H qui réagit qualitativement de la même manière.



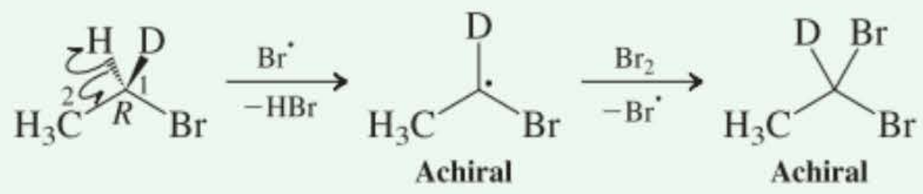
A

Stratégie

Combien de sites dans A sont-ils susceptibles d'être attaqués par Br· ? Il y a le H en C-1, le D en C-1, ainsi que les trois hydrogènes du méthyle en C-2. Examinons le résultat de chaque arrachement en vue de voir à quel produit aboutira le radical qui en émerge.

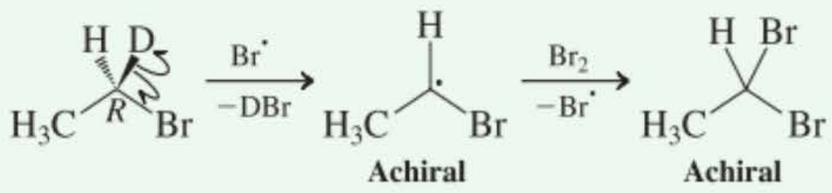
Solution

• Attaque du H en C-1 :



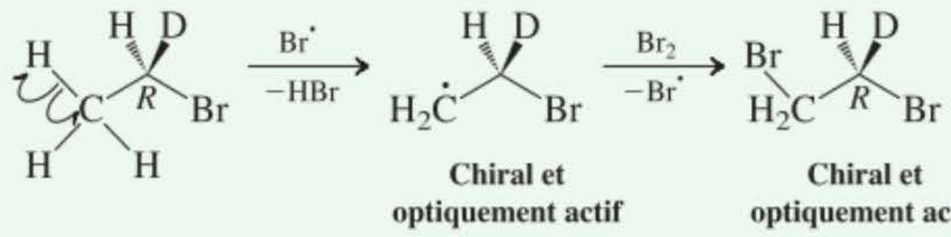
Cette réaction engendre un radical achiral ; ce fait, à lui seul, explique que le produit sera pour le moins racémique, c'est-à-dire optiquement inactif. En fait, ici, dans le cas de la bromation, ce point est sans objet puisque le produit ne possède plus de stéréocentre, étant donné que le C-1 porte à présent deux atomes de brome.

• Attaque du D en C-1 :



La situation est ici comparable : on assiste à la création d'un radical achiral, mais son manque d'asymétrie est sans intérêt puisque le 1,1-dibromoéthane obtenu est une molécule achirale.

• Attaque du H en C-2 :



L'attaque en C-2 laisse intact le stéréocentre. De ce fait, le radical intermédiaire est chiral. Il en sera de même pour le produit, en l'occurrence le (*R*)-1,2-dibromo-1-deutérioéthane, qui, dès lors, sera optiquement actif.

Exercice 5-26

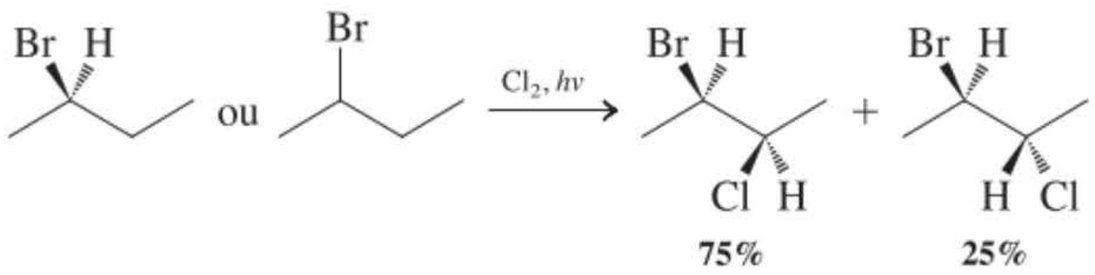
Essayez par vous-même

Écrire les structures des produits résultant de la monobromation du (*S*)-2-bromopentane au niveau de chaque atome de carbone. Nommer ces produits, spécifier s'ils sont chiraux ou achiraux, de même que s'ils seront formés en quantités égales ou inégales et indiquer ceux qui seront sous une forme optiquement active.

1-chlorobutane, (2*R*,3*R*)- et (2*R*,3*S*)-2-bromo-3-chlorobutane (dans un rapport 1 : 3), et (3*R*)-3-bromo-1-chlorobutane, respectivement. L'attaque en C-2 fournira à nouveau un racémique, puisque la stéréochimie est perdue au niveau du stéréocentre au cours de la réaction. Mais que se passerait-il si on exécutait cette réaction à partir de 2-bromobutane racémique ?

Si on se rappelle la règle qui stipule que « des réactifs optiquement inactifs ne peuvent fournir que des produits optiquement inactifs », on doit s'attendre à obtenir tous les produits sous forme de racémiques. Dès lors, l'attaque en C-1, en C-2 ou en C-4 donnera, respectivement, du 2-bromo-1-chlorobutane, du 2-bromo-2-chlorobutane et du 3-bromo-1-chlorobutane, toujours racémique. Fait important, l'attaque en C-3 donnera encore deux produits, quoique racémiques, en l'occurrence 25 % de 2*S*,3*S*/2*R*,3*R*-2-bromo-3-chorobutane et 75 % de l'autre diastéréo-isomère 2*S*,3*R*/2*R*,3*S*.

Quelles sont les conventions lorsqu'on écrit des équations chimiques où des racémiques sont impliqués ? Sauf si une mention telle que *R/S,* un signe de pouvoir rotatoire, voire une autre annotation le précise, on suppose toujours que tous les ingrédients d'une réaction sont des racémiques. En pareil cas, pour éviter la corvée d'écrire les deux émantiomères, on n'en dessine qu'un seul, la présence équimolaire de l'autre étant tacitement reconnue. La chloration en C-3 du 2-bromobutane racémique s'écrit donc comme suit :



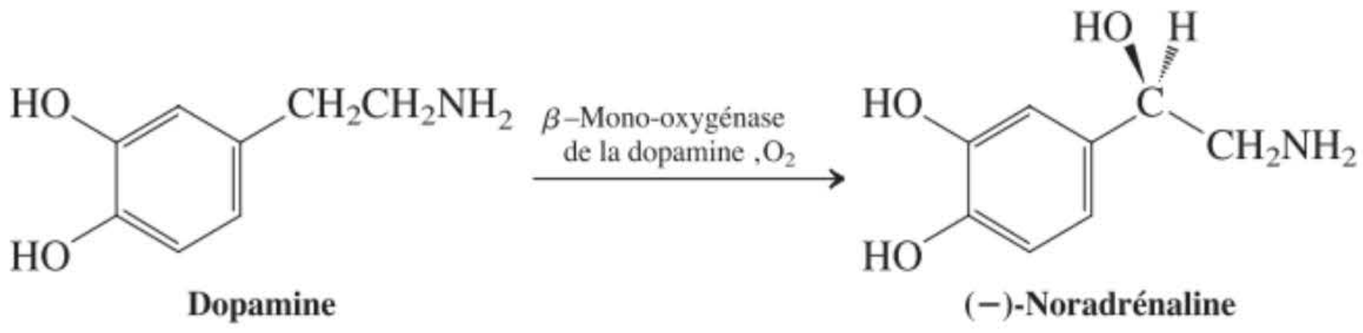
Exercice 5-27

Écrire les produits de la monochloration du bromocyclohexane en C-2. (**Attention :** le substrat de départ est-il chiral ?)

La stéréosélectivité est la préférence pour un stéréo-isomère

Une réaction qui aboutit à la formation prédominante (ou exclusive) de l'un parmi divers produits stéréo-isomères possibles est dite **stéréosélective.** Ainsi, par exemple, la chloration du (*S*)-2-bromobutane en C-3 est stéréosélective et ce, à cause de la chiralité du radical intermédiairement formé. La chloration correspondante en C-2, par contre, n'est pas stéréosélective. L'intermédiaire étant achiral, on assiste à la formation d'un mélange racémique.

Dans quelle mesure la stéréosélectivité est-elle possible ? La réponse dépend, pour beaucoup, de la nature du substrat, des réactifs, des particularités de la réaction envisagée et des conditions opératoires. Dans la nature, les enzymes parviennent à transformer des composés achiraux en molécules chirales et ce, avec une très grande stéréosélectivité. Elles sont à même de réaliser cette tâche puisque lesdites enzymes sont elles-mêmes chirales ; de ce fait, elles transforment les substrats achiraux en des structures qui sont compatibles avec leur propre chiralité. En guise d'exemple, on citera l'oxydation – par catalyse enzymatique – de la dopamine en (–)-noradrénaline, dont il sera question en détail dans le problème 65 à la fin de ce chapitre. L'environnement chiral créé par l'enzyme donne lieu à une stéréosélectivité de 100 % en faveur de l'énantiomère présenté. La situation est très semblable au fait de façonner des objets achiraux souples avec ses mains. Par exemple, si on serre de l'argile à modeler dans la main gauche, on obtient une forme qui est l'image spéculaire du même objet réalisé avec la main droite.



Dopamine **(−)-Noradrénaline**

En résumé, les réactions chimiques, comme on l'a vu dans le cas de l'halogénation radicalaire, peuvent être stéréosélectives ou pas. Au départ d'un substrat achiral, tel le butane, un produit racé-

mique (non stéréosélectif) apparaît à la suite de l'halogénation en C-2. Les deux hydrogènes des carbones méthyléniques du butane sont identiquement sensibles à la substitution et, dès lors, l'étape d'halogénation, dans le mécanisme de la bromation radicalaire, se déroulera via un intermédiaire achiral et deux états de transition énantiomères de même contenu énergétique. De même, si on part de 2-bromobutane chiral et énantiomériquement pur, la chloration du stéréocentre fournira également un produit racémique. Par contre, la stéréosélectivité peut apparaître lors de la formation d'un nouveau stéréocentre parce que l'environnement chiral présenté par la molécule donne lieu à deux modes différents d'attaque du radical intermédiaire. Les deux états de transition sont alors en relation de diastéréo-isomérie, ce qui aboutit à la formation des produits selon des vitesses inégales.

5-8 Résolution d'un racémique : la séparation des énantiomères

Comme on le sait, la synthèse d'une structure chirale au départ d'un réactif achiral fournit un mélange racémique, et ceci soulève la question : comment isoler les énantiomères purs d'un composé chiral ?

Un moyen possible consiste à partir du mélange racémique et d'y séparer un énantiomère de l'autre. Ce procédé est appelé la **résolution** des énantiomères. Comme on l'a déjà signalé à propos de l'acide tartrique, il arrive que des énantiomères cristallisent selon des gabarits spéculaires que l'on peut alors séparer manuellement (comme l'a fait Pasteur ; voir encadré 5.3). Mais ce procédé est laborieux, peu économique, ne s'appliquant – dans les rares cas où il est applicable – qu'aux séparations à petite échelle.

Il existe une meilleure stratégie, qui est basée sur la différence des propriétés physiques des diastéréo-isomères. Si on trouve une réaction qui permet de transformer un racémique en un mélange de diastéréo-isomères, toutes les formes *R* du mélange initial d'énantiomères seront séparables des formes *S* correspondantes par cristallisation fractionnée, par distillation ou par la chromatographie de tels diastéréo-isomères. Comment peut-on réaliser en pratique un tel projet ? Le tour consiste à ajouter un réactif énantiomériquement pur qui est capable de s'attacher comme tel aux composants du mélange racémique. On peut, par exemple, imaginer que l'on fasse réagir un mélange racémique $X_{R,S}$ (dans lequel X_R et X_S sont les deux énantiomères) avec un composé optiquement pur Y_S (la configuration *S* a, ici, été choisie arbitrairement ; l'image spéculaire *R*, à l'état pur, aurait tout aussi bien pu convenir). La réaction produit deux diastéro-isomères optiquement actifs, X_RY_S et X_SY_S, lesquels sont séparables par les techniques habituelles (figure 5.15). À présent, la liaison entre X et Y dans chacun

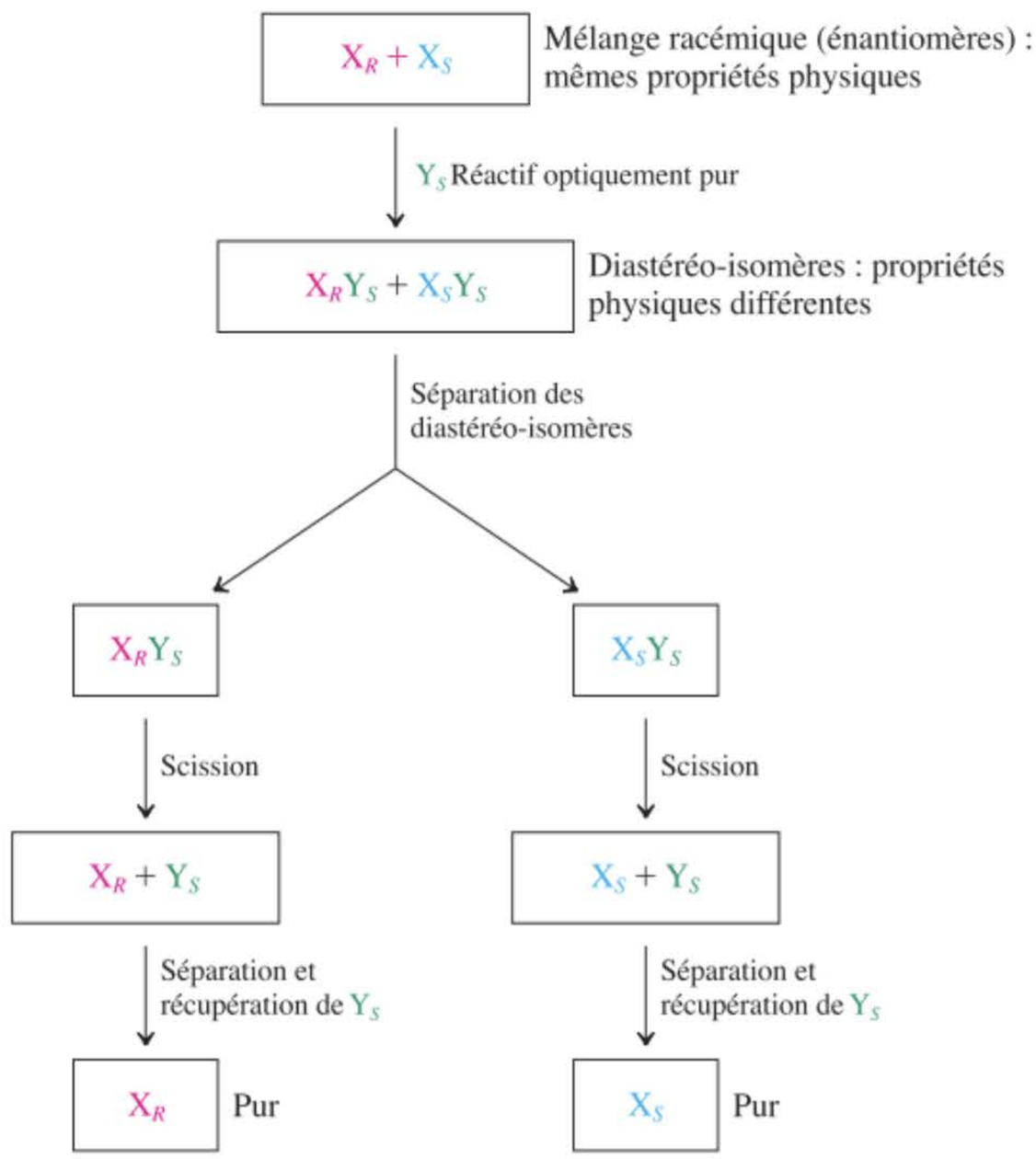


Figure 5-15 Canevas schématique pour la séparation (résolution) de deux énantiomères. Le procédé est basé sur la transformation de ceux-ci en des diastéréo-isomères séparables et ce, grâce à une réaction avec un réactif optiquement pur.

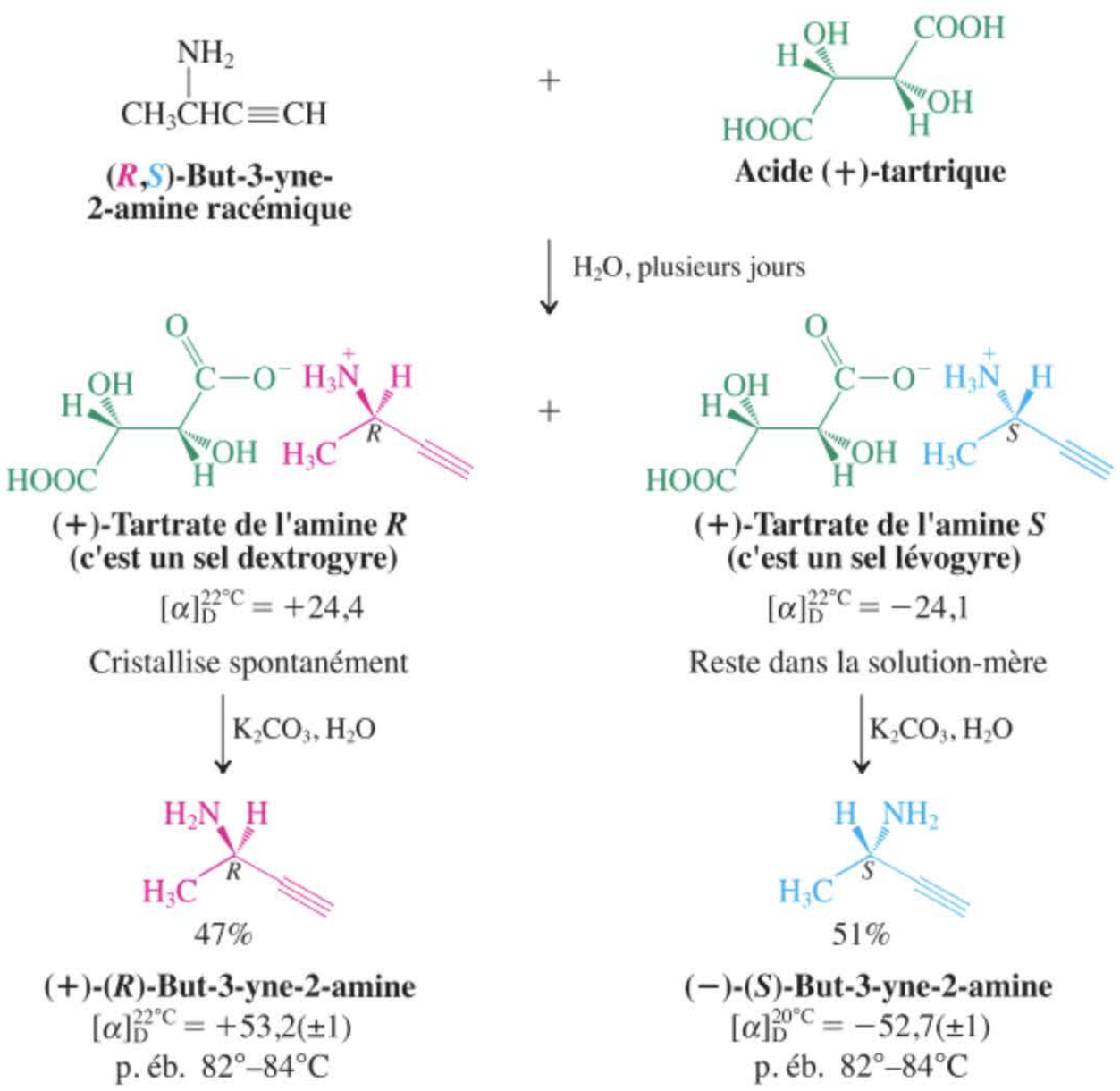


Figure 5-16 Résolution de la but-3-yne-2-amine racémique grâce à l'acide (+)-2,3-dihydroxybutanedioïque [acide (+)-tartrique]. C'est le pur fruit du hasard que les valeurs des [α] relatifs aux sels (tartrates) diastéréo-isomères soient similaires en grandeur et de signes opposés.

des diastéréo-isomères isolés et purifiés est rompue, ce qui libère X_R et X_S à l'état énantiomériquement pur. Qui plus est, l'agent optiquement actif Y_S peut être récupéré et réutilisé lors de nouvelles résolutions.

Ce dont nous avons donc besoin, c'est d'un composé, Y, énantiomériquement pur et facilement disponible, qui puisse être attaché à la molécule à séparer, selon une réaction chimique réversible. À cet effet, on emploie fréquemment des produits naturels parce que la nature nous a pourvus d'un grand nombre de molécules optiquement actives, comme, par exemple, l'acide (+)-2,3-dihydroxybutanedioïque ou acide (+)-(*R,R*)- tartrique. Une réaction courante mise à profit dans les problèmes de résolution est la formation de sels entre des acides et des bases. Ainsi, l'acide (+)-tartrique constitue un agent efficace pour la résolution d'amines racémiques. La figure 5.16 montre comment on procède à la résolution de la but-3-yne-2-amine de cette manière. Le mélange racémique est d'abord traité par de l'acide (+)-tartrique, pour former deux sels (tartrates) diastéréo-isomères. L'isomère contenant l'amine *R* cristallise spontanément et peut être séparé par filtration de la solution-mère qui contient le sel plus soluble incorporant l'amine *S*. Le sel dextrogyre, traité par une base aqueuse, libère l'amine libre, à savoir la (+)-(*R*)-but-3-yne-2-amine. Par un traitement analogue de la solution-mère précédente, on obtient l'énantiomère-(*S*)-(−) (manifestement moins pur puisque son pouvoir rotatoire est légèrement plus faible). Il existe de nombreuses autres manières de former des diastéréo-isomères que l'on met à profit dans la résolution des racémiques.

Une manière très commode de séparer des énantiomères sans devoir isoler les diastéréo-isomères consiste à faire appel à la **chromatographie chirale**. Le principe est le même que celui apparaissant dans la figure 5.16, hormis le fait que l'auxiliaire optiquement actif [tel que l'acide (+)-tartrique ou n'importe quel autre composé optiquement actif, pour autant qu'il soit adéquat et peu onéreux] est immobilisé sur un support solide (tel que du gel de silice, SiO_2, ou de l'oxyde d'aluminium, Al_2O_3). Ce matériau est ensuite introduit dans un tube (la « colonne ») jusqu'à remplissage quasi complet puis on fait passer au travers de cette colonne la solution du mélange racémique. Les énantiomères vont chacun pour leur compte se lier réversiblement au support chiral mais à des degrés divers (parce que cette interaction est diastéréo-isomérique) et, de ce fait, seront retenus par la colonne pendant des espaces de temps différents (temps de rétention). C'est ainsi qu'un des énantiomères sera élué de la colonne avant l'autre, ce qui permet de les séparer.

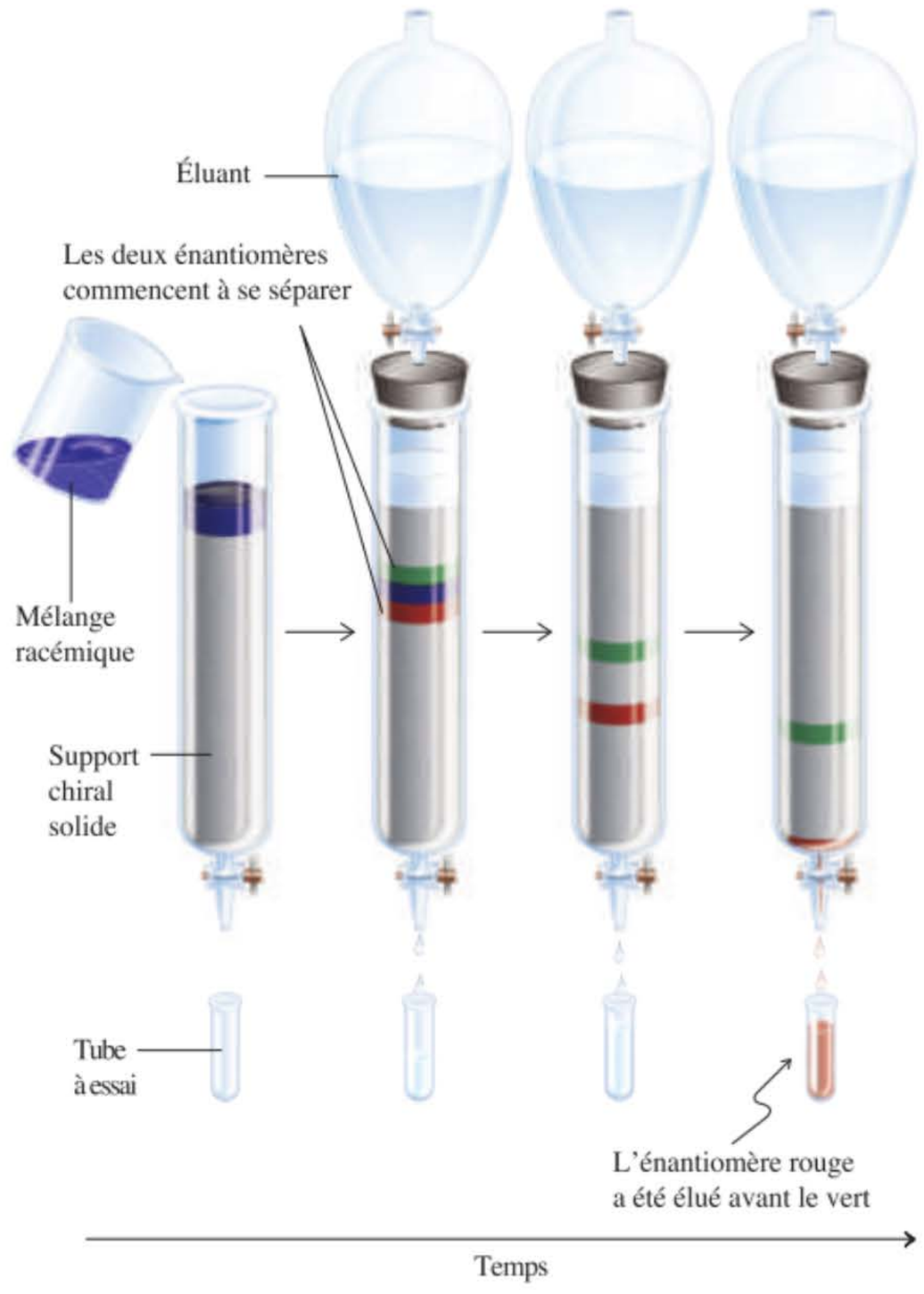


Figure 5-17 Résolution d'un mélange racémique sur une colonne chirale. L'échantillon est versé en haut de la colonne, laquelle est remplie d'un support chiral énantiopur. Un énantiomère (le vert) interagit davantage avec le support que l'autre (le rouge), de sorte qu'il traverse plus lentement la colonne. De ce fait, l'émantiomère rouge sera élué avant son image spéculaire verte. La phase stationnaire chirale que l'on trouve dans le commerce est souvent de la cellulose, qui est un polymère de glucose (paragraphe 24.12).

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

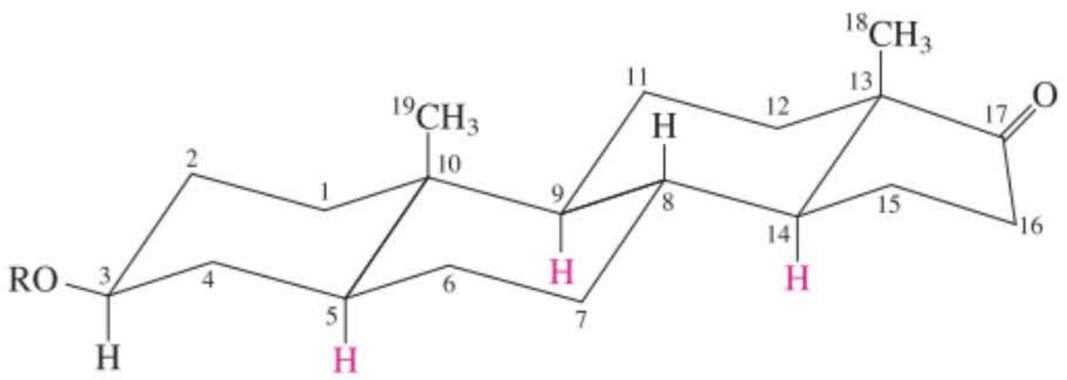
La fin de ce chapitre marque un jalon dans votre apprentissage de la chimie organique. À partir d'ici, nous n'ajouterons plus que de rares idées *fondamentalement* nouvelles pour notre compréhension de la structure des molécules. En fait, nous allons à présent pouvoir nous appuyer sur les concepts de base développés jusqu'ici. Il sera souvent opportun de venir se ressourcer dans les chapitres 1 à 5 afin de rafraîchir les diverses notions acquises au sujet de la structure moléculaire :

1. Les molécules sont constituées d'atomes, en l'occurrence des noyaux entourés d'électrons. Leurs interactions sont régies par les lois de Coulomb. On peut les représenter grâce aux structures de Lewis. Pour expliquer les liaisons, on fait intervenir des orbitales moléculaires (chapitre 1).
2. Les squelettes hydrocarbonés des molécules organiques, comme par exemple ceux des alcanes, peuvent être modélisés sous forme de chaînes d'atomes de carbone reliés entre eux, lesquelles peuvent exécuter des mouvements de rotation et de basculement. Des exigences spatiales doivent être respectées, encore que certains angles de liaisons puissent s'écarter de la valeur idéale (chapitres 2 et 4).
3. La diversité des structures en chimie organique est due à l'aptitude qu'ont les atomes de carbone de s'assembler en chaînes linéaires, ramifiées, cycliques ou polycycliques. Ces chaînes peuvent en outre porter des substituants et des groupes fonctionnels multiples. En raison du caractère tétraédrique des liaisons, les molécules organiques peuvent se présenter sous des arrangements spatiaux différents, et ceci peut avoir des conséquences importantes en ce qui concerne leurs propriétés physiques et leur réactivité.
4. Lorsqu'un carbone tétraédrique porte quatre substituants différents, il constitue un stéréocentre, donnant lieu à l'existence d'énantiomères, en relation d'image et d'image spéculaire, non superposables. Deux ou davantage de tels stéréocentres génèrent de nouveaux stéréo-isomères, lesquels ne diffèrent que par la disposition spatiale de leurs substituants.
5. Les molécules organiques peuvent être attaquées par des réactifs divers. L'attaque vise surtout les atomes qui sont unis au restant de la molécule par des liaisons relativement faibles, ou encore des fonctions polaires, et celle-ci est sensible aux contraintes stériques et électroniques.

Dans pratiquement toute la partie restante de ce livre, les diverses classes de composés organiques seront examinées tour à tour, en fonction de leur groupe fonctionnel. Nous nous focaliserons essentiellement sur les réactions que subissent ces composés, en insistant sur la manière dont le mécanisme est affecté par les particularités de la structure moléculaire. Les mécanismes réactionnels peuvent être regroupés dans un nombre assez limité de catégories. La parfaite compréhension de ceux-ci et des conditions qui favorisent l'un plutôt que l'autre est la clé d'une bonne connaissance de la chimie organique.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

5.28 La sélectivité au cours des réactions chimiques est un des objectifs principaux à atteindre par le chimiste de synthèse. Nous avons vu comment on pouvait en arriver à une telle sélectivité, du moins en partie, lors des halogénations radicalaires : dans les paragraphes 3.6 et 3.7, en ce qui concernait les types d'hydrogènes à remplacer (primaire par rapport à secondaire et à tertiaire) et dans le paragraphe 5.7, en ce qui concerne la stéréochimie. Il faut bien reconnaître que, au vu de la réactivité des radicaux et du caractère plan des intermédiaires carbonés radicalaires, les halogénations radicalaires manquent souvent de sélectivité, de sorte que tout plan de synthèse qui les fait intervenir doit prendre en considération toutes les issues possibles de la transformation proposée. Par exemple, si on examine à nouveau la représentation de la molécule parentale d'un stéroïde (paragraphe 4.7), on peut constater qu'il y a de nombreux types d'hydrogènes, chacun desquels pouvant, en principe, être arraché par un atome d'halogène.



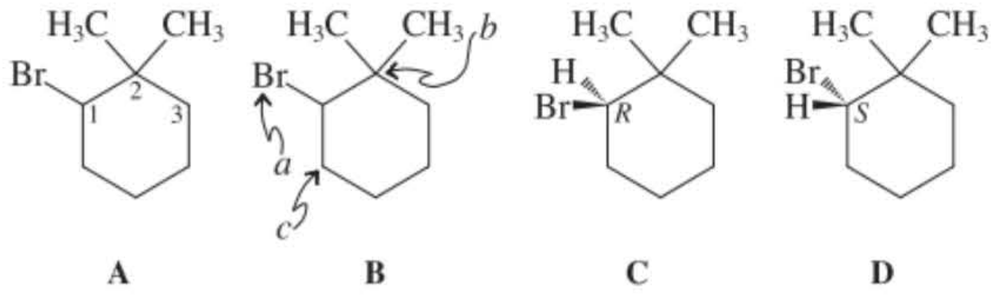
Comme les stéroïdes sont des molécules de grande importance biologique, leur fonctionnalisation sélective a fait l'objet de l'attention de nombreux chercheurs et, en mettant au point des conditions bien contrôlées avec des agents d'halogénation spéciaux, il est devenu possible de restreindre l'attaque non seulement aux centres tertiaires mais également sélectivement en C-5, C-9 ou C-14 (voir aussi les problèmes 48-50 dans le chapitre 4). Le problème qui suit illustre le type de raisonnement à mener avec un fragment moins complexe de stéroïde, en l'occurrence un cyclohexane substitué.

À combien de produits devrait-on s'attendre si on réalisait la monobromation radicalaire du (*S*)-1-bromo-2,2-diméthylcyclohexane en C-1 et C-3 ? Écrire la structure du substrat de départ, nommer les dibromodiméthylcyclohexanes qui seront produits, indiquer les centres chiraux, préciser si ces molécules seront formées en quantités égales ou inégales et décider si elles seront optiquement actives ou non.

SOLUTION

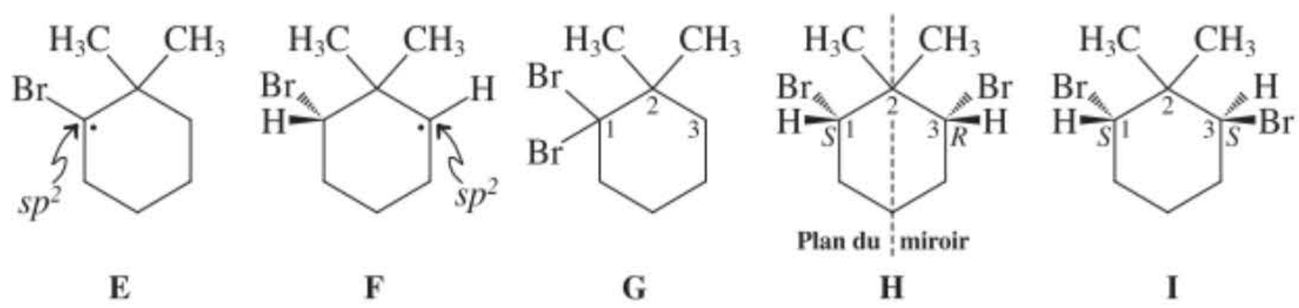
On commence par écrire la structure du substrat de départ, d'abord en ne tenant pas compte de sa stéréochimie (A).

En vue d'éviter les complications dues à des atomes de carbone changeant de numéro au cours des réactions propres à la molécule A, nous avons repris, dans plusieurs structures apparaissant dans ce problème, des noms qui ne sont pas conformes aux règles de nomenclature IUPAC.



On attribue ensuite les diverses priorités (B) selon les règles séquentielles énoncées au paragraphe 5.3. Nous avons à présent un choix entre deux dispositions énantiomères (C et D) et il nous faut orienter la molécule en pensée d'une manière telle que le substituant dont la priorité est la plus faible (l'atome H) se positionne le plus loin possible de notre œil. Pour s'aider dans cet exercice mental, on doit s'imaginer à l'échelle des molécules (on se rapetisse d'un facteur de 10^{10}), se trouvant devant le stéréocentre en question avec la liaison C–H fuyant notre regard. Les trois substituants restants se présentent à notre vue selon une séquence soit dextrorse (*R*) soit sinistrorse (*S*) : D est la structure correcte de l'énantiomère *S*.

Nous sommes à présent parés pour introduire un brome en C-1 ou en C-3. Il est important à ce stade de se remémorer le mécanisme de l'halogénation par radicaux libres. L'intermédiaire-clé est un centre radicalaire – dans le cas présent, soit en C-1 (E), soit en C-3 (F) – qui peut être attaqué par l'halogène d'un côté ou l'autre de l'orbitale *p* (paragraphe 3.4).



E **F** **G** **H** **I**

En E, la molécule est symétrique de sorte que la vitesse de l'attaque par le haut sera égale à celle de l'attaque par le bas. Si l'halogénation avait été exécutée à l'aide de F_2 ou Cl_2, le C-1 resterait un stéréocentre et des énantiomères *R* et *S* se seraient formés en quantités égales (racémique ; paragraphe 5.7, figure 5.13). Par contre, dans le cas présent, la bromation en C-1 supprime l'asymétrie de ce carbone : le composé G, le 1,1-dibromo-2,2-diméthylcyclohexane est achiral et dès lors n'est pas optiquement actif.

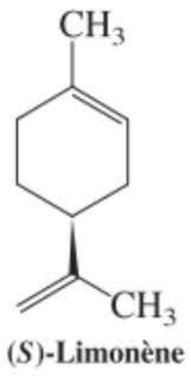
En ce qui concerne F, la situation est différente. Ici, la présence du stéréocentre inchangé d'origine (C-1 en D) rend les deux faces du centre radicalaire intermédiaire non équivalentes : deux diastéréo-isomères (H et I) se forment à des vitesses inégales et donc en quantités inégales (paragraphe 5.7, figure 5.14). Dans H, le *cis*-1,3-dibromo-2,2-diméthylcyclohexane, le deuxième brome est positionné d'une manière telle qu'il fait apparaître un plan de réflexion dans la molécule : H est un composé méso, achiral et donc optiquement inactif (paragraphe 5.6). Une autre manière de décrire ce qui s'est passé est que la chiralité de C-1 en D — à savoir *S* — est annihilée par l'introduction de son « image spéculaire » en C-3 — en l'occurrence *R*. On ne peut pas faire la distinction entre les deux stéréo-isomères parce que le composé H-(1*S*,3*R*) est le même que le composé H-(1*R*,3*S*). (Il vous est loisible de vérifier cette assertion en faisant tout simplement pivoter le composé H autour de la ligne hachurée qui représente le plan de réflexion.)

Par contre, le composé I, le (1*S*,3*S*)-1,3-dibromo-2,2-diméthylcyclohexane, ne contient pas de plan de symétrie : cette molécule est chirale, énantiomériquement pure et, dès lors, optiquement active. En d'autres mots, la réaction laisse l'identité et l'intégrité stéréochimique du C-1 intactes, ce qui aboutit à la formation d'un seul énantiomère du produit, lequel n'est pas superposable à son image spéculaire, le diastéréo-isomère-(1*R*,3*R*) (paragraphe 5.5).

5-29. Nous verrons dans les paragraphes 11.5 et 12.2 que les doubles liaisons des alcènes peuvent être hydrogénées grâce à de l'hydrogène gazeux et à certains catalyseurs métalliques particuliers (encadré 3.3), ce qui aboutit aux alcanes correspondants



Les deux énantiomères du limonène (présentés dans la marge) sont caractérisés par des odeurs très différentes. La molécule *S* est présente dans les fruits des conifères et laisse percevoir une odeur de térébenthine. L'image spéculaire *R* donne aux oranges leur parfum caractéristique. Le *R*-limonène est un sous-produit de l'industrie des jus de fruits et est le composant majoritaire des écorces de citron. Chaque année, rien qu'aux États-Unis, plus de 50.000 tonnes d'extraits d'écorce sont manipulées. Écrire les produits respectifs qui résulteront de l'hydrogénation des deux doubles liaisons dans le (*R*)- et le (*S*)-limonène. Ces produits sont-ils isomères, identiques, chiraux, achiraux, ou optiquement actifs/inactifs ?



(*S*)-Limonène



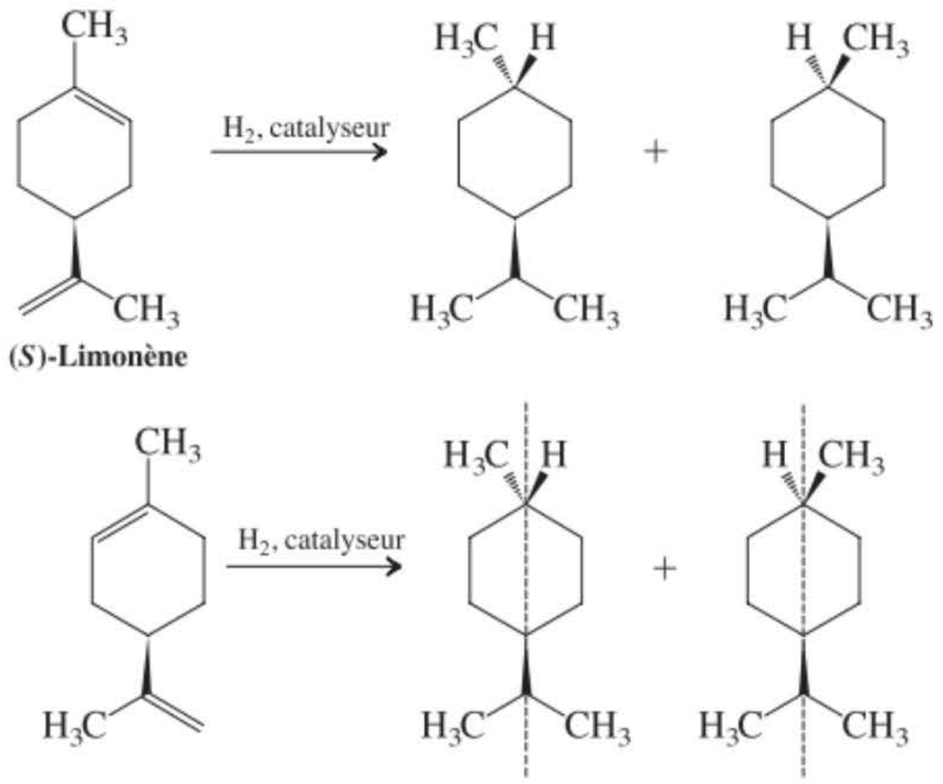


(*R*)-Limonène



SOLUTION

Il faut tout d'abord recopier le (*R*)- et le (*S*)-limonène et écrire les produits respectifs qui résulteront de leur double hydrogénation. Comme le schéma d'hydrogénation l'indique, les deux hydrogènes peuvent d'additionner par le dessus ou par le dessous de la liaison *0* (voir figure 1.21). Ceci n'a aucune importance en ce qui concerne l'hydrogénation du substituant mais bien au niveau de l'hydrogénation de la liaison double du cycle. Une modalité aboutit à un cyclohexane disubstitué en trans, l'autre au diastéréo-isomère cis. Ainsi donc, on obtient de la sorte deux stéréo-isomères à partir de chaque énantiomère. Mais quel est le lien de parenté qui existe entre les paires respectives de produits qui proviennent des substrats (*R*) et (*S*) engagés ? Manifestement, les deux isomères trans et les deux cis sont superposables. Ce sont des molécules identiques. En d'autres mots, les deux énantiomères du limonène fournissent un même mélange de stéréo-isomères. Ces composés sont-ils chiraux ? La réponse est non. Les cyclohexanes obtenus, qui sont substitués en 1,4 contiennent un plan de symétrie. Par conséquent, l'hydrogénation du limonène s'est traduite par une « symétrisation » de la molécule, ce qui l'a rendue achirale. Voilà pourquoi, en définitive, les produits sont optiquement inactifs.



Concepts importants

1. Les isomères ont la même formule moléculaire mais sont des composés différents. Les isomères de constitution (de structure) diffèrent par l'ordre d'enchaînement des atomes individuels. Les stéréo-isomères présentent les mêmes connexions mais diffèrent par l'arrangement tridimensionnel des atomes. Les **stéréo-isomères spéculaires** sont en relation entre eux comme un objet et son image dans un miroir.
2. Un objet qui n'est pas superposable à son image spéculaire est **chiral**.
3. Un atome de carbone portant quatre substituants différents (**carbone asymétrique**) est un exemple de **stéréocentre.**
4. Deux stéréo-isomères, dont un membre de la paire est en relation avec l'autre comme un objet l'est avec son image spéculaire non superposable, sont appelés des **énantiomères**.
5. Un composé qui contient un stéréocentre est chiral et existe sous forme d'une paire d'énantiomères. Un mélange 1 : 1 d'énantiomères est un **racémique** (un **mélange racémique**).
6. Les molécules chirales ne peuvent pas posséder un plan de symétrie (plan de réflexion). Si une molécule présente un **plan de réflexion,** elle est alors **achirale**.
7. Les **diastéréo-isomères** sont des stéréo-isomères qui ne sont pas en relation réciproque comme l'est un objet avec son image spéculaire. Les isomères cis et trans des composés cycliques sont des exemples de diastéréo-isomères.
8. Deux stéréocentres, au sein d'une molécule, permettent jusqu'à l'existence de quatre stéréo-isomères, à savoir deux paires d'énantiomères en relation de diastéréo-isomérie. Le nombre maximal de stéréo-isomères possibles pour un composé avec n stéréocentres est 2^n. Ce nombre est réduit lorsque des stéréocentres substitués de manière équivalente donnent lieu à l'apparition d'un plan de symétrie. Une molécule qui contient des stéréocentres mais *aussi* un plan de réflexion est identique à son image spéculaire (achirale) et est appelée un **composé méso.** La présence d'un plan de réflexion dans une conformation réalisable du point de vue énergétique, quelle qu'elle soit, suffit à rendre ladite molécule achirale.
9. La plupart des propriétés physiques des énantiomères sont identiques. Une exception importante est la façon selon laquelle ils interagissent avec **la lumière polarisée plane :** un énantiomère fait dévier le plan de polarisation dans le sens dextrorse et est qualifié de **dextrogyre**, l'autre le fait dans le sens sinistrorse, c'est-à-dire **lévogyre**. Ce phénomène est appelé **activité optique**. L'ampleur de la rotation se mesure en degrés et est exprimée par le **pouvoir rotatoire spécifique, [α]**. Les mélanges racémiques de même que les composés méso ne provoquent aucune rotation. La **pureté optique** d'un mélange – en proportions inégales – d'énantiomères se calcule selon la formule

$$\text{Excès énantiomérique } (ee) = \text{pureté optique} = \left(\frac{[\alpha]_{\text{observé}}}{[\alpha]}\right) \times$$

10. La chiralité d'un stéréocentre (sa configuration absolue) se déduit à partir de mesures de diffraction des rayons X et peut être désignée par ***R*** ou ***S,*** en employant les **règles séquentielles** de Cahn, Ingold et Prelog.

11. Les **projections de Fischer** sont des représentations à l'aide de traits ordinaires qui simplifient la description des stéréocentres.

12. On peut introduire la chiralité dans un composé achiral par halogénation radicalaire. Lorsque les états de transition sont en relation d'énantiomérie (tel un objet et son image spéculaire), il en résulte un mélange racémique parce que les deux faces du radical plan réagissent à des vitesses identiques.

13. L'halogénation radicalaire d'une molécule chirale contenant un stéréocentre engendrera un mélange racémique si la réaction a lieu au niveau de ce centre. Lorsqu'une réaction à un autre endroit aboutit à la formation de deux diastéréo-isomères, ces derniers apparaîtront dans des proportions inégales.

14. La formation préférentielle d'un stéréo-isomère, lorsque plusieurs peuvent apparaître, est appelée **stéréosélectivité**.

15. La séparation des énantiomères est appelée **résolution**. On la réalise le mieux en faisant réagir le mélange racémique avec l'énantiomère pur d'un composé auxiliaire chiral, ce qui donne des diastéréo-isomères que l'on peut séparer. En détachant l'auxiliaire chiral, on isole à l'état libre les deux énantiomères du mélange racémique d'origine. Une autre manière de séparer des énantiomères repose sur la **chromatographie chirale** avec un support optiquement actif.

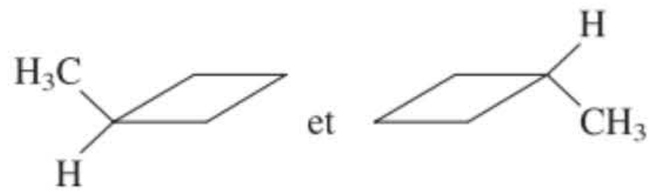
Problèmes

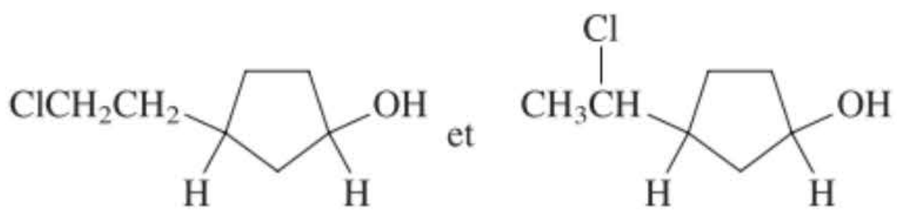
30. Classer chacun des objets courants repris dans la liste ci-dessous comme étant soit chiral, soit achiral. L'objet est à considérer, dans chaque cas, comme étant sous sa forme la plus simple, sans décoration ou inscriptions. **(a)** Une échelle ; **(b)** une porte ; **(c)** un ventilateur électrique ; **(d)** un réfrigérateur ; **(e)** la Terre ; **(f)** un ballon de base-ball ; **(g)** une batte de base-ball ; **(h)** un gant de base-ball ; **(i)** une feuille de papier, posée à plat ; **(j)** une fourchette ; **(k)** une cuillère ; **(l)** un couteau.

31. Dans chaque subdivision de ce problème, on trouve une liste de deux objets ou de deux séries d'objets. Décrire, de la manière la plus précise possible, la relation existant entre ces deux séries, en employant la terminologie propre à ce chapitre ; c'est-à-dire spécifier s'ils sont identiques, énantiomères ou diastéréo-isomères. **(a)** Un modèle réduit d'automobile américaine, comparé à un modèle réduit d'automobile britannique (même couleur et même modèle, mais le volant est situé, respectivement, à gauche et à droite). **(b)** Deux chaussures gauches, comparées à deux chaussures droites (même couleur, même pointure et même modèle). **(c)** Une paire de patins, comparée à deux patins gauches (même couleur, même pointure et même modèle). **(d)** Un gant droit surmontant un gant gauche (paume à paume), comparé à un gant gauche surmontant un gant droit (paume à paume ; même couleur, même pointure et même modèle).

32. Pour chaque paire de molécules, ci-dessous, préciser si ses membres sont identiques ou bien des isomères de structure, des conformères ou des stéréo-isomères. Comment décririez-vous la relation qui existe entre les conformations lorsque celles-ci sont maintenues à des températures suffisamment basses pour empêcher leur interconversion ?

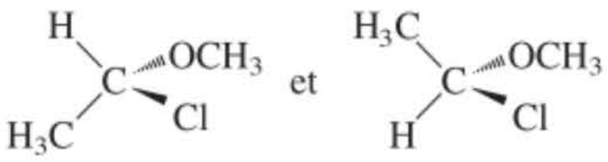
(a) $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{CH}}}}$ et $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{CH}}CH_2CH_3$

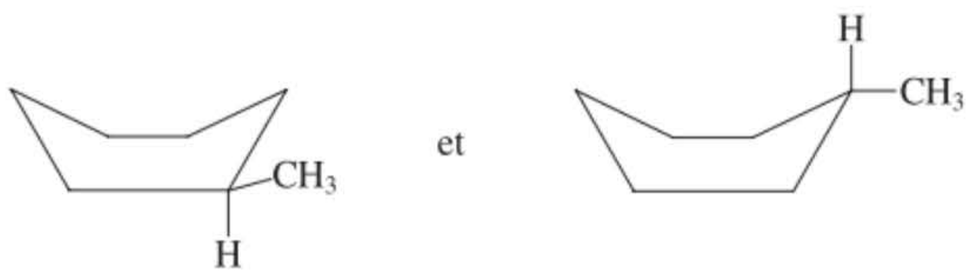
(b)  et

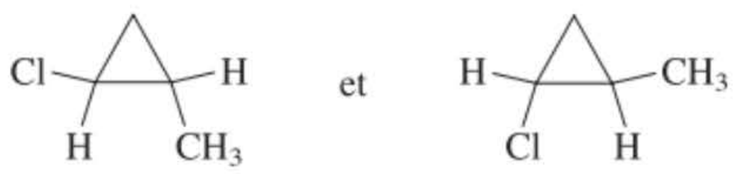
(c) 

(d) et

(e) $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\overset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}CH_2CH_2CH_3$ et $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\overset{\displaystyle Br}{\underset{|}{\overset{|}{CH}}}}CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\overset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{\overset{|}{CH}}}}CH_3$

(f) 

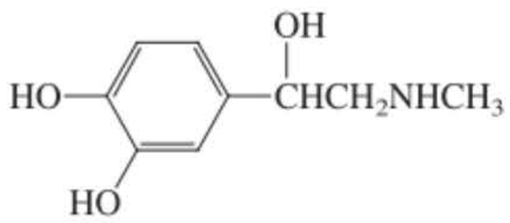
(g) 

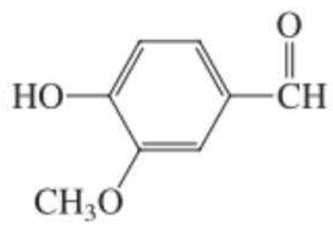
(h) 

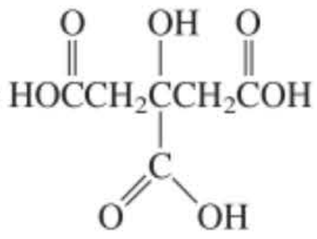
33. Lesquels, parmi les composés suivants, sont chiraux ? (**Indication** : rechercher la présence éventuelle de stéréocentres.)

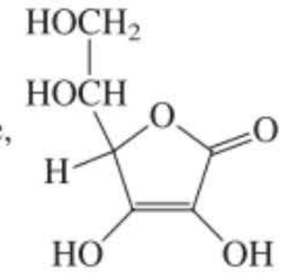
(a) 2-Méthylheptane **(b)** 3-Méthylheptane **(c)** 4-Méthylheptane
(d) 1,1-Dibromopropane **(e)** 1,2-Dibromopropane **(f)** 1,3-Dibromopropane
(g) Éthène, $H_2C{=}CH_2$ **(h)** Éthyne, $HC{\equiv}CH$

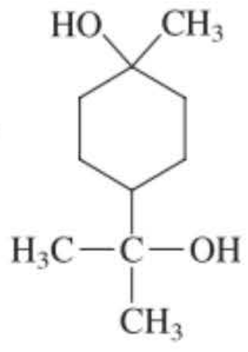
(i) Benzène,  (N.B. : Tout comme l'éthène, le benzène contient des carbones qui sont tous hybridés en sp^2 et est, de ce fait, plan.)

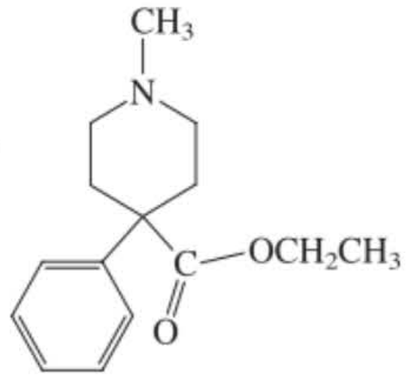
(j) Adrénaline, 

(k) Vanilline, 

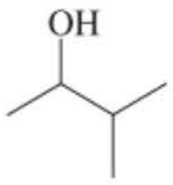
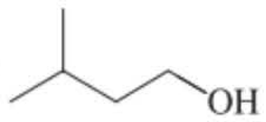
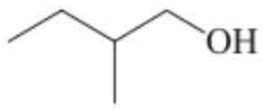
(l) Acide citrique, 

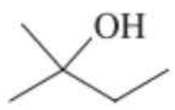
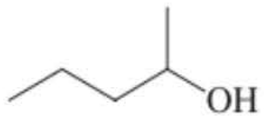
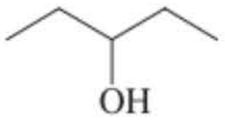
(m) Acide ascorbique, 

(n) *p*-Menthane-1,8-diol (hydrate de terpine), 

(o) Mépéridine (Démérol), 

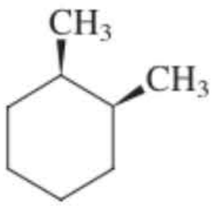
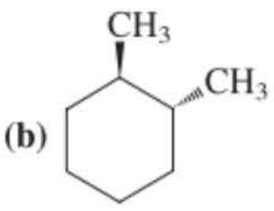
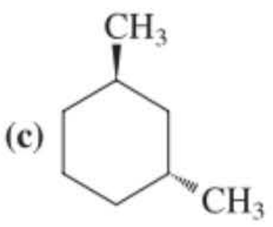
34. Chacune des molécules suivantes répond à la formule moléculaire $C_5H_{12}O$ (à vérifier par vous-même). Lesquelles sont chirales ?

(a)  **(b)**  **(c)** 

(d)  **(e)**  **(f)** 

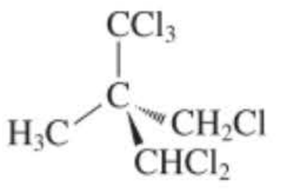
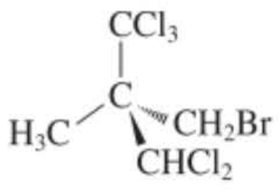
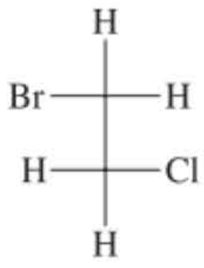
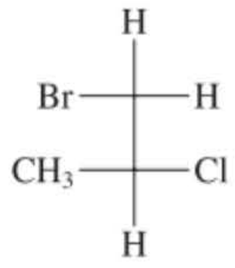
35. Dessiner un énantiomère au choix de chaque molécule chirale du problème 34 et indiquer si son stéréocentre est *R* ou *S*.

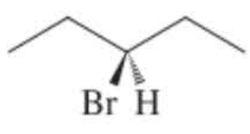
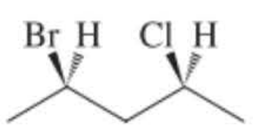
36. Lesquels, parmi les dérivés suivants du cyclohexane, sont chiraux ? Quand on cherche à déterminer la chiralité d'un composé cyclique, le cycle lui-même peut, en général, être considéré comme plan.

(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)** 

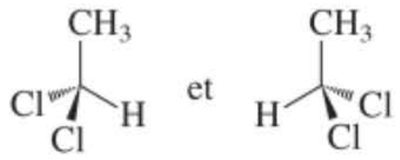
37. Préciser si chaque stéréocentre des molécules du problème 36 est *R* ou *S*.

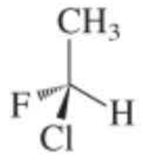
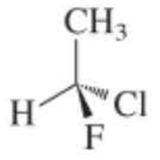
38. Encercler chaque molécule chirale. Placer un astérisque à côté de chaque carbone chiral et indiquer s'il est *R* ou *S*.

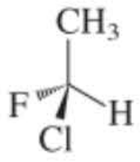
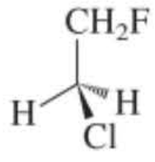
   

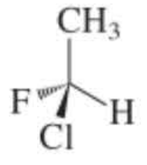
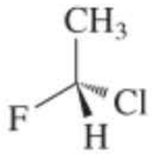
   

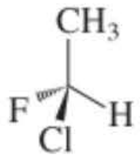
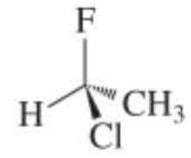
39. Pour chaque paire de structures présentées ci-après, indiquer si les deux entités sont des isomères de constitution, des énantiomères, des diastéréo-isomères l'une de l'autre, ou encore des molécules identiques.

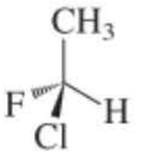
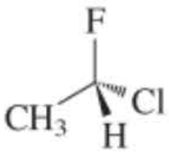
(a)  et

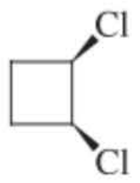
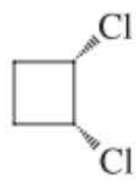
(b)  et 

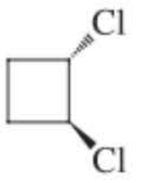
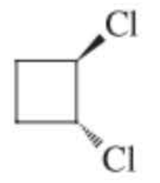
(c)  et 

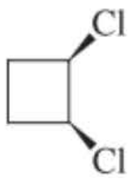
(d)  et 

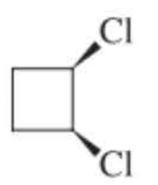
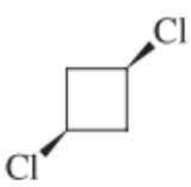
(e)  et 

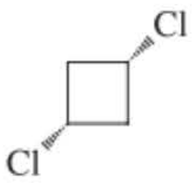
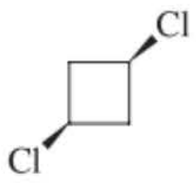
(f)  et 

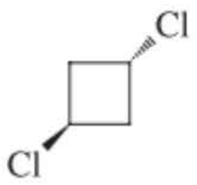
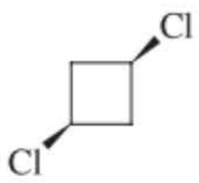
(g)  et 

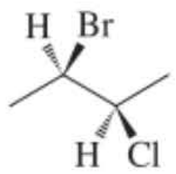
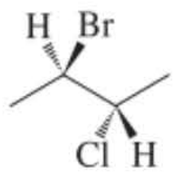
(h)  et 

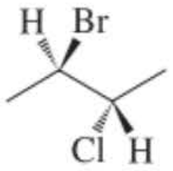
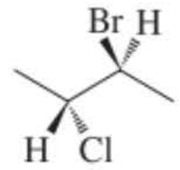
(i)  et 

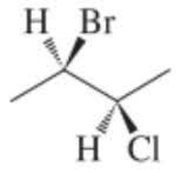
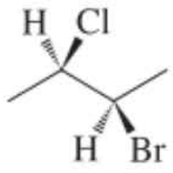
(j)  et 

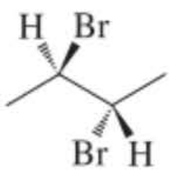
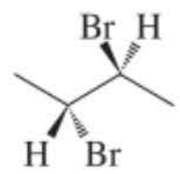
(k)  et 

(l)  et 

(m)  et 

(n)  et 

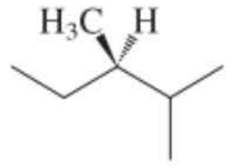
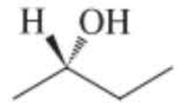
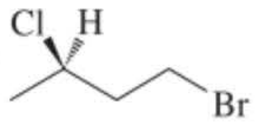
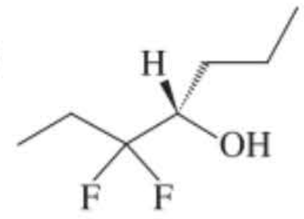
(o)  et 

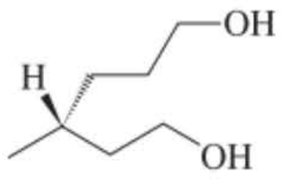
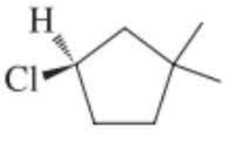
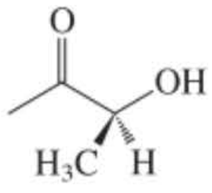
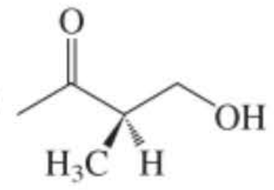
(p)  et 

40. Pour chaque formule ci-dessous, identifier chaque isomère de structure contenant un ou plusieurs stéréocentres, puis donner pour chacun le nombre de stéréo-isomères possibles et enfin, représenter et nommer de manière complète, dans chaque cas, au moins un des stéréo-isomères.

(a) C_7H_{16} **(b)** C_8H_{18} **(c)** C_5H_{10}, avec un cycle

41. Préciser la configuration absolue (*R* ou *S*) qui convient pour le stéréocentre de chacune des molécules suivantes. (**Indication :** en ce qui concerne les structures cycliques qui contiennent un stéréocentre, considérer le cycle comme s'il y avait deux substituants séparés partant du stéréocentre et qui se retrouvent rattachés à l'extrémité lointaine de la molécule. On y recherchera le premier point où une différence apparaît, exactement comme cela se fait pour des structures acycliques.)

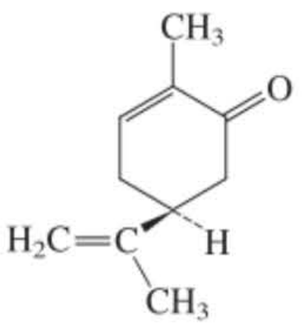
(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)** 

(e)  **(f)**  **(g)**  **(h)** 

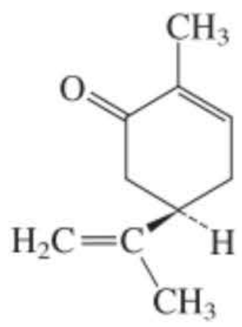
(i) **(j)**

42. Identifier les stéréocentres dans chacune des molécules chirales du problème 33. Dessiner un stéréo-isomère au choix de chacune de ces molécules et attribuer la désignation appropriée (*R* ou *S*) à chaque stéréocentre.

43. Les deux énantiomères de la carvone [nom systématique : 2-méthyl-5(1-méthyléthényl)cyclohex-2-énone ; encadré 5.1] sont représentés dans la marge. Quel isomère est *R* et lequel est *S* ?



(+)-Carvone
(Dans les graines de carvi)



(−)-Carvone
Dans la menthe verte)

44. Écrire les structures spatiales de chacune des molécules suivantes. S'assurer que ces structures indiquent clairement la configuration du stéréocentre. (**Indication :** il peut être utile de commencer par représenter l'énantiomère dont la configuration est la plus facile à déterminer puis, s'il le faut, il suffira de modifier cette structure de manière à ce qu'elle corresponde à celle de l'énoncé du problème.)
(a) (*R*)-2-chloropentane ; **(b)** (*S*)-2-méthyl-3-bromohexane ; **(c)** (*S*)-1,3-dichlorobutane ;
(d) (*R*)-2-chloro-1,1,1-trifluoro-3-méthylbutane.

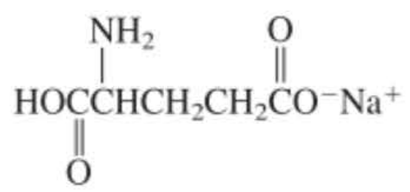
45. Écrire les structures spatiales de chacune des molécules suivantes. S'assurer que ces structures indiquent clairement la configuration de chaque stéréocentre.
(a) (R)-3-bromo-3-méthylhexane ; **(b)** (3*R*,5*S*)-3,5-diméthylheptane ;
(c) (2*R*,3*S*)-2-bromo-3-méthylpentane ; **(d)** (S)-1,1,2-triméthylcyclopropane ;
(e) (1*S*,2*S*)-1-chloro-1-trifluorométhyl-2-méthylcyclobutane ;
(f) (1*R*,2*R*,3*S*)-1,2-dichloro-3-éthylcyclohexane.

46. Dessiner et nommer tous les stéréo-isomères possibles de $(CH_3)_2CHCHBrCHClCH_3$.

47. DÉFI Considérer, pour chacune des questions qui suivent, que toutes les mesures ont été effectuées dans des cellules de polarimètre dont la longueur égale 10 cm. **(a)** Une solution de 0,4 g de butan-2-ol, optiquement actif, dans 10 ml d'eau manifeste une rotation optique de −0,56°. Quel est le pouvoir rotatoire spécifique de cette molécule ? **(b)** Le pouvoir rotatoire spécifique du saccharose (sucre ordinaire) vaut +66,4. Quelle serait la rotation optique que l'on observerait pour une solution contenant 3 g de saccharose dans 10 ml d'eau ? **(c)** Une solution de (*S*)-2-bromobutane pur dans l'éthanol donne un α observé égal à 57,3°. Si le pouvoir rotatoire spécifique, $[\alpha]$, du (*S*)-2-bromobutane est de 23,1, quelle est la concentration de la solution ?

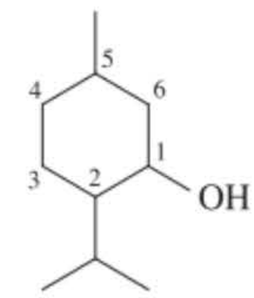
48. L'adrénaline naturelle, pour laquelle $[\alpha]_D^{25°C} = -50$, est employée en médecine. Son énantiomère ne présente pas d'intérêt médical et est, en fait, toxique. Si un pharmacien reçoit une solution qui est censée contenir 1 g d'adrénaline dans 20 ml d'un liquide, mais dont la pureté optique n'est pas précisée, il cherchera à établir ce dernier paramètre. En plaçant la solution dans un polarimètre (pourvu d'un tube de 10 cm), il observe un angle de −2,5°. Quelle est la pureté optique de l'échantillon ? Est-il prudent de l'employer comme médicament ?

49. Le (*S*)-hydrogénoglutamate de sodium [(*S*)-glutamate monosodique], pour lequel $[\alpha]_D^{25°C} = +24$, est le rehausseur de goût connu sous le sigle MSG. La formule condensée du MSG est présentée dans la marge. **(a)** Donner la structure de l'énantiomère *S* du MSG. **(b)** Si un échantillon commercial de MSG présentait un $[\alpha]_D^{25°C}$ égal à +8, quelle serait sa pureté optique ? Quels seraient les pourcentages respectifs des énantiomères *S* et *R* dans le mélange analysé ? **(c)** Répondre aux mêmes questions pour un échantillon dont $[\alpha]_D^{25°C} = +16$.



50. La molécule qui figure dans la marge est le menthol. Sa stéréochimie n'est pas précisée. (**a**) Identifier tous les stéréocentres de cette molécule. (**b**) Combien de stéréo-isomères peut-on concevoir pour cette molécule de menthol ? (**c**) Dessiner tous ces stéréo-isomères et les classer par paires d'énantiomères.

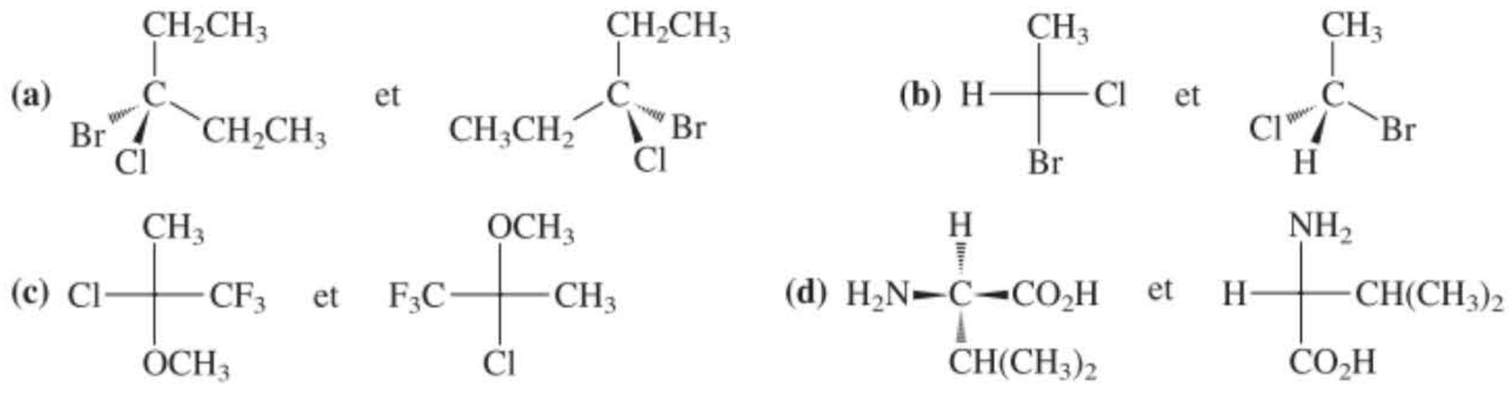
51. DÉFI Le (–)-menthol, qui correspond à l'huile essentielle caractérisant l'odeur et l'arôme de la menthe poivrée, est le stéréo-isomère 1*R*,2*S*,5*R*. (**a**) Identifier le (−)-menthol parmi les structures dessinées au problème 50, en b. (**b**) Un autre parmi les diastéréo-isomères naturels du menthol est le (+)-isomenthol. Il s'agit du stéréo-isomère 1*S*,2*R*,5*R*. Identifier le (+)-isomenthol parmi les diverses structures. (**c**) Un troisième composé naturel est le (+)-néomenthol, en l'occurrence le stéréo-isomère 1*S*,2*S*,5*R*. Retrouver le (+)-néomenthol parmi les diverses structures. (**d**) En se basant sur vos connaissances des conformations des cyclohexanes substitués (paragraphe 4.4), classer selon un ordre décroissant de stabilité ces trois diastéréo-isomères, à savoir le menthol, l'isomenthol et le néomenthol.

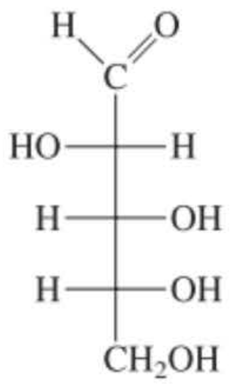


Menthol

52. Parmi les stéréo-isomères décrits dans les deux problèmes précédents, le (−)-menthol ($[\alpha]_D = -51$) et le (+)-néomenthol ($[\alpha]_D = +21$) sont les constituants majoritaires de l'huile de menthe, qui est leur source naturelle. Dans un échantillon d'huile de menthe, le mélange menthol-néomenthol donne lieu à un $[\alpha]_D$ égal à −33. Quels sont les pourcentages respectifs de menthol et de néomenthol dans cette huile ?

53. Pour chaque paire de structures ci-dessous, indiquer si les deux composés sont identiques ou énantiomères l'un par rapport à l'autre.



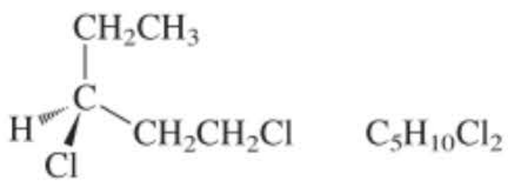


(−)-Arabinose

54. Attribuer la configuration *R* ou *S* à chaque stéréocentre des structures présentées au problème 53.

55. Le composé représenté ici dans la marge est un glucide appelé (−)-arabinose. Son pouvoir rotatoire spécifique vaut −105. **(a)** Représenter l'énantiomère du (−)-arabinose. **(b)** Y a-t-il d'autres énantiomères du (−)-arabinose ? **(c)** Représenter un diastéréo-isomère du (−)-arabinose. **(d)** Y a-t-il d'autres diastéréo-isomères du (−)-arabinose ? **(e)** Prédire, si c'est possible, le pouvoir rotatoire spécifique de la structure représentée en (a). **(f)** Prédire, si c'est possible, le pouvoir rotatoire spécifique de la structure représentée en (c). **(g)** Y a-t-il des diastéréo-isomères optiquement inactifs du (−)-arabinose ? Si oui, représenter la structure de l'un d'eux.

56. Écrire le nom IUPAC complet du composé suivant (en n'oubliant pas les désignations stéréochimiques).



$C_5H_{10}Cl_2$

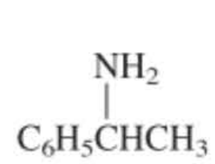
Lorsque ce composé réagit avec une mole de Cl_2, en présence de lumière, on obtient divers isomères de formule $C_5H_9Cl_3$. Pour chaque cas envisagé dans ce problème, donner les informations suivantes : combien de stéréo-isomères sont-ils formés ? Si plus d'un est formé, sont-ils formés en quantités égales ou inégales ? Désigner, dans chaque stéréo-isomère, la configuration *R* ou *S* de chaque stéréocentre.

(a) Chloration en C-3 **(b)** Chloration en C-4 **(c)** Chloration en C-5

57. La monochloration du méthylcyclopentane peut engendrer divers produits. Donner les mêmes informations que celles demandées au problème 56 pour la monochloration du méthylcyclopentane en C-1, en C-2 et en C-3.

58. Dessiner la formule de tous les produits qui pourraient résulter de la chloration du (*S*)-2-bromo-1,1-diméthylcyclobutane. Préciser s'ils sont chiraux ou achiraux, s'ils sont formés en proportions égales ou inégales et lesquels sont optiquement actifs.

59. Illustrer comment il est possible de résoudre un mélange racémique de 1-phényléthanamine (présentée dans la marge), d'après la méthode de transformation réversible en diastéréo-isomères.



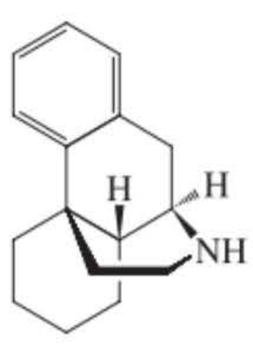
1-Phényléthanamine

60. Présenter un canevas qui illustre les étapes d'une méthode permettant de résoudre un mélange racémique d'acide 2-hydroxypropanoïque (acide lactique, tableau 5.1), à l'aide de (*S*)-1-phényléthanamine.

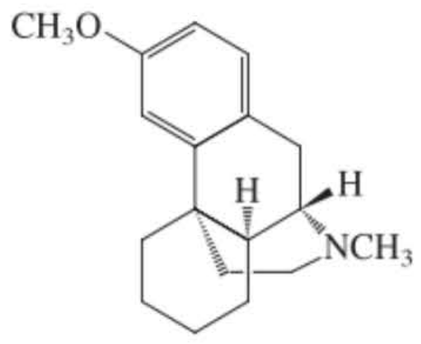
61. Combien de produits stéréo-isomères différents seront-ils formés lors de la monobromation **(a)** d'un mélange racémique de *trans*-1,2-diméthylcyclohexane et **(b)** de (*R,R*)-1,2-diméthylcyclohexane pur ? **(c)** Pour les réponses en (a) et (b), indiquer si on doit s'attendre à des quantités égales ou inégales des divers produits formés. Préciser dans quelle mesure ces produits pourront être séparés sur la base de propriétés physiques différentes qu'ils pourraient présenter (par exemple, solubilité, point d'ébullition).

62. DÉFI Réaliser un modèle du *cis*-1,2-diméthylcyclohexane dans sa conformation la plus stable. Si la molécule était bloquée, de manière rigide, dans cette conformation, serait-elle chirale ? (Contrôler la réponse en réalisant un modèle de l'image spéculaire et en testant la superposabilité.) Effectuer un basculement au niveau du cycle sur le modèle. Quelle est la relation stéréo-isomérique entre la conformation originale et la conformation obtenue après basculement du cycle ? Quelle relation y a-t-il entre les résultats de ce problème et la réponse au problème 36, partie (a) ?

63. Le morphinane est le noyau de base qui donne naissance à l'importante classe de molécules chirales que constituent les alcaloïdes de type morphine. Fait intéressant, les énantiomères (+) et (−) des composés appartenant à cette famille, présentent des propriétés physiologiques plutôt différentes. Les composés (−), telle la morphine, sont des « analgésiques narcotiques » (médicaments antidouleur), tandis que les composés (+) sont des antitussifs (principes actifs des sirops contre la toux). Le dextrométhorphane est l'un des antitussifs le plus simple et le plus courant.



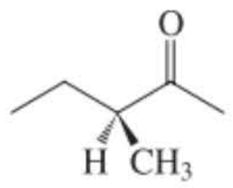
Morphinane



Dextrométhorphane

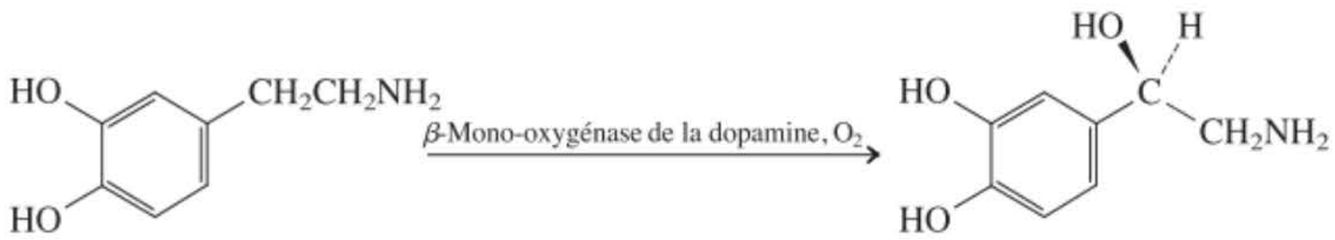
(a) Localiser et identifier tous les stéréocentres dans la molécule de dextrométhorphane. **(b)** Représenter l'énantiomère du dextrométhorphane. **(c)** Attribuer le plus attentivement possible (ce n'est guère facile !) les configurations R et S à tous les stéréocentres présents dans la molécule de dextrométhorphane.

64. Nous verrons au chapitre 18 que les hydrogènes qui se trouvent sur l'atome de carbone qui est adjacent au groupe fonctionnel carbonyle (C═O) sont acides. La (*S*)-3-méthylpentan-2-one est un composé qui perd son activité optique lorsqu'il est dissous dans un solvant qui contient des quantités catalytiques de base. Expliquer.



(*S*)-3-Méthylpentan-2-one

65. L'introduction enzymatique d'un groupe fonctionnel au sein d'une molécule importante sur le plan biologique est spécifique, non seulement quant au site de réaction dans la molécule (cf. chapitre 4, problème 50), mais aussi, le plus souvent, quant à la stéréochimie du produit obtenu. La biosynthèse de l'adrénaline implique tout d'abord l'introduction spécifique d'un groupe hydroxyle dans la molécule achirale de dopamine, de manière à obtenir la (−)-noradrénaline. (La suite de la synthèse de l'adrénaline sera présentée au problème 71 du chapitre 9.) Seul l'énantiomère (−) est fonctionnel et permet la réponse physiologique attendue ; il en résulte que la synthèse doit être hautement stéréosélective.

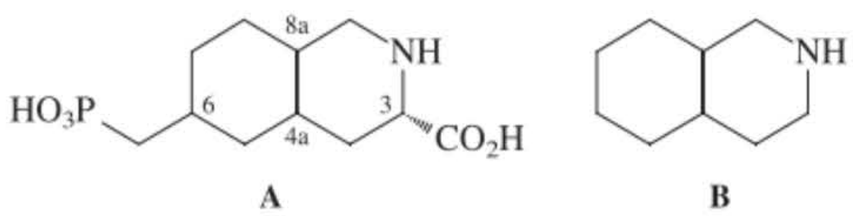


Dopamine **(−)-Noradrénaline**

(a) La configuration de la (−)-noradrénaline est-elle *R* ou *S* ? **(b)** En l'absence d'une enzyme, les états de transition d'une oxydation radicalaire menant à la noradrénaline soit (−), soit (+), seraient-ils d'énergie égale ou inégale ? Quel terme décrit la relation entre ces états de transition ? **(c)** Décrire, sommairement, comment l'enzyme doit affecter l'énergie de ces états de transition pour favoriser la production de l'énantiomère (−). L'enzyme doit-elle être chirale ou peut-elle être achirale ?

Problème pour équipes

66. Des études ont démontré qu'une structure isomère du composé A présente une action efficace vis-à-vis de certains désordres neurodégénératifs. On remarquera que la structure A contient un système de type décaline, comme l'illustre la structure B, avec un atome d'azote que l'on peut assimiler à un carbone.

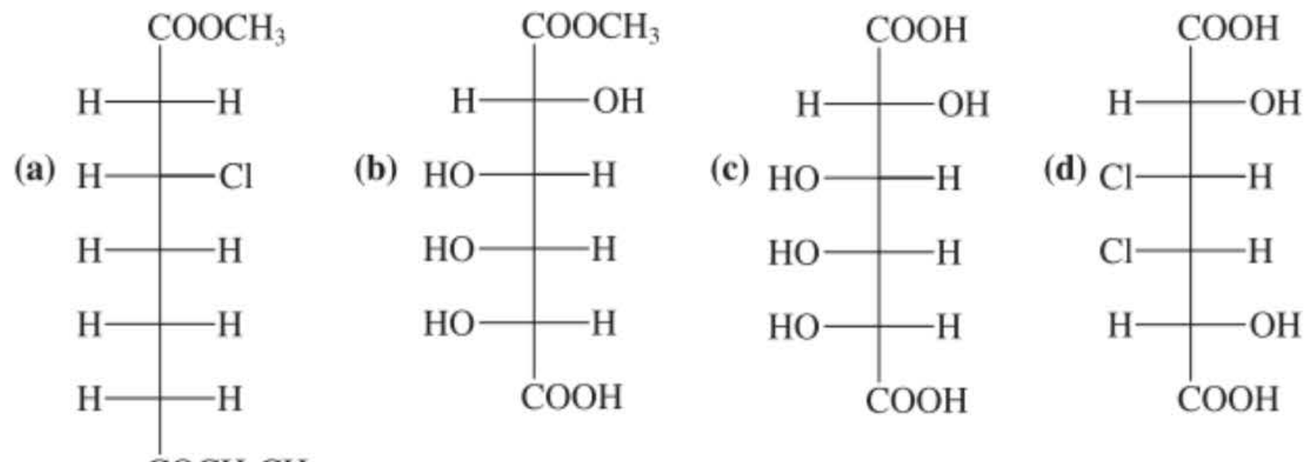


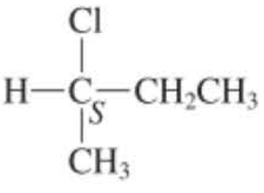
A **B**

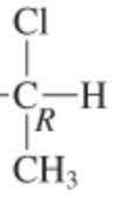
(a) Examiner la jonction des cycles à l'aide de vos modèles moléculaires. Réaliser un modèle de la jonction tant cis que trans de la structure B. Quatre modèles différents sont à réaliser. Identifier la relation stéréochimique qui existe entre ceux-ci : diastéréo-isomères ou énantiomères. Écrire la structure de ces isomères et attribuer la configuration *R* ou *S* aux stéréocentres situés à la jonction des cycles.
(b) C'est la jonction trans des cycles qui est la plus favorable du point de vue énergétique, mais c'est le composé avec jonction cis qui est le stéréo-isomère de A dont l'activité biologique a été prouvée. Réaliser des modèles de la structure A avec exclusivement une jonction cis entre les cycles. Positionner le substituant du C-3 comme la structure A l'indique et modifier la position du substituant en C-6 par rapport à celui du C-3. À nouveau, on obtient quatre modèles différents. Écrire leurs structures et attribuer la configuration *R* ou *S* aux quatre stéréocentres de chaque composé de manière à se convaincre qu'aucun d'eux ne sont des énantiomères.
(c) Le stéréo-isomère du composé A qui accuse l'activité biologique la plus marquée a une jonction cis entre les cycles et présente les substituants en C-3 et C-6 en position équatoriale. Lequel des stéréo-isomères représentés sur votre feuille de papier correspond à ces caractéristiques ? Identifier cette structure en établissant la configuration absolue en C-3, C-4a, C-6 et C-8a.

Problèmes préprofessionnels

67. Quel composé ne présentera *aucune* activité optique ? (On remarquera qu'ils sont tous en projections de Fischer.)



68. L'énantiomère de 

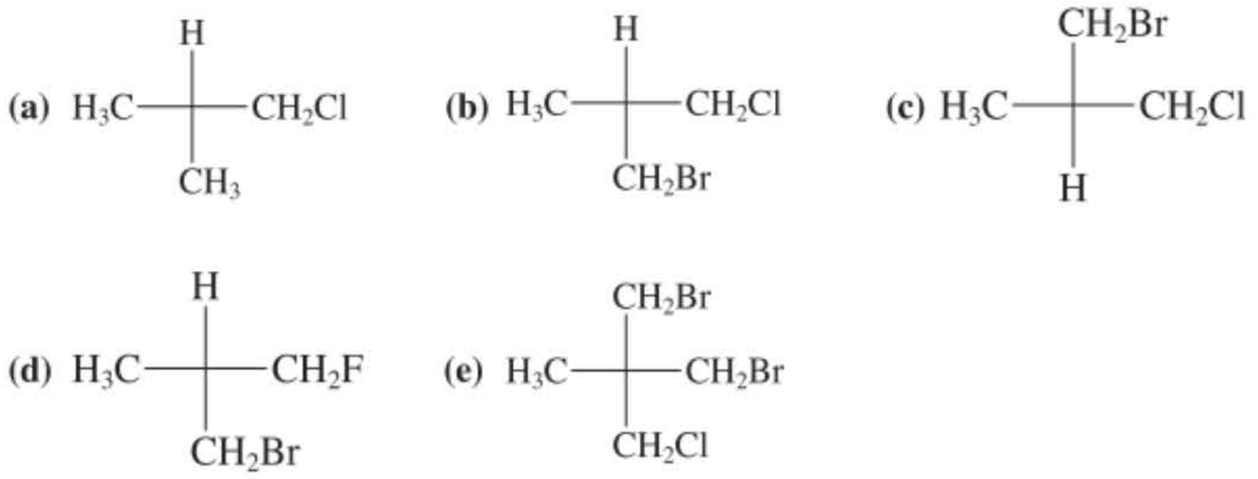
(a) est 

(b) ne peut exister qu'à des basses températures

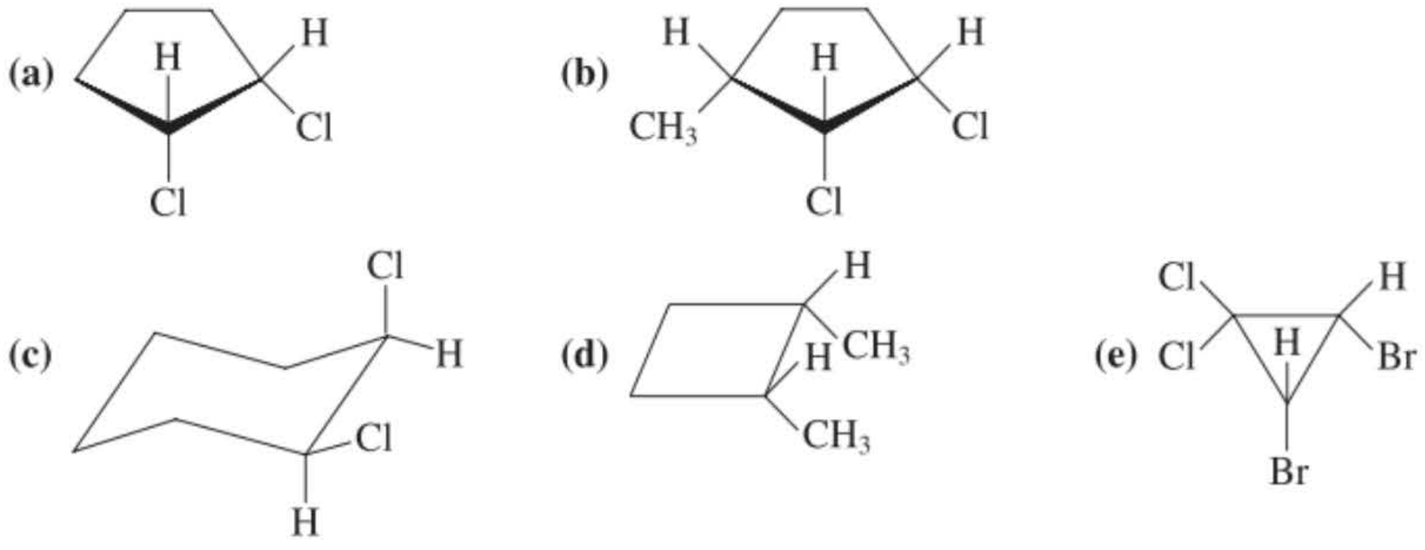
(c) n'est pas un isomère

(d) ne peut exister

69. La molécule dont la configuration est *R* selon la convention de Cahn-Ingold-Prelog est (on se rappellera qu'il s'agit de projections de Fischer) :



70. Lequel parmi les composés suivants *n'est pas* un composé méso ?



CHAPITRE SIX

Les propriétés et les réactions des halogénoalcanes



La chimie organique offre d'innombrables moyens de transformer une substance en une autre. Les produits de ces transformations nous entourent littéralement de partout. On se rappellera cependant (cf. chapitre 2) que les groupes fonctionnels sont les centres réactifs des molécules organiques ; avant de pouvoir se servir de manière pratique de la chimie organique, nous devons développer notre aptitude à raisonner avec ces groupes fonctionnels. Dans le chapitre 3, nous avons examiné l'halogénation des alcanes, qui est une réaction grâce à laquelle un groupe carbone-halogène est introduit dans une structure qui, au départ, ne contenait pas de groupe fonctionnel. Vers où peut-on aller à partir d'ici ?

Dans ce chapitre, nous abordons le comportement chimique des produits résultant de l'halogénation, c'est-à-dire des halogénoalcanes. Nous allons voir comment la liaison polarisée carbone-halogène régit le comportement réactionnel de ce type de molécule et comment celle-ci peut être convertie en d'autres groupes fonctionnels. Nous introduirons un nouveau mécanisme qui permet de rendre compte des résultats cinétiques observés dans le cas d'une réaction classique des halogénoalcanes et nous examinerons l'influence de la nature des solvants sur de tels processus. Les principes généraux qui s'appliquent au comportement mécanistique des molécules pourvues de groupes fonctionnels polaires seront également examinés. Et enfin, nous allons commencer à mettre en pratique l'application de ces principes et nous verrons le rôle qu'ils jouent dans maintes conversions de composés organiques halogénés en d'autres substances, tels les acides aminés qui sont les blocs de construction des protéines.



Un halogénoalcane

Dans notre organisme, l'azote du groupe amino de la noradrénaline attaque le groupe méthyle de la *S*-adénosylméthionine par substitution nucléophile, ce qui génère l'adrénaline. L'adrénaline est une hormone « combat ou fuite » (« fight or flight », un jeu de mots en anglais, N.d.Tr.), libérée dans le torrent sanguin lors des stress et autres situations d'urgence. Elle est notamment responsable de l'état d'alerte ressenti lors de grandes frayeurs.

6-1 Les propriétés physiques des halogénoalcanes

Les propriétés physiques des halogénoalcanes sont très différentes de celles des alcanes correspondants. Pour comprendre ces différences, nous devons prendre en considération le gabarit du substituant halogéné de même que la polarité de la liaison carbone-halogène. Voyons comment ces facteurs affectent les énergies des liaisons, les longueurs des liaisons, la polarité des molécules et les points d'ébullition.

La force de la liaison C–X diminue parallèlement à l'augmentation du gabarit de X

Dans les halogénométhanes, CH_3X, les énergies de dissociation de la liaison C–X diminuent tout au long de la série F, Cl, Br, I. En même temps, les longueurs de la liaison C–X augmentent (tableau 6.1). La liaison entre le carbone et un halogène se réalise essentiellement par le recouvrement d'une orbitale

Tableau 6-1 Longueurs et forces de la liaison C–X dans CH_3X

Halogénométhane	Longueur de la liaison (Å)	Force de la liaison (kJ mol^{-1})
CH_3F	1,385	460
CH_3Cl	1,784	356
CH_3Br	1,929	297
CH_3I	2,139	238

Longueur croissante ↓ Force décroissante ↓

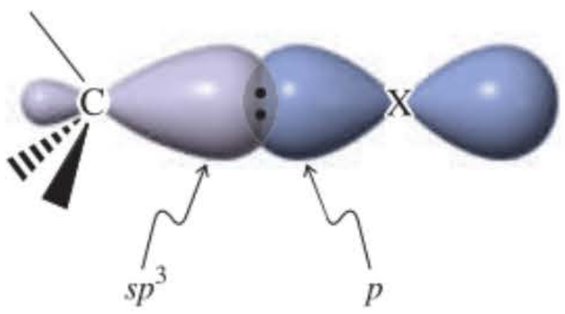
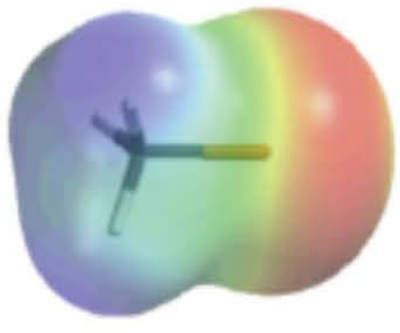
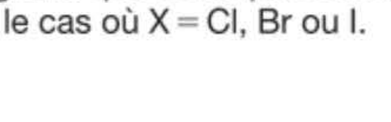


Figure 6-1 Liaison entre un carbone alkylique et un halogène. Le calibre de l'orbitale *p* est, en réalité, plus grand que celui qui est illustré dans le cas où X = Cl, Br ou I.



Chlorométhane

Attraction dipôle–dipôle

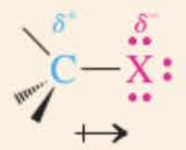


hybride sp^3 du carbone avec une orbitale *p* de l'halogène (figure 6.1). Lorsqu'on descend du fluor à l'iode dans le tableau périodique, le gabarit de l'orbitale *p* de l'halogène augmente, le nuage électronique autour de l'atome d'halogène devient plus diffus. En conséquence de cette déviance croissante de taille entre l'orbitale *p* de l'halogène et l'orbitale relativement compacte du carbone, la qualité du recouvrement liant diminue tout au long de la série, aboutissant à des liaisons C–X à la fois plus longues et plus faibles. Ce phénomène est tout à fait général : *les liaisons courtes sont plus fortes que les liaisons longues.*

La liaison C–X est polarisée

Une propriété typique des halogénoalcanes est le caractère polaire de la liaison C–X. Pour rappel (cf. paragraphe 1.3), les halogènes sont plus électronégatifs que le carbone. Dès lors, la densité électronique de la liaison C–X est déplacée dans la direction de X, conférant ainsi à l'halogène une charge négative partielle (δ^-) et au carbone une charge positive partielle (δ^+). Cette polarisation est visible sur le profil de potentiel électrostatique propre au chlorométhane (voir dans la marge). L'atome de chlore est riche en densité électronique (il est rouge), tandis que la région entourant l'atome de carbone est pauvre en densité électronique (elle est bleue). Comment cette polarisation de la liaison influence-t-elle le comportement chimique des halogénoalcanes ? Nous allons voir, par exemple, que les anions et autres espèces riches en électrons sont capables d'attaquer l'atome de carbone positivement polarisé (cf. chapitre 2). Les cations et autres espèces déficientes en électrons peuvent, par contre, attaquer l'atome d'halogène négativé.

Le caractère polaire de la liaison C–X



Les halogénoalcanes sont caractérisés par des points d'ébullition plus élevés que ceux des alcanes correspondants

La polarité de la liaison C–X affecte-t-elle les propriétés physiques des halogénoalcanes ? Oui, étant donné que leurs points d'ébullition sont en général plus élevés que ceux des alcanes correspondants (tableau 6.2). La cause principale de cet effet est l'attraction coulombienne entre les extrémités δ^+ et δ^- des dipôles des liaisons C–X dans la phase liquide (*interaction de dipôle à dipôle* ; figure 2.6).

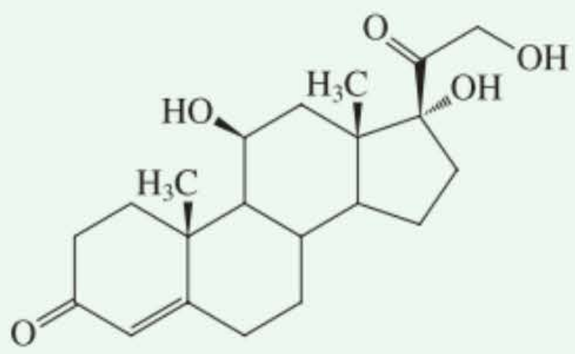
Les points d'ébullition augmentent également avec la taille croissante de X. Ce résultat est dû à la masse moléculaire croissante et à des interactions de London plus marquées (paragraphe 2.6). Il faut se rappeler que les forces de London sont essentiellement dues à la corrélation mutuelle des électrons au sein des molécules (figure 2.6). Cet effet est accentué dans le cas des structures qui contiennent des atomes dont les électrons ne sont pas maintenus fermement autour du noyau, comme c'est le cas avec les atomes plus lourds. Pour quantifier un tel phénomène, on définit la **polarisabilité** d'un atome ou d'un groupe d'atomes comme étant la capacité des électrons de celui-ci à se déformer sous l'effet d'un champ électrique extérieur. Plus un atome ou un groupe d'atomes est polarisable, plus efficacement il prendra part aux interactions de London et plus le point d'ébullition sera élevé.

Tableau 6-2 Points d'ébullition des halogénoalcanes (R–X)

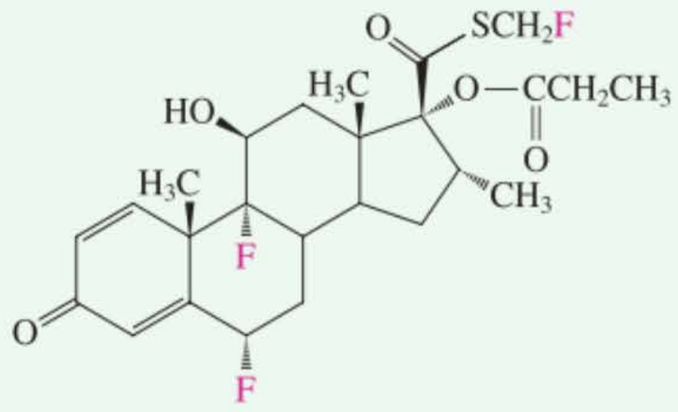
		Points d'ébullition (°C)				
R	X =	H	F	Cl	Br	I
CH_3		–161,7	–78,4	–24,2	3,6	42,4
CH_3CH_2		–88,6	–37,7	12,3	38,4	72,3
$CH_3(CH_2)_2$		–42,1	–2,5	46,6	71,0	102,5
$CH_3(CH_2)_3$		–0,5	32,5	78,4	101,6	130,5
$CH_3(CH_2)_4$		36,1	62,8	107,8	129,6	157,0
$CH_3(CH_2)_7$		125,7	142,0	182,0	200,3	225,5

ENCADRÉ 4-1

Stéroïdes halogénés mis à profit comme médicaments anti-inflammatoires ou antiasthmatiques



Cortisol



Propionate de fluticasone

Le cortisol (aussi appelé *hydrocortisone*) fait partie d'une catégorie de produits naturels regroupés sous le nom de *corticostéroïdes*, lesquels sont sécrétés par le cortex des glandes surrénales. Les corticostéroïdes sont des substances manifestant des propriétés anti-inflammatoires et qui interviennent dans de nombreuses applications médicales. Il a été établi, ces dernières années, que les processus inflammatoires des voies respiratoires contribuent largement à la bronchoconstriction liée aux crises d'asthme. Voilà pourquoi, l'administration de corticostéroïdes per os, couplée à l'inhalation de bronchodilatateurs, s'est avérée fort utile dans le traitement de ces affections. Toutefois, l'ingestion de tels stéroïdes expose les patients à des effets secondaires potentiels. Au contraire des stéroïdes illicites visant à améliorer les performances athlétiques (voir le début du chapitre 4), les corticostéroïdes administrés à de fortes doses peuvent freiner la croissance, c'est-à-dire donner lieu à un effet secondaire néfaste, surtout chez les enfants. Dès lors, des corticostéroïdes synthétiques ont été mis au point, lesquels conviennent mieux aux inhalations parce qu'ils ne sont pas absorbés de manière significative par l'organisme.

Un stéroïde synthétique de ce type est présenté ci-dessus : le propionate de fluticasone. Dans cette molécule, la présence des fonctions halogénoalcane se traduit par une exaltation de ses propriétés anti-inflammatoires. La fluticasone est deux à trois fois plus active que les autres substances, ce qui signifie qu'on peut l'administrer à des doses moindres. Ceci est un exemple parmi tant d'autres, où des principes actifs de synthèse dans lesquels de l'hydrogène est remplacé par du fluor, soit manifestent de nouveaux profils thérapeutiques, soit exaltent leurs propriétés préexistantes. Étant le plus petit élément de la seconde rangée du tableau périodique, le fluor présente une taille comparable à celle de l'hydrogène. De ce fait, les molécules fluorées sont très semblables, du point de vue stérique, à leurs pendants naturels non substitués et, bien souvent, interagissent avec les mêmes récepteurs des organismes vivants. De surcroît, les liaisons C–F, qui sont fortement polarisées, peuvent induire des attractions dipolaires permettant de renforcer ces interactions. Dans le cas de la fluticasone, ce stéroïde se fixe sur une protéine des noyaux cellulaires appelée le *récepteur aux glucocorticoïdes*, et ceci a pour effet d'interrompre la réponse inflammatoire de l'organisme.

Il a été établi, si on se réfère à l'étude internationale publiée en 2004, que la fluticasone était efficace pour diminuer l'inflammation de type asthmatique chez les nourrissons (de 1 à 3 ans), et ce, sans influencer sensiblement leur croissance. Quoi qu'il en soit, le comportement biochimique du récepteur aux glucocorticoïdes est complexe – il ne se borne pas à agir comme médiateur des processus inflammatoires –, de sorte que les recherches se poursuivent afin de découvrir de nouvelles substances synthétiques interagissant de manière plus spécifique avec ce récepteur. L'idée est de ne pas interférer avec les autres fonctions biologiques essentielles dudit récepteur. Par ailleurs, les corticostéroïdes de synthèse sont des médicaments très utiles pour traiter d'autres pathologies, comme les inflammations intestinales, les rejets de transplants, etc., pour lesquelles des administrations orales sont préférables. Ainsi donc, la conception de nouvelles molécules encore plus sûres selon ces voies d'administration est l'un des domaines privilégiés de la recherche pharmaceutique actuelle.

Applications et dangers des halogénoalcanes : alternatives « plus vertes »

Les propriétés des halogénoalcanes ont fait de cette classe de composés une importante source de substances industrielles fort utiles. Par exemple, des bromométhanes liquides, totalement halogénés, comme $CBrF_3$ et $CBrClF_2$ (les « Halons »), sont des retardateurs de feu très efficaces. La rupture, sous l'action de la chaleur, de la faible liaison C–Br libère des atomes de brome, lesquels stoppent la combustion en inhibant les réactions radicalaires en chaîne qui ont lieu dans les flammes (voir chapitre 3, problème 40). Mais, tout comme les agents frigorigènes que sont les Fréons, les bromoalcanes détruisent la couche d'ozone (paragraphe 3.9) et ont été supprimés partout sauf dans les extincteurs des moteurs d'avions. Le tribromure de phosphore, PBr_3, qui est un liquide inoffensif pour l'ozone tout en étant riche en brome, est un candidat de remplacement prometteur. En 2006, une cartouche d'extincteur à base de PBr_3 a été commercialisée sous le nom de PhostrEx™ et a été approuvée tant par l'agence de protection américaine de l'environnement (EPA) que par l'administration fédérale américaine de l'aviation (FAA). Cette cartouche est actuellement employée dans l'avion à réaction Éclipse 500.



L'avion à réaction Éclipse 500 au-dessus de San Francisco.

La polarité de la liaison carbone–halogène rend les halogénoalcanes très utiles pour le nettoyage à sec des vêtements et pour le dégraissage des pièces mécaniques et électroniques. Comme alternative pour ces activités, des solvants fluorés tels que le 1,1,1,2,2,3,4,5,5,5-décafluoropentane ($CF_3\ CF_2\ CHF$



Un anesthésique par inhalation tel que l'halothane, $CF_3CHBrCl$, doit son activité physiologique au caractère polaire de ses liaisons C–X.

CHF CF_3, un produit DuPont™) ont été proposés, lesquels ne se décomposent pas (parce que la liaison C–F est forte) en atomes d'halogène destructeurs de la couche d'ozone. Un tel solvant est sûr, stable et peut servir dans maints usages industriels. En plus, il peut être facilement récupéré et recyclé. Le problème 50 introduit une autre catégorie de solvants «verts», à savoir des liquides ioniques qui révolutionnent véritablement l'industrie chimique.

En résumé, les orbitales des halogènes deviennent de plus en plus diffuses selon la séquence F, Cl, Br, I. Il en résulte divers effets: (1) la force de la liaison C–X diminue; (2) la liaison C–X s'allonge; (3) avec un R identique, les points d'ébullition s'élèvent; (4) la polarisabilité de X devient plus marquée; (5) les interactions de London s'améliorent. Nous allons voir maintenant que la conjonction de ces divers effets jouent également un rôle important dans le comportement réactionnel des halogénoalcanes.

6-2 La substitution nucléophile

Les halogénoalcanes contiennent un atome de carbone électrophile, lequel peut réagir avec des substances nucléophiles contenant une paire électronique libre. Ce nucléophile peut être un anion, comme un hydroxyde ($^-:\ddot{O}H$), ou encore une espèce neutre, comme l'ammoniac ($:NH_3$). Au cours de ce genre de réaction, qu'on appelle une **substitution nucléophile**, le réactif attaque l'halogénoalcane et remplace l'halogénure.

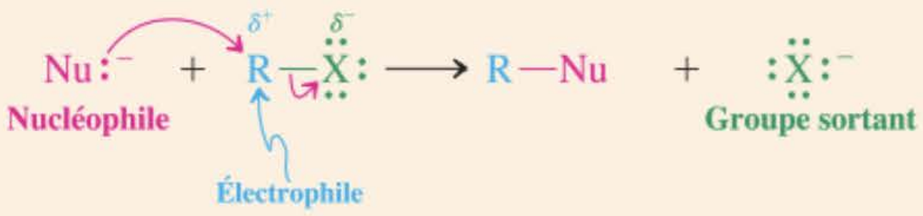
Bon nombre d'espèces chimiques sont transformées de la sorte, tout particulièrement en solution. Ce type de réaction se produit fréquemment dans la nature et peut être contrôlé de manière efficiente, même à l'échelle industrielle. Voyons quel en est le mécanisme.

Les nucléophiles attaquent les centres électrophiles

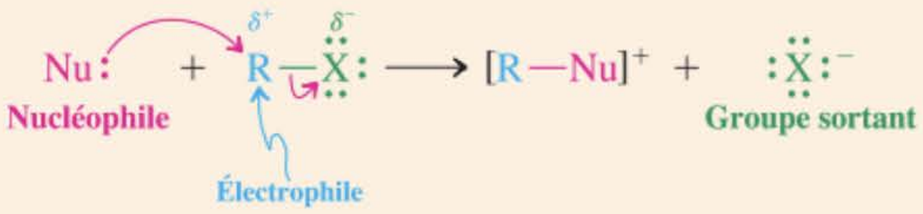
La substitution nucléophile d'un halogénoalcane se décrit par l'une des deux équations générales suivantes [on se rappellera (paragraphe 2.2) que les flèches incurvées représentent des mouvements de paires électroniques]:

Substitutions nucléophiles

Un nucléophile négatif fournit un produit neutre



Un nucléophile neutre fournit un produit positivement chargé (tel un sel)



Code des couleurs:
Nucléophiles: en rouge
Électrophiles: en bleu
Groupes sortants: en vert

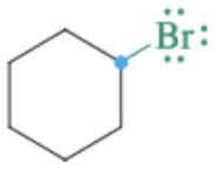
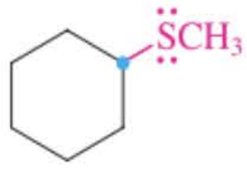
Dans le premier exemple, un nucléophile chargé négativement réagit avec un halogénoalcane de manière à fournir un produit de substitution qui est neutre. Dans le deuxième exemple, un Nu neutre donne naissance à un produit porteur d'une charge positive. Dans les deux cas, le groupe qui a été remplacé est un ion halogénure, $:\ddot{X}:^-$, qu'on appelle le **groupe sortant.** Des exemples précis de ces deux types de substitution nucléophile sont présentés dans le tableau 6.3. Comme ce sera le cas dans bon nombre d'équations et de mécanismes qui suivront, les nucléophiles, les électrophiles et les groupes sortants sont présentés, respectivement, en rouge, en bleu et en vert. Le terme **substrat** (*substratus,* latin, avoir été soumis) s'applique en général au matériau organique de départ — dans le cas présent l'halogénoalcane — qui est la cible de l'attaque par le nucléophile.

Les réactions de substitution nucléophile sont extrêmement diversifiées

Une substitution nucléophile a pour effet de transformer le groupe fonctionnel d'une molécule. De nombreuses sortes de nucléophiles sont disponibles à cet effet. Une large gamme de nouvelles molécules sont ainsi accessibles grâce aux réactions de substitution.

Le tableau 6.3 énumère les réactions de nucléophiles typiques avec divers halogénoalcanes. On constatera que seuls des halogénures primaires et secondaires servent de substrats. Les substrats tertiaires se comportent en effet différemment vis-à-vis de ces nucléophiles, et même les halogénures secondaires peuvent donner lieu à la formation de produits autres que ceux résultant de la substitution.

Tableau 6-3 Divers exemples de substitution nucléophile

Numéro de la réaction	Substrat		Nucléophile		Produit		Groupe sortant
1.	$CH_3\ddot{Cl}:$ **Chlorométhane**	+	$H\ddot{O}:^-$	$\longrightarrow$	$CH_3\ddot{O}H$ **Méthanol**	+	$:\ddot{Cl}:^-$
2.	$CH_3CH_2\ddot{I}:$ **Iodoéthane**	+	$CH_3\ddot{O}:^-$	$\longrightarrow$	$CH_3CH_2\ddot{O}CH_3$ **Méthoxyéthane**	+	$:\ddot{I}:^-$
3.	$CH_3\underset{\displaystyle :\ddot{Br}:}{\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle |}{C}}}}CH_2CH_3$ **2-Bromobutane**	+	$:\ddot{I}:^-$	$\longrightarrow$	$CH_3\underset{\displaystyle :\ddot{I}:}{\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle |}{C}}}}CH_2CH_3$ **2-Iodobutane**	+	$:\ddot{Br}:^-$
4.	$CH_3\overset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle |}{C}}CH_2\ddot{I}:$ $\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{}}$ **1-Iodo-2-méthylpropane**	+	$:N\equiv C:^-$	$\longrightarrow$	$CH_3\overset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle |}{C}}CH_2C\equiv N:$ $\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{}}$ **3-Méthylbutanenitrile**	+	$:\ddot{I}:^-$
5.	 **Bromocyclohexane**	+	$CH_3\ddot{S}:^-$	$\longrightarrow$	 **Méthylthiocyclohexane**	+	$:\ddot{Br}:^-$
6.	$CH_3CH_2\ddot{I}:$ **Iodoéthane**	+	$:NH_3$	$\longrightarrow$	$CH_3CH_2\overset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle +}{N}}}H$ $\underset{\displaystyle H}{\overset{\displaystyle |}{}}$ **Iodure d'éthylammonium**	+	$:\ddot{I}:^-$
7.	$CH_3\ddot{Br}:$ **Bromométhane**	+	$:P(CH_3)_3$	$\longrightarrow$	$CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle +}{P}}}CH_3$ $\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{}}$ **Bromure de tétraméthylphosphonium**	+	$:\ddot{Br}:^-$

Note : Pour rappel, les nucléophiles sont en rouge, les électrophiles en bleu et les groupes sortants en vert.
Les nucléophiles anioniques fournissent des produits neutres (réactions 1 à 5). Les nucléophiles neutres fournissent des sels en guise de produits (réactions 6 et 7).

Ceci fera l'objet du chapitre 7. Les substitutions nucléophiles « les plus nettes » se réalisent avec, pour substrat, des halogénoalcanes primaires et des halogénures de méthyle.

Examinons ces transformations de manière plus détaillée. Dans la réaction 1, un ion hydroxyde, issu typiquement d'hydroxyde de sodium ou de potassium, déplace le chlorure du chlorométhane, ce qui engendre le méthanol. Ceci constitue une méthode générale de synthèse en vue de transformer un halogénoalcane primaire en un alcool.

La réaction 2 constitue une variante de la réaction précédente. L'ion méthoxyde réagit avec l'iodoéthane pour donner le méthoxyéthane : il s'agit là d'un exemple de la synthèse d'un éther (paragraphe 9.6).

Dans la réaction 1 de même que dans la réaction 2, l'espèce qui attaque l'halogénoalcane contient un oxygène anionique qui joue le rôle du nucléophile. La réaction 3 montre qu'un ion halogénure peut fonctionner non seulement comme groupe sortant mais également comme nucléophile.

La réaction 4 fait intervenir un nucléophile carboné, l'ion cyanure (souvent fourni sous forme de cyanure de sodium, Na^+CN^-), et permet de former une nouvelle liaison carbone-carbone, ce qui constitue un moyen important d'allonger la chaîne carbonée.

La réaction 5 représente l'analogue soufré de la réaction 2, ce qui démontre que les nucléophiles situés dans la même colonne du tableau périodique réagissent de façon similaire et engendrent des produits analogues. Cette conclusion est également corroborée par les réactions 6 et 7. Toutefois, ces deux réactions font intervenir des nucléophiles *neutres,* de sorte que l'expulsion du groupe sortant, chargé négativement, provoque l'apparition d'une espèce cationique, à savoir un sel d'ammonium ou de phosphonium.

Tous les nucléophiles présentés dans le tableau 6.3 sont très réactifs, mais pas toujours pour les mêmes raisons. Certains réagissent parce que ce sont des bases fortes (HO^-, CH_3O^-). D'autres, qui sont des bases faibles (I^-), doivent leur nucléophilie à d'autres caractéristiques. On aura remarqué que, dans chaque exemple, le groupe sortant est un ion halogénure. Les halogénures sont particuliers en ce sens qu'ils peuvent aussi bien servir de groupes sortants que de nucléophiles (ce qui fait que la réaction 3 est réversible). Par contre, ceci n'est pas vrai, pour certains des autres nucléophiles du tableau 6.3 (en particulier les bases fortes); les équilibres de leurs réactions sont fortement déplacés dans le sens indiqué. Ces sujets seront traités dans les paragraphes 6.7 et 6.8, de même que les facteurs qui affectent la réversibilité des réactions de substitution. Mais examinons tout d'abord le mécanisme de la substitution nucléophile.

Exercice 6-1

Quels sont les produits de substitution qui résulteront de la réaction du 1-bromobutane avec : **(a)** $:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{I}}:^-$; **(b)** $CH_3CH_2:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}:^-$; **(c)** N_3^-; **(d)** $:As(CH_3)_3$; **(e)** $(CH_3)_2\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Se}}$?

Exercice 6-2

Mise en pratique des concepts : la planification d'une synthèse

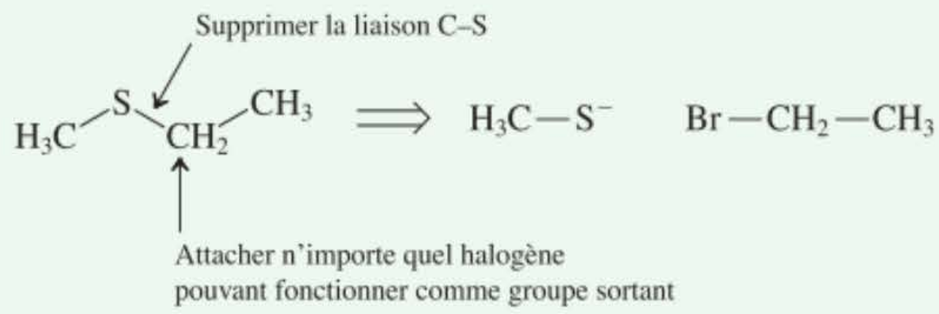
Proposer des réactifs à mettre en œuvre pour préparer (synthétiser) $CH_3SCH_2CH_3$

Stratégie

La question n'impose aucune méthode particulière pour préparer cette molécule, mais il semble logique de faire appel à une réaction qui vient juste d'être décrite, en l'occurrence une substitution nucléophile. Un procédé fort utile pour concevoir des synthèses consiste à raisonner *à rebours* à partir de la structure de la molécule ciblée, ce qu'on appelle l'**analyse rétrosynthétique**. Nous présenterons ce concept ici et nous y reviendrons dans le paragraphe 8.9. Commençons par reformuler la question « quelles substances devraient être ajoutées pour réagir selon une substitution nucléophile et fournir le produit voulu ? ». Pour ce faire, il faut écrire de manière détaillée la structure du produit à obtenir, de manière à visualiser clairement les liaisons que celui-ci contient et à identifier comment il pourrait se former à la suite d'une substitution nucléophile.

Solution

• On prend l'exemple 5 du tableau 6.3 comme modèle d'une réaction qui fournit un composé soufré doté de deux liaisons C–S. On peut donc imaginer une voie pratiquement identique, encore que l'énoncé ne nous ait rien dit quant à la nature de l'halogénure (le groupe sortant) qui devra être chassé par le nucléophile soufré. On a donc le choix entre n'importe quel halogène possible, à savoir, un chlorure, un bromure ou un iodure :



• À nouveau, on termine en écrivant la voie réactionnelle *dans le sens de la synthèse* voulue, c'est-à-dire en montrant à partir de quels réactifs celle-ci est réalisable :

$$CH_3\ddot{\underset{\cdot\cdot}{S}}:^- + CH_3CH_2\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Br}}: \longrightarrow CH_3\ddot{\underset{\cdot\cdot}{S}}CH_2CH_3 + :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Br}}:^-$$

• Il est à noter qu'on aurait tout aussi bien pu analyser le problème à rebours en supprimant la liaison unissant le soufre au carbone méthylique plutôt qu'au carbone éthylique. Ceci nous amène à formuler une deuxième méthode de préparation, tout aussi correcte :

$$CH_3\ddot{\underset{\cdot\cdot}{I}}: + {}^-:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{S}}CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3\ddot{\underset{\cdot\cdot}{S}}CH_2CH_3 + :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{I}}:^-$$

Comme précédemment, le choix de l'halogène qui servira de groupe sortant est arbitraire (du moins sur papier).

Exercice 6-3

Essayez par vous-même

Proposez des réactifs à mettre en œuvre pour préparer $(CH_3)_4N^+I^-$. (**Indication :** rechercher, dans le tableau 6.3, une réaction qui aboutit à un produit similaire.)

En résumé, la substitution nucléophile constitue une réaction générale très classique des halogénoalcanes primaires et secondaires. L'halogénure fonctionne en tant que groupe sortant, et il existe une variété de types d'atomes nucléophiles qui peuvent entrer en réaction.

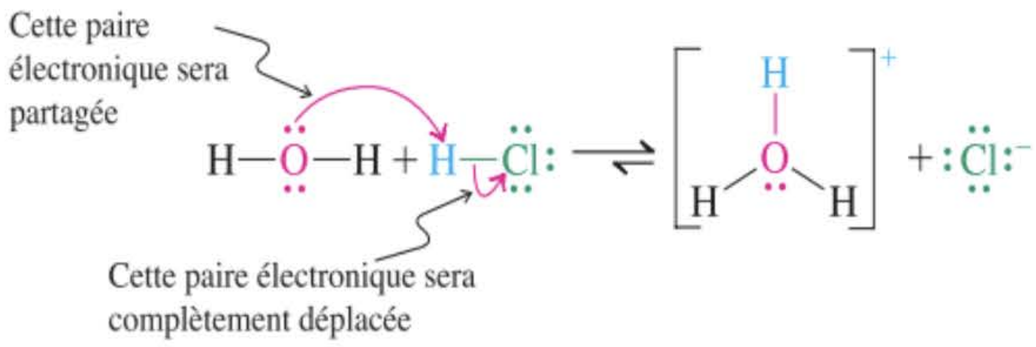
6-3 Mécanismes réactionnels faisant intervenir des groupes fonctionnels polaires : l'emploi de flèches indiquant le mouvement des électrons

Lors de l'examen de l'halogénation radicalaire (chapitre 3), on a pu constater que la connaissance de son mécanisme aidait à expliquer les caractéristiques expérimentales du processus en question. Il en va de même dans le cas de la substitution nucléophile ainsi, en fait, que pour chaque réaction chimique qui sera présentée. La substitution nucléophile est un exemple de réaction polaire : elle implique des espèces chargées et des liaisons polarisées. On se rappellera (chapitre 2) qu'une bonne compréhension de l'électrostatique est indispensable si l'on veut saisir correctement la manière dont de tels processus se déroulent. Des charges de signe opposé s'attirent – les nucléophiles sont attirés par les électrophiles – et ce principe nous procure la base qui sous-tend les mécanismes des réactions organiques polaires. Dans ce paragraphe, nous allons étendre le concept de *flux électronique* qui avait déjà été présenté dans le contexte des réactions acide-base et nous apprendrons les méthodes conventionnelles qui permettent d'illustrer les mécanismes des réactions polaires à l'aide d'*électrons en mouvement* se déplaçant des endroits riches en électrons vers ceux qui sont pauvres en électrons.

Des flèches incurvées pour décrire le mouvement des électrons

Comme cela a été dit dans le paragraphe 2.2, les processus acido-basiques impliquent un déplacement d'électrons. Examinons brièvement, selon le concept de Brønsted-Lowry, le don d'un proton par un acide tel que HCl à une molécule d'eau de la solution aqueuse :

Description, à l'aide de flèches incurvées, d'une réaction acide-base au sens de Brønsted-Lowry



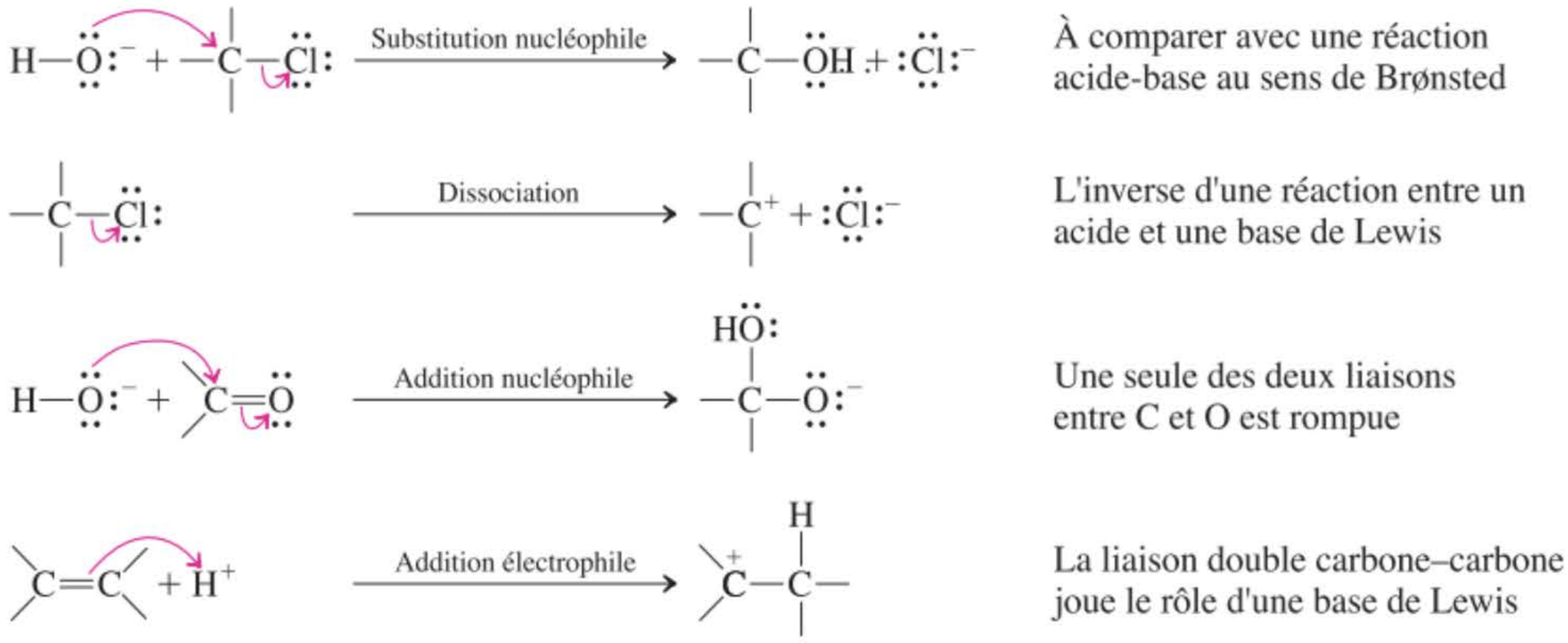
On remarquera que la flèche qui part de la paire électronique de l'oxygène et qui aboutit à l'hydrogène du HCl ne signifie *pas* que ladite paire électronique quitte complètement l'oxygène ; elle devient tout simplement une paire qui est *partagée* entre cet atome d'oxygène et l'atome vers lequel la flèche pointe. Par contre, cependant, la flèche dont l'origine est sur la liaison H–Cl et qui pointe vers l'atome de chlore signifie *bel et bien* qu'il y a rupture de la liaison ; cette paire électronique-là en vient à se séparer de l'hydrogène et finit par aboutir entièrement sur l'ion chlorure.

Exercice 6-4

Décrire le mouvement des électrons à l'aide de flèches incurvées pour chacune des réactions acide-base suivantes. **(a)** Ion hydrogène + ion hydroxyde ; **(b)** ion fluorure + trifluorure de bore, BF_3 ; **(c)** ammoniac + chlorure d'hydrogène ; **(d)** sulfure d'hydrogène, H_2S, + méthoxyde de sodium, $NaOCH_3$; **(e)** ion diméthyloxonium, $(CH_3)_2OH^+$, + eau ; **(f)** l'auto-ionisation de l'eau aboutissant à l'ion hydronium et à l'ion hydroxyde.

Les mécanismes réactionnels en chimie organique sont, eux aussi, décrits à l'aide de flèches incurvées indiquant le mouvement des électrons. Nous avons déjà signalé l'étroite analogie qui existe entre les réactions acido-basiques et celles où interviennent des électrophiles et des nucléophiles organiques (paragraphe 2.2). Les flèches incurvées montrent comment la substitution nucléophile se déroule : une paire électronique libre portée par un nucléophile est convertie en une nouvelle liaison avec un carbone électrophile, ce qui a pour effet de « repousser » une paire liante d'électrons à l'écart de ce carbone, bref de provoquer l'éjection d'un groupe sortant. En fait, une substitution nucléophile n'est qu'un cas parmi d'autres où l'emploi de flèches incurvées sert à décrire des mécanismes d'interactions entre des électrophiles et des nucléophiles. Divers autres exemples sont décrits ci-après.

Divers types de mécanismes représentés à l'aide de flèches incurvées



Dans chaque cas, les flèches incurvées partent, soit d'une paire électronique libre d'un atome, soit du centre d'une liaison. Une flèche incurvée ne part *jamais* d'atomes déficients en électrons, comme par exemple de H^+ (dernière équation) : le mouvement d'un proton est décrit par une flèche qui pointe *à partir d'une source d'électrons* (paire libre ou liaison) *et qui se dirige vers ledit proton*. Il est possible que ceci semble quelque peu déroutant au début, mais il s'agit ici d'un aspect très important du formalisme lié à l'usage des flèches incurvées. Ces flèches incurvées représentent des mouvements d'électrons et pas d'atomes.

Le premier, de même que le troisième exemple, illustrent une propriété caractéristique du mouvement électronique : si une paire d'électrons se dirige vers un atome, celui-ci doit disposer d'une « place pour héberger ladite paire électronique » comme on dit. Dans le cas d'une substitution nucléophile, l'atome de carbone d'un halogénoalcane est pourvu au départ d'une couche externe tout à fait remplie ; une autre paire d'électrons ne peut donc pas s'y adjoindre sans que ne soit éjectée la paire électronique qui relie le carbone à l'halogène. On peut considérer que les deux paires électroniques « se meuvent » de manière synchrone : au moment où une paire aboutit à l'atome de carbone à couche remplie, l'autre s'en va, évitant ainsi de violer la règle de l'octet. Lorsque vous emploierez la méthode des flèches incurvées pour décrire des mouvements d'électrons, *il est absolument essentiel de garder à l'esprit les règles propres à l'écriture des structures de Lewis*. L'emploi correct de flèches indiquant les mouvements d'électrons aide à cet égard à écrire des structures correctes car les électrons sont bien orientés vers leurs destinations respectives.

Il existe bien sûr d'autres types de réactions mais finalement *pas tant que cela*. L'une des conséquences les plus fructueuses de l'étude de la chimie organique sous l'angle de ses mécanismes est la manière dont cette approche éclaire les similitudes entre les divers types de réactions polaires même si les atomes et les liaisons ne sont pas toujours les mêmes.

Exercice 6-5

Identifier les sites électrophiles et nucléophiles dans les quatre mécanismes présentés ci-avant pour illustrer les représentations à l'aide de flèches incurvées.

Exercice 6-6

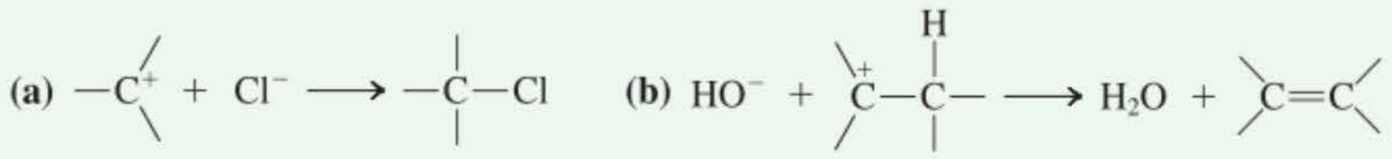
Représenter de manière détaillée les équations correspondant aux réactions de l'exercice 6.2, c'est-à-dire en indiquant les mouvements d'électrons à l'aide de flèches incurvées.

Exercice 6-7

Réécrire chaque réaction du tableau 6.3, en y ajoutant des flèches incurvées représentant le mouvement des électrons.

Exercice 6-8

Imaginer une description à l'aide de flèches incurvées, du mouvement des électrons lors des réactions suivantes, lesquelles seront examinées en détail dans ce chapitre-ci ainsi que dans le chapitre suivant.



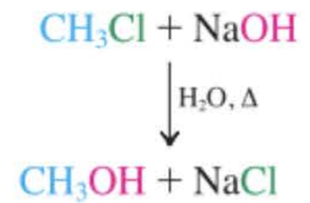
En résumé, il est possible de décrire le mouvement des paires électroniques au cours des mécanismes réactionnels à l'aide de flèches incurvées. Les électrons se déplacent des atomes nucléophiles (c'est-à-dire basiques au sens de Lewis) vers des sites électrophiles (c'est-à-dire acides au sens de Lewis). Si une paire d'électrons s'approche d'un atome dont la couche électronique est déjà remplie, une paire d'électrons doit nécessairement être éjectée de cet atome de manière à ne pas dépasser la capacité maximale de ses orbitales de valence.

6-4 Une première approche du mécanisme de la substitution nucléophile : études cinétiques

MÉCANISME

De nombreuses questions peuvent dès à présent être soulevées. Quels sont les paramètres cinétiques de la substitution nucléophile ? Comment, par ailleurs, une telle information nous aidera-t-elle à déterminer le mécanisme sous-jacent ? Que se passe-t-il avec les halogénoalcanes optiquement actifs ? Peut-on prévoir les vitesses relatives de substitution ? Ces questions vont être traitées l'une après l'autre dans le restant de ce chapitre.

Lorsqu'un mélange de chlorométhane et d'hydroxyde de sodium, en phase aqueuse, est chauffé [l'action de chauffer est indiquée par la lettre grecque *delta* majuscule, Δ, à droite de la flèche (cf. équation dans la marge)], on assiste finalement à la production, avec un rendement élevé, de méthanol et de chlorure de sodium. Cependant, ceci ne nous fournit aucun renseignement *quant à la manière* selon laquelle les réactifs sont transformés en produits. De quelles méthodes expérimentales dispose-t-on pour répondre à cette question ?



"Δ" signifie que l'on chauffe le mélange réactionnel.

L'une des techniques les plus performantes que les chimistes mettent à profit est la mesure de la *cinétique* d'une réaction (paragraphe 2.1). En comparant les vitesses de formation des produits avec, au départ, diverses concentrations différentes des réactifs, il est possible d'établir la **loi de vitesse** d'un processus chimique. Examinons ce qu'une telle expérience nous apprend au sujet de la réaction du chlorométhane avec de l'hydroxyde de sodium.

La réaction du chlorométhane avec l'hydroxyde de sodium est bimoléculaire

Pour mesurer les vitesses des réactions, on peut suivre soit la disparition de l'un des réactifs, soit l'apparition de l'un des produits. Lorsqu'on applique cette méthode à la réaction du chlorométhane avec l'hydroxyde de sodium, on constate que la vitesse dépend des concentrations initiales de *chacun des deux* réactifs. Ainsi, par exemple, le fait de doubler la concentration en hydroxyde multiplie par deux la vitesse à laquelle la réaction se déroule. De même, pour une concentration donnée en hydroxyde, le fait de doubler la concentration du chlorométhane multiplie à nouveau la vitesse par deux. Si on double les concentrations des deux réactifs, la vitesse de la réaction est, cette fois, accrue par un facteur 4. Ces résultats corroborent une réaction d'*ordre deux* (paragraphe 2.1), laquelle est régie par l'équation de vitesse suivante :

$$\text{Vitesse} = k[CH_3Cl][HO^-] \text{ en mol } l^{-1}\ s^{-1}$$

Tous les exemples repris dans le tableau 6.3 donnent lieu à une telle cinétique d'ordre deux. Leurs vitesses de réaction sont directement proportionnelles à la concentration tant du substrat que du nucléophile.

Exercice 6-9

Mise en pratique des concepts : concentrations et vitesses

Une solution méthanolique 0,01M en azoture de sodium ($Na^+N_3^-$) et 0,01M en iodométhane soumise à des mesures cinétiques à 0°C révèle que la vitesse de production des ions iodure s'élève à $3{,}0 \times 10^{-10}$ mol l^{-1} s^{-1}. Écrire la formule du produit organique qui émergera de cette réaction et calculer la constante de vitesse k de celle-ci. Quelle serait la vitesse d'apparition de I^- pour la concentration initiale de réactifs que voici : $[NaN_3] = 0{,}02M$ et $[CH_3I] = 0{,}01M$?

Stratégie

Écrire l'équation décrivant cette réaction en identifiant un exemple analogue dans le tableau 6.3. Puis déterminer k en résolvant l'équation de vitesse d'après les données fournies.

Solution

• L'exemple 1 du tableau 6.3 est le modèle voulu. Le nucléophile est de l'azoture plutôt que de l'hydroxyde et le substrat est de l'iodométhane plutôt que du chlorométhane. Bref,

$$CH_3I + Na^+N_3^- \longrightarrow CH_3N_3 + Na^+I^-$$

• La vitesse d'apparition de I^- est la même que la vitesse d'apparition du produit organique et que celle de la disparition des deux réactifs. Il reste ensuite à résoudre l'équation en fonction de k :

$$3{,}0 \times 10^{-10} \text{ mol } l^{-1} \text{ s}^{-1} = k\ (10^{-2} \text{ mol } l^{-1})\ (10^{-2} \text{ mol } l^{-1})$$
$$k = 3{,}0 \times 10^{-6}\ l \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$$

• À présent, on se sert de la valeur de k pour calculer la nouvelle vitesse de la réaction, compte tenu du nouvel ensemble de concentrations initiales.

$$\text{Nouvelle vitesse} = (3{,}0 \times 10^{-6}\ l \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1})\ (2 \times 10^{-2} \text{ mol } l^{-1})\ (10^{-2} \text{ mol } l^{-1})$$
$$= 6{,}0 \times 10^{-10} \text{ mol } l^{-1} \text{ s}^{-1}$$

(**Indication :** pour faire vite dans des problèmes tels que celui-ci, il suffit tout simplement de multiplier la vitesse originale par le facteur selon lequel la concentration a changé. **Attention :** ne prendre en considération que les modifications de concentrations des substances *qui apparaissent dans l'équation de vitesse.*

Exercice 6-10

Essayez par vous-même

Quelle sera la vitesse d'apparition de I^- dans la réaction de l'exercice 6.9 pour les concentrations initiales suivantes de réactifs ? **(a)** $[NaN_3] = 0{,}03M$ et $[CH_3I] = 0{,}01M$; **(b)** $[NaN_3] = 0{,}02M$ et $[CH_3I] = 0{,}02M$; **(c)** $[NaN_3] = 0{,}03M$ et $[CH_3I] = 0{,}03M$.

Quelle sorte de mécanisme pourrait-il être compatible avec une loi de vitesse d'ordre deux ? Le plus simple est celui au cours duquel les deux réactifs interagissent en une seule étape. Un tel processus est qualifié de **bimoléculaire** et le terme général qui s'applique aux réactions de substitution de ce type est **substitution nucléophile bimoléculaire,** dont le sigle est $\mathbf{S_N2}$ (où S veut dire substitution, N nucléophile et 2 bimoléculaire).

La substitution nucléophile bimoléculaire est un processus concerté ne faisant intervenir qu'une seule étape

La substitution nucléophile bimoléculaire est un processus impliquant une étape unique : le nucléophile attaque l'halogénoalcane et il y a éjection concomitante du groupe sortant. La formation de la nouvelle liaison a lieu *en même temps* que la rupture de celle qui retient le groupe sortant. Étant donné que ces deux événements se réalisent « de concert », on dit d'un tel processus qu'il s'agit d'une réaction **concertée.**

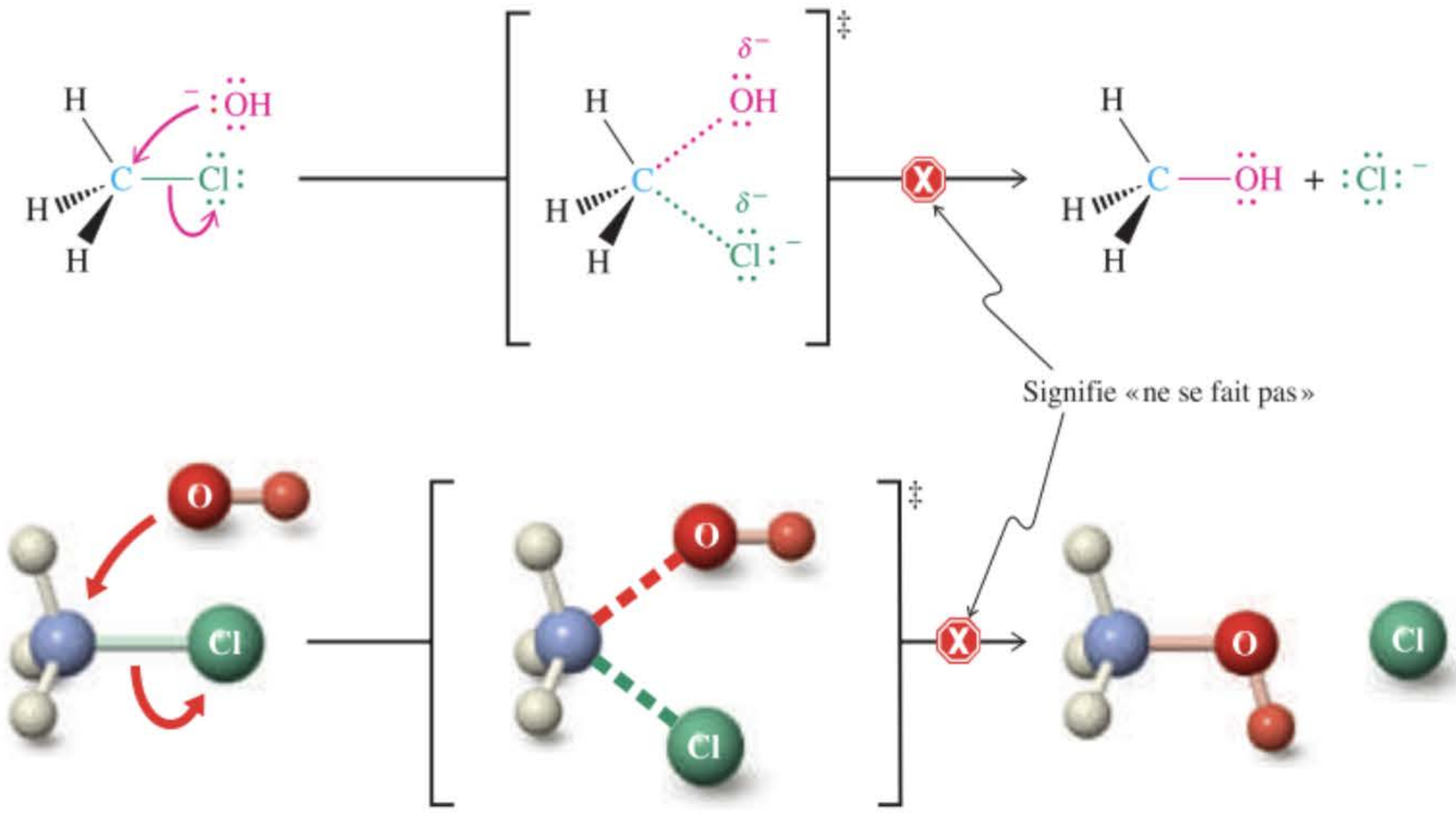
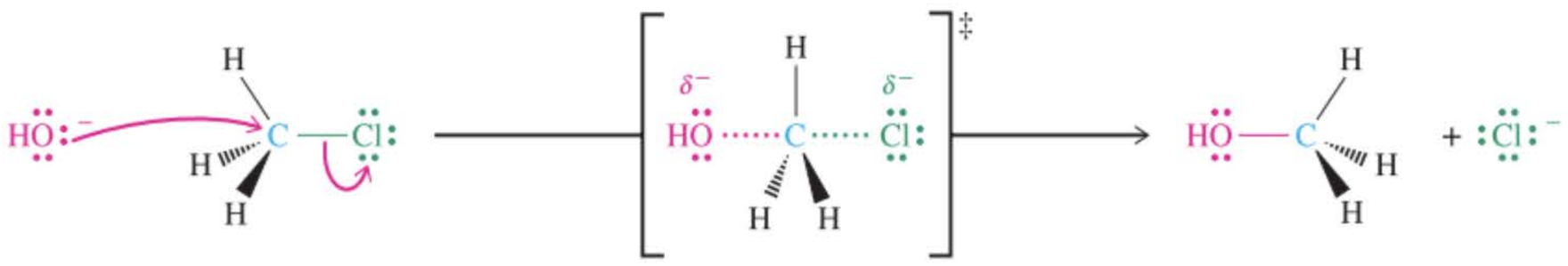


Figure 6-2 Substitution nucléophile frontale hypothétique (n'ayant pas lieu). L'état de transition (hypothétique) se trouve entre des crochets et est affublé du symbole ‡.

Le symbole ‡ indique qu'il s'agit d'un état de transition, dont la durée de vie est très courte et qui ne peut pas être isolé (cf. paragraphes 2.1 et 3.4).

On peut envisager deux situations extrêmes du point de vue stéréochimique pour de telles substitutions concertées. Soit le nucléophile s'approche du substrat du côté du groupe sortant et il y a échange de ces deux groupes. Ce mécanisme est appelé une **substitution frontale** (figure 6.2). D'autre part, on peut envisager une **substitution dorsale,** lors de laquelle le nucléophile s'approche du carbone par le côté opposé à celui du groupe sortant (figure 6.3). Dans ces deux équations, une paire électronique appartenant à l'oxygène négatif de l'hydroxyde se dirige vers le carbone, créant ainsi la liaison C–O, tandis que celle de la liaison C–Cl se déplace vers le chlore, aboutissant ainsi à l'expulsion de l'halogène sous forme de $:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{Cl}}}:^-$. Dans l'un comme dans l'autre état de transition, la charge négative est dispersée à la fois sur l'atome d'oxygène et sur l'atome de chlore.

On se doit de faire remarquer que la formation de l'état de transition n'est *pas* une étape séparée. L'état de transition décrit uniquement la disposition géométrique des espèces réagissantes lorsqu'elles en sont au *point d'énergie maximale* dudit processus *à une étape* (paragraphe 2.1).



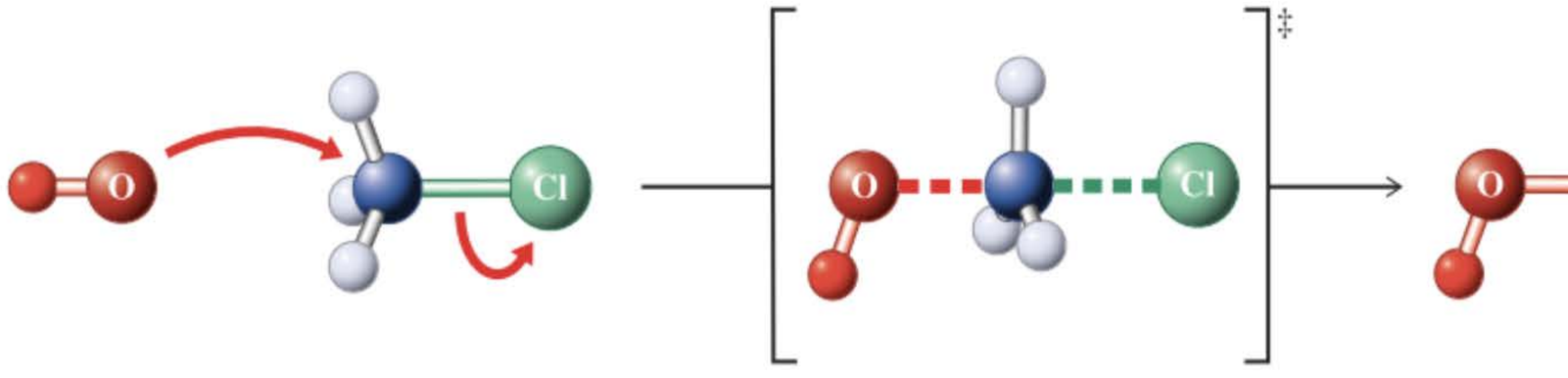


Figure 6-3 Substitution nucléophile dorsale. L'attaque se fait par le côté *opposé* au groupe sortant. La nature concertée de la formation de la liaison (à OH) et de la rupture de la liaison (avec le Cl) est indiquée par des lignes discontinues, lesquelles impliquent la liaison partielle de O et de Cl au carbone dans l'état de transition.

Exercice 6-11

Représenter schématiquement les mécanismes hypothétiques de substitution frontale et dorsale dans le cas de la réaction S_N2 de l'iodure de sodium avec le 2-bromobutane (tableau 6.3). Faire intervenir des flèches comme dans les figures 6.2 et 6.3 pour indiquer le mouvement des paires d'électrons.

En résumé, la réaction du chlorométhane avec de l'hydroxyde aboutissant à du méthanol et du chlorure, de même que les transformations apparentées de divers nucléophiles avec des halogénoalcanes, sont des exemples d'un processus bimoléculaire qu'on appelle une réaction S_N2. Deux mécanismes en une seule étape peuvent être suggérés pour une telle réaction : une attaque frontale ou une attaque dorsale. Ces deux mécanismes sont concertés, ce qui corrobore la cinétique d'ordre deux telle qu'on l'observe expérimentalement. Peut-on déterminer quel est le mécanisme réellement suivi ? Pour répondre à cette question, il nous faut revenir à un sujet dont il a déjà été question de manière détaillée auparavant : la stéréochimie.

6-5 Attaque frontale ou dorsale ? La stéréochimie de la réaction S_N2

MÉCANISME

Lorsqu'on compare les structures qui apparaissent dans les figures 6.2 et 6.3 et qu'on examine la disposition spatiale de leurs atomes constitutifs, on remarque immédiatement que dans la première transformation les trois hydrogènes restent en place à gauche du carbone, tandis que dans la seconde ils se sont « déplacés » vers la droite. En fait, les deux méthanols sont représentés dans ces deux schémas comme un objet vis-à-vis de son image spéculaire. Bien sûr, dans cet exemple, les deux molécules sont superposables et ne peuvent donc être distinguées l'une de l'autre, étant donné qu'il s'agit d'une molécule achirale. La situation change totalement si on fait réagir un halogénoalcane chiral dans lequel le carbone électrophile est un stéréocentre.

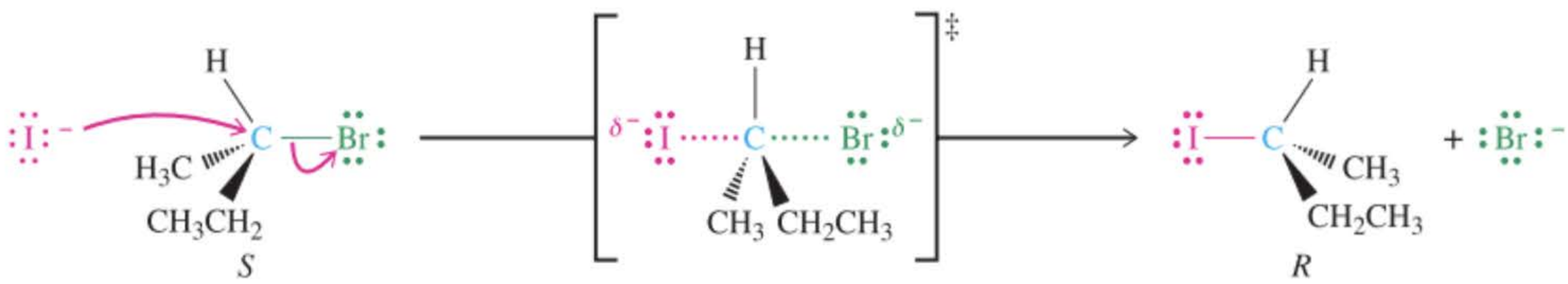
La réaction S_N2 est stéréospécifique

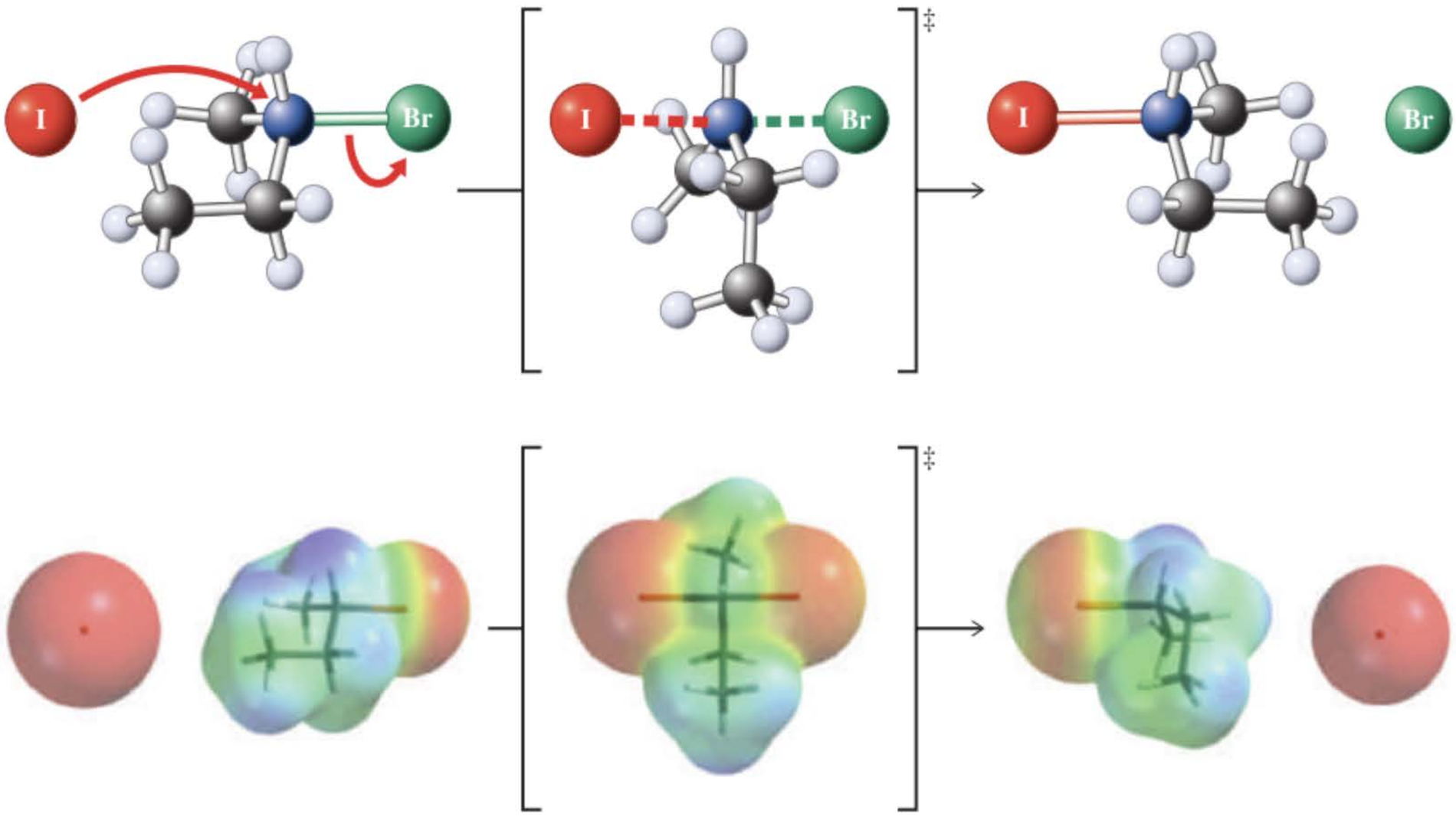
Considérons la réaction du (*S*)-2-bromobutane avec un ion iodure. Une substitution frontale aboutirait à du 2-iodobutane présentant la *même* configuration (*S*) que celle du produit de départ : une substitution dorsale fournirait par contre un produit caractérisé par une configuration *inverse.*

Qu'observe-t-on en réalité ? On constate que le (*S*)-2-bromobutane engendre du (*R*)-2-iodobutane lorsqu'il est traité par de l'iodure : *cette réaction de même que toutes les réactions S_N2 se déroulent avec* **inversion de configuration.** Une réaction lors de laquelle un stéréo-isomère bien défini d'un substrat est converti en un autre stéréo-isomère unique d'un produit est qualifiée de **stéréospécifique.** La réaction S_N2 est dès lors un processus stéréospécifique impliquant une substitution par voie dorsale aboutissant à une inversion de configuration au niveau du site réactionnel.

Dans les trois équations qui suivent, la progression de la réaction du (*S*)-2-bromobutane avec l'ion iodure est présentée à l'aide de gabarits conventionnels, de modèles moléculaires et de profils de potentiels électrostatiques. On peut voir que, dans l'état de transition, la charge négative du nucléophile s'est dispersée en partie sur le groupe sortant. Lorsque la réaction arrive à son terme, le groupe sortant s'éjecte sous forme d'un ion à charge entière. Dans le profil de potentiel électrostatique qui caractérise l'état de transition, cette évolution se reflète par une atténuation de la couleur rouge autour des deux noyaux d'halogène, ce qui contraste avec le rouge plus vif qui caractérise l'ion entrant et l'ion sortant. On aura remarqué que dans les deux schémas réactionnels qui précèdent la version en potentiels électrostatiques, on se sert du code de couleurs propres aux mécanismes, c'est-à-dire que le groupe sortant est en vert et non en rouge. Pour le reste, les couleurs correspondent comme il se doit.

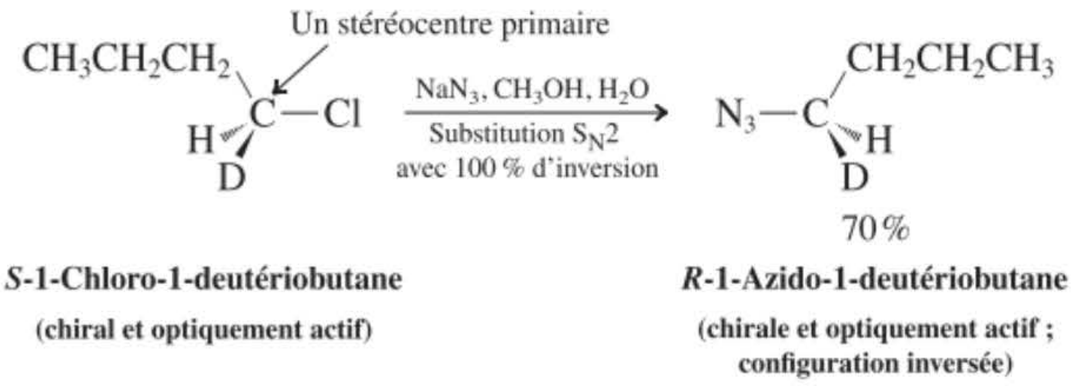
Stéréochimie d'un mécanisme de substitution dorsale lors des réactions S_N2





La stéréochimie de la substitution au niveau d'un carbone primaire est plus difficile à observer directement, parce qu'à un carbone primaire sont attachés deux hydrogènes en plus du groupe sortant : ce n'est donc pas un stéréocentre. Cet obstacle peut être surmonté en remplaçant un des deux atomes d'hydrogène par du deutérium (l'isotope de l'hydrogène dont la masse = 2). On transforme ainsi le carbone primaire en un stéréocentre, c'est-à-dire que ladite molécule devient chirale. Cette stratégie a été mise à profit pour confirmer qu'une substitution S_N2 au niveau d'un atome de carbone primaire se réalise effectivement avec inversion de configuration, comme l'illustre l'exemple ci-dessous.

Stéréochimie d'une substitution S_N2 au niveau d'un atome de carbone primaire



***S*-1-Chloro-1-deutériobutane**
(chiral et optiquement actif)

***R*-1-Azido-1-deutériobutane**
(chirale et optiquement actif ; configuration inversée)

Le nucléophile, à savoir l'ion azoture (N_3^-), provoque une substitution du chlore, par attaque dorsale stéréospécifique, fournissant l'azidoalcane avec une configuration inversée au niveau du carbone chiral.

Exercice 6-12

Écrire les structures des produits qui résulteront des réactions S_N2 suivantes. **(a)** (*R*)-3-Chloroheptane + $Na^{+-}SH$; **(b)** (*S*)-2-bromooctane + $N(CH_3)_3$; **(c)** (3*R*,4*R*)-4-iodo-3-méthyloctane + $K^{+-}SeCH_3$.

Exercice 6-13

Écrire les structures des produits résultant de la réaction de l'ion cyanure, selon un mécanisme S_N2, avec **(a)** le *méso*-2,4-dibromopentane (double réaction S_N2) ; **(b)** le *trans*-1-iodo-4-méthylcyclohexane.



Un ancien Président de États-Unis fait l'expérience d'une inversion de configuration.

L'état de transition de la réaction S_N2 considéré sous l'angle de ses orbitales moléculaires

L'état de transition de la réaction S_N2 peut être décrit en termes d'orbitales moléculaires, comme le montre la figure 6.4. Lorsque le nucléophile s'approche du lobe dorsal de l'orbitale hybride sp^3 dont se sert le carbone pour se lier à l'atome d'halogène, la molécule devient plane dans son état de transition, parce que le carbone se rehybride en sp^2. Lorsque la réaction aboutit aux produits, le mouvement d'inversion s'achève, le carbone retrouve son hybridation sp^3 avec sa configuration tétraédrique, et le groupe sortant est éjecté sous forme d'un anion avec charge complète. La figure 6.5 laisse entrevoir l'évolution du cours de la réaction sous forme d'un diagramme d'énergie potentielle.

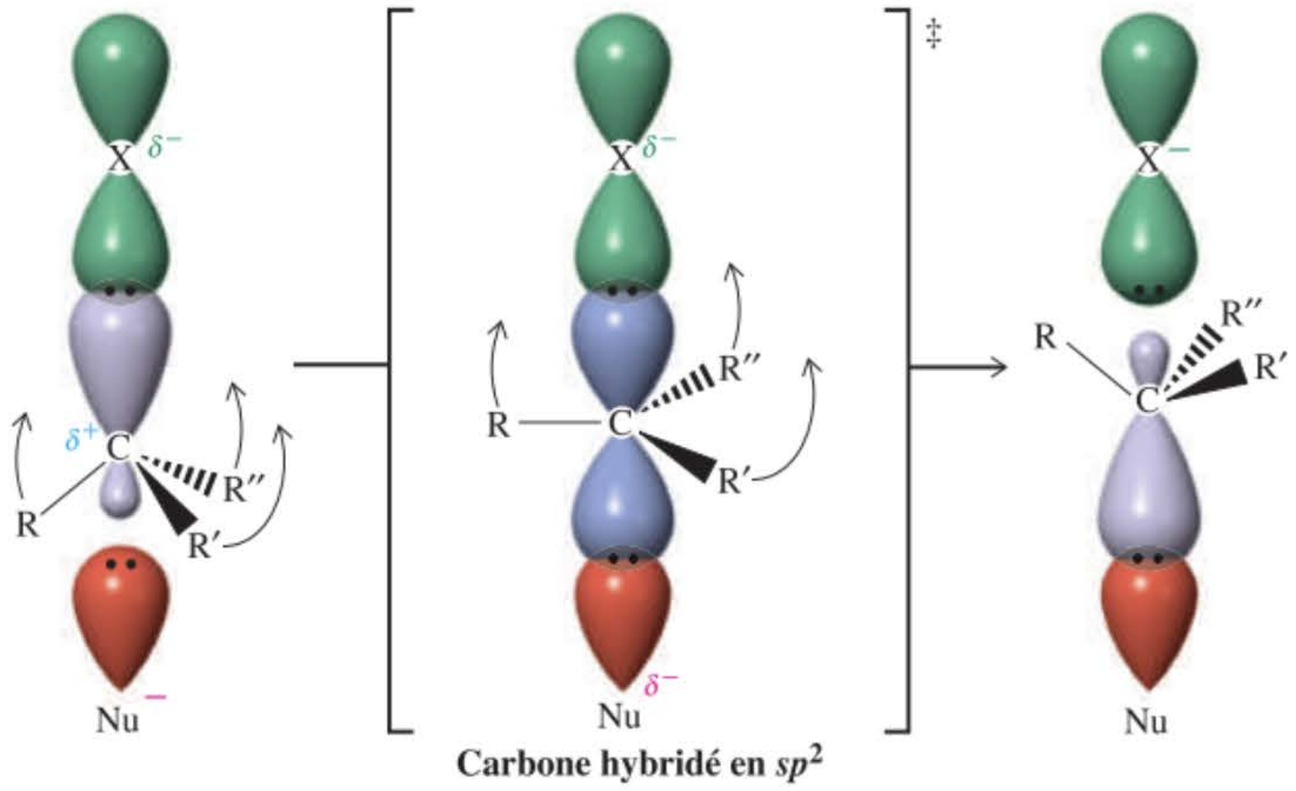


Figure 6-4 Description de la réaction S_N2 avec attaque dorsale en termes d'orbitales moléculaires. Le processus d'inversion fait penser à l'« inversion » d'un parapluie exposé à du vent qui souffle par rafales.

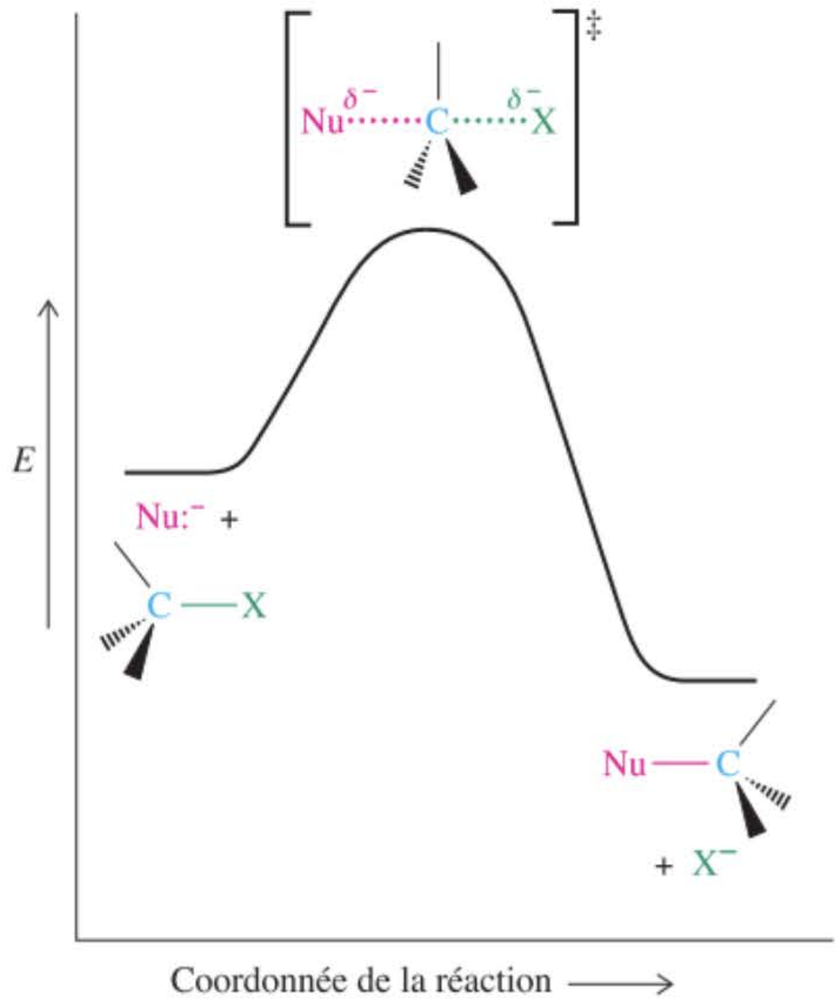


Figure 6-5 Diagramme d'énergie potentielle relatif à une réaction S_N2. Un tel processus implique une étape unique, avec un seul état de transition.

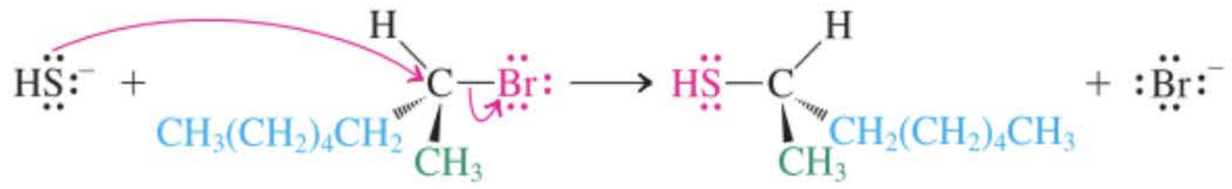
6-6 Conséquences de l'inversion lors des réactions S_N2

Quelles sont les implications de l'inversion de configuration par réaction S_N2 ? Étant donné que la réaction est stéréospécifique, on peut concevoir la mise à profit de réactions de substitution pour synthétiser un stéréo-isomère bien défini.

Il est possible, grâce aux réactions S_N2, de synthétiser un énantiomère bien défini

Considérons la transformation du 2-bromooctane en octane-2-thiol par réaction avec l'ion hydrogénosulfure, HS^-. Si le réactif engagé est le bromure *R* optiquement pur, le seul produit que l'on obtiendra est le thiol *S*, et pas du tout son énantiomère *R*.

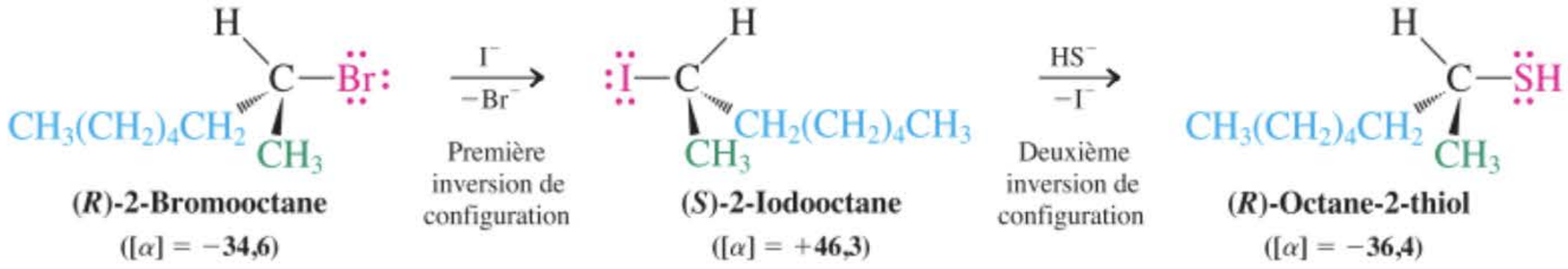
Inversion de la configuration d'un composé optiquement pur par réaction S_N2



(*R*)-2-Bromooctane ($[\alpha] = -34{,}6$) — **(*S*)-Octane-2-thiol** ($[\alpha] = +36{,}4$)

Qu'en est-il, cependant, si on désire transformer le (*R*)-2-bromooctane en du thiol également *R*? Un procédé possible consiste à réaliser *deux* réactions S_N2 en série, chacune des deux réactions provoquant une inversion de configuration au niveau du stéréocentre. Par exemple, une réaction S_N2 avec de l'iodure engendrerait dans un premier temps du (*S*)-2-iodooctane, c'est-à-dire un halogénure de configuration inverse. Dans ce substrat, une substitution subséquente de l'iode par l'ion HS^- fournirait ensuite le thiol *R*. Cette séquence de deux inversions de type S_N2 permet d'obtenir le produit voulu, avec, pour résultat global, une **rétention de configuration**.

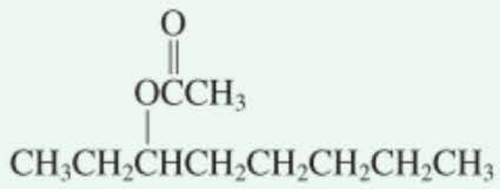
Rétention de configuration par double inversion



(*R*)-2-Bromooctane ($[\alpha] = -34{,}6$) — **(*S*)-2-Iodooctane** ($[\alpha] = +46{,}3$) — **(*R*)-Octane-2-thiol** ($[\alpha] = -36{,}4$)

Exercice 6-14

Comme on l'a vu dans le cas de la carvone (chapitre 5, problème 43), les énantiomères peuvent parfois être distingués d'après leur odeur ou leur goût. L'octan-3-ol et certains de ses dérivés en sont d'autres exemples : les composés dextrogyres se retrouvent dans l'essence de menthe naturelle tandis que leurs pendants lévogyres sont isolés de l'essence de lavande. Montrer comment on pourrait synthétiser des échantillons optiquement purs de chaque énantiomère d'acétate d'oct-3-yle au départ de (*S*)-3-iodooctane. (La transformation d'acétates en alcools sera présentée dans le paragraphe 8.5.)



Acétate d'oct-3-yle

Exercice 6-15

Mise en pratique des concepts : conséquences stéréochimiques d'une substitution S_N2

Lorsqu'on traite du (S)-2-iodooctane par du NaI, on constate que l'activité optique du substrat organique s'annihile. Expliquer.

Stratégie

Si vous écrivez l'équation de cette réaction, vous constaterez quelque chose d'insolite à son propos : cette réaction S_N2 fait intervenir de l'iodure en tant que nucléophile mais aussi en tant que groupe sortant. Dès lors, *de l'iodure substitue de l'iodure*. Ceci est véritablement la clef du problème.

Code des couleurs pour les priorités (cf. paragraphe 5.3) :
Priorité la plus élevée (1) : rouge
Vient ensuite (2) : bleu
Puis (3) : vert
Priorité la plus basse (4) : noir

Solution

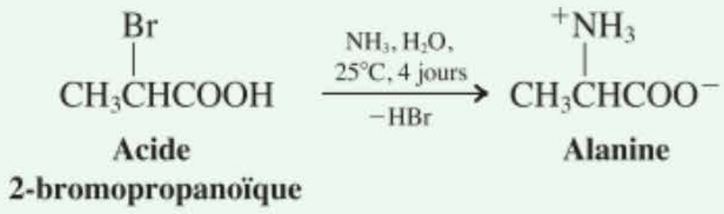
• L'activité optique du composé de départ est due au fait qu'il s'agit d'une substance chirale, en l'occurrence un énantiomère bien défini dont la structure a été présentée ci-avant. On remarquera que le stéréocentre (ou centre chiral) est ici le C-2, à savoir le carbone qui porte l'atome d'iode. Le substrat est en outre un halogénoalcane secondaire et, comme nous l'avons vu dans plusieurs exemples jusqu'ici, il peut subir une réaction S_N2, laquelle implique une attaque par l'arrière et une inversion au niveau du centre concerné. Nous savons également que l'iodure est un bon groupe sortant lors des substitutions S_N2.

• La chose insolite dans ce problème est que cette réaction S_N2 fait intervenir de l'iodure *à la fois* comme groupe entrant et comme groupe sortant. Dès lors, au cours de cette réaction, de l'iodure substitue de l'iodure. Cette transformation se déroule rapidement, puisque, pour rappel, I^- est à la fois un bon nucléophile et un bon nucléofuge. Chaque fois qu'une substitution se produit, le stéréo-isomère impliqué subit une inversion stéréochimique. Étant donné que le processus est rapide, il concernera à plusieurs reprises chacune des molécules de substrat, avec, chaque fois, une inversion de configuration. Ceci aboutira, en définitive, à un mélange aléatoire (c'est-à-dire racémique) des stéréo-isomères (*R*) et (*S*) du composé de départ (et d'arrivée).

Exercice 6-16

Essayez par vous-même

Dans la nature, les acides aminés sont les blocs de construction des peptides et des protéines. Au laboratoire, on peut les synthétiser par substitution S_N2 de l'halogène des acides 2-halogénocarboxyliques en prenant l'ammoniac comme nucléophile, comme l'illustre la conversion de l'acide 2-bromopropanoïque en alanine.

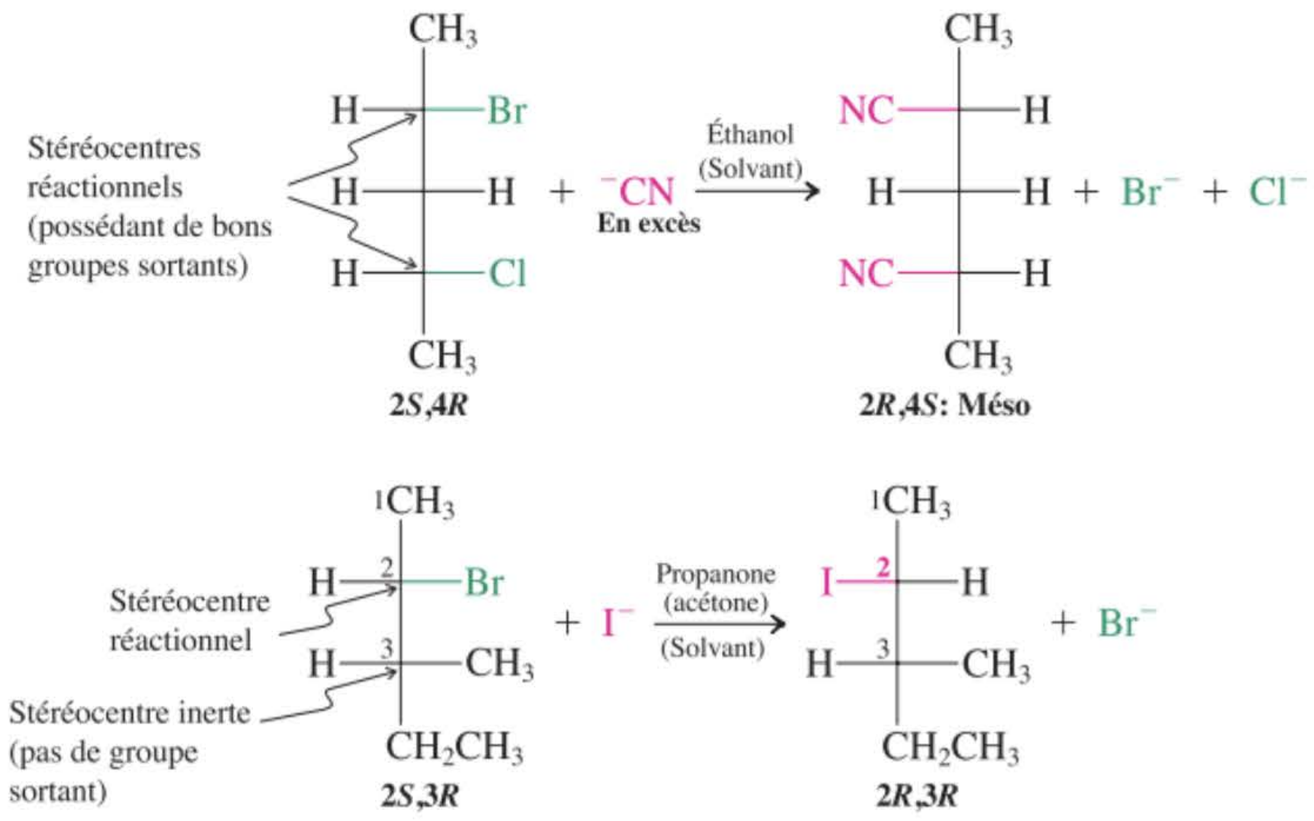


Acide 2-bromopropanoïque — **Alanine**

Dans l'alanine, le stéréocentre, comme celui de la plupart des acides aminés naturels, a la configuration *S*. Dessiner clairement la structure stéréochimique de la *S*-alanine ainsi que de l'énantiomère de l'acide 2-bromopropanoïque qui conduira à la *S*-alanine selon la réaction ci-dessus.

Lorsqu'on fait réagir des substrats qui comportent plus d'un stéréocentre, il y a inversion de configuration *uniquement* au niveau des carbones qui se font attaquer par le nucléophile mis en œuvre. C'est ainsi par exemple que le (2*S*,4*R*)-2-bromo-4-chloropentane donne lieu, en présence d'ions cyanure en excès, à la formation d'un produit méso, ce que l'on voit clairement sur les projections de Fischer ci-après.

Réactions S_N2 de molécules comportant deux stéréocentres

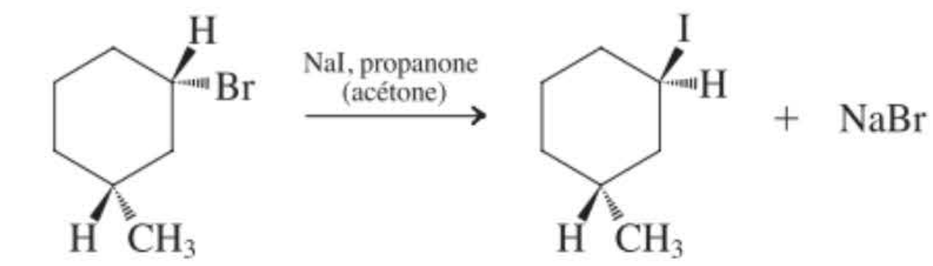


Dans ces équations, l'éthanol et la propanone (nom courant : acétone) sont les *solvants* respectifs des réactions impliquées. Ces solvants sont polaires (paragraphe 1.3) et dissolvent bien les sels (cf. paragraphe 6.8). Dans le deuxième exemple, on remarquera que la réaction qui a lieu au niveau du C-2 n'a aucune influence sur le stéréocentre en C-3.

Exercice 6-17

Pour s'aider à prévoir la stéréochimie, les chimistes organiciens ont en tête l'adage « les diastéréo-isomères engendrent des diastéréo-isomères ». Remplacer, dans chacun des deux exemples présentés ci-avant, le substrat présenté par l'un de ses diastéréo-isomères et écrire le produit qui résultera d'une substitution S_N2 avec le nucléophile indiqué. Les structures qui en résultent sont-elles en accord avec cette « règle » ?

De même, la substitution nucléophile d'un halogénocycloalcane substitué équivaut à changer les relations stéréochimiques entre les substituants. Par exemple dans le cyclohexane disubstitué ci-dessous, la stéréochimie passe du cis au trans.



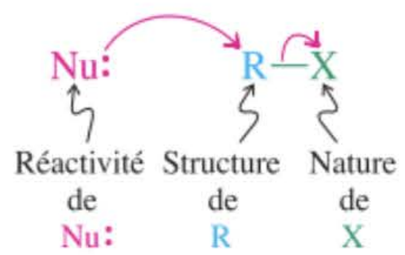
***cis*-1-Bromo-3-méthylcyclohexane** → ***trans*-1-Iodo-3-méthylcyclohexane**

En résumé, l'inversion de configuration, lors d'une réaction S_N2, implique diverses conséquences stéréochimiques. Les substrats optiquement actifs engendrent des produits optiquement actifs, sauf si le nucléophile et le groupe sortant sont les mêmes ou si un composé méso est formé. Pour les systèmes cycliques, les stéréo-isomères cis et trans peuvent être interconvertis.

6-7 Aptitude nucléofuge du groupe sortant et réactivité S_N2

La facilité relative des réactions S_N2 dépend de divers paramètres. Parmi ceux-ci, il faut citer la nature du groupe sortant, la réactivité relative du nucléophile (qui dépend du solvant employé) ainsi que la structure de la partie alkyle du substrat. Il est possible d'obtenir de plus amples informations quant au mécanisme de la réaction en mesurant les vitesses relatives lors de diverses expériences dans lesquelles on fait varier systématiquement chaque paramètre. Commençons par les groupes sortants et en particulier, par les halogènes ; après quoi, nous tenterons de généraliser les résultats obtenus à d'autres groupes qui peuvent également jouer ce rôle. Les paragraphes suivants traiteront du nucléophile, puis de la partie alkyle du substrat.

Quelques variables affectant les réactions S_N2



L'aptitude nucléofuge du groupe sortant est une mesure de la facilité de son éjection

En règle générale, une substitution nucléophile n'aura lieu que lorsque le groupe à substituer, X, est suffisamment enclin à s'éjecter, en emportant avec lui la paire d'électrons de la liaison C–X. Y a-t-il des caractéristiques *structurales* qui nous permettraient de prédire, au moins qualitativement, si un groupe sortant est « bon » ou « mauvais » ? On ne sera pas surpris du fait que la facilité relative avec laquelle un groupe puisse être éjecté, ce que l'on appelle l'**aptitude nucléofuge du groupe sortant,** soit en rapport direct avec sa capacité de s'accommoder d'une charge négative. On se rappellera qu'une certaine fraction de charge négative est transférée au groupe sortant dans l'état de transition de la réaction (figure 6.4).

Dans la famille des halogènes, l'aptitude nucléofuge du groupe sortant augmente en descendant du fluor à l'iode, dans le tableau périodique. Ainsi, l'iodure est considéré comme un « bon » groupe sortant ; le fluor, par contre, est un groupe sortant tellement « mauvais » que des réactions S_N2 avec des fluoroalcanes ne sont que rarement observées.

Aptitude nucléofuge du groupe sortant

$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$

La meilleure — La moins bonne

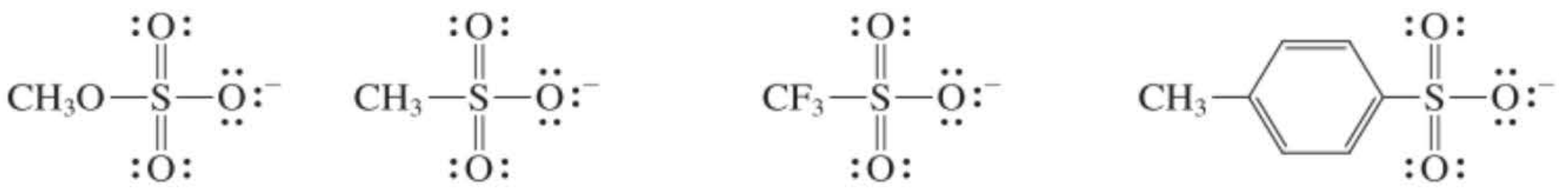
Augmente

Exercice 6-18

Prédire le produit de la réaction du 1-chloro-6-iodohexane avec un équivalent de méthylséléniure de sodium ($Na^{+-}SeCH_3$).

Il n'y a pas que les halogénures qui soient éjectables par des nucléophiles lors des réactions S_N2. Comme autres exemples de bons groupes sortants, il y a des dérivés soufrés du type $ROSO_3^-$ et RSO_3^-, tel l'ion méthylsulfate, $CH_3OSO_3^-$, ainsi que divers ions sulfonate. Ces groupes sortants (alkylsulfates et sulfonates) sont si fréquemment employés que des noms triviaux, tels que mésylate, triflate et tosylate se sont imposés dans la littérature chimique.

Groupes sortants de type sulfate et sulfonate



Ion méthylsulfate | **Ion méthanesulfonate (Ion mésylate)** | **Ion trifluorométhanesulfonate (Ion triflate)** | **Ion-4-méthylbenzènesulfonate (Ion-*p*-toluènesulfonate, ion tosylate)**

Basicité

$I^- < Br^- < Cl^- < F^-$

Plus faible — **Plus forte**

Décroissante

Les bases faibles sont de bons groupes sortants

Existe-t-il une propriété caractéristique qui permette de faire la distinction entre les bons et les mauvais groupes sortants ? Oui : *l'aptitude nucléofuge du groupe sortant est inversement proportionnelle à la force de celui-ci en tant que base.* Les bases faibles sont plus aptes à s'accommoder d'une charge négative et sont les meilleurs groupes sortants. Parmi les halogénures, l'iodure est la base la plus faible et dès lors le meilleur groupe sortant de toute la série. Les sulfates et les sulfonates sont également des bases faibles.

Est-il possible de reconnaître facilement quelles sont les bases faibles ? Plus X^- est faible en tant que base, plus son acide conjugué HX est fort. Dès lors, *les bons groupes sortants sont des bases conjuguées d'acides forts.* Cette règle s'applique aux quatre halogénures : HF est le plus faible des acides conjugués, HCl est plus fort et HBr de même que HI sont encore plus forts. Consulter à ce sujet le tableau 6.4 : divers acides, de force décroissante, y sont répertoriés (avec leurs pK_a) ainsi que leurs bases conjuguées, de force croissante (c'est-à-dire au caractère nucléofuge décroissant).

Tableau 6-4 Force des bases et qualité des groupes sortants

Acides conjugués		Groupes sortants	Acides conjugués		Groupes sortants
Forts	pK_a	*Bons*	*Faibles*	pK_a	*Mauvais*
HI (le plus fort)	−10,0	I^- (le meilleur)	HF	3,2	F^-
HBr	−9,0	Br^-	CH_3CO_2H	4,7	$CH_3CO_2^-$
HCl	−8,0	Cl^-	HCN	9,2	NC^-
H_2SO_4	−3,0	HSO_4^-	CH_3SH	10,0	CH_3S^-
H_3O^+	−1,7	H_2O	CH_3OH	15,5	CH_3O^-
CH_3SO_3H	−1,2	$CH_3SO_3^-$	H_2O	15,7	HO^-
			NH_3	35	H_2N^-
			H_2 (le plus faible)	38	H^- (le plus mauvais)

Acide plus fort ↑ (colonne des acides forts) — Meilleur groupe sortant ↑ (colonne des bons groupes sortants)

Acide plus fort ↑ (colonne des acides faibles) — Meilleur groupe sortant ↑ (colonne des mauvais groupes sortants)

Exercice 6-19

Prédire les acidités relatives dans chacun des groupes suivants. Se reporter si nécessaire au paragraphe 2.2. **(a)** H_2S, H_2Se; **(b)** PH_3, H_2S; **(c)** $HClO_3$, $HClO_2$; **(d)** HBr, H_2Se; **(e)** NH_4^+, H_3O^+. Dans chacun de ces groupes, identifier les bases conjuguées et prédire leurs aptitudes nucléofuges relatives.

Exercice 6-20

Prédire les basicités relatives dans chacun des groupes suivants. **(a)** ^-OH, ^-SH; **(b)** $^-PH_2$, ^-SH; **(c)** I^-, ^-SeH; **(d)** $HOSO_2^-$, $HOSO_3^-$. Prédire les acidités relatives des acides conjugués de chacun de ces groupes.

En résumé, l'aptitude nucléofuge d'un groupe sortant est, grosso modo, proportionnelle à la force de son acide conjugué. Ces deux paramètres dépendent de l'aptitude que présente le groupe sortant à s'accommoder d'une charge négative. Outre les halogénures Cl^-, Br^- et I^-, les sulfates et les sulfonates (par ex. le méthanesulfonate et le 4-méthylbenzènesulfonate) sont de bons groupes sortants. Les bons groupes sortants sont typiquement des bases faibles, lesquelles sont les bases conjuguées d'acides forts. Nous reviendrons sur l'emploi des sulfates et des sulfonates en tant que groupes sortants en synthèse au paragraphe 9.4.

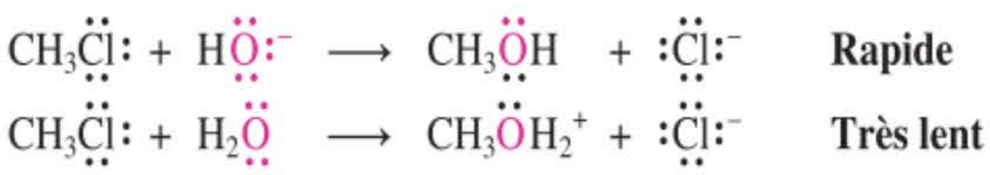
6-8 Influence de la nucléophilie sur la réaction S_N2

Après avoir examiné l'influence du groupe sortant, tournons-nous vers l'examen des nucléophiles. Comment pourrait-on prévoir leur force nucléophile relative, c'est-à-dire leur **nucléophilie**? On va voir que la nucléophilie dépend de divers facteurs: la charge, la basicité, le solvant, la polarisabilité et la nature des substituants. Afin de saisir l'importance relative de ces effets, considérons les résultats d'une série d'expériences comparatives.

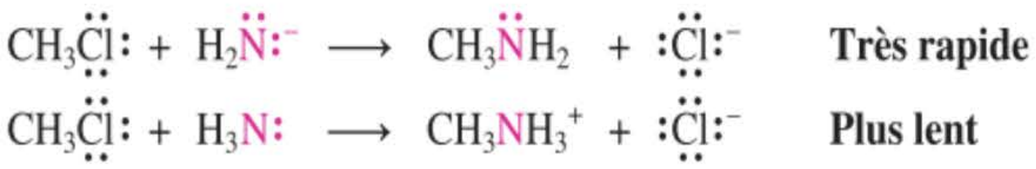
Si la charge négative augmente, la nucléophilie augmente

Pour un même atome nucléophile, le fait qu'il soit chargé ou non joue-t-il un rôle dans la réactivité dudit nucléophile, telle qu'on la mesure par la vitesse de sa réaction S_N2? Les expériences suivantes donnent la réponse à cette question:

Expérience 1



Expérience 2



Conclusion: dans une paire de nucléophiles contenant le même atome réactionnel, l'espèce qui est chargée négativement est le nucléophile le plus puissant. Ou encore, entre une base et son acide conjugué, la base est toujours plus nucléophile. Cette observation est intuitivement très plausible. Comme l'attaque nucléophile se caractérise par la formation d'une liaison avec un centre carboné électrophile, plus l'espèce attaquante sera négative, plus la réaction sera rapide.

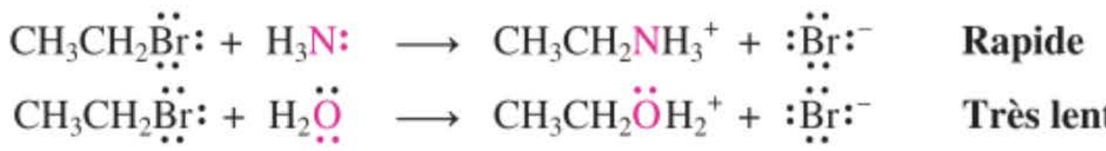
Exercice 6-21

Parmi chacune des paires de nucléophiles suivants, prédire l'espèce la plus réactionnelle: **(a)** HS^- ou H_2S; **(b)** CH_3SH ou CH_3S^-; **(c)** CH_3NH^- ou CH_3NH_2; **(d)** HSe^- ou H_2Se.

Plus l'élément est situé à droite dans le tableau périodique, plus sa nucléophilie est faible

Les expériences 1 et 2 comparaient des paires de nucléophiles contenant le même élément nucléophile (par exemple, l'oxygène dans H_2O par rapport à HO^- et l'azote dans NH_3 par rapport à H_2N^-). Qu'en est-il des nucléophiles dont la structure est similaire mais où les atomes nucléophiles sont différents ? Examinons les éléments le long d'une rangée horizontale du tableau périodique.

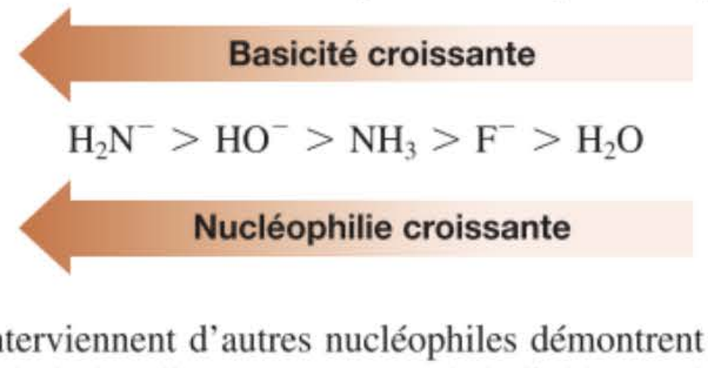
Expérience 3



Expérience 4



Conclusion : la nucléophilie est une fois de plus à mettre en parallèle avec la basicité : l'espèce la plus basique est le nucléophile le plus réactionnel. Dès lors, quand on progresse de gauche à droite dans le tableau périodique, on observe que les éléments présentent un caractère nucléophile décroissant. L'ordre approximatif de réactivité des nucléophiles de la première période est



Des observations où interviennent d'autres nucléophiles démontrent que les profils évolutifs qui émergent des expériences 1 à 4 s'appliquent en toute généralité à tous les éléments non métalliques (groupes 15 à 17) du tableau périodique. Le fait d'accroître la charge négative (expériences 1 et 2) revêt habituellement une plus grande importance que de passer à un élément d'un groupe plus à gauche (expériences 3 et 4). Ainsi, dans le classement des réactivités présenté ci-dessus, HO^- et NH_3 sont tous deux plus nucléophiles que l'eau, mais HO^- est plus nucléophile que NH_3.

Exercice 6-22

Quelle est l'espèce la plus nucléophile parmi chacune des paires de molécules suivantes :
(a) Cl^- ou CH_3S^- ; **(b)** $P(CH_3)_3$ ou $S(CH_3)_2$; **(c)** $CH_3CH_2Se^-$ ou Br^- ; **(d)** H_2O ou HF ?

Existe-t-il un parallélisme entre la basicité et la nucléophilie ?

Le parallélisme entre la nucléophilie et la basicité dont il a déjà été question dans le paragraphe 2.2 est plausible du point de vue intuitif : typiquement les bases fortes constituent de bons nucléophiles. Quoi qu'il en soit, il existe une différence fondamentale entre ces deux propriétés, laquelle tient à la manière dont on mesure ces paramètres. La basicité est une propriété *thermodynamique*, qui est mesurée à l'aide d'une constante d'équilibre :



Par contre, la nucléophilie est un phénomène *cinétique*, dont la mesure résulte de la comparaison de vitesses de réactions :



Il est intéressant de découvrir que malgré ces significations fondamentalement différentes inhérentes à la basicité et à la nucléophilie, une si bonne corrélation existe dans les cas examinés jusqu'ici :

On se rappellera (paragraphe 2.2) que les espèces auxquelles on se réfère en tant que bases ou nucléophiles sont les mêmes : la distinction relève de leur mode d'action. Lorsqu'elles attaquent un proton, on les appelle *base* (souvent représentées par A^- ou B:) ; lorsqu'elles attaquent n'importe quel autre atome, par exemple du carbone, on les appelle *nucléophile* (souvent représentées par Nu^- ou Nu:).

nucléophiles chargés par rapport aux nucléophiles neutres, ainsi que les nucléophiles le long d'une période du tableau périodique. Qu'en est-il si on compare des nucléophiles appartenant à une même colonne du tableau périodique ? Nous allons voir que la situation change car, à présent, le solvant joue un rôle.

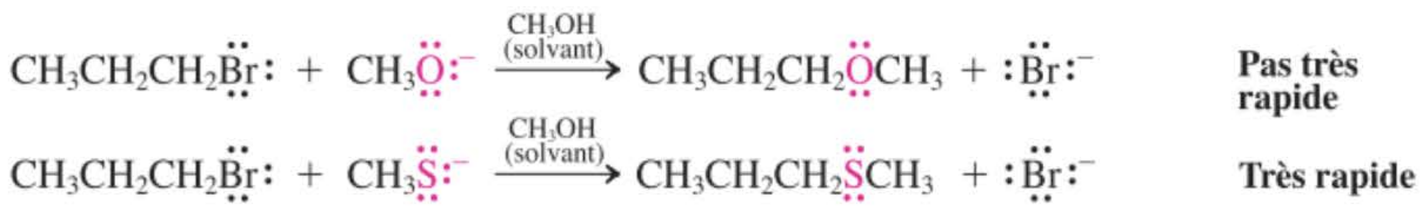
La nucléophilie est entravée par la solvatation

S'il est vrai que le parallélisme entre la nucléophilie et la basicité est une règle générale, il doit alors en résulter que les éléments situés dans une colonne du tableau périodique présentent, de haut en bas, un pouvoir nucléophile décroissant. On se rappellera (paragraphe 2.2) que la basicité diminue d'une manière analogue. Pour tester la validité de cette prédiction, considérons une autre série d'expériences. Dans les équations ci-après, nous avons délibérément indiqué que le solvant était du méthanol parce que, comme nous le verrons, le solvant joue un rôle déterminant dans le résultat de ces expériences.

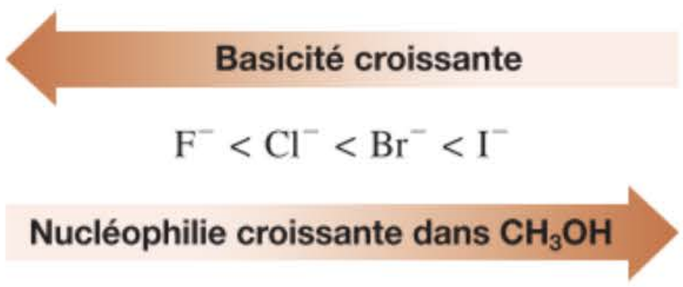
Expérience 5



Expérience 6



Conclusion : la nucléophilie *augmente* lorsqu'on descend dans une colonne du tableau périodique, ce qui constitue une tendance qui est *en opposition* directe avec ce à quoi on s'attend lorsqu'on considère la basicité des nucléophiles en question. Par exemple, dans la série des halogénures, l'iodure est le plus rapide alors que c'est la base la plus faible.



En se déplaçant vers la colonne plus à gauche du tableau périodique, les nucléophiles soufrés sont plus réactionnels que les nucléophiles oxygénés analogues mais, comme d'autres expériences le démontrent, moins que leurs pendants contenant du sélénium. Bref, cette colonne laisse entrevoir le même profil évolutif que celui observé avec les halogénures. Ce phénomène est généralisable aux autres colonnes du tableau périodique.

Comment peut-on expliquer ces tendances ? Un point important est l'interaction du solvant (ici le méthanol) avec le nucléophile anionique. Jusqu'ici, nous ne nous sommes pas préoccupés du solvant, en particulier lors des réactions d'halogénation radicalaire (chapitre 3), dans lesquelles il joue un rôle insignifiant. Les substitutions nucléophiles, par contre, impliquent des réactifs polaires ainsi qu'un mécanisme polaire, de sorte que la nature du solvant devient plus importante. Voyons en quoi le solvant est concerné lors de ces réactions.

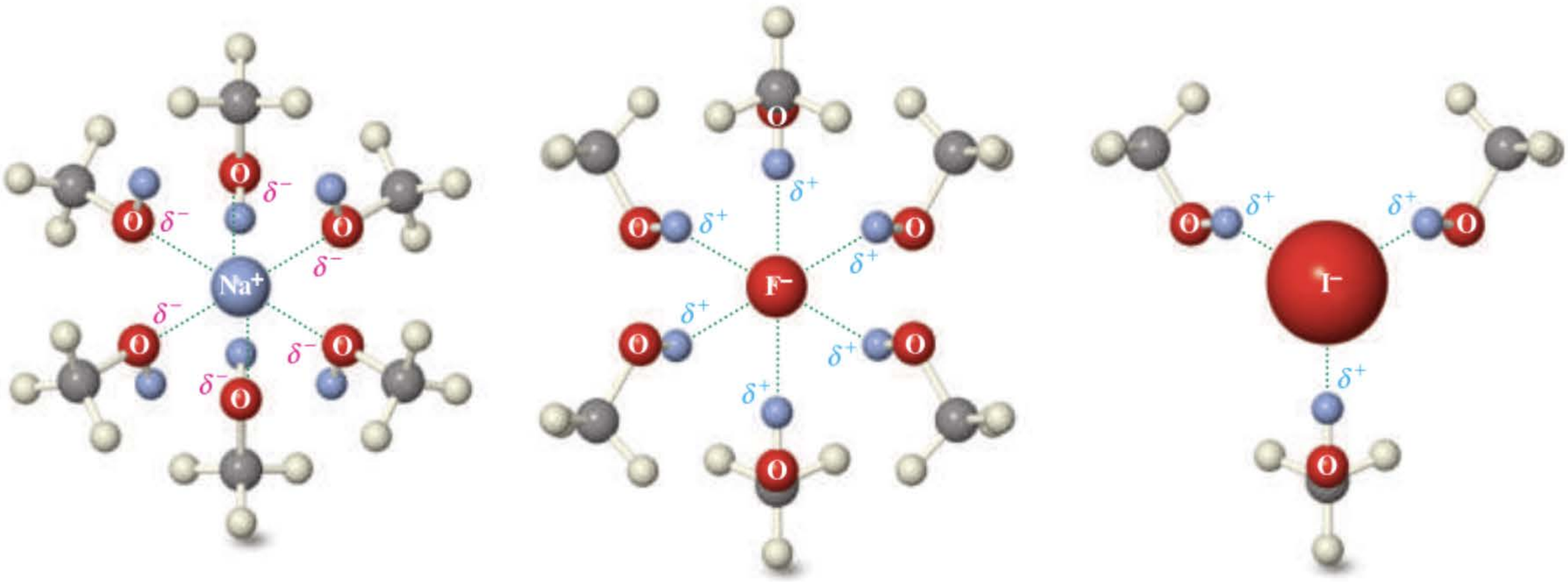


Figure 6-6 (A) Solvatation de Na^+ par interactions ion-dipôle avec le méthanol. (B) Représentation approximative de la solvatation relativement dense du petit ion F^- par liaisons hydrogène avec le méthanol. (C) En comparaison, représentation approximative de la faible solvatation du volumineux ion I^- par liaisons hydrogène avec le méthanol. La couche de solvant plus serrée autour de l'ion le plus petit (F^-) empêche ce dernier de prendre part à des réactions de substitution nécléophile.

Lorsqu'un solide se dissout, les forces intermoléculaires qui maintiennent celui-ci compact (paragraphe 2.6 ; figure 2.6) sont remplacées par des interactions entre les molécules du soluté et celles du solvant. De telles molécules, en particulier les ions des sels engagés dans bon nombre de réactions S_N2, sont dites être **solvatées.** Les sels se dissolvent bien dans les alcools et dans l'eau, parce que ces solvants contiennent des liaisons $^{\delta+}H–O^{\delta-}$ fortement polarisées, lesquelles interagissent par des modalités ion-dipôle. Ainsi, les cations sont solvatés par des oxygènes négativement polarisés (figure 6.6A) et les anions par des hydrogènes positivement polarisés (figure 6.6B et C). Cette solvatation des anions est particulièrement marquée, parce que le petit gabarit du noyau d'hydrogène rend la charge δ^+ relativement dense. Nous étudierons ces interactions, appelées **liaisons hydrogène**, de manière plus détaillée dans le chapitre 8. Les solvants qui sont capables d'interagir par des liaisons hydrogène sont qualifiés de **protiques,** par opposition aux solvants **aprotiques**, tels que l'acétone, dont il sera question plus tard.

Revenons au problème de nos résultats expérimentaux : comment expliquer la nucléophilie croissante des nucléophiles négativement chargés en descendant dans une colonne du tableau périodique ? La réponse est que la solvatation affaiblit le nucléophile en formant une couche de molécules de solvant autour de celui-ci, l'empêchant ainsi d'attaquer un électrophile. Lorsqu'on descend dans une colonne du tableau périodique, comme de F^- à I^-, l'ion solvaté devient plus volumineux, de sorte que sa charge est plus diffuse. De ce fait, la solvatation diminue tout au long de la série et la nucléophilie augmente. Cet effet est illustré, dans le cas de F^- et I^- dans les figures 6.6B et C. Le petit ion fluorure est bien plus lourdement solvaté que l'ion iodure, plus volumineux. Ceci reste-t-il vrai dans d'autres solvants ?

Diminution de la solvatation par des solvants protiques

$$F^- < Cl^- < Br^- < I^-$$

Nucléophilie croissante

Solvants aprotiques : l'effet de la solvatation est moindre

Il existe d'autres solvants utiles lors des réactions S_N2. Ceux-ci sont très polaires mais ils sont aprotiques. Divers exemples classiques sont donnés dans le tableau 6.5. De tels solvants sont dépourvus de protons capables de réaliser des liaisons hydrogène mais leurs propres liaisons sont polarisées. Le nitrométhane existe même sous la forme d'une espèce avec séparation de charges.

Les solvants polaires aprotiques dissolvent également les sels grâce à des interactions ion-dipôle, bien que moins facilement que les solvants protiques. Puisqu'ils ne peuvent pas former de liaisons hydrogène, ils solvatent les nucléophiles anioniques relativement mal. Les conséquences de cela sont doubles. Tout d'abord, en comparaison avec les solvants protiques, la *réactivité du nucléophile est exacerbée,* parfois de manière spectaculaire. Ainsi, par exemple, le bromométhane réagit avec l'iodure de potassium 500 fois plus vite dans de la propanone (acétone) que dans du méthanol. Dans le tableau 6.6 se trouvent comparées des vitesses de réactions S_N2 de l'iodométhane avec du chlorure dans trois sol-

Tableau 6-5 Solvants aprotiques polaires



Propanone (Acétone)



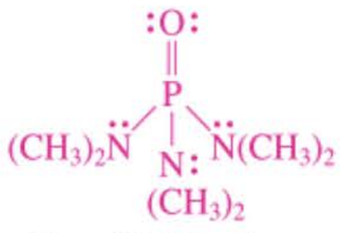
Éthanenitrile (Acétonitrile)



***N*,*N*-Diméthylformamide (DMF)**



Sulfoxyde de diméthyle (DMSO)



Hexaméthylphosphorotriamide (HMPA)



Nitrométhane

Tableau 6-6 **Vitesses relatives de réactions S_N2 de l'iodométhane avec l'ion chlorure dans divers solvants**

$$CH_3I + Cl^- \xrightarrow[k_{rel}]{\text{Solvant}} CH_3Cl + I^-$$

Solvant			
Formule	Nom	Classification	Vitesse relative (k_{rel})
CH_3OH	Méthanol	Protique	1
$HCONH_2$	Formamide	Protique	12,5
$HCONHCH_3$	*N*-Méthylformamide	Protique	45,3
$HCON(CH_3)_2$	*N*,*N*-Diméthylformamide	Aprotique	1.200.000

vants protiques – le méthanol, le formamide et le *N*-méthylformamide – ainsi que dans un solvant *aprotique,* le *N*,*N*-diméthylformamide (DMF). (Le formamide et le *N*-méthylformamide peuvent former des liaisons hydrogène par l'entremise de leurs liaisons polarisées N–H). La vitesse de la réaction est plus d'un million de fois plus rapide dans le DMF qu'elle ne l'est dans le méthanol.

La seconde conséquence d'une solvatation comparativement plus faible des anions par les solvants aprotiques est que le profil évolutif de la nucléophilie observé dans les solvants protiques s'inverse. Ainsi, alors que la réactivité de tous les anions augmente, celle des plus petits *augmente davantage* que celle des autres. Pour de nombreux nucléophiles, comprenant en cela la série des halogénures, la force basique l'emporte sur la solvatation. On en revient à ce à quoi on s'attendait au début !

Basicité croissante

$$F^- < Cl^- < Br^- < I^-$$

Nucléophilie croissante dans les solvants aprotiques

L'augmentation de la polarisabilité exalte la nucléophilie

Les effets de la solvatation dont il vient d'être question ne sont vraiment très marquants que dans le cas de nucléophiles chargés. Quoi qu'il en soit, le degré de nucléophilie augmente lorsqu'on descend dans une colonne du tableau périodique, même dans le cas de *nucléophiles non chargés,* pour lesquels les effets de solvant ont beaucoup moins d'importance : par exemple, $H_2Se > H_2S > H_2O$, et $PH_3 > NH_3$. Il doit donc exister une autre explication permettant de justifier ce profil de nucléophilies.

Cette autre explication fait intervenir la polarisabilité du nucléophile (paragraphe 6.1). Les éléments plus volumineux présentent des nuages électroniques de plus gros gabarit, plus diffus, bref plus aisément polarisables. Ceux-ci permettent de réaliser un recouvrement plus efficace dans l'état de transition de la réaction S_N2 (figure 6.7). Il en résulte un état de transition moins énergétique et donc une substitution nucléophile plus rapide.

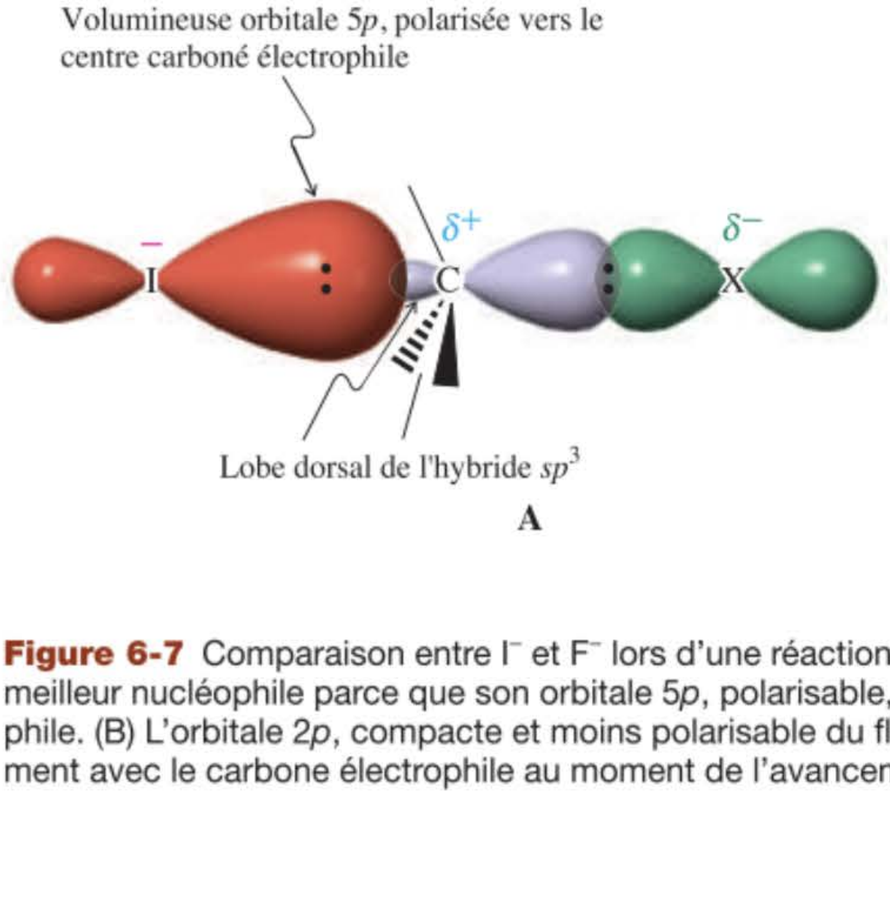


Figure 6-7 Comparaison entre I^- et F^- lors d'une réaction S_N2. (A) L'iodure, plus volumineux, est un meilleur nucléophile parce que son orbitale 5*p*, polarisable, se déforme vers l'atome de carbone électrophile. (B) L'orbitale 2*p*, compacte et moins polarisable du fluorure ne peut pas interagir aussi efficacement avec le carbone électrophile au moment de l'avancement de la réaction comparable à celui en (A).

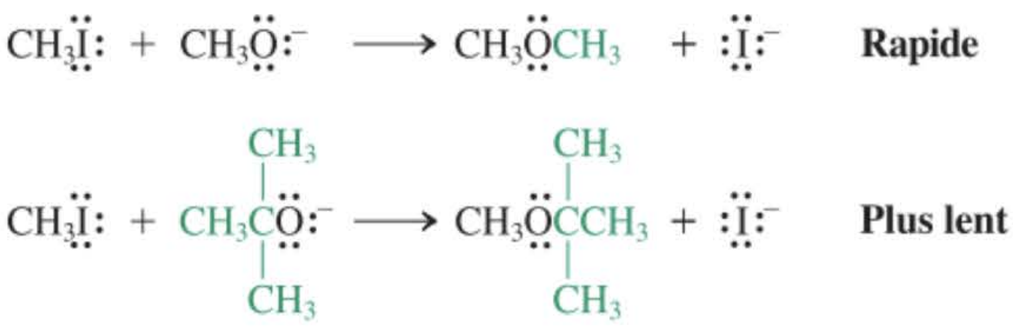
Exercice 6-23

Quelle est l'espèce la plus nucléophile parmi chacune des paires de molécules suivantes :
(a) Cl^- ou CH_3S^- ; **(b)** $P(CH_3)_3$ ou $S(CH_3)_2$; **(c)** $CH_3CH_2Se^-$ ou Br^- ; **(d)** H_2O ou HF ?

Les nucléophiles stériquement encombrés sont des réactifs moins performants

Nous avons vu qu'un « emballage » important d'un nucléophile par les molécules du solvant peut affecter défavorablement la nucléophilie de celui-ci, ce qui est un autre exemple de gêne stérique (paragraphe 2.8). Une telle gêne peut également exister au sein du nucléophile lui-même, sous forme de substituants encombrants. L'effet de ce paramètre sur la vitesse d'une réaction est illustré par l'expérience 7.

Expérience 7



Rapide

Plus lent

Conclusion : les nucléophiles stériquement encombrés réagissent plus lentement.

Exercice 6-24

Lequel des deux nucléophiles présentés en **(a)** et en **(b)** réagira plus rapidement avec le bromométhane ?

(a) CH_3S^- ou $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HS^-$ **(b)** $(CH_3)_2NH$ ou $(\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H_3CH)_2NH$

Exercice 6-25

Mise en pratique des concepts : prédire l'issue d'une réaction en se basant sur son mécanisme

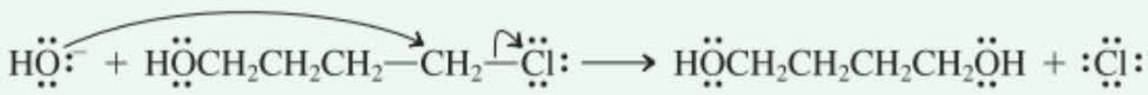
Traité par NaOH dans du DMF en guise de solvant, le 4-chlorobutan-1-ol, $:\ddot{Cl}CH_2CH_2CH_2CH_2\ddot{O}H$, aboutit à la formation rapide d'un composé répondant à la formule moléculaire C_4H_8O. Proposer une structure pour ce composé et suggérer un mécanisme expliquant sa formation.

Stratégie

Plutôt que d'essayer d'imaginer la structure du produit de la réaction, il est souvent plus rentable de réfléchir au *mécanisme* de ladite réaction, c'est-à-dire d'envisager les manières possibles de réagir. Si la première voie réactionnelle imaginée n'est pas la bonne, essayez d'envisager le problème autrement. Que pourrait-on concevoir d'autre et comment cela se produirait-il ?

Solution

• Le mécanisme qui vient immédiatement à l'esprit est une réaction S_N2 directe entre l'hydroxyde et le substrat :

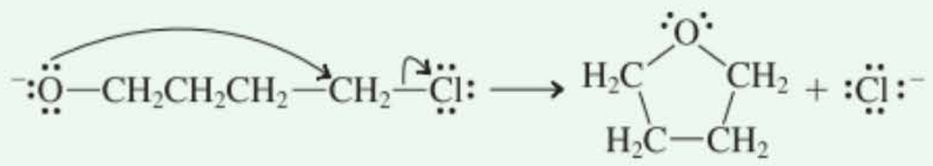


• Malheureusement, le produit issu de cette simple réaction ne peut pas être la réponse correcte puisque sa formule moléculaire est $C_4H_{10}O_2$ et non C_4H_8O. En réexaminant la situation, on peut envisager une autre approche : le substrat a pour formule moléculaire C_4H_9OCl. Dès lors, ce qui a *changé* au cours de sa transformation en C_4H_8O, c'est la perte d'un atome d'hydrogène en plus du chlore, bref l'élimination de HCl, un acide fort. Comment cela a-t-il bien pu se produire ?

• L'hydroxyde est aussi une base, en plus d'être un nucléophile. De ce fait, il existe une alternative raisonnable face à la réaction S_N2 (incorrecte) présentée ci-dessus, à savoir la possibilité d'une réaction acido-basique impliquant l'hydrogène le plus acide du substrat :



À ce stade, la formule du produit organique qui résulte de cette transformation est $C_4H_8OCl^-$, ce qui correspond, à un chlore près, à celle du produit correct. Comment pourrait-on concevoir qu'un ion chlorure quitte la molécule sans qu'on y ajoute une entité de l'extérieur ? Tout simplement par une substitution nucléophile déclenchée par l'oxygène négatif se trouvant *à l'extrémité opposée* de la molécule, ce qui crée un cycle :



C'est effectivement souvent de cette manière que les chimistes créent des structures cycliques : ils engagent une molécule organique non cyclique comportant un nucléophile apte à réagir avec un carbone électrophile situé à l'autre extrémité.

Vous vous demandez peut être pourquoi cette réaction se déroule ainsi. Il y a deux raisons essentielles à cela. Tout d'abord, les réactions acido-basiques au sens de Brønsted-Lowry – à savoir les transferts de protons d'un atome basique vers un autre – sont généralement plus rapides que les autres processus. Ainsi, l'arrachement d'un proton du groupe hydroxyle du substrat par un ion hydroxyde (seconde équation) est plus rapide qu'un processus S_N2 au cours duquel ce même hydroxyde chasse un chlorure (première équation). Par ailleurs, les réactions qui aboutissent à la formation de cycles à cinq et six pièces sont en général favorisées, tant cinétiquement que thermodynamiquement, par rapport à des processus analogues (du point de vue mécanistique) qui concernent deux molécules séparées. Voilà pourquoi l'éjection intramoléculaire d'un chlorure par un alkoxyde (cf. dernière équation) est préférable à l'option S_N2 mentionnée précédemment. Dans cet exemple-ci, la substitution intramoléculaire produit deux espèces (la molécule cyclique et l'ion chlorure) à partir d'une seule, ce qui se traduit par une exaltation de la dispersion d'énergie, c'est-à-dire par une variation d'entropie favorable.

Exercice 6-26

Essayez par vous-même

Lorsqu'on chauffe modérément une solution de 5-chloropentan-1-amine, $Cl(CH_2)_5NH_2$, dans l'éthoxyéthane (oxyde de diéthyle, $CH_3CH_2OCH_2CH_3$), on assiste à la précipitation d'un solide blanc. Ledit solide s'avère être un sel. Proposer une structure pour ce composé et expliquer sa formation.

Les substitutions nucléophiles peuvent être réversibles

Des ions halogénures tels que Cl^-, Br^- et I^- sont à la fois de bons nucléophiles et de bons groupes sortants. C'est pourquoi, les réactions S_N2 où ils interviennent sont réversibles. Par exemple, dans de la propanone (acétone), les réactions entre le chlorure de lithium et des bromo- ou iodoalcanes primaires sont réversibles, avec l'équilibre se situant du côté du chloroalcane produit :

$$CH_3CH_2CH_2CH_2I + LiCl \xrightleftharpoons[\text{(acétone)}]{\text{Propanone}} CH_3CH_2CH_2CH_2Cl + LiI$$

Ce résultat est en accord avec les énergies de liaison relatives au produit et au réactif de départ ($DH°_{C-Cl}$ = 335 kJ mol^{-1} contre $DH°_{C-I}$ = 222 kJ mol^{-1}). Quoi qu'il en soit, cet équilibre peut être déplacé dans la direction inverse grâce à une simple « astuce » : alors que tous les halogénures de lithium sont solubles dans l'acétone, la solubilité des halogénures de *sodium* diminue très fort dans l'ordre NaI> NaBr> NaCl, ce dernier sel étant pratiquement insoluble dans ce solvant. C'est pourquoi, la réaction entre NaI et un chloroalcane primaire ou secondaire dans de l'acétone est *complètement* déplacée du côté de l'iodoalcane (l'inverse de la réaction présentée ci-dessus) par la précipitation de NaCl :

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl + NaI \xrightleftharpoons[\text{(acétone)}]{\text{Propanone}} CH_3CH_2CH_2CH_2I + \underset{\substack{\textbf{Insoluble}\\ \textbf{dans l'acétone}}}{NaCl\downarrow}$$

Le sens du déplacement de l'équilibre pour la réaction 3 du tableau 6.3 peut être contrôlé exactement de la même façon. Par contre, lorsque le nucléophile impliqué dans une réaction S_N2 est une base forte (par ex., HO^- ou CH_3O^- ; cf. tableau 6.4), il sera incapable de jouer le rôle d'un groupe sortant. Dans pareils cas, $K_{éq}$ sera très grand et la substitution sera essentiellement un processus irréversible (tableau 6.3, réactions 1 et 2).

Tableau 6-7

Vitesses relatives de la réaction de divers nucléophiles avec l'iodométhane dans le méthanol (un solvant protique)

Nucléophile	Vitesse relative
CH_3OH	1
NO_3^-	~32
F^-	500
CH_3CO^- (O)	20.000
Cl^-	23.500
$(CH_3CH_2)_2S$	219.000
NH_3	316.000
CH_3SCH_3	347.000
N_3^-	603.000
Br^-	617.000
CH_3O^-	1.950.000
CH_3SeCH_3	2.090.000
CN^-	5.010.000
$(CH_3CH_2)_3As$	7.940.000
I^-	26.300.000
HS^-	100.000.000

Nucléophilie croissante

Tableau 6-8

Vitesses relatives de la réaction S_N2 de bromoalcanes ramifiés avec l'iodure

Bromoalcane	Vitesse
CH_3Br	145
CH_3CH_2Br	1
$CH_3CHBrCH_3$	0,0078
$CH_3CBr(CH_3)_2$	Negligeable

Gabarit croissant de R ; Réactivité décroissante en S_N2

En résumé, la nucléophilie dépend d'un certain nombre de facteurs. L'augmentation de la charge négative et la progression, dans le tableau périodique, de la droite vers la gauche et du haut vers le bas (solvant protique) ou vers le haut (solvant aprotique) augmentent généralement le pouvoir nucléophile. Le tableau 6.7 compare la réactivité d'une série de nucléophiles par rapport à celle du méthanol (arbitrairement posée égale à 1). Le lecteur pourra confirmer la validité de ces réactivités, présentées en guise de conclusion de ce paragraphe, en examinant les diverses assertions qui y ont été formulées. L'usage de solvants aprotiques exalte la nucléophilie et, tout particulièrement, celle des anions plus petits, parce que de tels solvants ne forment pas de liaisons hydrogène.

6-9 Influence du groupe alkyle sur la réaction S_N2

Dernière question : la structure de la portion alkylique du substrat, en particulier au voisinage du carbone portant le groupe sortant, influence-t-elle la vitesse de l'attaque nucléophile ? Une fois de plus, des indications au sujet des réactivités comparatives peuvent être obtenues grâce à l'examen des vitesses relatives de diverses réactions appropriées. Examinons les données cinétiques qui ont été obtenues.

Toute ramification au niveau du carbone participant à la réaction diminue la vitesse de la réaction S_N2

Que se passe-t-il si les trois hydrogènes d'un halogénométhane sont remplacés, l'un après l'autre, par des groupes méthyle ? Ceci affectera-t-il la vitesse de ses réactions S_N2 ? En d'autres mots, quelles sont les réactivités relatives des halogénures de méthyle ainsi que des halogénures primaires, secondaires et tertiaires, lors des substitutions nucléophiles bimoléculaires ? Diverses expériences de cinétique montrent que la réactivité diminue rapidement selon l'ordre indiqué dans le tableau 6.8.

Ceci peut s'expliquer en comparant les états de transition relatifs à ces trois substitutions. La figure 6.8A laisse entrevoir cette structure dans le cas de la réaction du chlorométhane avec l'ion hydroxyde. Le carbone est entouré du nucléophile en approche, du groupe sortant en partance ainsi que de ses trois substituants (en l'occurrence ici de trois hydrogènes). Bien que la présence de ces cinq groupes augmente l'encombrement autour du carbone par rapport à la situation dans l'halogénométhane de départ, les hydrogènes ne donnent pas lieu à des interactions stériques importantes vis-à-vis du nucléophile, en raison de leur faible gabarit. Par contre, le fait de remplacer un hydrogène par un groupe méthyle, comme c'est le cas dans un halogénoéthane, crée une répulsion stérique notoire vis-à-vis du nucléophile en approche, ce qui a pour effet d'élever l'énergie de l'état de transition (figure 6.8B). Ceci se traduit par un ralentissement appréciable de l'attaque nucléophile. Si on continue à remplacer les atomes d'hydrogène par des groupes méthyle, on constate que la gêne stérique vis-à-vis de l'attaque nucléophile augmente de manière fulgurante. Les deux groupes méthyle dans le substrat secondaire masquent fortement la partie du carbone qui est en arrière par rapport au groupe sortant, de sorte que la vitesse de la réaction diminue considérablement (figure 6.8C et tableau 6.8). Enfin, dans le substrat tertiaire, dans lequel un troisième groupe méthyle est présent, l'accès par l'arrière du carbone

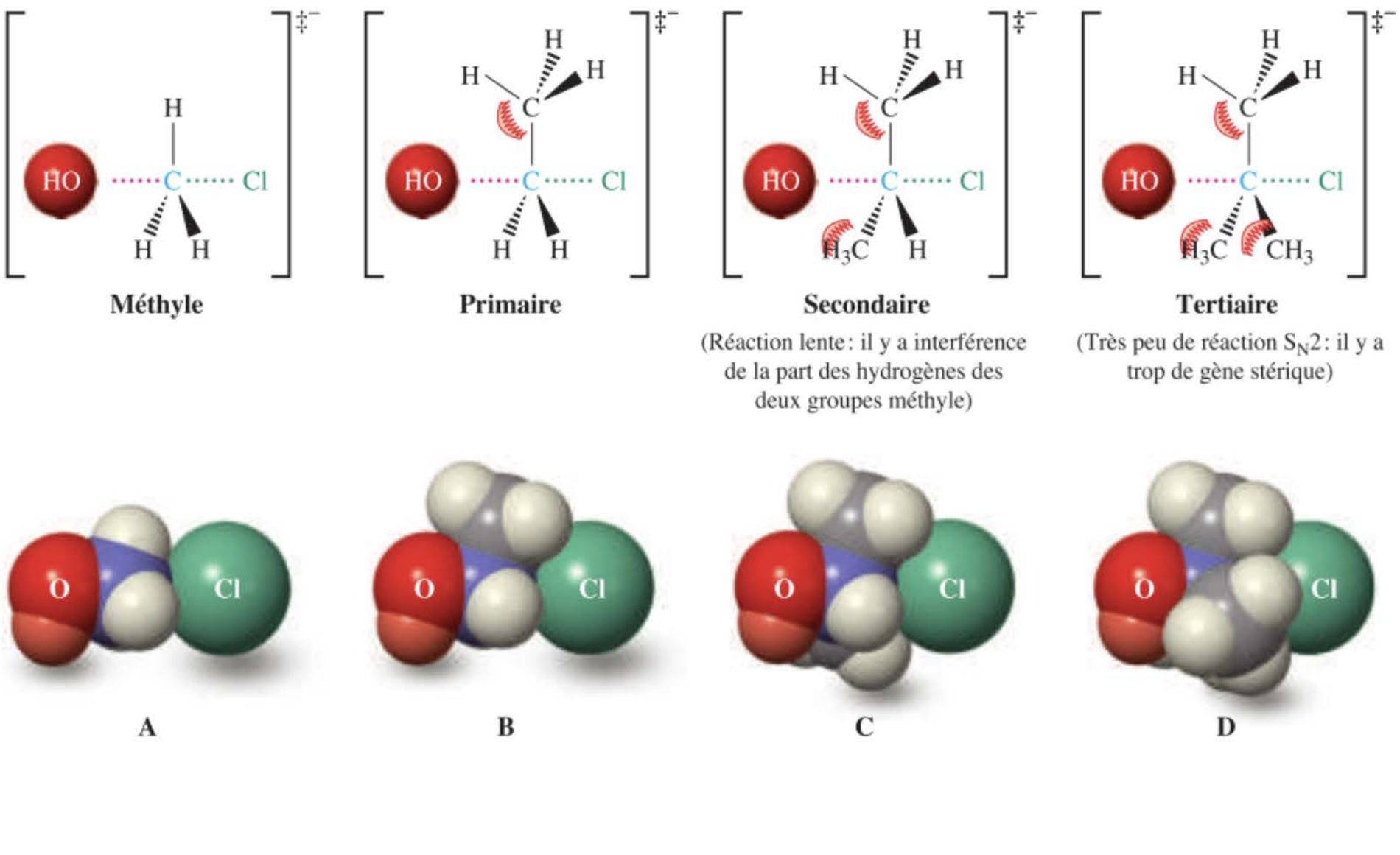


Figure 6-8 États de transition relatifs aux réactions SN2 de l'ion hydroxyde avec (A) le chlorométhane (B) le chloroéthane, (C) le 2-chloropropane et (D) le 2-chloro-2-méthylpropane.

ENCADRÉ 6-2

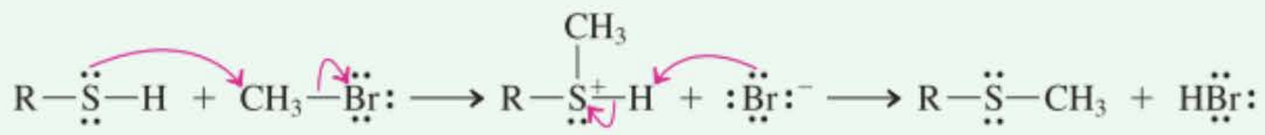
Le dilemme du bromométhane : extrêmement utile mais aussi fort toxique

Le bromométhane, CH_3Br, est une substance vouée à de nombreuses applications. Facile à préparer et peu onéreuse, on l'emploie comme agent de fumigation insecticide dans les entrepôts et les wagons de transport des denrées alimentaires. Cette molécule est également efficace pour éradiquer le développement des insectes dans le sol afin de protéger les cultures maraîchères, notamment les pommes de terre et les tomates. On ne sera pas surpris d'apprendre que l'action de cette substance est due en partie à sa forte toxicité, laquelle peut être largement attribuée à sa réactivité selon un mécanisme S_N2. Du point de vue chimique, la vie dépend grandement de diverses classes de molécules qui contiennent des groupes nucléophiles comme des amines ($-NH_2$ et fonctions apparentées) et des thiols (–SH). Les rôles biochimiques de ces substituants sont nombreux et variés, mais ils sont aussi déterminants pour la survie des organismes vivants. Des substances extrêmement électrophiles comme le bromométhane ravagent les mécanismes biochimiques en alkylant de manière aléatoire de tels atomes nucléophiles : des réactions de type S_N2 ont pour effet d'y attacher des groupes alkyle (dans le cas présent, un groupe méthyle, voir la réaction ci-dessous). De telles réactions peuvent engendrer HBr en guise de sous-produit, lequel amplifie le danger qu'occasionne une telle substance pour les systèmes vivants.

La toxicité du bromométhane ne se limite pas aux insectes. Au contact de l'homme, ce produit est à l'origine de nombreux problèmes de santé : le contact direct avec la peau provoque des brûlures ; l'exposition chronique occasionne des lésions au niveau des reins, du foie et du système nerveux central ; l'inhalation de fortes concentrations peut aboutir à la destruction du parenchyme pulmonaire, à de l'œdème pulmonaire puis à la mort. Sur les lieux de travail, la limite tolérée de la concentration de bromométhane dans l'air ambiant correspond à 20 parts par million. Comme c'est le cas pour tant de substances dont les applications à grande échelle se sont avérées être utiles pour notre société, la toxicité du bromométhane pose un dilemme qui requiert un contrôle rigoureux de son emploi. Le compromis entre les diverses applications et les impératifs de sécurité n'est pas facile à trouver et les coûts – humains, environnementaux et économiques – doivent être sous-pesés avec la plus grande prudence.



Le botaniste Frank Westerlund, spécialisé en pathologie, démontre la « différence due au bromométhane » entre des fraises cultivées sur un terrain qui a été soumis à la fumigation (*à droite*) et d'autres qui n'ont pas subi un tel traitement (*à gauche*). Ces dernières sont attaquées par un champignon blanchâtre, du type *Verticillium*.



porteur de l'halogène est complètement entravé (figure 6.8D) ; l'état de transition propre à la substitution S_N2 est très énergétique, de sorte qu'une substitution selon ce mécanisme n'est que rarement observée avec les halogénures tertiaires. En résumé, lorsqu'on remplace successivement les hydrogènes d'un halogénométhane par des groupes méthyle (ou alkyle en général), la réactivité S_N2 diminue dans l'ordre suivant :

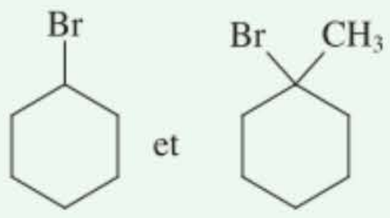
Réactivité relative des halogénoalcanes lors des substitutions S_N2

Méthyle	>	primaire	>	secondaire	>	tertiaire
Rapide		**Plus lent**		**Très lent**		**Négligeable**

Réactivité croissante en S_N2

Exercice 6-27

Prédire les vitesses relatives de la réaction S_N2 du cyanure avec les paires suivantes de substrats :

(a)  et

(b) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}Br$ et $CH_3CH_2CH_2Br$

Après avoir ainsi examiné l'influence de modifications importantes quant à la structure des substrats sur leur réactivité lors des réactions S_N2, nous pouvons envisager de prendre en considération les effets de modifications plus subtiles. Dans tous les cas, la conclusion sera que la gêne stérique ayant trait à l'attaque dorsale du carbone soumis à la réaction est le facteur le plus important à prendre en compte.

L'allongement de la chaîne carbonée par un ou deux carbones a pour effet de diminuer la réactivité S_N2

Comme on l'a vu, le remplacement d'un atome d'hydrogène dans un halogénométhane par un groupe méthyle (figure 6.8B) occasionne une gêne stérique notoire, ce qui diminue la vitesse de la réaction S_N2. Lors des substitutions S_N2, le chloroéthane est moins réactif que le chlorométhane à raison de deux ordres de grandeur. L'allongement de la chaîne du substrat alkyle primaire par l'ajout de groupes méthylène (CH_2) réduira-t-il encore plus la réactivité S_N2 ? Des expériences cinétiques révèlent que le 1-chloropropane réagit deux fois moins vite que le chloroéthane en présence de nucléophiles tels que I^-.

Ce profil évolutif est-il extrapolable aux chaînes encore plus longues ? La réponse à cette question est *non* : les halogénoalcanes supérieurs, tels que le 1-chlorobutane et le 1-chloropentane, réagissent à une vitesse quasi comparable à celle du 1-chloropropane.

À nouveau, l'examen des états de transition correspondant à une substitution par attaque dorsale apporte une explication à ces observations. Dans les figures 6.9A et 6.9B, l'un des hydrogènes du carbone méthylique du chloroéthane obstrue partiellement la voie d'attaque du nucléophile entrant. Les 1-halogénopropanes présentent un groupe méthyle supplémentaire près du centre carboné en réaction. Si la réaction se fait avec, pour substrat, le rotamère *anti* — qui est le plus stable —, le nucléophile entrant rencontre une importante gêne stérique (figure 6.9C). Par contre, si une rotation aboutissant à une conformation *gauche* a lieu avant l'attaque S_N2, on se trouve en présence d'un état de transition semblable à celui qui dérive d'un halogénoéthane (figure 6.9D). Le substrat propylé fait preuve d'une réactivité à peine réduite par rapport au substrat éthylé, la diminution résultant de l'apport énergétique nécessaire pour atteindre une conformation *gauche*. Un allongement subséquent de la chaîne n'a pas d'effet, parce que les atomes de carbone surnuméraires n'augmentent pas la gêne stérique autour du carbone réactionnel dans l'état de transition.

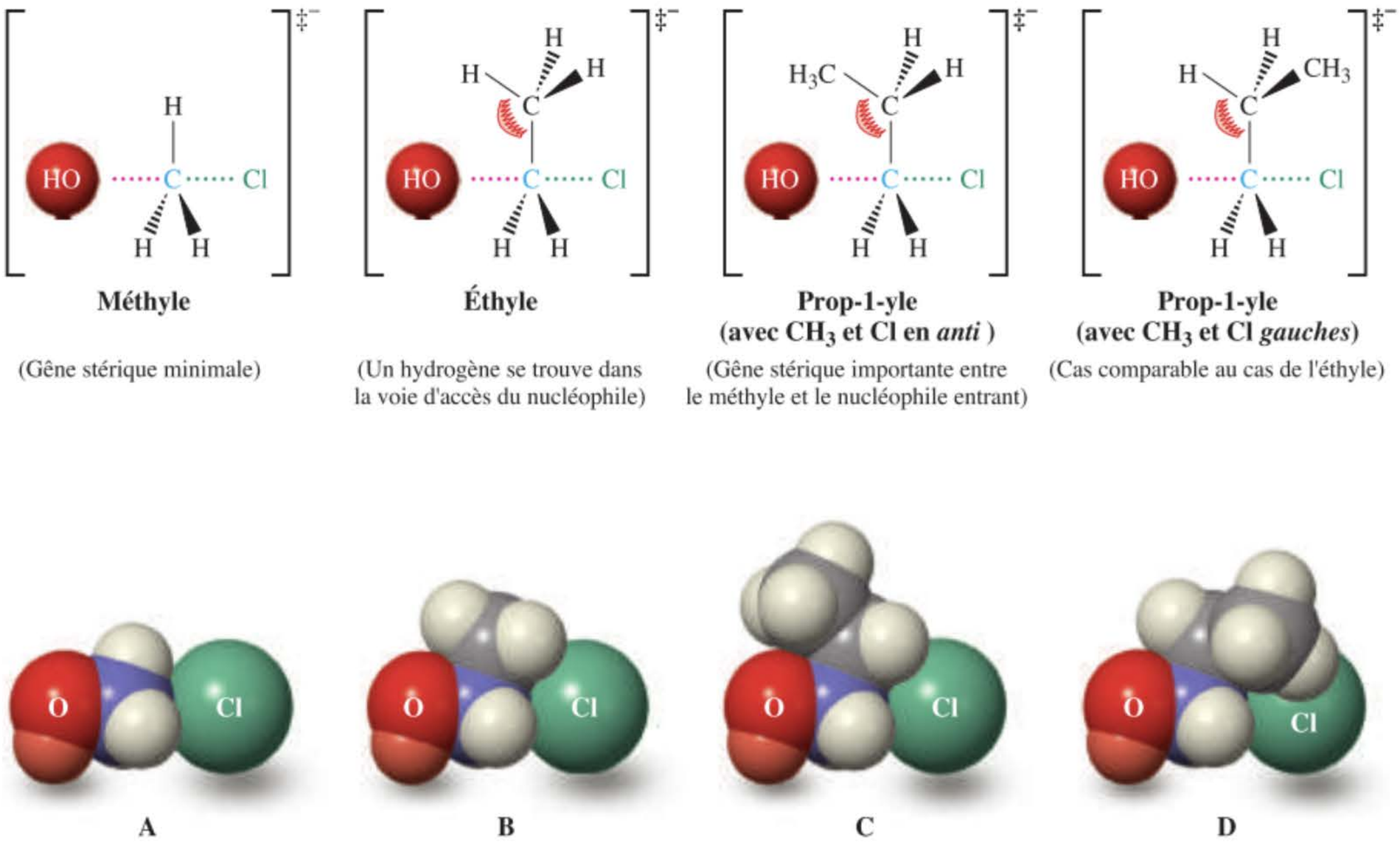


Figure 6-9 Représentations perspectives et modèles compacts des états de transition lors de réactions S_N2 de l'ion hydroxyde avec (A) le chlorométhane, (B) le chloroéthane et deux conformères du 1-chloropropane : (C) l'*anti* et (D) le *gauche*. Les zones ombrées des structures en perspective mettent en exergue l'interférence stérique avec le nucléophile en approche. Cette interférence est tout à fait manifeste sur les modèles compacts. Les charges partielles n'y sont pas représentées pour la clarté. (Voir figure 6.3.)

La présence de ramifications à côté du carbone réactionnel ralentit également la vitesse de la substitution

Quel est l'effet de la présence de divers substituants placés *à côté* du carbone électrophile ? Comparons à cette fin les réactivités du bromoéthane et de ses dérivés (tableau 6.9). On observe une diminution spectaculaire de la vitesse réactionnelle lors des substitutions subséquentes : le 1-bromo-2-méthylpropane est environ 25 fois moins réactionnel vis-à-vis de l'iodure que ne l'est le 1-bromopropane ; le 1-bromo-2,2-diméthylpropane est, quant à lui, quasi inerte. La présence de ramifications en des positions plus distantes du site réactionnel a beaucoup moins d'effet.

En se reportant à nouveau à la figure 6.9 (et 6.10A), on se rappelle qu'il faut nécessairement qu'il y ait rotation en une conformation *gauche* pour permettre l'attaque nucléophile d'un 1-halogénopropane. On peut faire appel au même schéma spatial pour comprendre les résultats du tableau 6.9. Pour un 1-halogéno-2-méthylpropane, la seule conformation qui permette au nucléophile d'approcher le carbone réactionnel du côté dorsal accuse *deux* interactions méthyle-halogénure *gauches*, ce qui est une situation extrêmement défavorable (figure 6.10B). Lorsqu'un troisième groupe méthyle vient s'ajouter, comme dans les 1-halogéno-2,2-diméthylpropanes (halogénures de *néopentyle*), l'attaque dorsale est presque totalement impossible (figure 6.10C).

Tableau 6-9

Réactivités relatives de bromoalcanes ramifiés avec de l'iodure

Bromoalcane	Vitesse relative
$H-CH(H)CH_2Br$	1
$CH_3CH_2CH_2Br$	0,8
$CH_3CH(CH_3)CH_2Br$	0,03
$CH_3C(CH_3)_2CH_2Br$	$1,3 \times 10^{-5}$

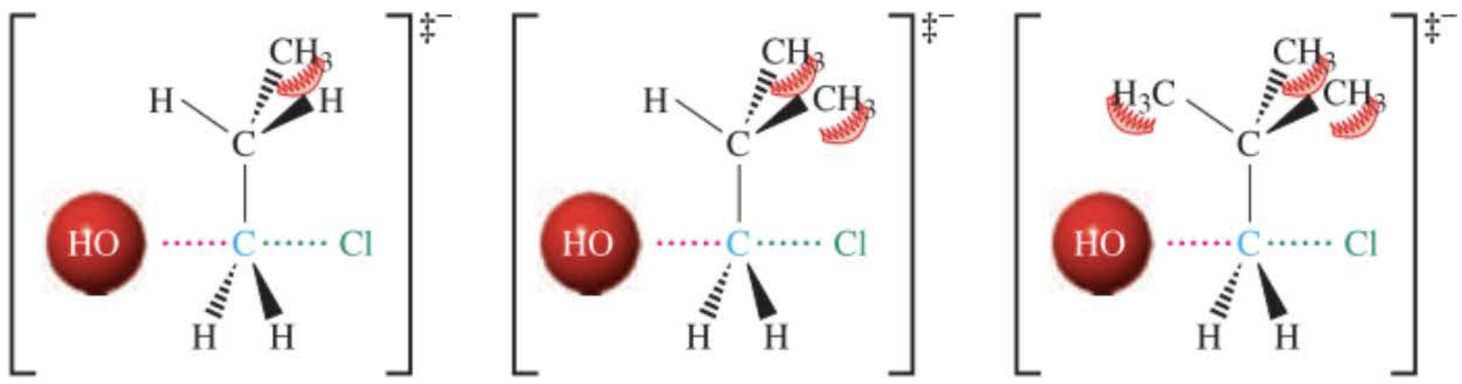
Réactivité décroissante ↓ — Gabarit croissant de R ↓

Exercice 6-28

Prédire l'ordre de réactivité, dans une réaction S_N2, de :



En résumé, la structure de la partie alkyle d'un halogénoalcane peut exercer une influence très marquée sur l'attaque nucléophile. Un simple allongement de chaîne au-delà de trois carbones n'a que peu d'effet sur la vitesse de la réaction S_N2. Par contre, l'augmentation des ramifications aboutit à une très importante gêne stérique et à un ralentissement de la vitesse de la réaction.



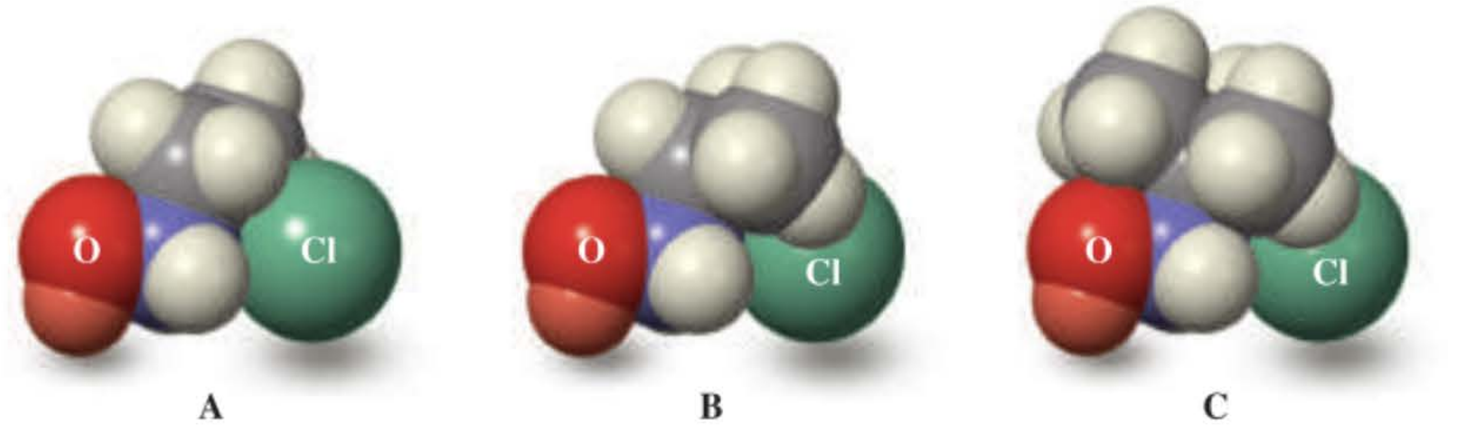


Figure 6-10 Représentations perspectives et modèles compacts des états de transition pour les réactions S_N2 de l'ion hydroxyde avec (A) le 1-chloropropane, (B) le 1-chloro-2-méthylpropane et (C) le 1-chloro-2,2-diméthylpropane. L'aggravation de la gêne stérique en raison d'une deuxième interaction *gauche* diminue la vitesse de la réaction dans (B). La réactivité S_N2 de (C) est quasi totalement annihilée, étant donné qu'un groupe méthyle empêche toute attaque dorsale de la part du nucléophile dans n'importe quelle conformation accessible du substrat (voir aussi figures 6.8 et 6.9).



Une démonstration visuelle de la réactivité relative en S_N2 exécutée par Stefanie Schore. Les trois tubes à essai contiennent respectivement, de gauche à droite, des solutions de 1-bromobutane, de 2-bromopropane et de 2-bromo-2-méthylpropane dans de la propanone (acétone). L'ajout de quelques gouttes d'une solution de NaI à chacun de ceux-ci provoque la formation immédiate de NaBr (précipité blanc) en provenance du bromoalcane primaire (à gauche), la précipitation lente de NaBr et uniquement après chauffage à partir du substrat secondaire (au centre) et absolument aucune formation de NaBr à partir de l'halogénure tertiaire même à la suite d'un chauffage prolongé (à droite).

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

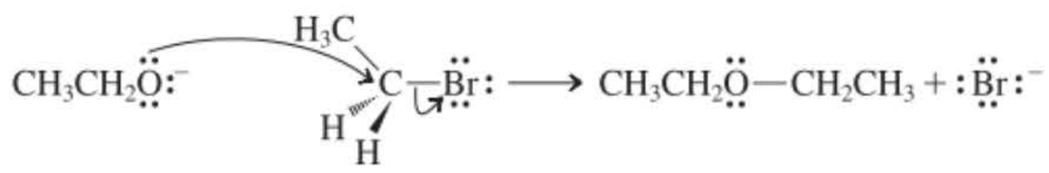
Dans les cinq premiers chapitres, nous avons examiné les concepts les plus fondamentaux de la chimie organique. Nous avons transposé aux molécules organiques certains principes de chimie générale, comme la théorie des orbitales, la thermodynamique ou encore la cinétique. Nous avons également introduit des notions relevant plus spécialement de la chimie organique, en particulier l'isomérie et la stéréochimie. L'examen des propriétés et des réactions des alcanes nous a donné l'occasion de comprendre comment appliquer certains de ces principes fondamentaux. Les produits qui résultent de l'halogénation des alcanes, en l'occurrence les halogénoalcanes, sont des molécules fonctionnalisées. Leur liaison carbone-halogène est typiquement un groupe fonctionnel polaire, lequel peut réagir selon un mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire S_N2. Ce processus de substitution par attaque dorsale correspond à l'un des mécanismes les plus fondamentaux de la chimie organique et on le retrouvera lors des réactions de nombreuses classes de composés. Il est caractérisé par une grande sensibilité vis-à-vis de la nature du nucléophile, de la structure du substrat, ainsi que de la nature du groupe sortant et du solvant. Un examen attentif de ces paramètres nous permet de comprendre *pourquoi* une réaction a lieu et ce qui la rend plus ou moins faisable, bref comment des modifications au niveau de la *structure* conditionnent leur *réactivité*. La parfaite compréhension de ces facteurs nous autorisera à faire des prédictions, c'est-à-dire à *extrapoler par analogie* les situations de réactions connues à des réactions potentielles. Cette projection rationnelle constitue la base essentielle de tout raisonnement scientifique, et nous ne manquerons pas d'y avoir fréquemment recours dans la suite de ce livre, notamment déjà dans le prochain chapitre. Il y sera question d'aspects plus approfondis des réactions que peuvent subir les halogénoalcanes. On continuera à se focaliser sur les effets que des modifications structurales peuvent occasionner sur le comportement chimique des molécules.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

6.29 a. Écrire un mécanisme et préciser quel est le produit final de la réaction de l'éthoxyde de sodium, $NaOCH_2CH_3$, avec le bromoéthane, CH_3CH_2Br, dans de l'éthanol, CH_3CH_2OH, en guise de solvant.

SOLUTION

Le mécanisme implique l'attaque dorsale par l'atome nucléophile du réactif dirigée sur l'atome du substrat qui porte le groupe sortant (paragraphe 6.5). On commence par identifier chacun de ces atomes. L'atome nucléophile est l'atome d'oxygène chargé négativement dans l'ion éthoxyde, $CH_3CH_2\mathbf{O}^-$. L'attaque concerne le carbone auquel le brome est lié dans la molécule de substrat, $CH_3\mathbf{C}H_2Br$,



Les produits sont un ion bromure ainsi que de l'ethoxyéthane, $CH_3CH_2OCH_2CH_3$, qui est un éther.

b. En quoi la réaction précédente sera-t-elle affectée par chacune des modifications suivantes ?

1. Le remplacement du bromoéthane par du fluoroéthane.
2. Le remplacement du bromoéthane par du bromométhane.
3. Le remplacement de l'éthoxyde de sodium par de l'éthanethiolate de sodium, $NaSCH_2CH_3$.
4. Le remplacement de l'éthanol par du diméthylformamide (DMF)

SOLUTION

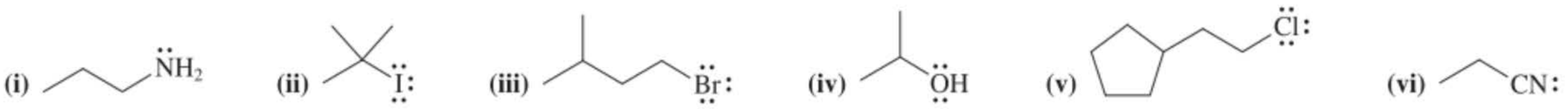
1. Le tableau 6.4 indique que le fluorure est une base plus forte que le bromure et, dès lors, un moins bon groupe sortant. La réaction aura toujours lieu mais sera beaucoup plus lente. (La diminution réelle de la vitesse devrait être de l'ordre d'un facteur 10^4).

2. Le carbone auquel le groupe sortant est attaché est moins encombré stériquement dans le bromométhane que dans le bromoéthane, de sorte que la vitesse de la réaction sera accrue (paragraphe 6.9). Le produit de la réaction sera $CH_3OCH_2CH_3$, le méthoxyéthane.

3. L'éthoxyde et l'éthanethiolate sont tous deux chargés négativement. L'oxygène dans l'éthoxyde est plus basique que le soufre dans l'éthanethiolate (tableau 6.4), mais dans ce dernier l'atome de soufre est plus volumineux, plus polarisable et moins étroitement solvaté dans l'éthanol (qui est un solvant apte à former des liaisons hydrogène, voir figure 6.6). On sait que les bases fortes sont de bons nucléophiles mais la force basique est surpassée par la polarisabilité accrue et la solvatation réduite des atomes plus volumineux au sein de la même colonne du tableau périodique (paragraphe 6.9). L'éthanethiolate réagit des centaines de fois plus vite, en donnant pour produit $CH_3CH_2SCH_2CH_3$, qui est un exemple de sulfure (paragraphe 9.10).

4. Le fait de passer d'un solvant protique, donnant lieu à des liaisons hydrogène à un solvant polaire aprotique accélère très fortement la réaction en réduisant la solvatation de l'atome d'oxygène chargé négativement (à comparer au tableau 6.6). Voir problème 57 pour un exercice similaire.

6.30. a Lesquels, parmi les composés suivants, devraient logiquement réagir de manière S_N2 à une vitesse raisonnable avec l'azoture de sodium, NaN_3, dans de l'éthanol ? Lesquels ne le feraient pas ? Pourquoi ?



SOLUTION
Comme nous l'avons fait lors du problème d'intégration 3.14, appliquons la stratégie QCIP pour concevoir une approche à la résolution de ce problème-ci. À nouveau, cette stratégie sera décrite de manière détaillée dans l'interlude qui suit le chapitre 11.

Que demande-t-on ? Ceci est clair : **en a)**, il faut tout simplement identifier lesquels parmi les composés présentés réagissent avec l'azoture dans de l'éthanol selon un processus S_N2. Cependant, il y a un peu plus dans la question car on demande de préciser « pourquoi ». Des questions telles que « comment » et « pourquoi » exigent invariablement un examen plus attentif de la situation, habituellement sous l'angle du mécanisme impliqué. Il sera donc indispensable de prendre en considération des détails plus précis du mécanisme S_N2 en tenant compte des structures de chacune des molécules de substrat.

Comment commencer ? Il faut caractériser chaque substrat dans le contexte du processus S_N2. Celui-ci contient-il un groupe sortant valable ? À quelle sorte d'atome de carbone ce groupe sortant potentiel est-il attaché ? Y a-t-il d'autres caractéristiques structurales à prendre en considération ?

De quelle **i**nformation a-t-on besoin ? Ces six molécules possèdent-elles chacune un bon groupe sortant ? Si nécessaire, consulter le paragraphe 6.7 : pour être un bon groupe sortant, il faut que l'espèce considérée soit une base faible. Ensuite, pouvez-vous dire si le groupe sortant est attaché à un atome de carbone primaire, secondaire ou tertiaire ? Voir les définitions de ceux-ci dans le paragraphe 2.5. Quoi d'autre ? Le paragraphe 6.9 vous donne d'autres critères, en l'occurrence l'encombrement stérique du substrat qui peut décourager l'approche du nucléophile.

Procéder de manière logique. On identifie tout d'abord les molécules qui sont pourvues de bons groupes sortants. En se référant au tableau 6.4, on constate que, en règle générale, seules les espèces qui sont les bases conjuguées d'acides forts (c.-à-d. dont les valeurs de pK_a sont < 0), se qualifient. De ce fait, (i), (iv) et (vi) ne subiront pas de substitutions S_N2. Ces molécules sont dépourvues de bons groupes sortants : $^-NH_2$, ^-OH et ^-CN sont des bases trop fortes pour cela (ceci est la réponse au « pourquoi non » concernant ces trois substrats). Le substrat (ii) contient un bon groupe sortant, mais le site réactionnel est un carbone tertiaire, donc incapable de suivre favorablement un mécanisme S_N2 du point de vue stérique. Il reste donc les substrats (iii) et (v), tous deux étant des hélogénoalcanes primaires avec une gêne stérique minimale autour du site réactionnel. Ces deux substrats réagiront facilement selon un mécanisme S_N2.

b). Comparer les vitesses de déroulement des réactions S_N2 des substrats (iii) et (v) avec l'azoture.

SOLUTION
Selon le protocole QCIP, il faut rechercher les différences entre les deux substrats qui pourraient jouer un rôle dans le contexte du mécanisme S_N2. Les deux groupes alkyle sont comparables du point de vue de l'encombrement stérique vis-à-vis de l'attaque dorsale. Les deux molécules présentent une ramification au niveau du troisième carbone à partir du groupe sortant, ce qui n'a pas de conséquence néfaste. De ce fait, le seul facteur déterminant sera l'identité du groupe sortant lui-même. Le bromure est meilleur par rapport au chlorure dans cette situation (HBr est un acide plus fort que HCl, cf. tableau 6.4), de sorte qu'il sera plus facilement substitué. Bref, on doit s'attendre à ce que la vitesse de réaction de (iii) soit plus élevée. Le problème 56 exige un raisonnement similaire.

c. Nommer les substrats (iii) et (v) selon les règles de l'IUPAC.

SOLUTION
Revoir, si nécessaire, les paragraphes 2.5 et 4.1.

(iii) 1-Bromo-3-méthylbutane **(v)** (2-Chloroéthyl)cyclopentane

Concepts importants

1. Les **halogénoalcanes,** couramment appelés halogénures d'alkyle, sont constitués d'un groupe alkyle et d'un halogène.

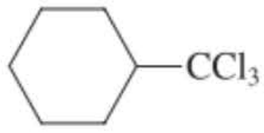
2. Les propriétés physiques des halogénoalcanes sont fortement modifiées par la polarisation de la liaison C–X et la polarisabilité de X.

3. Les réactifs dotés de paires électroniques libres sont qualifiés de **nucléophiles** lorsqu'ils attaquent des centres polarisés positivement (autres qu'un proton). Inversement, ces derniers sont appelés **électrophiles.** Lorsque, à la suite d'une telle réaction, il y a un changement de substituant, on dit que la réaction est une **substitution nucléophile.** Le groupe qui a été éjecté par le nucléophile est le **groupe sortant.**

4. La réaction des nucléophiles avec des halogénoalcanes primaires (et avec la plupart des substrats secondaires) obéit à une cinétique d'ordre deux, ce qui indique que le mécanisme est **bimoléculaire.** Une telle réaction est appelée **une substitution nucléophile bimoléculaire (réaction S_N2)**. Il s'agit d'une **réaction concertée**, c'est-à-dire d'un processus au cours duquel des liaisons sont simultanément rompues et formées. On emploie classiquement des flèches incurvées pour décrire le mouvement des électrons au fur et à mesure que la réaction se poursuit.
5. La réaction S_N2 est **stéréospécifique** et implique un **retournement de l'orientation** des substituants, bref une **inversion de configuration** au niveau du centre réactionnel.
6. Une description de **l'état de transition S_N2** à l'aide d'orbitales moléculaires implique un centre carboné hybridé en sp^2, la réalisation partielle d'une liaison entre le nucléophile et le carbone électrophile, ainsi que la rupture progressive et concertée de la liaison entre ce carbone et le groupe sortant. Tant le nucléophile que le groupe sortant portent des charges partielles.
7. L'**aptitude nucléofuge du groupe sortant,** qui mesure la facilité de l'éjection, est, grosso modo, proportionnelle à la force de l'acide conjugué. Des bases faibles telles que le chlorure, le bromure, l'iodure et les sulfonates constituent des groupes sortants particulièrement bons.
8. La **nucléophilie** augmente (1) avec la charge négative, (2) au plus l'élément est situé à gauche et en bas du tableau périodique, et (3) dans les solvants aprotiques polaires.
9. Les **solvants aprotiques polaires** accélèrent les réactions S_N2 parce que les nucléophiles y sont bien séparés de leurs contre-ions et qu'ils n'y sont pas très solvatés.
10. Toute **ramification** au niveau du carbone réactionnel (ou de son carbone voisin) dans le substrat aboutit à une gêne stérique dans l'état de transition S_N2 et diminue la vitesse de la substitution bimoléculaire.

Problèmes

31. Nommer les molécules suivantes selon le système de nomenclature IUPAC.

(a) CH_3CH_2Cl **(b)** $BrCH_2CH_2Br$ **(c)** $CH_3CH_2CHCH_2F$ (CH_2CH_3) **(d)** $(CH_3)_3CCH_2I$ **(e)**  **(f)** $CHBr_3$

32. Représenter les structures de chacune des molécules suivantes. **(a)** 3-Éthyl-2-iodopentane ; **(b)** 3-bromo-1,1-dichlorobutane ; **(c)** *cis*-1-(bromoéthyl)-2-(2-chloroéthyl)cyclobutane ; **(d)** (trichlorométhyl) cyclopropane ; **(e)** 1,2,3-trichloro-2-méthylpropane.

33. Représenter et nommer tous les isomères de structure possibles répondant à la formule C_3H_6BrCl.

34. Représenter et nommer tous les isomères de structure répondant à la formule $C_5H_{11}Br$.

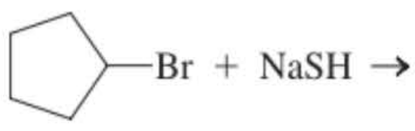
35. Dans chaque isomère de structure dont il a été question aux problèmes 33 et 34, identifier tous les stéréocentres et donner le nombre total de stéréo-isomères qui peuvent exister pour la structure.

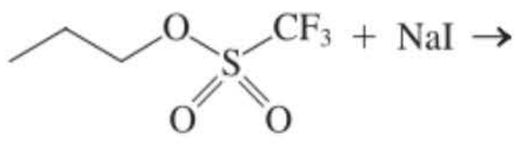
36. Pour chaque réaction du tableau 6.3, identifier le nucléophile, l'atome nucléophile de celui-ci (représenter tout d'abord sa structure de Lewis), l'atome électrophile dans le substrat organique ainsi que le groupe sortant.

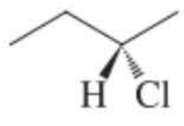
37. Une deuxième structure de Lewis peut être écrite pour l'un des nucléophiles du problème 36. **(a)** Identifier ce nucléophile et représenter son autre structure (qui est tout simplement une seconde forme de résonance). **(b)** Est-ce que cette seconde forme de résonance laisse entrevoir la présence d'un autre atome nucléophile dans le nucléophile ? Si c'est le cas, réécrire la réaction du problème 36 en utilisant le nouvel atome nucléophile, et écrire une structure de Lewis correcte pour le produit.

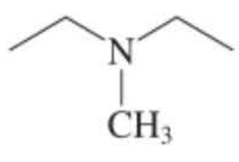
38. Pour chaque réaction présentée ci-après, identifier le nucléophile, l'atome nucléophile de celui-ci, l'atome électrophile dans la molécule de substrat ainsi que le groupe sortant. Écrire le produit organique qui résultera de la réaction.

(a) $CH_3I + NaNH_2 \rightarrow$

(b)  $+ NaSH \rightarrow$

(c) 

(d)  $+ NaN_3 \rightarrow$

(e) $CH_3Cl +$  $\rightarrow$

(f)  $+ KSeCN \rightarrow$

39. Pour chaque réaction présentée dans le problème 38, détailler le mécanisme en faisant usage de flèches incurvées.

40. Une solution 0,1 M en CH_3Cl et 0,1 M en KSCN dans du DMF réagit de manière à fournir CH_3SCN et KCl avec une vitesse initiale de 2×10^{-8} mol l^{-1} s^{-1}. **(a)** Quelle est la constante de vitesse de cette réaction ? **(b)** Calculer la vitesse de réaction initiale pour chacun des ensembles suivants de concentrations des réactifs : (1) $[CH_3Cl] = 0{,}2$ M, $[KSCN] = 0{,}1$ M ; (2) $[CH_3Cl] = 0{,}2$ M, $[KSCN] = 0{,}3$ M ; (3) $[CH_3Cl] = 0{,}4$ M, $[KSCN] = 0{,}4$ M.

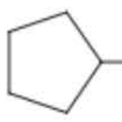
41. Écrire le produit qui résultera de chacune des substitutions bimoléculaires présentées ci-dessous. La nature du solvant est indiquée au-dessus de la flèche dirigée vers les produits.

(a) $CH_3CH_2CH_2Br + Na^{+-}I^- \xrightarrow{\text{Propanone (acétone)}}$

(b) $(CH_3)_2CHCH_2I + Na^{+-}CN \xrightarrow{DMSO}$

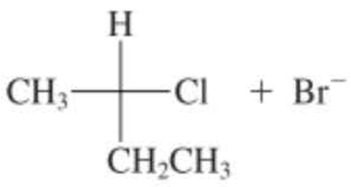
(c) $CH_3I + Na^{+-}OCH(CH_3)_2 \xrightarrow{(CH_3)_2CHOH}$

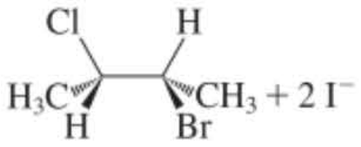
(d) $CH_3CH_2Br + Na^{+-}SCH_2CH_3 \xrightarrow{CH_3OH}$

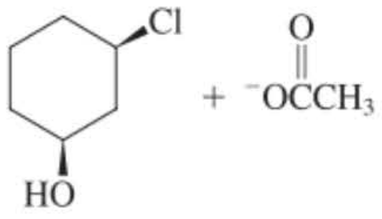
(e)  $CH_2Cl + CH_3CH_2SeCH_2CH_3 \xrightarrow{\text{Propanone (acétone)}}$

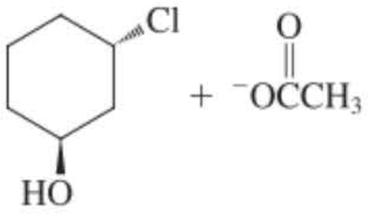
(f) $(CH_3)_2CHOSO_2CH_3 + N(CH_3)_3 \xrightarrow{(CH_3CH_2)_2O}$

42. Déterminer les configurations *R/S* tant des substrats de départ que des produits résultant des réactions S_N2 suivantes. Lesquels parmi ces produits sont optiquement actifs ?

(a)  $+ Br^-$

(b)  $+ 2\ I^-$

(c)  $+ {}^-OCCH_3$

(d)  $+ {}^-OCCH_3$

43. Pour chaque réaction présentée dans les problèmes 41 et 42, détailler le mécanisme en faisant intervenir des flèches incurvées.

44. Écrire la formule du (ou des) produit(s) résultant de la réaction du 1-bromopropane avec chacun des réactifs suivants. Écrire « pas de réaction » là où il sied. (**Indication :** évaluer scrupuleusement le pouvoir nucléophile de chaque réactif.)

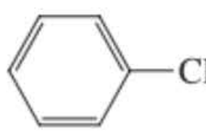
(a) H_2O **(b)** H_2SO_4 **(c)** KOH **(d)** CsI **(e)** NaCN

(f) HCl **(g)** $(CH_3)_2S$ **(h)** NH_3 **(i)** Cl_2 **(j)** KF

45. Donner la formule du produit vraisemblable de chacune des réactions suivantes. Comme vous l'avez fait dans le problème 44, écrire « pas de réaction » là où il sied. (**Indication :** identifier le groupe sortant potentiel dans chacun des substrats et évaluer son aptitude à se voir être éjecté.)

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br + K^{+-}OH \xrightarrow{CH_3CH_2OH}$

(b) $CH_3CH_2I + K^+Cl^- \xrightarrow{DMF}$

(c)  $CH_2Cl + Li^{+-}OCH_2CH_3 \xrightarrow{CH_3CH_2OH}$

(d) $(CH_3)_2CHCH_2Br + Cs^+I^- \xrightarrow{CH_3OH}$

(e) $CH_3CH_2CH_2Cl + K^{+-}SCN \xrightarrow{CH_3CH_2OH}$

(f) $CH_3CH_2F + Li^+Cl^- \xrightarrow{CH_3OH}$

(g) $CH_3CH_2CH_2OH + K^+I^- \xrightarrow{DMSO}$

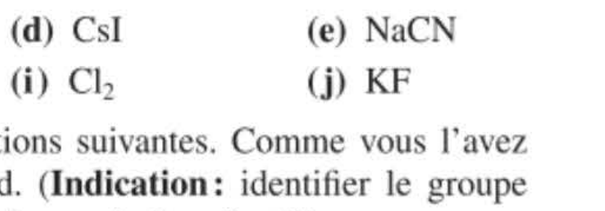
(h) $CH_3I + Na^{+-}SCH_3 \xrightarrow{CH_3OH}$

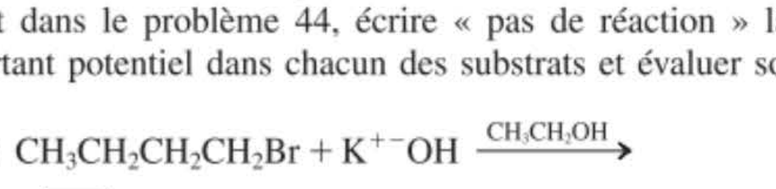
(i) $CH_3CH_2OCH_2CH_3 + Na^{+-}OH \xrightarrow{H_2O}$

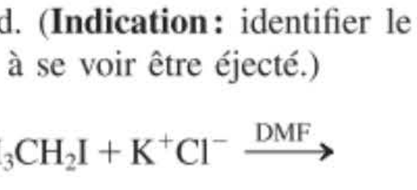
(j) $CH_3CH_2I + K^{+-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{O}}CCH_3 \xrightarrow{DMSO}$

46. Montrer comment il serait possible de réaliser les transformations ci-dessous.

(a) $(R)\text{-}CH_3\overset{\displaystyle OSO_2CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3 \longrightarrow (S)\text{-}CH_3\overset{\displaystyle N_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3$

(b) 

(c) 

(d) 

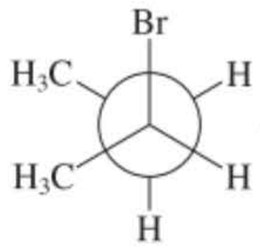
47. Classer les membres de chaque groupe d'espèces ci-dessous dans l'ordre de basicité, nucléophilie et aptitude nucléofuge en tant que groupe sortant. Expliquer brièvement les réponses. **(a)** H_2O, HO^-, $CH_3CO_2^-$; **(b)** Br^-, Cl^-, F^-, I^- ; **(c)** $^-NH_2$, NH_3, $^-PH_2$; **(d)** ^-OCN, ^-SCN ; **(e)** F^-, HO^-, $^-SCH_3$; **(f)** H_2O, H_2S, NH_3.

48. Écrire la formule du (ou des) produit(s) résultant de chacune des réactions suivantes. Écrire en guise de réponse, « pas de réaction » là où il convient.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_3 + Na^+Cl^- \xrightarrow{CH_3OH}$

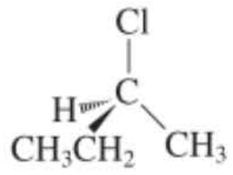
(b) $CH_3CH_2Cl + Na^+{}^-OCH_3 \xrightarrow{CH_3OH}$

(c)



$+ Na^+I^- \xrightarrow{\text{Propanone (acétone)}}$

(d)



$+ Na^+{}^-SCH_3 \xrightarrow{\text{Propanone (acétone)}}$

(e)



$CH_3CHCH_3 + Na^+{}^-CN \longrightarrow$

(f)



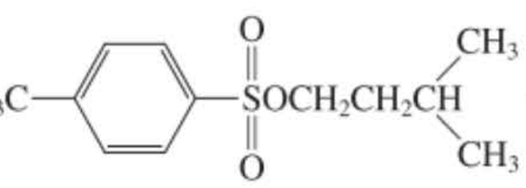
$CH_3CHCH_3 + HCN \xrightarrow{CH_3CH_2OH}$

(g)



$CH_3CHCH_3 + Na^+{}^-CN \xrightarrow{CH_3CH_2OH}$

(h)



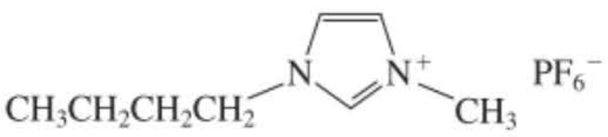
$+ K^+{}^-SCN \xrightarrow{CH_3OH}$

(i) $CH_3CH_2NH_2 + Na^+Br^- \xrightarrow{DMSO}$

(j) $CH_3I + Na^+{}^-NH_2 \xrightarrow{NH_3}$

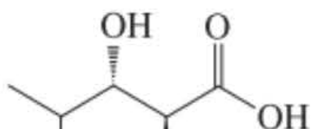
49. Pour chaque réaction présentée dans le problème 48 qui mène réellement à un produit, détailler le mécanisme en faisant usage de flèches incurvées.

50. L'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium (BMIM) est une substance liquide à la température ordinaire (voir formule dans la marge), malgré qu'il s'agisse d'un sel composé d'ions positifs et négatifs. Le BMIM et autres liquides ioniques du même genre représentent une nouvelle classe de solvants pour effectuer des réactions organiques, parce qu'ils sont capables de dissoudre des substances tant organiques qu'inorganiques. Plus important encore, ce sont des produits « verts », c'est-à-dire inoffensifs pour l'environnement, du fait qu'on peut facilement les séparer des produits issus de la réaction et donc les réutiliser pratiquement indéfiniment. Bref, au contraire des solvants habituels, ceux-ci ne posent pas le problème de l'évacuation des déchets. **(a)** Dans quelle catégorie de solvants situeriez-vous le BMIM ? Polaire ou non polaire ? Protique ou aprotique ? **(b)** De quelle manière la vitesse de la réaction de substitution nucléophile entre le cyanure de sodium et le 1-chloropentane serait-elle modifiée si on remplaçait l'éthanol par du BMIM ?

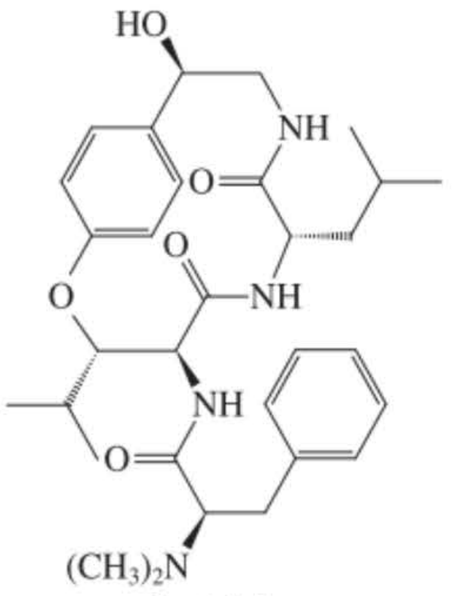


Hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium (BMIM)

51. La (2*S*,3*S*)-3-hydroxyleucine est un acide aminé (chapitre 26) qui joue une rôle majeur dans la structure de nombreux antibiotiques de type « depsipeptide », comme la sanjoinine (dans la marge). **(a)** Identifier le fragment de la molécule de sanjoinine qui dérive structurellement de la (2*S*,3*S*)-3-hydroxyleucine. **(b)** Bien que l'on trouve à l'état naturel de nombreux antibiotiques de type depsipeptide, les quantités disponibles sont trop faibles pour être employées à l'échelle pharmaceutique. Ces molécules doivent donc être obtenues par synthèse. La (2*S*,3*S*)-3-hydroxyleucine, qui n'est pas non plus disponible en quantité suffisante dans la nature, doit aussi être synthétisée. Comme réactifs possibles à mettre en jeu, il y a les quatre stéréo-isomères de l'acide 2-bromo-3-hydroxy-4-méthylpentanoïque (dans la marge). Écrire les formules de structure de chacun de ces diastéréo-isomères et identifier celui qui serait le meilleur substrat parmi les quatre pour préparer la (2*S*,3*S*)-3-hydroxyleucine.

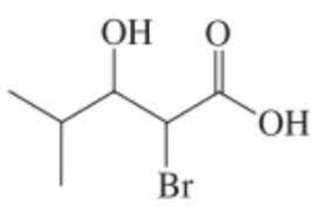


(2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucine



Sanjoinine

52. DÉFI Les iodoalcanes se préparent classiquement à partir des composés chlorés correspondants en exécutant une réaction S_N2 avec de l'iodure de sodium dans de la propanone (acétone). Ce procédé particulier est tout particulièrement efficace parce que le sous-produit inorganique, en l'occurrence le chlorure de sodium, est insoluble dans l'acétone. De ce fait, sa précipitation déplace l'équilibre dans le sens souhaité (N. d. tr. : selon le principe de Le Chatelier). Ainsi donc, il ne faut pas engager du NaI en excès, car la réaction s'achève en un temps fort court. La grande commodité de cette réaction a fait qu'on l'a appelée, en hommage à son concepteur, la réaction de Finkelstein. En vue de synthétiser du (*R*)-2-iodoheptane optiquement pur, un étudiant a préparé une solution de (*S*)-2-chloroheptane dans de l'acétone. Afin de réussir son projet, il a ajouté de l'iodure de sodium en excès et il a laissé le tout sous agitation durant le week-end. Le rendement obtenu en 2-iodoheptane s'est avéré très élevé mais, à son grand dam, il se rendit compte qu'il s'agissait d'un mélange racémique. Expliquer.

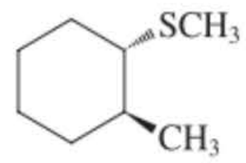


Acide 2-bromo-3-hydroxy-4-méthylpentanoïque

53. DÉFI D'après les informations contenues dans les chapitres 3 et 6, proposer la meilleure voie de synthèse possible des composés suivants, au départ du propane comme substrat organique et de tout autre réactif jugé nécessaire. [**Remarque :** sur base des renseignements du paragraphe 3.7, il ne faut pas s'attendre à trouver de très bonnes réponses en (a), (c), (e) ; il y a cependant une approche générale qui est la meilleure.]

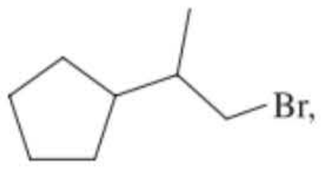
(a) 1-Chloropropane **(b)** 2-Chloropropane **(c)** 1-Bromopropane
(d) 2-Bromopropane **(e)** 1-Iodopropane **(f)** 2-Iodopropane

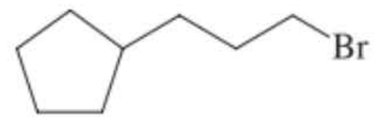
54. Proposer deux synthèses du *trans*-1-méthyl-2-(méthylthio)cyclohexane (présenté dans la marge) au départ des composés suivants : **(a)** *cis*-1-chloro-2-méthylcyclohexane ; **(b)** *trans*-1-chloro-2-méthylcyclohexane.

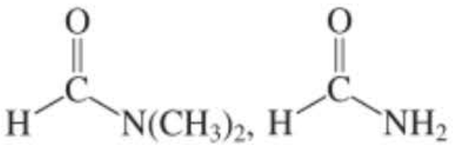


55. Pour chaque paire de molécules ci-dessous, indiquer le membre de la paire qui conviendrait le mieux dans le rôle indiqué lors d'une réaction S_N2.

(a) Nucléophile : NH_3, PH_3

(b) Substrat : 



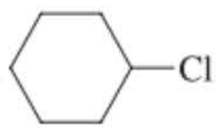
(c) Solvant : 

(d) Groupe sortant : CH_3OH, CH_3SH

56. Classer chaque groupe de molécules ci-dessous dans l'ordre de réactivité croissante lors d'un processus S_N2.

(a) CH_3CH_2Br, CH_3Br, $(CH_3)_2CHBr$

(b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2Cl$, $(CH_3)_2CHCH_2Cl$, $(CH_3)_2CHCl$

(c) CH_3CH_2Cl, CH_3CH_2I, 

(d) $(CH_3CH_2)_2CHCH_2Br$, $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HBr$, $(CH_3)_2CHCH_2Br$

57. Prévoir l'effet des modifications précisées ci-dessous sur la vitesse de la réaction :

$$CH_3Cl + {}^-OCH_3 \xrightarrow{CH_3OH} CH_3OCH_3 + Cl^-.$$

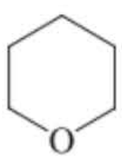
(a) Le substrat CH_3Cl est remplacé par CH_3I ; **(b)** le nucléophile CH_3O^- est remplacé par CH_3S^- ; **(c)** le substrat CH_3Cl est remplacé par $(CH_3)_2CHCl$; **(d)** le solvant CH_3OH est remplacé par $(CH_3)_2SO$.

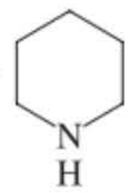
58. Le tableau ci-dessous présente les résultats cinétiques des réactions de CH_3I avec trois nucléophiles différents dans deux solvants différents. Que signifient ces résultats du point de vue de la réactivité relative des nucléophiles dans différentes conditions ?

Nucléophile	k_{rel}, CH_3OH	k_{rel}, DMF
Cl^-	1	$1{,}2 \times 10^6$
Br^-	20	6×10^5
$NCSe^-$	4000	6×10^5

59. Expliquer, à l'aide d'un mécanisme, le devenir des transformations suivantes.

(a) $HSCH_2CH_2Br + NaOH \xrightarrow{CH_3CH_2OH}$ 

(b) $BrCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br + NaOH \xrightarrow[\text{En excès}]{DMF}$ 

(c) $BrCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br + NH_3 \xrightarrow[\text{En excès}]{CH_3CH_2OH}$ 

60. **DÉFI** Les réactions S_N2 des halogénocyclopropanes et des halogénocyclobutanes sont beaucoup plus lentes que celles des halogénoalcanes secondaires acycliques analogues. Proposer une explication justifiant cette observation. (**Indication :** prendre en considération l'effet de la tension angulaire sur l'énergie de l'état de transition ; voir figure 6.4.)

61. L'attaque nucléophile des halogénocyclohexanes est, quant à elle, également quelque peu freinée en comparaison avec celle des halogénoalcanes secondaires acycliques, alors que dans le cas présent la tension angulaire *n'est pas* un facteur important. Expliquer. (**Indication :** réaliser un modèle moléculaire et se référer au chapitre 4 ainsi qu'au paragraphe 6.9.)

Problème pour équipes

62. Les composés A à H sont des bromoalcanes isomères répondant à la formule moléculaire $C_5H_{11}Br$. Avec votre équipe, dessiner chacun des huit isomères de constitution. Indiquer chaque stéréocentre mais ne pas leur attribuer de descripteur *R* ou *S* avant d'avoir terminé votre analyse. À l'aide des données ci-dessous, attribuer les structures des composés A à H. Diviser le problème en parts égales pour répartir équitablement l'effort à fournir pour trouver les réponses. Rassemblez-les et discuter de vos résultats. À ce stade, il est possible de préciser la stéréochimie à l'aide de tirets et de coins.

- Traités par NaCN dans du DMF, les composés A à G obéissent à une cinétique d'ordre deux et réagissent selon les vitesses relatives suivantes :

$$A \cong B > C > D \cong E > F >> G$$

- Le composé H ne donne pas lieu à une réaction S_N2 dans les conditions précédentes.
- Les composés C, D et F se sont avérés être optiquement actifs, chacun ayant un stéréocentre dont la configuration absolue est *S*. Les réactions de substitution de D et de F à l'aide de NaCN dans du DMF se déroulent avec inversion de configuration, tandis que le traitement de C de la même manière aboutit à une rétention de configuration.

Problèmes préprofessionnels

63. Le mécanisme de la réaction S_N2 s'applique le mieux au cas

(a) du cyclopropane et de H_2 **(b)** du 1-chlorobutane en présence de NaOH aqueux
(c) de KOH et NaOH **(d)** de l'éthane avec H_2O

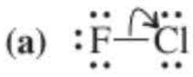
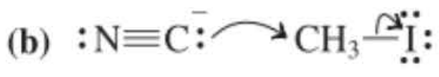
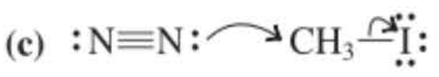
64. La réaction $CH_3Cl + OH^- \longrightarrow CH_3OH + Cl^-$ est d'ordre un à la fois par rapport au chlorométhane et à l'hydroxyde. Sachant que la constante de vitesse vaut $k = 3{,}5 \times 10^{-3}$ mol $l^{-1}s^{-1}$, quelle sera la vitesse observée pour les concentrations suivantes ?

$$[CH_3Cl] = 0{,}50 \text{ mol } l^{-1}; [OH^-] = 0{,}015 \text{ mol } l^{-1}$$

(a) $2{,}6 \times 10^{-5}$ mol l^{-1} s^{-1} **(b)** $2{,}6 \times 10^{-6}$ mol l^{-1} s^{-1} **(c)** $2{,}6 \times 10^{-3}$ mol l^{-1} s^{-1}
(d) $1{,}75 \times 10^{-3}$ mol $l^{-1}s^{-1}$ **(e)** $1{,}75 \times 10^{-5}$ mol l^{-1} s^{-1}

65. Quel ion est le nucléophile le plus puissant en solution aqueuse ?
(a) F^- **(b)** Cl^- **(c)** Br^- **(d)** I^- **(e)** ils sont tous aussi puissants

66. Un seul parmi les processus suivants se déroulera à une vitesse appréciable à la température ambiante. Lequel ?

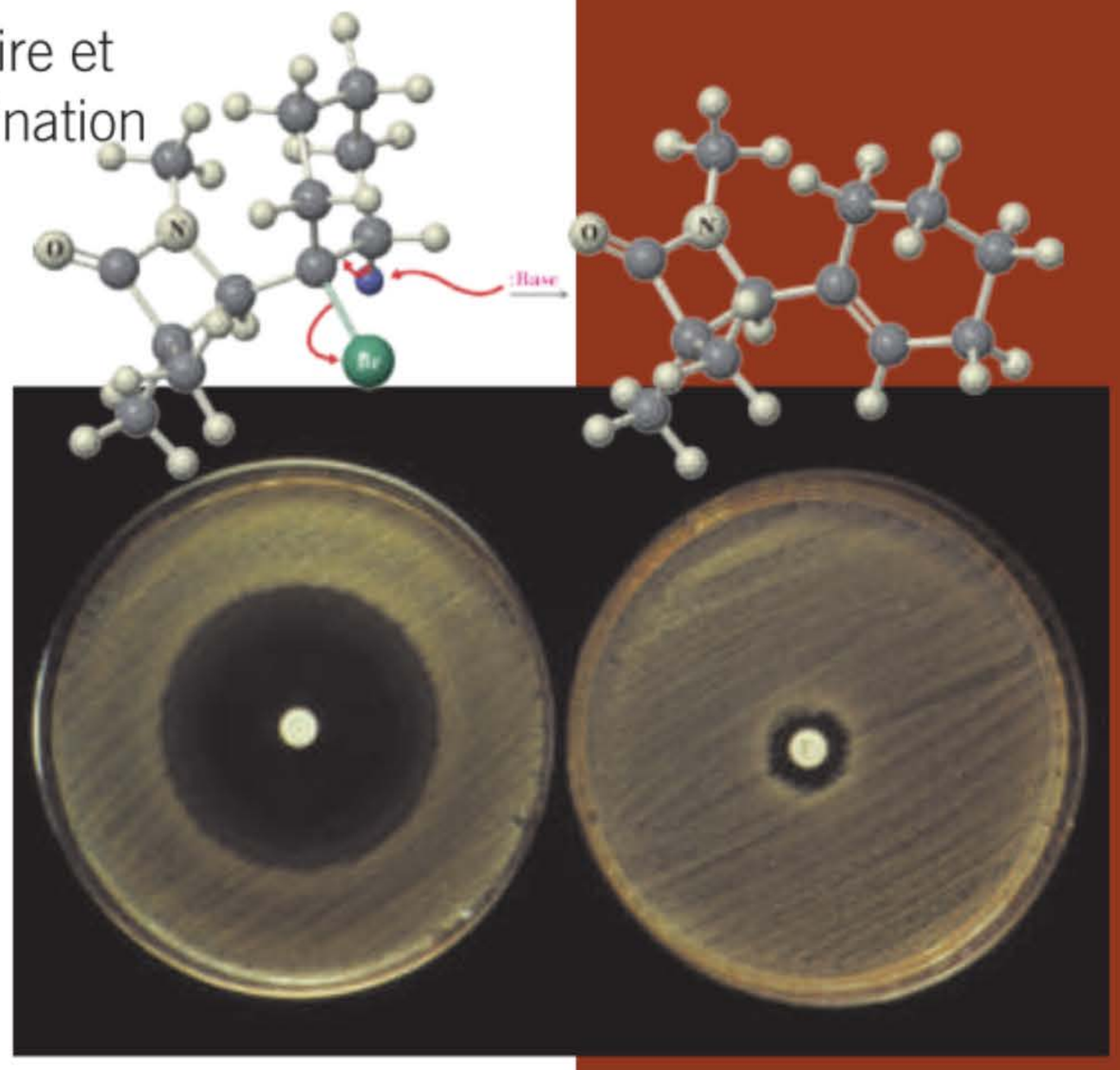
(a) 
(b) 
(c) 
(d) 

CHAPITRE SEPT

Autres réactions des halogénoalcanes

Substitution unimoléculaire et réactions parallèles d'élimination

Nous avons appris que les substitutions de type S_N2 représentent une importante modalité de réaction pour les halogénoalcanes. La réaction de substitution S_N2 est-elle la seule transformation que les halogénoalcanes peuvent subir ? Y a-t-il d'autres possibilités de mécanismes pour réaliser des substitutions ? Enfin, y a-t-il d'autres types de transformations, fondamentalement différents auxquels les halogénoalcanes peuvent se prêter ? Dans ce chapitre, nous allons de fait voir que les halogénoalcanes peuvent suivre des voies réactionnelles autres que de type S_N2, en particulier lorsque ces halogénoalcanes sont tertiaires ou secondaires. On verra que la substitution bimoléculaire est seulement un mode de réaction parmi *quatre* possibles. Les trois autres sont la substitution unimoléculaire ainsi que deux types de réactions d'élimination. Les processus d'élimination aboutissent à la formation de liaisons doubles grâce à la perte de HX et constitueront notre première manière d'entrer dans le domaine des composés organiques à liaison multiples.



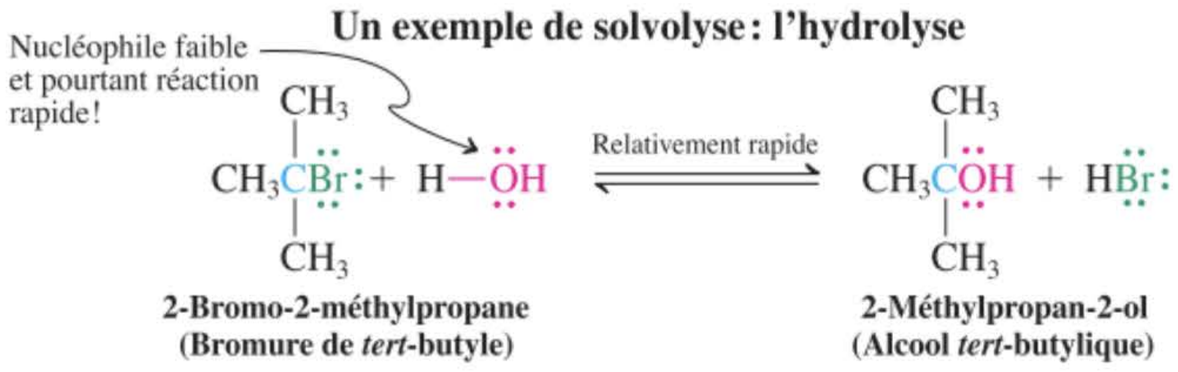
Les pharmaco-chimistes réalisent de nombreuses expériences pour explorer les relations structure-activité des composés physiologiquement actifs. Ci-dessus, le substituant bromocyclohexyle d'un β-lactame est converti en un groupe cyclohexényle par élimination de HBr. Les β-lactames sont des amides cycliques (cycles à 4 pièces) que l'on retrouve dans la structure de bon nombre d'antibiotiques, comme la pénicilline et la céphalosporine et leur modification est essentielle pour contourner les résistances à ces médicaments. La photo montre deux boîtes de Petri dans lesquelles deux souches de *Staphylococcus aureus* sont cultivées (opaques et grises). Ces micro-organismes provoquent des furoncles, des abcès et des infections du tractus urinaire. À gauche, une souche bactérienne montre sa sensibilité à la pénicilline (la pastille blanche), comme l'indique la zone claire tout autour (inhibition de la croissance). À droite, une autre souche de bactéries montre sa résistance vis-à-vis de ce médicament puisque la croissance n'est pas inhibée.

7-1 Solvolyse des halogénoalcanes tertiaires et secondaires

Nous avons vu que la vitesse de la réaction S_N2 diminue très fortement lorsqu'on passe d'un centre réactionnel primaire à un secondaire, puis finalement à un tertiaire. Ceci cependant n'est vrai que dans le cas de la réaction de substitution *bimoléculaire* : les halogénures secondaires et tertiaires subissent eux aussi des substitutions, mais selon un autre mécanisme. On montrera dans ce paragraphe que les halogénoalcanes secondaires et tertiaires réagissent en fait très rapidement avec les nucléophiles — même faibles — pour engendrer les produits de substitution correspondants.

Ainsi, par exemple, lorsqu'on mélange du 2-bromo-2-méthylpropane (bromure de *tert*-butyle) avec de l'eau, on constate que cette molécule est rapidement transformée en 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique) et en bromure d'hydrogène. Le nucléophile, ici, est l'eau et la réaction a eu lieu malgré la médiocre nucléophilie de ce réactif. Une telle transformation, lors de laquelle un substrat subit une substitution par des molécules de *solvant,* est appelée **solvolyse.** Lorsque le solvant est l'eau, on emploie le terme **hydrolyse.**

Un exemple de solvolyse : l'hydrolyse



2-Bromo-2-méthylpropane (Bromure de *tert*-butyle) — **2-Méthylpropan-2-ol (Alcool *tert*-butylique)**

RÉACTION

Le 2-bromopropane est hydrolysé de la même manière, quoique beaucoup plus lentement, tandis que le 1-bromopropane, le bromoéthane et le bromométhane sont relativement peu affectés dans ces conditions.

Hydrolyse d'un halogénoalcane secondaire



2-Bromopropane (Bromure d'isopropyle) — **Propan-2-ol (Alcool isopropylique)**

Pour rappel :
Nucléophile : rouge
Électrophile : bleu
Groupe sortant : vert

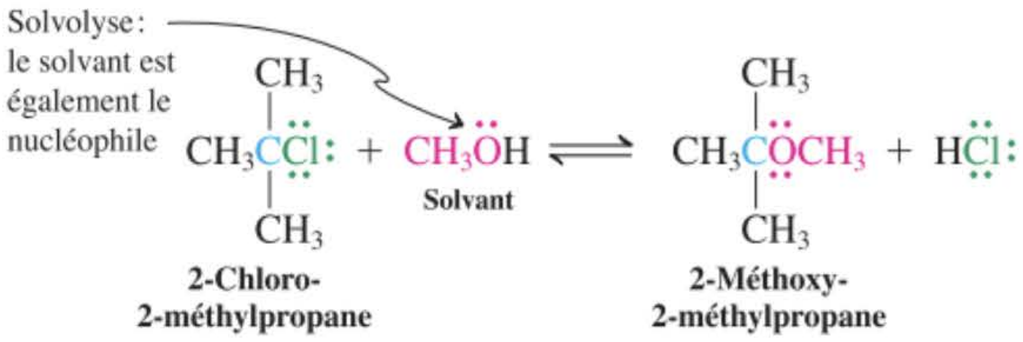
Halogénométhanes et autres halogénures primaires : inertes vis-à-vis de la solvolyse

CH_3Br
CH_3CH_2Br
$CH_3CH_2CH_2Br$

Pratiquement aucune réaction avec H_2O à la température ordinaire

La solvolyse peut également avoir lieu dans des solvants de type alcool.

Solvolyse du 2-chloro-2-méthylpropane dans du méthanol



2-Chloro-2-méthylpropane — **2-Méthoxy-2-méthylpropane**

Tableau 7-1

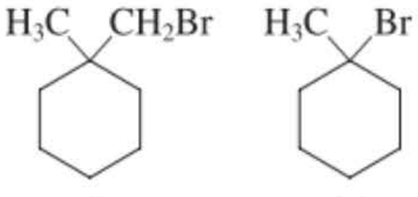
Réactivités relatives de divers bromoalcanes avec l'eau

Bromoalcane	Vitesse relative
CH_3Br	1
CH_3CH_2Br	1
$(CH_3)_2CHBr$	12
$(CH_3)_3CBr$	$1{,}2 \times 10^6$

Réactivité croissante lors de la solvolyse

Les vitesses relatives de la réaction du 2-bromopropane et du 2-bromo-2-méthylpropane avec l'eau pour engendrer les alcools correspondants sont indiquées dans le tableau 7.1 et comparées aux vitesses correspondantes d'hydrolyse de leurs équivalents non ramifiés. Bien que le processus semble fournir les produits attendus lors d'une réaction S_N2, l'ordre de réactivité est *inversé* par rapport à ce que l'on observe dans les conditions typiques des S_N2. Ainsi, les halogénures primaires réagissent très lentement avec l'eau, les halogénures secondaires sont légèrement plus réactionnels, et les systèmes tertiaires sont environ *un million de fois* plus rapides que les substrats primaires.

Ces observations suggèrent que le mécanisme de la solvolyse des halogénoalcanes secondaires et surtout tertiaires *doit être différent* de celui de la substitution bimoléculaire. Dans le but de comprendre les détails de cette réaction, nous pouvons faire appel à des techniques semblables à celles employées pour élucider les caractéristiques du mécanisme du processus S_N2 : études cinétiques, conséquences stéréochimiques, ainsi que l'influence de la structure du substrat et du type de solvant sur les vitesses de réaction.



A **B**

Exercice 7-1

Alors que le composé A (présenté dans la marge) est tout à fait inerte dans l'éthanol, B est rapidement transformé en un autre composé. Expliquer.

7-2 Substitution nucléophile unimoléculaire

Dans ce paragraphe, nous allons prendre connaissance d'un nouveau mécanisme de substitution nucléophile. On se rappellera que la réaction S_N2

- obéit à une cinétique d'ordre deux ;
- engendre des produits de manière stéréospécifique, avec inversion de configuration ;
- est rapide avec les halogénométhanes, puis ralentit de plus en plus en passant aux halogénures primaires et secondaires ;
- ne se réalise qu'extrêmement lentement avec les substrats tertiaires, si réaction il y a.

Par contre, les solvolyses

- suivent une cinétique d'*ordre un* ;
- ne sont *pas* stéréospécifiques ;
- sont caractérisées par un ordre *inverse* de réactivité.

Voyons quel mécanisme pourrait rendre compte de ces observations

La solvolyse obéit à une cinétique d'ordre un

Dans le chapitre 6, il a été question d'une réaction dont la cinétique correspondait à un état de transition bimoléculaire : la vitesse de toute réaction S_N2 est proportionnelle à la concentration *à la fois* de l'halogénoalcane et du nucléophile. Il nous est possible d'étudier de manière analogue la vitesse de la réaction du 2-bromo-2-méthylpropane avec l'eau, en concentrations variables dans de l'acide formique (un solvant polaire très peu nucléophile). Les résultats de ces expériences montrent que *la vitesse de l'hydrolyse du bromure est uniquement proportionnelle à la concentration de l'halogénure mis en œuvre, et* ***pas*** *à celle de l'eau.*

$$\text{Vitesse} = k[(CH_3)_3CBr] \text{ en mol } l^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Que signifie une telle observation ? En premier lieu, il est manifeste que l'halogénoalcane doit, à lui seul, subir une certaine modification avant que quoi que ce soit d'autre puisse se produire. Deuxièmement, étant donné que le produit final contient un groupe hydroxyle, de l'eau (ou, en tout cas, un nucléophile quelconque) doit participer à la réaction mais à un stade ultérieur et d'une manière qui n'affecte pas la loi de vitesse. La seule manière d'expliquer ce comportement est de postuler que toute étape qui suivrait la transformation initiale de l'halogénure doit être relativement rapide. En d'autres mots, *la vitesse que l'on observe est celle de l'étape la plus lente de la séquence* : l'**étape déterminante de vitesse.** Il s'ensuit que seules les espèces qui sont impliquées dans l'état de transition de cette étape-là apparaissent dans l'expression de la vitesse ; dans le cas présent en l'occurrence, l'halogénoalcane de départ à lui seul.

On peut comparer l'étape déterminante de vitesse à un « goulot de bouteille ». Imaginons un tuyau d'arrosage le long duquel on a placé divers colliers de serrage qui réduisent le débit de l'eau (figure 7.1). On comprend que la vitesse avec laquelle l'eau jaillira de l'ouverture du tuyau est contrôlée par l'étranglement le plus important. Si on imagine une inversion du flux d'eau (pour mimer la réversibilité de la réaction), on constatera à nouveau que la vitesse d'écoulement est contrôlée par ce même étranglement. Cette situation est analogue à celle des réactions comportant plusieurs étapes, comme, par exemple, la solvolyse. Quelles sont donc les étapes de cette réaction ?

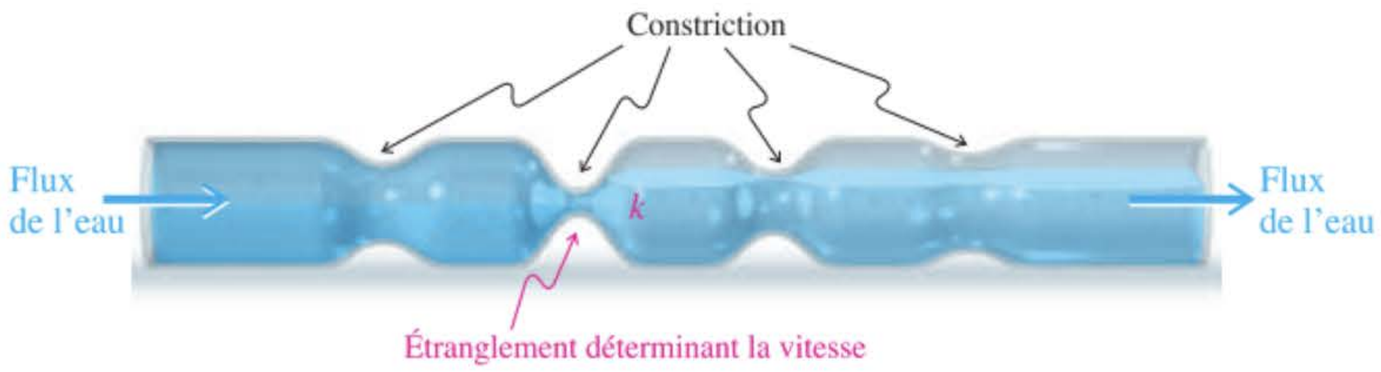


Figure 7-1 La vitesse d'écoulement de l'eau dans un tuyau est contrôlée (*k*) par l'étranglement le plus important.

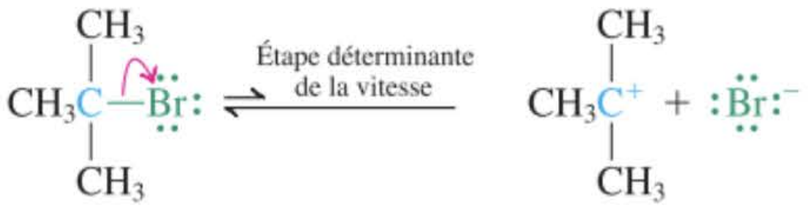
Le mécanisme de la solvolyse implique la formation d'un carbocation

On dit de l'hydrolyse du 2-bromo-2-méthylpropane qu'elle se déroule par **substitution nucléophile unimoléculaire,** ce qu'on écrit en abrégé $\mathbf{S_N}1$. Le chiffre 1 indique qu'une seule molécule, l'halogénoalcane, participe à l'étape déterminante de vitesse. La vitesse de la réaction ne dépend *pas* de la concentration du nucléophile. Un tel mécanisme comprend trois étapes.

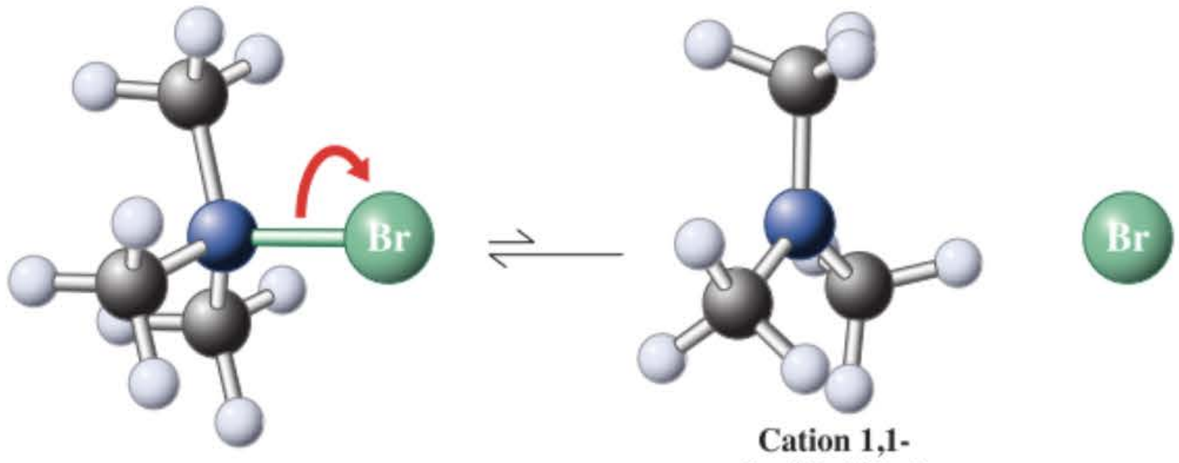


Étape 1. L'étape déterminante de vitesse est la dissociation de l'halogénoalcane en un cation alkyle et un anion bromure.

Dissociation de l'halogénure pour former un carbocation



La rupture hétérolytique de la liaison carbone-halogène sépare des charges opposées, rendant cette étape lente et déterminante de vitesse.



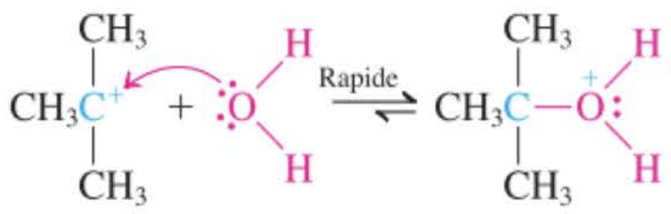
Cation 1,1-diméthyléthyle (Cation *tert*-butyle)

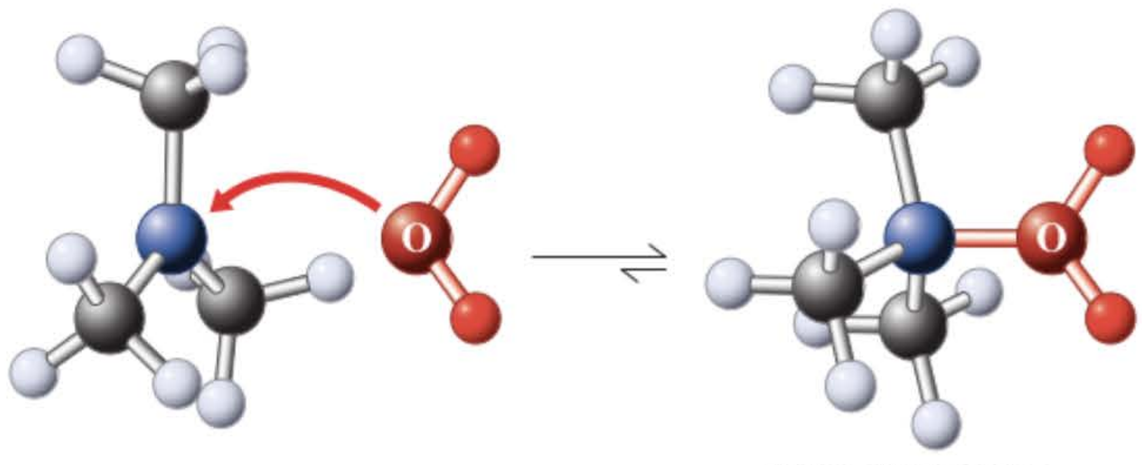
Cette transformation est un exemple de rupture hétérolytique. Le produit hydrocarboné qui en résulte contient un atome de carbone central chargé positivement (auquel sont fixés trois autres groupes) et porteur de seulement un sextet d'électrons. Une telle entité est appelée un **carbocation.**

Le terme « piégé » décrit une attaque rapide d'un intermédiaire réactionnel par une autre espèce chimique.

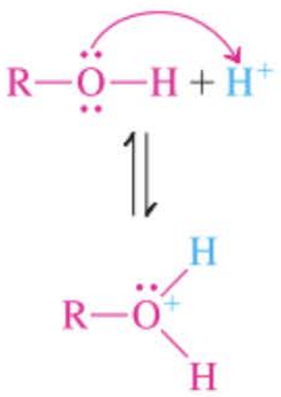
Étape 2. Le cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) formé dans l'étape 1 est un électrophile puissant qui est immédiatement piégé par l'eau se trouvant dans son entourage. Ce processus peut être considéré comme une attaque nucléophile du carbone déficient en électrons par une molécule de solvant.

Attaque nucléophile par l'eau





Un ion alkyloxonium



Ion alkyloxonium

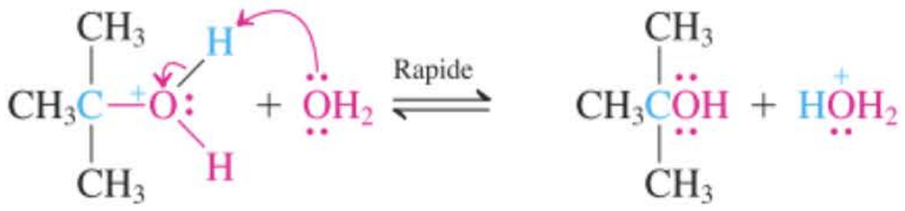
L'espèce qui en résulte est un exemple d'**ion alkyloxonium,** à savoir l'acide conjugué d'un alcool, dans le cas présent le 2-méthylpropan-2-ol, qui sera le produit final de la séquence réactionnelle.

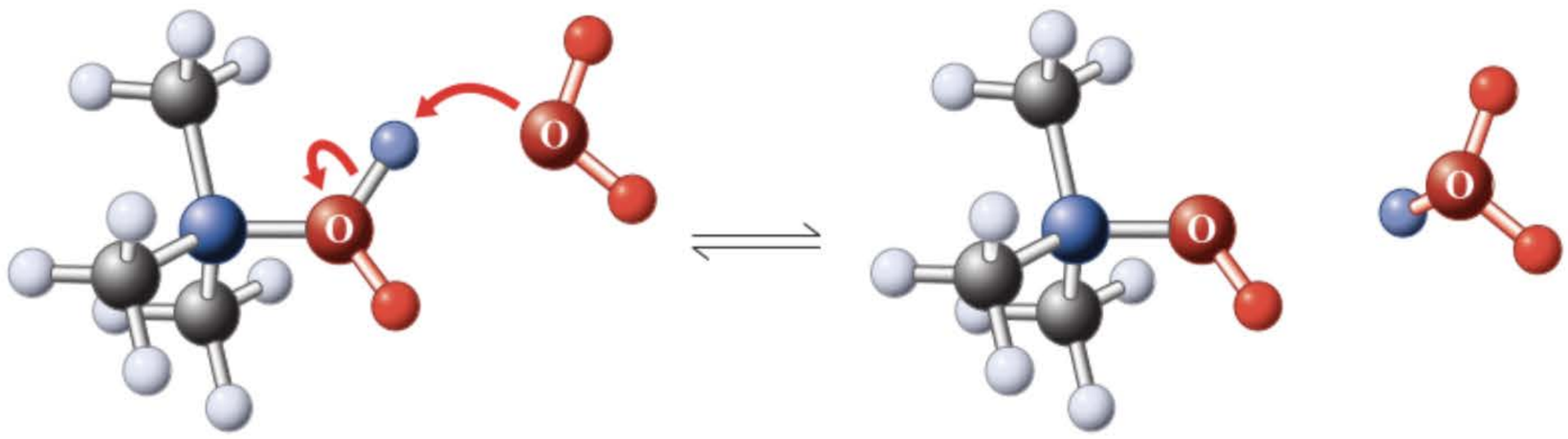
Étape 3. Au même titre que l'ion hydronium, H_3O^+, qui est le premier membre de la série des ions oxonium*, tous les ions alkyloxonium sont des acides forts. Ils se laissent dès lors facilement déprotonner par l'eau du milieu réactionnel pour fournir l'alcool final.

---

* De fait, l'IUPAC recommande l'usage du nom ion oxonium plutôt que ion hydronium pour H_3O^+.

Déprotonation





Ion alkyloxonium
(Fortement acide)

2-Méthylpropan-2-ol

Dans la figure 7.2 se trouvent comparés les diagrammes d'énergie potentielle dans le cas de la réaction S_N2 du chlorométhane avec un ion hydroxyde et dans le cas de la réaction S_N1 du 2-bromo-2-méthylpropane avec l'eau. Cette dernière réaction fait intervenir trois états de transition, un pour chaque étape du mécanisme. Le premier est caractérisé par la plus grande énergie – et est donc déterminant de vitesse – parce qu'il implique la séparation de charges opposées.

Exercice 7-2

En se servant des données concernant les énergies des liaisons (cf. tableau 3.1), calculer le $\Delta H°$ relatif à l'hydrolyse du 2-bromo-2-méthylpropane en 2-méthylpropan-2-ol et en bromure d'hydrogène. **Attention :** Ne soyez pas perturbés par le mécanisme ionique de ces réactions. Le $\Delta H°$ est une mesure de la thermicité de la transformation globale, quel qu'en soit le mécanisme (paragraphe 2.1).

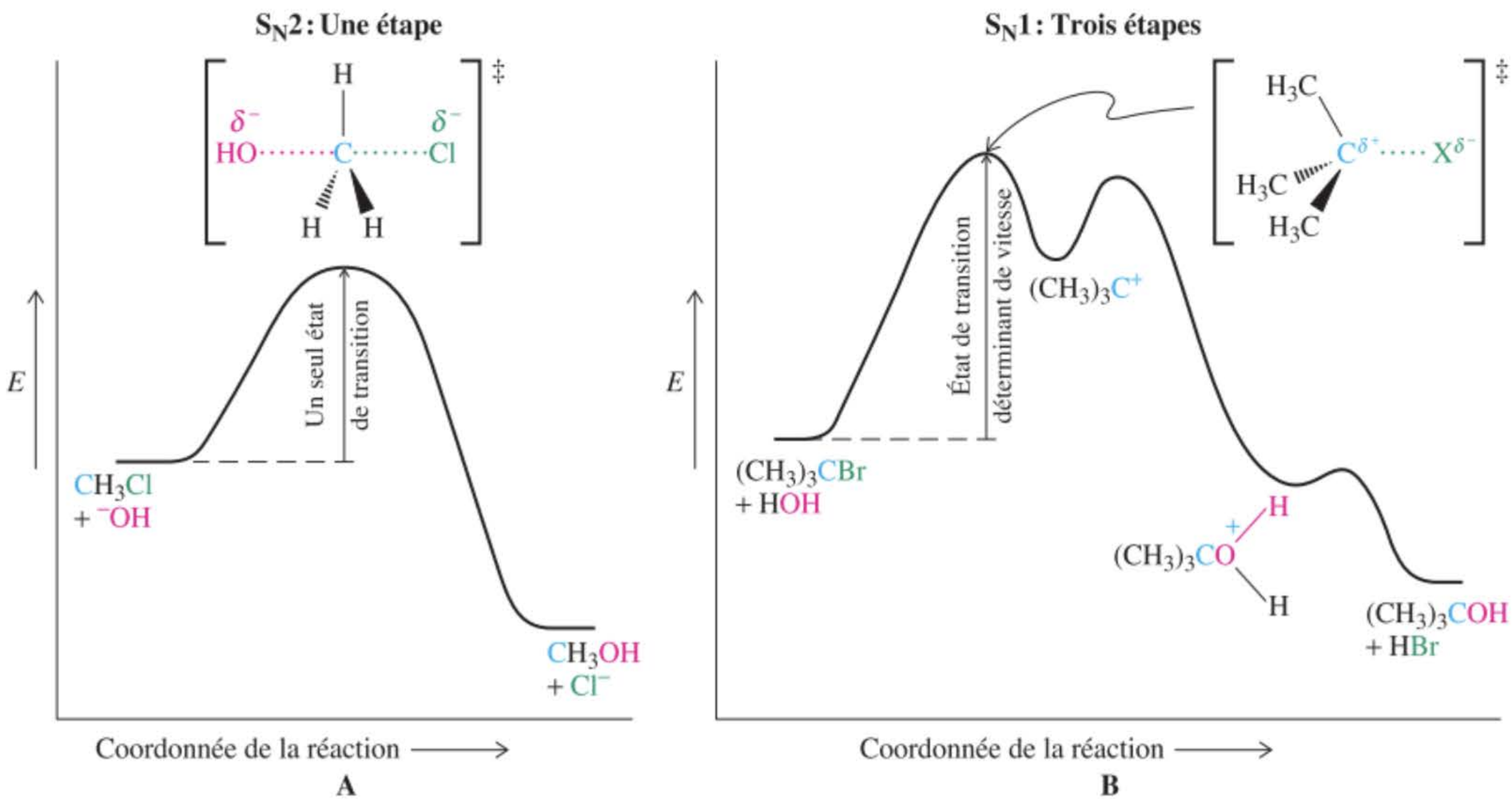


Figure 7-2 Diagrammes d'énergie potentielle (A) dans le cas de la réaction S_N2 du chlorométhane avec de l'hydroxyde et (B) dans le cas de l'hydrolyse S_N1 du 2-bromo-2-méthylpropane. Alors que le processus S_N2 se déroule en une seule étape, le mécanisme S_N1 fait intervenir trois événements distincts : la dissociation – déterminante de vitesse – de l'halogénoalcane en un ion halogénure et en un carbocation, suivie de l'attaque nucléophile de ce dernier par l'eau aboutissant à un ion alkyloxonium et enfin la perte d'un proton de manière à fournir le produit final. *Note* : pour la clarté, les espèces inorganiques ne figurent pas dans les étapes intermédiaires de B.

Chacune des trois étapes du mécanisme de solvolyse est réversible. L'équilibre peut globalement être déplacé dans un sens ou l'autre par un choix judicieux des conditions opératoires. Ainsi, en présence d'un large excès de solvant nucléophile, la solvolyse sera complètement réalisée. Dans le chapitre 9, nous verrons comment il est possible d'inverser cette réaction de manière à pouvoir synthétiser des halogénoalcanes tertiaires à partir d'alcools.

En résumé, les résultats cinétiques de la solvolyse des halogénoalcanes aboutissent à concevoir un mécanisme dans lequel la dissociation initiale du substrat aboutissant à la formation d'un carbocation est l'étape cruciale, déterminante de vitesse. Un tel processus, lors duquel seul le substrat participe à l'étape déterminante de vitesse, est appelé *substitution nucléophile unimoléculaire*, S_N1. Peut-on corroborer cette hypothèse mécanistique par d'autres observations expérimentales ?

7-3 Conséquences stéréochimiques des réactions S_N1

Le mécanisme proposé pour la substitution nucléophile unimoléculaire a des conséquences stéréochimiques prévisibles à cause de la structure du carbocation intermédiaire. Afin de minimiser la répulsion des électrons, le carbone positivement chargé adopte une géométrie trigonale plane à la suite d'une hybridation sp^2 (paragraphes 1.3 et 1.8). Un tel intermédiaire est, dès lors, achiral (réaliser un modèle). De ce fait, si on met en réaction un halogénoalcane tertiaire (ou secondaire) optiquement actif dans lequel le stéréocentre porte le futur halogène sortant, on devrait obtenir, à la suite du processus S_N1, un mélange racémique des produits (figure 7.3). Ce résultat est effectivement observé pour de nombreuses solvolyses. De manière générale, la formation d'un mélange racémique de produits à partir de substrats optiquement actifs est l'évidence même du passage par un intermédiaire symétrique et achiral, tel un carbocation, lors du déroulement de la réaction.

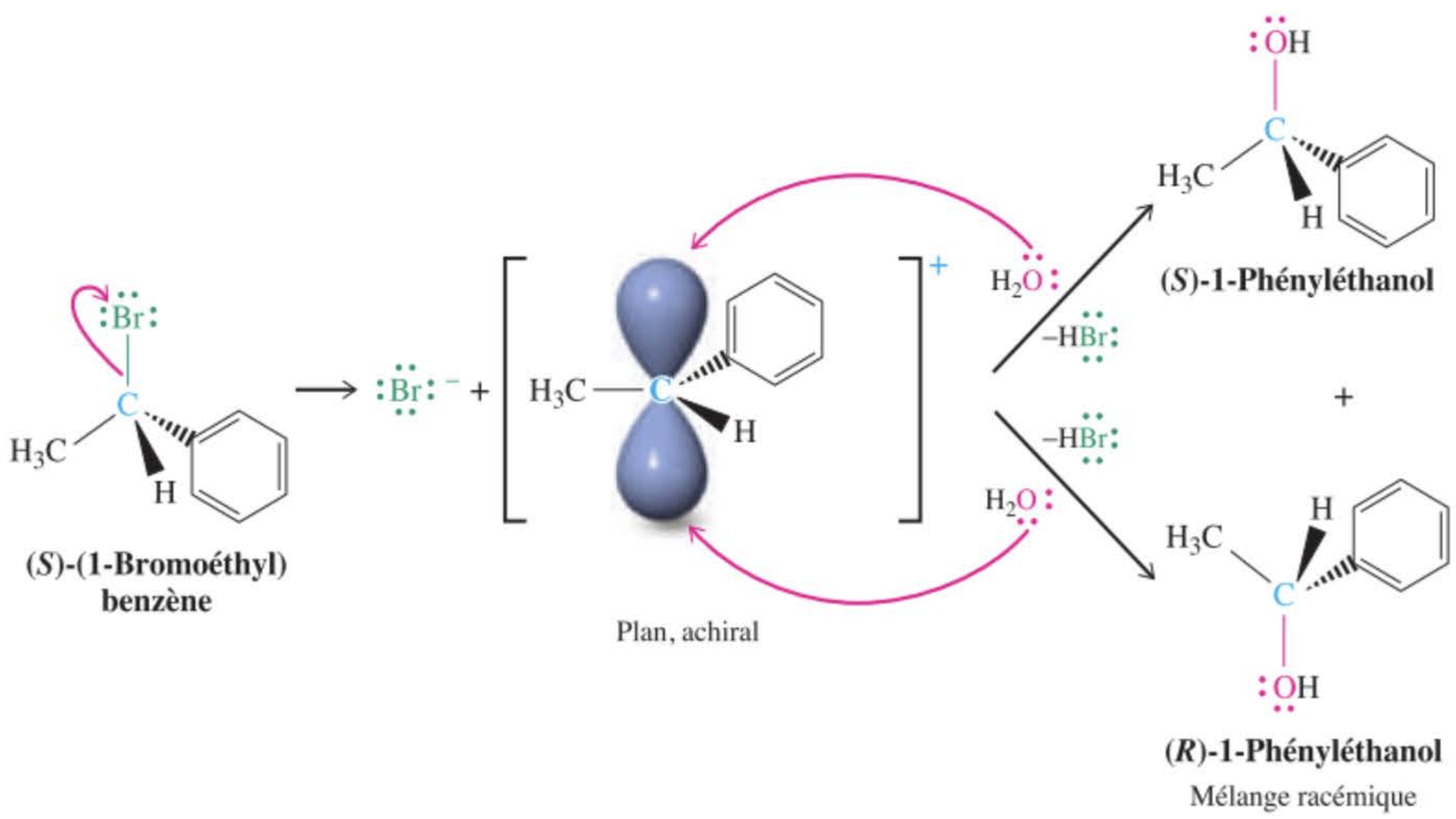


Figure 7-3 Le mécanisme de l'hydrolyse du (*S*)-(1-bromoéthyl)benzène régit la stéréochimie de la réaction. L'ionisation initiale fournit un carbocation plan, achiral. Cet ion, lorsqu'il est piégé par l'eau, donne lieu à la formation d'un alcool racémique.

Exercice 7-3

Le (*R*)-3-bromo-3-méthylhexane perd son activité optique quand on le dissout dans du nitrométhane, qui est un solvant très polaire mais non nucléophile. Expliquez à l'aide d'un mécanisme détaillé. (**Attention :** lorsque vous écrivez un mécanisme, il faut décrire le flux des électrons à l'aide de flèches incurvées ; écrire chaque étape séparément ; formuler des structures complètes, avec les paires électroniques et les charges voulues ; bien séparer par des flèches les réactifs, les intermédiaires et les produits de la réaction. Ne pas prendre des raccourcis et écrire soigneusement !)

Exercice 7-4

Mise en pratique des concepts : conséquences stéréochimiques de la substitution S_N1

Un chauffage modéré d'une solution de (2*R*, 3*R*)-2-iodo-3-méthylhexane dans du méthanol fournit deux éthers méthyliques stéréo-isomères. Quelle relation existe entre ceux-ci ? Expliquez à l'aide d'un mécanisme.

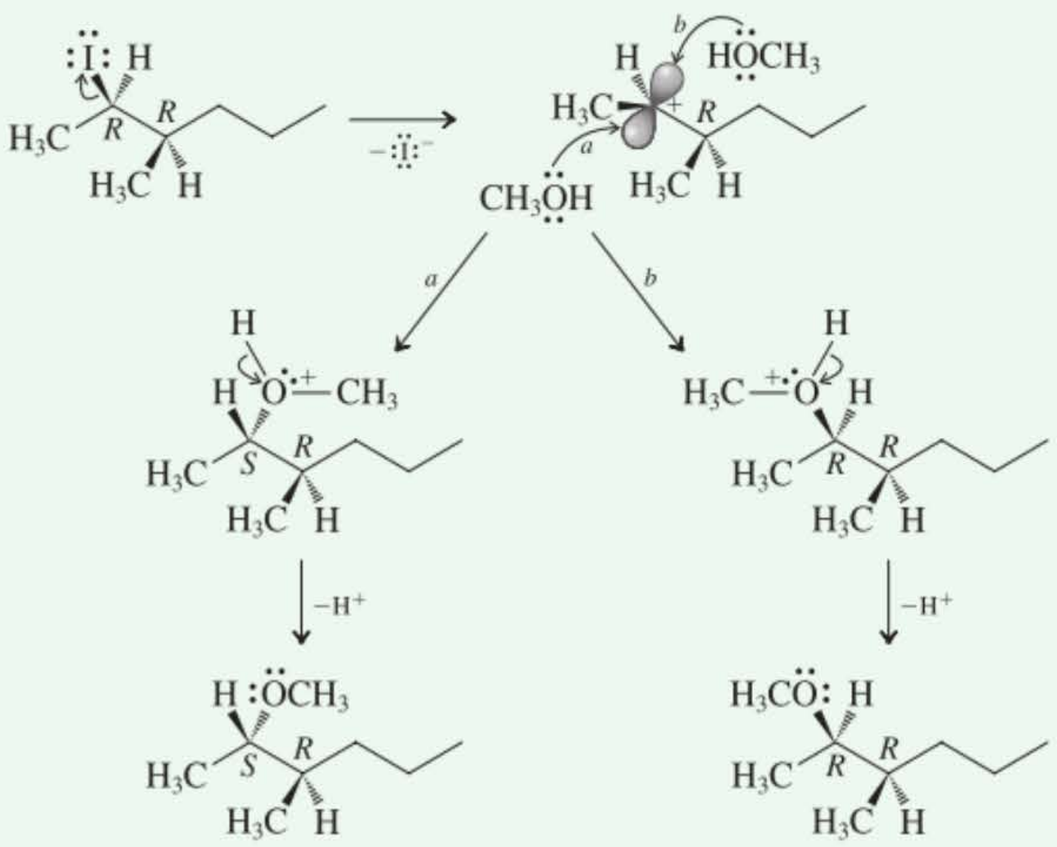
Stratégie

Le substrat est secondaire ; de ce fait, la substitution peut se dérouler selon un mécanisme S_N1 ou S_N2. Prenons en considération les conditions réactionnelles pour voir quel est le mécanisme le plus probable et quelles en sont les conséquences.

Solution

• La réaction a lieu dans le méthanol, CH_3OH, qui est un nucléophile faible (ce qui défavorise la S_N2), mais il s'agit d'un solvant protique, très polaire, bien adapté pour dissocier les halogénoalcanes secondaires et tertiaires en ions (ce qui favorise la S_N1).

• Le détachement de l'excellent groupe sortant qu'est I^- à partir du C-2 fournit un cation trigonal plan. Le méthanol peut alors attaquer l'une ou l'autre face de ce cation plan (comparer les étapes 1 et 2 du mécanisme présenté dans le paragraphe 7.2), ce qui crée deux ions oxonium stéréo-isomères. L'oxygène positivement chargé rend l'hydrogène qui lui est attaché fort acide. Après l'éjection du proton, on obtient deux éthers stéréo-isomères (étape 3 du mécanisme du paragraphe 7.2, voir aussi figure 7.3). Nous nous trouvons donc ici en présence d'un autre exemple de solvolyse (plus précisément de méthanolyse) parce que le nucléophile est le solvant (méthanol).



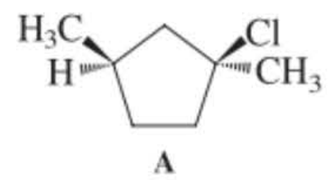
(**Attention !** Lorsqu'on décrit un mécanisme S_N1, *évitez de commettre les deux erreurs classiques suivantes* : (1) ne *pas* dissocier CH_3OH pour en faire du méthoxyde (CH_3O^-) ainsi qu'un proton avant l'accrochage du carbone cationique. Le méthanol est un *acide faible* dont la dissociation n'est pas favorisée du point de vue thermodynamique. (2) Ne *pas* dissocier CH_3OH pour en faire un cation méthyle et un ion hydroxyde. Bien que la présence d'un groupe fonctionnel OH dans les alcools puisse vous faire penser aux formules des hydroxydes inorganiques, les alcools ne sont *pas* des sources d'ions hydroxyde.)

• Les deux éthers isomères sont en fait des diastéréo-isomères, en l'occurrence 2*S*,3*R* et 2*R*,3*R*. Au niveau du site réactionnel, à savoir le C-2, les configurations *R* et *S* résultent des deux modalités possibles de l'attaque par le méthanol, selon *a* ou *b*. Au niveau du stéréocentre C-3, où aucune réaction ne se produit, la configuration *R* d'origine reste inchangée.

Exercice 7-5

Essayez par vous-même

On obtient deux alcools lors de l'hydrolyse de la molécule A (présentée dans la marge). Expliquer.



A

7-4 Influences du solvant, du groupe sortant et du nucléophile sur la substitution unimoléculaire

MÉCANISME

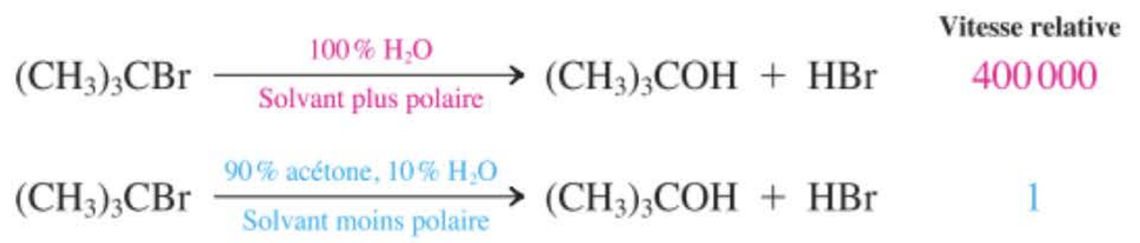
Comme dans le cas des réactions S_N2, toute modification du solvant, du groupe sortant ainsi que du nucléophile exerce un effet marqué sur la substitution unimoléculaire.

Les solvants polaires accélèrent la réaction S_N1

La rupture hétérolytique d'une liaison C–X dans l'étape déterminante de vitesse de la réaction S_N1 implique un état de transition dont la structure est fortement polarisée (figure 7.4), aboutissant finalement à deux ions porteurs d'une charge complète. Par contre, dans un état de transition typique d'une S_N2, il n'y a pas de création de charges : en fait, c'est tout à fait le contraire, puisque la charge est dispersée (figure 6.4).

En raison de la présence d'un état de transition aussi polaire, la vitesse d'une réaction S_N1 augmente parallèlement à un accroissement de la polarité du solvant. Un effet particulièrement frappant est observé quand on passe d'un solvant aprotique à un solvant protique. Par exemple, l'hydrolyse du 2-bromo-2-méthylpropane est beaucoup plus rapide dans l'eau pure que dans un mélange 9 : 1 de propanone (acétone) et d'eau. Un solvant protique accélère la réaction S_N1 parce qu'il stabilise l'état de transition présenté dans la figure 7.4, grâce à des liaisons hydrogène avec le groupe sortant. Il faut se rappeler que, en contraste avec ceci, la réaction S_N2 est accélérée dans les solvants *aprotiques* polaires, principalement en raison d'un effet du solvant sur la réactivité du *nucléophile*.

Effet du solvant sur la vitesse d'une réaction S_N1



Le nitrométhane, CH_3NO_2 (voir tableau 6.5), est un solvant exceptionnel en ce sens qu'il est à la fois très polaire et pratiquement non nucléophile. Il est dès lors particulièrement utile lors de l'étude des réactions S_N1 avec des nucléophiles autres que des molécules de solvant.

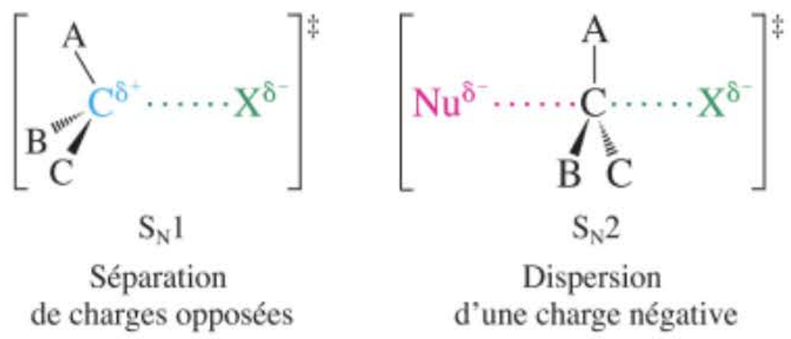


Figure 7-4 Les états de transition respectifs relatifs aux réactions S_N1 et S_N2 expliquent pourquoi les processus S_N1 sont fortement accélérés dans des solvants polaires. La rupture hétérolytique implique une séparation de charges, laquelle est favorisée par la solvatation due aux solvants polaires.

La réaction S_N1 s'accélère avec de meilleurs groupes sortants

Comme le groupe sortant se dissocie dans l'étape déterminante de vitesse de la réaction S_N1, il n'est pas surprenant que la vitesse de ladite réaction augmente lorsque l'aptitude nucléofuge du groupe sortant est plus marquée. Ainsi, les iodoalcanes tertiaires sont plus facilement solvolysés que les bromures correspondants et ceux-ci sont à leur tour plus réactionnels que les chlorures. Les sulfonates sont particulièrement enclins à se dissocier.

Vitesse relative de la solvolyse de RX (R = alkyle tertiaire)

$$X = -OSO_2R' > -I > -Br > -Cl$$

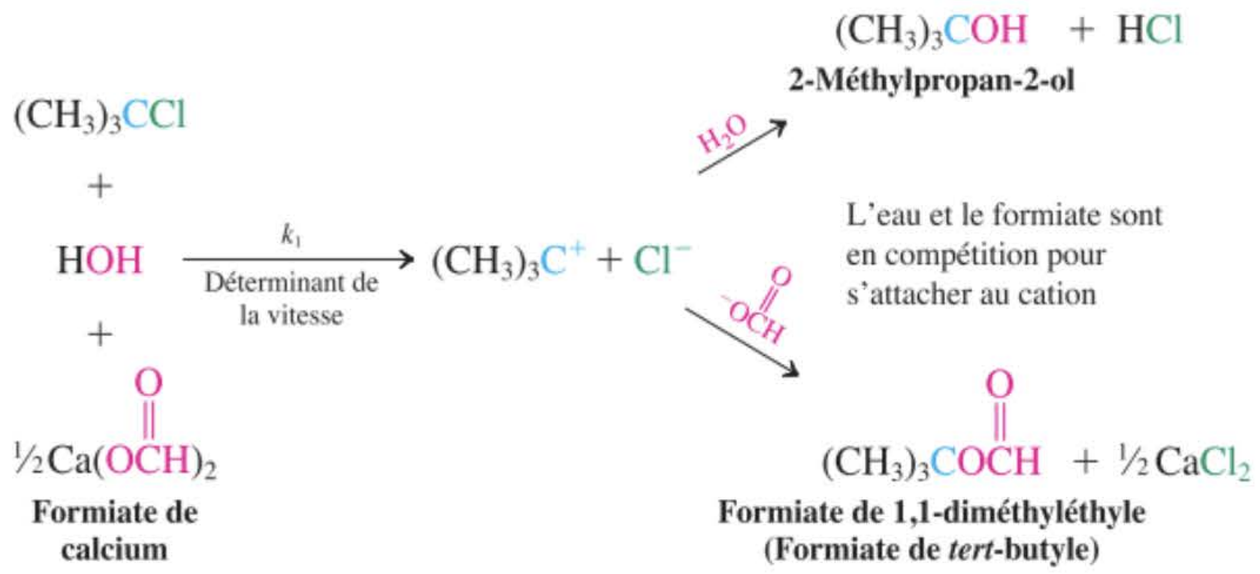
Vitesse croissante

La force du nucléophile a des répercussions sur la répartition des produits mais pas sur la vitesse de la réaction

Le fait de changer la nature du nucléophile a-t-il un effet sur la vitesse de la réaction S_N1 ? La réponse est non. Pour rappel, dans un processus S_N2, la vitesse de la réaction augmente de manière significative lorsque la nucléophilie de l'espèce attaquante s'accroît. Par contre, étant donné que l'étape déterminante de vitesse lors d'une réaction S_N1 ne fait *pas* intervenir le nucléophile, le fait de modifier la structure de ce dernier (ou sa concentration) ne devrait *pas* affecter la vitesse de disparition de l'halogénoalcane. Quoi qu'il en soit, lorsque deux ou plusieurs nucléophiles sont en compétition pour la capture du carbocation intermédiaire, la *répartition des produits* peut être profondément influencée par leurs forces relatives et leurs concentrations.

Par exemple, l'hydrolyse d'une solution de 2-chloro-2-méthylpropane engendre, comme on s'y attend, du 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique) avec une constante de vitesse k_1. On obtient d'autre part un résultat tout à fait différent lorsque la même expérience est effectuée en présence de formiate de calcium (qui est un sel soluble) : le produit est à présent du formiate de 1,1-diméthyléthyle (formiate de *tert*-butyle), mais toujours formé à la *même* vitesse. Dans ce cas-ci, le formiate, qui est un bien plus puissant nucléophile, l'emporte dans la compétition (à se lier au carbocation intermédiaire) vis-à-vis de l'eau. Ainsi, malgré que la vitesse de disparition du 2-chloro-2-méthylpropane — quel que soit le produit finalement formé — soit déterminée par k_1, le rendement relatif des *produits* est régi par les réactivités relatives et par les concentrations des nucléophiles en compétition.

Nucléophiles en compétition lors d'une réaction S_N1



Exercice 7-6

Mise en pratique des concepts : la compétition nucléophile

Une solution de méthanesulfonate de 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) dans un solvant aprotique polaire contenant des quantités égales de fluorure et de bromure de sodium produit 75 % de 2-fluoro-2-méthylpropane et seulement 25 % de 2-bromo-2-méthylpropane. Expliquer. (**Indication :** se référer au paragraphe 6.8 et au problème 58 du chapitre 6 pour obtenir des informations au sujet des nucléophilies relatives des ions halogénure dans des solvants aprotiques.)

Stratégie

Le substrat est tertiaire. De ce fait, la substitution ne peut se dérouler aisément que selon le mécanimse S_N1. Les deux nucléophiles sont présents en quantités égales et cependant les deux produits de substitution ne se forment pas selon les mêmes rendements. Ceci doit être dû à une différence de nucléophilie et à une vitesse différente de piégeage du carbocation dans les conditions réactionnelles.

Solution

• Il est impossible de créer des liaisons hydrogène dans les solvants aprotiques polaires. De ce fait, l'importance du caractère nucléophile est essentiellement conditionnée par la basicité et la polarisabilité. Les ions bromure sont plus polarisables en raison de leur gabarit supérieur, mais les ions fluorure sont, quant à eux, des bases plus fortes (consulter les tableaux 2.2 ou 6.4). Quel est l'effet qui l'emportera ? Ceux-ci se compensent pratiquement, mais le tableau annexé au problème 6.58 fournit la réponse : dans du DMF (tableau 6.5), la base la plus forte, Cl^-, est environ deux fois plus nucléophile que Br^-. Or le fluorure est encore plus basique. Par conséquent, les ions F^- l'emportent vis-à-vis des autres ions halogénure pour se fixer à l'intermédiaire carbocationique propre aux processus S_N1.

Exercice 7-7

Essayez par vous-même

Prédire le produit de substitution majoritaire qui résultera du mélange de 2-bromo-2-méthylpropane avec une solution concentrée d'ammoniac. (**Attention :** s'il est bien vrai que l'ammoniac forme dans l'eau de l'hydroxyde d'ammonium selon l'équation $NH_3 + H_2O \leftrightharpoons NH_4^+ \ ^-OH$, le $K_{éq}$ de ce processus est très faible. Bref, la concentration en hydroxyde est très peu élevée.)

En résumé, nous avons pu établir de manière évidente le mécanisme S_N1 relatif à la réaction des halogénoalcanes tertiaires (et secondaires) avec certains nucléophiles. Les conséquences stéréochimiques, l'influence du solvant et l'aptitude nucléofuge du groupe sortant affectent la loi de vitesse d'une manière telle — et cet effet est absent lorsque la force du nucléophile est modifiée — que la voie réactionnelle unimoléculaire est tout à fait corroborée.

7-5 Influence de la structure du groupe alkyle sur la réaction S_N1 : la stabilité des carbocations

La dernière question à laquelle il nous faut répondre est : pourquoi ? Qu'y a-t-il de si particulier dans les halogénoalcanes tertiaires pour qu'ils subissent une transformation selon un mécanisme S_N1, alors que les systèmes primaires suivent la voie S_N2 ? Comment les halogénoalcanes secondaires se comportent-ils vis-à-vis de ces deux possibilités réactionnelles ? D'une manière ou d'une autre, le degré de substitution au niveau du carbone réactionnel régit le mécanisme suivi lors de la réaction des halogénoalcanes (et autres dérivés apparentés) avec les nucléophiles. Nous allons voir que seuls les substrats secondaires et tertiaires peuvent donner lieu à la formation de carbocations. C'est pour cette raison que les halogénures tertiaires, *chez qui la gêne stérique les empêche de réaliser des réactions S_N2, ne se transforment que via un mécanisme S_N1* ; les halogénoalcanes primaires ne suivent, quant à eux, que la voie S_N2 tandis que les halogénoalcanes secondaires ont le choix entre les deux mécanismes, choix dépendant des conditions opératoires.

La stabilité des carbocations augmente lorsqu'on passe d'un carbocation primaire à un secondaire, puis à un tertiaire

Nous avons appris que les halogénoalcanes primaires ne subissent *que* des substitutions nucléophiles bimoléculaires. Par contre, les substrats secondaires se transforment souvent — et les substrats tertiaires pratiquement toujours — via des carbocations intermédiaires. Deux raisons justifient cette différence de comportement : en premier lieu, la gêne stérique se manifeste de plus en plus au niveau du carbone réactionnel, ce qui défavorise le processus S_N2 ; deuxièmement, l'augmentation du nombre de substituants alkyle stabilise la charge des carbocations. Seuls les cations secondaires ou tertiaires sont capables d'apparaître — du point de vue énergétique — dans les conditions de la réaction S_N1.

Stabilité relative des carbocations

$$\underset{\text{Primaire}}{CH_3CH_2CH_2\overset{+}{C}H_2} < \underset{\text{Secondaire}}{CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3} < \underset{\text{Tertiaire}}{(CH_3)_3\overset{+}{C}}$$

Stabilité croissante du carbocation

Il est à présent possible de comprendre pourquoi les halogénoalcanes tertiaires se solvolysent si aisément. Étant donné que les carbocations tertiaires sont plus stables que leurs pendants moins substitués, ils se forment plus facilement. Mais quelle est la raison de cet ordre de stabilité ?

L'hyperconjugaison stabilise toute charge positive

On aura remarqué que l'ordre de stabilité des carbocations est parallèle à l'ordre relatif aux radicaux correspondants. Ces deux séquences trouvent leur origine dans le même phénomène : l'*hyperconjugaison.* On se rappellera (cf. paragraphe 3.2) que l'hyperconjugaison est le résultat du recouvrement d'une orbitale *p* avec une orbitale moléculaire liante adjacente, telle que celle d'une liaison C–H ou C–C. Dans le cas d'un radical, l'orbitale *p* contient un électron unique ; dans un carbocation, elle est vide. Dans les deux cas, le groupe alkyle « injecte » de la densité électronique vers le centre déficient en électron, ce qui le stabilise. La figure 7.5 compare le cation méthyle, dépourvu d'hyperconjugaison, au cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) qui est beaucoup plus stable. On y montre également les profils de potentiel

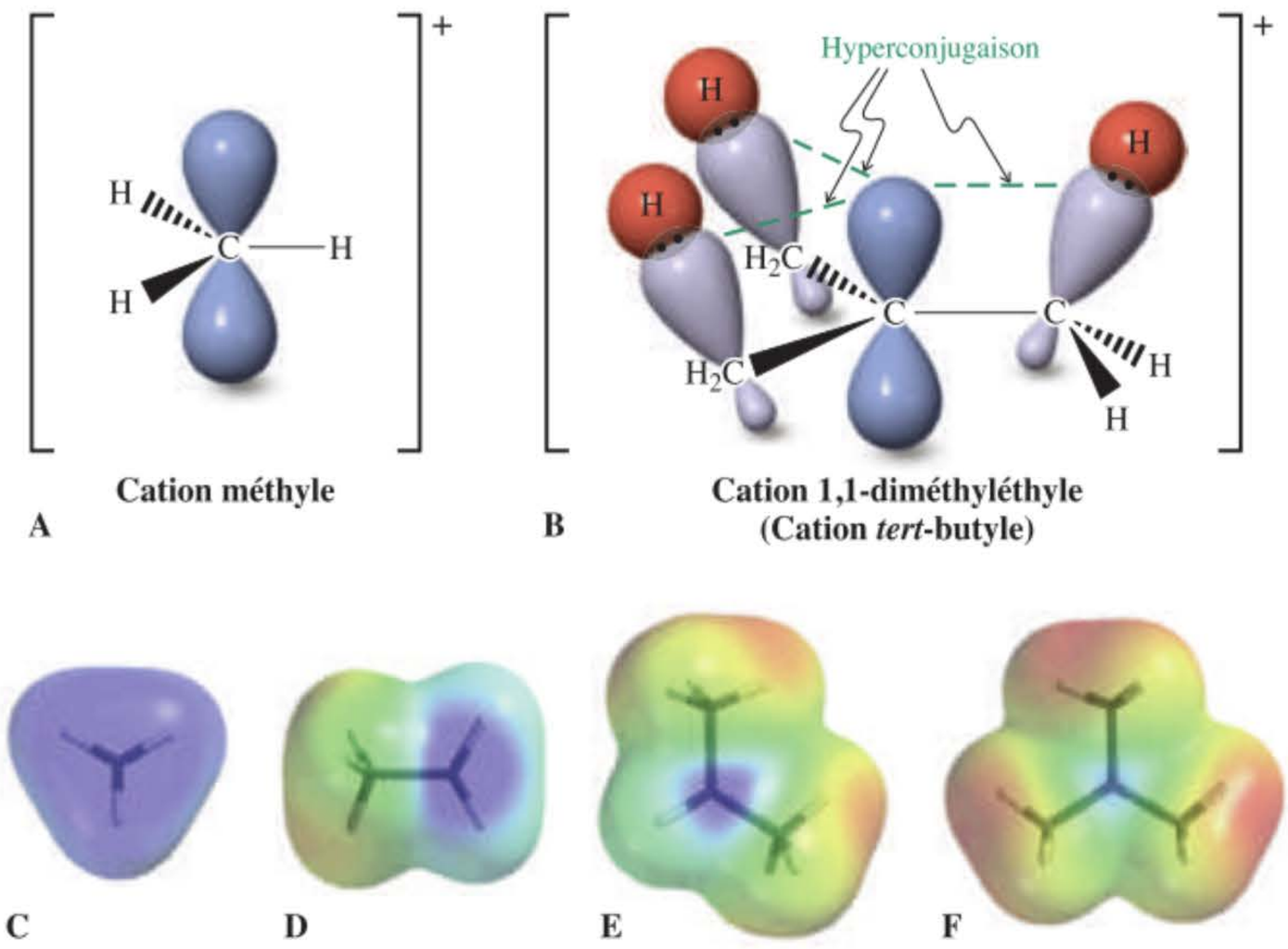


Figure 7-5 (A) La représentation orbitalaire partielle du cation méthyle révèle qu'il ne peut pas être stabilisé par hyperconjugaison. (B) Par contre, le cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) bénéficie de trois interactions par hyperconjugaison. Les profils de potentiel électrostatique des cations méthyle (C), éthyle (D), 1-méthyléthyle (isopropyle, E) et 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle, F) montrent à quel point le carbone central, au départ très électrodéficitaire (bleu) perd progressivement sa teinte bleutée (de C à F) en raison de l'hyperconjugaison de plus en plus prononcée.

électrostatique des cations méthyle, éthyle, 1-méthyléthyle (isopropyle) et 1,1-diméthyléthyle. La figure 7.6 montre la structure de ce dernier, telle qu'elle a été déduite des mesures de diffraction des rayons X.

Les substrats secondaires donnent lieu à la fois à des réactions S_N1 et à des réactions S_N2

Comme vous l'aurez imaginé au vu de la discussion qui précède, les halogénoalcanes secondaires font preuve du comportement le plus varié lors des réactions de substitution. Préfèrent-ils une voie réactionnelle de substitution bimoléculaire ou sont-ils plus enclins à transiter par la formation d'un carbocation ? Les *deux* mécanismes sont possibles : l'encombrement stérique ralentit mais n'exclut pas l'attaque nucléophile bimoléculaire. Mais en même temps, la dissociation unimoléculaire devient compétitive en raison de la stabilité relative des carbocations secondaires. Le mécanisme réactionnel adopté par le système chimique dépend de divers facteurs : la nature du solvant, le type de groupe sortant et la qualité du nucléophile.

Si on met en réaction un substrat porteur d'un très bon groupe sortant, un nucléophile qui est faible, ainsi qu'un solvant protique polaire (conditions S_N1), on favorise la substitution *unimoléculaire*. Si, d'autre part, on met en œuvre un bon nucléophile à forte concentration vis-à-vis d'un halogénoalcane porteur d'un groupe sortant dont l'aptitude nucléofuge est modérée dans un solvant aprotique polaire (conditions S_N2), on observe la prédominance de la substitution *bimoléculaire*. Le tableau 7.2 montre un résumé de nos observations concernant la réactivité des halogénoalcanes vis-à-vis des nucléophiles.

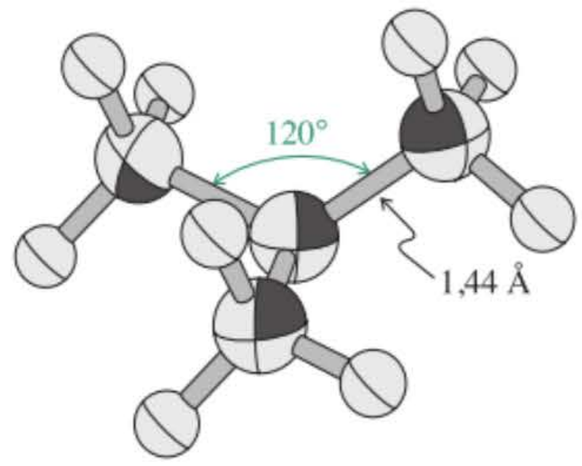


Figure 7-6 Détermination, par rayons X, de la structure cristalline relative au cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle). Les quatre carbones se trouvent dans un même plan avec des angles de liaisons C–C–C valant 120°, ce qui correspond à une hybridation sp^2 du carbone central. La longueur des liaisons C–C est de 1,44 Å, ce qui est plus court que des liaisons simples ordinaires (1,54 Å), bref ce qui corrobore l'effet du recouvrement par hyperconjugaison.

Tableau 7-2 Réactivité de R–X lors des substitutions nucléophiles : $R–X + Nu^- \longrightarrow R–Nu + X^-$

R	S_N1	S_N2
CH_3	Non observée en solution (le cation méthyle est trop énergétique)	Fréquente ; rapide avec les bons nucléophiles et avec les bons groupes sortants
Primaire	Non observée en solution (les carbocations primaires sont trop énergétiques)[a]	Fréquente ; rapide avec les bons nucléophiles et avec les bons groupes sortants, lente s'il y a une ramification sur le C2 de R
Secondaire	Relativement lente ; se réalise mieux dans des solvants protiques polaires et avec de bons groupes sortants	Relativement lente ; se réalise mieux avec de bons nucléophiles à forte concentration dans des solvants aprotiques polaires
Tertaire	Fréquente ; particulièrement rapide dans des solvants protiques polaires et avec les bons groupes sortants	Extrêmement lente

Mieux pour S_N1 ↓ (Secondaire, Tertaire)

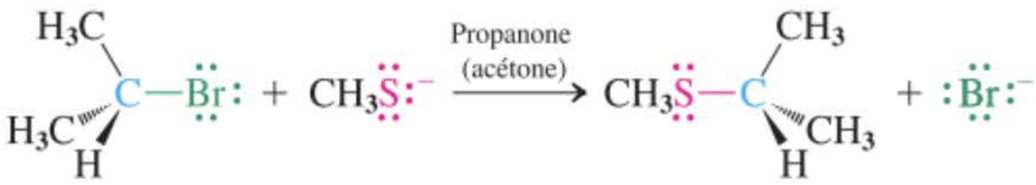
Mieux pour S_N2 ↑ (Primaire, Secondaire)

[a]Les carbocations stabilisés par résonance constituent une exception ; cf chapitre 14.

Substitution d'un substrat secondaire dans des conditions S_N1



Substitution d'un halogénoalcane secondaire dans des conditions S_N2



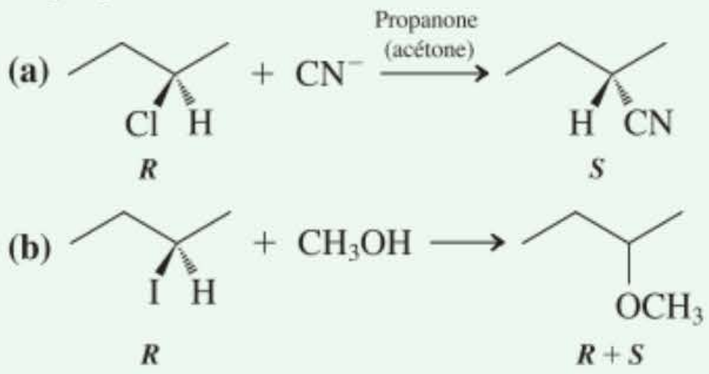


Une démonstration visuelle de la réactivité relative en S_N1. Les trois tubes à essai contiennent respectivement, de gauche à droite, des solutions éthanoliques de 1-bromobutane, de 2-bromopropane et de 2-bromo-2-méthylpropane. L'ajout, à chacun de ceux-ci, de quelques gouttes d'une solution de $AgNO_3$, donne immédiatement lieu à la formation d'un précipité massif de AgBr à partir du bromoalcane tertiaire *(à droite)*, à un précipité moindre de AgBr à partir du substrat secondaire *(au centre)*, et à vraiment très peu de formation de AgBr à partir de l'halogénure primaire *(à gauche)*.

Exercice 7-8

Mise en pratique des concepts : les halogénoalcanes secondaires

Expliquer les résultats suivants :



Stratégie

Les deux réactions concernent des substrats secondaires pourvus de bons groupes sortants, ce qui fournit la possibilité d'opter pour une substitution par voie S_N1 ou S_N2. Comme nous l'avons fait dans l'exercice 7.4, examinons, dans chaque cas, le nucléophile ainsi que le solvant.

Solution

• Dans la réaction **(a),** l'ion cyanure, CN^-, est un bon nucléophile (tableau 6.7) et l'acétone est un solvant aprotique polaire. Ces deux facteurs plaident en faveur d'un mécanisme S_N2. On assiste à une attaque dorsale, ce qui aboutit à une inversion au niveau du carbone concerné par la substitution (voir figure 6.4).

• Dans la réaction **(b)**, le méthanol, CH_3OH, joue à la fois le rôle de solvant et de nucléophile. Comme dans l'exercice 7.4, les conditions sont réunies pour assister à une solvolyse selon le mécanisme S_N1, aboutissant, en guise de produits, aux deux éthers énantiomères.

Exercice 7-9

Essayez par vous-même

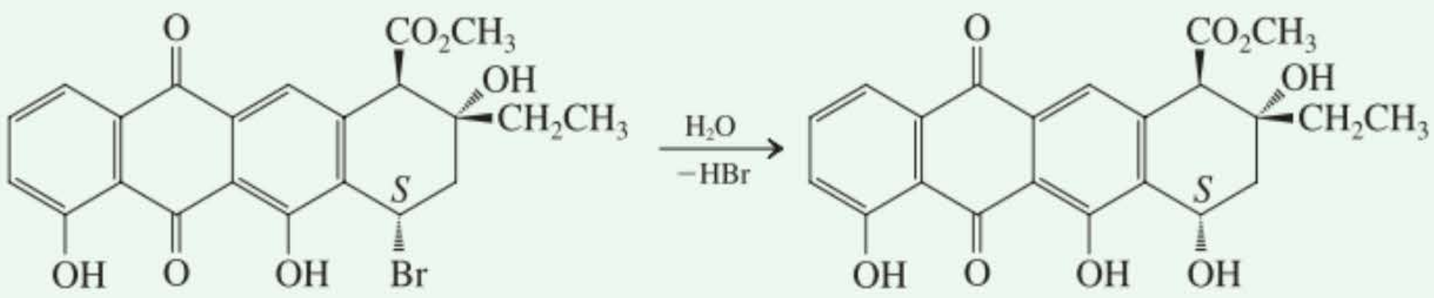
Traiter du *R*-2-chlorobutane par de l'ammoniac serait-il un bon moyen pour synthétiser de la *R*-butan-2-amine, *R*-$CH_3CH_2CH(NH_2)CH_3$? Pourquoi oui ou pourquoi non ? Pouvez-vous imaginer un meilleur procédé de synthèse ?

Les cinq premiers paragraphes de ce chapitre nous ont fourni les bases permettant de mieux comprendre comment fonctionne le mécanisme S_N1 et quels facteurs favorisent son existence. Il est impératif de garder à l'esprit que la dissociation d'une liaison carbone-halogène en ions ne peut se produire que sous deux conditions : primo, il faut que l'atome de carbone soit secondaire ou tertiaire afin que le carbocation soit suffisamment stable du point de vue thermodynamique pour apparaître *et* secundo, ladite réaction doit être réalisée dans un solvant polaire apte à interagir et à stabiliser *à la*

ENCADRÉ 7-1

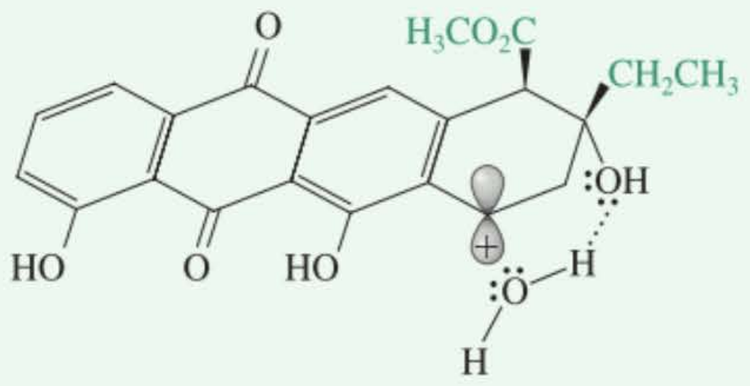
Substitution S_N1 curieusement stéréosélective lors de la synthèse d'un médicament anticancéreux

En principe, les substitutions S_N1 fournissent des mélanges de produits stéréo-isomères. Le carbocation intermédiaire, à contenu énergétique élevé, réagit avec la première espèce nucléophile qu'il rencontre, quel que soit le lobe de l'orbitale *p* de ce carbocation que le nucléophile approche. L'exemple présenté ci-après constitue une exception *très* insolite : l'halogénoalcane est secondaire, avec un bon groupe sortant (du brome), le solvant est fort polaire et protique, le nucléophile est faible (de l'eau), voilà toutes des circonstances idéales pour une réaction S_N1, et il se fait que la substitution du brome par l'eau se produit avec plus de 90 % de *rétention* de configuration !



La structure du carbocation impliqué est présentée ici à droite. L'approche du nucléophile du côté du lobe supérieur de son orbitale *p* est en partie bloquée par le groupe éthyle qui se trouve à deux carbones de lui et, dans une moindre mesure, par la fonction ester qui se trouve sur le carbone suivant (en vert). De surcroît, le groupe hydroxyle qui se trouve sur la face inférieure du cycle « dirige » l'addition nucléophile d'une molécule d'eau à partir du bas, grâce à des liaisons hydrogène comme on le montre.

Ce résultat stéréochimique revêt une importance extrême parce que le produit, appelé *aklavinone*, est un composant d'un puissant médicament antitumoral, en l'occurrence l'*aclacinomycine A*. Ce composé appartient à une classe de substances chimiothérapeutiques, appelées *anthracyclines*, dont l'utilité clinique est compromise par leur toxicité. L'aclacinomycine est moins toxique pour le cœur que les autres anthracyclines, de sorte que ce médicament est soigneusement testé par les médecins depuis près de vingt ans.



fois le carbocation et l'ion négatif. Quoi qu'il en soit, les carbocations sont des intermédiaires classiques qui apparaîtront régulièrement au cours des réactions de bon nombre de classes de composés dont il sera question dans les chapitres à venir.

Qu'est ce qui est plus « vert » : S_N1 ou S_N2 ?

Le contraste existant entre les issues stéréochimiques des mécanismes S_N1 et S_N2 affecte directement l'utilité comparative des deux processus en synthèse. La réaction S_N2 est *stéréospécifique* : un substrat énantiomériquement pur fournit un stéréo-isomère précis en guise de produit (paragraphe 6.6). Par contre, pratiquement toutes les réactions qui se déroulent selon le mécanisme S_N1 au niveau d'un stéréocentre fournissent des mélanges de stéréo-isomères. Et il y a pire : la chimie des carbocations, les intermédiaires de toutes les réactions S_N1, est complexe. Comme nous le verrons dans le chapitre 9, ces espèces ont tendance à se réarranger, ce qui aboutit fréquemment à des mélanges compliqués de produits. En outre, les carbocations peuvent subir une autre transformation importante qui sera décrite par la suite : la *perte d'un proton*, créant une double liaison.

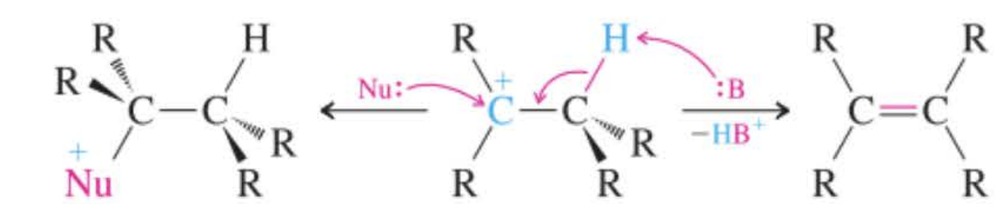
En fin de compte, les réactions S_N1, au contraire des processus S_N2, sont peu utiles en synthèse parce qu'elles ne répondent pas aux deux premiers critères des réactions « vertes » (voir encadré 3.1) : elles sont peu rentables du point de vue des atomes et il s'agit globalement d'un gaspillage, étant donné qu'elles aboutissent à des mélanges de produits de substitution stéréo-isomères de même qu'à d'autres composés. La S_N2 est plus « verte ».

En résumé, les halogénoalcanes tertiaires sont réactionnels en présence de nucléophiles, même s'ils sont trop gênés stériquement pour réaliser facilement des réactions S_N2 : le carbocation tertiaire se forme aisément parce qu'il est stabilisé par hyperconjugaison. Un nucléophile, tel que le solvant (solvolyse), le piège ensuite et il en résulte le produit d'une substitution nucléophile. Les halogénoalcanes primaires sont incapables de réagir de cette manière, parce que le cation primaire, qui devrait être formé en solution, est trop énergétique (c'est-à-dire instable). Les substrats primaires suivent la voie S_N2. Les systèmes secondaires sont transformés en produits de substitution selon la voie S_N1 ou selon la voie S_N2 : tout dépend de la nature du groupe sortant, du solvant et du nucléophile.

7-6 Élimination unimoléculaire : E1

Nous savons que les carbocations sont facilement piégés par les nucléophiles, ce qui fournit le produit résultant de l'attaque du carbone chargé positivement. Ceci ne constitue toutefois pas leur seul mode de réactivité. Une deuxième voie qui se présente à eux consiste à former une nouvelle classe de composés, les alcènes, à la suite de la perte d'un proton, le nucléophile agissant cette fois comme une base. Pareil processus est possible parce que le proton porté par le carbone voisin de la charge positive est exceptionnellement acide.

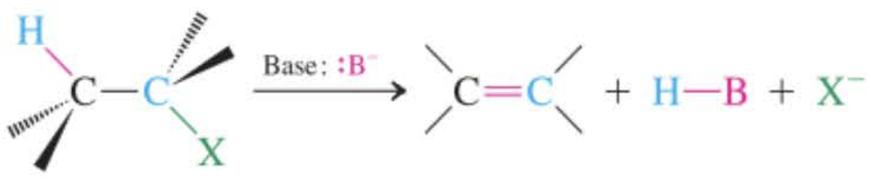
Compétition entre une attaque nucléophile et basique sur un carbocation



Au départ d'un halogénoalcane, la transformation globale revient à enlever HX au substrat pour créer simultanément une double liaison. Pareil processus est appelé une **élimination,** que l'on représente en abrégé par le sigle **E.**

RÉACTION

Élimination

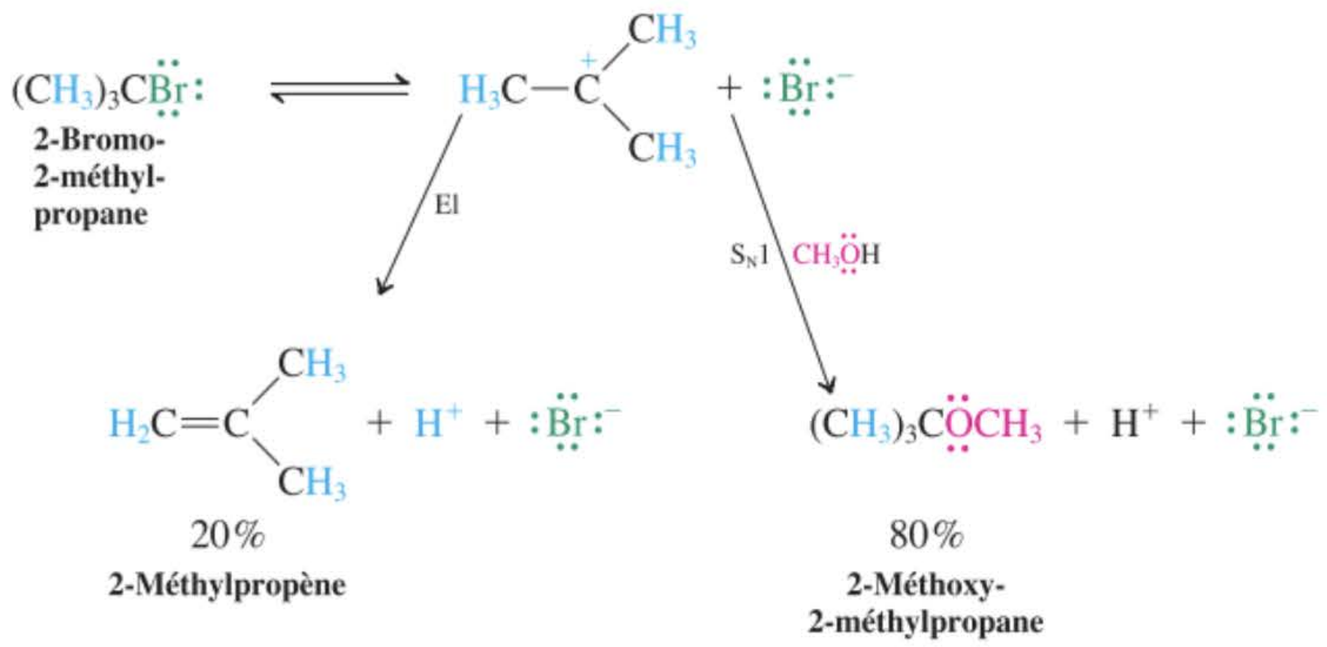


Les éliminations peuvent se réaliser par divers mécanismes. Tentons de comprendre celui qui est suivi lors de la solvolyse.

Lorsqu'on dissout du 2-bromo-2-méthylpropane dans du méthanol, le composé de départ disparaît rapidement. Comme on s'y attend, le produit majoritaire, à savoir le 2-méthoxy-2-méthylpropane, fait son apparition en raison de la solvolyse. Cependant, une analyse minutieuse révèle la présence d'une quantité appréciable d'un autre composé, le 2-méthylpropène, qui est le produit résultant de l'*élimination* de HBr à partir du substrat mis en œuvre. Ainsi donc, il existe un autre mécanisme grâce auquel l'halogénure tertiaire est différemment transformé, en compétition avec le processus S_N1 qui aboutit à la substitution du groupe sortant. On obtient cette fois un alcène. Quel est ce nouveau mécanisme ? Est-il en relation avec la réaction S_N1 ?

À nouveau, il faut nous tourner vers les résultats de la cinétique. Il appert que la vitesse de formation de l'alcène dépend *uniquement* de la concentration de l'halogénure de départ : la réaction est donc d'ordre un. Comme elles sont unimoléculaires, les éliminations de ce type sont désignées par le sigle **E1.** *L'étape déterminante de vitesse lors d'un processus E1 est la même que celle des réactions S_N1 : la dissociation en un carbocation. Cet intermédiaire a alors devant lui une voie alternative qui fait concurrence au piégeage par le nucléophile : la perte d'un proton porté par un carbone adjacent à celui qui porte la charge positive.*

Compétition entre E1 et S_N1 lors de la méthanolyse du 2-bromo-2-méthylpropane



Mais comment exactement le proton est-il perdu ? La figure 7.7 décrit ce processus avec des orbitales. Pour la simplicité, on montrera très souvent les protons qui s'éjectent lors des réactions chimiques sous forme de H^+. En fait, dans les réactions organiques habituelles, un tel proton « libre » n'apparaît jamais : il est d'ordinaire arraché par une base de Lewis quelconque (cf. paragraphe 2.2). En solution aqueuse, c'est l'eau qui joue ce rôle, devenant ainsi H_3O^+ ; dans le cas présent, le proton est arraché par CH_3OH sous forme de $CH_3OH_2^+$, un ion alkyloxonium. Le carbone résiduel se rehybride, quant à lui, de sp^3 en sp^2. Lorsque la liaison C–H se rompt, ses électrons se déplacent de manière à réaliser un recouvrement de type π avec l'orbitale p vacante du centre cationique voisin. Il en résulte un hydrocarbure contenant une liaison double : un alcène. Le mécanisme complet se présente comme suit.

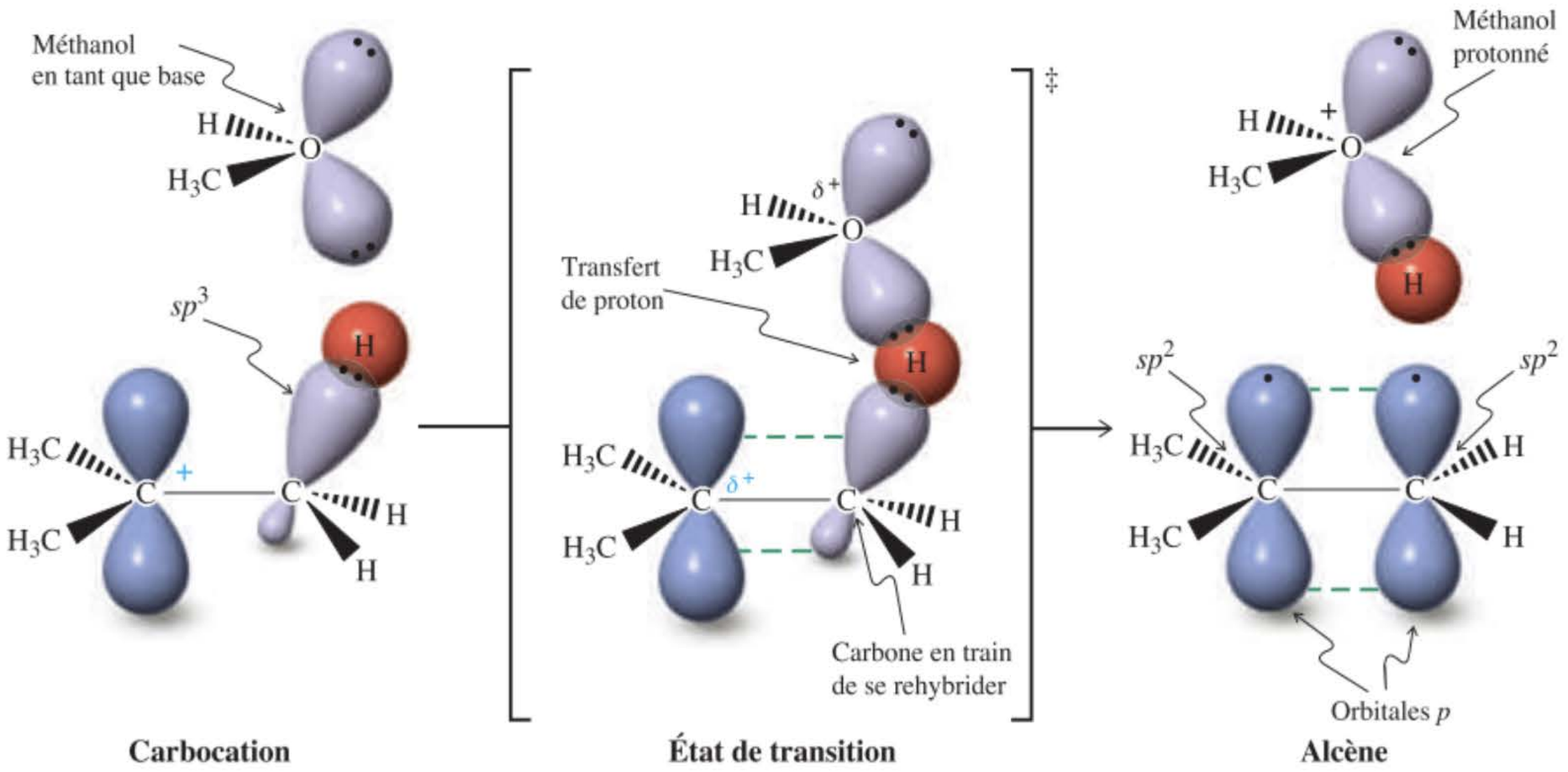
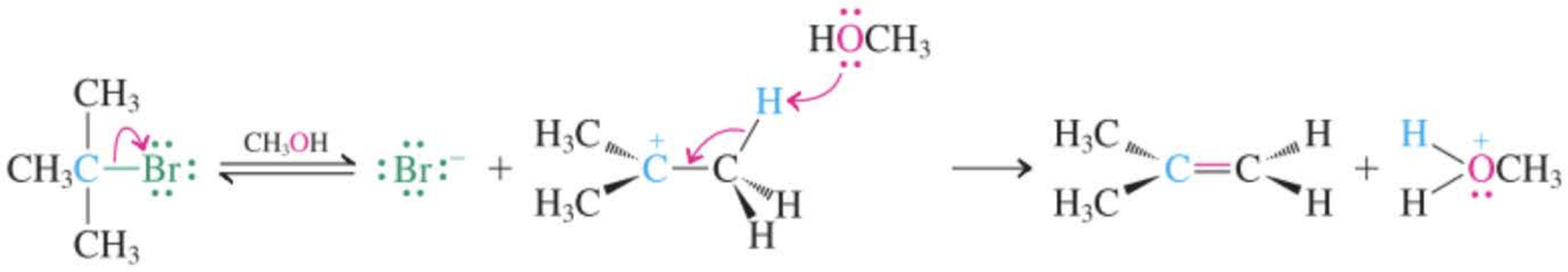


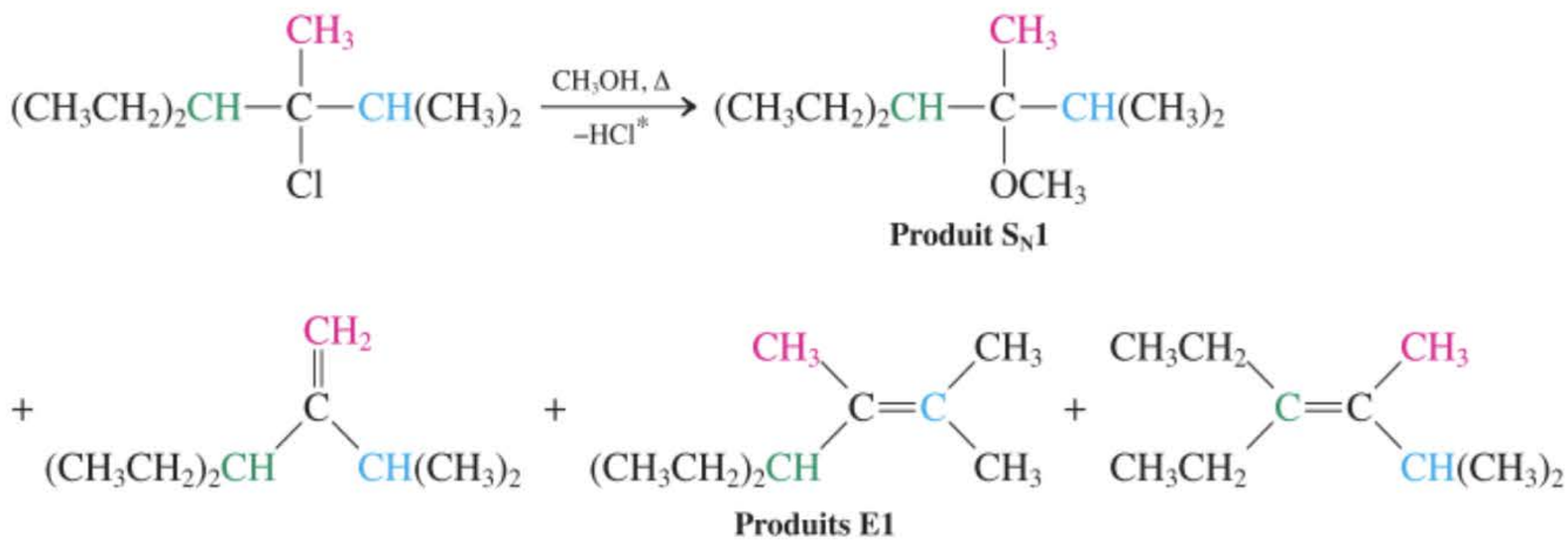
Figure 7-7 L'étape conduisant à la formation d'un alcène lors d'une élimination unimoléculaire (E1) : la déprotonation du cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) par le solvant qu'est le méthanol. Dans une description orbitalaire de l'arrachement d'un proton, une paire électronique située sur l'atome d'oxygène du solvant attaque un hydrogène porté par un carbone adjacent à celui qui est pourvu de la charge positive. Le proton est transféré, ce qui laisse derrière lui une paire d'électrons. Au moment où le carbone se rehybride de sp^3 en sp^2, ces électrons se redistribuent au niveau des deux orbitales p de la liaison double qui fait son apparition.

Le mécanisme de la réaction E1



N'importe quel hydrogène localisé sur *n'importe quel carbone adjacent au centre porteur du groupe sortant* peut participer à la réaction E1. Le cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) présente neuf hydrogènes de ce type, lesquels sont tout aussi réactionnels les uns que les autres. Dans ce cas-ci, le produit est toujours le même quelle que soit l'identité du proton arraché. Dans d'autres cas, il est possible d'obtenir plus d'un produit. Les voies réactionnelles impliquées seront examinées de manière plus détaillée dans le chapitre 11.

Une réaction E1 peut fournir des mélanges de produits



Produit S_N1

Produits E1

La répartition entre l'élimination et la substitution devrait être la même, indépendamment de la nature du groupe sortant, parce que dans tous les cas, l'intermédiaire est le même. C'est bien ce que l'on observe qualitativement (tableau 7.3). Le rapport des produits peut être modifié par l'ajout d'une base, mais, si celle-ci est présente en faible concentration, l'effet est habituellement peu marqué. On se rappellera que les bases fortes sont également en général des nucléophiles puissants (paragraphe 6.8), de sorte que l'adjonction d'une base ne favorisera normalement pas fort la déprotonation du carbocation aux dépens de l'attaque nucléophile, bref le rapport des produits E1/S_N1 restera quasi constant. Par contre, en présence d'une base forte *très concentrée*, la proportion de l'élimination s'élève de manière spectaculaire. Cependant, cet effet n'est pas la conséquence d'une altération du rapport E1/S_N1. Il résulte plutôt de la mise en jeu d'une nouvelle voie importante d'élimination. Cette réaction sera le sujet du paragraphe suivant.

Tableau 7-3

Rapport des produits résultant des processus S_N1 et E1, lors des hydrolyses des 2-halogéno-2-méthylpropanes à 25°C

X dans $(CH_3)_3CX$	Rapport S_N1 : E1
Cl	95 : 5
Br	95 : 5
I	96 : 4

Exercice 7-10

Lorsqu'on dissout du 2-bromo-2-méthylpropane dans de l'éthanol aqueux à 25°C, on obtient un mélange de $(CH_3)_3COCH_2CH_3$ (30 %), $(CH_3)_3COH$ (60 %) et $(CH_3)_2C{=}CH_2$ (10 %). Expliquer.

En résumé, les carbocations qui se forment lors des réactions de solvolyse sont non seulement attaqués par les nucléophiles pour donner les produits résultant d'une S_N1, mais également déprotonnés, ce qui se traduit par une élimination (E1). Lors de ce dernier processus, le nucléophile (généralement le solvant) agit en tant que base.

---

* Cette notation indique que les éléments constitutifs de l'acide ont été ôtés du substrat de départ. En réalité, le proton se retrouve dans la base de Lewis protonnée. On fera de temps à autre appel à ce type de notation dans d'autres réactions d'élimination présentées dans ce livre.

7-7 Élimination bimoléculaire : E2

En plus des réactions S_N2, S_N1 et E1, il y a, pour les halogénoalcanes, une quatrième façon de réagir avec les nucléophiles *qui sont en même temps des bases fortes* : l'élimination selon un mécanisme *bimoléculaire*. Cette méthode-ci est employée lorsqu'on désire aboutir à un alcène.

Les bases fortes réalisent une élimination bimoléculaire

Dans le paragraphe précédent, nous avons appris que l'élimination unimoléculaire peut être compétitive vis-à-vis de la substitution. D'autre part, on observe un changement spectaculaire du comportement cinétique lorsqu'on fait intervenir des bases fortes à des concentrations plus élevées. La vitesse de formation de l'alcène devient proportionnelle *à la fois* à la concentration de l'halogénure mis en œuvre et à celle de la base : la cinétique de l'élimination est à présent d'ordre deux, de sorte que le processus est appelé une **élimination bimoléculaire,** ce qu'on représente par le sigle **E2.**



Cinétique de la réaction E2 du 2-chloro-2-méthylpropane

$$(CH_3)_3CCl + Na^{+-}OH \xrightarrow{k} CH_2{=}C(CH_3)_2 + NaCl + H_2O$$

$$\text{Vitesse} = k[(CH_3)_3CCl][^-OH] \text{ en mol } l^{-1}\, s^{-1}$$

À quoi est dû ce changement de mécanisme ? Les bases fortes (par exemple l'hydroxyde, HO^-, et les alkoxydes, RO^-) sont capables d'attaquer les halogénoalcanes avant même qu'un carbocation ne soit formé. L'atome ciblé est un hydrogène porté par un atome de carbone *voisin* de celui auquel est attaché le groupe sortant. Une telle réaction n'est pas limitée aux halogénures tertiaires, encore que dans les systèmes secondaires et primaires, des processus S_N2 soient en compétition. On verra dans le paragraphe 7.8 les conditions dans lesquelles la réaction S_N2 ou l'élimination E2 prédomine avec ces substrats.

Exercice 7-11

À quels produits doit-on s'attendre si on fait réagir le bromocyclohexane avec l'ion hydroxyde ?

Exercice 7-12

Donner les produits (s'il y en a) résultant de la réaction E2 au niveau des substrats suivants : CH_3CH_2I ; CH_3I ; $(CH_3)_3CCl$; $(CH_3)_3CCH_2I$.

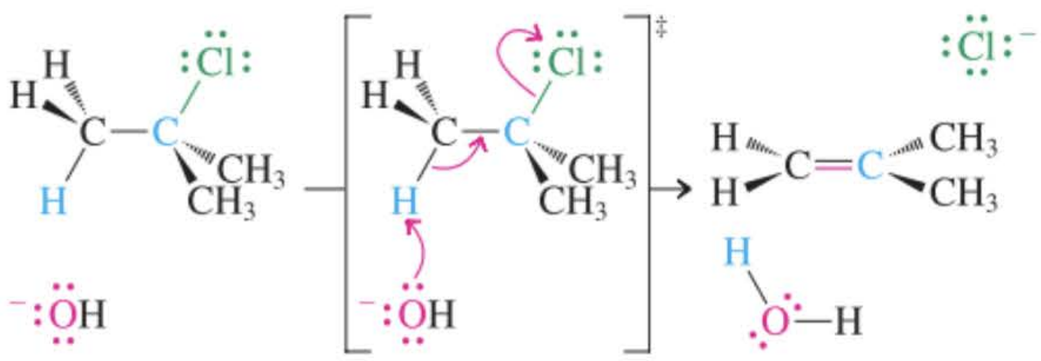
Les réactions E2 se déroulent en une étape

Le mécanisme de l'élimination bimoléculaire consiste en *une seule étape.* Les modifications des liaisons qui ont lieu au niveau de son état de transition sont présentées ici en termes de flux d'électrons, puis d'un point de vue orbitalaire dans la figure 7.8. Trois événements se produisent :



1. la déprotonation par la base,
2. l'éjection du groupe sortant,
3. la rehybridation des centres carbonés concernés par la réaction de sp^3 en sp^2 de manière à fournir les deux orbitales p de la liaison double naissante.

Le mécanisme de la réaction E2



Ces trois événements se déroulent *simultanément.* La réaction E2 est un processus *concerté* en une étape.

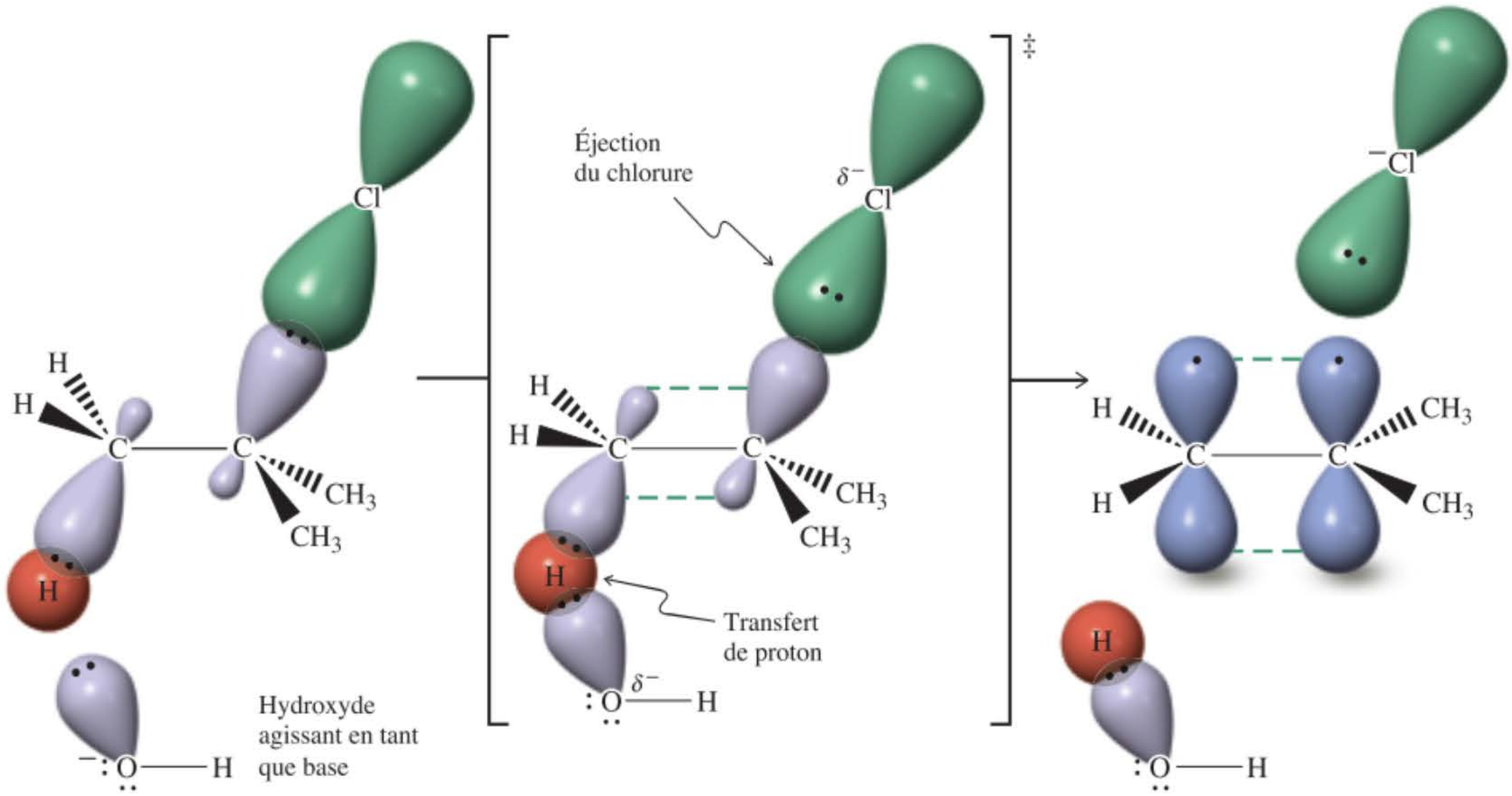
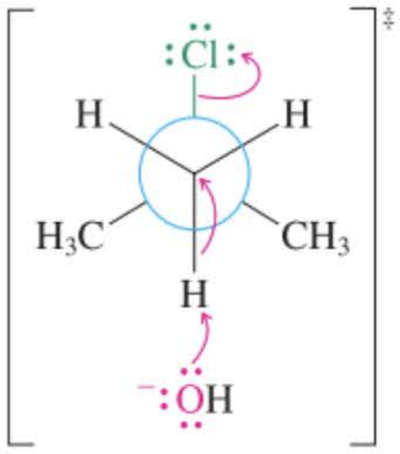


Figure 7-8 Description orbitalaire de la réaction E2 du 2-chloro-2-méthylpropane avec un ion hydroxyde.

Projection de Newman de l'état de transition E2



Ordre de la réactivité lors de la réaction E2

RI > RBr > RCl > RF

Croissante

On se doit de faire remarquer que les mécanismes E1 (figure 7.7) et E2 sont très ressemblants ; ceux-ci ne diffèrent que par la séquence des événements. Dans la réaction bimoléculaire, l'arrachement du proton et l'éjection du groupe sortant se produisent en même temps. Dans la réaction E1, l'halogénure se dissocie en premier lieu et ce n'est qu'après qu'une base attaque. Une bonne manière de se remémorer la différence entre les deux mécanismes est de considérer que la base forte nécessaire pour réaliser la réaction E2 doit être plus « agressive ». Elle n'attend pas la dissociation d'un halogénure tertiaire ou secondaire, mais attaque directement le substrat.

Diverses expériences ont permis d'élucider la structure détaillée de l'état de transition E2

Quelles sont les expériences qui ont permis de corroborer un tel mécanisme en une étape avec un état de transition analogue à celui qui apparaît dans la figure 7.8 ? Trois éléments d'information s'avèrent tout à fait pertinents. Primo, la loi de vitesse d'ordre deux exige que l'halogénoalcane et la base soient tous deux impliqués dans l'étape déterminante de vitesse. Secundo, on constate que les meilleurs groupes sortants donnent lieu à des éliminations plus rapides. Ceci implique que la liaison du groupe sortant à son carbone porteur est partiellement rompue dans l'état de transition.

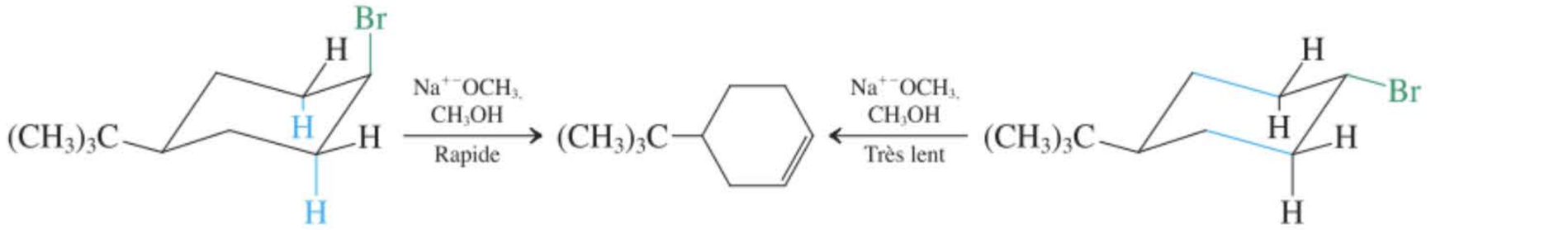
Exercice 7-13

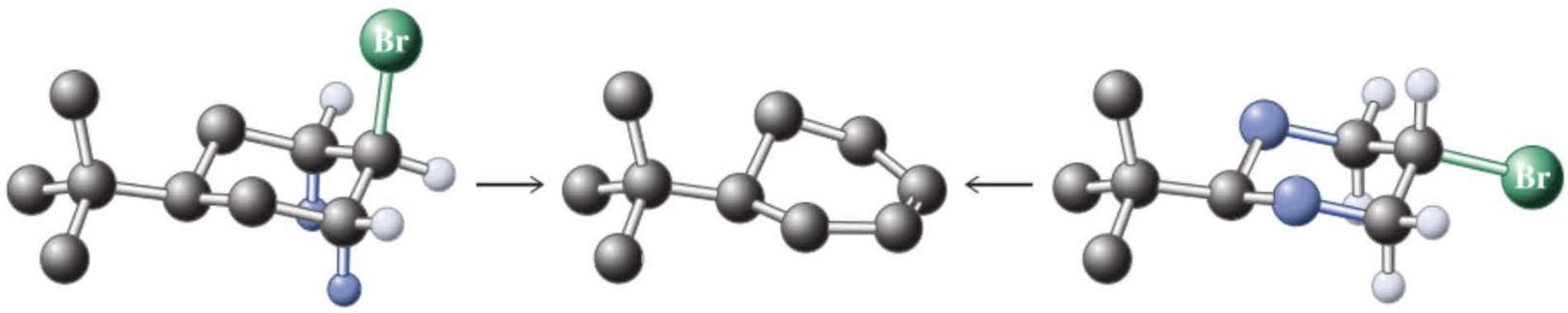
Expliquer le résultat de la réaction ci-dessous.

La troisième observation, non seulement suggère fortement que les liaisons C–H et C–X sont toutes deux rompues dans l'état de transition, mais en outre décrit leurs orientations relatives dans l'espace lorsque cet événement a lieu. La figure 7.8 illustre une caractéristique essentielle de la réaction E2 : sa stéréochimie. Le substrat y est présenté comme réagissant dans une conformation où les liaisons C–H et C–X qui se rompent sont placées de manière *anti.* Comment peut-on établir la structure de l'état de transition avec tant de précision ? À cette fin, nous pouvons faire appel aux principes de conformation et de stéréochimie. Lorsqu'on traite le *cis*-1-bromo-4-(1,1-diméthyléthyl)cyclohexane par une base forte, on obtient rapidement, par élimination bimoléculaire, l'alcène correspondant. Par contre, dans les mêmes conditions, l'isomère *trans* ne réagit que très lentement. Pourquoi ? Lorsqu'on examine la conformation chaise la plus stable du composé *cis,* on constate qu'il s'y présente deux hydrogènes situés en *anti* par rapport au brome, ce dernier substituant étant axial. Une telle géométrie

est très semblable à celle que requiert l'état de transition E2 et c'est pourquoi l'élimination est très aisée. Inversement, le système *trans* ne possède pas de liaisons C–H alignées en *anti* par rapport au groupe sortant équatorial (réaliser un modèle). Dans ce cas-ci, l'élimination E2 exigerait soit un basculement de cycle aboutissant à un conformère diaxial (cf. paragraphe 4.4), soit l'arrachement d'un hydrogène *gauche* par rapport au brome, deux éventualités coûteuses en énergie. Cette dernière possibilité est un exemple d'une élimination se réalisant via un état de transition *syn* (*syn,* grec, ensemble) défavorable. Nous reviendrons aux éliminations E2 de manière plus détaillée dans le chapitre 11.

L'élimination *anti* se réalise facilement avec le 1-bromo-4-(1,1-diméthyléthyl)cyclohexane *cis* mais pas avec le *trans*





***cis*-1-Bromo-4-(1,1-diméthyléthyl)-cyclohexane**
(Deux hydrogènes en *anti*)

***trans*-1-Bromo-4-(1,1-diméthyléthyl)-cyclohexane**
(Pas d'hydrogènes en *anti* : seuls deux carbone du cycle sont anti)

Exercice 7-14

Mise en pratique des concepts : vitesses d'élimination et mécanismes

La vitesse d'élimination du *cis*-1-bromo-4-(1,1-diméthyléthyl)cyclohexane est proportionnelle à la concentration tant du substrat que de la base, tandis que celle relative à l'isomère *trans* est *uniquement* proportionnelle à la concentration du substrat. Expliquer.

Stratégie

On nous donne dans ce problème des informations cinétiques qu'il faut expliquer. Nous avons vu dans les chapitres 6 et 7 comment la cinétique des réactions pouvait aider à définir un mécanisme. Appliquer les leçons : prendre en considération l'ordre de chaque réaction et tirer les conclusions de ces cinétiques en ce qui concerne le mécanisme correspondant.

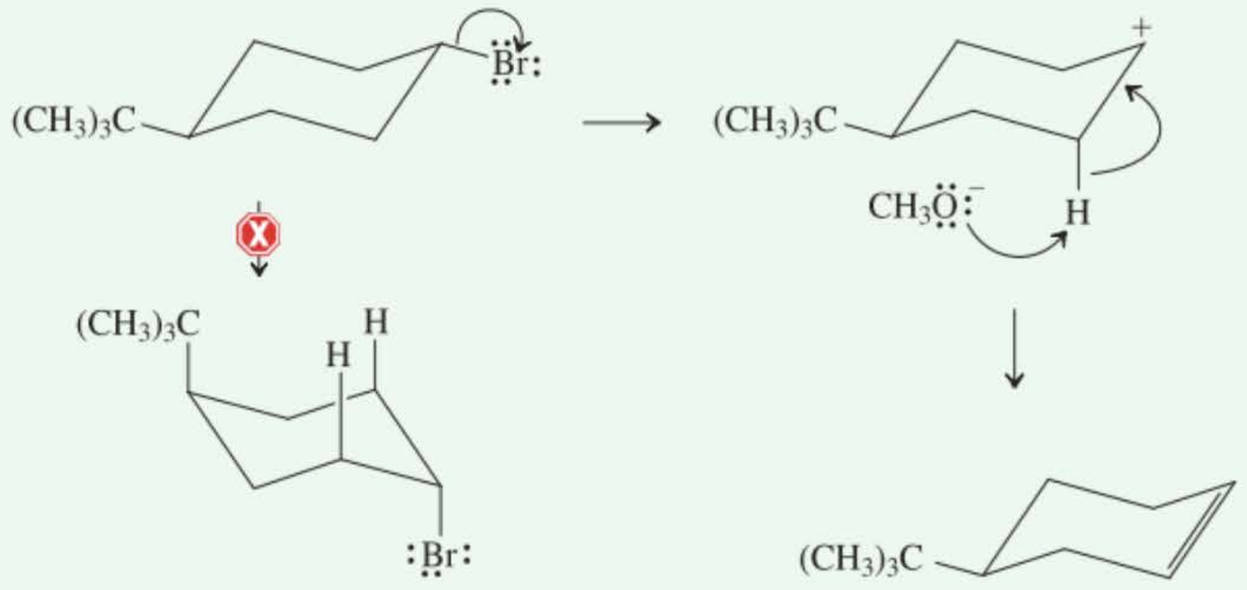
Solution

• Étant donné que l'élimination, sous l'action d'une base, chez le *cis*-1-bromo-4-(1,1-diméthyléthyl)cyclohexane se déroule avec une vitesse qui est proportionnelle aux *deux* entités impliquées, en l'occurrence le substrat et la base, celle-ci doit suivre un mécanisme E2, ce qui implique une orientation *anti* du groupe sortant par rapport au proton à arracher. Comme l'illustration l'indique (ci-dessus, à gauche), une telle orientation existe déjà dans la conformation chaise la plus stable de la molécule de substrat. Dès lors, le mécanisme E2 se déroule facilement, la base arrachant un hydrogène (en bleu), tout en favorisant l'expulsion simultanée du Br (en vert).

• Par contre, dans l'isomère trans (voir ci-dessus à droite), la conformation la plus stable est celle où le Br est équatorial. La liaison C–Br est en *anti* par rapport à deux liaisons C–C du cyclohexane (en bleu). Aucun hydrogène sur l'un comme sur l'autre carbone adjacent n'est en *anti* par rapport à Br. Une E2 ne pourra avoir lieu au départ de cette conformation.

• Pour que l'isomère trans puisse réagir selon un processus E2, celui-ci devrait préalablement basculer afin que le Br se positionne en axial. L'énergie de ce basculement de cycle est toutefois fortement défavorable parce qu'il en résulterait une conformation de bien plus haute énergie avec le très encombrant groupe *tert*-butyle également en position axiale (voir tableau 4.3).

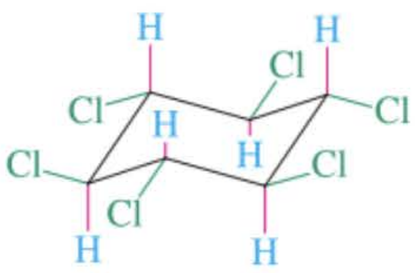
• Les résultats cinétiques indiquent que ceci ne se produit pas. La vitesse de l'élimination est uniquement proportionnelle à la concentration du substrat et *pas* à celle de la base, ce qui indique que le mécanisme est E1 et non E2. Dès lors, parmi les options possibles présentées ci-dessous, la voie la moins énergétique implique la dissociation du groupe sortant, bref une élimination unimoléculaire. Faire basculer la chaise pour générer la conformation voulue pour un mécanisme E2 est impensable du point de vue énergétique et n'entre pas en compétition.



Conformation requise pour une élimination *anti* : trop énergétique

Le produit se forme plutôt via un mécanisme E1

(**Attention :** lors du mécanisme E2, l'hydrogène arraché par la base est celui qui est attaché à un atome de carbone *adjacent* à l'atome de carbone porteur du groupe sortant. *N'arrachez* ***pas*** *un H du même carbone que celui qui est porteur du groupe sortant !*)



Exercice 7-15

Essayez par vous-même

L'isomère du 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane qui est présenté dans la marge subit une élimination E2 7 000 fois *plus lentement* que n'importe lequel de ses stéréo-isomères. Expliquer.

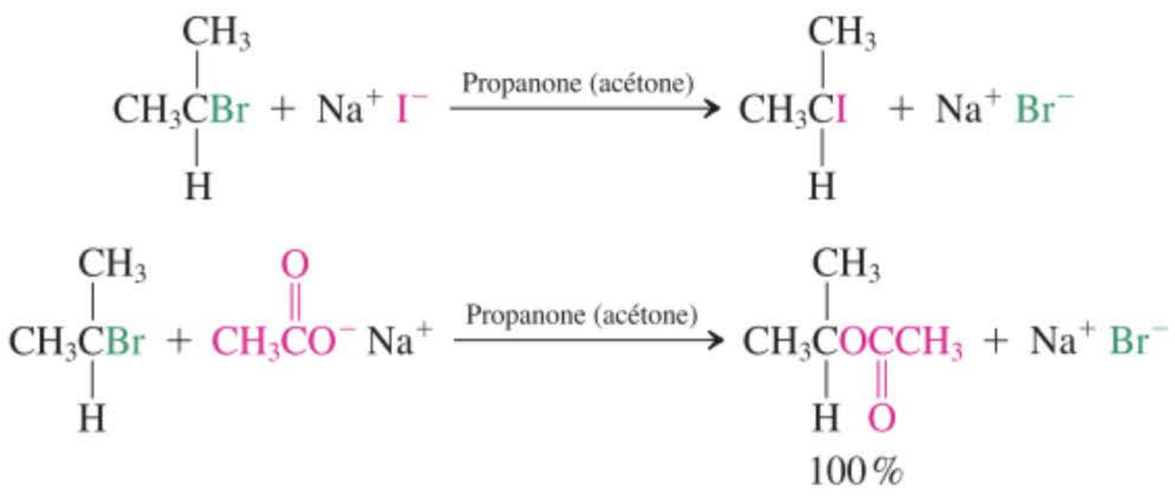
En résumé, les bases fortes réagissent avec les halogénoalcanes non seulement pour réaliser des substitutions mais aussi des éliminations. La cinétique de ces réactions est d'ordre deux, ce qui corrobore un mécanisme bimoléculaire. Un état de transition *anti* est, de préférence, exigé au cours duquel la base arrache un proton au moment même où le groupe sortant est éjecté.

7-8 Compétition entre substitution et élimination

Les voies réactionnelles diverses que les halogénoalcanes peuvent suivre lorsqu'ils se trouvent mis en présence de nucléophiles sont, à première vue, déroutantes : S_N2, S_N1, E2, E1. Étant donné que tant de paramètres influencent les proportions relatives de ces divers mécanismes, y a-t-il quelques critères simples qui nous permettraient de prévoir, au moins grossièrement, quelle sera l'issue de toute réaction considérée avec toutes ses particularités ? La réponse est un oui circonspect. Dans ce paragraphe, on s'efforcera d'expliquer comment la prise en considération de la *force de la base* et de l'*encombrement stérique* du substrat peut nous aider à décider a priori qui de la substitution ou de l'élimination prédominera.

Les nucléophiles faiblement basiques donnent lieu à une substitution

Les nucléophiles puissants qui sont des bases plus faibles que l'hydroxyde donnent de bons rendements en produits S_N2 avec les halogénures primaires et secondaires et en produits S_N1 avec les substrats tertiaires. Comme exemples de tels nucléophiles, on citera I^-, Br^-, RS^-, N_3^-, $RCOO^-$ et PR_3. C'est ainsi que le 2-bromopropane réagit tant avec les ions iodure que les ions acétate, selon un mécanisme S_N2 très net, sans quasi aucune réaction d'élimination compétitive.

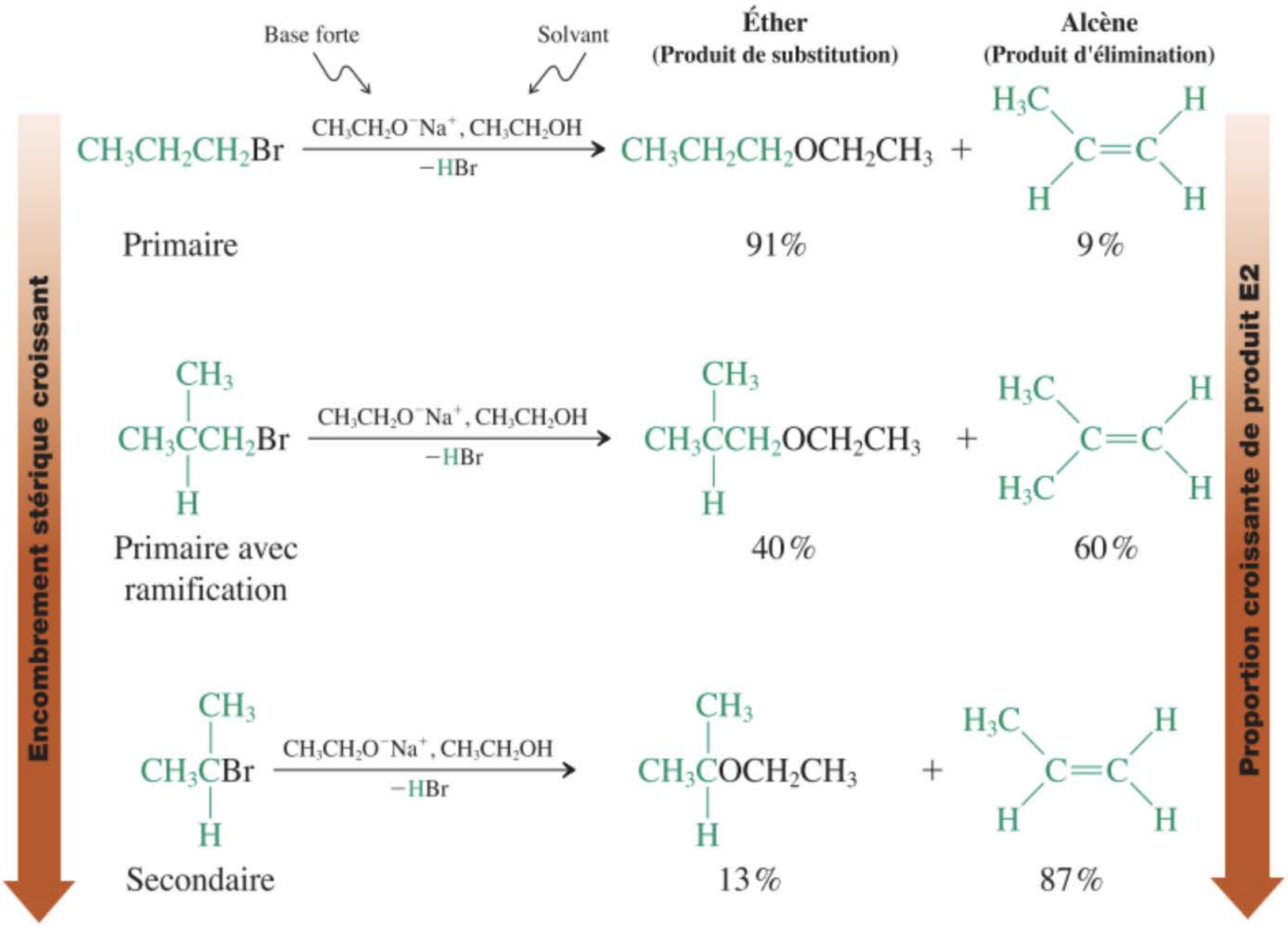


Les nucléophiles faibles tels que l'eau ou les alcools ne réagissent à des vitesses appréciables qu'avec les halogénures secondaires et tertiaires, lesquels substrats sont à même de suivre la voie S_N1. L'élimination unimoléculaire n'est, d'ordinaire, qu'une réaction secondaire minime.



Les nucléophiles fortement basiques favorisent davantage l'élimination lorsque l'encombrement stérique augmente

Nous avons vu (paragraphe 7.7) que les bases fortes peuvent donner lieu à une élimination via le mécanisme E2. Y a-t-il un critère non ambigu qui permette de prédire dans quelle mesure l'élimination viendra parasiter la substitution dans tout contexte expérimental particulier ? Oui, encore que d'autres facteurs doivent être pris en considération. Examinons le cas des réactions de l'éthoxyde de sodium – qui est une base forte – avec divers halogénures et mesurons dans chaque cas les quantités relatives d'éther et d'alcène produits.

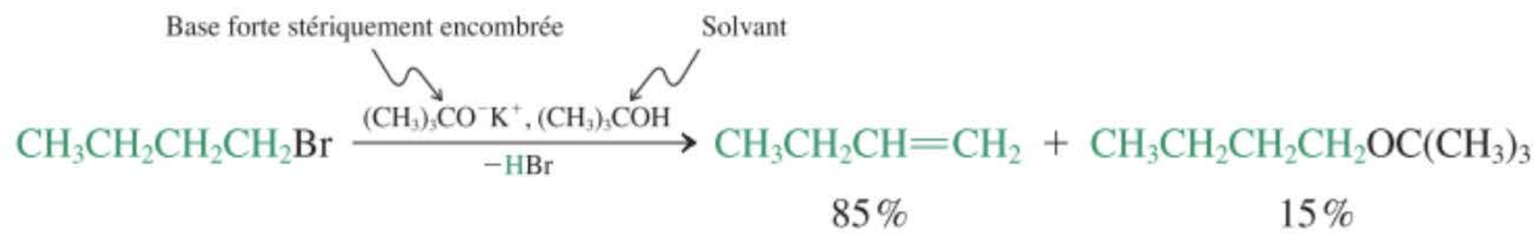


Les réactions des halogénures primaires simples avec les nucléophiles fortement basiques fournissent principalement des produits S_N2. Lorsque l'encombrement stérique devient plus important autour du carbone qui porte le groupe sortant, la substitution est retardée au profit de l'élimination parce qu'une attaque au niveau de ce carbone est sujette à davantage de gêne stérique qu'une attaque sur l'hydrogène. Ainsi donc, les substrats primaires ramifiés réagissent de manière quasi égale par les voies S_N2 et E2, cette dernière voie étant l'issue majoritaire pour les substrats secondaires.

Le mécanisme S_N2 est défavorisé dans le cas des halogénures tertiaires. Les voies S_N1 et E1 sont en compétition lorsque les conditions sont neutres ou faiblement basiques. Par contre, une base forte très concentrée provoque exclusivement une réaction E2.

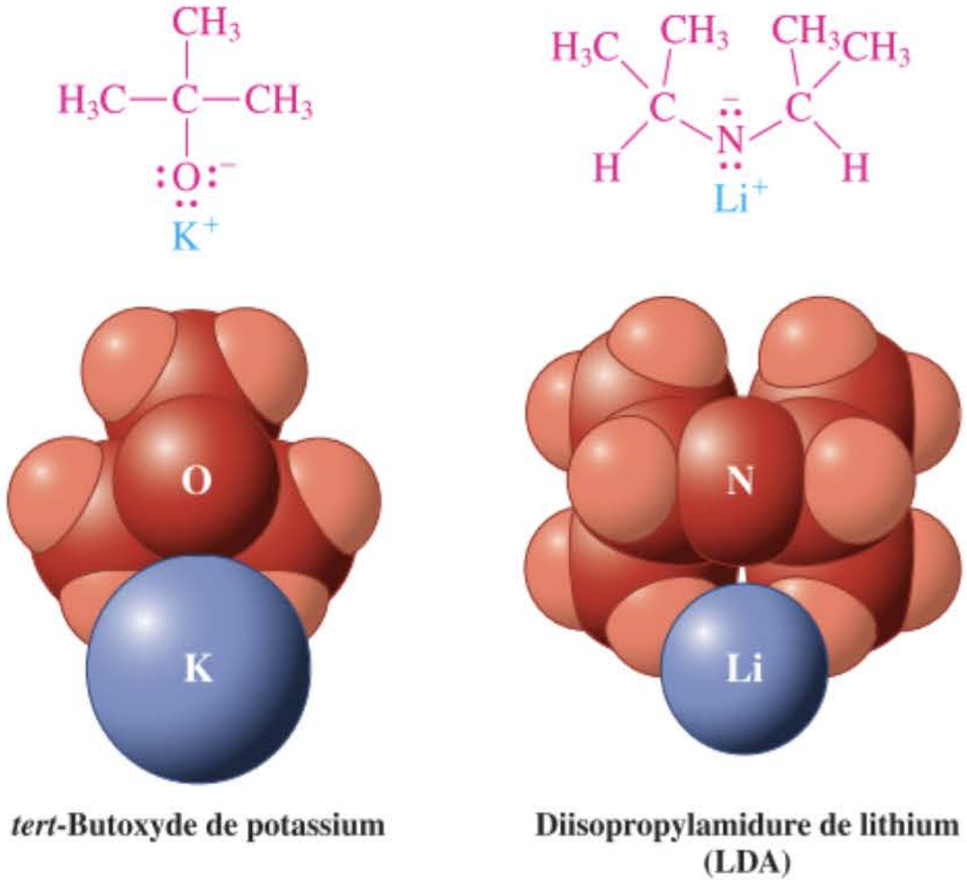
Les nucléophiles basiques stériquement encombrés favorisent l'élimination

Nous avons vu que les halogénoalcanes primaires réagissent par substitution avec les bons nucléophiles, y compris les bases fortes. Cette situation change lorsque l'encombrement stérique du nucléophile gêne l'attaque du carbone électrophile. Dans ce cas, l'élimination peut prédominer, même avec des systèmes primaires, parce que la déprotonation par la base se réalise à la périphérie de la molécule où l'encombrement est moindre.



Comme exemples de bases stériquement encombrées, on citera le *tert*-butoxyde de potassium et le diisopropylamidure de lithium (LDA). La première contient un groupe alkyle tertiaire sur un oxygène ; la deuxième a deux groupes alkyle secondaires sur un azote. Lorsqu'on met ces réactifs en jeu pour exécuter des réactions d'élimination, on les dissout généralement dans un solvant qui est l'acide conjugué de ladite base, à savoir, le 2-méthylpropan-2-ol ou la *N*-(1-méthyléthyl)-1-méthyléthanamine (diisopropylamine) selon le cas.

Bases stériquement encombrées



tert-Butoxyde de potassium

Diisopropylamidure de lithium (LDA)

En résumé, nous avons identifié trois facteurs principaux qui affectent la compétition entre la substitution et l'élimination : la basicité du nucléophile, la gêne stérique au sein de l'halogénoalcane et l'encombrement stérique autour de l'atome nucléophile (basique).

Facteur 1. Force basique du nucléophile

Bases faibles	Bases fortes
H_2O*, ROH*, PR_3, halogénures, RS^-, N_3^-, NC^-, $RCOO^-$	HO^-, RO^-, H_2N^-, R_2N^-
Substitution plus probable	**Probabilité d'élimination accrue**

* Ne réagissent qu'avec les substrats S_N1 ; pas de réaction avec les halogénures primaires ordinaires ou méthyliques.

Facteur 2. Gêne stérique au niveau du carbone appelé à réagir

Stériquement non encombrés	**Stériquement encombrés**
Halogénoalcanes primaires	Halogénoalcanes primaires ramifiés, secondaires et tertiaires
Substitution plus probable	**Probabilité d'élimination accrue**

Facteur 3. Gêne stérique au niveau du nucléophile (base forte)

Stériquement non encombrés	**Stériquement encombrés**
HO^-, CH_3O^-, $CH_3CH_2O^-$, H_2N^-	$(CH_3)_3CO^-$, $[(CH_3)_2CH]_2N^-$
Substitution possible	**Élimination très favorisée**

En vue de faire des prédictions, on supposera que chacun de ces facteurs revêt une importance équivalente ; il est ainsi possible d'estimer, grâce à ces « règles de majorité » le rapport relatif de l'élimination vis-à-vis de la substitution. Cette méthode d'analyse est tout à fait fiable. Pour s'en assurer, le lecteur est invité à vérifier qu'elle s'applique bien aux exemples de ce paragraphe ainsi que dans le résumé présenté dans le paragraphe suivant

Exercice 7-16

Parmi chacune des paires de nucléophiles suivants, lequel donnera le rapport de produits élimination/substitution le plus élevé lors de la réaction avec le 1-bromo-2-méthylpropane ?



(a) $N(CH_3)_3$, $P(CH_3)_3$ **(b)** H_2N^-, $(CH_3\underset{|}{C}H)_2N^-$ **(c)** I^-, Cl^-

Exercice 7-17

Dans tous les cas où il y a compétition entre substitution et élimination, on remarque que lorsqu'on soumet le système réactionnel à de plus hautes températures, la proportion des produits d'élimination est augmentée. Ainsi, la proportion des produits d'élimination lors de l'hydrolyse du 2-bromo-2-méthylpropane double lorsque la température est élevée de 25 à 65°C, tandis que celle qui a trait à la réaction du 2-bromopropane avec de l'éthoxyde passe de 80 % à 25°C à près de 100 % à 55°C. Expliquer.

7-9 Résumé de la réactivité des halogénoalcanes

Les halogénoalcanes peuvent réagir de différentes manières avec les nucléophiles selon qu'ils sont primaires, secondaires ou tertiaires (cf. tableau 7.4). Chaque entrée présente le mécanisme majoritaire observé pour la combinaison ad hoc de substrat et de nucléophile.

Halogénoalcanes primaires. Les substrats alkylés primaires qui ne sont pas encombrés réagissent toujours selon un processus bimoléculaire et donnent presque toujours lieu à la formation prédominante

Tableau 7-4 Mécanismes probables selon lesquels les halogénoalcanes réagissent avec les nucléophiles (bases)

	Type de nucléophile (base)			
Type d' halogénoalcane	**Nucléophile faible (p.ex., H_2O)**	**Bon nucléophile, faiblement basique (p.ex., I^-)**	**Nucléophile non encombré, fortement basique (p.ex., CH_3O^-)**	**Nucléophile encombré, fortement basique (p.ex., $(CH_3)_3CO^-$)**
Méthylé	Pas de réaction	S_N2	S_N2	S_N2
Primaire				
non encombré	Pas de réaction	S_N2	S_N2	E2
ramifié	Pas de réaction	S_N2	E2	E2
Secondaire	S_N1 lente, E1	S_N2	E2	E2
Tertiaire	S_N1, E1	S_N1, E1	E2	E2

de produits de substitution, excepté lorsqu'on fait intervenir des bases fortes stériquement encombrées, tel le *tert*-butoxyde de potassium. Dans ces cas, la voie S_N2 est suffisamment ralentie à cause de la gêne stérique pour permettre au mécanisme E2 d'avoir la préséance. Une autre manière de défavoriser la substitution consiste à introduire des ramifications. Quoi qu'il en soit, même dans ces cas, les bons nucléophiles fourniront toujours de préférence des produits de substitution. Seules les bases fortes, telles que les alkoxydes, RO^-, ou les amidures, R_2N^-, ont nettement tendance à réagir par élimination.

Exercice 7-18

Écrire la structure du produit majoritaire qui résultera de la réaction du 1-bromopropane avec **(a)** NaCN dans de l'acétone ; **(b)** $NaOCH_3$ dans CH_3OH ; **(c)** $(CH_3)_3COK$ dans $(CH_3)_3COH$.

Exercice 7-19

Écrire la structure du produit majoritaire qui résultera de la réaction du 1-bromo-2-méthylpropane avec **(a)** NaI dans de l'acétone ; **(b)** $NaOCH_2CH_3$ dans CH_3CH_2OH.

Les halogénoalcanes primaires (et les halogénométhanes) réagissent à ce point lentement avec les nucléophiles faibles que pour des raisons pratiques on considère que la combinaison de ces réactants ne donnera lieu à « aucune réaction ».

Halogénoalcanes secondaires. Les systèmes alkylés secondaires donnent lieu, selon les conditions opératoires, tant à des éliminations qu'à des substitutions et ce, par l'un ou l'autre mécanisme possible : uni- ou bimoléculaire. Les bons nucléophiles favorisent la S_N2, les bases fortes donnent pour résultat une E2 tandis que les milieux faiblement nucléophiles polaires sont surtout à l'origine de S_N1 et E1.

Exercice 7-20

Écrire la structure du produit majoritaire qui résultera de la réaction du 2-bromopropane avec **(a)** CH_3CH_2OH ; **(b)** $NaSCH_3$ dans CH_3CH_2OH ; **(c)** $NaOCH_2CH_3$ dans CH_3CH_2OH.

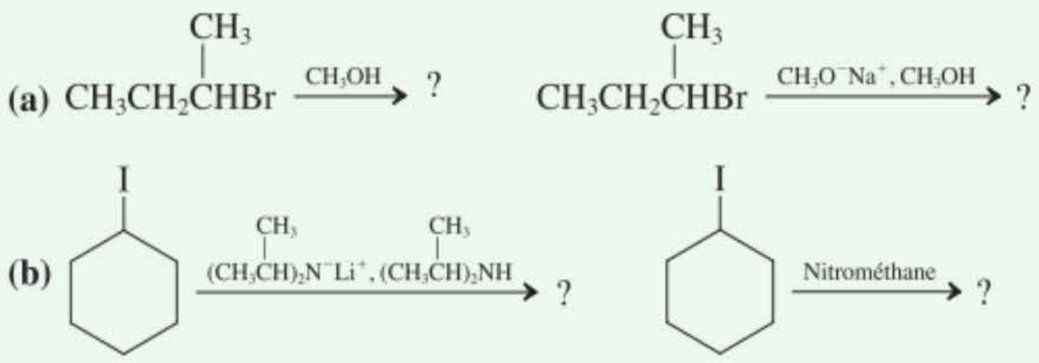
Halogénoalcanes tertiaires. Les systèmes tertiaires donnent lieu à des réactions d'élimination (E2) lorsqu'ils sont soumis à des bases fortes concentrées et à des réactions de substitution (S_N1) en milieu non basique. On n'observe pratiquement jamais de substitution bimoléculaire et par ailleurs la S_N1 est parasitée par une réaction d'élimination E1.

Exercice 7-21

Écrire la structure du produit majoritaire qui résultera de la réaction du **(a)** 2-bromo-2-méthylbutane avec de l'eau dans de l'acétone ; **(b)** 3-chloro-3-éthylpentane avec $NaOCH_3$ dans CH_3OH.

Exercice 7-22

Parmi chacune des paires de réactions suivantes, prédire celle qui fournira le plus grand rapport de produits E2/E1 et expliquer pourquoi.



OÙ EN SOMMES-NOUS ?

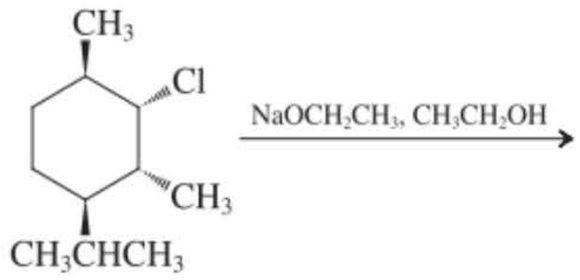
Nous avons élargi notre étude des halogénoalcanes en décrivant trois nouvelles voies réactionnelles (S_N1, E1 et E2) qui s'offrent à cette classe de composés, en plus de la voie S_N2. Nous nous rendons compte que de minces *détails* peuvent faire toute la différence ! Des modifications mineures dans la structure du substrat peuvent occasionner un basculement complet du cours suivi par la réaction d'un halogénoalcane avec le nucléophile présenté. De même, il est indispensable, lorsqu'on désire imaginer correctement le produit qui émergera d'une réaction, de se faire une idée à la fois du caractère nucléophile et basique du réactif mis en œuvre.

Les deux derniers paragraphes de ce chapitre montrent à quel point la conjonction de ces facteurs influencent l'issue d'une réaction. De ce fait, la résolution intelligente de tels problèmes exige que l'on dispose d'informations exactes. Voilà pourquoi il est **vivement recommandé d'étudier** de la façon suivante : *entraînez-vous* à résoudre dans un premier temps les problèmes de ce livre avec l'appui de vos notes de cours, c'est-à-dire *à livre ouvert*, de manière à y trouver les renseignements exacts, prêts à être appliqués à la conception de la résolution. Il est clair qu'une bonne part des problèmes que vous aurez à solutionner dans ce cours de chimie organique se rapportera à des situations d'extrapolation. Il vous faudra être imaginatif au départ d'exemples concrets présentés dans divers contextes. Si vous avez opté pour un travail avec quelques camarades, échangez vos problèmes et comparez les suggestions en vue de déterminer quelle réaction (ou quelles réactions) se produira(ront) le plus probablement.

Qu'allons-nous à présent aborder ? Nous allons examiner ce qu'il en est des composés qui contiennent des liaisons simples polaires du type carbone-oxygène, en comparaison avec les liaisons polaires carbone-halogène. Les alcools seront présentés en premier. On y retrouve, ici encore, une liaison O–H qui est polaire. Au cours des deux chapitres à venir, nous verrons que certaines parmi les transformations de ces composés (et autres apparentés) suivent des voies mécanistiques fort similaires, comme c'était le cas avec les halogénoalcanes. De tels parallélismes entre les structures de certains groupes fonctionnels et les mécanismes des réactions qu'ils subissent fournissent un canevas très utile lors de la compréhension de l'immensité des faits observés en chimie organique.

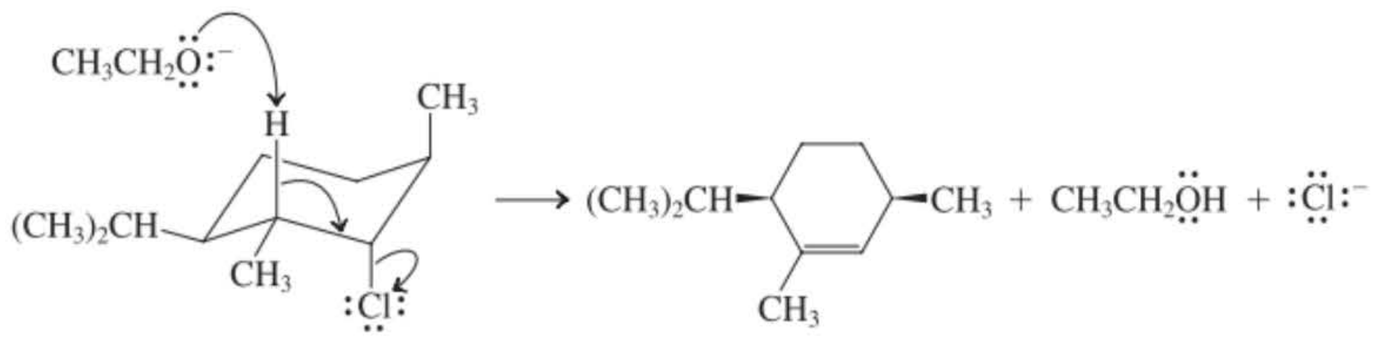
PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

7.23. Soit la réaction reprise ci-dessous. Assistera-t-on à une substitution ou à une élimination ? Quels seront les facteurs les plus déterminants pour justifier le mécanisme le plus probable ? Écrire le produit auquel vous vous attendez ainsi que le mécanisme qui justifie sa formation.



SOLUTION

Le fait que ce composé soit cyclique ne doit pas changer la manière d'aborder le problème. Il s'agit d'un substrat secondaire puisque le groupe sortant est attaché à un carbone secondaire. Le nucléophile (l'ion éthoxyde, issu de $NaOCH_2CH_3$) est très valable mais, au même titre que l'hydroxyde et le méthoxyde (cf. tableau 6.4), il fait également preuve de propriétés fortement basiques. En se basant sur les critères d'évaluation décrits dans les paragraphes 7.8 et 7.9, le fait de présenter un nucléophile très basique à un substrat secondaire doit favoriser une élimination selon la voie E2 (tableau 7.4). Un tel mécanisme implique des exigences précises en ce qui concerne la disposition géométrique relative du groupe sortant et de l'hydrogène que la base devra arracher : ces entités doivent adopter une conformation *anti* par rapport à la liaison carbone-carbone qui les concerne (paragraphe 7.7). En vue de préparer une représentation structurale valable de la molécule, il est indispensable d'appliquer ce qui a été dit dans le chapitre 4 (paragraphe 4.4) au sujet des conformations des cyclohexanes substitués. La forme la plus stable que l'on puisse imaginer est la chaise qui est présentée ci-dessous, dans laquelle deux des substituants, comprenant en cela le volumineux groupe 1-méthyléthyle (isopropyle), sont en équatorial. On aura remarqué que le groupe sortant est en axial et qu'il en va de même pour un hydrogène porté par un carbone voisin, ce qui correspond à l'exigence de positionnement *anti* par rapport au chlore :



Il reste alors à dessiner des flèches incurvées pour rendre compte du mécanisme E2 à étape unique, ce qui permet d'en arriver à la structure du produit présenté, en l'occurrence un alcène cyclique avec la liaison double apparaissant là où on le montre. Bien entendu, le groupe méthyle porté par le carbone alcénique vient se positionner dans le plan de la double liaison. Pour mémoire (cf. paragraphe 1.8), les carbones sertissant une double liaison adoptent une géométrie trigonale plane parce qu'ils sont hybridés en sp^2. Il est à noter, par ailleurs, que les deux groupes alkyle restants qui, au départ étaient en *cis*, restent en *cis* l'un par rapport à l'autre, étant donné qu'aucune modification chimique n'a affecté les carbones du cycle auxquels ces groupes sont attachés.

Il faut veiller à **éviter l'erreur très classique** qui consiste à arracher, lors d'un processus E2, un hydrogène d'un mauvais atome de carbone. Le véritable mécanisme exige que l'hydrogène à arracher provienne d'un atome de carbone qui est *adjacent* à celui qui porte le groupe sortant et *jamais* du même carbone.

7.24. a. Le 2-bromo-2-méthylpropane (bromure de *tert*-butyle) réagit facilement dans le nitrométhane avec les ions chlorure et iodure.

1. Écrire les structures des produits de substitution et détailler le mécanisme complet par lequel l'un d'eux est formé.
2. En supposant que tous les réactifs sont engagés en concentrations égales, prédire les vitesses relatives de ces deux réactions.
3. Quelle réaction donnera davantage d'élimination ? Écrire son mécanisme.

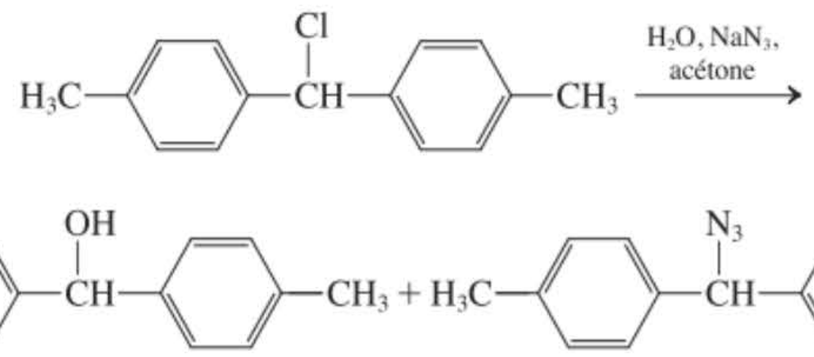
SOLUTION

1. Il faut tout d'abord analyser la nature des espèces mises en présence, puis tenter de reconnaître le type de réaction qui est susceptible de se produire. Le substrat est un halogénoalcane avec un bon groupe sortant attaché à un carbone *tertiaire*. D'après le tableau 7.4, une substitution selon le mécanisme S_N2 n'est pas une option très probable, tandis que des processus de type S_N1, E1 voire E2 sont possibles. Le chlorure de même que l'iodure sont de bons nucléophiles et des bases faibles, ce qui suggère que la substitution devrait prédominer, et ce qui fournirait, en guise de produits, respectivement $(CH_3)_3CCl$ et $(CH_3)_3CI$ (paragraphe 7.8). Le mécanisme (S_N1) est tel que présenté dans le paragraphe 7.2 sauf que, à la suite de l'ionisation initiale de la liaison C–Br aboutissant au carbocation, l'ion halogénure attaque le carbone pour donner directement le produit final. Le nitrométhane, qui est très polaire, est un bon solvant pour réaliser des réactions S_N1 (paragraphe 7.4).
2. Nous avons appris dans le paragraphe 7.4 que les nucléophilies différentes n'ont pas d'influence sur la vitesse des processus unimoléculaires. Les vitesses devront être identiques (ce que l'on observe expérimentalement).
3. Cette question demande un peu plus de réflexion. D'après le tableau 7.4 et le paragraphe 7.8, l'élimination selon la voie E1 accompagne toujours la substitution S_N1. Toutefois, lorsque la force basique du nucléophile est accrue, le mécanisme E2 peut « s'enclencher », ce qui augmente alors la proportion des produits d'élimination. En se référant aux tableaux 6.4 et 6.7, on constate que le chlorure est plus basique (et moins nucléophile) que l'iodure. On observe de fait plus d'élimination avec le chlorure qu'avec l'iodure. Le mécanisme est tel que présenté dans la figure 7.7, avec le chlorure jouant le rôle de la base qui arrache un proton du carbocation.

H_2O %	$[N_3^-]$	RN_3 %	k_{rel}
10	0 M	0	1
10	0,05 M	60	1,5
15	0,05 M	60	7
20	0,05 M	60	22
50	0,05 M	60	*
50	0,10 M	75	*
50	0,20 M	85	*
50	0,50 M	95	*

* Trop rapide pour être mesuré.

b. Le tableau dans la marge présente les données relatives aux réactions qui ont lieu lorsque le composé chloré présenté ci-après est dissous dans de la propanone (acétone) contenant diverses quantités d'eau et d'azoture de sodium, NaN_3 :



Dans ce tableau, $\%H_2O$ est le pourcentage d'eau dans le solvant (en volumes), $[N_3^-]$ est la concentration initiale en azoture de sodium, $\%RN_3$ est le pourcentage de l'azoture organique dans le mélange des produits (le restant est l'alcool) et k_{rel} est la constante de vitesse relative de la réaction, qui a été obtenue à partir de la vitesse à laquelle le réactif mis en œuvre est consommé. Dans toutes les expériences, la concentration initiale du substrat est 0,04 M. Répondre aux questions suivantes.

1. Décrire et expliquer les effets d'une modification du pourcentage de H_2O sur la vitesse de la réaction et sur la proportion des produits.
2. Faire de même au sujet des effets d'une modification de $[N_3^-]$. Information complémentaire : les vitesses de réaction indiquées restent identiques lorsqu'on fait intervenir d'autres ions — par exemple, Br^- ou I^- — à la place de l'azoture.

SOLUTION

1. On commence par examiner les données du tableau, et en particulier les lignes 2 à 5, où sont comparées des réactions se déroulant à une même concentration initiale en azoture mais en présence de quantités différentes d'eau. La vitesse de la substitution augmente rapidement lorsque la teneur en eau s'élève, mais le rapport des deux produits reste le même : 60 % d'azoture et 40 % d'alcool. Ces deux résultats laissent entrevoir que le seul effet de l'augmentation de la teneur en eau est de rendre le solvant plus polaire, ce qui accélère l'ionisation initiale du substrat. Même lorsque la teneur en eau n'est que de 10 %, elle est présente en large excès et elle piège les carbocations aussi vite qu'elle le peut, par rapport à la vitesse selon laquelle l'ion azoture réagit avec les mêmes intermédiaires (paragraphe 7.2).

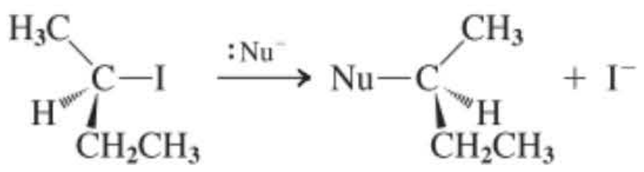
2. On constate d'après les lignes 1 et 2 du tableau que la vitesse de la réaction augmente d'environ 50 % lorsqu'on ajoute NaN_3. Sans autre information, on pourrait croire que cet effet est une conséquence de l'intervention d'un mécanisme S_N2. Si c'était bien le cas, toutefois, d'autres anions affecteraient différemment la vitesse. Mais il a été indiqué que le bromure et l'iodure, qui sont des nucléophiles bien plus puissants, affectent la vitesse mesurée exactement de la même façon que ne le fait l'azoture. On ne peut rendre compte de cette observation qu'en supposant que la substitution se fait uniquement selon le mécanisme S_N1, de sorte que les ions ajoutés n'influencent la vitesse qu'en augmentant la polarité de la solution et qu'en accélérant l'ionisation (paragraphe 7.4).

Dans les lignes 5 à 8 du tableau, on voit qu'en augmentant la concentration initiale des ions azoture, on obtient un pourcentage accru d'azoture organique parmi les produits formés. En plus forte concentration, l'azoture qui est un meilleur nucléophile que l'eau, est plus apte à entamer une réaction avec le carbocation intermédiaire.

Nouvelles réactions

1. Substitution bimoléculaire — S_N2 (paragraphes 6.2 à 6.9, 7.5)

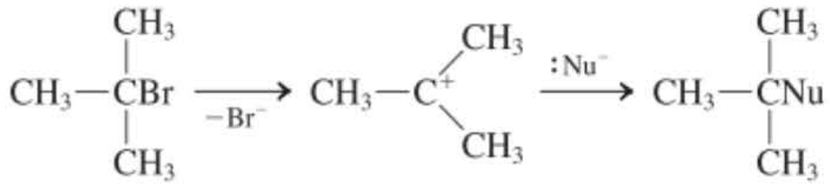
Uniquement avec les substrats primaires et secondaires



Substitution directe par l'arrière avec 100 % d'inversion de configuration

2. Substitution unimoléculaire — S_N1 (paragraphes 7.1 à 7.5)

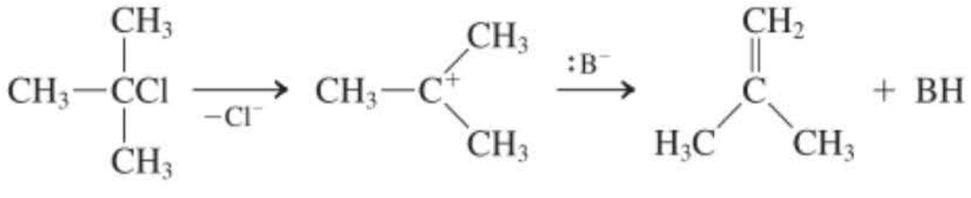
Uniquement avec les substrats secondaires et tertiaires



Via un carbocation : les substrats chiraux sont racémisés

3. Élimination unimoléculaire — E1 (paragraphe 7.6)

Uniquement avec les substrats secondaires et tertiaires



Via un carbocation

4. Élimination bimoléculaire — E2 (paragraphe 7.7)



Élimination simultanée du groupe sortant et d'un proton voisin

Concepts importants

1. Dans un milieu polaire, les halogénoalcanes secondaires subissent de manière lente une **substitution unimoléculaire** alors que celle-ci est rapide pour les halogénoalcanes tertiaires. Lorsque c'est le solvant qui joue le rôle du nucléophile, le processus est appelé une **solvolyse**.

2. Lors de la substitution unimoléculaire, l'étape la plus lente, c'est-à-dire celle qui est déterminante de la vitesse, est la dissociation de la liaison C–X de manière à former un **carbocation** intermédiaire. L'adjonction d'un nucléophile puissant change la nature du produit mais non la vitesse de la réaction.

3. Les carbocations sont stabilisés par **hyperconjugaison** : les tertiaires sont les plus stables, suivis par les secondaires. Les cations primaires ainsi que le cation méthyle sont trop instables pour se former en solution.

4. On assiste souvent à une **racémisation** lorsqu'une substitution unimoléculaire a lieu au niveau d'un carbone chiral.

5. Dans le cas de substrats secondaires ou tertiaires, la substitution est parasitée par une **élimination unimoléculaire** aboutissant à la formation d'un alcène.

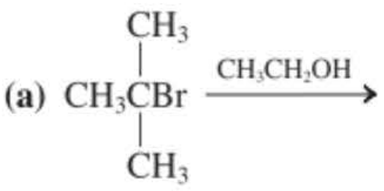
6. De fortes concentrations en bases fortes peuvent provoquer un mécanisme d'**élimination bimoléculaire**. L'éjection du groupe sortant s'accompagne de l'arrachement par la base d'un hydrogène porté par le carbone adjacent. Ce mécanisme exige une disposition conformationnelle de type *anti* pour l'hydrogène et le groupe sortant.

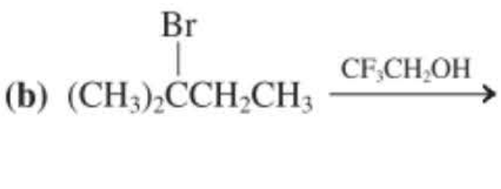
7. La substitution est favorisée dans le cas de substrats non encombrés mis en présence de nucléophiles peu volumineux et pas trop basiques.

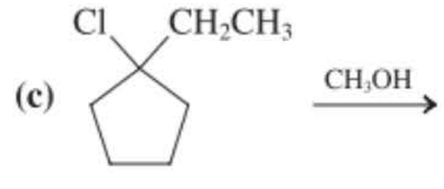
8. L'élimination est favorisée dans le cas de substrats encombrés mis en présence de nucléophiles volumineux et plus basiques.

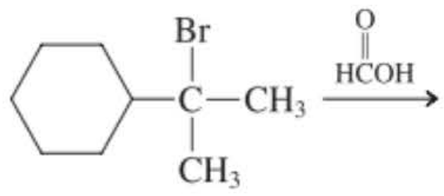
Problèmes

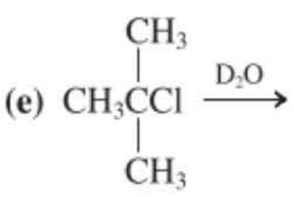
25. Pour chacune des réactions suivantes de solvolyse, écrire la formule du produit majoritaire de substitution.

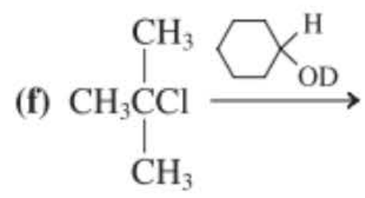
(a) 

(b) 

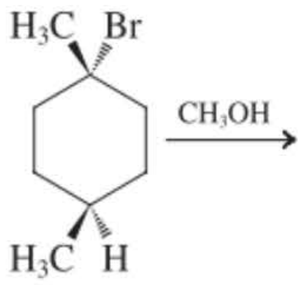
(c) 

(d) 

(e) 

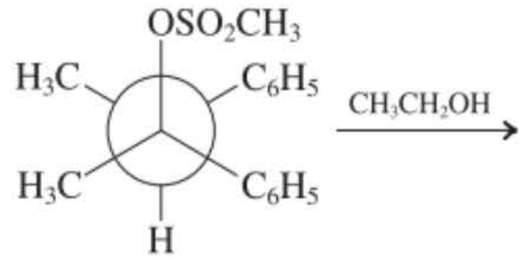
(f) 

26. Pour chaque réaction présentée dans le problème 25, écrire le mécanisme complet, étape par étape, en faisant apparaître des flèches incurvées. Veiller à ce que chaque étape individuelle de chaque mécanisme soit présentée *séparément* et donner la structure complète des produits issus de celles-ci avant de passer à une étape suivante.



27. Écrire les formules des deux produits de substitution majoritaires de la réaction présentée dans la marge. **(a)** Expliquer la formation de chacun de ces produits, en faisant appel à un mécanisme. **(b)** Si la réaction est interrompue avant son achèvement, on observe la présence, dans le mélange réactionnel, d'un *isomère* du substrat de départ. Représenter sa structure et expliquer comment il s'est formé.

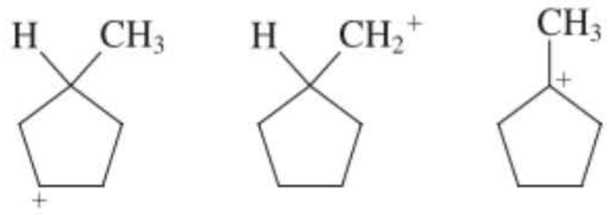
28. Écrire les formules des deux produits de substitution majoritaires de la réaction suivante.



29. Comment sera affecté chaque réaction du problème 25 lors de l'ajout de chacune des substances suivantes au mélange de la solvolyse ?

(a) H_2O (b) KI
(c) NaN_3 (d) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ (**Indication :** faible polarité.)

30. Classer les carbocations suivants selon un ordre décroissant de stabilité.



31. Dans chaque groupe ci-dessous, classer les composés dans l'ordre décroissant de la vitesse de leur solvolyse dans la propanone (acétone) aqueuse.

(a) $CH_3CHCH_2CH_2Cl$ (CH₃ sur le C2) ; $CH_3CHCHCH_3$ (CH₃ sur le C2, Cl sur le C3) ; $CH_3CCH_2CH_3$ (CH₃ et Cl sur le C2)

(b) $OCCH_3$ (O en double liaison) ; Cl ; OH

(c) Br ; Cl ; H_3C et Cl

32. Écrire la formule des produits résultant des réactions de substitution suivantes. Préciser si la réaction se réalise selon un mécanisme S_N1 ou S_N2 et écrire le mécanisme complet, avec tous les détails, de la formation desdits produits.

(a) $(CH_3)_2CHOSO_2CF_3 \xrightarrow{CH_3CH_2OH}$

(b) CH₃ et Br sur le cycle $\xrightarrow{CH_3SH \text{ en excès}, CH_3OH}$

(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{(C_6H_5)_3P,\ DMSO}$

(d) $CH_3CH_2CHClCH_2CH_3 \xrightarrow{NaI,\ \text{propanone (acétone)}}$

33. Donner la formule du produit qui résultera de chaque réaction de substitution présentée ci-après. Lesquelles parmi ces réactions devraient logiquement se dérouler plus rapidement dans un solvant aprotique polaire (tel que la propanone ou le DMSO) que dans un solvant protique polaire (tel que l'eau ou CH_3OH)? Expliciter votre réponse en vous basant, chaque fois, sur le mécanisme qui, selon vous, est impliqué.

(a) $CH_3CH_2CH_2Br + Na^+\ {}^-CN \longrightarrow$

(b) $(CH_3)_2CHCH_2I + Na^+\ N_3^- \longrightarrow$

(c) $(CH_3)_3CBr + HSCH_2CH_3 \longrightarrow$

(d) $(CH_3)_2CHOSO_2CH_3 + HOCH(CH_3)_2 \longrightarrow$

34. Proposer une méthode de synthèse du (*R*)-$CH_3CHN_3CH_2CH_3$ à partir du (*R*)-2-chlorobutane.

35. Deux réactions de substitution ayant trait au (*S*)-2-bromobutane sont présentées ci-dessous. Donnez-en le résultat avec tous les détails stéréochimiques voulus.

$$(S)\text{-}CH_3CH_2CHBrCH_3 \xrightarrow{HCOH}$$

$$(S)\text{-}CH_3CH_2CHBrCH_3 \xrightarrow{HCO^-Na^+,\ DMSO}$$

36. Proposer une synthèse stéréocontrolée du *cis*-1-acétoxy-3-méthylcyclopentane (voir dans la marge) à partir du *trans*-1-chloro-3-méthylcyclopentane.

37. Les deux réactions présentées ci-dessous, bien qu'elles semblent similaires, aboutissent à des résultats différents.

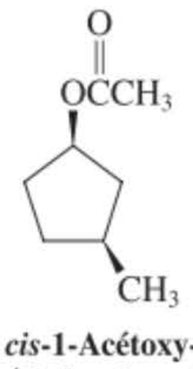
$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{NaOH,\ CH_3CH_2OH} CH_3CH_2CH_2CH_2OH$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{NaSH,\ CH_3CH_2OH} CH_3CH_2CH_2CH_2SH$$

La première donne un produit avec un haut rendement. Quant au rendement en produit pour la deuxième réaction, il est, par contre, diminué en raison de la formation de $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2S$ en quantité appréciable. Discuter de la formation de ce sous-produit à l'aide d'un mécanisme et expliquer pourquoi celui-ci apparaît dans le second cas et pas dans le premier.

38. Écrire la formule de tous les produits qui pourraient résulter d'un mécanisme E1 en ce qui concerne chaque réaction du problème 25.

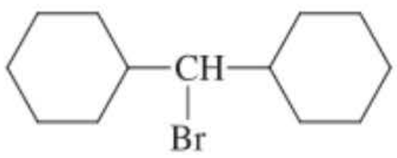
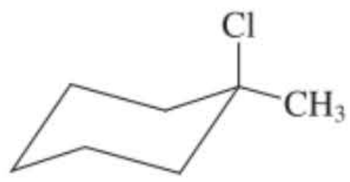
39. Formuler les mécanismes complets, étape par étape, pour tous les processus E1 que vous avez identifiés dans le problème 38.



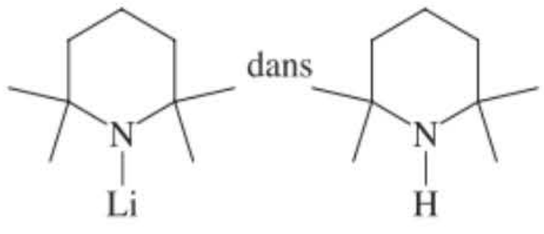
***cis*-1-Acétoxy-3-méthylcyclopentane**

40. Écrire la formule des produits résultant des réactions d'élimination suivantes. Indiquer si la réaction se déroule essentiellement selon le mécanisme E1 ou E2 et donner le mécanisme complet, en détail.

(a) $(CH_3CH_2)_3CBr \xrightarrow{NaNH_2,\ NH_3}$ **(b)** $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{KOC(CH_3)_3,\ (CH_3)_3COH}$

(c)  **(d)** 

41. À partir de la liste de réactifs **(a)** à **(f)** ci-après, choisir tous ceux qui sont vraisemblablement les plus aptes à donner essentiellement **(1)** une réaction S_N2 avec un RX primaire ; **(2)** une réaction E2 avec un RX primaire ; **(3)** une réaction S_N2 avec un RX secondaire ; **(4)** une réaction E2 avec un RX secondaire.

(a) $NaSCH_3$ dans CH_3OH
(b) $(CH_3)_2CHOLi$ dans $(CH_3)_2CHOH$
(c) $NaNH_2$ dans NH_3 liquide
(d) KCN dans DMSO
(e) 
(f) $CH_3CH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}ONa$ dans DMF

42. Prédire le(s) produit(s) majoritaire(s) qui devrai(en)t se former lors de la réaction du 1-bromobutane avec chacune des substances suivantes. Selon quel mécanisme chacun de ces produits sera-t-il formé ? S_N1, S_N2, E1 ou E2 ? S'il semble qu'une réaction n'aura pas lieu ou sera extrêmement lente, écrire « pas de réaction ». On supposera que chaque réactif est présent en large excès. Le solvant est précisé pour chaque réaction.

(a) KCl dans du DMF
(b) KI dans du DMF
(c) KCl dans CH_3NO_2
(d) NH_3 dans CH_3CH_2OH
(e) $NaOCH_2CH_3$ dans CH_3CH_2OH
(f) CH_3CH_2OH
(g) $KOC(CH_3)_3$ dans $(CH_3)_3COH$
(h) $(CH_3)_3P$ dans CH_3OH
(i) CH_3CO_2H

43. Prédire le(s) produit(s) majoritaire(s) avec les mécanismes impliqués pour la réaction entre le 2-bromobutane (bromure de *sec*-butyle) et chacun des réactifs du problème 42.

44. Prédire le(s) produit(s) majoritaire(s) avec les mécanismes impliqués pour la réaction entre le 2-bromo-2-méthylpropane (bromure de *tert*-butyle) et chacun des réactifs du problème 42.

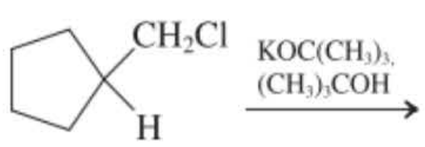
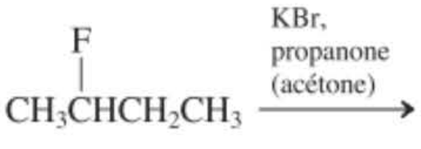
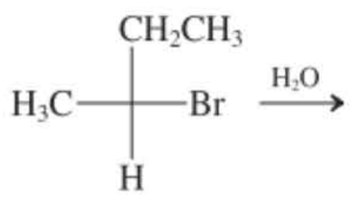
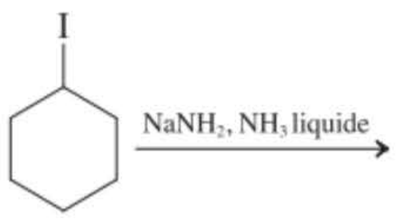
45. On montre ci-dessous trois réactions du 2-chloro-2-méthylpropane. **(a)** Écrire la formule du produit majoritaire résultant de chaque réaction. **(b)** Comparer les vitesses des trois réactions, en supposant que les polarités des solutions ainsi que les concentrations des réactifs sont identiques. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow{H_2S,\ CH_3OH}$$

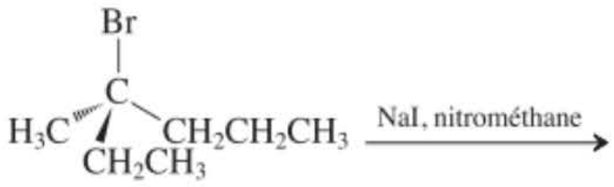
$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow{\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H_3CO^-K^+,\ CH_3OH}$$

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow{CH_3O^-K^+,\ CH_3OH}$$

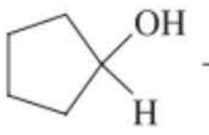
46. Donner la formule du(des) produit(s) majoritaire(s) apparaissant lors des réactions suivantes. Indiquer si la réaction se déroule selon le(s) mécanisme(s) S_N1, S_N2, E1 ou E2. Si aucune réaction ne se produit, écrire « pas de réaction ».

a) 
(b) 
(c) 
(d) 

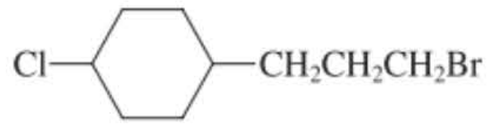
(e) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{NaOCH_2CH_3,\ CH_3CH_2OH}$

(f) 

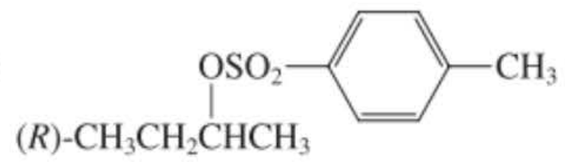
$\xrightarrow{NaI,\ \text{nitrométhane}}$

(g) 

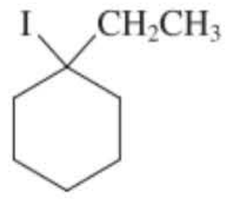
$\xrightarrow[CH_3CH_2OH]{KOH,}$

(h) 

$\xrightarrow[CH_3OH]{KCN,\ \text{en excès},}$

(i) 

$\xrightarrow{NaSH,\ CH_3CH_2OH}$

(j) 

$\xrightarrow{CH_3OH}$

(k) $(CH_3)_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}CHCH_3 \xrightarrow{KOH,\ CH_3CH_2OH}$

(l) $CH_3CH_2Cl \xrightarrow{\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{CH_3COH}}}$

47. Compléter le tableau ci-dessous en indiquant le(s) produit(s) majoritaire(s) résultant de la réaction de chaque halogénoalcane avec chacun des réactifs présentés.

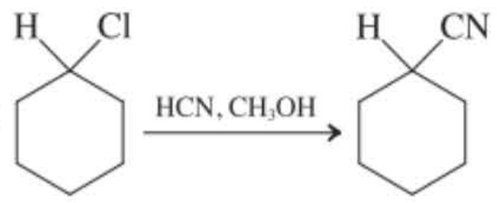
	Réactif			
Halogénoalcane	**H_2O**	**$NaSeCH_3$**	**$NaOCH_3$**	**$KOC(CH_3)_3$**
CH_3Cl	_____	_____	_____	_____
$CH_3CH_2CH_2Cl$	_____	_____	_____	_____
$(CH_3)_2CHCl$	_____	_____	_____	_____
$(CH_3)_3CCl$	_____	_____	_____	_____

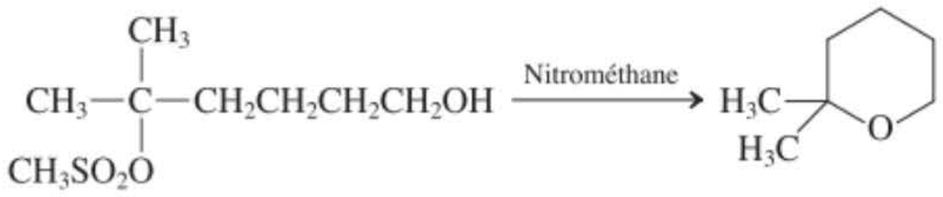
48. Indiquer le(s) mécanisme(s) prépondérant(s) impliqué(s) dans la formation de chaque produit du problème 47 (spécifier simplement S_N2, S_N1, E2 ou E1).

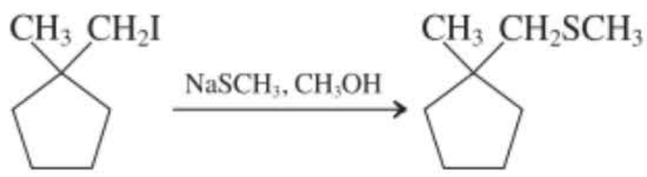
49. Pour chaque équation ci-dessous, indiquer si la réaction décrite se réalisera bien, difficilement ou pas du tout. Donner la formule d'autres produits si cela semble pertinent.

(a) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow{NaOH,\ \text{propanone (acétone)}} CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$

(b) $CH_3\overset{\displaystyle H_3C}{\overset{|}{C}}HCH_2Cl \xrightarrow{CH_3OH} CH_3\overset{\displaystyle H_3C}{\overset{|}{C}}HCH_2OCH_3$

(c) 

(d) 

(e) 

(f) $CH_3CH_2CH_2Br \xrightarrow{NaN_3,\ CH_3OH} CH_3CH_2CH_2N_3$

(g) $(CH_3)_3CCl \xrightarrow{NaI,\ \text{nitrométhane}} (CH_3)_3Cl$

(h) $(CH_3CH_2)_2O \xrightarrow{CH_3I} (CH_3CH_2)_2\overset{+}{O}CH_3 + I^-$

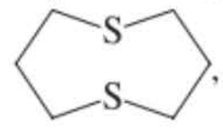
(i) $CH_3I \xrightarrow{CH_3OH} CH_3OCH_3$

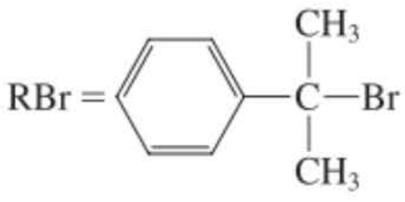
(j) $(CH_3CH_2)_3COCH_3 \xrightarrow{NaBr,\ CH_3OH} (CH_3CH_2)_3CBr$

(k) $CH_3CHCH_2CH_2Cl \xrightarrow{NaOCH_2CH_3,\ CH_3CH_2OH} CH_3CHCH{=}CH_2$ (CH₃ sur le carbone 2)

(l) $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{NaOCH_2CH_3,\ CH_3CH_2OH} CH_3CH_2CH{=}CH_2$

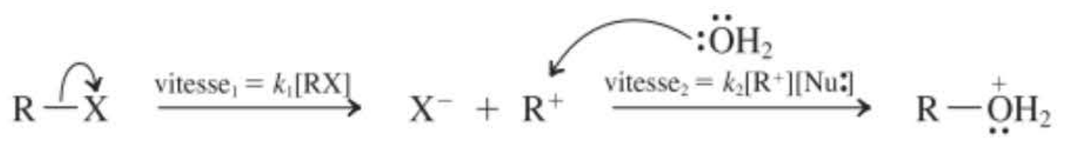
50. Proposer des voies de synthèse pour les molécules suivantes à partir des réactifs mentionnés. Employer tous les autres réactifs ou solvants jugés nécessaires. Dans certains cas, il se peut qu'il n'y ait pas d'autre alternative que de faire appel à une réaction qui fournit un mélange de produits. S'il en est ainsi, employer des réactifs et des conditions opératoires qui permettront d'atteindre un rendement maximal en produit désiré (à comparer au problème 53 du chapitre 6).

(a) $CH_3CH_2CHICH_3$, au départ du butane
(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2I$, au départ du butane
(c) $(CH_3)_3COCH_3$, au départ du méthane et du 2-méthylpropane
(d) Cyclohexène, au départ du cyclohexane
(e) Cyclohexanol, au départ du cyclohexane
(f)  , au départ du 1,3-dibromopropane



51. DÉFI Le [(1-bromo-1-méthyl)éthyl]benzène, qui est présenté dans la marge, subit la solvolyse selon un processus unimoléculaire, rigoureusement d'ordre un. La vitesse de réaction, pour une concentration 0,1 molaire en RBr dans un mélange propanone (acétone)-eau 9 : 1 est mesurée et s'avère égale à 2×10^{-4} mol l^{-1} s^{-1}. **(a)** Calculer, grâce à cette donnée, la constante de vitesse *k*. Quel est le produit de cette réaction ? **(b)** En présence de LiCl 0,1 molaire, on observe que la vitesse augmente jusqu'à la valeur de 4×10^{-4} mol l^{-1} s^{-1}, bien que la réaction reste toujours strictement d'ordre un. Calculer la nouvelle constante de vitesse k_{LiCl} et suggérer une explication. **(c)** Si du LiBr 0,1 molaire est adjoint à la place de LiCl, la vitesse mesurée *tombe* à $1{,}6 \times 10^{-4}$ mol l^{-1} s^{-1}. Expliquer cette observation et écrire les équations chimiques appropriées pour décrire les réactions.

52. Dans ce chapitre, nous avons rencontré de nombreux exemples de réactions de solvolyse par S_N1 qui se déroulent toutes selon le schéma suivant :

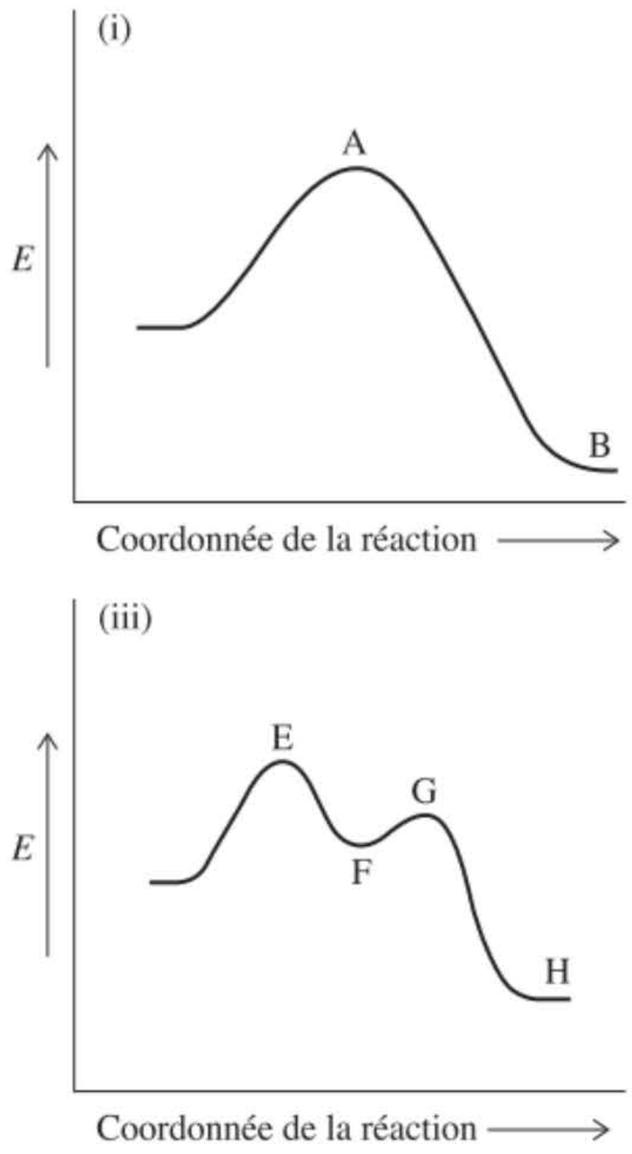


Le produit final émerge à la suite de la perte d'un proton. Bien qu'il soit tout à fait évident que ces réactions transitent par un carbocation intermédiaire, celui-ci ne peut être observé directement dans les conditions normales parce que sa combinaison avec un nucléophile est trop rapide. Récemment, des exemples de solvolyse par S_N1 ont été découverts, lesquels ont donné lieu à des observations insolites. En voici un exemple :



Lors du mélange du substrat incolore avec le solvant, une couleur rouge-orange est observée immédiatement, ce qui signale la formation d'un carbocation intermédiaire. Cette couleur se dissipe après une minute environ et l'analyse de la solution révèle la présence du produit final avec un rendement de 100 %. **(a)** Deux raisons justifient, dans ce cas-ci, l'apparition d'une concentration détectable de carbocation. L'une est que le carbocation qui provient de la dissociation de ce substrat particulier est remarquablement stable (pour des raisons qui seront examinées dans le chapitre 22). L'autre est que le solvant (le 2,2,2-trifluoroéthanol) est vraiment un très faible nucléophile, même lorsqu'on le compare aux alcools ordinaires comme l'éthanol. Suggérer une explication pour cette mauvaise nucléophilie du solvant. **(b)** Que pouvez-vous dire au sujet des vitesses relatives des deux étapes ($vitesse_1$ et $vitesse_2$) ? Comparez-les à celles du mécanisme des réactions S_N1 habituelles. **(c)** En quoi la stabilité accrue d'un carbocation et la nucléophilie affaiblie du solvant affectent-elles les grandeurs relatives de la $vitesse_1$ et de la $vitesse_2$ dans un processus S_N1 ? **(d)** Écrire le mécanisme complet de la réaction ci-dessus.

53. Restituer à chaque réaction ci-dessous le profil réactionnel qui lui correspond (cf. ci-dessous) et écrire les structures de chaque espèce annotée sur les courbes d'énergies sous forme d'une lettre majuscule.



(a) $(CH_3)_3CCl + (C_6H_5)_3P \longrightarrow$ **(b)** $(CH_3)_2CHI + KBr \longrightarrow$

(c) $(CH_3)_3CBr + HOCH_2CH_3 \longrightarrow$ **(d)** $CH_3CH_2Br + NaOCH_2CH_3 \longrightarrow$

54. Donner la structure du produit le plus probable résultant de la réaction du 4-chloro-4-méthylpentan-1-ol en solution neutre, polaire.

$$(CH_3)_2\overset{\displaystyle Cl}{\overset{|}{C}}CH_2CH_2CH_2OH \longrightarrow HCl + C_6H_{12}O$$

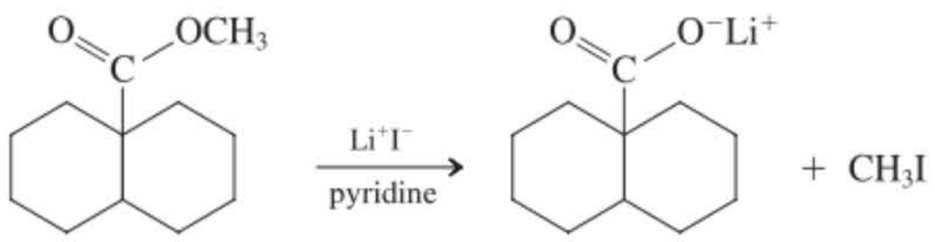
Si la même molécule est dissoute en solution fortement *basique,* le produit répond toujours à la formule brute $C_6H_{12}O$, mais sa structure est tout à fait différente. Quelle est-elle ? Expliquer la différence entre les deux résultats.

55. La réaction ci-dessous peut se dérouler aussi bien selon un mécanisme E1 que selon une voie E2.

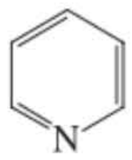
$$C_6H_5CH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}Cl \xrightarrow{NaOCH_3,\ CH_3OH} C_6H_5CH{=}C(CH_3)_2 + C_6H_5CH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CH_2$$

La constante de vitesse relative au mécanisme E1, $k_{E1} = 1{,}4 \times 10^{-4}\ s^{-1}$ tandis que celle qui correspond au mécanisme E2, $k_{E2} = 1{,}9 \times 10^{-4}\ l\ mol^{-1}\ s^{-1}$; l'halogénoalcane est 0,02 M. **(a)** Quel serait le mécanisme d'élimination le plus suivi si $NaOCH_3$ était engagé à la concentration 0,5 M ? **(b)** Quel serait le mécanisme d'élimination le plus suivi si $NaOCH_3$ était engagé à la concentration 2,0 M ? **(c)** À quelle concentration de la base assisterait-on à exactement la moitié du substrat réagissant selon la voie E1 et l'autre moitié selon la voie E2 ?

56. Le composé ci-dessous est un exemple d'ester méthylique. Les esters méthyliques réagissent avec l'iodure de lithium pour devenir des sels carboxyliques de lithium. Dans cet exemple-ci, le solvant est de la pyridine (voir formule dans la marge).

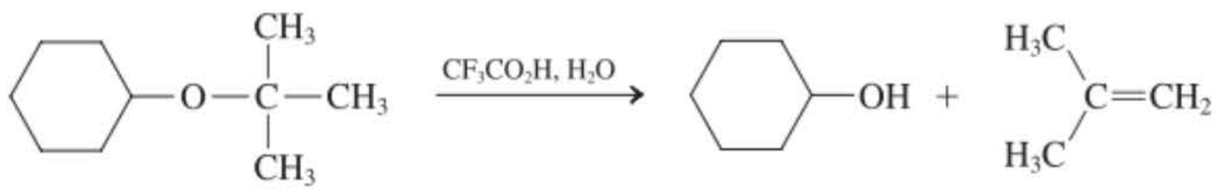


Proposer diverses expériences qui devraient vous permettre de déterminer le mécanisme probable de cette réaction.



Pyridine

57. DÉFI Les esters qui contiennent le groupe 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) se laissent facilement cliver en présence d'un acide fort, dilué, comme le montre l'exemple ci-dessous.

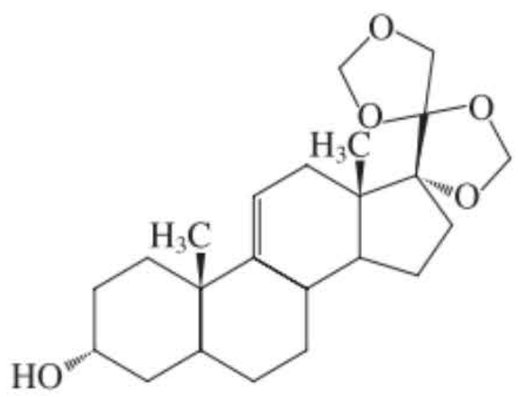


Proposer un mécanisme plausible pour cette réaction. Quel rôle l'acide fort joue-t-il ici ?

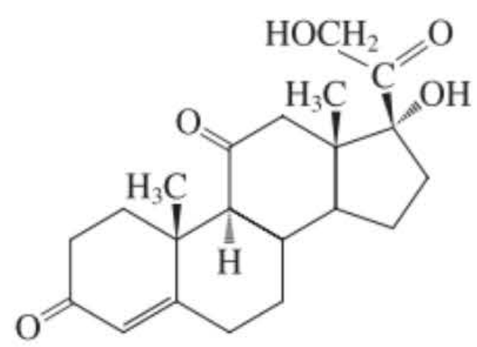
58. Prédire le mécanisme et la nature du produit majoritaire résultant de la réaction d'un halogénoalcane secondaire, dans un solvant aprotique polaire, avec chacun des nucléophiles ci-dessous. Dans chaque cas, le pK_a de l'acide conjugué du nucléophile est donné entre parenthèses.

(a) N_3^- (4,6) **(b)** H_2N^- (35) **(c)** NH_3 (9,5)
(d) HSe^- (3,7) **(e)** F^- (3,2) **(f)** $C_6H_5O^-$ (9,9)
(g) PH_3 (−12) **(h)** NH_2OH (6,0) **(i)** NCS^- (−0,7)

59. La cortisone est un stéroïde important doué de propriétés anti-inflammatoires. Cette molécule peut être synthétisée avec un bon rendement au départ de l'alcène dont la formule est présentée ci-dessous.

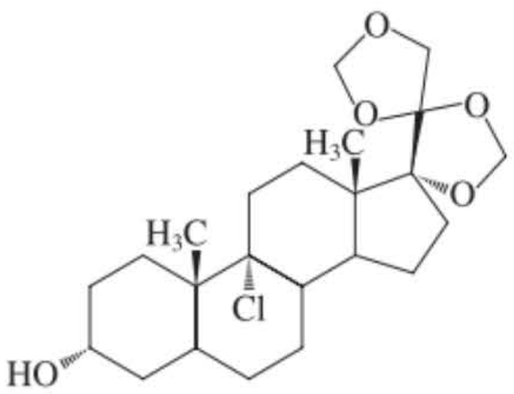


Alcène

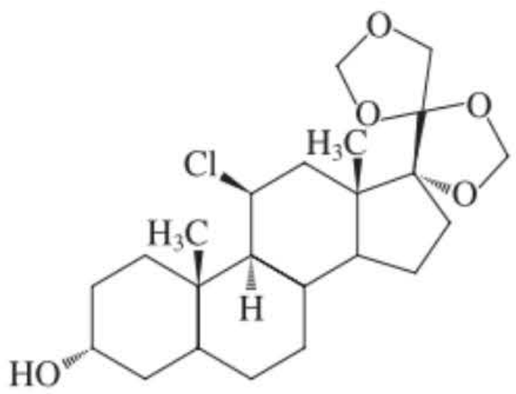


Cortisone

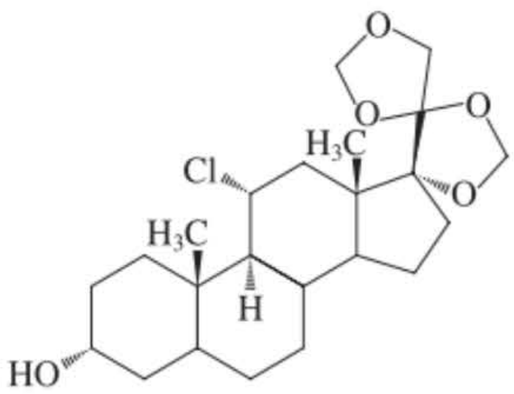
Parmi les trois composés chlorés présentés ci-après, deux fournissent l'alcène susmentionné, avec un rendement appréciable, par élimination E2 à l'aide d'une base, tandis que l'un des trois est inefficace. Lequel donne un mauvais rendement et pourquoi ? Quel(s) produit(s) engendrera-t-il lors d'une tentative d'élimination E2 ? (**Indication :** prendre en considération la géométrie de chaque système.)



A

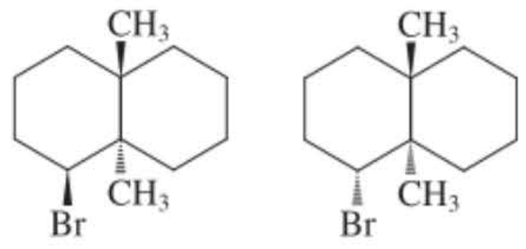


B



C

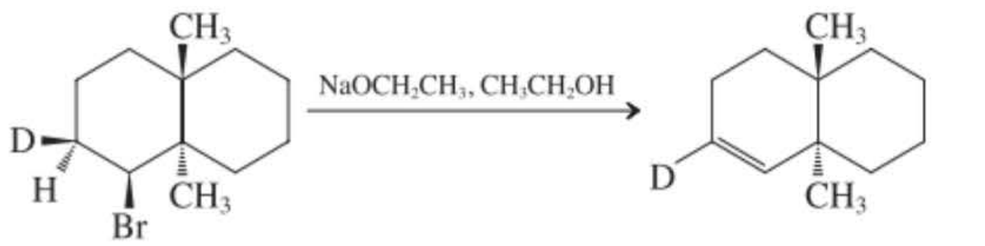
60. DÉFI La chimie des dérivés de la décaline *trans* est intéressante parce que ce système cyclique ébauche la structure d'une partie du squelette des stéroïdes. Réaliser des modèles moléculaires des systèmes bromés **1** et **2** pour s'aider à répondre aux questions qui suivent.



1

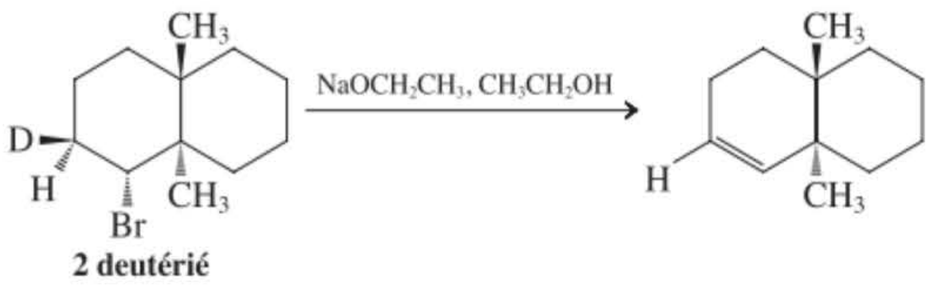
2

(a) Une de ces molécules subit une réaction d'élimination E2 avec $NaOCH_2CH_3$ dans CH_3CH_2OH beaucoup plus rapidement que l'autre. De quelle molécule s'agit-il ? Expliquer. **(b)** Les analogues deutériés de 1 et 2 présentés ci-dessous réagissent avec une base pour donner ce qui est indiqué.



1 deutérié

(Le deutérium reste incoporé)



2 deutérié

(Le deutérium est éliminé)

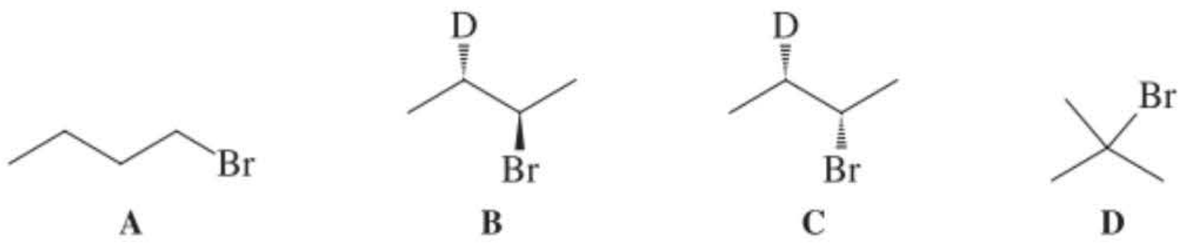
Préciser, pour chacune de ces réactions, s'il s'agit d'une élimination *anti* ou *syn*. Dans chaque cas, dessiner la conformation que la molécule doit adopter pour que l'élimination ait lieu. La réponse, ici, aide-t-elle à expliquer la situation décrite en (a) ?

Problème pour équipes

61. Soit le schéma général suivant qui illustre les réactions de substitution et d'élimination que subissent les bromoalcanes.

$$\text{R—Br} \xrightarrow{\text{Nu/base}} \text{R—Nu} + \text{alcène}$$

En quoi les mécanismes réactionnels et la formation des produits se modifieront-ils lorsque la structure du substrat et les conditions de la réaction changeront ? Pour commencer à démêler les nuances des réactions de substitution/élimination bimoléculaires et unimoléculaires, on se focalisera sur le traitement des bromoalcanes A à D dans les conditions (a) à (e). Partager le problème de manière équitable entre vous de manière à ce que chacun s'attaque à des questions de mécanismes et de répartition qualitative des produits. Discuter entre vous des conclusions obtenues et tenter d'aboutir à un consensus. En expliquant un mécanisme réactionnel au reste de l'équipe, indiquer clairement le mouvement des électrons à l'aide de flèches incurvées. Préciser, à l'aide des descripteurs *R* ou *S*, la stéréochimie des réactifs et des produits, là où il sied.



A **B** **C** **D**

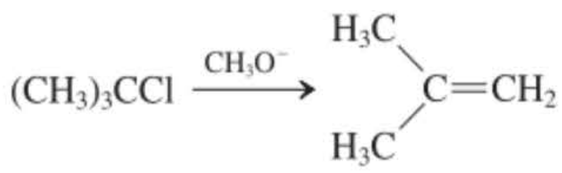
(a) NaN_3, DMF **(b)** LDA, DMF **(c)** NaOH, DMF **(d)** $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^-Na^+$, $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$ **(e)** CH_3OH

Problèmes préprofessionnels

62. Lesquels parmi les halogénoalcanes suivants seront hydrolysés le plus rapidement ?

(a) $(CH_3)_3CF$ **(b)** $(CH_3)_3CCl$ **(c)** $(CH_3)_3CBr$ **(d)** $(CH_3)_3CI$

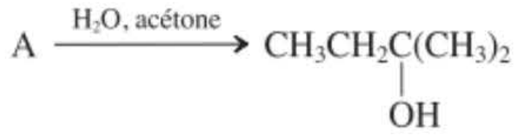
63. La réaction



est un exemple duquel parmi les mécanismes suivants ?

(a) E1 **(b)** E2 **(c)** S_N1 **(d)** S_N2

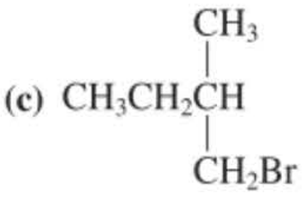
64. Dans le cas de la transformation



quelle est la meilleure structure pour A ?

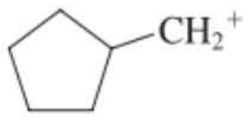
(a) $BrCH_2CH_2CH(CH_3)_2$

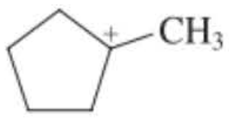
(b) 

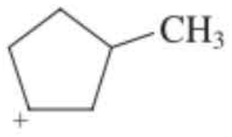
(c) 

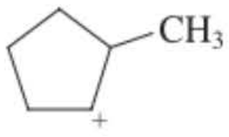
(d) 

65. Lequel parmi les carbocations isomères suivants est le plus stable ?

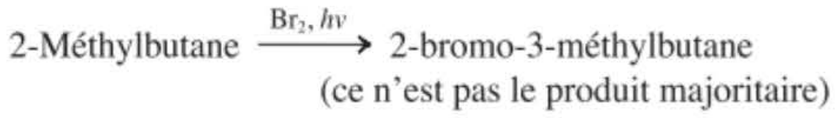
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

66. Quel intermédiaire réactionnel est impliqué dans le processus suivant ?

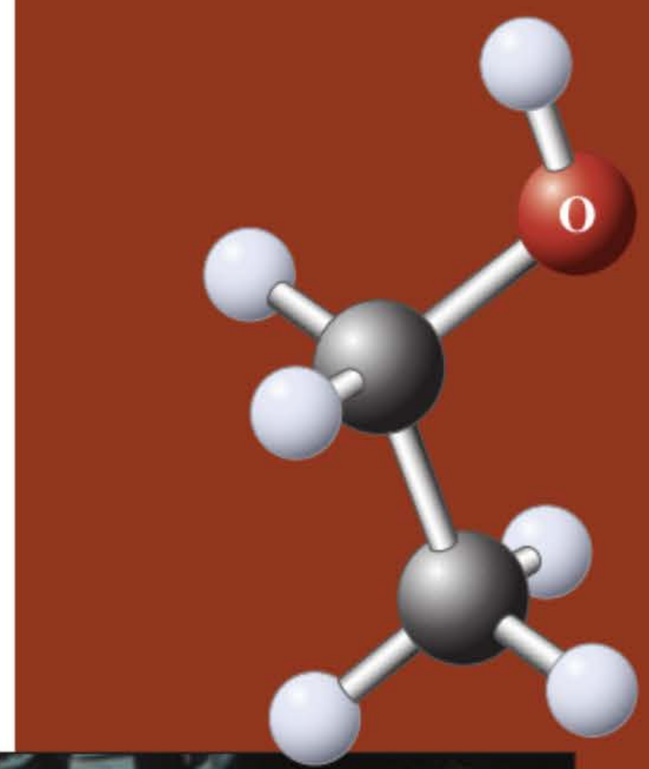


(a) Un radical secondaire
(b) Un radical tertiaire
(c) Un carbocation secondaire
(d) Un carbocation tertiaire

CHAPITRE **HUIT**

Le groupe fonctionnel hydroxyle : les alcools

Propriétés des alcools et stratégies pour les préparer



À quoi pensez-vous d'abord lorsque vous entendez le mot « alcool » ? Sans aucun doute, que ce soit un souvenir agréable ou non, ce mot rappelle d'une façon ou l'autre l'éthanol que contiennent les boissons alcoolisées. Les effets euphorisants résultant de la consommation (modérée) d'éthanol sont connus et recherchés depuis des milliers d'années. Ceci n'est certes pas surprenant puisque l'éthanol est produit naturellement par la fermentation des glucides. Ainsi par exemple, l'ajout de levure à une solution aqueuse de sucre provoque un dégagement progressif de CO_2 et la formation d'éthanol.



Le raisin vendangé, éclaté par foulage, fournit un moût qui va subir la fermentation alcoolique en vue d'obtenir du vin. Cette photo, prise au Portugal, montre la qualité du travail artisanal.

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow[\text{la levure}]{\text{Enzymes de}} 2\,CH_3CH_2OH + 2\,CO_2$$

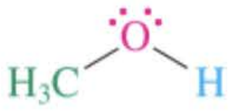
Sucre — **Éthanol**

À grande échelle, la fermentation sert à fournir les quantités énormes d'éthanol que requièrent les carburants « verts », tel le bioéthanol ou, sous forme d'additif à raison de 10 % à l'essence, le gasohol. Toute une série de stocks végétaux, comme le sucre de canne, les céréales, le panic raide et la paille peuvent être facilement convertis en éthanol de la sorte (voir encadré 3.1). La production mondiale d'éthanol atteignait en 2008 plus de 50 milliards de litres.

L'éthanol appartient à une vaste famille de composés qu'on appelle des **alcools.** L'objectif de ce chapitre est de présenter les propriétés chimiques des alcools. Nous savons (cf. chapitre 2) que les alcools présentent des squelettes carbonés porteurs de substituants OH, qu'on appelle des groupes **hydroxyle.** Ils peuvent être considérés comme



Eau



Méthanol
(Un alcool)



Méthoxyméthane
(Oxyde de diméthyle)
(Un éther)



Déchets de maïs en cours de chargement sur une péniche sur le fleuve Mississippi, après avoir servi à produire de l'éthanol. Ce produit est appelé le grain des distillateurs et sert de nourriture pour le bétail.

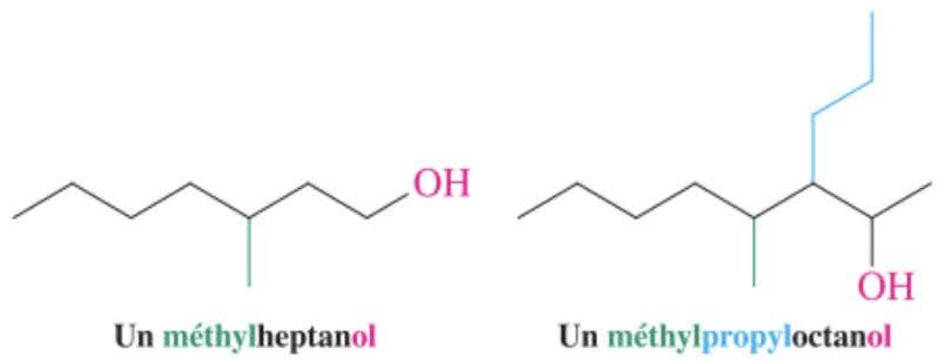
des dérivés de l'eau, molécule dans laquelle un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupe alkyle. Le remplacement du deuxième hydrogène fournit un **éther** (chapitre 9).

La fonction hydroxyle est facilement convertie en d'autres groupes fonctionnels, comme en double liaison C = C dans les alcènes (chapitres 7, 9 et 11) ou en liaison C = O des aldéhydes et des cétones (ce chapitre-ci ainsi que le chapitre 17).

Les alcools sont abondants dans la nature, où ils apparaissent dans une diversité de structures complexes (voir, par exemple, paragraphe 4.7). Les alcools simples servent de solvants ; d'autres interviennent dans les synthèses de molécules plus structurées. Ils constituent un exemple excellent de la manière dont les groupes fonctionnels permettent de façonner les propriétés et les applications des composés organiques. La nomenclature des alcools sera tout d'abord présentée, suivie par une description brève de leurs structures et autres propriétés physiques, qui seront tout particulièrement comparées à celles des alcanes et des halogénoalcanes. Enfin, leur préparation sera l'occasion de présenter les stratégies de synthèses qui permettent d'obtenir de nouveaux composés organiques avec de bons rendements.

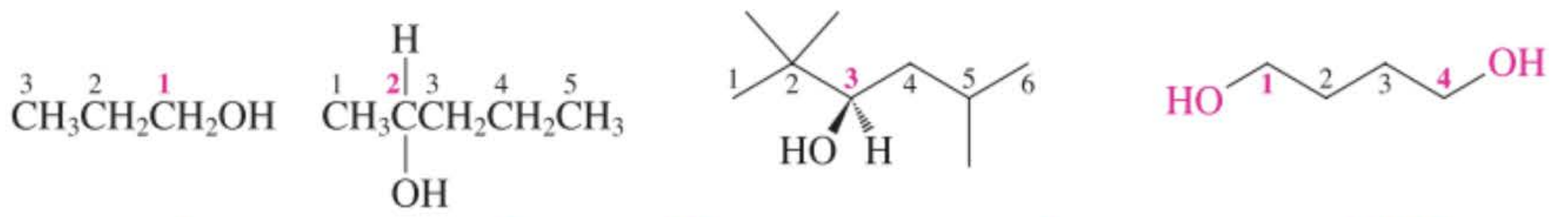
8-1 La nomenclature des alcools

Comme pour les autres classes de composés, les alcools sont nommés soit selon la nomenclature systématique, soit selon le système courant. La manière systématique de nommer les alcools consiste à les considérer comme des dérivés des alcanes. La terminaison *-e* de l'alcane est remplacée par **-ol.** Ainsi, un alcane est converti en un **alcanol.** Par exemple, l'alcool le plus simple dérive du méthane : le méthanol. L'éthanol provient de l'éthane, le propanol du propane, et ainsi de suite. Dans le cas de systèmes plus complexes, avec des ramifications, le nom de l'alcool dérive de la chaîne la plus longue *contenant le substituant OH.* Cette chaîne peut très bien ne pas être la plus longue chaîne de la molécule.



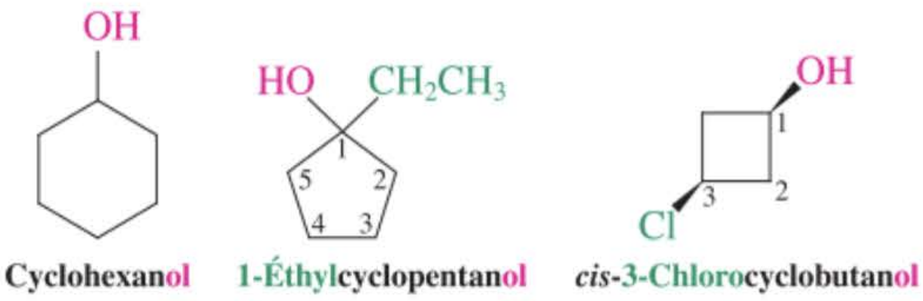
Un méthylheptanol **Un méthylpropyloctanol**

Pour localiser les positions tout au long de la chaîne, on numérote chaque atome de carbone en commençant par l'extrémité la plus proche du groupe OH. Les noms des autres substituants qui sont fixés sur la chaîne (s'il y en a) sont ajoutés au substrat alcanol en tant que préfixes. Les substituants alkylés complexes sont nommés en accord avec les règles IUPAC relatives aux hydrocarbures (paragraphe 2.5), et les énantiomères selon les règles *R,S* (paragraphe 5.4). Lorsque l'alcane parental porte plus d'un substituant hydroxyle, la molécule est appelée un diol, un triol, etc.

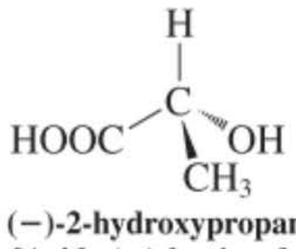


Propan-1-ol **Pentan-2-ol** **(3*R*)-2,2,5-Triméthylhexan-3-ol** **Butane-1,4-diol**

Les alcools cycliques sont qualifiés de **cycloalcanols**, lesquels sont numérotés de manière à ce que le carbone porteur du groupe fonctionnel reçoive d'office le numéro un :



Cyclohexanol **1-Éthylcyclopentanol** ***cis*-3-Chlorocyclobutanol**



Acide (−)-2-hydroxypropanoïque [Acide (−)-lactique]

En tant que substituant, le groupe OH est appelé *hydroxy.* Il faut faire appel à ce préfixe lorsqu'un groupe fonctionnel de priorité supérieure, comme dans les acides hydroxycarboxyliques, est présent. Tout comme dans le cas des halogénoalcanes, les alcools peuvent être subdivisés en alcools primaires, secondaires et tertiaires.

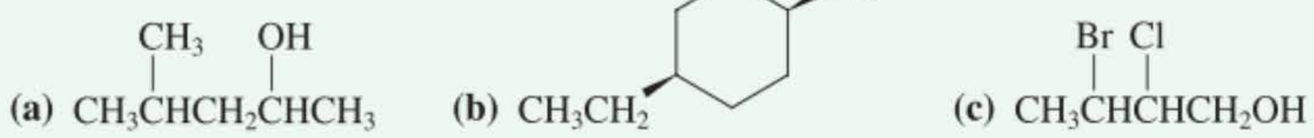


Exercice 8-1

Représenter les structures des alcools suivants : **(a)** (*S*)-3-méthylhexan-3-ol ; **(b)** *trans*-2-bromocyclopentanol ; **(c)** 2,2-diméthylpropan-1-ol (alcool néopentylique).

Exercice 8-2

Nommer les composants suivants :



Dans la nomenclature courante, le nom *alcool* est suivi du nom du groupe alkylique, écrit séparément. De tels noms se retrouvent dans la littérature plus ancienne et s'il est préférable de ne pas en faire usage, il est cependant utile de les connaître.



En résumé, les alcools peuvent être nommés en tant qu'alcanols (IUPAC) ou en tant qu'alcools alkyliques. Dans la nomenclature IUPAC, le nom dérive de la chaîne portant le groupe hydroxyle, dont la position est précisée par le plus petit nombre possible.

8-2 Structure et propriétés physiques des alcools

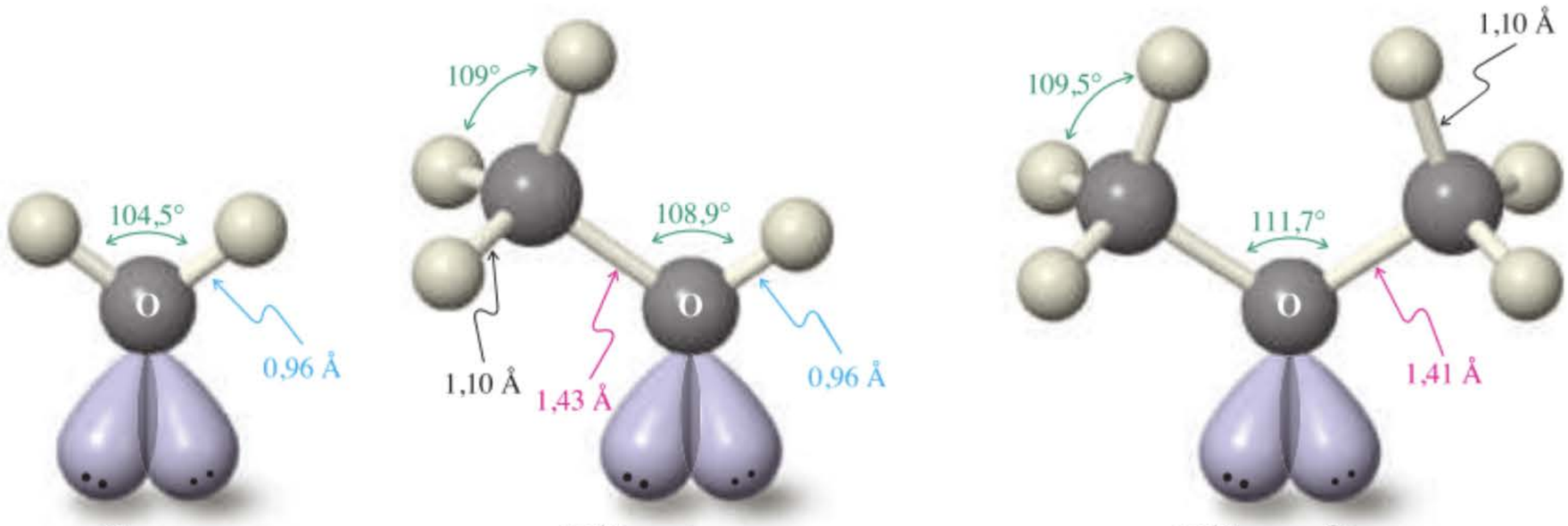
Les caractéristiques physiques des alcools sont fortement modulées par la présence du groupe fonctionnel hydroxyle. Son influence se manifeste dans leur structure moléculaire, dans leur aptitude à participer à des liaisons hydrogène et celles-ci ont pour effet de faire élever leurs points d'ébullition et d'augmenter leurs solubilités dans l'eau.

La structure des alcools ressemble à celle de l'eau

Dans la figure 8.1, on compare la structure du méthanol à celles de l'eau et du méthoxyméthane (oxyde de diméthyle). Dans chacune de ces trois structures, les angles entre les liaisons reflètent les effets des répulsions électroniques et de l'encombrement croissant des substituants attachés à l'oxygène central. Bien que ce ne soit pas strictement correct (voir exercice 1.17), vous pouvez estimer que l'oxygène est hybridé en sp^3, comme dans l'ammoniac et le méthane (paragraphe 1.8), avec des angles de liaisons pratiquement tétraédriques autour de l'hétéroatome. Les deux paires électroniques libres sont ensuite placées dans deux orbitales hybridées sp^3 qui sont non liantes.

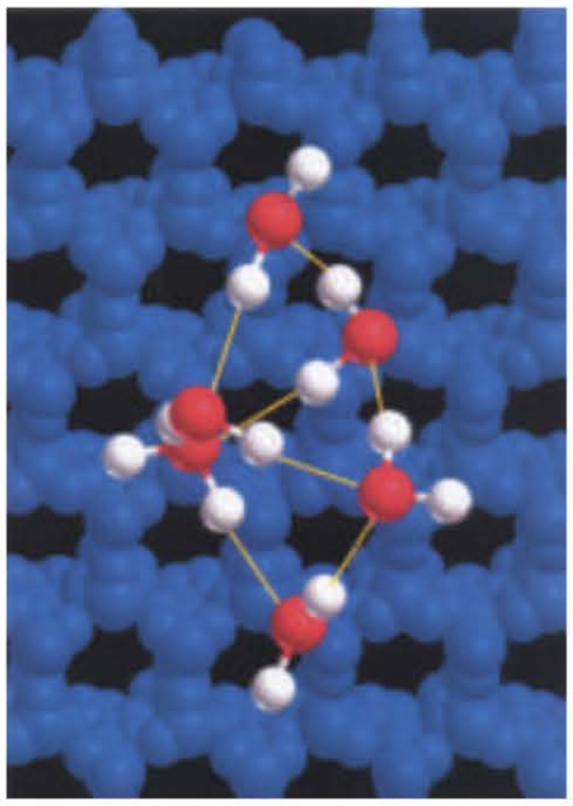
La liaison O–H est beaucoup plus courte que la liaison C–H, notamment à cause de l'électronégativité de l'oxygène qui est supérieure à celle du carbone. On se rappellera que l'électronégativité (tableau 1.2) détermine à quel point les noyaux retiennent tous les électrons avoisinants, y compris les électrons liants. L'ordre de classement des forces des liaisons est cohérent avec ce raccourcissement de la liaison : $DH°_{O–H}$ = 435 kJ mol^{-1} ; $DH°_{C–H}$ = 410 kJ mol^{-1}.

L'électronégativité de l'oxygène provoque une distribution dissymétrique de la charge au sein des alcools. Cet effet se traduit par une polarisation de la liaison O–H, de sorte que l'hydrogène est porteur d'une charge positive partielle : il apparaît ainsi un dipôle moléculaire (paragraphe 1.3) semblable à celui qu'on observe dans le cas de l'eau. Cet effet de polarisation se voit très clairement dans les profils de potentiel électrostatique de l'eau et du méthanol.



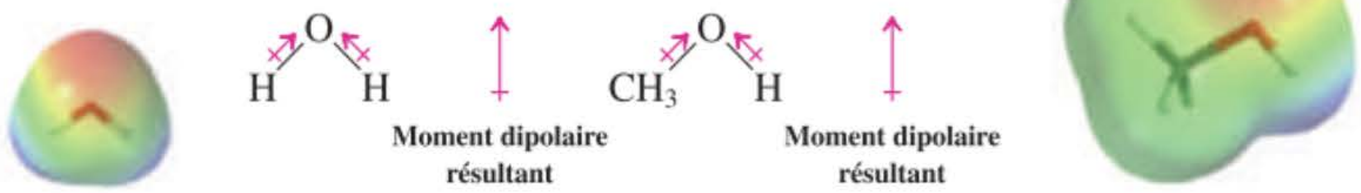
Eau **Méthanol** **Méthoxyméthane**

Figure 8-1 La similitude entre les structures de l'eau, du méthanol et du méthoxyméthane.



Les amas de molécules d'eau présents en phase gazeuse ont été analysés par des physico-chimistes. Cette image (avec l'amabilité du professeur Richard Saykally) montre la structure la moins énergétique de l'hexamère d'eau avec, en arrière-fond, la structure de la glace. Les lignes jaunes correspondent à des liaisons hydrogène.

Moments dipolaires des liaisons et moments dipolaires globaux relatifs aux molécules d'eau et de méthanol



L'existence des liaisons hydrogène élève les points d'ébullition des alcools et augmente l'hydrosolubilité de ceux-ci

Il avait été signalé dans le paragraphe 6.1 que des molécules polaires telles que les halogénoalcanes présentent des points d'ébullition plus élevés que les alcanes non polaires correspondants. Or, les moments dipolaires des alcools sont voisins de ceux des halogénoalcanes. Ceci permet-il de conclure que les points d'ébullition de membres analogues de ces deux classes doivent correspondre ? En examinant le tableau 8.1, il appert que cette hypothèse s'avère inexacte : on constate que les alcools présentent des points d'ébullition anormalement élevés, beaucoup plus élevés que ceux des alcanes et des halogénoalcanes de gabarit comparable.

L'explication de cette anomalie est à rechercher dans l'existence de liaisons hydrogène. Dans les alcools, de telles liaisons peuvent se former entre les atomes d'oxygène de certaines molécules et les atomes d'hydrogène des groupes hydroxyle d'autres molécules. Les alcools élaborent de la sorte un réseau étendu constitué de pareilles interactions (figure 8.2). Bien que les liaisons hydrogène soient plus longues et beaucoup plus faibles ($DH° \sim$ 21 à 25 kJ mol^{-1}) que la liaison covalente O–H ($DH° \sim$ 435 kJ mol^{-1}), la sommation d'un bon nombre de celles-ci a pour conséquence que, grâce à la combinaison de leurs forces, il devient difficile aux molécules d'échapper de la phase liquide (c'est-à-dire de se volatiliser). Il en résulte un point d'ébullition plus élevé.

Tableau 8-1 Propriétés physiques des alcools et d'analogues choisis parmi les halogénoalcanes et les alcanes

Composé	Nom IUPAC	Nom courant	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité dans H_2O à 23 °C
CH_3OH	Méthanol	Alcool méthylique	−97,8	65,0	Infinie
CH_3Cl	Chlorométhane	Chlorure de méthyle	−97,7	−24,2	0,74 g/100 ml
CH_4	Méthane		−182,5	−161,7	3,5 ml (gaz)/100 ml
CH_3CH_2OH	Éthanol	Alcool éthylique	−114,7	78,5	Infinie
CH_3CH_2Cl	Chloroéthane	Chlorure d'éthyle	−136,4	12,3	0,447 g/100 ml
CH_3CH_3	Éthane		−183,3	−88,6	4,7 ml (gaz)/100 ml
$CH_3CH_2CH_2OH$	Propan-1-ol	Alcool propylique	−126,5	97,4	Infinie
$CH_3CH_2CH_3$	Propane		−187,7	−42,1	6,5 ml (gaz)/100 ml
$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	Butan-1-ol	Alcool butylique	−89,5	117,3	8,0 g/100 ml
$CH_3(CH_2)_4OH$	Pentan-1-ol	Alcool pentylique	−79	138	2,2 g/100 ml

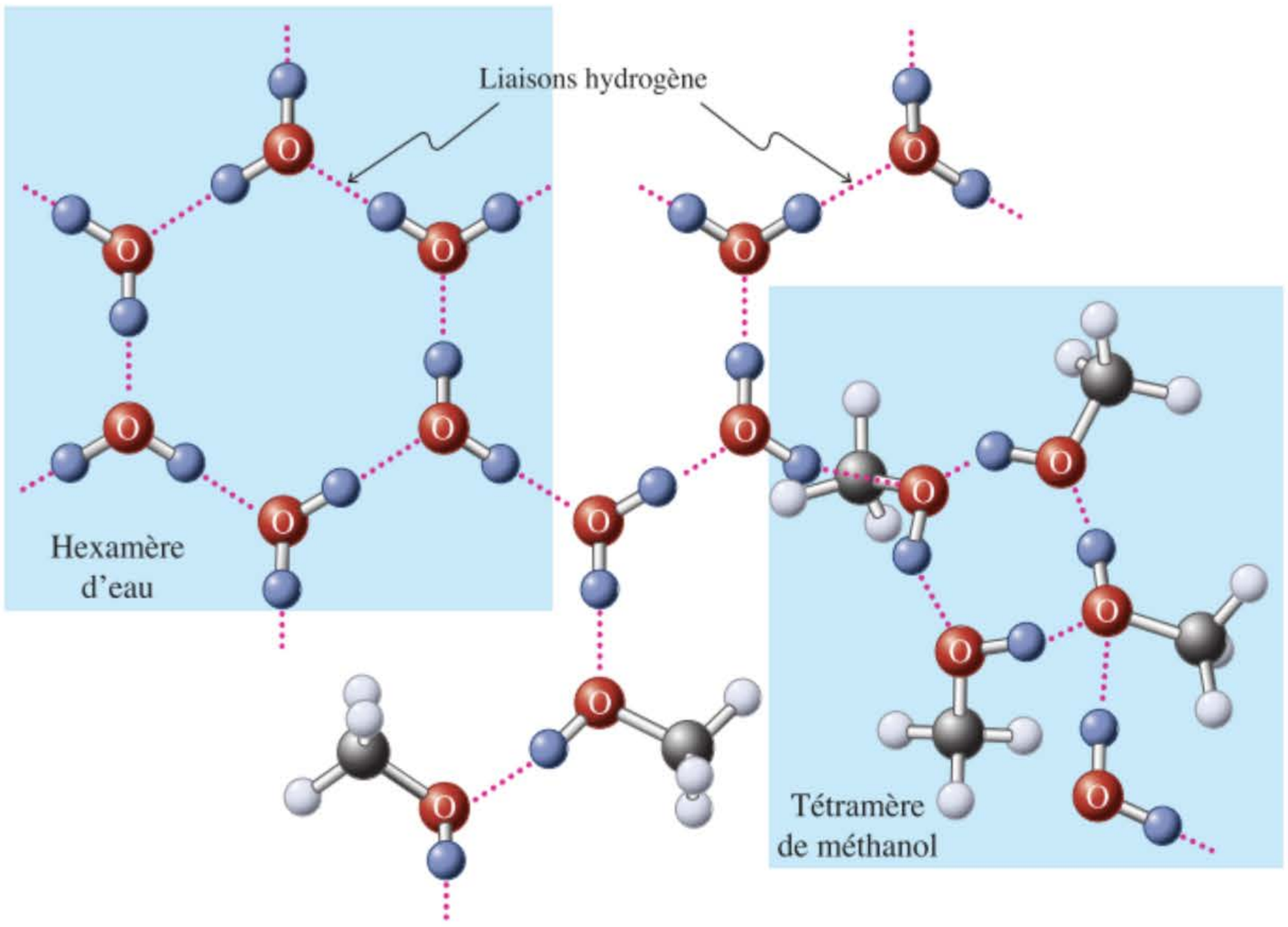


Figure 8-2 Liaisons hydrogène dans une solution aqueuse de méthanol. Les molécules forment un réseau tridimensionnel complexe, dont une seule couche est représentée ici. L'eau pure (dans la glace) a, elle-même, déjà tendance à se disposer sous formes de motifs hexamères cycliques (en haut à gauche); les petites molécules d'alcools préfèrent, quant à elles, adopter la structure d'un tétramère cyclique (en bas à droite).

Cet effet est encore plus accentué en solution aqueuse, parce que l'eau possède deux hydrogènes disponibles pour réaliser des liaisons hydrogène (figure 8.2). C'est ce phénomène qui permet d'expliquer pourquoi l'eau, avec une masse molaire moléculaire valant seulement 18, présente un point d'ébullition de 100°C. Si cette propriété n'existait pas, l'eau serait un gaz aux températures ambiantes. Lorsqu'on considère l'importance de l'eau au sein de tous les organismes vivants, on peut s'imaginer l'effet qu'aurait eu l'absence d'eau liquide sur l'évolution de la population de notre planète.

L'aptitude à former des liaisons hydrogène présentée par l'eau et les alcools est responsable d'une autre propriété : de nombreux alcools sont sensiblement solubles dans l'eau (tableau 8.1). Un tel comportement contraste avec celui des alcanes non polaires, lesquels sont médiocrement solvatés par ce milieu. À cause de leur insolubilité dans l'eau — qui est caractéristique pour eux —, les alcanes sont qualifiés d'**hydrophobes** (*hydro,* grec, eau ; *phobos,* grec, peur). Il en va de même, en général, pour les chaînes alkyle. L'effet hydrophobe est dû à deux phénomènes. Primo, la dissolution de chaînes alkyle dans l'eau exige la rupture du réseau de liaisons hydrogène propre au solvant. Secundo, les entités alkyliques sont elles-mêmes auto-assemblées grâce à des forces de London (paragraphe 2.6).

Inversement, le groupe OH de même que d'autres substituants polaires tels que COOH et NH_2 sont, eux, **hydrophiles :** ils exaltent la solubilité dans l'eau.

Comme on peut le voir dans le tableau 8.1, toute augmentation de la partie alkylique (hydrophobe) d'un alcool diminue la solubilité de celui-ci dans l'eau. En même temps, il y a augmentation de sa solubilité dans les solvants non polaires (figure 8.3). La structure des alcools inférieurs, en particulier du méthanol et de l'éthanol, très ressemblante à celle de l'eau, en fait d'excellents solvants pour les composés polaires et même pour les sels. Il n'est pas surprenant, dès lors, que les alcools soient des *solvants protiques* très prisés lors de l'exécution de réactions S_N2 (paragraphe 6.8).



Une goutte d'eau sur la surface hydrophobe d'un jeune plant.

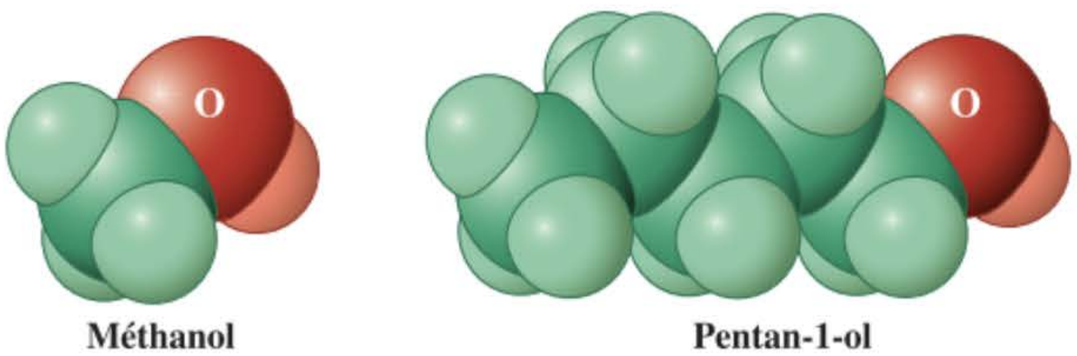


Figure 8-3 Représentation schématique des parties hydrophobes (en vert) et hydrophiles (en rouge) du méthanol et du pentan-1-ol (modèles compacts). Le groupe fonctionnel polaire dicte les propriétés physiques du méthanol : la molécule est tout à fait soluble dans l'eau alors qu'elle ne l'est que partiellement dans l'hexane. Par contre, la taille relativement agrandie de la partie hydrophobe de l'alcool supérieur a pour conséquence une solubilité infinie dans l'hexane mais très réduite dans l'eau (tableau 8.1).

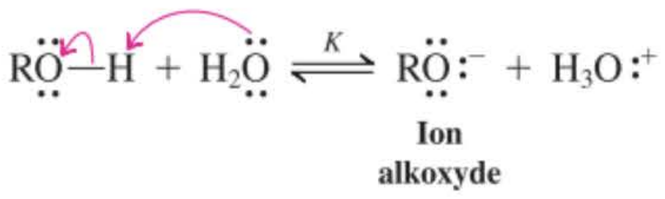
En résumé, l'oxygène des alcools (et des éthers) est tétraédrique et hybridé en sp^3. La liaison covalente O–H est plus courte et plus forte que la liaison C–H. En raison de l'électronégativité de l'oxygène, les alcools, de même que l'eau et les éthers, présentent des moments dipolaires appréciables. L'hydrogène hydroxylique participe à des liaisons hydrogène avec d'autres molécules d'alcools. Ces propriétés font que les points d'ébullition des alcools sont sensiblement augmentés de même que leur solubilité dans des solvants polaires, par comparaison avec les alcanes et les halogénoalcanes.

8-3 Les alcools sont à la fois acides et basiques

Bon nombre d'applications des alcools dépendent de leur aptitude à se comporter tantôt en tant qu'acides et tantôt en tant que bases. (Se reporter à la description de ces concepts présentée dans le paragraphe 2.2.) Ainsi, à la suite de leur déprotonation, les alcools engendrent des ions alkoxyde. Nous allons examiner comment les paramètres relatifs à la structure des alcools conditionnent les valeurs de leur pK_a. Mais d'autre part, la présence de paires électroniques libres sur l'oxygène des alcools rend ceux-ci également basiques, leur protonation aboutissant à la formation d'ions alkyloxonium.

L'acidité des alcools ressemble à celle de l'eau

L'acidité des alcools dans l'eau est régie par la constante d'équilibre K.



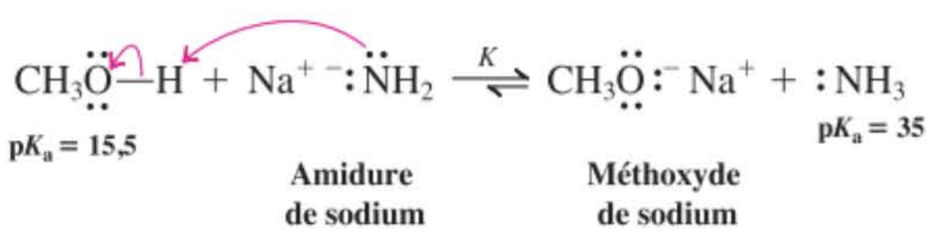
En supposant que la concentration de l'eau reste constante (à 55 mol l^{-1}, paragraphe 2.2), on peut faire apparaître une nouvelle constante d'équilibre K_a :

$$K_a = K[H_2O] = \frac{[H_3O^+][RO^-]}{[ROH]} \text{ en mol } l^{-1}, \text{ et } pK_a = -\log K_a$$

Le tableau 8.2 donne les valeurs de pK_a de divers alcools et composés apparentés. Lorsqu'on compare ces valeurs à celles du tableau 2.2 qui concerne des acides minéraux et autres acides forts, on constate que les alcools, tout comme l'eau, sont des acides tout à fait faibles. Leur acidité est toutefois beaucoup plus marquée que celle des alcanes et des halogénoalcanes.

Pourquoi les alcools sont-ils acides, alors que les alcanes et les halogénoalcanes ne le sont pas ? Ce comportement est dû à l'électronégativité relativement forte de l'oxygène auquel le proton est attaché, laquelle permet de stabiliser la charge négative de l'ion alkoxyde.

Pour déplacer l'équilibre existant entre un alcool et son alkoxyde du côté de la base conjuguée, il est nécessaire d'employer une base *plus forte* que l'alkoxyde formé (c'est-à-dire une base dont l'acide conjugué est *plus faible* que l'alcool ; voir aussi paragraphe 9.1). À titre d'exemple, citons la réaction de l'amidure de sodium, $NaNH_2$, avec le méthanol, qui fournit du méthoxyde de sodium et de l'ammoniac.

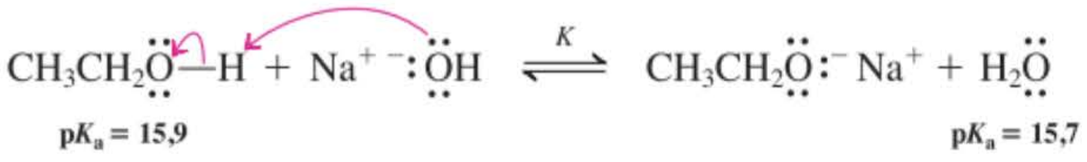


Cet équilibre est bel et bien déplacé vers la droite ($K \sim 10^{35-15,5} = 10^{19,5}$), parce que le méthanol est un acide bien plus fort que l'ammoniac ou, autrement dit, parce que l'amidure est une base bien plus forte que le méthoxyde.

Tableau 8-2 Valeurs des pK_a de quelques alcools et composés apparentés dans l'eau

Composé	pK_a	Composé	pK_a
H_2O	15,7	$ClCH_2CH_2OH$	14,3
CH_3OH	15,5	CF_3CH_2OH	12,4
CH_3CH_2OH	15,9	$CF_3CH_2CH_2OH$	14,6
$(CH_3)_2CHOH$	17,1	$CF_3CH_2CH_2CH_2OH$	15,4
$(CH_3)_3COH$	18		

Dans beaucoup d'applications des alkoxydes en synthèse organique, il est suffisant de les générer aux concentrations des processus équilibrés. À cet effet, il faut simplement ajouter un hydroxyde alcalin à l'alcool.



En présence de cette base, la moitié de l'alcool environ existera sous forme d'alkoxyde (en supposant la mise en réaction de quantités équimolaires des réactifs). Si l'alcool est le solvant (c'est-à-dire s'il est présent en large excès), alors la totalité de la base se retrouvera sous forme de l'alkoxyde.

Exercice 8-3

Mise en pratique des concepts : estimation des équilibres acido-basiques

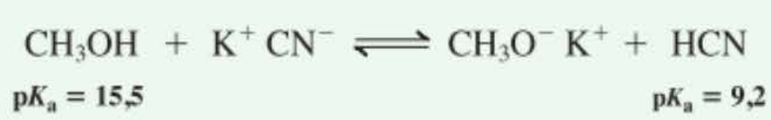
Vous souhaitez préparer du méthoxyde de potassium en traitant du méthanol par KCN. Ce procédé sera-t-il efficace ?

Stratégie

Il faut tout d'abord écrire la réaction voulue. On ajoute ensuite de part et d'autre de l'équation les valeurs de pK_a des acides concernés (consulter le tableau 2.2 ou 6.4, ainsi que le tableau 8.2). Si le pK_a de l'acide (conjugué) à droite est plus grand de 2 unités que celui du méthanol à gauche, l'équilibre sera quasiment (à > 99 %) déplacé vers la droite ($K > 100$).

Solution

• La réaction en équilibre, avec les valeurs de pK_a ad hoc, est :



• Le pK_a de HCN est inférieur (à raison de 6,3 unités) à celui du méthanol. C'est un acide beaucoup plus fort.

• L'équilibre se trouve déplacé vers la gauche : $K = 10^{-6,3}$. Cette approche pour obtenir du méthoxyde de potassium sera inefficace.

Exercice 8-4

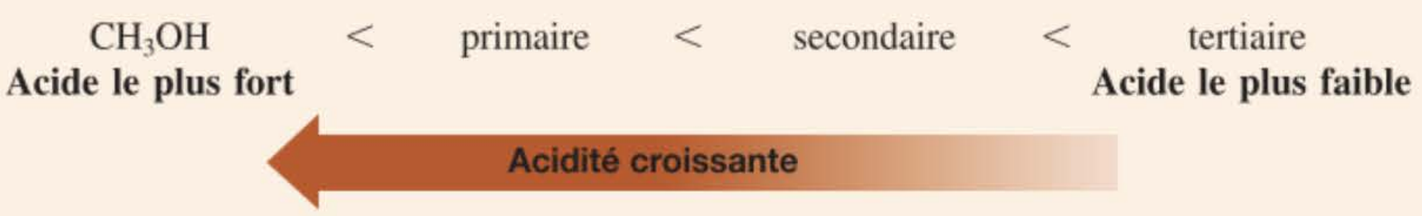
Essayez par vous-même

Lesquelles, parmi les bases suivantes, sont suffisamment fortes pour provoquer une déprotonation quasi complète du méthanol ? Le pK_a de leur acide conjugué est donné entre parenthèses. **(a)** $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$ (50) ; **(b)** CH_3CO_2Na (4,7) ; **(c)** $LiN[CH(CH_3)_2]_2$ (LDA, 40) ; **(d)** KH (38) ; **(e)** CH_3SNa (10).

L'encombrement stérique et les effets inductifs conditionnent l'acidité des alcools

Comme on le voit dans le tableau 8.2, les valeurs des pK_a des alcools varient assez bien. Un examen plus attentif de la première colonne laisse entrevoir que l'acidité diminue (le pK_a augmente) lorsqu'on passe du méthanol aux systèmes primaires, secondaires, puis tertiaires.

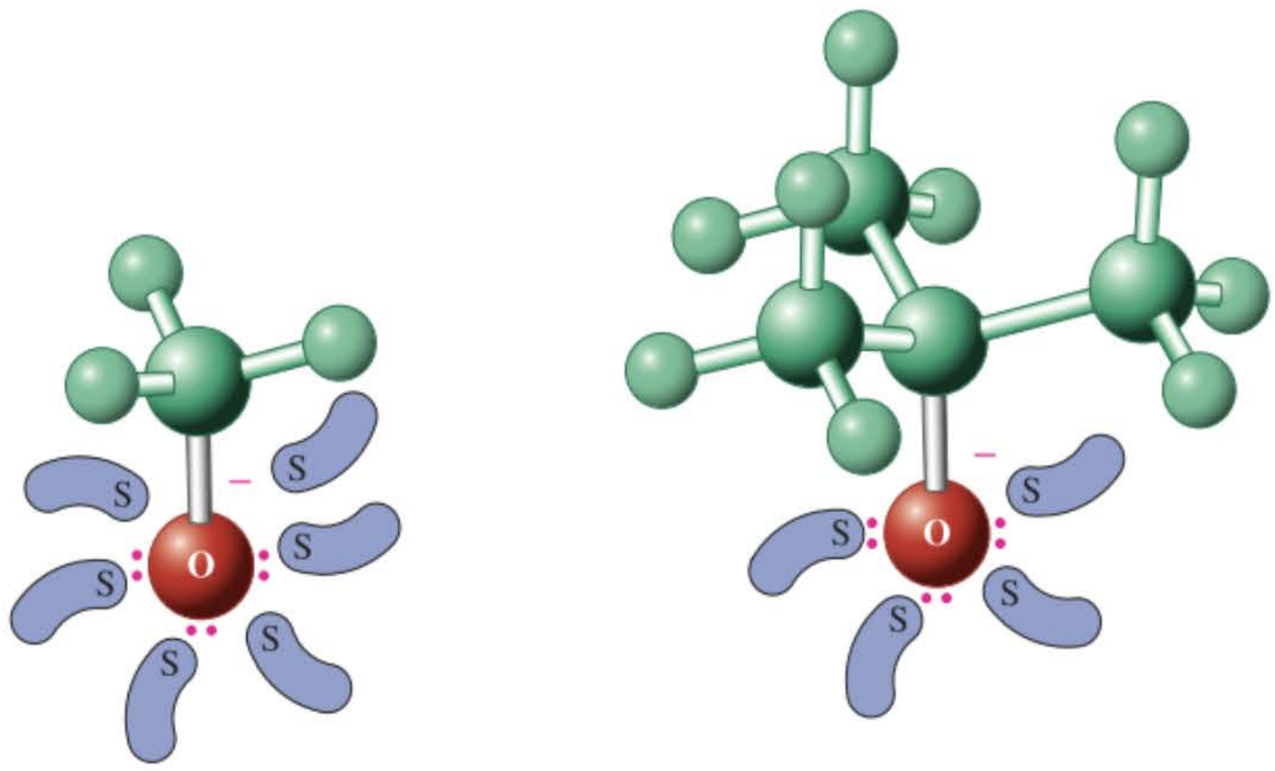
Ordre des valeurs de pK_a des alcools (en solution dans l'eau)



La raison de cet ordre croissant a été attribuée à la gêne stérique vis-à-vis de la solvatation et de la formation de liaisons hydrogène avec l'alkoxyde (figure 8.4). Comme la solvatation et les liaisons hydrogène stabilisent la charge négative présente sur l'oxygène, toute interférence avec ces processus mène à une augmentation du pK_a.

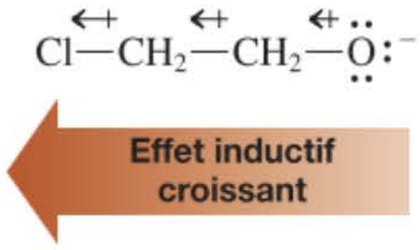
La deuxième colonne du tableau 8.2 révèle un autre paramètre qui conditionne le pK_a des alcools : la présence d'halogènes exalte l'acidité. On se rappellera que le carbone de toute liaison C–X est

Figure 8-4 L'ion méthoxyde, qui est plus petit, est mieux solvaté que ne l'est l'ion *tert*-butoxyde, plus volumineux. (S = molécules de solvant.)



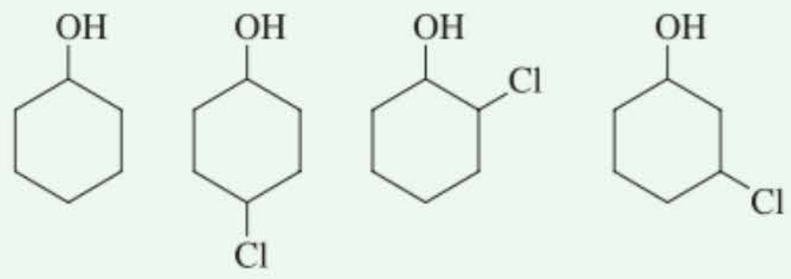
polarisé positivement à cause de l'électronégativité élevée de X (paragraphes 1.3 et 6.1). L'effet électroattracteur de l'halogène amène également les atomes plus distants à être légèrement chargés positivement. Ce phénomène de transmission de charge tout au long des liaisons σ d'une chaîne d'atomes est ce qu'on appelle un **effet inductif,** lequel effet stabilise la charge négative de l'oxygène alkoxydique par attraction électrostatique. L'effet inductif dans les alcools s'accentue au prorata du nombre de groupes électronégatifs mais perd de son importance au fur et à mesure que ceux-ci sont plus éloignés de l'oxygène.

Effet inductif du chlore dans le 2-chloroéthoxyde



Exercice 8-5

Classer les alcools suivants dans l'ordre de leur acidité croissante.



Exercice 8-6

Dans quel sens l'équilibre suivant est-il déplacé (en supposant que l'on mette en réaction des concentrations équimolaires des réactifs de départ) ?

$$(CH_3)_3CO^- + CH_3OH \rightleftharpoons (CH_3)_3COH + CH_3O^-$$

Les paires électroniques libres de l'oxygène rendent les alcools faiblement basiques

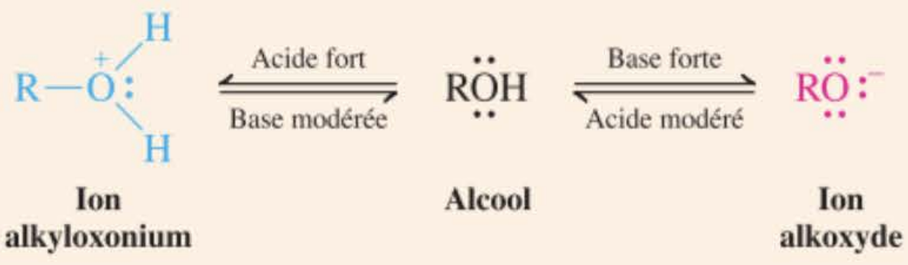
Les alcools peuvent également se comporter comme des bases, bien que très faiblement. Il faut faire intervenir des acides très forts pour protonner le groupe OH comme l'indiquent les valeurs faibles des pK_a (forte acidité) de leurs acides conjugués, les ions alkyloxonium (tableau 8.3). Les molécules qui peuvent se comporter à la fois comme des acides et des bases sont appelées des **ampholytes** (*ampho,* grec, les deux).

La nature ampholyte du groupe fonctionnel hydroxyle caractérise la réactivité chimique des alcools. En présence d'acides forts, ceux-ci existent sous forme d'ions alkyloxonium ; en milieu neutre, ce sont des alcools proprement dits et en présence de bases fortes, on a affaire aux alkoxydes.

Tableau 8-3 Valeurs de pK_a de quelques alcools protonnés

Composé	pK_a
$CH_3\overset{+}{O}H_2$	−2,2
$CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2$	−2,4
$(CH_3)_2CH\overset{+}{O}H_2$	−3,2
$(CH_3)_3C\overset{+}{O}H_2$	−3,8

Les alcools sont des ampholytes



En résumé, les alcools sont des ampholytes. Ils se comportent comme des acides en raison de l'électronégativité de l'oxygène et ils sont convertis en alkoxydes sous l'action des bases fortes. En solution, l'encombrement stérique dû aux ramifications empêche la solvatation de l'alkoxyde, ce qui se traduit par des valeurs accrues du pK_a de l'alcool correspondant. La présence de substituants électroattracteurs à proximité du groupe fonctionnel abaisse les valeurs du pK_a par effet inductif. Les alcools sont également faiblement basiques et peuvent être protonnés par des acides forts, ce qui donne naissance à des ions alkyloxonium.

8-4 Sources industrielles des alcools : le monoxyde de carbone et l'éthène

Examinons à présent la manière dont on prépare les alcools. Dans ce paragraphe-ci, nous commencerons par décrire les procédés spéciaux d'importance industrielle. Les paragraphes suivants auront pour objet de présenter les moyens dont on se sert plus généralement dans les laboratoires de synthèse pour introduire une fonction hydroxyle dans une grande variété de molécules organiques.

Le méthanol est produit à grande échelle (près de 5 millions de tonnes aux États-Unis chaque année) au départ d'un mélange de CO et de H_2, sous pression, qu'on appelle le **gaz à l'eau** *. La réaction nécessite un catalyseur qui est composé de cuivre, d'oxyde de zinc et d'oxyde de chrome(III).

$$CO + 2\,H_2 \xrightarrow{Cu\text{–}ZnO\text{–}Cr_2O_3,\ 250^\circ C,\ 50\text{–}100\ atm} CH_3OH$$

Lorsqu'on fait plutôt intervenir des catalyseurs à base de rhodium ou de ruthénium, on obtient de l'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol), à savoir un produit chimique important dans l'industrie et qui est le composant principal de l'antigel employé dans le circuit de refroidissement des automobiles.

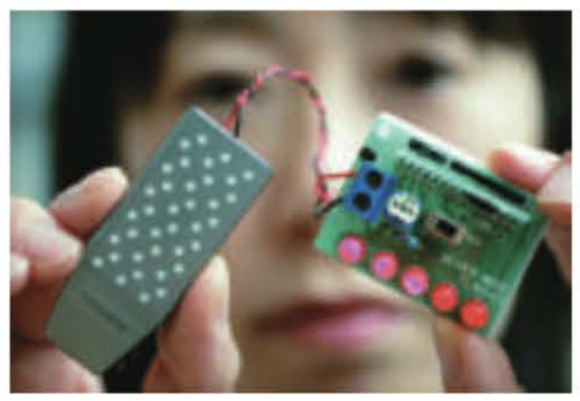
$$2\,CO + 3\,H_2 \xrightarrow{Rh\ ou\ Ru,\ pression,\ chaleur} \underset{\text{Éthane-1,2-diol (Éthylèneglycol)}}{HO{-}CH_2{-}CH_2{-}OH}$$

* N. d. tr. : le gaz à l'eau est obtenu en faisant agir de la vapeur d'eau sur du coke incandescent.

Les réactions du gaz à l'eau qui aboutissent à la formation sélective d'autres alcools constituent l'objet de nombreuses recherches en cours, parce que des mélanges de CO et H_2 sont directement disponibles grâce à la gazéification du charbon (ou de la biomasse) en présence d'eau, ou à la suite de l'oxydation partielle du méthane.

$$\text{Charbon} \xrightarrow{Air,\ H_2O,\ \Delta} x\,CO + y\,H_2 \xleftarrow{Air} CH_4$$

Le méthanol ainsi produit à partir de gaz à l'eau ne coûte que 25 centimes d'euro au litre et, étant donné que sa contenance thermique est élevée [763,6 kJ mol^{-1}, à comparer aux valeurs du tableau 3.7], il est devenu incontournable en matière de combustible. Ainsi, la pile à combustible fonctionnant au méthanol constitue une étape fondamentale dans ces recherches : le méthanol est converti en CO_2 et les électrons ainsi libérés servent à alimenter des voitures et autres instruments électroniques, comme les téléphones cellulaires et les ordinateurs portables, ainsi que les petits générateurs de courant à usage domestique.



La plus petite pile à combustible du monde fonctionnant directement au méthanol.

L'éthanol est obtenu en grandes quantités par fermentation des sucres ou par hydratation de l'éthène (éthylène) en présence d'acide phosphorique en guise de catalyseur. L'hydratation des alcènes (et d'autres réactions d'addition) sera examinée en détail dans le chapitre 12.

$$CH_2{=}CH_2 + HOH \xrightarrow{H_3PO_4,\ 300^\circ C} \underset{\text{H}}{\overset{\text{OH}}{CH_2{-}CH_2}}$$

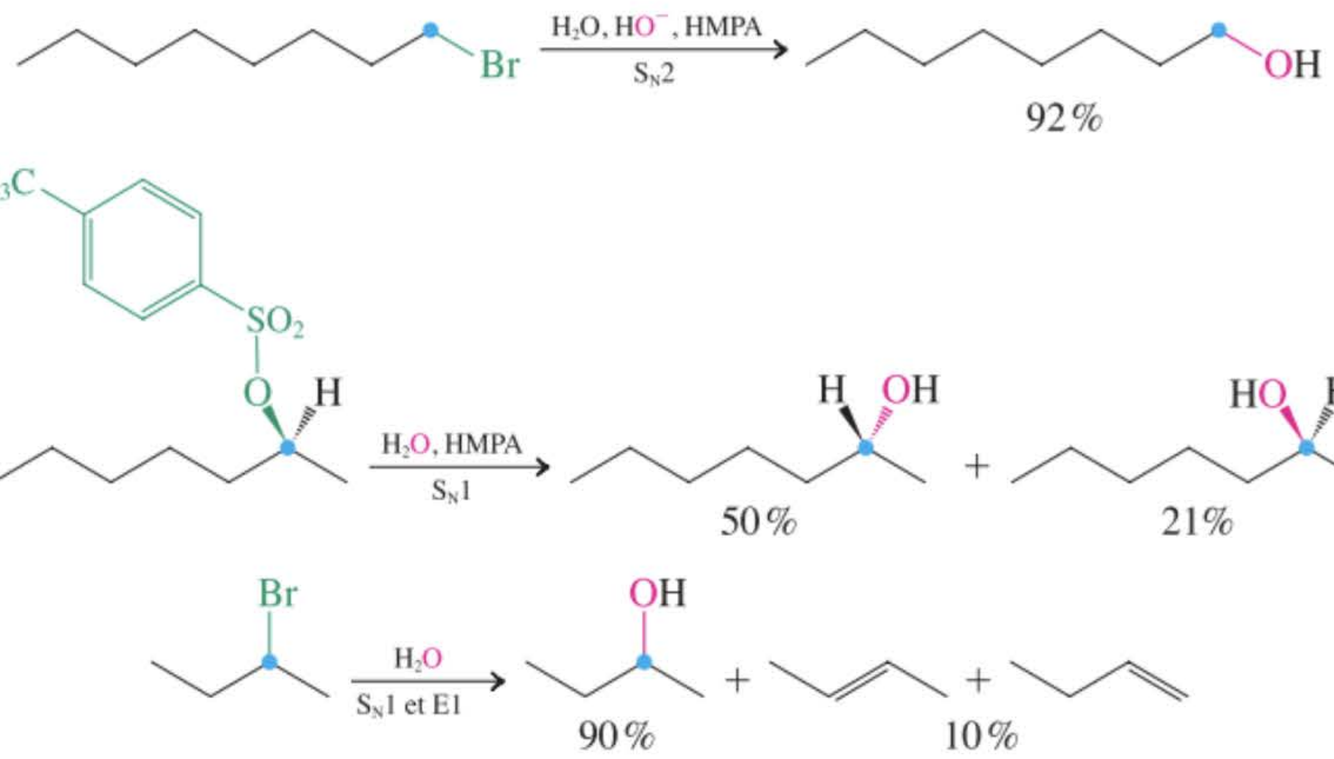
En résumé, la production industrielle du méthanol et de l'éthane-1,2-diol repose sur la réduction du monoxyde de carbone par l'hydrogène ; quant à celle de l'éthanol, elle résulte de l'hydratation de l'éthène (éthylène) par catalyse acide.

8-5 Synthèse des alcools par substitution nucléophile

Au laboratoire, il est possible d'obtenir des alcools à partir d'une grande variété de substrats. Ainsi, par exemple, la transformation des halogénoalcanes en alcools par des processus S_N2 ou S_N1 – faisant intervenir, respectivement, des ions hydroxyde ou de l'eau en guise de nucléophiles – a été décrite dans les chapitres 6 et 7. Habituellement, ces méthodes ne sont pas aussi souvent mises à profit qu'on

pourrait le penser parce que, dans la plupart des cas, les halogénoalcanes requis ne peuvent être obtenus qu'au départ des alcools correspondants (chapitre 9). De plus, elles souffrent des inconvénients habituels des substitutions nucléophiles : l'élimination bimoléculaire peut devenir une réaction secondaire prédominante dans le cas de substrats encombrés et les halogénures tertiaires donnent lieu à la formation de carbocations qui peuvent subir des réactions E1. Quoi qu'il en soit, certains de ces problèmes peuvent être contournés en faisant intervenir des solvants aprotiques polaires (tableau 6.5).

Synthèse d'alcools par substitution nucléophile



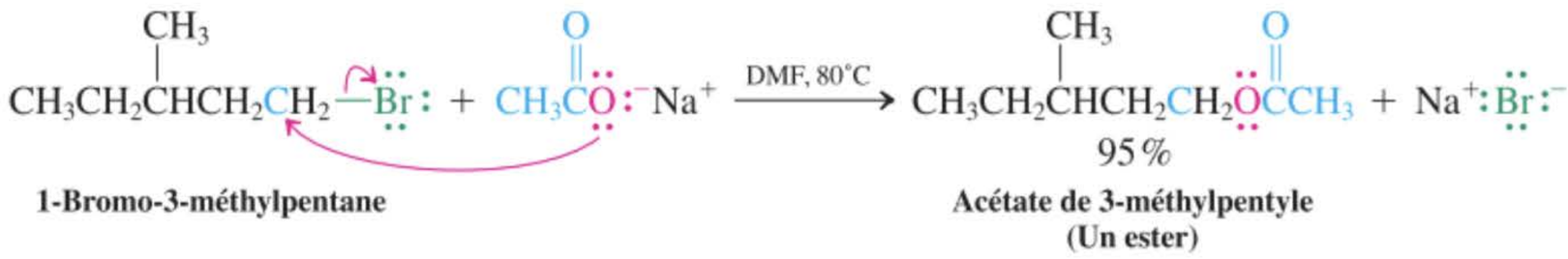
Exercice 8-7

Montrer comment il serait possible de transformer les halogénoalcanes suivants en alcools.
(a) Bromoéthane ; **(b)** chlorocyclohexane ; **(c)** 3-chloro-3-méthylpentane.

Les réactions S_N2 des oxygènes nucléophiles avec les substrats secondaires ou primaires ramifiés et donc stériquement encombrés sont parasitées par des éliminations. Une manière de contourner ce problème consiste à employer des équivalents fonctionnels de l'eau, mais moins basiques comme par exemple des ions acétate (paragraphe 6.8). L'acétate d'alkyle que l'on obtient ainsi peut ensuite être converti en l'alcool voulu par une solution aqueuse d'hydroxyde. Nous examinons cette réaction, à savoir *l'hydrolyse d'un ester*, dans le chapitre 20.

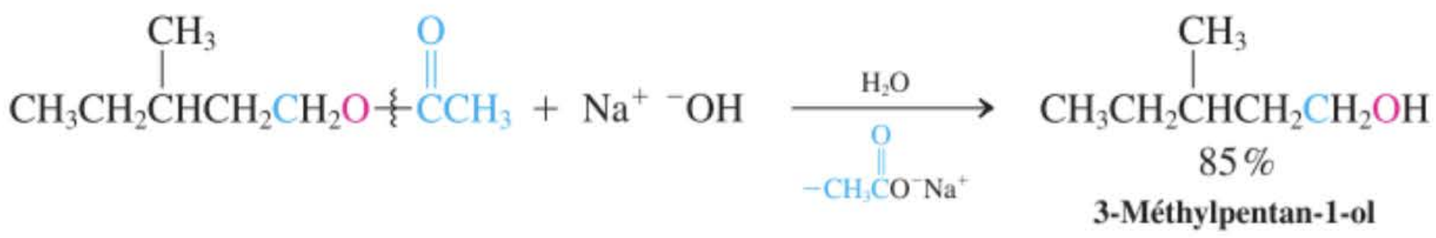
Obtention d'alcools à partir d'halogénoalcanes par substitution à l'aide d'acétate suivie d'hydrolyse

Étape 1. Formation de l'acétate (réaction S_N2)



1-Bromo-3-méthylpentane — **Acétate de 3-méthylpentyle (Un ester)**

Étape 2. Conversion de l'acétate en alcool (hydrolyse de l'ester)



3-Méthylpentan-1-ol

En résumé, il est tout à fait possible de synthétiser des alcools à partir des halogénoalcanes et ce, par substitution nucléophile, pour autant que l'halogénoalcane concerné soit aisément disponible et que des réactions secondaires – telle une élimination – ne viennent pas interférer.

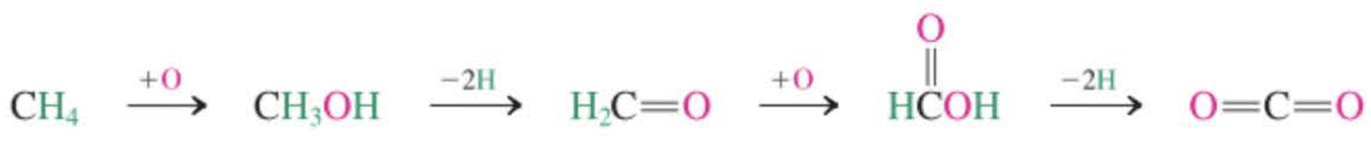
8-6 Synthèse des alcools : réactions d'oxydoréduction et rapports de parenté entre les alcools et les composés carbonylés

On décrira dans ce paragraphe une méthode fort importante de synthèse des alcools : la réduction des aldéhydes et des cétones. Nous verrons par la suite que ces composés peuvent également être transformés en alcools par l'ajout de réactifs organométalliques avec formation concomitante d'une nouvelle liaison carbone–carbone. Étant donné que les aldéhydes et les cétones sont de véritables « plaques tournantes » en synthèse organique, nous décrirons également leur préparation via l'oxydation des alcools.

L'oxydation et la réduction ont des significations particulières en chimie organique

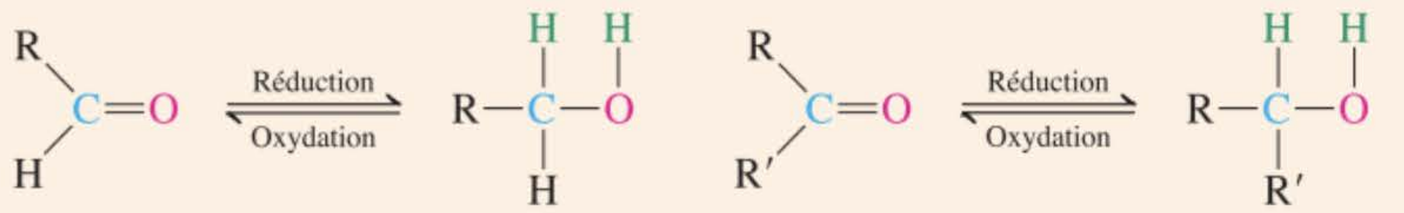
En chimie inorganique, il est aisé de reconnaître une réaction d'oxydation ou de réduction : celles-ci s'accompagnent, respectivement, d'une perte ou d'un gain d'électron(s). Avec les composés organiques, il est souvent moins évident de savoir si, au cours d'une réaction, un (des) électron(s) est(sont) gagné(s) ou perdu(s). C'est pourquoi, les chimistes organiciens ont trouvé qu'il était plus commode de définir la notion d'oxydation ou de réduction en d'autres termes. Une **oxydation** est une réaction au cours de laquelle des atomes électronégatifs – tels qu'un halogène ou de l'oxygène – sont ajoutés à une molécule ou encore au cours de laquelle de l'hydrogène est enlevé ; inversement, l'enlèvement d'un halogène ou d'oxygène ou l'ajout d'hydrogène constitue une **réduction.** Une telle définition peut être aisément visualisée dans le cas de l'oxydation, étape par étape, du méthane, CH_4, en dioxyde de carbone, CO_2.

Oxydation étape par étape du CH_4 en CO_2



Une telle définition de ce qui est oxydé et réduit nous permet de comprendre les liens de parenté qui existent entre les alcools et les aldéhydes et autres cétones. L'ajout de deux atomes d'hydrogène à la liaison double d'un groupe carbonyle signifie que celui-ci est réduit en l'alcool correspondant. Les aldéhydes fournissent ainsi des alcools primaires et les cétones, des alcools secondaires. Le processus inverse, à savoir l'enlèvement d'hydrogène aboutissant à des composés carbonylés, est un exemple d'oxydation. Globalement, de tels processus constituent ce que l'on appelle des **réactions redox.**

Les liens de parenté redox entre les alcools et les composés carbonylés



Aldéhyde **Alcool primaire** **Cétone** **Alcool secondaire**

Comment réalise-t-on de telles transformations au laboratoire ? Dans le reste de ce paragraphe, les méthodes les plus habituelles de réduction des composés carbonylés et d'oxydation des alcools seront passées en revue.

Les alcools peuvent être obtenus par réduction du groupe carbonyle à l'aide d'hydrures

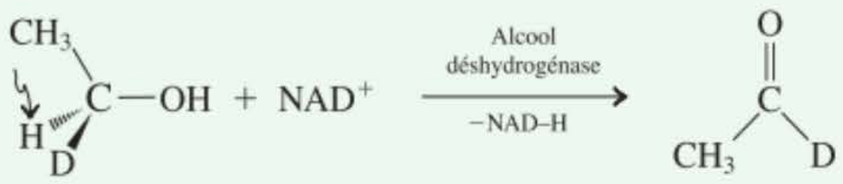
Conceptuellement, la manière la plus facile de réduire un groupe carbonyle serait d'additionner de l'hydrogène, H–H, directement sur la double liaison carbone-oxygène. Ceci est réalisable, mais sous de fortes pressions et avec des catalyseurs particuliers. Une façon plus commode consiste à faire appel à un processus polaire, au cours duquel un ion hydrure, $H:^-$, et un proton, H^+, sont fournis à la double liaison, simultanément ou en cascade. Le résultat global est le même, car $H:^- + H^+ = H–H$. Comment procède-t-on en pratique ?

Les électrons qui sont présents dans le **groupe carbonyle,** C=O, ne sont pas répartis de manière symétrique entre les deux atomes constitutifs. Étant donné que l'oxygène est plus électronégatif que le carbone, le carbone du groupe carbonyle est électrophile tandis que l'oxygène est nucléophile. Une telle polarisation peut être représentée par une forme de résonance comprenant une séparation de charges

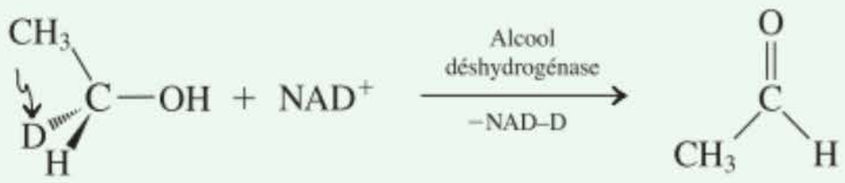
ENCADRÉ 8-1

Oxydations et réductions biologiques

La métabolisation des alcools implique leur oxydation en composés carbonylés. Dans les systèmes biologiques, l'éthanol est transformé en acétaldéhyde grâce à un agent oxydant cationique, le *nicotinamide adénine dinucléotide* (en abrégé, NAD^+ ; sa structure est présentée dans l'encadré 25.2). La réaction est catalysée par une enzyme, en l'occurrence une *alcool-déshydrogénase.* (Cette dernière catalyse également le processus inverse, c'est-à-dire la réduction des aldéhydes et des cétones en alcools ; cf. problèmes 58 et 59 à la fin de ce chapitre.) En soumettant les deux énantiomères du 1-deutérioéthanol à l'action de cette enzyme, on a pu établir que l'oxydation biochimique était stéréospécifique, le NAD^+ arrachant uniquement l'hydrogène du C–1 de l'alcool marqué ci-dessous par une pointe de flèche noire (voir encadré 25.2). Les autres alcools sont oxydés selon un processus biochimique analogue. La toxicité relativement élevée du méthanol (alcool de bois) est essentiellement due à son oxydation en formaldéhyde. Cette dernière substance interfère de manière spécifique avec un système dont le rôle est de transférer des fragments monocarbonés entre les sites nucléophiles de biomolécules.

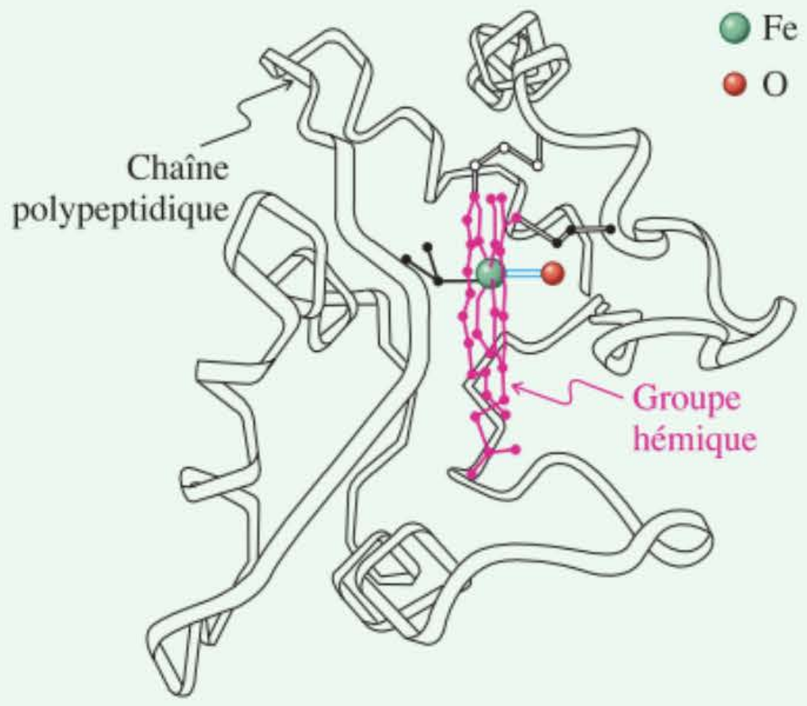


(*S*)-1-Deutérioéthanol

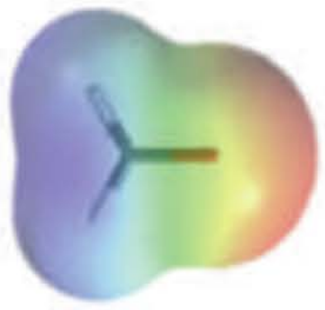


(*R*)-1-Deutérioéthanol

L'aptitude des alcools à subir une oxydation enzymatique fait de ceux-ci des relais importants dans les voies métaboliques. L'un des rôles les plus importants de la dégradation métabolique de la nourriture que nous ingérons est le contrôle de la « combustion » (cf. paragraphe 3.10) qui permet de libérer la chaleur et l'énergie chimique requises par nos organismes. Un autre rôle est l'introduction sélective de groupes fonctionnels, en particulier des groupes hydroxyle, dans des molécules ou des parties de molécules dépourvues de groupes fonctionnels, en d'autres mots dans des substituants alkyle. Les *cytochromes* sont des protéines de très grand intérêt qui permettent d'accomplir naturellement cette tâche. Ces molécules sont présentes dans presque toutes les cellules vivantes et ont émergé il y a près de 1,5 milliard d'années, avant que le règne animal ne se sépare du règne végétal. Le cytochrome P-450 (cf. paragraphe 22.9) fait intervenir O_2 pour réaliser l'hydroxylation directe des molécules organiques. Dans le foie, ce processus permet de détoxifier les substances étrangères à l'orga-



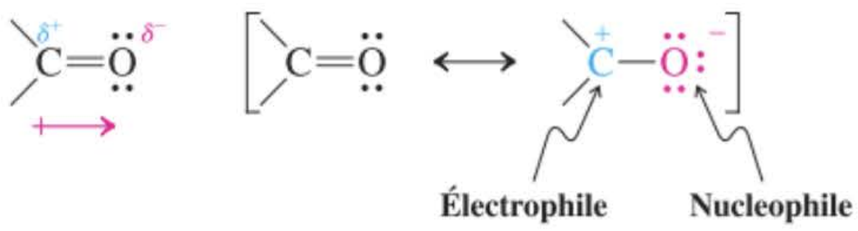
Modèle de cytochrome



Formaldéhyde

(paragraphe 1.5). Ceci peut être visualisé dans le profil de potentiel électrostatique du formaldéhyde, $H_2C{=}O$, qui apparaît dans la marge.

Caractère polaire de la fonction carbonyle

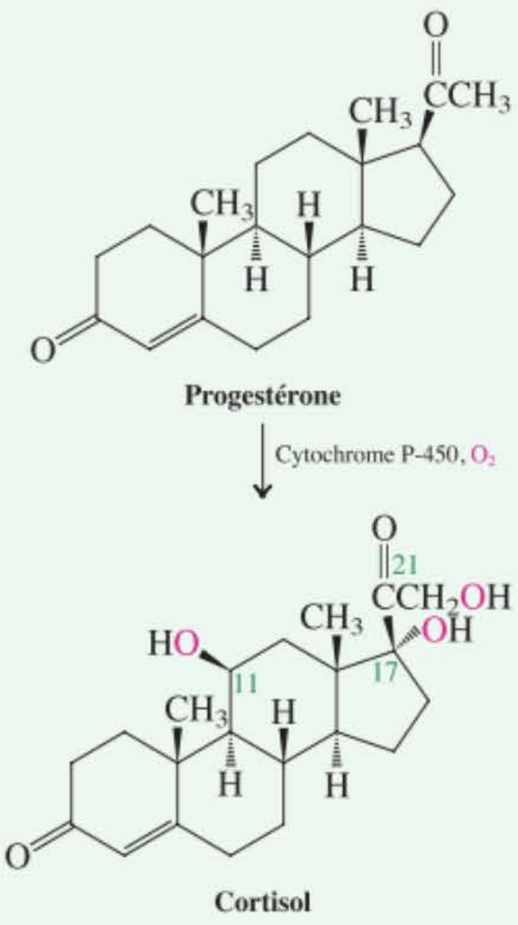


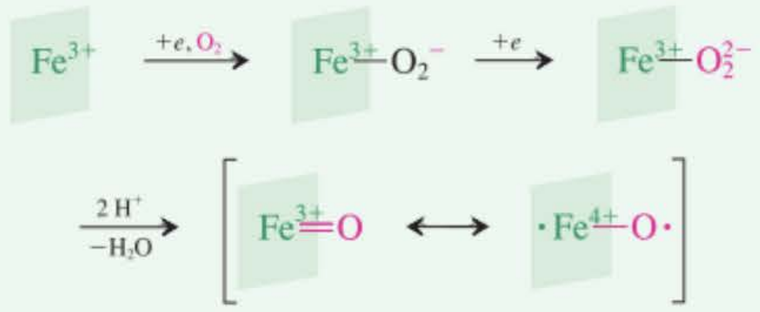
De ce fait, il devrait être possible d'additionner un hydrure au carbone et un proton à l'oxygène, pour autant que l'on dispose de réactifs ad hoc contenant de l'hydrogène nucléophile. Comme exemples de réactifs de ce type, citons le borohydrure de sodium, $Na^{+-}BH_4$, ainsi que l'hydrure de lithium aluminium, $Li^{+-}AlH_4$. Du point de vue électronique et structural, les anions de ces composés ressemblent au méthane (voir problème 1.23) mais, étant donné que le bore et l'aluminium se trouvent à gauche du carbone dans le tableau périodique (tableau 1.1), ces anions sont chargés négativement. De ce fait, ces hydrogènes sont « hydruriques » et capables d'attaquer le carbone carbonylique en s'y transférant avec leur paire électronique liante, ce qui crée un ion alkoxyde. Vous pouvez visualiser

nisme (xénobiotiques), parmi lesquelles on retrouve surtout les médicaments que nous consommons. Souvent, l'effet principal de l'hydroxylation est tout simplement de conférer une plus grande hydrosolubilité à la molécule, ce qui a pour effet d'augmenter l'excrétion urinaire du médicament et d'éviter ainsi son accumulation à des doses toxiques.

L'hydroxylation *sélective* est importante dans la synthèse des stéroïdes (paragraphe 4.7). Ainsi par exemple, la progestérone est transformée en cortisol par triple hydroxylation en C-17, C-21 et C-11. Non seulement la protéine reconnaît des positions précises et les désigne comme cibles de fonctionnalisation avec une stéréosélectivité totale, mais en outre elle contrôle la séquence selon laquelle ces réactions doivent avoir lieu. Vous pouvez avoir une petite idée de l'origine de cette sélectivité en examinant le modèle de cytochrome qui est présenté sur la page d'en face.

Le site actif est un atome de Fe solidement enchâssé dans un groupe hémique (cf. paragraphe 26.8), le tout étant serti dans le creux d'une chaîne polypeptidique (protéine). L'oxygène se fixe au fer, ce qui engendre une entité $Fe–O_2$, qui est ensuite réduite en H_2O et en une fonction Fe=O. Cet oxyde réagit en tant que radical (paragraphe 3.4) avec R–H, ce qui produit un intermédiaire Fe–OH ainsi que R·. Le composé radicalaire carboné enlève alors le OH, ce qui fournit l'alcool.





L'entourage stérique et électronique assuré par la poche polypeptidique oblige les substrats tels que la progestérone à s'approcher du site actif qu'est le fer selon des orientations très précises, ce qui aboutit à l'oxydation préférentielle de certaines positions ciblées, telles qu'en C-17, C-21 et C-11.

cette transformation en poussant des électrons partant de la liaison B–H et aboutissant à l'oxygène carbonylique (voir dans la marge). Lors d'une étape subséquente (ou simultanément), l'oxygène de l'alkoxyde est protonné, soit par le solvant (de l'alcool dans le cas de $NaBH_4$), soit à la suite d'un parachèvement aqueux (dans le cas de $LiAlH_4$).

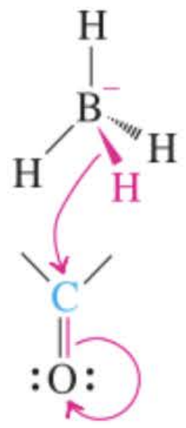
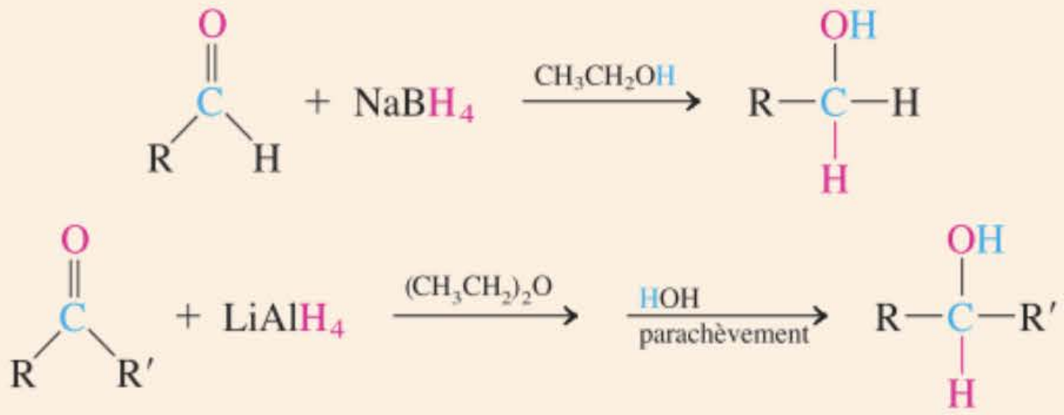


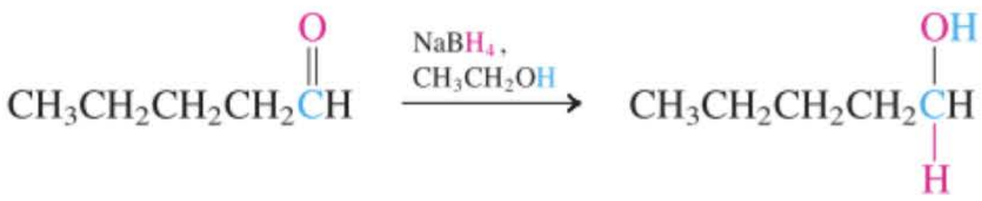
Schéma général des réductions des aldéhydes et des cétones à l'aide d'hydrures



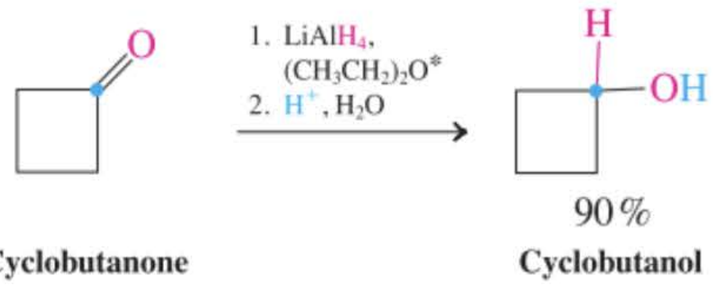


Note : La réduction de la cyclobutanone fait intervenir des réactifs qui sont mis en œuvre de manière séquentielle. Dans l'étape 1, le substrat réagit avec $LiAlH_4$ dans l'éthoxyéthane (éther diéthylique). Dans l'étape 2, le produit issu de cette transformation est traité par une solution aqueuse d'acide. Il est important de comprendre correctement cette démarche. Par exemple, dans le cas ici présenté, mélanger les réactifs 1 et 2 serait une erreur car cela provoquerait une violente hydrolyse de $LiAlH_4$.

Exemples de réductions d'aldéhydes et de cétones en alcools par des hydrures



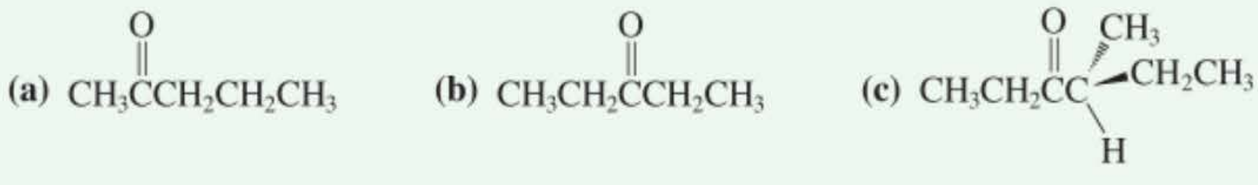
Pentanal **Pentan-1-ol**



Cyclobutanone **Cyclobutanol**

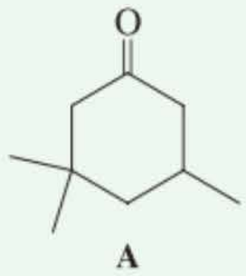
Exercice 8-8

Donner la formule de tous les produits auxquels on doit s'attendre lors de la réduction par $NaBH_4$ des composés suivants. (**Indication :** garder à l'esprit la possibilité de stéréo-isomérie.)



Exercice 8-9

À cause de la répulsion électronique, l'attaque nucléophile de la fonction carbonyle ne se fait pas perpendiculairement (à 90°) de la liaison π mais à un angle (107°) par rapport à l'oxygène polarisé négativement. Par conséquent, le nucléophile approche le carbone ciblé à proximité immédiate de ses substituants. Les réductions par les hydrures sont de ce fait souvent extrêmement stéréosélectives, avec l'accolement de l'hydrogène du côté le moins encombré de la molécule de substrat. Prédire l'issue stéréochimique la plus probable de l'attaque du composé A par $NaBH_4$. **Indication** : écrire la conformation chaise la plus stable de **A**.

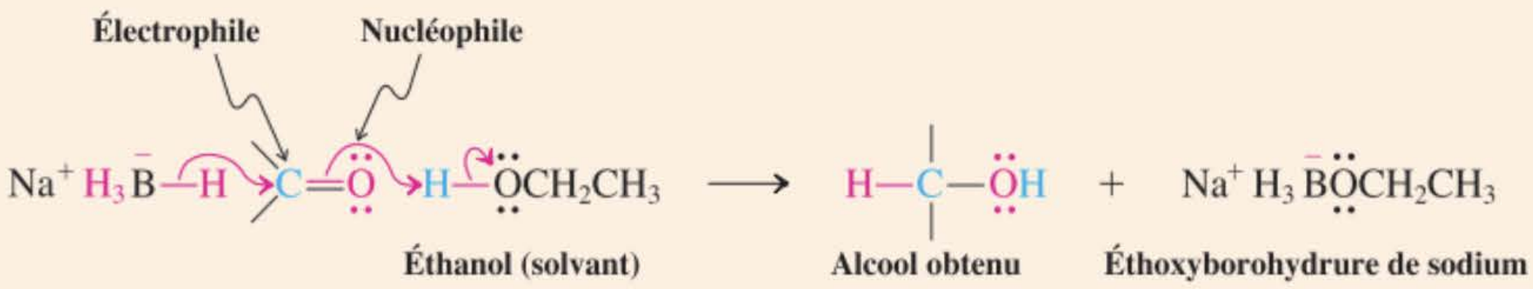


A

Pourquoi ne pas faire appel, pour de telles réductions, à des réactifs plus simples tels que LiH ou NaH (paragraphe 1.3) ? La raison tient à la basicité réduite de l'hydrure sous forme de BH_4^- et de AlH_4^-, ainsi qu'à la solubilité meilleure des réactifs à base de B et Al dans les solvants organiques. Ainsi, un ion hydrure libre est une base si puissante qu'elle est protonnée immédiatement par les solvants protiques [voir exercice 8.4(d)], alors que lié au bore dans BH_4^-, sa réactivité est considérablement réduite, ce qui permet à $NaBH_4$ d'être employé dans des solvants tels que l'éthanol. Dans ce milieu, le réactif cède un hydrure au carbone carbonylique avec protonation simultanée de l'oxygène carbonylique par le solvant. L'éthoxyde ainsi généré à partir de l'éthanol se combine avec le BH_3 résultant (qui est déficient en électrons, avec seulement 6 électrons ; voir paragraphe 1.8), ce qui fournit de l'éthoxyborohydrure).

MÉCANISME

Mécanisme de la réduction par $NaBH_4$



L'éthoxyborohydrure qui apparaît est capable d'attaquer trois fois de suite des substrats carbonylés jusqu'à ce que tous les hydrures aient été largués. De ce fait, un équivalent de borohydrure est capable de réduire *quatre* équivalents d'aldéhyde ou de cétone en alcool. Le bore se retrouve finalement sous forme de tétraéthoxyborate, $^{-}B(OCH_2CH_3)_4$.

L'hydrure de lithium aluminium est plus réactionnel que le borohydrure de sodium (et donc moins sélectif, cf. paragraphe 8.7 et chapitres ultérieurs), parce que ses hydrogènes sont moins fortement liés au métal (Al est moins électronégatif que B) et sont plus négativement polarisés (tableau 1.2). Ils sont donc beaucoup plus basiques (et plus nucléophiles), de sorte qu'ils sont violemment attaqués par l'eau et les alcools pour devenir des molécules d'hydrogène. Les réductions faisant intervenir de l'hydrure de lithium aluminium sont dès lors exécutées dans des solvants aprotiques, tel l'éthoxyéthane (oxyde de diéthyle).

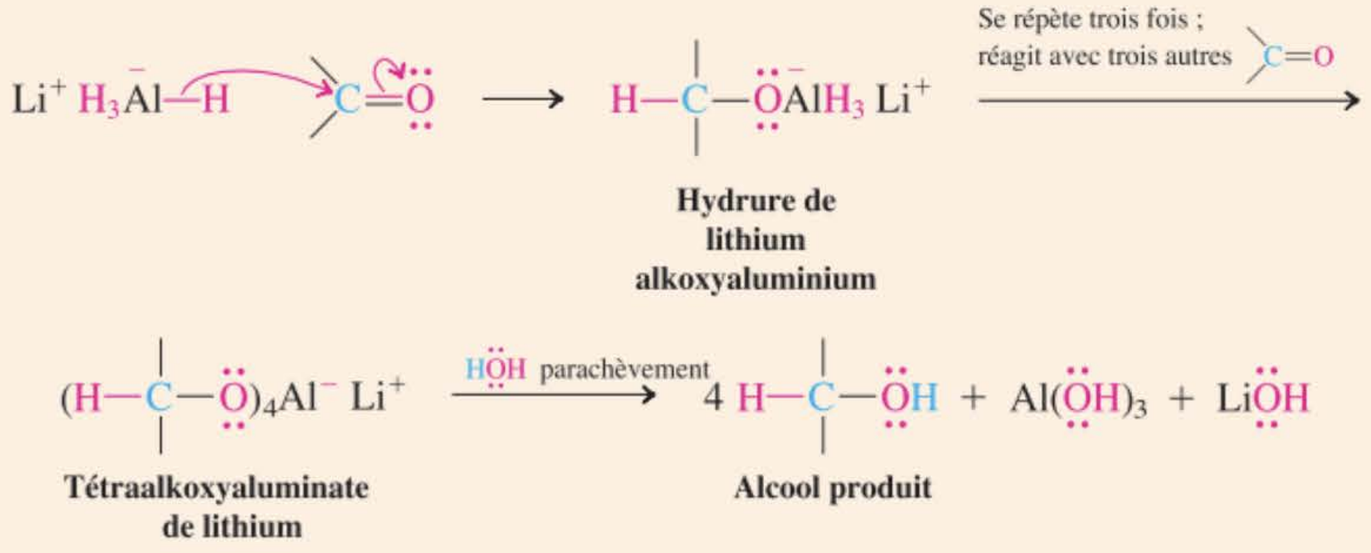
Réaction de l'hydrure de lithium aluminium avec les solvants protiques

$$LiAlH_4 + 4\,CH_3\ddot{O}H \xrightarrow{\text{Rapide}} LiAl(\ddot{O}CH_3)_4 + 4\,H{-}H\uparrow$$

L'adjonction d'hydrure de lithium aluminium à un aldéhyde ou à une cétone donne tout d'abord naissance à un hydrure d'alkoxyaluminium, lequel continue à libérer des H^- à trois autres groupes carbonyle, permettant ainsi au total la réduction de quatre équivalents d'aldéhyde ou de cétone. La fin de la réaction s'effectue par l'addition d'un acide aqueux (parachèvement grâce à l'eau) de manière à hydrolyser le réactif excédentaire de même que le tétraalkoxyaluminate (en hydroxyde d'aluminium, $Al(OH)_3$), ce qui libère l'alcool produit.

Mécanisme de la réduction par $LiAlH_4$

MÉCANISME



Exercice 8-10

Présenter les formules de substrats qui, par réduction appropriée, fourniraient les alcools suivants. **(a)** Décan-1-ol ; **(b)** 4-méthylpentan-2-ol ; **(c)** cyclopentylméthanol ; **(d)** cyclohexane-1,4-diol.

L'inverse de la synthèse des alcools par réduction : réactifs à base de chrome

Nous avons passé en revue diverses méthodes de synthèse des alcools à partir d'aldéhydes ou de cétones via leur réduction à l'aide de réactifs générateurs d'hydrures. L'inverse est également possible : les alcools peuvent être oxydés de manière à produire des aldéhydes et des cétones. Il existe à cet effet un réactif très efficace : le chrome(VI), qui est un métal de transition dans un étage d'oxydation élevé. Avec un tel nombre d'oxydation, le chrome présente une couleur jaune orange. Mis en présence d'un alcool, le réactif à base de Cr(VI) voit son chrome se réduire à l'étage III, ce qui se traduit par l'apparition d'une couleur vert foncé caractéristique (voir encadré 8.2). Le réactif le plus couramment rencontré dans le commerce est le dichromate de potassium ou de sodium ($K_2Cr_2O_7$ ou $Na_2Cr_2O_7$) ou encore CrO_3. L'oxydation des alcools secondaires en cétones est souvent réalisée en solution aqueuse acide, ce qui a pour effet de transformer tout le réactif chromique en diverses quantités d'acide chromique, H_2CrO_4, selon le pH.

$$CrO_3 + H_2O$$

$$\text{pH} > 6 \;\rightleftharpoons$$

$$CrO_4^{2-}$$

$$\text{pH} = 2\text{–}6 \;\rightleftharpoons$$

$$HCrO_4^- + Cr_2O_7^{2-}$$

$$\text{pH} < 1 \;\rightleftharpoons$$

$$H_2CrO_4$$

ENCADRÉ 8-2

Évaluation de l'alcoolémie par la mesure de la teneur en alcool de l'air expiré

Le fait qu'en présence d'alcools le Cr(VI) vire de l'orange au vert, parce que le chrome est devenu du Cr(III), sert de test préliminaire pour évaluer la teneur en éthanol dans l'air expiré (et donc dans le sang) par des personnes suspectées d'être en état d'ébriété, en particulier les conducteurs d'automobiles. (En ce qui concerne les effets physiologiques de l'éthanol, cf. paragraphe 9.11.). Lorsque le test est positif, la loi impose aux policiers de faire procéder à des analyses d'urine ou de sang plus précises. Ce test est valable parce que la diffusion de l'alcool du compartiment sanguin vers l'air expiré via le parenchyme pulmonaire se fait avec un rapport de distribution évalué à 2.100 : 1 (ce qui signifie que 2.100 ml d'air expiré contiennent autant d'éthanol que 1 ml de sang). Le test le plus simple consiste à demander à la personne de souffler dans un tube qui contient $K_2Cr_2O_7$ et H_2SO_4 sur un support de silicagel en poudre (SiO_2) durant 10 à 20 secondes (ce qui se voit grâce au gonflement d'un ballonnet en plastique attaché à l'extrémité du tube). Si de l'alcool est présent dans l'air expiré, il sera oxydé en acide acétique (éthanoïque), ce qui se verra par le changement progressif de la couleur orange en vert, tout au long du tube, d'après l'équation stœchiométrique présentée ci-après.

$$\underset{\text{Orange}}{2\,K_2Cr_2O_7} + 8\,H_2SO_4 + 3\,CH_3CH_2OH \longrightarrow \underset{\text{Vert}}{2\,Cr_2(SO_4)_3} + 2\,K_2SO_4 + 3\,CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH + 11\,H_2O$$

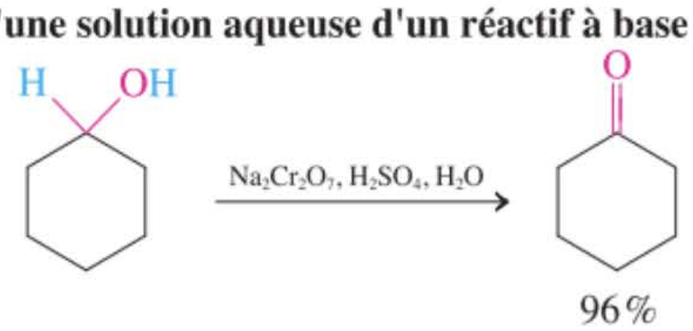


Dispositif permettant d'évaluer la teneur en alcool de l'air expiré.

Si le tube vire au vert au-delà de la marque figurant à mi-course, cela signifie qu'une alcoolémie supérieure à 0,05 % est atteinte, ce qui est considéré comme un délit dans la plupart des pays. Il existe des versions beaucoup plus sophistiquées de cette technique simple, notamment des méthodes spectrophotométriques qui permettent d'analyser quantitativement la teneur en produits oxydés dans l'air expiré ; parmi les techniques plus modernes encore, citons des minichromatographes en phase gazeuse, des analyseurs électrochimiques ainsi que des spectromètres infrarouges (paragraphe 11.8). Certains prétendent qu'il est possible de duper ces analyseurs d'haleine, c'est-à-dire de les forcer à donner un résultat faussement négatif, en fumant, en croquant des grains de café, en mangeant de l'ail ou en ingérant au préalable des préparations à base de chlorophylle : *ces assertions sont tout à fait fausses !*

Oxydation d'un alcool secondaire en une cétone à l'aide d'une solution aqueuse d'un réactif à base de Cr(VI)





Dans l'eau, les alcools primaires ont tendance à *s'oxyder davantage* jusqu'au stade d'acide carboxylique, comme on le montre dans le cas du propan-1-ol. Ceci est dû au fait que les aldéhydes sont en équilibre, dans l'eau, avec les diols correspondants, issus de l'addition de l'eau. Une des fonctions hydroxyle du diol réagit ensuite avec le réactif chromique pour aboutir à un acide carboxylique. Il sera question de l'hydratation des aldéhydes et des cétones dans le chapitre 17.

$$\underset{\text{Propanol}}{CH_3CH_2CH_2OH} \xrightarrow{K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4,\ H_2O} \underset{\text{Propanal}}{CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H} \overset{H^+,\ H_2O}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Propane-1,1-diol}}{CH_3CH_2CH(OH)_2} \xrightarrow[\text{plus poussée}]{\text{Oxydation}} \underset{\text{Acide propanoïque}}{CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH}$$

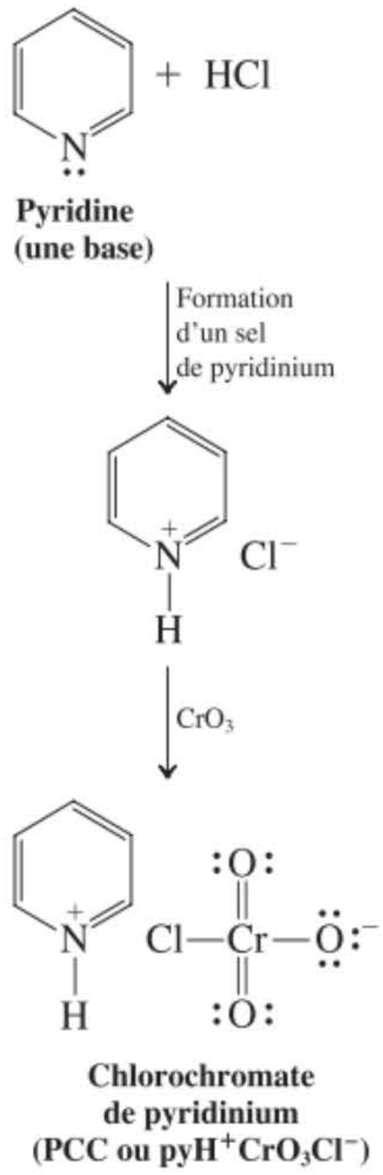
En l'absence d'eau, toutefois, les aldéhydes ne sont pas enclins à se suroxyder. C'est pourquoi les chimistes ont mis au point une combinaison contenant du Cr(VI) mais exempte d'eau : on fait réagir CrO_3 avec HCl, puis on y ajoute une base organique telle que la pyridine. Il en résulte un agent

oxydant appelé **chlorochromate de pyridinium,** qu'on écrit en abrégé $pyH^+CrO_3Cl^-$ ou tout simplement **PCC** (voir dans la marge) et qui fournit d'excellents rendements en aldéhydes lorsqu'on le fait réagir avec des alcools primaires dans un solvant tel que le dichlorométhane.

Oxydation à l'aide de PCC d'un alcool primaire en un aldéhyde

$$CH_3(CH_2)_8CH_2OH \xrightarrow{pyH^+\,CrO_3Cl^-,\,CH_2Cl_2} \underset{92\,\%}{CH_3(CH_2)_8\overset{\overset{O}{\|}}{C}H}$$

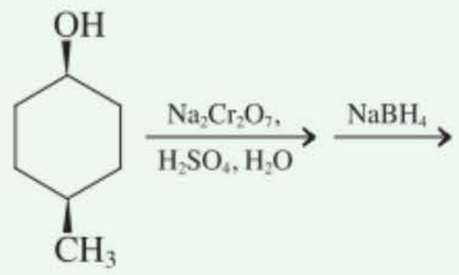
Le mode d'oxydation avec PCC est également souvent mis à profit dans le cas des alcools secondaires parce que le milieu réactionnel, qui est relativement non acide, minimise les réactions parasites (par ex. la formation de carbocations ; cf. paragraphes 7.2, 7.3 et 9.3) et aboutit en général à de meilleurs rendements qu'avec la méthode au chromate aqueux. Les alcools tertiaires sont inertes vis-à-vis de l'oxydation par le Cr(VI), étant donné qu'ils ne portent pas d'hydrogène sur le carbone hydroxylique, ce qui les empêche de former une liaison double carbone-oxygène.



Exercice 8-11

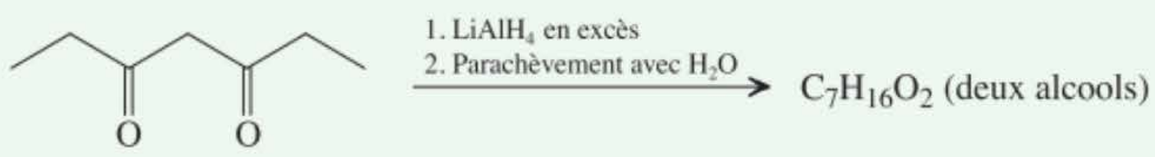
Donner la formule des produits qui résulteront des étapes suivantes. Que pouvez-vous dire au sujet de la stéréochimie ?

(a)

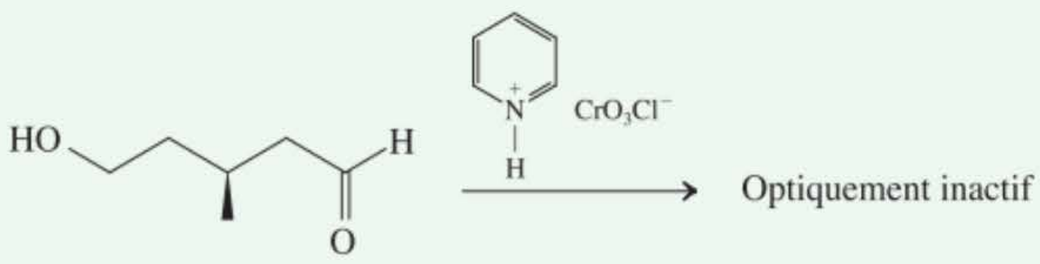


***cis*-4-Méthylcyclohexanol**

(b)



(c)

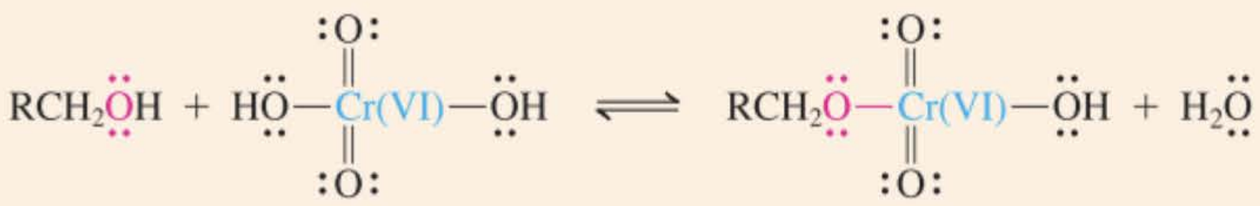


Optiquement actif

Les esters chromiques constituent des intermédiaires lors de l'oxydation des alcools

Quel est le mécanisme de l'oxydation des alcools par le chrome(VI) ? La première étape est la formation d'un intermédiaire qu'on appelle un **ester chromique** ; l'étage d'oxydation du chrome reste inchangé lors de la formation de celui-ci.

Formation d'un ester chromique à partir d'un alcool

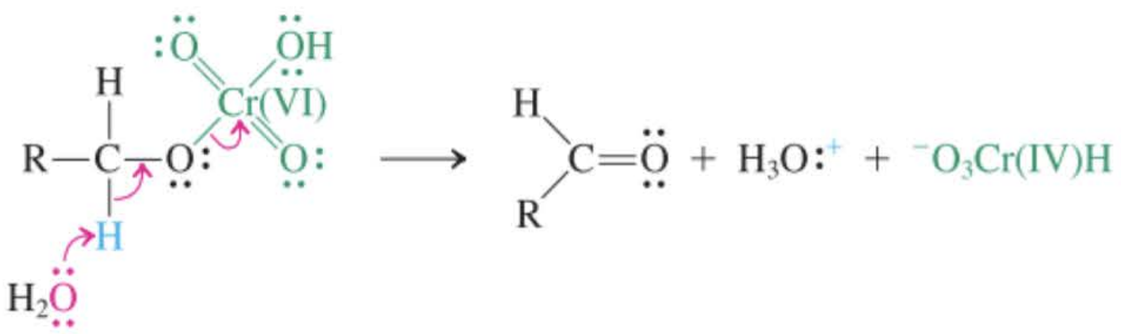


MÉCANISME

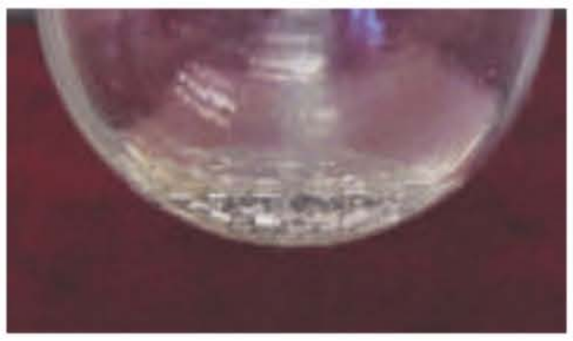
L'étape suivante dans l'oxydation d'un alcool équivaut à une réaction E2. Ici, l'eau (ou la pyridine, dans le cas du PCC) joue le rôle d'une base modérée, arrachant le proton situé à côté de l'oxygène

de l'alcool, tandis que $HCrO_3^-$ fonctionne comme groupe sortant. Le fait que l'atome de chrome reçoive une paire d'électrons modifie son nombre d'oxydation qui diminue de deux unités, c'est-à-dire qu'il devient du Cr(IV).

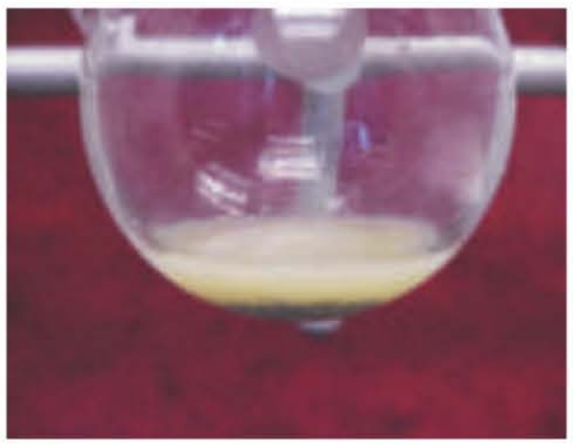
Formation d'un aldéhyde à partir d'un ester chromique



Contrairement aux divers types de réactions E2 dont il a été question jusqu'ici, la présente élimination donne naissance à une liaison double carbone–oxygène plutôt que carbone-carbone. L'entité formée qui contient le Cr(IV) se dismute en Cr(III) et Cr(V), lequel peut fonctionner indépendamment comme agent oxydant. Finalement, tout le Cr(VI) est réduit en Cr(III).





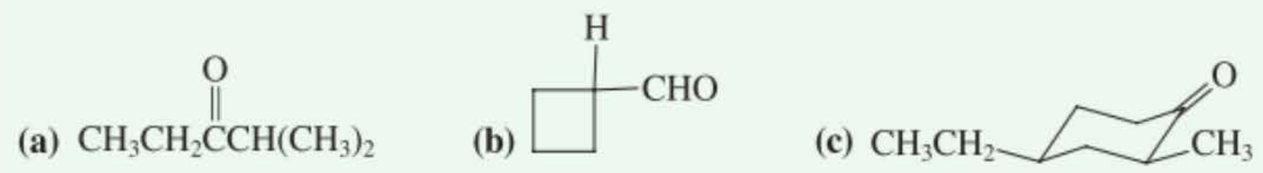




Séquence des évènements lors de la préparation d'un réactif de Grignard. De haut en bas : des copeaux de magnésium immergés dans de l'éther anhydre. Début de la formation du réactif de Grignard, après ajout de l'halogénure organique. Le magnésium se dissout peu à peu dans le mélange réactionnel. L'aspect final de la solution contenant le réactif de Grignard, prêt à réagir avec un substrat déterminé.

Exercice 8-12

Présenter un plan de synthèse de chacun des composés carbonylés suivants à partir de l'alcool qui convient.



En résumé, les réductions d'aldéhydes ou de cétones par des hydrures constituent des procédés tout à fait classiques de synthèses d'alcools respectivement primaires ou secondaires. Le processus inverse, à savoir l'oxydation des alcools primaires en aldéhydes et celle des alcools secondaires en cétones, peut être réalisé à l'aide de réactifs contenant du chrome(VI). La mise en œuvre de chlorochromate de pyridinium (PCC) empêche l'oxydation plus poussée des alcools primaires en acides carboxyliques.

8-7 Les réactifs organométalliques : des sources de carbones nucléophiles pour synthétiser des alcools

La réduction des aldéhydes et des cétones à l'aide d'hydrures est une méthode commode de synthèse des alcools. Cette approche serait encore plus efficace si, à la place d'un hydrure, on pouvait employer une source de *carbone nucléophile.* L'attaque par ce dernier d'un groupe carbonyle fournirait un alcool avec, simultanément, la formation d'une liaison carbone–carbone. *On aurait, de la sorte, construit une molécule contenant davantage d'atomes de carbone, c'est-à-dire plus complexe que le substrat de départ.*

Pour réaliser de telles réactions, il nous faut trouver un moyen d'obtenir des nucléophiles à base de carbone, $R:^-$. Nous allons voir, dans ce paragraphe, que ce but peut être atteint grâce à l'action de métaux, en particulier le lithium et le magnésium, sur des halogénoalcanes, ce qui donne naissance à de nouveaux composés, appelés **réactifs organométalliques,** dans lesquels un atome de carbone d'un groupe organique est lié à un métal. Ces espèces sont des bases fortes et d'excellents nucléophiles ; de ce fait, elles sont extrêmement utiles dans la synthèse organique.

Les réactifs alkyllithiens et alkylmagnésiens sont préparés à partir des halogénoalcanes

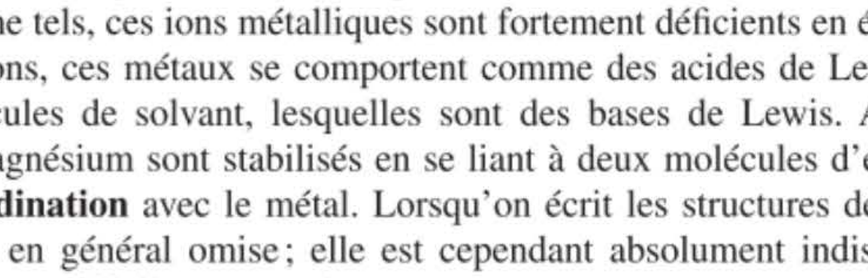
Les composés organométalliques contenant du lithium ou du magnésium sont le plus commodément préparés en faisant directement réagir un halogénoalcane avec le métal en suspension dans l'éthoxyéthane (oxyde de diéthyle) ou dans l'oxacyclopentane (tétrahydrofuranne, THF). La réactivité de l'halogénoalcane augmente selon l'ordre $Cl < Br < I$; les dérivés fluorés (relativement inertes) ne sont normalement pas employés comme substances de départ dans ce type de réactions.

Synthèse des alkyllithiens

$$CH_3Br + 2\,Li \xrightarrow{(CH_3CH_2)_2O,\ 0°–10°C} CH_3Li + LiBr$$

Méthyl-lithium

Synthèse des alkylmagnésiens (réactifs de Grignard)



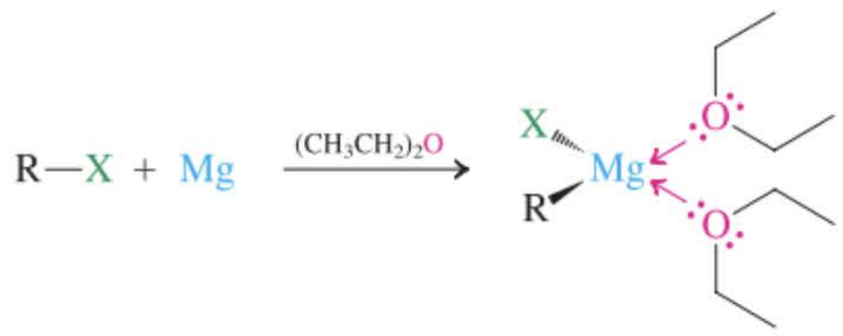
Iodure de 1-méthyléthylmagnésium

Les composés organomagnésiens, RMgX, sont également appelés les **réactifs de Grignard,** d'après le nom de l'auteur de leur découverte, F.A. Victor Grignard*. Il est possible de former de tels composés au départ des halogénoalcanes primaires, secondaires et tertiaires (de même que, comme on le verra dans des chapitres ultérieurs, au départ d'halogénoalcènes et d'halogénobenzènes).

Les composés alkyllithiens, de même que les réactifs de Grignard, sont rarement isolés ; ils sont formés en solution et réagissent directement avec le substrat qu'on leur présente. Ces réactifs sont sensibles à l'air et à l'humidité ; ils doivent, dès lors, être préparés et manipulés à l'abri de l'air et dans des conditions rigoureusement anhydres.

Les formules RLi et RMgX ne traduisent que de manière simplifiée les structures réelles de ces réactifs. De fait, comme tels, ces ions métalliques sont fortement déficients en électrons. Pour atteindre l'octet désiré d'électrons, ces métaux se comportent comme des acides de Lewis (paragraphe 2.2) et se fixent à des molécules de solvant, lesquelles sont des bases de Lewis. Ainsi, par exemple, les halogénures d'alkylmagnésium sont stabilisés en se liant à deux molécules d'éther. On dit du solvant qu'il réalise une **coordination** avec le métal. Lorsqu'on écrit les structures des réactifs de Grignard, cette coordination est en général omise ; elle est cependant absolument indispensable, parce que la réaction est extrêmement difficile en son absence.

Les réactifs de Grignard se mettent en coordination avec le solvant



La liaison alkyle-métal est fortement polarisée

Les alkyllithiens de même que les réactifs magnésiens présentent des liaisons carbone–métal qui sont fortement polarisées, le métal très électropositif (tableau 1.2) assumant le rôle de l'extrémité positive du dipôle comme on le montre dans la marge pour CH_3Li et CH_3MgCl. Cette polarisation est parfois décrite sous forme de « pourcentage de caractère ionique de la liaison ». La liaison carbone-lithium, par exemple, a environ 40 % de caractère ionique et la liaison carbone-magnésium, 35 %. De tels systèmes réagissent chimiquement comme s'ils contenaient un carbone chargé négativement. Cette caractéristique peut être symbolisée, en termes de résonance, par une structure qui présente l'entièreté de la charge négative sur l'atome de carbone lié au métal : un **carbanion.** Les carbanions, R^-, sont apparentés aux radicaux alkyle, R· (paragraphe 3.2) et aux carbocations, R^+ (paragraphe 7.5), en ce sens qu'il suffit d'y enlever successivement un électron. À cause de la répulsion des électrons, le carbone des carbanions est hybridé en sp^3, c'est-à dire qu'il adopte une structure tétraédrique (exercice 1.16).



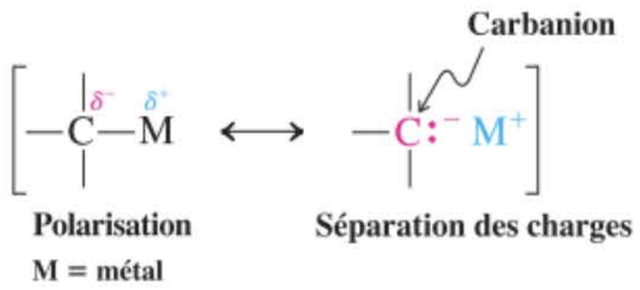
Méthyllithium



Chlorure de méthylmagnésium

* Professeur François Auguste Victor Grignard, 1871-1935, Université de Lyon, France, prix Nobel de chimie 1912.

La liaison carbone-métal dans les composés alkyllithiens et alkylmagnésiens



La préparation des composés alkylmétalliques à partir des halogénoalcanes illustre un principe important dans la chimie organique de synthèse : la **polarisation inverse.** Dans une molécule d'halogénoalcane, la présence de l'halogène électronégatif impose au carbone de devenir un centre électrophile. Lors de sa réaction avec un métal, l'entité $C^{\delta+}$–$X^{\delta-}$ est convertie en $C^{\delta-}$–$M^{\delta+}$, c'est-à-dire en une liaison où la direction du moment dipolaire original est inversée. De ce fait, la métallation permet de transformer un carbone électrophile en un centre nucléophile.

Le groupe alkyle des composés alkylmétalliques se comporte comme une base forte

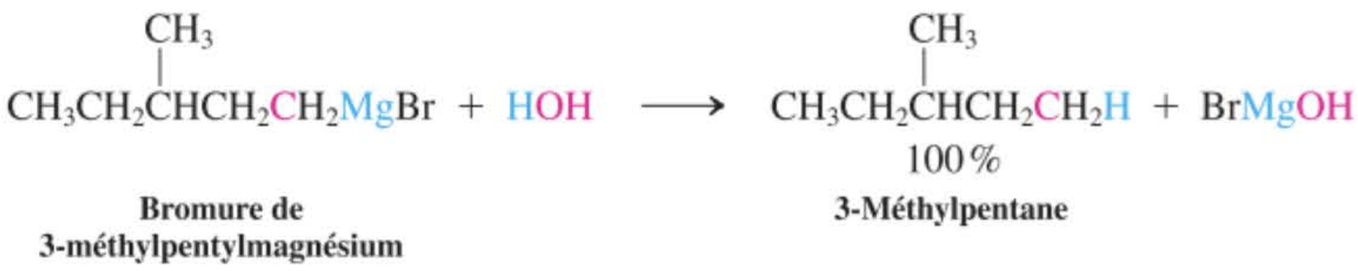
Les carbanions sont des bases extrêmement fortes. En fait, les réactifs organométalliques sont bien plus basiques que les amidures ou les alkoxydes, étant donné que le carbone est considérablement moins électronégatif que l'azote ou l'oxygène (tableau 1.2) et beaucoup moins apte à s'accommoder d'une charge négative. On se rappellera (tableau 2.2, paragraphe 2.2) que les alcanes sont des acides *extrêmement* faibles : le pK_a du méthane est de l'ordre de 50. Il n'est pas surprenant, dès lors, que les carbanions soient des bases aussi fortes : ceux-ci sont, après tout, les *bases conjuguées d'alcanes.* C'est à cause de leur basicité que les réactifs organométalliques sont aussi sensibles à l'humidité et incompatibles avec des groupes fonctionnels OH ou acides. De ce fait, il est impossible de préparer des organolithiens ou des réactifs de Grignard à partir d'halogénoalcools ou d'acides halogénocarboxyliques. Par contre, de tels réactifs alkylmétalliques peuvent servir de bases efficaces pour convertir les alcools en leurs alkoxydes correspondants (voir paragraphe 8.3). Le sous-produit est un alcane. L'issue de cette transformation est prévisible sur base purement électrostatique.

Formation d'un alkoxyde à l'aide de méthyllithium



De même, les organométaux s'hydrolysent en présence d'eau – souvent violemment –, ce qui aboutit à la formation de l'hydroxyde du métal ainsi qu'à celle d'un alcane.

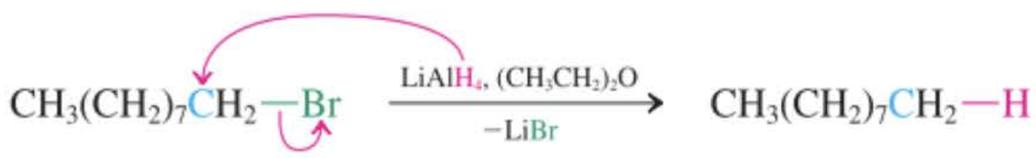
Hydrolyse d'un réactif organométallique



La séquence métallation*-hydrolyse constitue un moyen permettant de transformer un halogénoalcane en un alcane. Une méthode plus directe pour atteindre le même but est de faire réagir l'halogénoalcane avec un puissant donneur d'hydrure tel que l'hydrure de lithium aluminium : il se produit alors une substitution S_N2 de l'halogénure par H^-. $NaBH_4$, qui est moins réactionnel, est incapable de réaliser une telle substitution.

---

* C'est-à-dire la formation d'un réactif de Grignard ou d'un alkyllithien.



1-Bromononane **Nonane**

Une autre application utile de la métallation suivie d'hydrolyse consiste à introduire un isotope de l'hydrogène, tel le deutérium, dans une molécule en soumettant le composé organométallique à l'action d'eau marquée (voir dans la marge).

Introduction de deutérium par réaction d'un composé organométallique avec D_2O

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow[2.\ D_2O]{1.\ Mg} (CH_3)_3CD$$

Exercice 8-13

Mise en pratique des concepts : obtenir un hydrocarbure deutérié

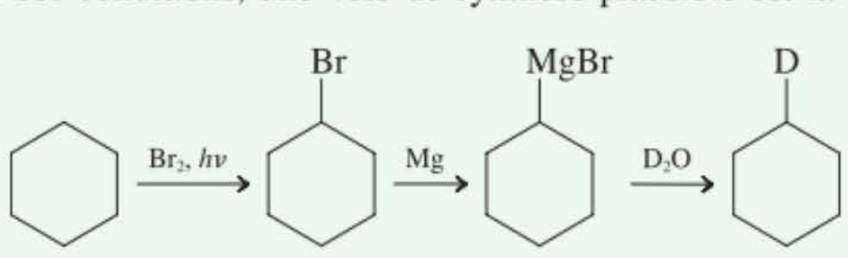
Montrer comment on pourrait préparer le monodeutériocyclohexane à partir du cyclohexane.

Stratégie

On vous demande de remplacer un des hydrogènes de votre composé de départ par du deutérium. La meilleure façon de concevoir une solution à ce problème est de réfléchir à l'envers. La question à se poser est la suivante : que sais-je au sujet de l'introduction du deutérium dans un alcane ? La réponse a été donnée dans les paragraphes précédents. Il y a deux manières qui permettent de transformer un *halogénoalcane* en un deutérioalcane. Les deux réactifs à employer sont $LiAlD_4$ ou Mg, suivi de D_2O. Ce problème exige donc l'un de ces réactifs ainsi qu'un halogénocyclohexane. Comment obtenir un halogénocyclohexane à partir de cyclohexane ? La réponse se trouve dans le chapitre 3 : par halogénation radicalaire.

Solution

En rassemblant toutes ces conditions, une voie de synthèse plausible est la suivante :



Note : Vous aurez certainement remarqué que, progressivement, nous nous mettons à appliquer nos connaissances concernant la réactivité chimique à des problèmes de plus en plus compliqués. Cette démarche n'est pas étrangère à celle qui consisterait à apprendre une nouvelle langue : chaque réaction peut être assimilée à une partie d'un vocabulaire, et, à présent, on commence à formuler des phrases. La « phrase » qu'il faut écrire ici concerne le passage du cyclohexane à un cyclohexane porteur d'un seul deutérium. En d'autres mots, on vous demande de remplacer un des hydrogènes de votre composé de départ par du deutérium. La meilleure façon de concevoir une solution à ce problème est de réfléchir à l'envers (on vous en dira plus sur cette stratégie dans le paragraphe 8.9).

Exercice 8-14

Essayez par vous-même

Vous disposez d'une petite quantité de précieux CD_3OH, alors que ce dont vous avez réellement besoin est du CD_3OD complètement deutérié. Comment pourriez-vous obtenir une telle molécule ?

En résumé, les halogénoalcanes peuvent être transformés en composés organométalliques – le métal étant le lithium ou le magnésium (réactifs de Grignard) – à la suite de leur réaction avec le métal voulu dans un solvant éthéré. Dans ces composés, le groupe alkyle est polarisé négativement, c'est-à-dire que la distribution des charges est inversée par rapport à celle correspondant à l'halogénoalcane. S'il est bien vrai que la liaison alkyle–métal est, dans une grande mesure, covalente, le carbone relié au métal se comporte néanmoins comme un carbanion fortement basique, ce que corrobore sa protonation très rapide.

8-8 Les réactifs organométalliques dans la synthèse des alcools

Parmi les applications les plus utiles des réactifs organométalliques à base de magnésium ou de lithium, on se doit de citer celles où le groupe alkyle réagit en tant que nucléophile. Au même titre que les hydrures, ces réactifs sont capables d'attaquer le groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone de manière à produire un alcool (après parachèvement aqueux). La différence est qu'ici, une nouvelle liaison carbone–carbone se forme au cours de la réaction.

RÉACTION

Schéma général des synthèses d'alcools à partir des aldéhydes et des cétones, grâce aux organométalliques

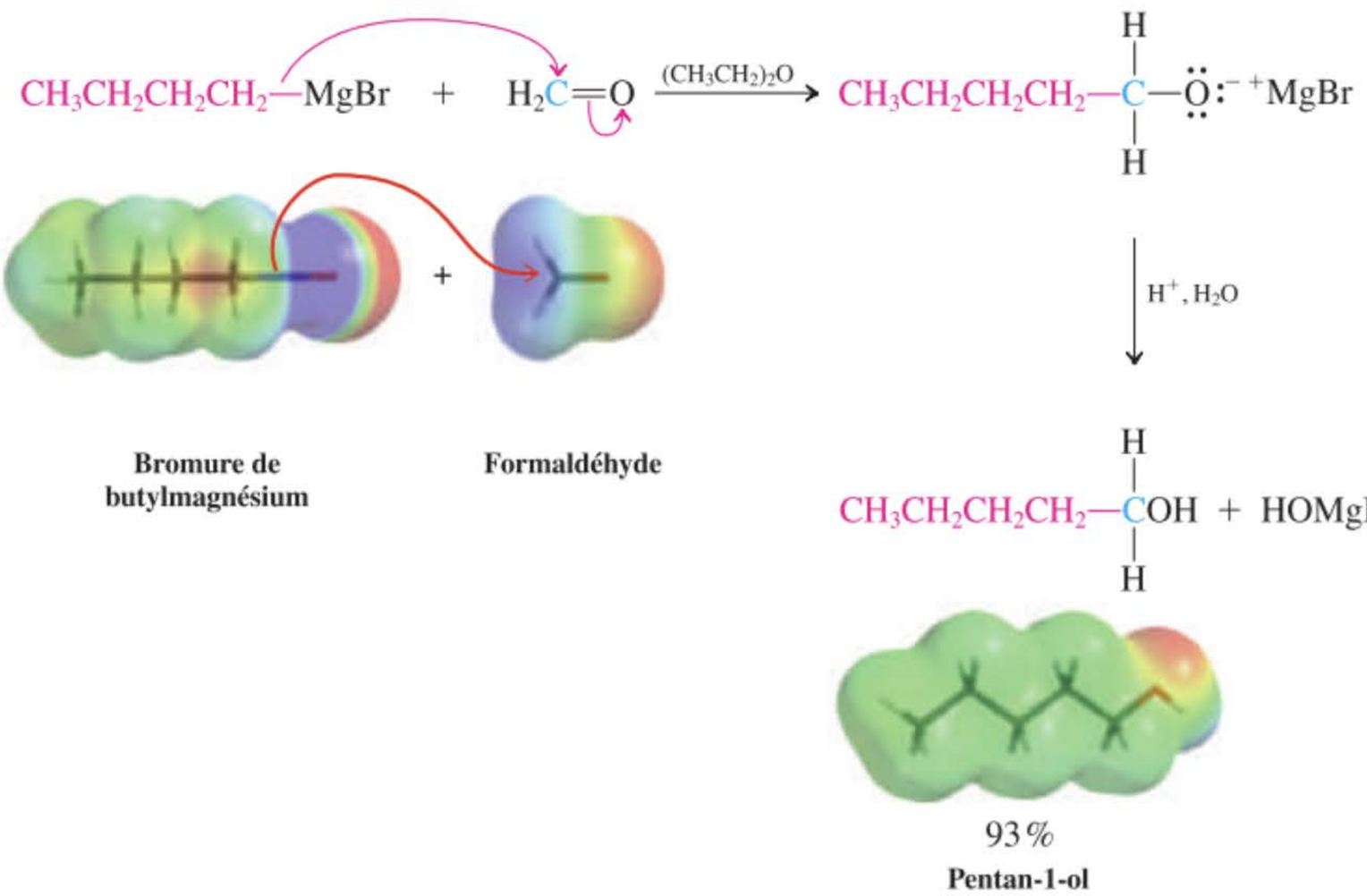


M = Li ou MgX

L'examen du flux des électrons aide à comprendre la réaction : dans la première étape, le groupe alkyle du composé organométallique attaque le carbone carbonylique en tant que nucléophile. Au moment où une paire électronique du groupe alkyle se déplace de manière à créer la nouvelle liaison carbone–carbone, il y a « refoulement » de deux électrons de la double liaison vers l'oxygène, produisant ainsi un alkoxyde du métal. L'ajout d'un acide aqueux dilué donne naissance à l'alcool à la suite de l'hydrolyse de la liaison métal–oxygène. Cette dernière étape est un autre exemple de parachèvement aqueux.

La réaction des composés organométalliques avec le *formaldéhyde* conduit à des *alcools primaires.* Dans les profils de potentiel électrostatique relatifs à l'exemple ci-dessous, on voit que le carbone riche en électrons (rouge-orange) du bromure de butylmagnésium attaque le carbone déficient en densité électronique (bleu) du formaldéhyde, ce qui fournit du pentan-1-ol.

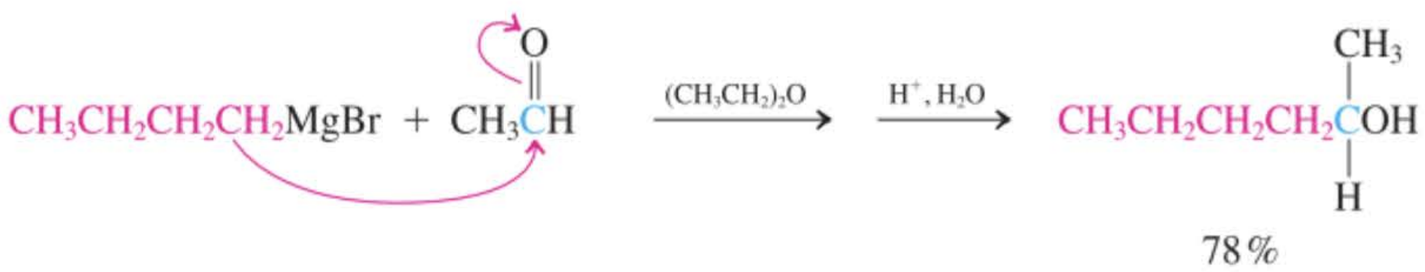
Formation d'un alcool primaire à partir d'un réactif de Grignard et de formaldéhyde



Bromure de butylmagnésium **Formaldéhyde** **Pentan-1-ol**

D'autre part, les *aldéhydes* autres que le formaldéhyde sont convertis en *alcools secondaires.*

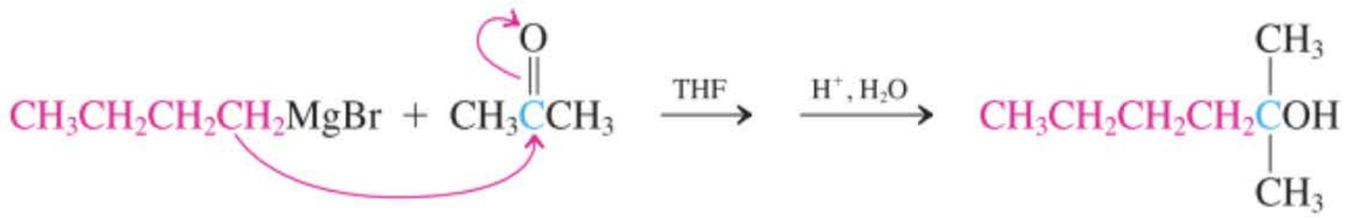
Formation d'un alcool secondaire à partir d'un réactif de Grignard et d'un aldéhyde contenant plus d'un carbone



Bromure de butylmagnésium **Acétaldéhyde** **Hexan-2-ol**

Les *cétones* fournissent des *alcools tertiaires*.

Formation d'un alcool tertiaire à partir d'un réactif de Grignard et d'une cétone



95 %

Bromure de butylmagnésium — **Propanone (Acétone)** — **2-Méthylhexan-2-ol**

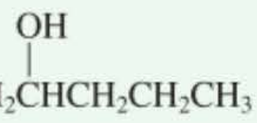
Exercice 8-15

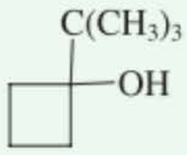
Proposer un schéma de synthèse qui permette de convertir le 2-bromopropane, $(CH_3)_2CHBr$, en 2-méthylpropan-1-ol, $(CH_3)_2CHCH_2OH$.

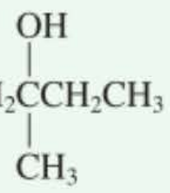
Exercice 8-16

Proposer des synthèses efficaces permettant d'obtenir les produits suivants à partir de substrats ne contenant pas plus de quatre carbones.

(a) $CH_3(CH_2)_4OH$

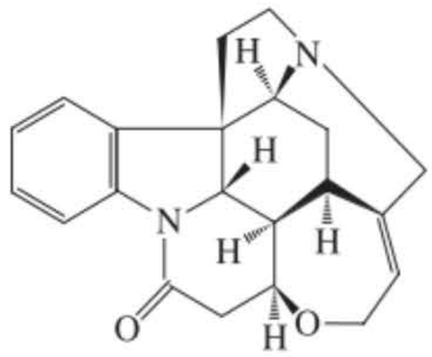
(b) 

(c) 

(d) 

L'addition nucléophile des alkyllithiens et des réactifs de Grignard sur les groupes carbonyle constitue pour nous un moyen remarquable pour former des liaisons C–C. Et il se fait qu'une telle attaque nucléophile est trop lente sur les halogénoalcanes et autres électrophiles, tels ceux qui ont été présentés dans le paragraphe 6.7. C'est grâce à ce problème cinétique qu'il est possible de préparer les réactifs organométalliques comme on l'a vu dans le paragraphe 8.7 : le produit alkylmétallique n'attaque pas l'halogénoalcane qui a été mis en œuvre pour le préparer (voir encadré 8.3).

En résumé, les alkyllithiens et les réactifs magnésiens s'additionnent aux aldéhydes et aux cétones pour donner les alcools correspondants dans lesquels le groupe alkyle du réactif organométallique a formé une liaison avec le carbone carbonylique de départ.



Strychnine

La synthèse totale de la strychnine, un alcaloïde naturel (paragraphe 25.8) qui contient sept cycles accolés et six stéréocentres, a été continuellement perfectionnée au cours de ces cinquante dernières années. La première synthèse, réalisée avec succès par R. B. Woodward (paragraphe 14.9) en 1954, avait pour substrat de départ un simple dérivé indolique (paragraphe 25.4) et impliquait 28 étapes. Le rendement final en strychnine n'était que de 0,00006 %. La méthode de synthèse la plus récente, datant de 2000, ne comporte que 10 étapes et a abouti à des rendements atteignant 1,4 %.

8-9 Alcools plus complexes : une introduction à la stratégie de la synthèse

Les réactions introduites jusqu'ici peuvent être considérées comme étant une partie intégrante du « vocabulaire » de la chimie organique. Il est impossible de parler le langage de la chimie organique sans connaître les réactions qui permettent de réaliser des manipulations moléculaires précises ainsi que des interconversions de groupes fonctionnels. Vous êtes donc invités à vous familiariser avec ces réactions, leurs types, les réactifs mis en œuvre, les conditions opératoires, surtout lorsqu'il est précisé que celles-ci revêtent une importance cruciale pour la réussite de la réaction, et les limites d'une méthode.

Une telle tâche peut sembler monumentale en raison de l'énorme mémorisation qu'elle exige. Toutefois, pareille étude *sera rendue plus facile si on s'efforce de bien comprendre les caractéristiques mécanistiques de ces réactions.* Nous avons vu comment il est possible de prévoir la réactivité d'une molécule à partir d'un nombre limité de facteurs comme par exemple, l'électronégativité, les forces coulombiennes ou encore, les énergies des liaisons. Examinons à présent comment les chimistes organiciens mettent en application ces connaissances pour concevoir des stratégies de synthèses efficientes, c'est-à-dire des séquences réactionnelles aboutissant à la molécule ciblée en un minimum d'étapes à haut rendement.

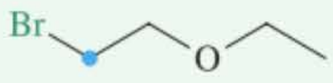
ENCADRÉ 8-3

Réactions de couplage catalysées par des métaux de transition

En général, les réactions de couplage entre un halogénoalcane, qui contient un carbone positivement polarisé, et un alkylmétal, qui contient un carbone négativement polarisé, sont assez exothermiques.

$$\overset{\delta^+}{R}-\overset{\delta^-}{X} + \overset{\delta^-}{R'}-\overset{\delta^+}{M} \longrightarrow R-R' + MX$$

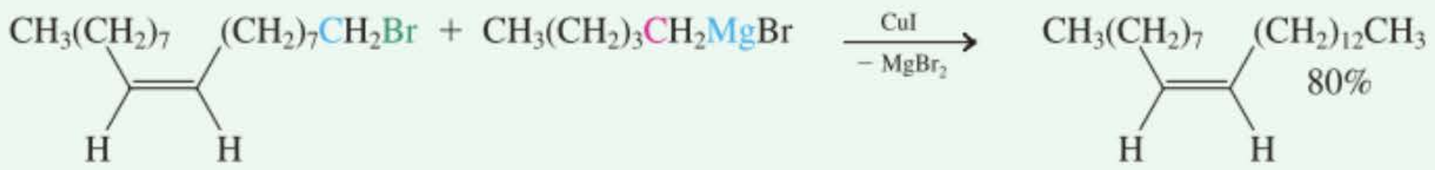
Et pourtant, dans le cas de Li ou Mg, de tels couplages, soit sont trop lents à la température ordinaire, soit génèrent des mélanges de produits à de plus hautes températures. Étant donné que ce type de réactions constitue un moyen tout à fait fondamental de créer des liaisons C–C, il n'est pas surprenant que les chimistes spécialisés dans ces synthèses aient déployé de gros moyens – et ce n'est pas fini ! – pour solutionner le problème. Un premier progrès fut l'emploi de sels de cuivre en guise de catalyseurs. Les catalyseurs permettent aux réactions de se dérouler plus rapidement, via des mécanismes impliquant des états de transition de plus faible énergie (paragraphe 3.3).



$$+ CH_3(CH_2)_5CH_2MgCl \xrightarrow[-\ MgBrCl]{5\%\ CuI} CH_3(CH_2)_8OCH_2CH_3$$

82 %

Un tel procédé a été appliqué à l'échelle industrielle pour obtenir de la muscalure, qui est un attractif sexuel pour la mouche domestique. En y ajoutant un ingrédient toxique, cet attractif permet d'éradiquer les insectes nuisibles, notamment dans les élevages de poulets, porcs et bœufs etc. (voir aussi paragraphe 12.17).



Muscalure

Le mécanisme de ces réactions fait intervenir une espèce organocuivrique, appartenant à ce que l'on appelle des *cuprates* (voir paragraphe 18.10), que l'on peut générer stœchiométriquement, notamment, par exemple, à partir de réactifs alkyllithiens.



La mouche domestique courante se sert d'un simple alcène, en l'occurrence la muscalure, en guide d'attractif sexuel.

Commençons par quelques exemples dans lesquels la réactivité peut être connue d'avance en se basant sur des considérations mécanistiques. Puis, nous nous tournerons vers la synthèse, c'est-à-dire la confection de molécules. Comment les chimistes s'y prennent-ils pour mettre au point des nouvelles méthodes de synthèse et comment peut-on réaliser une molécule « ciblée » aussi efficacement que possible ? Ces domaines sont étroitement imbriqués. La deuxième question a trait à la **synthèse totale,** laquelle fait d'ordinaire intervenir toute une série de réactions. C'est pourquoi, en tentant de répondre à ces diverses tâches, nous allons également repasser en revue la chimie des réactions présentées jusqu'ici.

Les mécanismes nous aident à prévoir l'issue d'une réaction

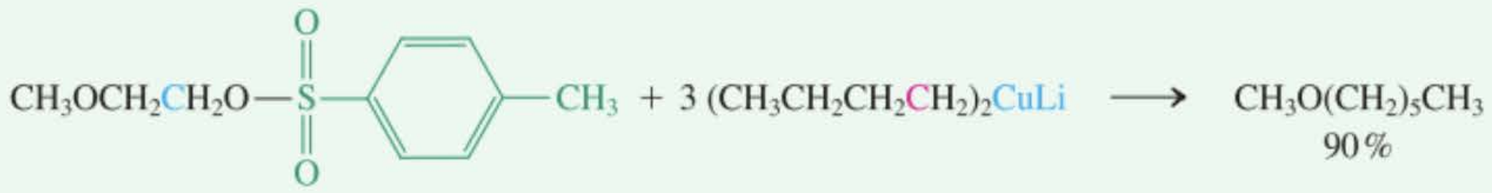
Commençons par nous rappeler comment il est possible de prévoir l'issue d'une réaction. Quels sont les facteurs qui permettent à un mécanisme donné de se réaliser dans la pratique ? En voici trois exemples.

Comment prédire l'issue d'une réaction sur des bases mécanistiques

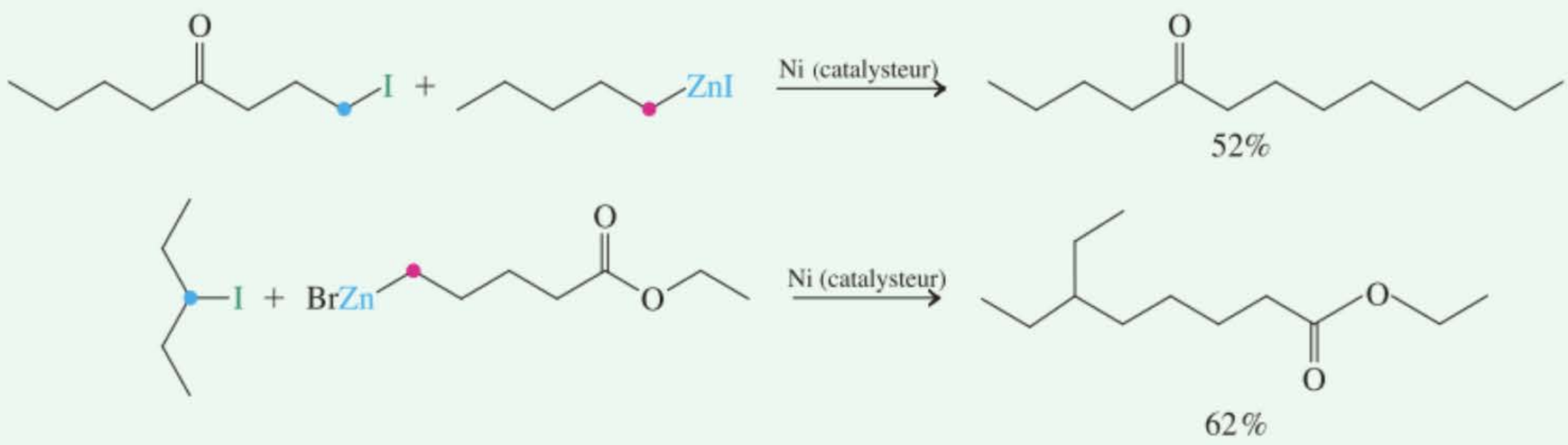
Exemple 1 Qu'arrive-t-il lorsqu'on ajoute du I^- à $FCH_2CH_2CH_2Br$?



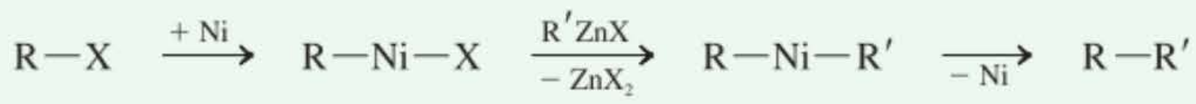
Explication : le bromure est un meilleur groupe sortant que le fluorure.



Plus récemment, toute une série de variantes de cette méthodologie ont été explorées, en mettant en œuvre M = Zn, Sn, Al et autres en présence de catalyseurs à base de Ni, Pd, Fe et Rh, pour n'en citer que quelques-uns. Le but est d'améliorer non seulement les rendements, mais aussi d'obtenir une certaine inertie vis-à-vis de groupes fonctionnels particuliers. Ainsi, par exemple, au contraire des alkyllithiens et autres réactifs de Grignard, les composés zinciques correspondants n'attaquent pas les fonctions carbonyle.

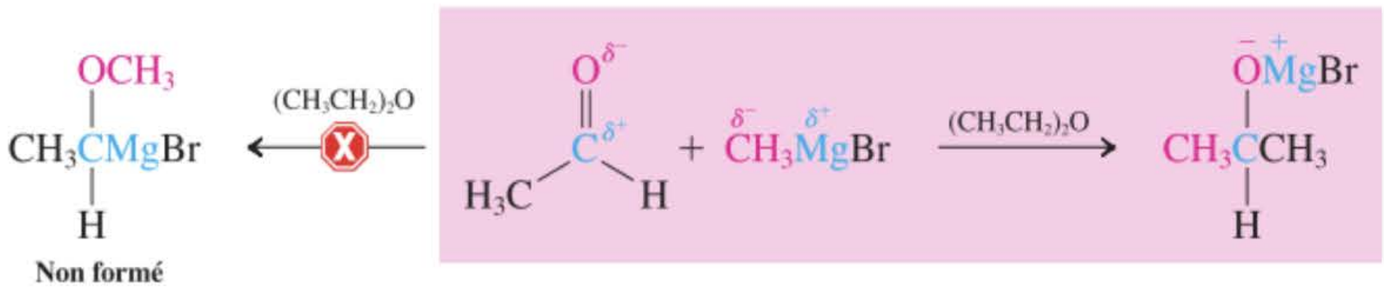


Dans ces cas, le mécanisme n'implique pas une substitution nucléophile directe, mais plutôt l'assemblage de deux fragments R et R' autour du catalyseur, comme le schéma ci-dessous l'indique de manière simplifiée.



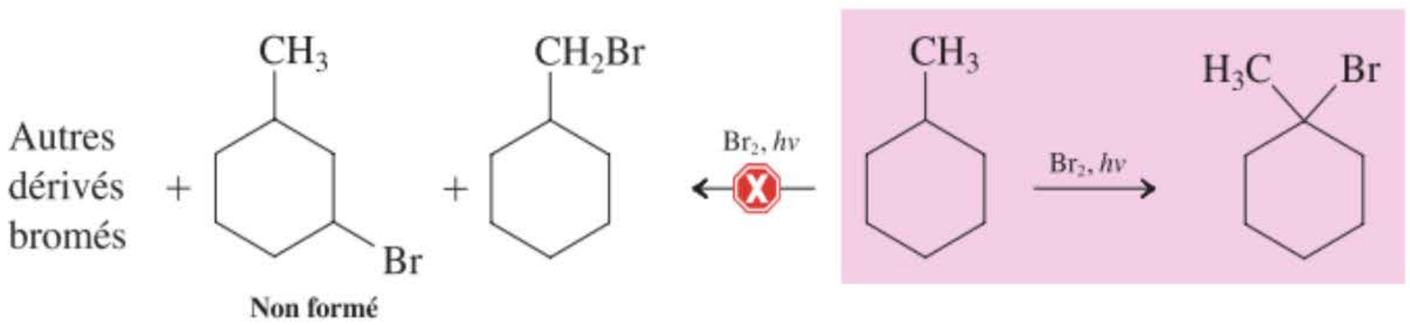
Le développement de réactions de formation de liaisons C–C, à l'aide de métaux transitionnels en guise de catalyseurs, a pris un essor considérable ces dix dernières années. D'autres méthodes, largement employées, de couplage à des alcènes et alcynes grâce à des métaux seront examinées dans les encadrés 12.4 et 13.1, ainsi que dans les paragraphes 13.9, 18.10 et 20.2.

Exemple 2 De quelle manière un réactif de Grignard s'additionne-t-il à un groupe carbonyle ?



Explication : le carbone carbonylique, polarisé positivement, forme une liaison avec le groupe alkyle — du réactif organométallique — qui est polarisé négativement.

Exemple 3 Quel sera le produit qui émergera de la bromation radicalaire du méthylcyclohexane ?

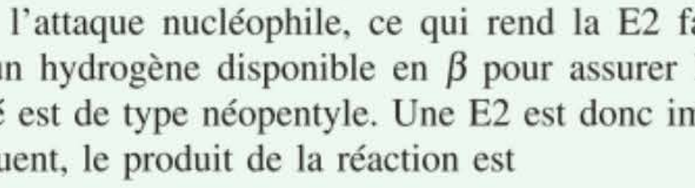


Explication : la liaison C–H tertiaire est plus faible qu'une liaison C–H primaire ou secondaire, et Br est très sélectif lors des bromations radicalaires.

Exercice 8-17

Mise en pratique des concepts : mettre à profit ses connaissances mécanistiques pour prédire l'issue d'une réaction

Prédire et expliquer l'issue de la réaction suivante sur des bases mécanistiques.



Stratégie

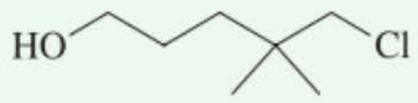
La première étape consiste à identifier les sites fonctionnels dans les deux réactifs mis en présence. Vous pourrez ensuite envisager les diverses modalités possibles de réactivité pour ces divers groupes fonctionnels et choisir celle qui convient le mieux.

Solution

• Le composé organique est un dihalogénoalcane. De ce fait, il contient deux centres aptes à réagir selon ce qui a été décrit dans les chapitres 6 et 7 : S_N2, S_N1, E2 et E1.

• La substance inorganique, NaOH, est une base forte non encombrée et un nucléophile. Qu'en est-il de la réactivité d'une telle entité avec les halogénoalcanes ? Il appert (tableau 7.4) que l'ion hydroxyde engendre des alcools par S_N2 sur les centres primaires et des alcènes par E2 au niveau des positions plus encombrées (vis-à-vis de l'attaque nucléophile).

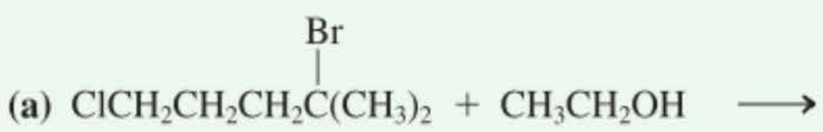
• En examinant l'halogénoalcane ici impliqué, on constate qu'un Cl se trouve sur un carbone primaire non encombré ; il devrait donc être remplacé par un OH par S_N2. Le deuxième Cl est également lié à un carbone primaire mais il est gêné stériquement par des ramifications en β. Un tel encombrement ralentit l'attaque nucléophile, ce qui rend la E2 favorable, encore qu'il soit indispensable qu'il y ait un hydrogène disponible en β pour assurer la déprotonation ! Dans ce cas-ci, le carbone concerné est de type néopentyle. Une E2 est donc impossible. Bref, ce carbone ne réagira pas. Par conséquent, le produit de la réaction est



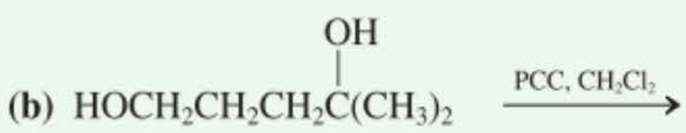
Exercice 8-18

Essayez par vous-même

Prédire et expliquer l'issue des réactions suivantes sur des bases mécanistiques.



(a)



(b)

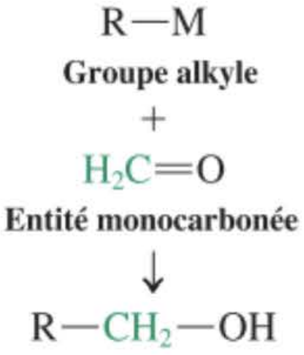
Les nouvelles réactions permettent de mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse

Les nouvelles réactions sont découvertes de manière planifiée ou par accident. Considérons, par exemple, comment deux étudiants différents pourraient découvrir la réactivité d'un réactif de Grignard vis-à-vis d'une cétone, ce qui fournit un alcool. Le premier étudiant, au courant de l'électronégativité et de la disposition électronique au sein des cétones, prédirait que le groupe alkyle d'un réactif de Grignard se fixerait, de par sa nucléophilie, au carbone carbonylique qui est électrophile. Cet étudiant serait content de constater que l'expérience se réalise avec succès, vérifiant ainsi en pratique l'exactitude des principes chimiques évoqués. Le deuxième étudiant, dont les connaissances chimiques sont plus modestes, tenterait de diluer une solution fortement concentrée d'un réactif de Grignard par ce qu'il considérerait comme étant un bon solvant polaire : de la propanone (acétone). Une réaction violente lui ferait comprendre qu'il se trompe et, à la réflexion, lui révélerait immédiatement la puissance potentielle de ce réactif dans la synthèse des alcools.

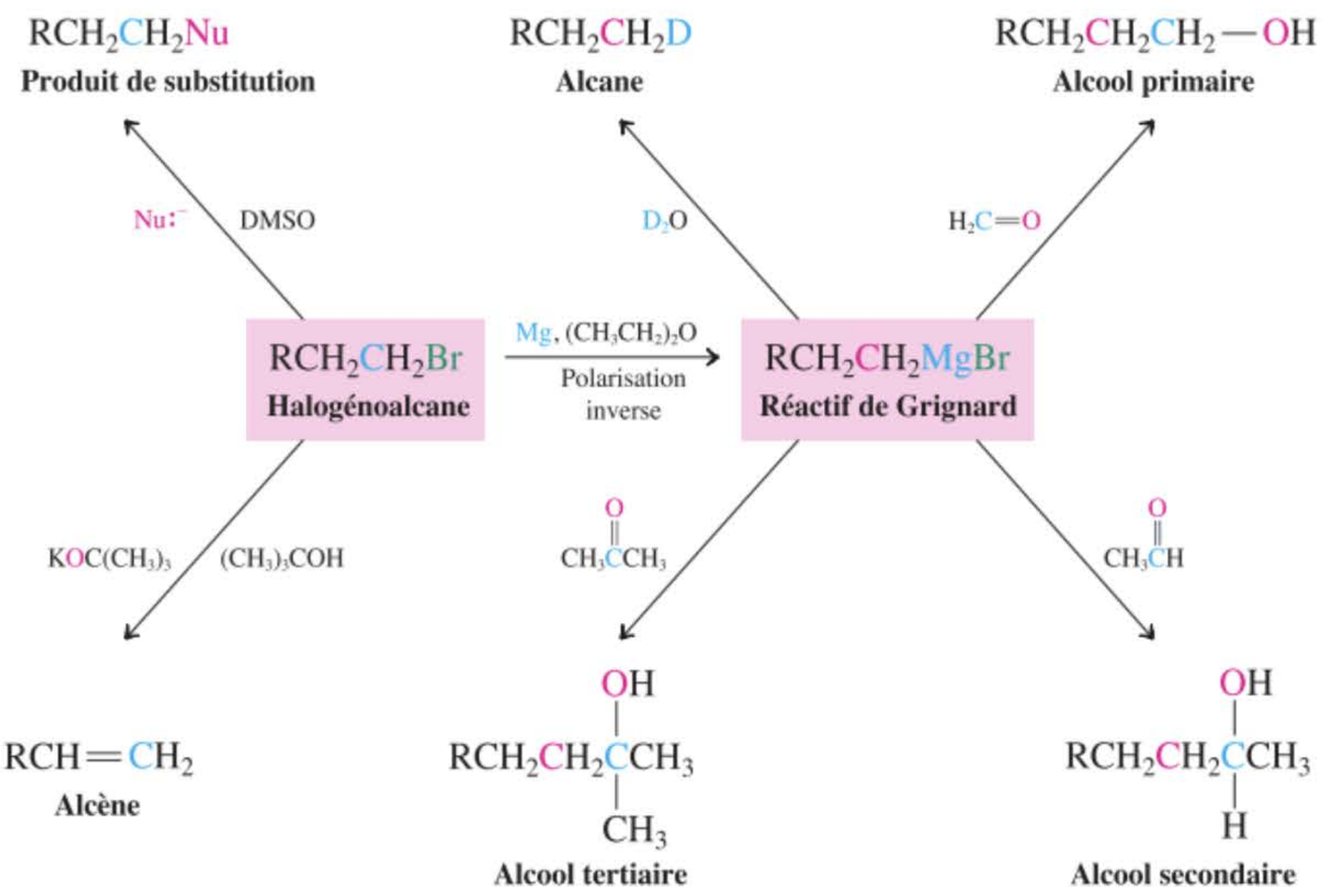
Dès qu'une réaction est découverte, il est impératif de cerner ses débouchés ainsi que ses limitations. À cet effet, de nombreux substrats différents sont testés, les produits secondaires (s'il y en a) sont annotés, de nouveaux groupes fonctionnels sont soumis à ces conditions opératoires et des recherches, relatives au mécanisme de ladite réaction, sont entreprises. Si ces investigations prouvent que la nouvelle réaction peut être appliquée de manière générale, on aura ajouté une nouvelle méthode de synthèse à l'arsenal du chimiste organicien.

Comme une réaction aboutit à un changement très précis au sein d'une molécule, il est fréquemment utile de mettre en exergue cette « altération moléculaire ». L'addition d'un réactif de Grignard à du formaldéhyde en est un exemple simple. Quel est le changement structural associé à cette transformation ? Une entité monocarbonée est ajoutée à un groupe alkyle. Cette méthode est très intéressante car elle permet d'allonger directement une chaîne carbonée d'un nouveau carbone, bref d'obtenir l'*homologue* supérieur.

Homologation



Même si, à ce stade, notre vocabulaire de synthèse est relativement limité, nous avons quand même déjà un bon nombre de possibilités de transformations à notre disposition. Par exemple, les bromoalcanes sont d'excellents substrats pour réaliser diverses modifications moléculaires.

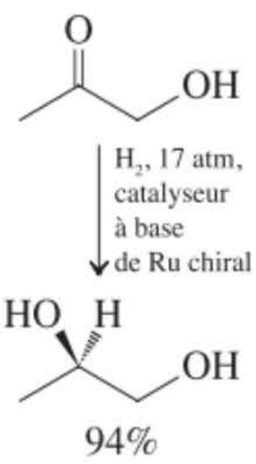


Chacun des produits apparaissant dans ce schéma peut subir d'autres transformations, ce qui aboutit à des produits plus complexes.

Lorsqu'on se demande « À quoi mène une réaction ? Quelles sortes de structures peut-on réaliser en l'appliquant ? », on pose un problème de *méthodologie de synthèse.* Posons-nous une autre question. Supposons que nous désirions préparer une molécule bien définie. Comment nous y prendrions-nous pour imaginer une voie réactionnelle efficace qui mène à elle ? Comment trouve-t-on les produits de départs adéquats ? Le problème dont on se préoccupe à présent est celui d'une *synthèse totale.*

Les chimistes organiciens désirent fabriquer des molécules complexes dans des buts bien précis. Par exemple, certains composés peuvent présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes mais ne sont pas facilement disponibles à partir des sources naturelles. Les biochimistes ont besoin de molécules déterminées, marquées isotopiquement, pour identifier les voies métaboliques. Les physico-chimistes organiciens conçoivent très souvent de nouvelles structures afin d'y mesurer les constantes physiques, etc. La synthèse totale des molécules organiques repose donc sur des motivations très diverses.

Quel que soit le but final, une synthèse couronnée de succès est caractérisée par sa brièveté et par un rendement global élevé. Les produits de départ doivent être facilement disponibles, de préférence dans le commerce, et peu coûteux. De plus, la sécurité de l'appareillage et le souci de la qualité de l'environnement (voir l'encadré 3.1 au sujet de la chimie verte) veulent que les réactifs employés soient relativement peu toxiques et faciles à manipuler.



(*R*)-Propane-1,2-diol

L'hydrogène est l'agent réducteur « le plus vert ». Dans l'industrie, les réductions à grande échelle des composés carbonylés sont exécutées de préférence par hydrogénation catalytique (même s'il faut travailler sous de fortes pressions). Dans le cas présent, un catalyseur chiral permet d'obtenir un énantiomère bien précis du produit voulu.

L'analyse rétrosynthétique simplifie grandement les problèmes de synthèse

Une bonne part des composés disponibles dans le commerce à des prix abordables sont des petites molécules, contenant six atomes de carbone, voire moins encore. Dès lors, la tâche la plus courante qui se présente au chimiste qui doit planifier la synthèse est de construire une molécule plus grande, plus

complexe à partir de fragments plus petits, plus simples. La meilleure façon de préparer le projet est de concevoir sa synthèse *à l'envers,* approche que l'on appelle l'**analyse rétrosynthétique** * (*retro,* latin, à l'envers). Dans cette analyse, les liaisons carbone–carbone stratégiques sont « rompues » à des niveaux où leur formation paraît possible. À première vue, cette manière de penser à l'envers peut vous paraître étrange, parce que vous avez été habitué à apprendre les réactions dans le sens direct, par exemple : « A plus B *donne* C ». La rétrosynthèse exige que vous envisagiez la réaction de manière inverse, c'est-à-dire : « C *dérive* de A plus B » (Revoir l'exercice 6.2, page 220).

Pourquoi une telle rétrosynthèse ? La réponse tient au fait que, lors de toute « construction » d'un édifice complexe à partir d'entités simples, le nombres des possibilités d'adjonction de fragments augmente considérablement lorsqu'on progresse et comprend un bon nombre d'options en cul-de-sac. Par contre, lorsqu'on travaille à l'envers, la complexité diminue et les options inopérantes sont minimisées. Ceci peut être comparé à un puzzle : manifestement, il est plus simple de le démonter pièce par pièce que de l'assembler. Par exemple, l'analyse rétrosynthétique de l'obtention d'hexan-3-ol à partir de deux entités tricarbonées suggère de le former à partir d'un composé organométallique propylé et de propanal.

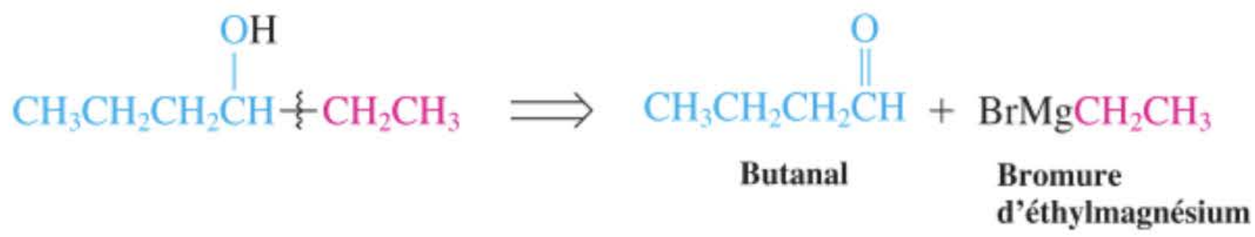
Analyse rétrosynthétique de la synthèse de l'hexan-3-ol à partir de deux fragments tricarbonés



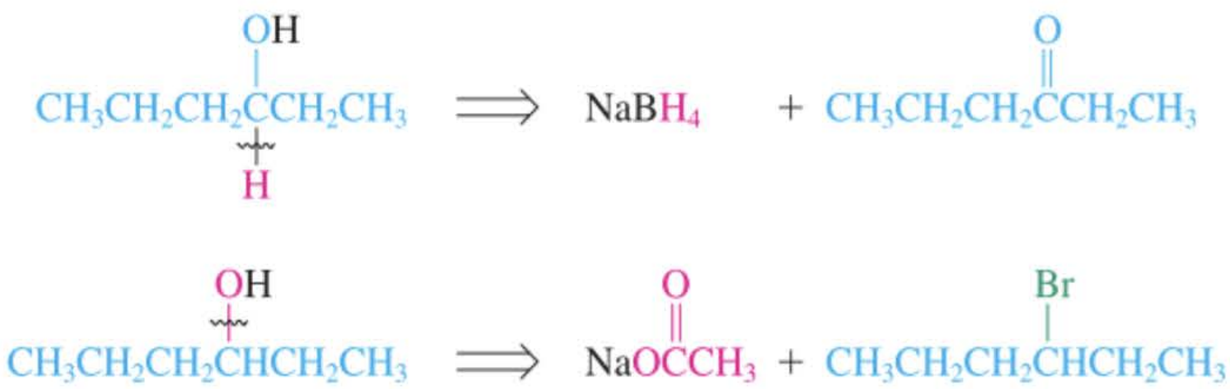
La flèche à deux traits indique la **stratégie** dite **de déconnexion.** Nous déduisons de cette analyse que la liaison « rompue », à savoir celle qui unit, dans le produit, le C3 au C4, est une liaison qu'il est possible de construire grâce à une réaction que nous connaissons, $CH_3CH_2CH_2MgBr$ + CH_3CH_2CHO. Dans le cas présent, une seule réaction suffit pour réaliser la connexion ; parfois, plusieurs étapes s'avèrent indispensables.

Pourquoi ne pas choisir l'autre déconnexion possible, à savoir celle qui casse la liaison C–C entre C4 et C5 ? Dans l'exemple présenté, cette stratégie est parfaitement plausible et impliquerait comme réactifs du butanal et du bromure d'éthylmagnésium. En général, cependant, les déconnexions rétrosynthétiques sont envisagées de manière à obtenir des fragments moléculaires qui, idéalement, doivent comporter un nombre quasi identique de carbones. Voilà pourquoi la première analyse était la meilleure.

Déconnexion rétrosynthétique de l'hexan-3-ol au niveau de C4–C5



Comme autres rétrosynthèses de l'hexan-3-ol – quoique moins valables –, citons les deux possibilités suivantes :



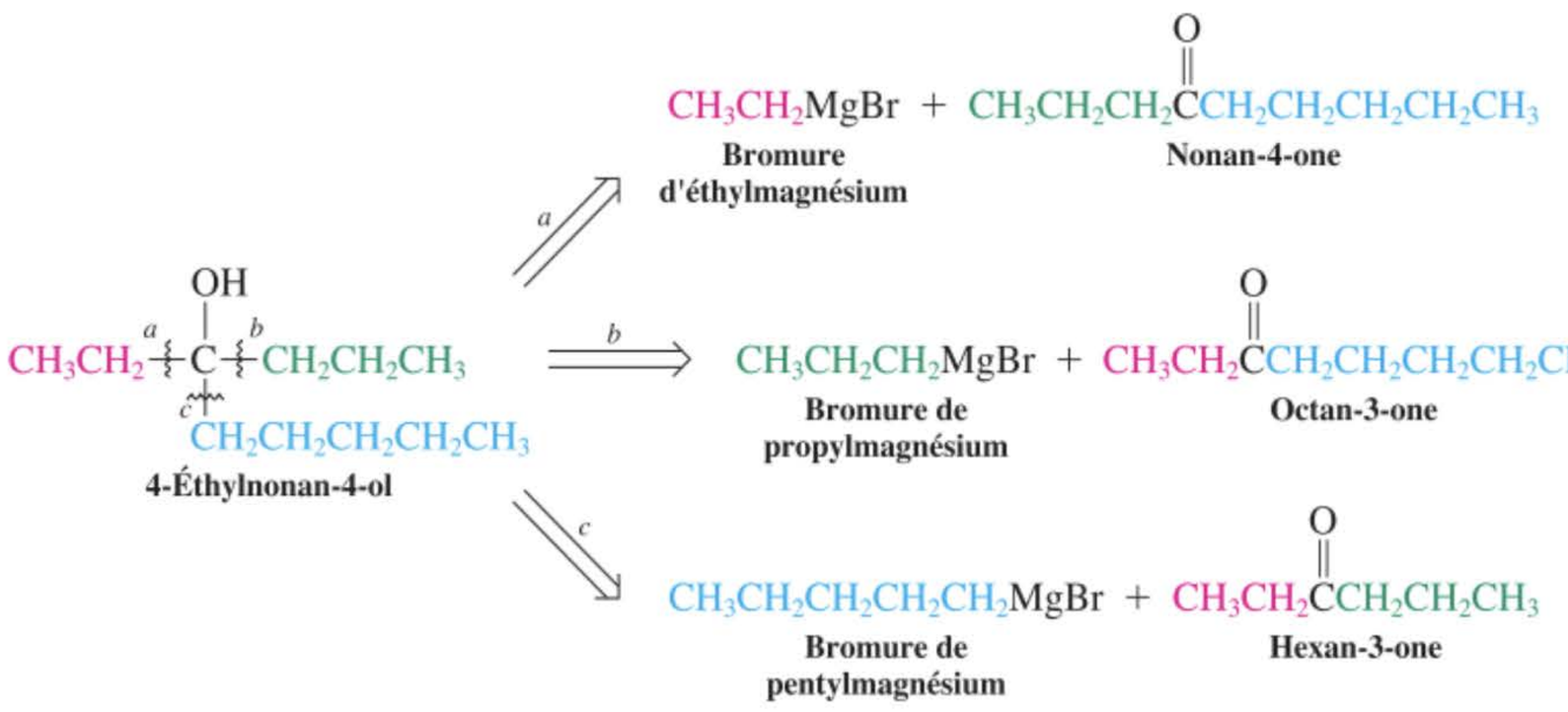
* Conçue pour la première fois par le professeur Elias J. Corey, né en 1928, Université Harvard, prix Nobel de chimie 1990.

Elles ne sont pas aussi intéressantes que la première parce qu'elles ne *simplifient* pas la structure de la molécule-cible ; aucune liaison carbone–carbone n'est « rompue ».

L'analyse rétrosynthétique comme aide dans la conception de la synthèse des alcools

Appliquons l'analyse rétrosynthétique à la construction d'un alcool tertiaire, par exemple le 4-éthylnonan-4-ol. À cause de leur encombrement stérique et de leur nature hydrophobe, cet alcool ainsi que ses homologues supérieurs ont des applications industrielles importantes en tant que cosolvants ou additifs dans certains procédés de polymérisation (paragraphe 12.14). Pour chaque procédé envisagé, il y aura deux facteurs à prendre en considération. Tout d'abord, on identifie toutes les déconnexions possibles d'un point de vue stratégique, en « rompant » toutes les liaisons qui peuvent être formées par des réactions connues. Ensuite, on évalue les avantages relatifs de ces déconnexions, en cherchant celle qui simplifie au mieux la structure-cible. Dans le cas du 4-éthylnonan-4-ol, les liaisons stratégiques sont celles qui se trouvent aux alentours du groupe fonctionnel. Trois déconnexions sont possibles, qui mènent à des précurseurs plus simples. La voie *a* détache le groupe éthyle attaché au C4, ce qui permet de suggérer pour la synthèse de cet alcool, l'emploi de bromure d'éthylmagnésium et de nonan-4-one. La scission *b* est une autre possibilité aboutissant à un réactif de Grignard propylé et à l'octan-3-one en guise de précurseurs. Enfin, la déconnexion en *c* laisse entrevoir une troisième voie de synthèse impliquant l'ajout de bromure de pentylmagnésium à de l'hexan-3-one.

Analyse rétrosynthétique partielle de la synthèse du 4-éthylnonan-4-ol

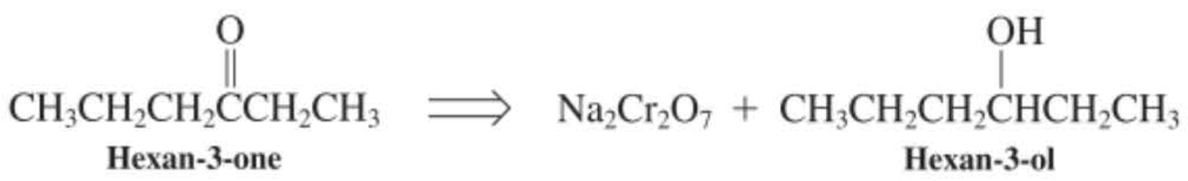


De la comparaison de ces trois possibilités, il ressort que la voie *c* est la meilleure : les coréactifs nécessaires contiennent à peu près le même nombre d'atomes de carbone, en l'occurrence cinq et six carbones ; ainsi donc, c'est cette déconnexion qui simplifie au mieux la structure de l'alcool ciblé.

Exercice 8-19

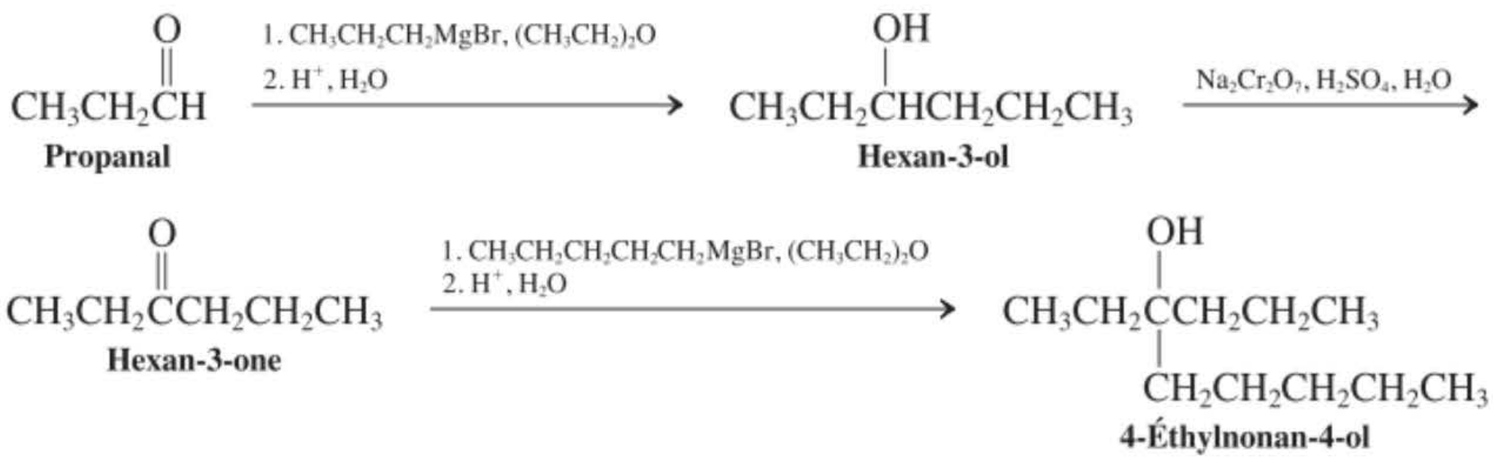
Présenter une analyse rétrosynthétique du 4-éthylnonan-4-ol, en réalisant une déconnexion au niveau de la liaison carbone–*oxygène*. Ceci aboutit-il à une voie de synthèse efficiente ? Expliquer.

Revenons à la déconnexion correspondant à la voie *c*. Peut-on poursuivre la simplification de l'un ou de l'autre coréactif de manière à obtenir un substrat plus accessible ? Bien sûr. On se rappellera par exemple (paragraphe 8.6) que les cétones s'obtiennent à la suite de l'oxydation des alcools secondaires par des réactifs contenant du Cr(VI). Ainsi, on peut envisager la préparation de l'hexan-3-one à partir de l'alcool correspondant, l'hexan-3-ol.



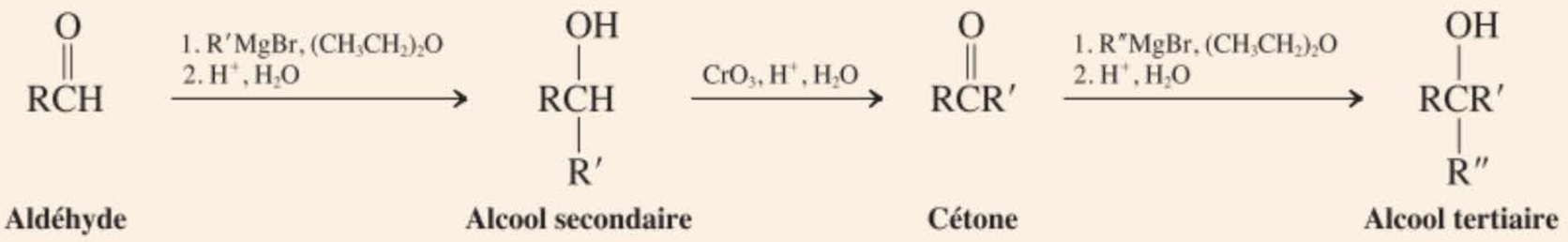
Et comme nous avons auparavant pris connaissance d'une déconnexion efficace de cet alcool en deux fragments tricarbonés, nous sommes à présent à même de concevoir notre schéma de synthèse complet :

Synthèse du 4-éthylnonan-4-ol



Cet exemple est l'illustration d'un procédé séquentiel tout à fait classique pour obtenir des alcools complexes de manière efficace ; primo, addition d'un Grignard ou d'un organolithien à un aldéhyde, ce qui fournit un alcool secondaire, lequel est ensuite oxydé en une cétone ; et enfin, addition d'un autre réactif organométallique de manière à obtenir l'alcool tertiaire attendu.

Utilité de l'oxydation des alcools en synthèse



Exercice 8-20

Mise en pratique des concepts : la rétrosynthèse ou comment travailler à rebours

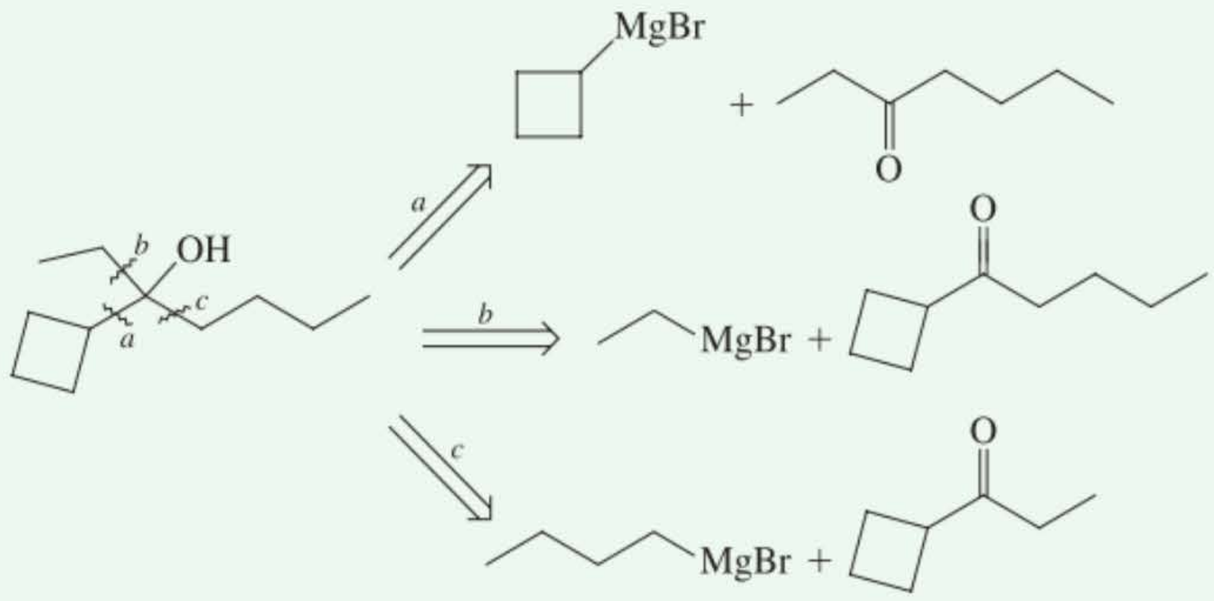
Présenter une analyse rétrosynthétique du 3-cyclobutylheptan-3-ol à partir de substrats contenant au maximum quatre carbones.

Stratégie

On fait intervenir les étapes relevant de l'analyse rétrosynthétique : identifier toutes les déconnexions stratégiques possibles, puis évaluer les mérites relatifs de celles-ci. Dans le cas présent, notre évaluation doit tenir compte de la restriction imposée, à savoir que les substrats de départ ne peuvent pas contenir plus de quatre carbones.

Solution

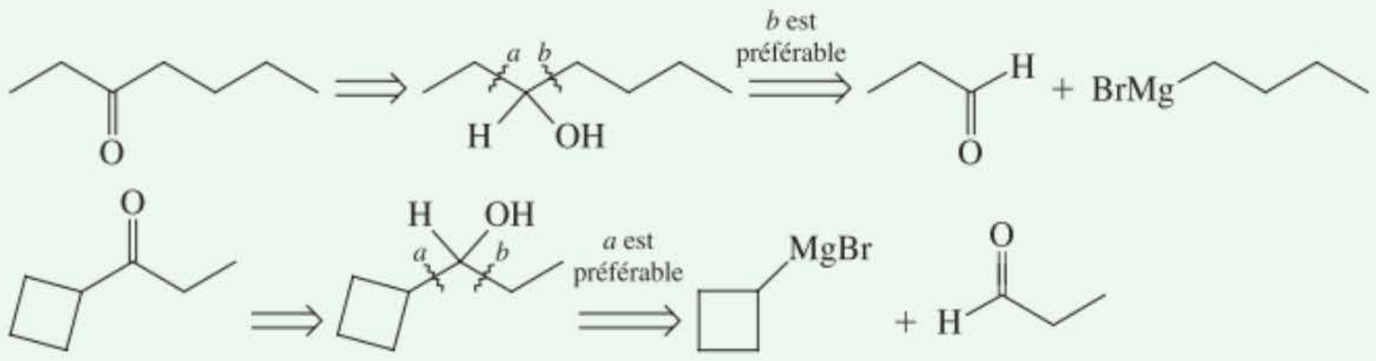
• Il est possible, en appliquant ce que nous avons appris jusqu'ici, de concevoir trois voies rétrosynthétiques : *a*, *b* et *c*.



• Chacune de ces voies se traduit par une fragmentation de la cible en entités plus petites, mais aucune d'entre elles ne fournit de substrats de la taille stipulée : quatre carbones au maximum. Ainsi,

les cétones proposées contiennent, respectivement, sept ou neuf atomes de carbone. Il est donc indispensable de concevoir une synthèse indépendante de celles-ci à partir de molécules encore plus petites.

• Étant donné que la cétone issue de la voie *b* contient manifestement trop de carbones pour pouvoir être assemblée directement à partir de deux substrats à quatre carbones, ce sont les déconnexions *a* et *c* qui seront retenues pour poursuivre notre analyse. Dans les deux cas, nous devons préalablement extrapoler la rétrosynthèse un cran plus loin, c'est-à-dire jusqu'au stade des alcools respectifs (que l'on sait comment oxyder, paragraphe 8.6). Les structures de ces alcools peuvent ensuite être soumises à de nouvelles déconnexions virtuelles C–C (comme l'indiquent les lignes ondulées) :



Dans les deux cas, seule l'une de ces déconnexions aboutit à des fragments à trois et quatre carbones, comme stipulé.

• La présente analyse laisse entrevoir deux solutions parfaitement plausibles pour notre problème : une qui introduit précocement le fragment cyclobutyle et une autre qui fait de même plus tardivement. Y a-t-il une option qui doive être préférée à l'autre ? On serait tenté de répondre oui, en l'occurrence en choisissant la deuxième option. Le cycle tendu est assez sensible, de sorte qu'il peut donner lieu à des réactions secondaires. De ce fait, il est plus avantageux de l'introduire sur le tard dans le schéma de synthèse.

Exercice 8-21

Essayez par vous-même

Montrer comment on pourrait concevoir la préparation du 2-méthylpropan-2-ol à partir de méthane comme seul réactif organique de départ.

Traquenards dans les plans de synthèse et solutions possibles

Il faut garder à l'esprit diverses considérations lorsqu'on pratique la chimie de synthèse, afin d'éviter de planifier des schémas menant à la molécule voulue sans succès ou avec de faibles rendements.

Il faut tout d'abord *essayer de rendre minimal le nombre total des étapes nécessaires pour transformer le réactif mis en œuvre en le produit désiré.*

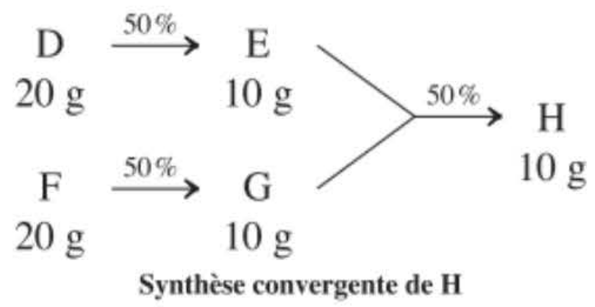
Ce point est si important que dans certains cas, une étape à faible rendement vaut la peine d'être choisie si celle-ci permet de raccourcir de manière appréciable la séquence de la synthèse. Par exemple (en supposant que tous les réactifs de départ coûtent des sommes comparables), une synthèse comprenant sept étapes dont chacune est caractérisée par un rendement de 85 % est moins productive qu'une synthèse à quatre étapes dont trois donnent des rendements de 95 % et une de 45 %. L'efficacité globale de la première séquence est de $(0{,}85 \times 0{,}85 \times 0{,}85 \times 0{,}85 \times 0{,}85 \times 0{,}85 \times 0{,}85) \times 100 = 32\,\%$, tandis que dans le cas de la deuxième synthèse, qui en outre est plus courte de trois étapes, on obtiendra un rendement global de $(0{,}95 \times 0{,}95 \times 0{,}95 \times 0{,}45) \times 100 = 39\,\%$.

Dans ces exemples, toutes les étapes se suivent, et on parle alors de **synthèse linéaire.** En général, il est préférable d'approcher les cibles complexes via deux ou plus de deux voies concurrentes, pour autant que le nombre global d'étapes reste le même ; une telle stratégie est ce qu'on appelle la **synthèse convergente**. Bien qu'un simple calcul du rendement global ne soit pas possible dans le cas des stratégies par convergence, il est aisé de se convaincre de la plus grande efficience de telles méthodes en comparant les *quantités* réelles des réactifs qui sont requis par les deux approches pour synthétiser une même quantité de produit. Dans l'exemple suivant, 10 g d'un produit H ont été préparés, d'une part, selon une séquence linéaire en trois étapes (chacune avec 50 % de rdt.), A → B → C → H et, d'autre part, selon une séquence convergente via D → E et F → G aboutissant à H. Si on suppose

(pour des raisons de simplicité) que les masses molaires moléculaires de ces composés sont toutes pareilles, la première préparation met en jeu 80 g tandis que la seconde n'exige que 40 g (au total) de réactifs à mettre en œuvre.



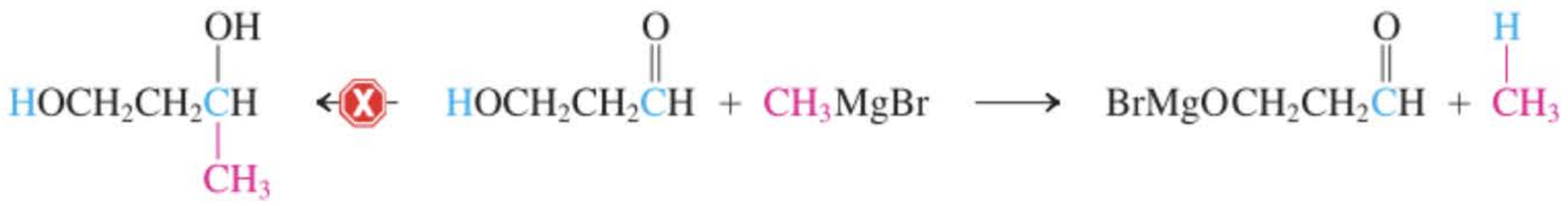
Synthèse linéaire de H



Synthèse convergente de H

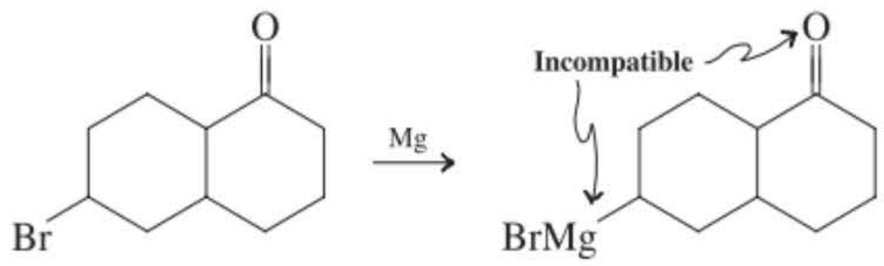
En second lieu, il faut *veiller à ne pas employer des réactifs dont les molécules présentent des groupes fonctionnels pouvant interférer avec la réaction désirée.*

Par exemple, si on traite un aldéhyde hydroxylé par un réactif de Grignard, il se produit une réaction acide–base qui détruit ledit réactif et on n'assiste pas à la formation d'une liaison carbone–carbone.



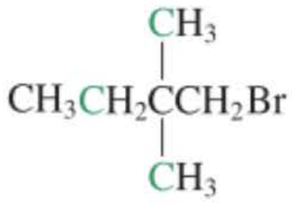
Il est possible de remédier à ce problème en ajoutant deux équivalents du réactif de Grignard, *l'un* pour neutraliser l'hydrogène acide comme on l'a montré et *le second* pour réaliser l'addition souhaitée au niveau du groupe carbonyle. Une autre solution à ce problème consiste à « protéger » la fonction hydroxyle sous forme d'éther. Nous rencontrerons ce genre de stratégie dans le paragraphe 9.8.

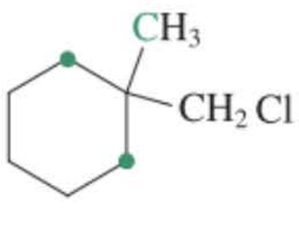
D'autre part, il est illusoire de préparer un réactif de Grignard à partir d'une bromocétone. Un tel réactif est instable et se décomposera, dès sa formation, en réagissant avec son propre groupe carbonyle (dans la même molécule ou d'une autre molécule). Nous verrons dans le paragraphe 17.8 comment il est possible de protéger une fonction carbonyle.

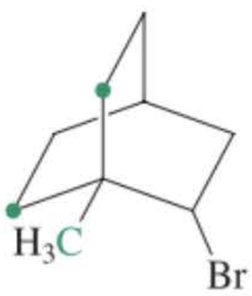


Troisièmement, il est important de *prendre en considération toutes les contraintes, qu'elles soient relatives au mécanisme ou à la structure, qui pourraient affecter les réactions que l'on désire exécuter.*

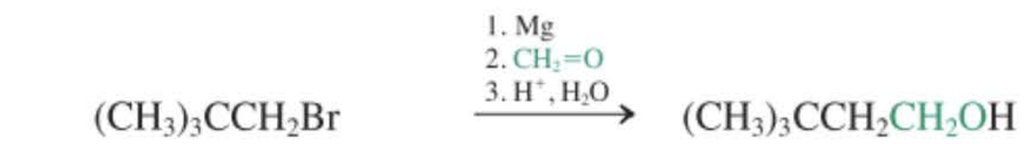
Exemples d'halogénoalcanes 2,2-disubstitués encombrés





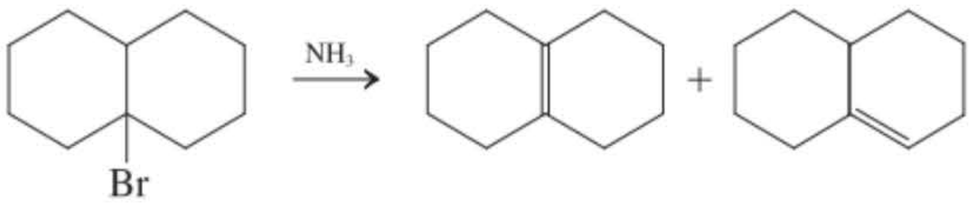


Ainsi, les bromations radicalaires sont plus sélectives que les chlorations. Il faut aussi garder à l'esprit les limitations que certaines structures apportent lors des réactions nucléophiles et ne pas oublier l'inertie des 2,2-diméthyl-1-halogénopropanes. Bien que ce soit parfois difficile à reconnaître, nombre d'halogénoalcanes ont des structures encombrées de la sorte et sont, de ce fait, également inertes. Par contre, de tels systèmes se laissent transformer en réactifs organométalliques et peuvent, de cette manière, être davantage fonctionnalisés. Par exemple, lorsque le réactif de Grignard provenant du 1-bromo-2,2-diméthylpropane est traité par du formaldéhyde, on aboutit à l'alcool correspondant.



1-Bromo-2,2-diméthylpropane **3,3-Diméthylbutan-1-ol**

Les halogénoalcanes tertiaires, lorsqu'ils font partie d'un canevas plus complexe, sont également parfois difficiles à reconnaître. On se rappellera que les halogénures tertiaires ne subissent pas de réactions S_N2 mais bien des éliminations en présence de bases.



La finesse des connaissances en synthèse, comme dans bien d'autres aspects de la chimie organique, se développe surtout par la pratique. La planification de la synthèse des molécules complexes vous oblige à revoir les réactions et les mécanismes qui ont été décrits dans les paragraphes précédents. Les connaissances ainsi acquises peuvent alors être mises à profit pour résoudre les problèmes qui se posent lors des synthèses.

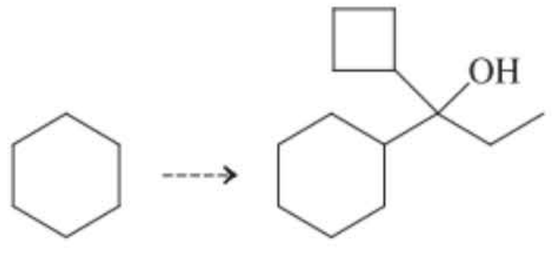
OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Où en sommes-nous à présent et vers où allons-nous nous diriger à partir d'ici ? Dans ce chapitre 8, nous avons entamé la présentation d'une deuxième classe fonctionnelle importante à côté des halogénoalcanes, en l'occurrence les alcools. Nous nous sommes servi des halogénoalcanes pour introduire deux mécanismes fondamentaux : les réactions radicalaires (en vue de synthétiser des halogénoalcanes, chapitre 3), ainsi que les réactions ioniques (en vue de montrer la réactivité de ces halogénoalcanes, lors de substitutions ou d'éliminations, chapitres 6 et 7). À côté de cela, nous avons choisi les alcools pour introduire de nouvelles réactions : des oxydations, des réductions, ainsi que des additions d'organométalliques à des aldéhydes ou à des cétones. Cette discussion nous a permis d'aborder le concept de la planification des synthèses. Pour ce faire, il faut partir du produit ciblé et travailler à l'envers (analyse rétrosynthétique) afin de déterminer quels réactifs et quelles sortes de conditions opératoires sont nécessaires pour obtenir ledit produit. En avançant dans la matière, c'est-à-dire lors de l'étude de nouvelles familles de composés chimiques, nous nous efforcerons de revenir régulièrement aux stratégies de synthèse. Ce sera là un moyen de classer ces informations et de voir comment elles s'appliquent. Dans ce chapitre-ci et le suivant, nous avons adopté la canevas qui sera adopté chaque fois qu'il s'agira de nouveaux groupes fonctionnels : (a) leur nomenclature ; (b) la description de leur structure et de leurs propriétés générales ; (c) la manière de les synthétiser et (d) les types de réaction auxquelles ces fonctions se prêtent et les diverses façons de mettre ces réactions à profit.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

8.22. Les alcools tertiaires sont des additifs importants dans certains procédés industriels faisant intervenir, en guise de catalyseurs, des composés métalliques qui sont des acides au sens de Lewis (paragraphe 2.2). L'alcool fournit au métal un environnement hydrophobe et qui le protège du point de vue stérique (voir figure 8.3 ; voir aussi l'encadré 8.1). Ceci assure au catalyseur une bonne solubilité dans les solvants organiques, une durée de vie plus longue ainsi qu'une meilleure sélectivité vis-à-vis de l'activation des substrats. La préparation de ces alcools tertiaires est tout à fait dans la lignée des principes de synthèse qui ont été décrits dans le paragraphe 8.9.

En partant du cyclohexane et en se servant de toutes autres entités contenant quatre carbones au maximum avec n'importe quels réactifs jugés nécessaires, formuler un plan de synthèse de l'alcool tertiaire A.

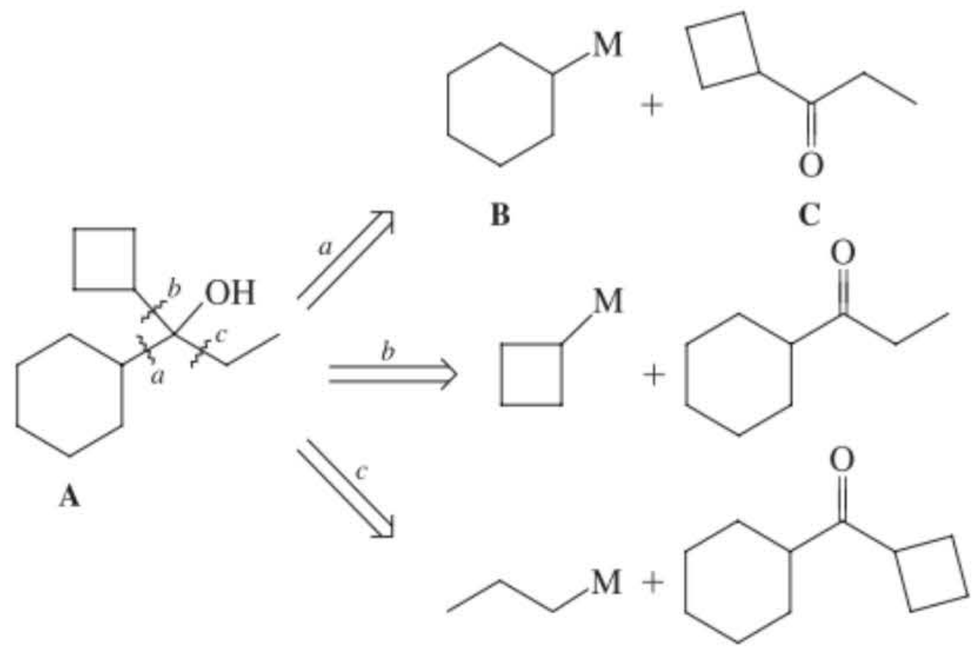


A

SOLUTION

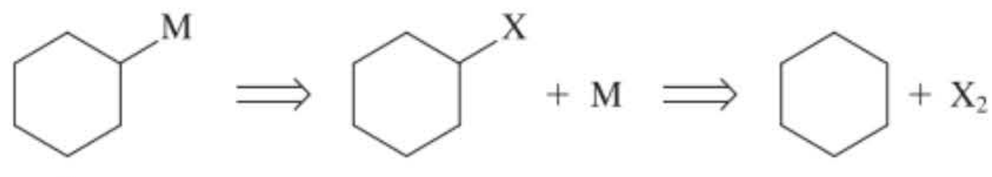
Avant d'envisager une approche par essais-erreurs menée au hasard en vue de résoudre ce problème, il est préférable de faire un inventaire de ce dont on dispose. Il faut partir du cyclohexane et on constate que ce cycle se présente sous la forme d'un substituant dans l'alcool tertiaire A. D'autre part, le produit laisse entrevoir un total de sept carbones surnuméraires, de sorte que le plan de synthèse impliquera la suture de

plus petits fragments supplémentaires puisqu'on ne peut pas faire intervenir des composés qui contiennent plus de quatre carbones. Enfin, la cible A est un alcool tertiaire, ce qui permet d'y adapter l'analyse rétrosynthétique qui a été présentée dans le paragraphe 8.9 (M = métal) :

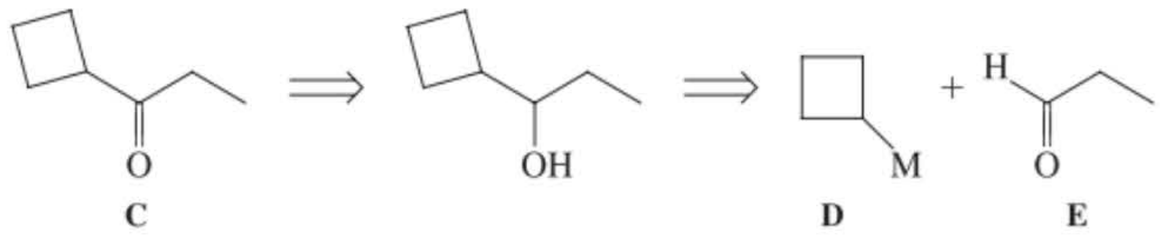


L'approche *a* est manifestement la méthode de choix parce qu'elle scinde l'alcool tertiaire A en fragments B et C de tailles comparables.

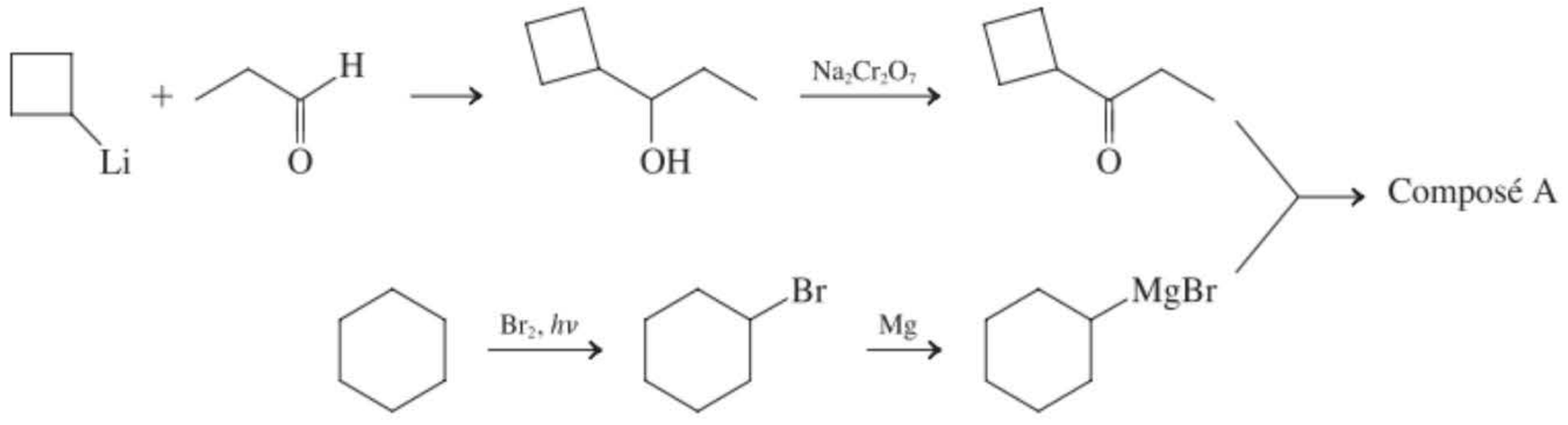
Ayant choisi la voie *a* comme étant la manière la plus adéquate de trouver les précurseurs directs de A, il nous faut reculer davantage en arrière : quels pourraient bien être les précurseurs appropriés de B et de C ? En ce qui concerne B, il est aisé d'en imaginer la rétrosynthèse à partir de l'hydrocarbure dont il faut partir, en l'occurrence le cyclohexane. Le précurseur du composé organométallique B doit être un halogénocyclohexane, lequel peut, à son tour, être obtenu par halogénation radicalaire du cyclohexane :



La cétone C doit être fragmentée en deux composés plus petits : la meilleure scission devrait être une combinaison de « quatre + trois » carbones. C'est la solution qui fournit des fragments de tailles comparables et ceci suggère de faire intervenir un intermédiaire de type cyclobutyle. Étant donné que la seule déconnexion C–C que nous connaissons à ce stade est celle relative aux alcools, la première étape rétrosynthétique à partir de C est son précurseur, à savoir l'alcool (plus un oxydant à base de chrome). Une rétrosynthèse plus poussée donne accès aux entités adéquates à mettre en œuvre, soit D et E.



Il est à présent possible d'écrire le plan détaillé de la synthèse, dans le sens de la production de la molécule voulue, au départ du cyclohexane et des cosubstrats D et E :



Remarque finale : dans cet exercice de synthèse ainsi que dans les autres à venir, l'analyse rétrosynthétique exige que vous maîtrisiez toutes les réactions non seulement dans le sens constructif (c.-à-d., substrat + réactif → produit) mais également dans le sens inverse (c.-à-d., produit ← substrat + réactif). Ces deux points de vue soulèvent deux questions différentes. La première : quels sont les produits qu'il m'est possible d'obtenir à partir du substrat en présence de tous les réactifs que je connais ? La deuxième question : quels sont les substrats concevables qui, avec les réactifs appropriés, aboutiront au produit voulu ? Les deux

types de résumés schématiques des réactions que vous verrez à la fin de ce chapitre et des suivants mettent l'accent sur ces aspects.

8.23. Dans ce chapitre, il a été question de réactions redox concernant l'interconversion des alcools avec des aldéhydes et des cétones. Les réactifs employés étaient Cr(VI) (sous forme de chromates, par exemple $Na_2Cr_2O_7$) et H^- (sous forme de $NaBH_4$ et de $LiAlH_4$). Les chimistes organiciens ne se préoccupent en général jamais du devenir de ces réactifs inorganiques, étant donné qu'ils sont éliminés en fin de synthèse. Quoi qu'il en soit, en vue de comptabiliser exactement les transferts électroniques (et de concevoir un mode opératoire stœchiométriquement correct), il est indispensable d'écrire des équations correctement équilibrées. De la sorte, il est possible de calculer combien de moles de réactifs doivent être engagées pour réaliser la réaction et combien de moles de produit sont censées être obtenues. Vous avez tous déjà certainement été confrontés au problème de l'équilibrage des équations chimiques dans vos cours introductifs mais, en principe, uniquement dans des échanges redox entre des métaux. Essayer de trouver les coefficients stœchiométriques relatifs à l'oxydation suivante d'un alcool primaire en aldéhyde.

$$RCH_2OH + H_2SO_4 + Na_2Cr_2O_7 \longrightarrow \underset{\displaystyle \underset{\displaystyle \|}{O}}{RCH} + Cr_2(SO_4)_3 + Na_2SO_4 + H_2O$$

SOLUTION

Le mieux est de considérer cette transformation comme étant deux réactions séparées qui se déroulent en même temps : (1) l'oxydation de l'alcool et (2) la réduction de l'espèce à base de Cr(VI) en Cr(III). Ces deux phénomènes sont appelés des **demi-réactions**. Dans l'eau, qui est le solvant habituel pour ce genre de processus redox, on ajuste les coefficients

a. en présentant tous les atomes d'hydrogène consommés ou produits sous forme de H_3O^+ (ou, plus simplement, sous forme de H^+).
b. en présentant tous les atomes d'oxygène consommés ou produits sous forme de H_2O (si le milieu est acide) ou de ^-OH (si le milieu est basique).
c. en ajoutant un nombre adéquat d'électrons du côté qui présente une déficience en charges négatives.

Essayons d'appliquer ces règles à l'équation (1), qui peut être assimilée à l'enlèvement de deux hydrogènes à l'alcool. Ces hydrogènes sont représentés sous forme de protons à placer du côté du produit (règle a), puis l'ajout de deux électrons assurera la balance des charges (règle c) :

$$RCH_2OH \longrightarrow \underset{\displaystyle \underset{\displaystyle \|}{O}}{RCH} + 2\,H^+ + 2\,e \qquad (1)$$

En ce qui concerne la demi-réaction propre au chrome, on sait que $Cr_2O_7^{2-}$ se retrouve sous forme de deux ions Cr^{3+} :

$$Cr_2O_7^{2-} \longrightarrow 2\ Cr^{3+}$$

On constate que sept atomes d'oxygène doivent apparaître du côté droit et la règle (b) oblige ensuite à les placer sous forme de sept molécules de H_2O :

$$Cr_2O_7^{2-} \longrightarrow 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O$$

Cet ajout oblige à son tour de présenter 14 hydrogènes du côté gauche, soit sous forme de 14 H^+ selon la règle (a) :

$$14\ H^+ + Cr_2O_7^{2-} \longrightarrow 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O$$

Mais les charges sont-elles ainsi balancées ? Non, et la règle (c) nous invite à ajouter six électrons du côté gauche, ce qui fournit l'équation correctement équilibrée (2) :

$$14\ H^+ + Cr_2O_7^{2-} + 6\ e \longrightarrow 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O \qquad (2)$$

En examinant les deux demi-réactions, il appert que, comme telle, l'équation (1) génère 2 *e* (il s'agit d'une oxydation, paragraphe 8.6), alors que (2) consomme 6 *e* (il s'agit d'une réduction, paragraphe 8.6). Étant donné qu'une équation chimique ne peut jamais présenter des électrons, il faut s'arranger pour que les électrons consommés soient en nombre égal à ceux qui sont produits. Ceci revient tout simplement, dans le cas présent, à multiplier (1) par trois :

$$3\,RCH_2OH \longrightarrow 3\,\underset{\displaystyle \underset{\displaystyle \|}{O}}{RCH} + 6\,H^+ + 6\,e \qquad (3)$$

Les deux demi-réactions ainsi équilibrées sont enfin additionnées membre à membre, c'est-à-dire que (3) + (2), où les électrons se simplifient, devient l'équation (4) :

$$3\ RCH_2OH \longrightarrow 3\ R\overset{\overset{O}{\|}}{C}H + 6\ H^+ + 6\ e \qquad (3)$$

$$14\ H^+ + Cr_2O_7^{2-} + 6\ e \longrightarrow 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O \qquad (2)$$

$$3\ RCH_2OH + 14\ H^+ + Cr_2O_7^{2-} \longrightarrow 3\ R\overset{\overset{O}{\|}}{C}H + 6\ H^+ + 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O \qquad (4)$$

Dans cette formulation, (4) contient des H^+ des deux côtés. Il reste à les simplifier, c'est-à-dire à ne laisser que les H^+ excédentaires, comme on le voit dans (5) :

$$3\ RCH_2OH + 8\ H^+ + Cr_2O_7^{2-} \longrightarrow 3\ R\overset{\overset{O}{\|}}{C}H + 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O \qquad (5)$$

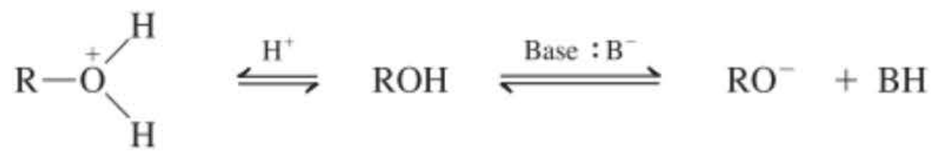
Enfin, on complète l'équation ionique en y ajoutant les contre-ions (ou ions spectateurs), ce qui fait apparaître l'équation moléculaire globale (6) :

$$3\ RCH_2OH + 4\ H_2SO_4 + Na_2Cr_2O_7 \longrightarrow 3\ R\overset{\overset{O}{\|}}{C}H + Cr_2(SO_4)_3 + Na_2SO_4 + 7\ H_2O \qquad (6)$$

Cette équation, stœchiométriquement correcte, montre clairement pourquoi la réaction doit être exécutée en milieu acide, puisqu'il y a consommation de H_2SO_4. Elle laisse aussi entrevoir à quel point le dichromate est oxydant : une mole suffit pour effectuer l'oxydation de trois moles d'alcool.

Nouvelles réactions

1. Propriétés acido-basiques des alcools (paragraphe 8.3)

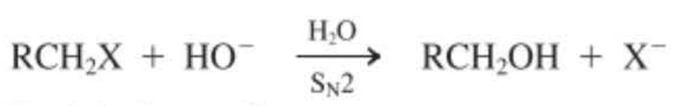


Ion alkyloxonium **Alcool** **Alkoxyde**

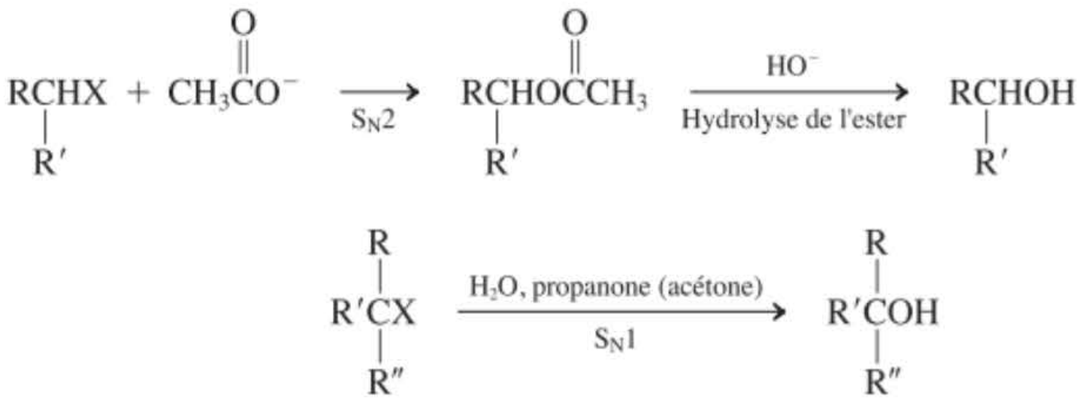
Acidité : RO–H ≈ HO–H > H_2N–H > H_3C–H
Basicité : RO^- ≈ HO^- < H_2N^- < H_3C^-

Préparation des alcools au laboratoire

2. Substitution nucléophile des halogènes et autres groupes sortants par l'ion hydroxyde (paragraphe 8.5)

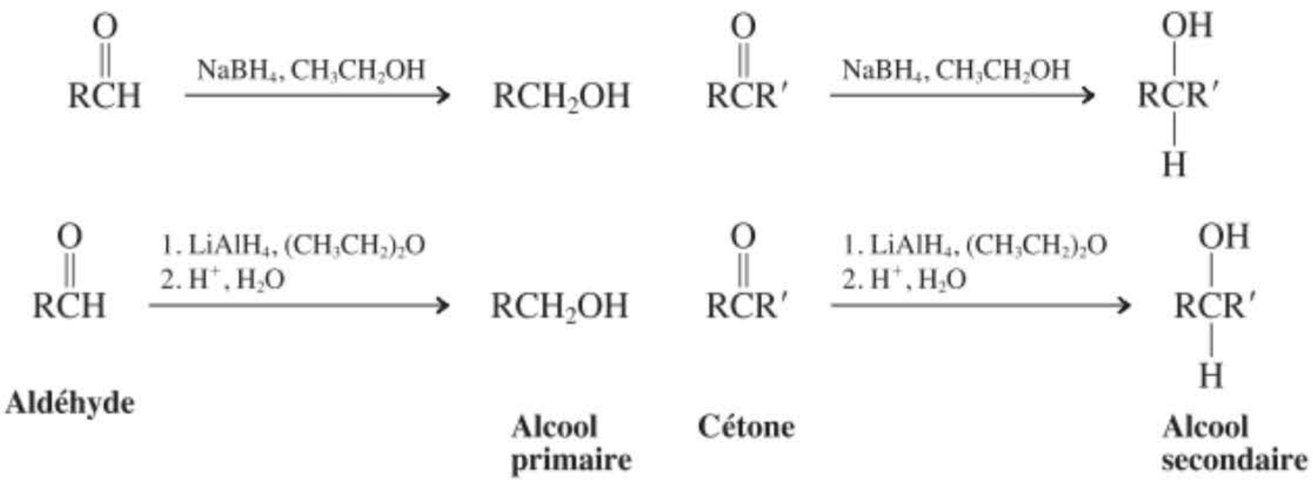


X = halogénure, sulfonate
Primaire, secondaire (si tertiaire, il y a élimination)



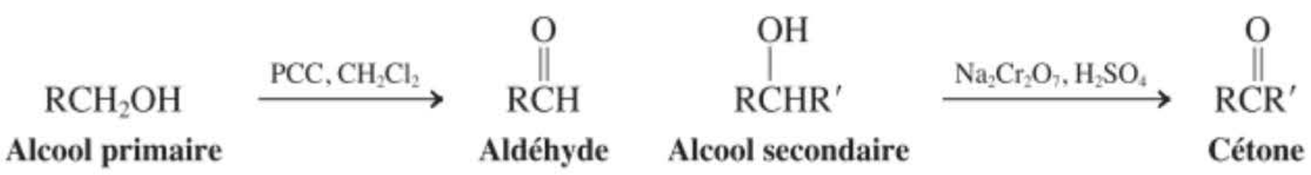
Meilleure méthode lorsque le substrat est tertiaire

3. Réduction des aldéhydes et des cétones à l'aide d'hydrures (paragraphe 8.6)



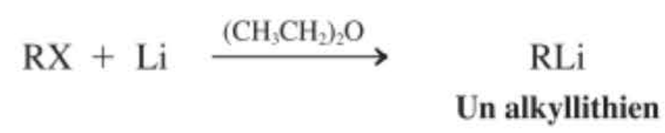
Oxydation des alcools

4. Réactifs à base de chrome (paragraphe 8.6)



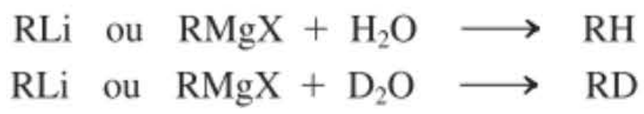
Réactifs organométalliques

5. Réaction de métaux avec des halogénoalcanes (paragraphe 8.7)

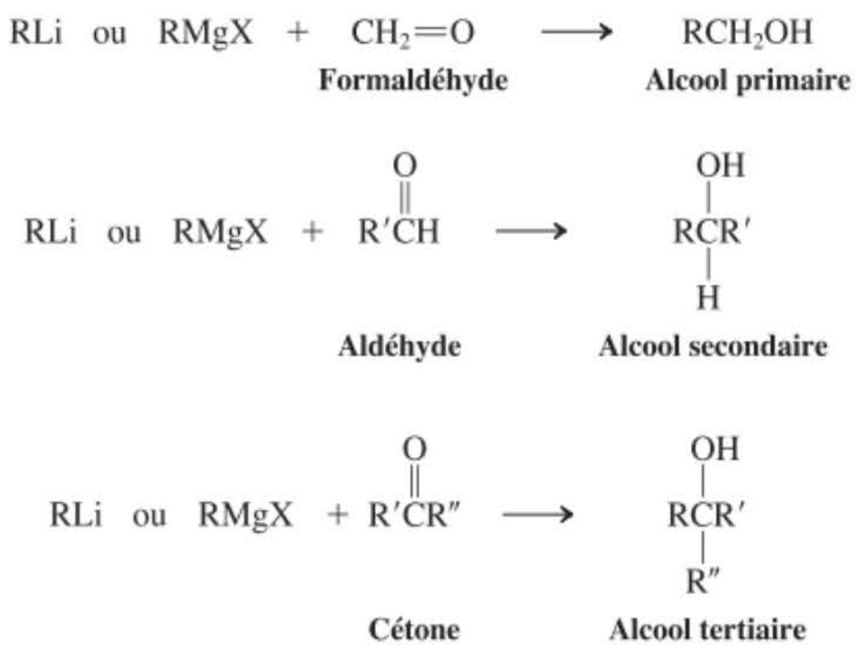


R ne peut contenir de groupes acides tels que O–H, ni de groupes électrophiles tels que C=O.

6. Hydrolyse (paragraphe 8.7)

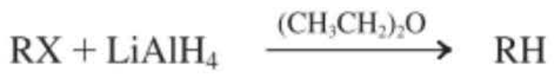


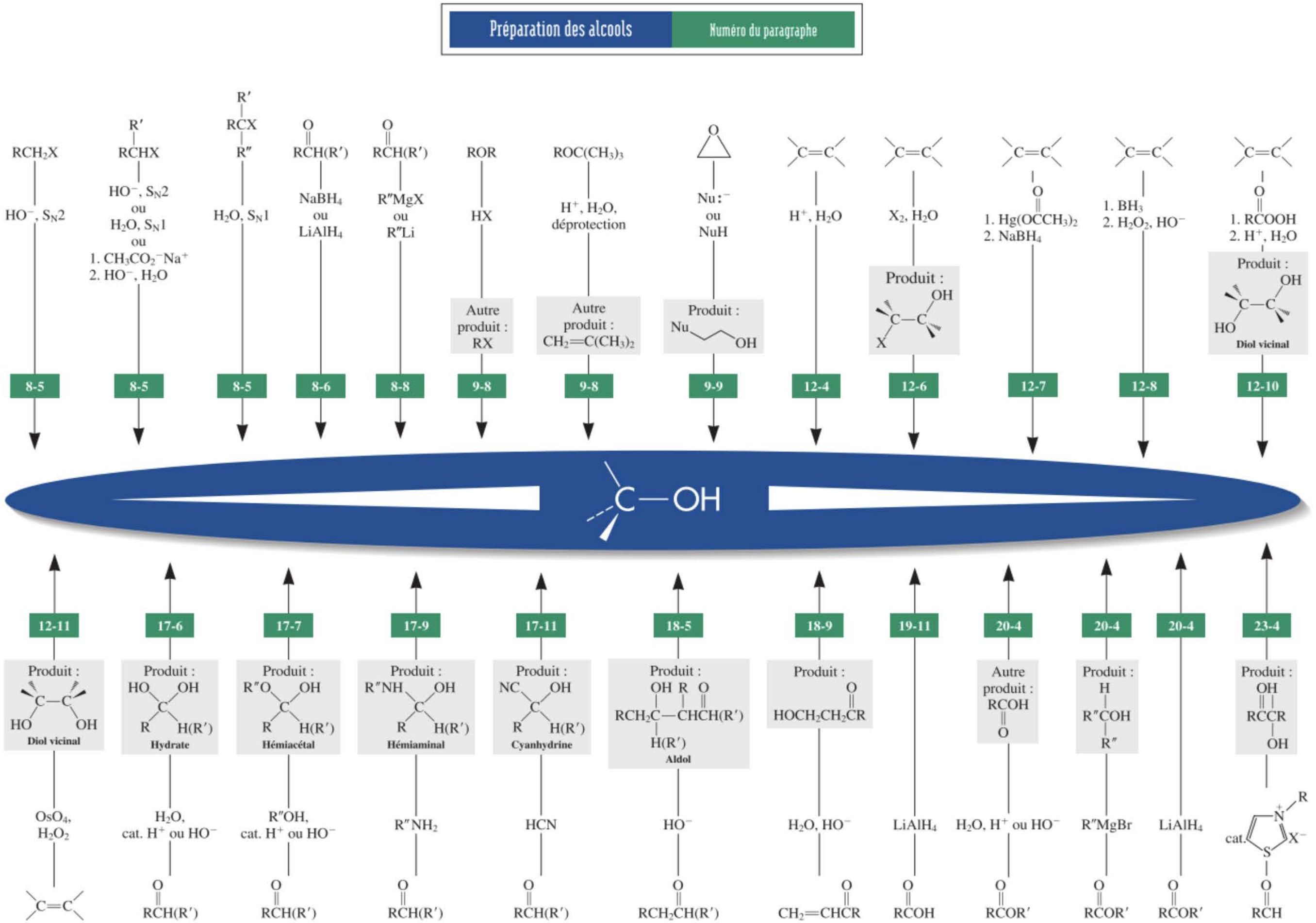
7. Addition des composés organométalliques aux aldéhydes et aux cétones (paragraphe 8.8)

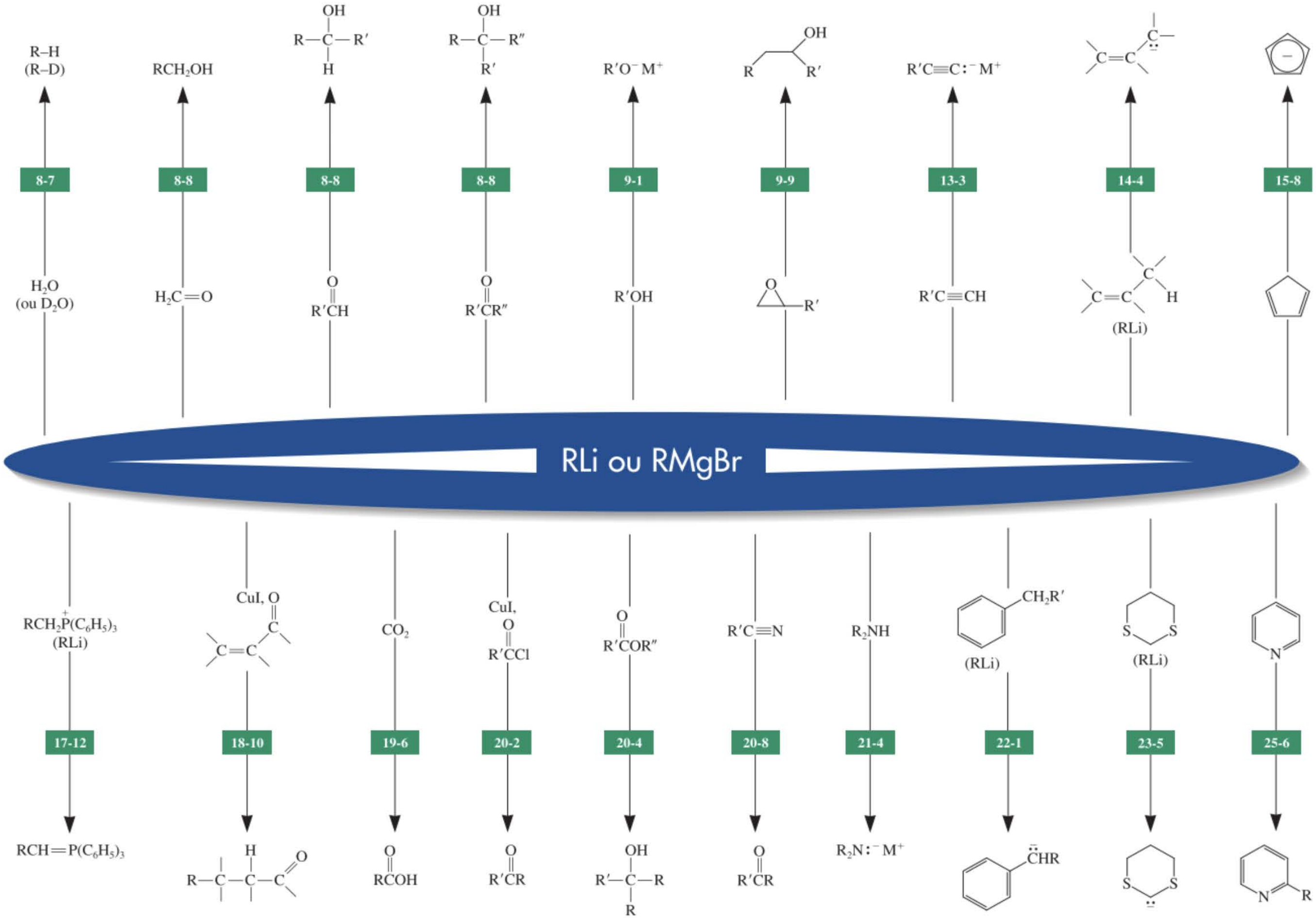


L'aldéhyde ou la cétone ne peut contenir d'autres groupes qui réagissent avec les réactifs organométalliques tels que des groupes O–H ou C=O.

8. Les alcanes à partir des halogénoalcanes et d'hydrure de lithium aluminium (paragraphe 8.7)




Préparation des alcools
Numéro du paragraphe
RCH2X
HO−, SN2
8-5
R′ RCHX
HO−, SN2 ou H2O, SN1 ou 1. CH3CO2−Na+ 2. HO−, H2O
8-5
R′ RCX R″
H2O, SN1
8-5
O RCH(R′)
NaBH4 ou LiAlH4
8-6
O RCH(R′)
R″MgX ou R″Li
8-8
ROR
HX
Autre produit : RX
9-8
ROC(CH3)3
H+, H2O, déprotection
Autre produit : CH2=C(CH3)2
9-8
O
Nu:− ou NuH
Produit : Nu OH
9-9
C=C
H+, H2O
12-4
C=C
X2, H2O
Produit : OH C X
12-6
C=C
O
1. Hg(OCCH3)2 2. NaBH4
12-7
C=C
1. BH3 2. H2O2, HO−
12-8
C=C
O
1. RCOOH 2. H+, H2O
Produit : OH C HO
Diol vicinal
12-10
C—OH
12-11
Produit : HO OH
Diol vicinal
OsO4, H2O2
C=C
17-6
Produit : HO OH R H(R′)
Hydrate
H2O, cat. H+ ou HO−
O RCH(R′)
17-7
Produit : R″O OH R H(R′)
Hémiacétal
R″OH, cat. H+ ou HO−
O RCH(R′)
17-9
Produit : R″NH OH R H(R′)
Hémiaminal
R″NH2
O RCH(R′)
17-11
Produit : NC OH R H(R′)
Cyanhydrine
HCN
O RCH(R′)
18-5
Produit : OH R O RCH2C—CHCH(R′) H(R′)
Aldol
HO−
O RCH2CH(R′)
18-9
Produit : O HOCH2CH2CR
H2O, HO−
O CH2=CHCR
19-11
LiAlH4
O RCOH
20-4
Autre produit : RCOH O
H2O, H+ ou HO−
O RCOR′
20-4
Produit : H R″COH R″
R″MgBr
O RCOR′
20-4
LiAlH4
O RCOR′
23-4
Produit : OH RCCR OH
R N+ cat. S X−
O RCH


R–H
(R–D)
RCH2OH
R—C(OH)(H)—R′
R—C(OH)(R′)—R″
R′O⁻ M⁺
R′C≡C:⁻ M⁺
8-7
8-8
8-8
8-8
9-1
9-9
13-3
14-4
15-8
H2O
(ou D2O)
H2C=O
R′CH=O
R′CR″=O
R′OH
R′C≡CH
(RLi)
RLi ou RMgBr
RCH2P(C6H5)3
(RLi)
CuI, O=C
CO2
CuI, O=CR′Cl
O=CR′COR″
R′C≡N
R2NH
CH2R′
(RLi)
(RLi)
17-12
18-10
19-6
20-2
20-4
20-8
21-4
22-1
23-5
25-6
RCH=P(C6H5)3
H—C(=O)—C—C
RCOH
R′CR=O
R′—C(OH)(R)—R
R′CR=O
R2N:⁻ M⁺
CHR
R

Concepts importants

1. Les alcools sont des **alcanols** dans la nomenclature IUPAC. La chaîne contenant le groupe fonctionnel donne à l'alcool son nom. Les substituants alkyle ou halogéno sont ajoutés sous forme de préfixes.

2. Tout comme l'eau, les alcools possèdent une liaison O–H qui est **polarisée** et courte. Le groupe hydroxyle est **hydrophile** et participe à des **liaisons hydrogène**. C'est pourquoi, les alcools sont caractérisés par des points d'ébullition anormalement élevés et accusent, dans bon nombre de cas, une solubilité appréciable dans l'eau. La partie alkylée de la molécule est **hydrophobe**.

3. À nouveau au même titre que l'eau, les alcools sont des **ampholytes :** ils sont à la fois des acides et des bases. Leur déprotonation complète en **alkoxyde** se réalise en présence de bases dont l'acide conjugué est considérablement plus faible que l'alcool. Leur protonation, par contre, aboutit à un **ion alkyloxonium.** En solution, l'ordre d'acidité est alcool primaire > alcool secondaire > alcool tertiaire. Les substituants électroattracteurs exaltent l'acidité (et diminuent la basicité).

4. La conversion du caractère électrophile d'un groupe alkyle appartenant à un halogénoalcane, $C^{\delta+}$–$X^{\delta-}$, en son analogue nucléophile au sein d'un **composé organométallique,** $C^{\delta-}$–$M^{\delta+}$, est un exemple de **polarisation inverse.**

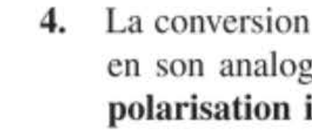
5. L'atome de carbone d'un **groupe carbonyle,** C═O, d'un aldéhyde ou d'une cétone est électrophile et est donc sensible à l'attaque par des nucléophiles, tels qu'un **hydrure** ou le groupe alkyle des composés organométalliques. À la suite d'un parachèvement aqueux, les produits résultant de telles réactions sont des alcools.

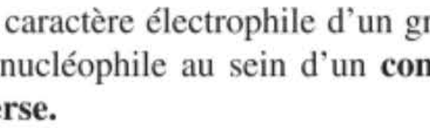
6. L'**oxydation** des alcools en aldéhydes et en cétones à l'aide de réactifs contenant du chrome(VI) ouvre la voie à d'importantes possibilités de synthèse basées sur des réactions subséquentes avec des réactifs organométalliques.

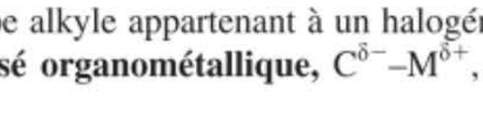
7. L'**analyse rétrosynthétique** aide à planifier la synthèse de molécules organiques complexes en identifiant les liaisons stratégiques qui devront être construites selon une séquence de réactions efficientes.

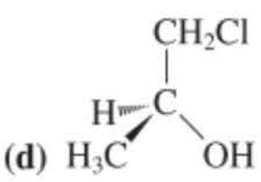
Problèmes

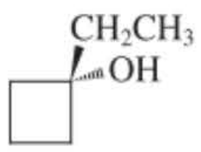
24. Nommer les alcools suivants selon le système de nomenclature IUPAC. Préciser la stéréochimie (si besoin est) et indiquer si les groupes hydroxyle sont primaires, secondaires ou tertiaires.

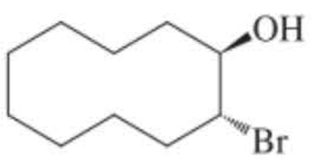
(a) 

(b) 

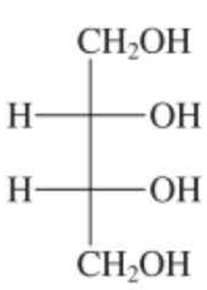
(c) 

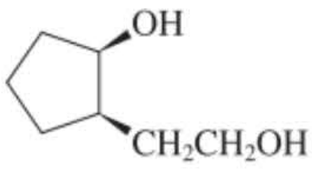
(d) 

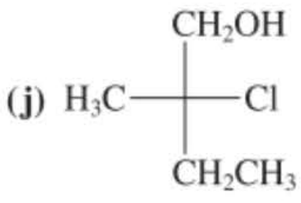
(e) 

(f) 

(g)

(h) 

(i) 

(j) 

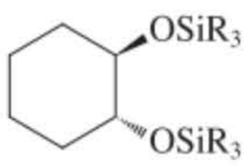
25. Écrire les structures des alcools suivants. **(a)** 2-(Triméthylsilyl)éthanol ; **(b)** 1-méthylcyclopropanol ; **(c)** 3-(1-méthyléthyl)hexan-2-ol ; **(d)** (*R*)-pentan-2-ol ; **(e)** 3,3-dibromocyclohexanol.

26. Pour chacun des groupes suivants, classer les composés selon l'ordre croissant de leurs points d'ébullition. **(a)** Cyclohexane, cyclohexanol, chlorocyclohexane ; **(b)** 2,3-diméthylpentan-2-ol, 2-méthylhexan-2-ol, heptan-2-ol.

27. Expliquer les solubilités relatives dans l'eau de chaque groupe de composés présentés ci-après. **(a)** Éthanol > chloroéthane > éthane ; **(b)** méthanol > éthanol > propan-1-ol.

28. Expliquer pourquoi l'éthane-1,2-diol existe bien plus volontiers dans la conformation *gauche* que ne le fait le 1,2-dichloroéthane. Doit-on s'attendre à un rapport conformationnel *gauche*/*anti* du 2-chloroéthanol similaire à celui du 1,2-dichloroéthane ou plus ressemblant à celui de l'éthane-1,2-diol ?

29. La conformation la plus stable du *trans*-cyclohexane-1,2-diol est une chaise dans laquelle les deux groupes hydroxyle sont en équatorial. **(a)** Dessiner la structure ou, mieux encore, réaliser un modèle de ce composé dans cette conformation. **(b)** La réaction de ce diol avec R_3SiCl, un chlorosilane où R = $(CH_3)_2CH$ (isopropyle), fournit l'éther disilylé correspondant, qui est présenté dans la marge. Fait remarquable, cette transformation oblige la chaise à basculer, aboutissant à une conformation où les deux groupes éther silylé sont en des positions *axiales*. Expliquer cette observation à l'aide de représentations structurales ou de modèles.



30. Pour chacun des groupes suivants, classer les composés selon l'ordre décroissant de leurs acidités.
(a) $CH_3CHClCH_2OH$, $CH_3CHBrCH_2OH$, $BrCH_2CH_2CH_2OH$
(b) $CH_3CCl_2CH_2OH$, CCl_3CH_2OH, $(CH_3)_2CClCH_2OH$
(c) $(CH_3)_2CHOH$, $(CF_3)_2CHOH$, $(CCl_3)_2CHOH$

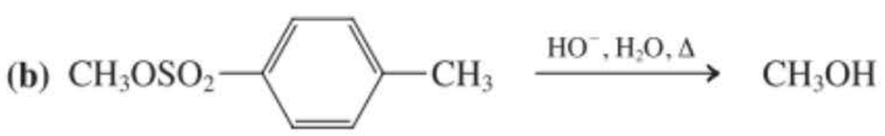
31. Écrire une équation appropriée qui montre comment chacun des alcools ci-dessous se comporte (1) comme une base et (2) comme un acide en solution. Dans chaque cas, comparer qualitativement les forces en tant que base ou acide par rapport à la basicité ou l'acidité du méthanol. **(a)** $(CH_3)_2CHOH$; **(b)** CH_3CHFCH_2OH; **(c)** CCl_3CH_2OH.

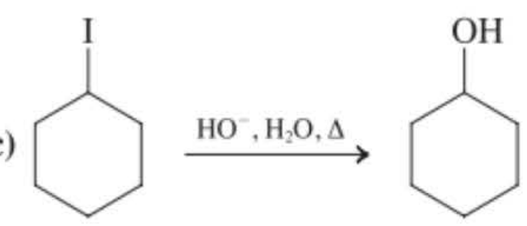
32. Étant donné que les valeurs des pK_a de $CH_3\overset{+}{O}H_2$ et CH_3OH valent respectivement –2,2 et 15,5, calculer le pH auquel **(a)** le méthanol contiendra des quantités exactement égales de $CH_3\overset{+}{O}H_2$ et de CH_3O^-; **(b)** 50 % de CH_3OH et 50 % de $CH_3\overset{+}{O}H_2$ seront présents; **(c)** 50 % de CH_3OH et 50 % de CH_3O^- seront présents.

33. Doit-on s'attendre à ce que l'hyperconjugaison soit un facteur important dans la stabilisation des ions alkyloxonium (par exemple, $R\overset{+}{O}H_2$, $R_2\overset{+}{O}H$, etc.)? Expliquer votre réponse.

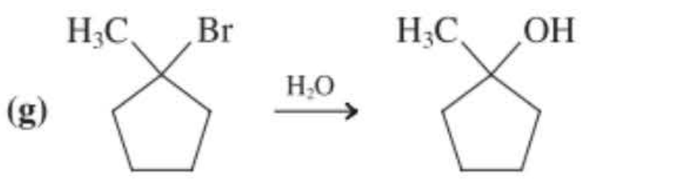
34. Évaluer chacune des possibilités de synthèse des alcools ci-dessous et préciser si la méthode est bonne (si l'alcool désiré sera le produit majoritaire, voire unique), pas très bonne (si l'alcool désiré sera un produit minoritaire) ou si elle ne vaut rien. (**Indication :** se reporter, si nécessaire, au paragraphe 7.9.)

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{H_2O,\ CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3} CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

(b)  $\xrightarrow{HO^-,\ H_2O,\ \Delta} CH_3OH$

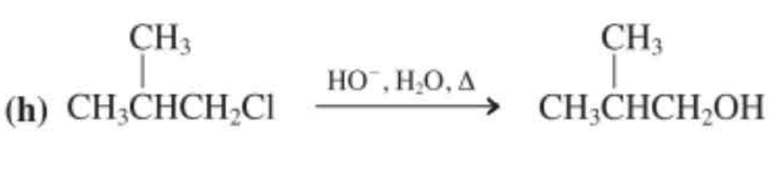
(c) 

(d) 

(e) 

(f) $CH_3OCH_3 \xrightarrow{HO^-,\ H_2O,\ \Delta} CH_3OH$

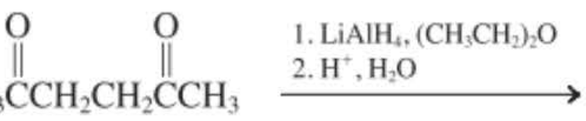
(g)

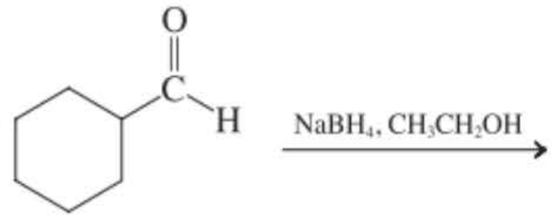
(h) 

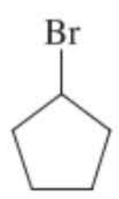
35. Pour chacune des réactions du problème 34 qui fournit le produit désigné avec un rendement faible, proposer, si possible, une méthode qui s'avérerait meilleure.

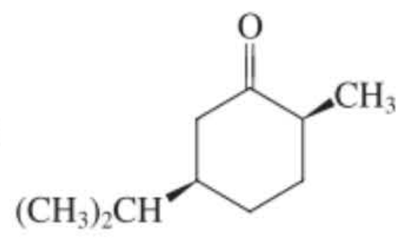
36. Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) de chacune des réactions suivantes. Il est bien entendu que le parachèvement, à l'aide de l'eau, a été exécuté dans tous les cas où cela s'avérait nécessaire.

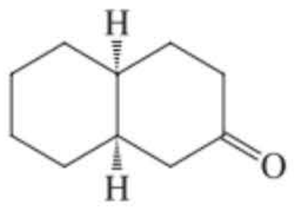
(a) $CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[\text{(\textbf{Indication :} cf. paragraphe 8-4.)}]{H_3PO_4,\ H_2O,\ \Delta}$

(b)  $\xrightarrow[2.\ H^+,\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ (CH_3CH_2)_2O}$

(c)  $\xrightarrow{NaBH_4,\ CH_3CH_2OH}$

(d)  $\xrightarrow{LiAlH_4,\ (CH_3CH_2)_2O}$

(e)  $\xrightarrow{NaBH_4,\ CH_3CH_2OH}$

(f)  $\xrightarrow{NaBH_4,\ CH_3CH_2OH}$

37. Dans quel sens l'équilibre suivant est-il déplacé? (**Indication :** le pK_a de H_2 vaut environ 38.)

$$H^- + H_2O \rightleftharpoons H_2 + HO^-$$

38. Donner la formule du produit qui résultera de chacune des réactions suivantes. Dans chaque cas, le solvant est $(CH_3CH_2)_2O$.

(a) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \xrightarrow[2.\ H^+,\ H_2O]{1.\ LiAlD_4}$ **(b)** $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \xrightarrow[2.\ D^+,\ D_2O]{1.\ LiAlH_4}$ **(c)** $CH_3CH_2I \xrightarrow{LiAlD_4}$

39. Formuler un mécanisme pour chacune des réactions du problème 38.

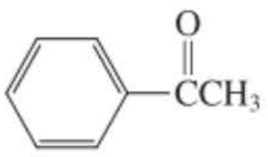
40. Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) de chacune des réactions suivantes [après parachèvement à l'aide d'un acide aqueux en (d), (f) et (h)].

(a) $CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{Cl}{|}}{C}HCH_3 \xrightarrow{Mg,\ (CH_3CH_2)_2O}$ **(b)** Produit de (a) $\xrightarrow{D_2O}$

(c)  $\xrightarrow{Li,\ (CH_3CH_2)_2O}$

(d) Produit de (c)  $\longrightarrow$

(e) $CH_3CH_2CH_2Cl + Mg \xrightarrow{(CH_3CH_2)_2O}$

(f) Produit de (e) +  $\longrightarrow$

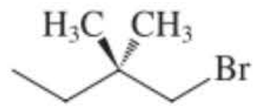
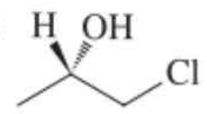
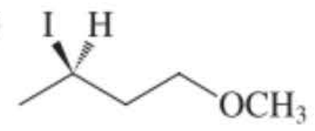
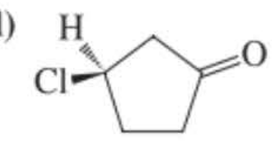
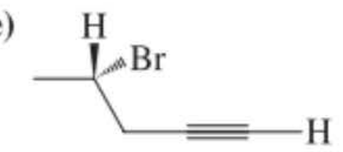
(g) $+ 2\ Li \xrightarrow{(CH_3CH_2)_2O}$

(h) 2 mol du produit de (g) + 1 mol de

$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \longrightarrow$

41. Il est courant de laver la verrerie de laboratoire avec de la propanone (acétone), mais ceci a parfois des conséquences surprenantes. Ainsi, un étudiant avait planifié la préparation d'iodure de méthylmagnésium, CH_3MgI, en vue de l'additionner à du benzaldéhyde, C_6H_5CHO. Quel composé a-t-il l'intention de synthétiser après parachèvement avec de l'eau ? Il utilisa sa verrerie récemment rincée à l'acétone, exécuta sa manipulation et constata qu'il avait obtenu en guise de produit un alcool tertiaire inattendu. Quelle substance a-t-il synthétisé ? Comment ce produit s'est-il formé ?

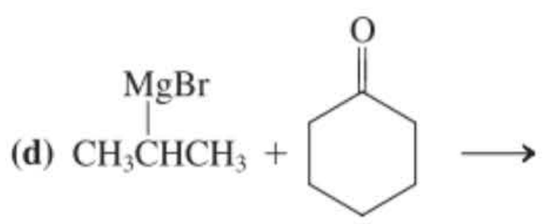
42. Parmi les composés halogénés suivants, lesquels peuvent servir à préparer avec succès un réactif de Grignard en vue de synthétiser des alcools en y adjoignant un aldéhyde ou une cétone ? Lesquels seront inappropriés et pourquoi ?

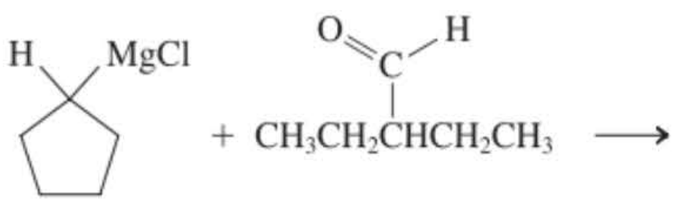
(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)**  **(e)** 

(**Indication** : voir le problème 49 du chapitre 1.)

43. Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) résultant de chacune des réactions suivantes (après parachèvement avec de l'eau). Dans chaque cas, le solvant est l'éthoxyéthane (oxyde de diéthyle).

(a) **(b)** $CH_3\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}HCH_2MgCl + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \longrightarrow$

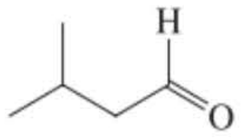
(c) $C_6H_5CH_2Li + C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \longrightarrow$ **(d)** 

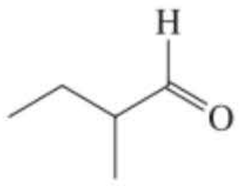
(e) 

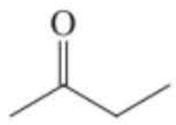
44. Pour chaque réaction présentée dans le problème 43, écrire le mécanisme complet, étape par étape, à l'aide de flèches incurvées. Ne pas oublier d'inclure le parachèvement aqueux.

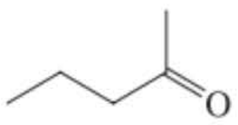
45. Écrire les structures des produits qui résulteront de la réaction du bromure d'éthylmagnésium, CH_3CH_2MgBr, avec chacun des composés carbonylés suivants. Identifier toute réaction susceptible de fournir plus d'un produit stéréo-isomère et indiquer s'il faut s'attendre à la formation de ces produits en quantités identiques ou différentes.

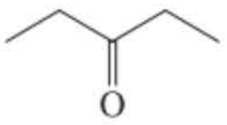
(a) 

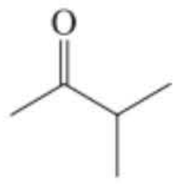
(b) 

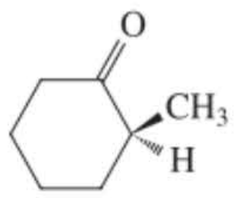
(c) 

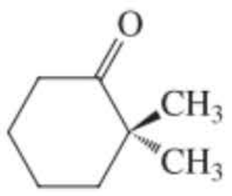
(d) 

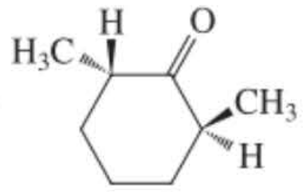
(e) 

(f) 

(g) 

(h) 

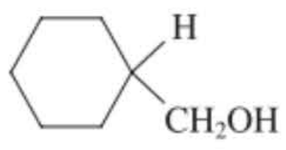
(i) 

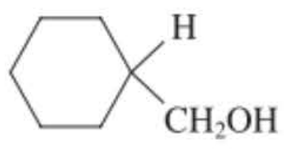
(j) 

46. Donner la formule du produit majoritaire auquel on doit s'attendre pour chaque réaction présentée ci-dessous. PCC est l'abréviation de chlorochromate de pyridinium (paragraphe 8.6).

(a) $CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow{Na_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4,\ H_2O}$

(b) $(CH_3)_2CHCH_2OH \xrightarrow{PCC,\ CH_2Cl_2}$

(c) 
$\xrightarrow{Na_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4,\ H_2O}$

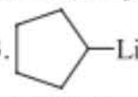
(d) 
$\xrightarrow{PCC,\ CH_2Cl_2}$

(e) 
$\xrightarrow{PCC,\ CH_2Cl_2}$

47. Formuler un mécanisme pour chacune des réactions du problème 46.

48. Donner la formule du produit majoritaire auquel on doit s'attendre à la suite de chaque *séquence* de réactions présentée ci-dessous. PCC signifie chlorochromate de pyridinium.

(a) $(CH_3)_2CHOH \xrightarrow[3.\ H^+,\ H_2O]{1.\ CrO_3,\ H_2SO_4,\ H_2O;\ 2.\ CH_3CH_2MgBr,\ (CH_3CH_2)_2O}$

(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow[4.\ H^+,\ H_2O]{1.\ {}^-OH,\ H_2O;\ 2.\ PCC,\ CH_2Cl_2;\ 3.}$  $Li,\ (CH_3CH_2)_2O$

(c) Produit de (b) $\xrightarrow[3.\ H^+,\ H_2O]{1.\ CrO_3,\ H_2SO_4,\ H_2O;\ 2.\ LiAlD_4,\ (CH_3CH_2)_2O}$

49. DÉFI Au contraire des réactifs de Grignard et des organolithiens, les composés organométalliques contenant les métaux les plus électropositifs (Na, K, etc.) réagissent rapidement avec les halogénoalcanes. C'est pourquoi les tentatives de conversion de RX en RNa ou RK par réaction avec le métal correspondant aboutissent à des alcanes à cause d'une réaction appelée *couplage de Wurtz*:

$$2\ RX + 2\ Na \longrightarrow R{-}R + 2\ NaX$$

qui est le résultat de

$$R{-}X + 2\ Na \longrightarrow R{-}Na + NaX$$

suivi rapidement par

$$R{-}Na + R{-}X \longrightarrow R{-}R + NaX$$

Quand elle était encore appliquée, la réaction de couplage de Wurtz servait principalement à préparer des alcanes par assemblage de deux groupes alkyle identiques (par exemple, l'équation 1 ci-après).

Suggérer une raison qui permette d'expliquer pourquoi le couplage de Wurtz ne pourrait pas être un procédé efficace pour assembler deux groupes alkyle *différents* (équation 2 ci-dessous).

$$2\ CH_3CH_2CH_2Cl + 2\ Na \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 + 2\ NaCl \quad (1)$$

$$CH_3CH_2Cl + CH_3CH_2CH_2Cl + 2\ Na \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3 + 2\ NaCl \quad (2)$$

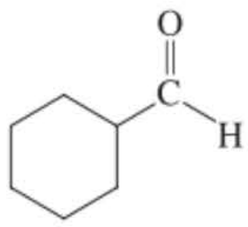
50. La réaction de deux équivalents de Mg avec le 1,4-dibromobutane aboutit à la formation du composé A. La réaction de A avec deux équivalents de CH_3CHO (acétaldéhyde), suivie d'un parachèvement à l'aide d'un acide aqueux dilué, fournit le composé B, répondant à la formule $C_8H_{18}O_2$. Quelles sont les structures de A et de B ?

51. Suggérer la meilleure voie de synthèse que l'on puisse imaginer pour chacun des alcools simples ci-dessous, en employant dans chaque cas un alcane simple en guise de molécule de départ. Énumérer certains désavantages de débuter des synthèses avec des alcanes.

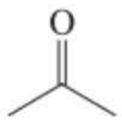
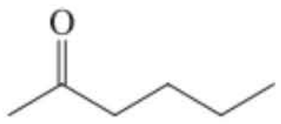
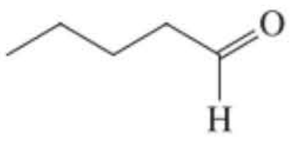
(a) Méthanol **(b)** Éthanol **(c)** Propan-1-ol
(d) Propan-2-ol **(e)** Butan-1-ol **(f)** Butan-2-ol
(g) 2-Méthylpropan-2-ol

52. Pour chaque alcool du problème 51, suggérer (si possible) une voie de synthèse au départ (1) d'un aldéhyde et (2) d'une cétone.

53. Expliciter la meilleure méthode qui permettrait de préparer les composés suivants à partir d'un alcool approprié.

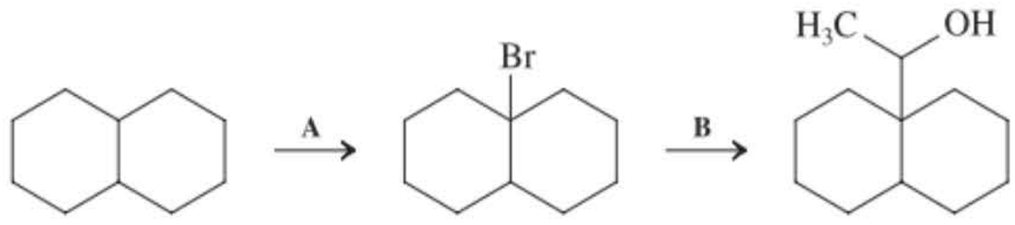
(a)  **(b)** $CH_3CH_2CH_2CH_2COOH$ **(c)**  **(d)** $CH_3CH(CH_3)C(=O)CH_3$ **(e)** $CH_3C(=O)H$

54. Proposer trois synthèses différentes du 2-méthylhexan-2-ol. Chaque voie doit faire intervenir l'un des substrats présentés ci-après. Cela étant, peu importe le nombre d'étapes impliquées et la nature des autres réactifs mis en œuvre.

(a)  **(b)**  **(c)** 

55. Imaginer trois procédés différents permettant de synthétiser l'octan-3-ol au départ **(a)** d'une cétone ; **(b)** d'un aldéhyde et **(c)** d'un aldéhyde différent de celui employé en **b.**

56. Ajouter les réactifs manquants, nécessaires pour transformer chaque molécule en la suivante dans le schéma de synthèse ci-après. Si une transformation exige plus d'une étape, numéroter de manière séquentielle les réactifs concernés par les étapes individuelles.



$CH_3(CH_2)_{14}C(=O)O(CH_2)_{15}CH_3$
Hexadécanoate d'hexadéc-1-yle

57. Les cires sont des esters (alcanoates d'alkyle) naturels contenant des chaînes alkyliques longues et droites. L'huile de baleine contient de l'hexadécanoate d'hexadéc-1-yle, dont la formule apparaît dans la marge. Comment synthétiseriez-vous cette cire via une réaction S_N2 ?

58. La vitamine PP, également connue sous le non de niacine, est employée par le corps humain pour la synthèse d'une coenzyme appelée nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^+ ; encadré 8.1). En présence de divers catalyseurs enzymatiques, la forme réduite de cette substance (NADH) se comporte comme un générateur biologique d'hydrures, capables de réduire les aldéhydes et les cétones en alcools, selon la formulation générale :

$$RC(=O)R + NADH + H^+ \xrightarrow{\text{Enzyme}} RCH(OH)R + NAD^+$$

Le groupe fonctionnel –COOH des acides carboxyliques n'est pas réduit. Écrire les produits résultant de la réduction par NADH de chacune des molécules ci-dessous.

(a) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$ + NADH $\xrightarrow{\text{Alcool-déshydrogénase}}$

(b) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$ + NADH $\xrightarrow{\text{Lactate-déshydrogénase}}$

Acide-2-oxopropanoïque (Acide pyruvique) — **Acide lactique**

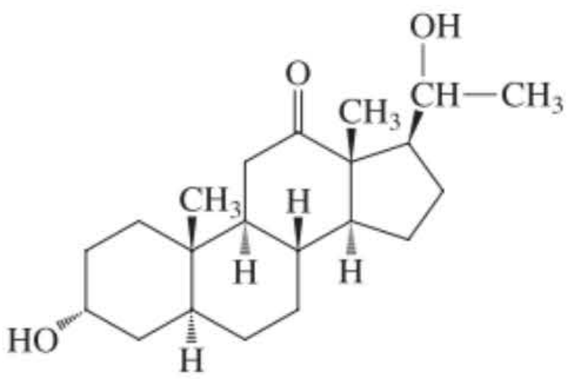
(c) $HO\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$ + NADH $\xrightarrow{\text{Malate-déshydrogénase}}$

Acide 2-oxobutanedioïque (Acide oxaloacétique) — **Acide malique**

59. Les réductions par NADH (problème 58) sont stéréospécifiques, la stéréochimie du produit étant contrôlée par une enzyme (voir encadré 8.1). Les formes habituelles des lactate et malate déshydrogénases produisent exclusivement les stéréo-isomères *S* des acides lactique et malique, respectivement. Dessiner ces stéréo-isomères.

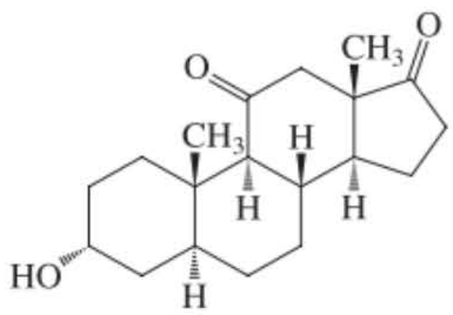
60. DÉFI Les stéroïdes modifiés chimiquement ont acquis une importance grandissante en médecine. Écrire le(s) produit(s) pouvant résulter des réactions présentées ci-dessous. Dans chaque cas, prédire le produit majoritaire sachant que le réactif attaque du côté le moins encombré de la molécule du substrat. (**Indication :** réaliser des modèles moléculaires et se référer au paragraphe 4.7.)

(a)



1. CH_3MgI en excès
2. H^+, H_2O

(b)

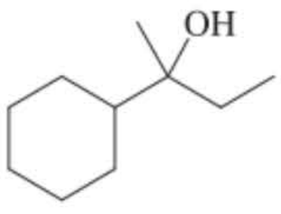


1. CH_3Li en excès
2. H^+, H_2O

61. DÉFI Pourquoi les deux réactions présentées dans le problème 60 requièrent-elles toutes deux l'emploi, en excès, respectivement de CH_3MgI et CH_3Li ? Combien faut-il prévoir, dans chaque cas, d'équivalents de réactif organométallique ? Quels sont, dans chaque molécule, les produits de la réaction à chaque site fonctionnel ?

Problème pour équipes

62. Votre équipe a été chargée de concevoir un plan de synthèse d'un alcool tertiaire, en l'occurrence le 2-cyclohexylbutan-2-ol, A. Votre laboratoire est bien fourni en solvants et réactifs classiques, tant organiques qu'inorganiques. Un inventaire révèle que l'on dispose d'un bon nombre de bromoalcanes et d'alcools qui pourraient s'avérer utiles. Examinez ensemble l'alcool A du point de vue rétrosynthétique et proposer toutes les déconnexions qui seraient stratégiquement envisageables. Vérifiez, d'après l'inventaire, si une de ces voies est réalisable d'après les substrats dont on dispose. Puis partagez-vous les diverses voies proposées de manière à évaluer les mérites ou les pièges de ces stratégies. Écrire le plan de synthèse retenu après analyse des diverses possibilités rétrosynthétiques. Examinez ensemble les méthodes de synthèse du 2-cyclohexylbutan-2-ol. Lesquelles peuvent être retenues ou rejetées ? Enfin, prendre en considération le coût des réactifs de départ. Laquelle, parmi les voies de synthèse menant à A, est la moins coûteuse ?

Molécule ciblée	Inventaire (Prix)	
 **2-Cyclohexylbutan-2-ol** **A**	2-Bromobutane (42 euros/500 g) Bromocyclohexane (66 euros/kg) Bromoéthane (26 euros/kg) Bromométhane (465 euros/kg) Butan-2-ol (23 euros/kg)	Cyclohexanol (12 euros/kg) 1-Cyclohexyléthanol (77 euros/25 g) Cyclohexylméthanol (60 euros/100 g) (Bromométhyl)cyclohexane (100 euros/100 g)

Problèmes préprofessionnels

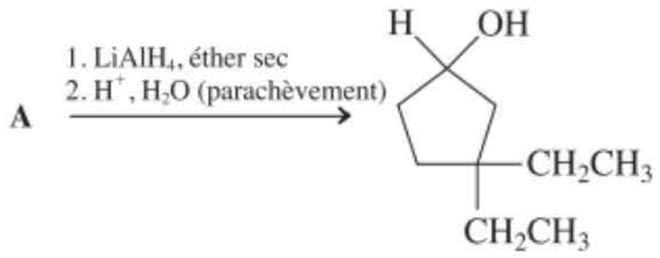
63. Un composé, dont on sait qu'il ne contient que C, H et O, donne, en micro-analyse, les résultats suivants (masses atomiques : C = 12,0 ; H = 1,00 ; O = 16,0) : 52,1 % de C ; 13,1 % de H. Son point d'ébullition se situe à 78°C. Sa structure est

(a) CH_3OCH_3 **(b)** CH_3CH_2OH **(c)** $HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH$
(d) $HOCH_2CH_2CH_2OH$ **(e)** aucune de celles-ci

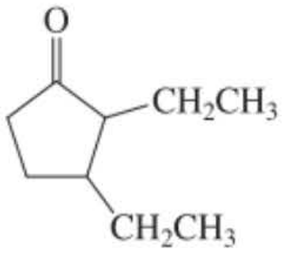
64. La meilleure appellation (IUPAC) du composé dont la structure est $(CH_3)_2CHCH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ doit être :

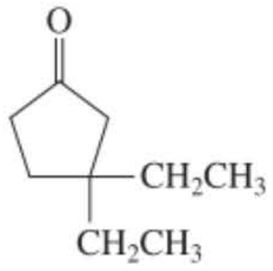
(a) 2-Méthylhexan-4-ol **(b)** 5-Méthylhexan-3-ol
(c) 1,4,4-Triméthylbutan-2-ol **(d)** 1-Isopropylhexan-2-ol

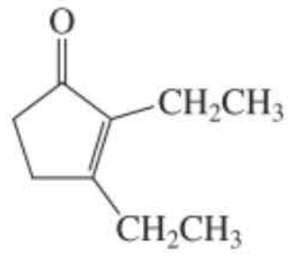
65. À propos de la réaction suivante, quelle est la meilleure structure pour « A » ?



(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

66. L'hydrolyse d'un ester correspond auquel des schémas suivants ?

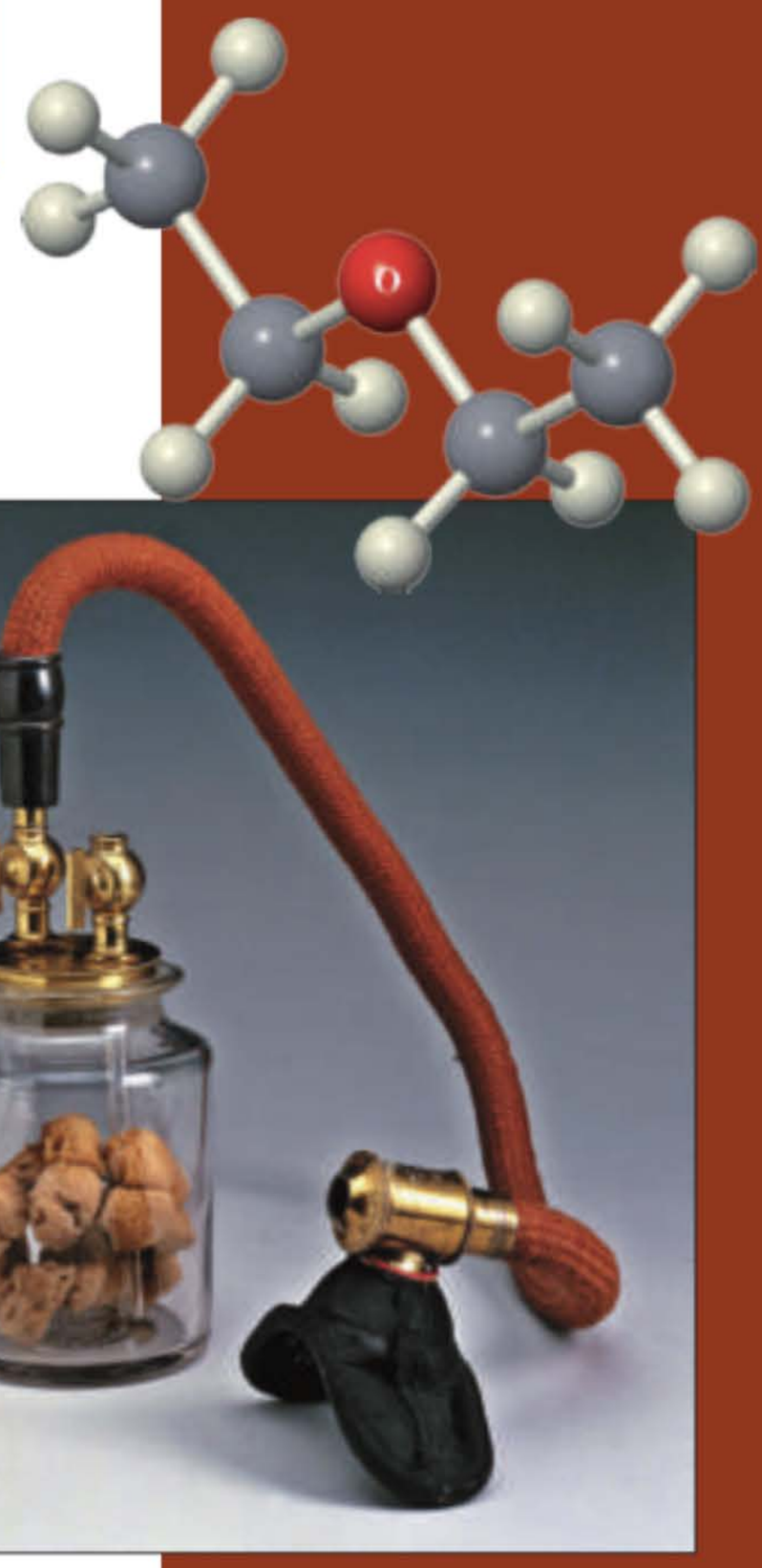
(a) $CH_3O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{H^+, H_2O} CH_3OCH_3 + CO$

(b) $CH_3O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{H^+, H_2O} CH_3OH + HO\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

(c) $CH_3OCH_2OH \xrightarrow{H_2O} CH_3OH + H-\underset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-H$

(d) $CH_3OH + CH_3CO_2H \xrightarrow{H_2O} CH_3O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

Autres réactions des alcools et la chimie des éthers



L'éthoxyéthane (éther diéthylique ou tout simplement « éther ») a été découvert en tant qu'anesthésique en 1846, ce qui a valu la manchette d'un journal « La douleur est enfin vaincue ». La photo montre un inhalateur à éther datant de cette époque. Il s'agit d'une bouteille en verre contenant des éponges imbibées d'éther, connectée par un tuyau à un embout de respiration. Mis à part son inflammabilité, l'éther est une substance parfaitement sûre, encore qu'après l'anesthésie, il occasionne des effets indésirables, comme des nausées et des maux de tête. L'éther a été supplanté par une foule d'autres médicaments analgésiques plus efficaces, mais il reste toujours assez populaire dans certains pays en voie de développement.

Vous souvenez-vous du pétillement qui survenait lorsque vous (ou votre professeur) aviez plongé un morceau de sodium dans de l'eau ? La réaction violente à laquelle vous aviez assisté était due à la transformation du métal en NaOH et au dégagement de H_2. Les alcools, qui peuvent être considérés comme de « l'eau alkylée » (paragraphe 8.2), subissent la même réaction, quoique moins vigoureusement, ce qui fournit NaOR et H_2. Ce type de réaction, de même que d'autres propres au groupe hydroxyle et aux autres groupes fonctionnels qui en dérivent, feront l'objet du présent chapitre.

La figure 9.1 laisse entrevoir diverses modalités réactionnelles auxquelles les alcools peuvent donner lieu. Habituellement, au moins une des quatre liaisons marquée *a, b, c* ou *d* est rompue. Dans le chapitre 8, nous avons appris que l'oxydation en aldéhydes ou en cétones implique la rupture des liaisons *a* et *d*. Nous avons vu que la mise en œuvre de cette réaction, combinée à des additions de réactifs organométalliques, nous fournit une méthode très efficiente de préparation d'alcools dont les structures sont les plus diverses. Pour explorer davantage les possibilités de réactions des alcools, nous commencerons par revoir leurs propriétés acido-basiques. La déprotonation au niveau de la liaison *a* fournit des alkoxydes (paragraphe 8.3), lesquels sont des réactifs de grande valeur tant comme bases fortes que comme nucléophiles (paragraphe 7.8). Les acides forts transforment les alcools en des ions alkyloxonium (paragraphe 8.3), convertissant ainsi le OH (un mauvais groupe sortant) en H_2O (un bon groupe sortant). À la suite de quoi, la liaison *b* peut se rompre, aboutissant dès lors à une substitution ; ou encore, une élimination peut avoir lieu à la suite de la rupture des liaisons *b* et *c*. Nous allons voir que les carbocations qui proviennent du traitement des alcools secondaires et tertiaires par un acide ont un devenir chimique très varié. Une introduction à la préparation des esters et aux applications de ceux-ci en synthèse sera ensuite suivie par la description des propriétés chimiques des éthers et des composés soufrés. Les alcools, les éthers et leurs analogues soufrés se rencontrent couramment dans la nature et donnent lieu à de nombreuses applications tant dans l'industrie qu'en médecine.

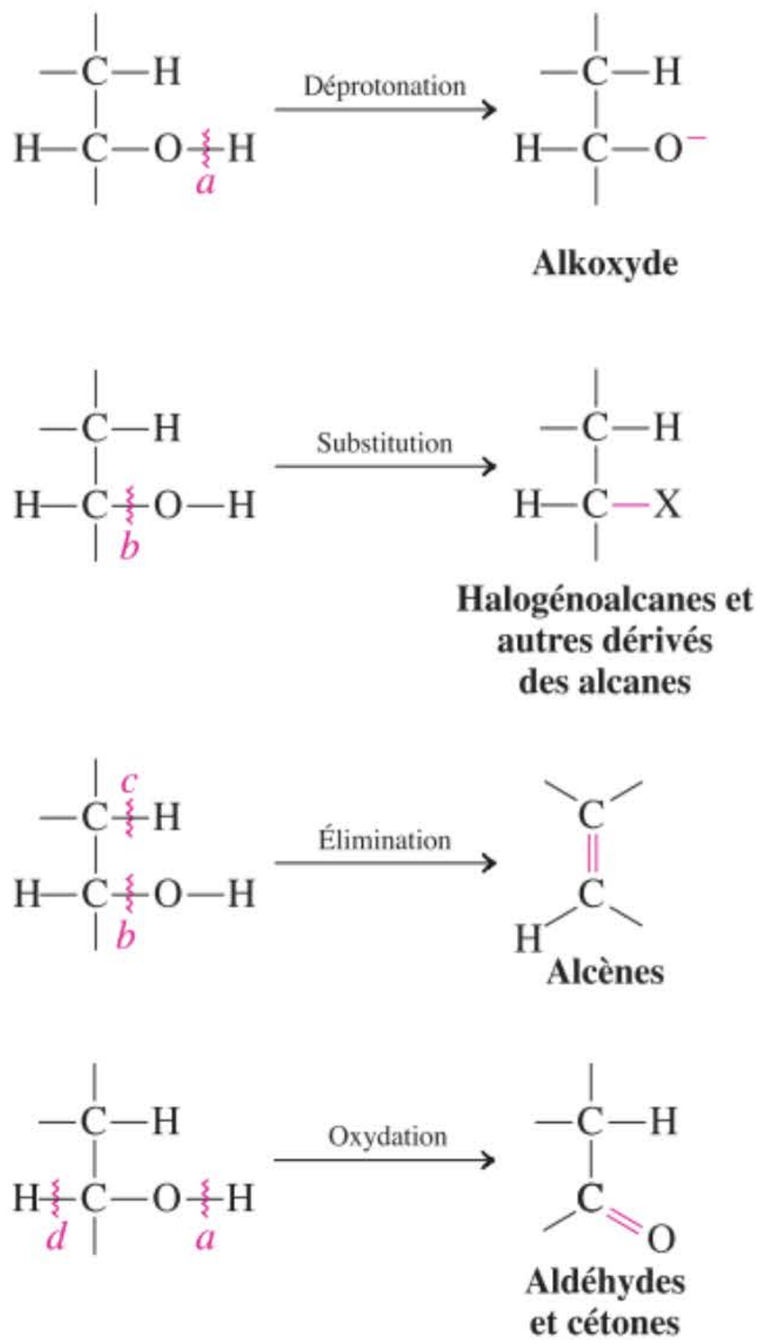


Figure 9-1 Quatre modalités réactionnelles typiques des alcools. Dans chacune de celles-ci, l'une, voire davantage, des quatre liaisons marquées *a*–*d* est rompue (les lignes ondulées représentent des ruptures de liaisons) : (*a*) déprotonation par une base ; (*b*) protonation par un acide suivie d'une substitution uni- ou bimoléculaire ; (*b, c*) élimination et (*a, d*) oxydation.



Le sodium réagit avec l'eau : on assiste à un dégagement violent d'hydrogène.

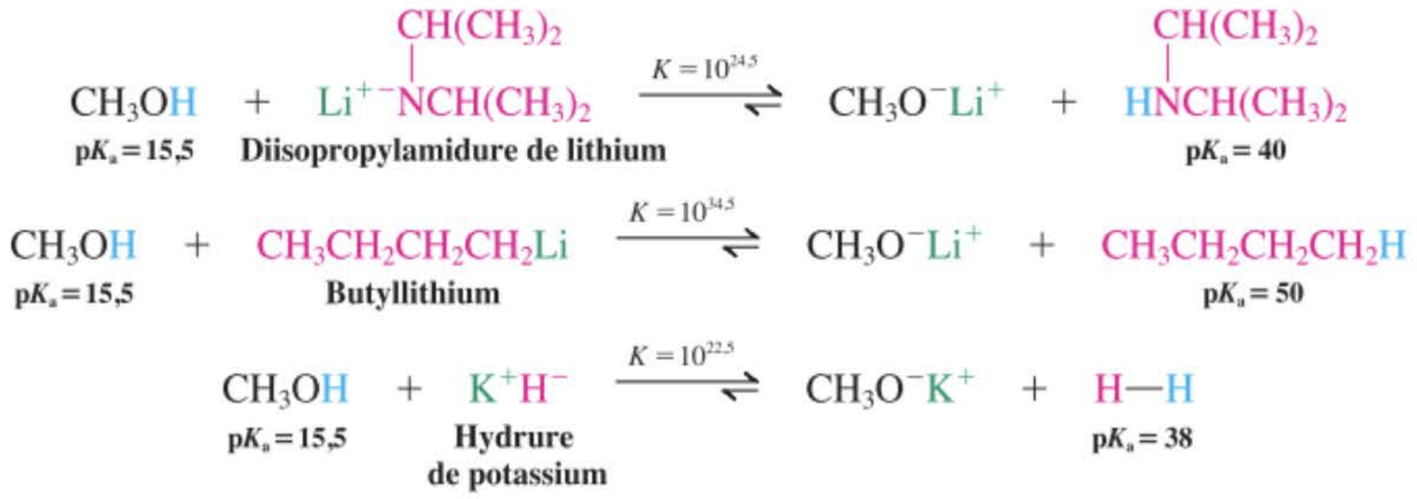
9-1 Les réactions des alcools avec les bases : la préparation des alkoxydes

Comme cela a été dit dans le paragraphe 8.3, les alcools peuvent se comporter à la fois comme des acides et comme des bases. Dans le présent paragraphe, nous allons réexaminer les méthodes par lesquelles le groupe hydroxyle des alcools peut être déprotonné de manière à fournir leurs bases conjuguées, en l'occurrence les alkoxydes.

Il est indispensable de faire intervenir des bases fortes pour déprotonner complètement les alcools

Si on désire enlever le proton du groupe OH d'un alcool (figure 9.1, rupture de la liaison *a*), il faut faire intervenir une base qui est plus forte que l'alkoxyde. Comme exemples de telles bases, citons le diisopropylamidure de lithium (paragraphe 7.8), le butyllithium (paragraphe 8.7) ainsi que les hydrures des métaux alcalins (paragraphe 8.6, exercice 8.4), tel l'hydrure de potassium, KH. Ce dernier est un réactif particulièrement commode parce que le seul sous-produit de la réaction est de l'hydrogène gazeux.

Trois modes d'obtention de méthoxyde à partir du méthanol



Exercice 9-1

Par la suite, nous rencontrerons de nombreuses réactions catalysées par une base, par exemple du méthoxyde de sodium dans du méthanol. Supposons qu'il faille obtenir 10 mmol de $NaOCH_3$ dans 1 litre de CH_3OH. Suffirait-il d'ajouter 10 mmol de NaOH au solvant ? (**Attention :** la comparaison des valeurs de pK_a ne suffit pas [tableau 2.2]. **Indication** : cf. paragraphe 2.2)

Les métaux alcalins permettent également de déprotonner les alcools, mais par réduction de H^+

Une autre méthode fréquemment mise à profit pour obtenir des alkoxydes consiste à mettre les alcools en présence de métaux alcalins, tel le lithium. De tels métaux réagissent avec l'eau, de manière réductrice et dans certains cas violemment, ce qui engendre des hydroxydes alcalins et de l'hydrogène gazeux. Avec les métaux les plus réactionnels (sodium, potassium et césium), le simple contact avec l'humidité de l'air peut donner lieu à une explosion, parce que l'hydrogène engendré peut s'enflammer spontanément, voire même détoner.

$$2\ H{-}OH \quad + \quad 2\ M\ (Li, Na, K, Cs) \longrightarrow \quad 2\ M^{+-}OH \quad + \quad H_2$$

La même réaction chimique se produit avec les alcools, ce qui fournit des alkoxydes, mais elle est moins énergique. En voici deux exemples.

Les alkoxydes à partir des alcools et des métaux alcalins

$$2\ CH_3CH_2OH \quad + \quad 2\ Na \longrightarrow \quad 2\ CH_3CH_2O^-Na^+ \quad + \quad H_2$$
$$2\ (CH_3)_3COH \quad + \quad 2\ K \longrightarrow \quad 2\ (CH_3)_3CO^-K^+ \quad + \quad H_2$$

L'ordre de réactivité des alcools selon ce processus diminue avec une substitution croissante, le méthanol étant ainsi le plus réactionnel tandis que les alcools tertiaires sont les moins réactionnels.

Réactivité relative de ROH avec les métaux alcalins

$R = CH_3 >$ primaire $>$ secondaire $>$ tertiaire

Réactivité décroissante

Le 2-méthylpropan-2-ol réagit si lentement qu'il peut être employé en toute sécurité au laboratoire pour détruire les résidus de potassium.

À quoi peuvent servir les alkoxydes ? Nous avons déjà vu que ce sont des réactifs très utiles en synthèse organique. Par exemple, la réaction des alkoxydes encombrés avec les halogénoalcanes aboutit à une élimination.

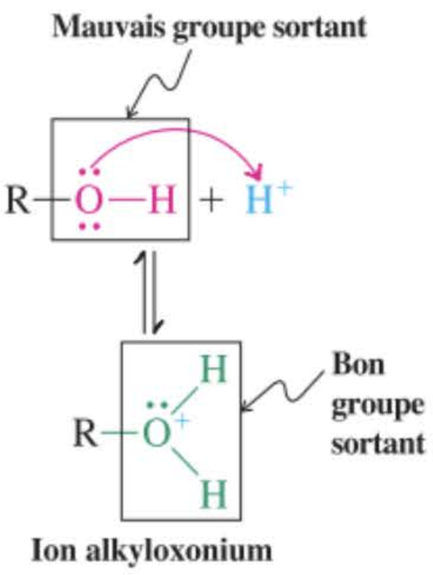
$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[E2]{(CH_3)_3CO^-K^+,\ (CH_3)_3COH} CH_3CH_2CH{=}CH_2 \quad + \quad (CH_3)_3COH \quad + \quad K^+Br^-$$

Les alkoxydes moins ramifiés attaquent les halogénoalcanes primaires, selon un mécanisme S_N2, ce qui aboutit à la formation d'éthers. Cette méthode est décrite dans le paragraphe 9.6.

En résumé, une base forte transforme un alcool en un alkoxyde par une réaction acide-base. Plus la base est forte, plus l'équilibre est déplacé du côté de l'alkoxyde. Les métaux alcalins réagissent avec les alcools par réduction, en générant de l'hydrogène gazeux et un alkoxyde. Un tel processus est ralenti par la gêne stérique.

9-2 Préparation des ions alkyloxonium par traitement des alcools à l'aide d'acides forts : réactions de substitution et d'élimination avec des alcools

Nous avons vu que la rupture hétérolytique de la liaison O–H des alcools se réalise aisément à l'aide de bases fortes. Est-il aussi facile de rompre la liaison C–O (liaison *b*, figure 9.1) ? Oui, mais à présent il faut faire intervenir un acide. On se rappellera (paragraphe 2.2) que l'eau est caractérisée par un pK_a élevé (15,7) : c'est un acide faible. Par conséquent, l'hydroxyde, qui en est la base conjuguée, est un groupe sortant extrêmement mauvais. *Pour que les alcools puissent donner lieu à des réactions de substitution ou d'élimination, le OH doit tout d'abord être transformé en un meilleur groupe sortant.*

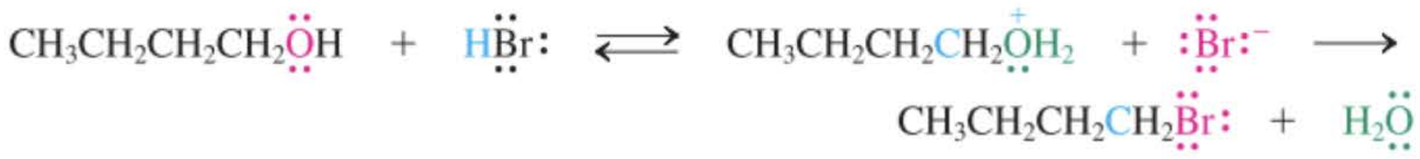


Obtention d'halogénoalcanes à partir des alcools primaires traités par HX : l'eau peut être un groupe sortant dans des réactions S_N2

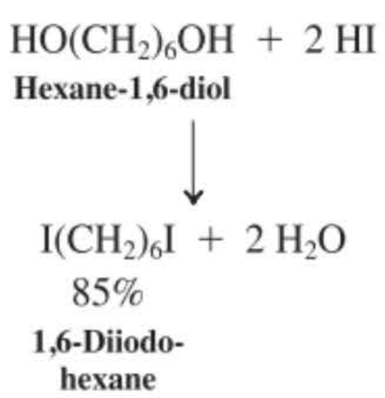
La manière la plus simple de convertir le substituant hydroxyle des alcools en un bon groupe sortant consiste à protonner l'oxygène de façon à former un ion alkyloxonium. On se rappellera (paragraphe 8.3) que ce processus consomme l'une des deux paires électroniques libres de l'oxygène lors de la fixation du proton. C'est pourquoi la charge positive apparaît sur l'atome d'oxygène. *La protonation convertit donc OH, de mauvais groupe sortant qu'il était, en un bon groupe sortant, à savoir l'eau neutre.*

Cette réaction est réversible et, dans les conditions normales, l'équilibre se trouve du côté de l'alcool non protonné. Cependant, ceci n'a guère d'importance si un nucléophile est présent dans le milieu réactionnel et si celui-ci est capable de piéger l'ion oxonium. Par exemple, les ions alkyloxonium qui dérivent des alcools primaires sont sensibles à l'attaque nucléophile. Ainsi, l'ion alkyloxonium résultant du traitement du butan-1-ol par HBr concentré subit une substitution par le bromure et il se forme du 1-bromobutane. L'oxygène, nucléophile (rouge) au départ, est protonné par le proton électrophile (bleu), ce qui donne naissance à l'ion alkyloxonium contenant un carbone électrophile (bleu) et H_2O comme groupe sortant (vert). Dans la réaction S_N2 ci-après, le bromure se comporte comme un nucléophile.

Synthèse d'un bromoalcane primaire à partir d'un alcool



Synthèse d'un iodoalcane

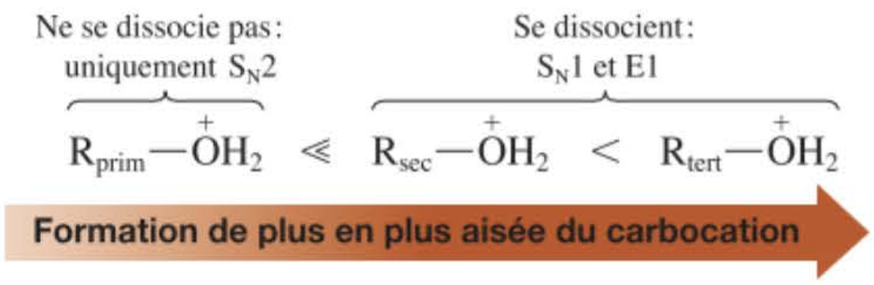


Les iodoalcanes peuvent également être obtenus de cette façon (traitement par HI concentré) ; par contre, cette méthode n'est pas applicable pour préparer les chloroalcanes primaires, parce que l'ion chlorure est un nucléophile trop faible. La transformation d'un alcool primaire en le chloroalcane correspondant n'est réalisable que grâce à d'autres méthodes (paragraphe 9.4). De manière générale, la réaction S_N2 acido-catalysée des alcools *primaires* avec HBr ou HI est une bonne méthode pour obtenir des halogénoalcanes *primaires* simples. Qu'en est-il des alcools secondaires ou tertiaires ?

Traités par des acides, les alcools secondaires et tertiaires donnent lieu aux réactions des carbocations : S_N1 et E1

Les ions alkyloxonium qui dérivent des alcools secondaires et tertiaires, au contraire de leurs pendants primaires, perdent facilement de l'eau de manière à fournir les carbocations correspondants. Cette différence de comportement s'explique par la stabilité croissante des carbocations selon l'ordre primaire < secondaire < tertiaire (paragraphe 7.5). Les carbocations primaires sont trop énergétiques pour être accessibles dans les conditions expérimentales ordinaires, tandis que les carbocations secondaires et tertiaires sont de plus en plus facilement générés. C'est ainsi que les ions alkyloxonium primaires ne donnent lieu qu'à des réactions S_N2, tandis que leurs pendants secondaires et tertiaires réagissent selon les voies S_N1 et E1. En présence de bons nucléophiles, on observe des produits S_N1.

Réactivité des ions oxonium



C'est pourquoi une méthode courante de préparation d'un halogénoalcane *tertiaire* consiste à mélanger tout simplement l'alcool *tertiaire* ad hoc avec un excès d'une solution aqueuse concentrée d'halogénure d'hydrogène. Le produit se forme en quelques minutes à la température ordinaire. Le mécanisme est très précisément l'inverse de celui de la solvolyse (paragraphe 7.2).

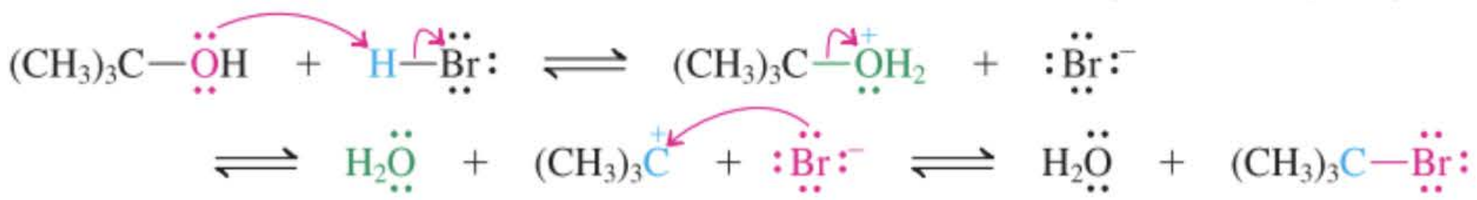
Transformation du 2-méthylpropan-2-ol en 2-bromo-2-méthylpropane



$$(CH_3)_3COH + \underset{\text{En excès}}{HBr} \rightleftharpoons (CH_3)_3CBr + H_2O$$

Mécanisme de la réaction S_N1 des alcools tertiaires avec les halogénures d'hydrogène



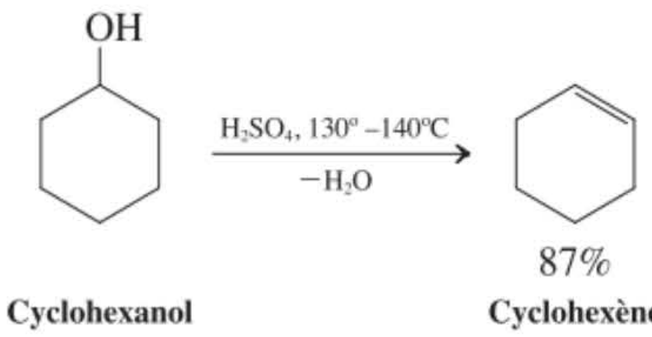


Le succès de ce procédé est dû au fait que les carbocations tertiaires sont susceptibles d'être générés à des températures relativement basses, ce qui permet d'éviter largement les réactions parasites E1 (paragraphe 7.6). De fait, aux températures plus élevées (ou en l'absence de bons nucléophiles), l'élimination devient prépondérante*. Ceci explique pourquoi les alcools *secondaires* protonnés présentent un comportement fort complexe en présence de HX, vu qu'ils suivent les voies S_N2, S_N1 et E1 : ceux-ci sont relativement encombrés, comparés à leurs analogues primaires (d'où une réactivité retardée en S_N2) et assez lents lors de la formation de carbocations, comparés à leurs pendants tertiaires (d'où une réactivité retardée en S_N1). Revoir le paragraphe 7.9.

La réaction E1, appelée dans le cas présent **déshydratation** parce qu'elle implique la perte d'une molécule d'eau (figure 9.1, rupture des liaisons *b* et *c* ; cf. aussi les paragraphes 9.3 et 9.7), est une des méthodes qui permettent de synthétiser des alcènes (paragraphe 11.7). Au lieu d'employer des acides « nucléophiles » tels que HBr et HI – ainsi qualifiés parce que leur base conjuguée est un bon nucléophile –, on fait ici appel à des acides « non nucléophiles » tels que H_3PO_4 ou H_2SO_4.

Déshydratation d'un alcool via le mécanisme E1

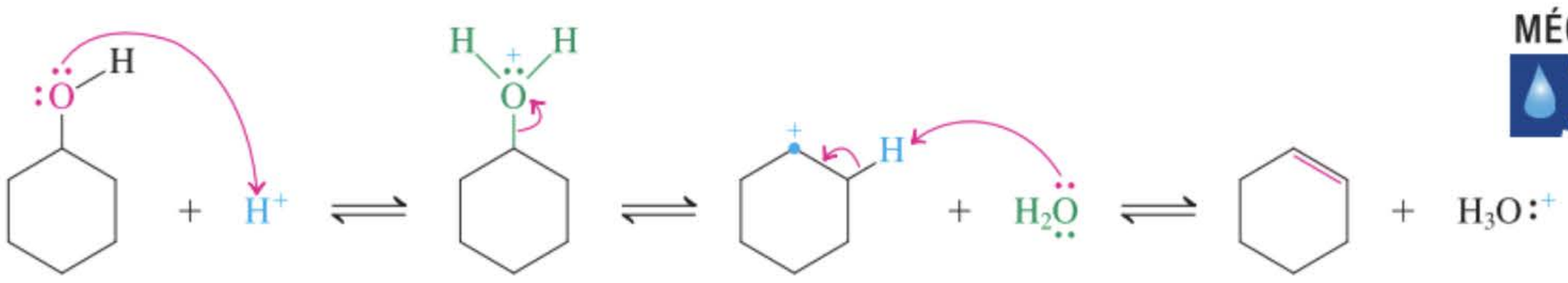




Cyclohexanol **Cyclohexène**

Mécanisme de la déshydratation du cyclohexanol





Dans l'exemple, la base conjuguée de l'acide est HSO_4^-, lequel est un mauvais nucléophile, de sorte qu'on assiste à la perte d'un proton au niveau du carbocation intermédiaire. La déshydratation des alcools tertiaires est encore plus facile, ayant lieu bien souvent à une température à peine supérieure à la température ordinaire.

Exercice 9-2

Écrire la structure du produit qui devrait logiquement émerger de la réaction du 4-méthylpentan-1-ol avec une solution aqueuse concentrée de HI. Donner le mécanisme de sa formation.

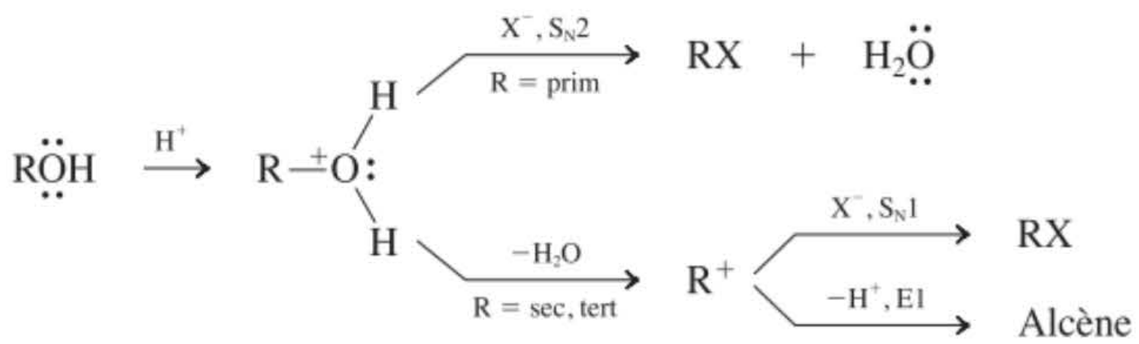
---

* L'élimination privilégiée aux hautes températures trouve son origine dans son entropie assez fortement positive (paragraphe 2.1) lorsque deux molécules (alcène + H_2O) résultent d'une seule (l'alcool), et du fait que le terme ΔS° dans l'expression $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ augmente avec la température (cf. aussi l'exercice 7.17).

Exercice 9-3

Écrire la structure des produits qui devraient logiquement émerger de la réaction du 1-méthylcyclohexanol avec **(a)** du HCl concentré et **(b)** du H_2SO_4 concentré. Comparer et rechercher les différences entre les mécanismes de ces deux transformations. (**Indication :** comparer les nucléophilies relatives de Cl^- et HSO_4^-. **Attention :** lorsque vous écrivez des mécanismes, faire intervenir des flèches pour indiquer le mouvement des électrons ; écrire chaque étape séparément ; indiquer les structures complètes des formules, avec les paires électroniques et les charges voulues ; expliciter à l'aide de flèches le devenir des réactifs vers les produits en passant par les intermédiaires. Ne pas employer de raccourcis et présenter le tout avec soin !)

En résumé, le traitement des alcools par un acide fort aboutit à leur protonation, c'est-à-dire à la formation d'ions alkyloxonium, lesquels, s'ils sont primaires, subissent des réactions S_N2 en présence de bons nucléophiles. Les ions alkyloxonium qui dérivent d'alcools secondaires ou tertiaires se transforment en carbocations, lesquels fournissent ensuite des produits de substitution et/ou d'élimination (déshydratation).



9-3 Réarrangements des carbocations

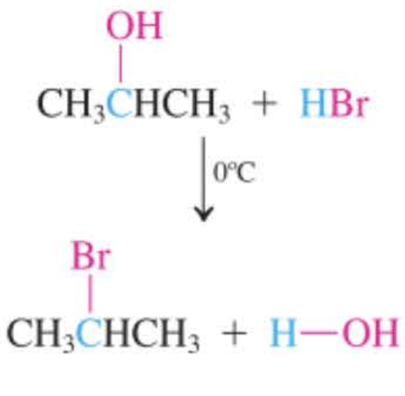
Les carbocations peuvent se réarranger pour devenir d'autres carbocations à la suite d'une migration soit d'hydrure, soit d'un groupe alkyle. Ceux-ci peuvent ensuite donner lieu à des réactions S_N1 et E1, engendrant ainsi souvent des mélanges complexes, sauf si une force motrice thermodynamique pousse à la formation d'un seul produit.

Les migrations d'hydrure provoquent l'apparition de nouveaux produits S_N1

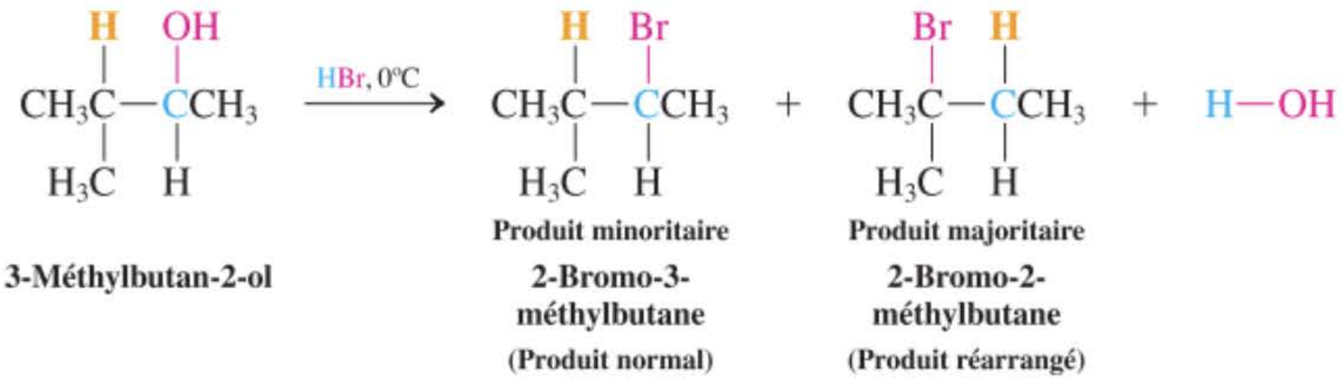


Le traitement du propan-2-ol par du bromure d'hydrogène concentré conduit à l'obtention du 2-bromopropane, comme on s'y attend. Cependant, lorsqu'on expose un alcool secondaire plus substitué, tel que le 3-méthylbutan-2-ol aux mêmes conditions de réaction, il se produit un résultat surprenant. Le produit S_N1 attendu, à savoir le 2-bromo-3-méthylbutane, n'est qu'un produit minoritaire du mélange réactionnel, alors que le composé majoritaire s'avère être le 2-bromo-2-méthylbutane.

Réaction S_N1 normale d'un alcool (sans réarrangement)



Migration d'hydrure lors de la réaction S_N1 d'un alcool avec HBr



3-Méthylbutan-2-ol

Produit minoritaire
2-Bromo-3-méthylbutane
(Produit normal)

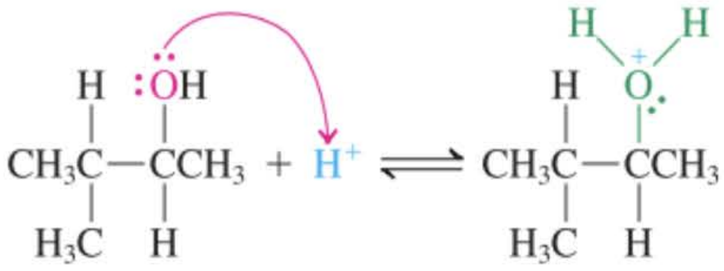
Produit majoritaire
2-Bromo-2-méthylbutane
(Produit réarrangé)

Quel est le mécanisme de cette réaction ? L'explication au résultat observé est liée à la *capacité présentée par les carbocations de subir des réarrangements* par **migrations d'hydrure,** au cours desquels l'hydrogène (en jaune) se déplace – *avec ses deux électrons* – de sa position d'origine vers l'atome de carbone voisin. Au départ, la protonation de l'alcool suivie de la perte d'eau fournit le carbocation secondaire attendu. Une migration de l'hydrogène tertiaire vers le carbone voisin, déficient en électrons, génère alors un cation tertiaire, *qui est plus stable.* C'est cette espèce qui est finalement piégée par l'ion bromure, ce qui fait apparaître le produit S_N1 réarrangé.

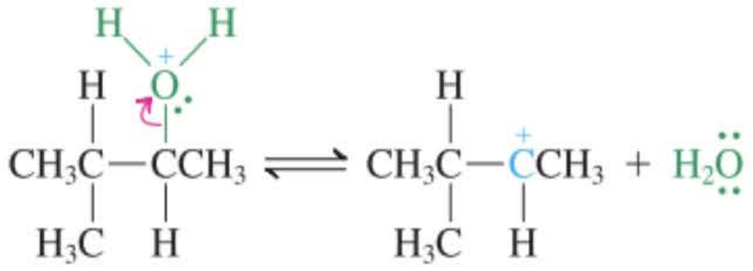
Mécanisme de réarrangement du carbocation

MÉCANISME

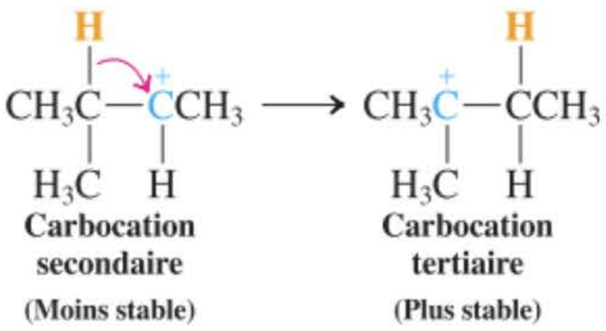
Étape 1. Protonation



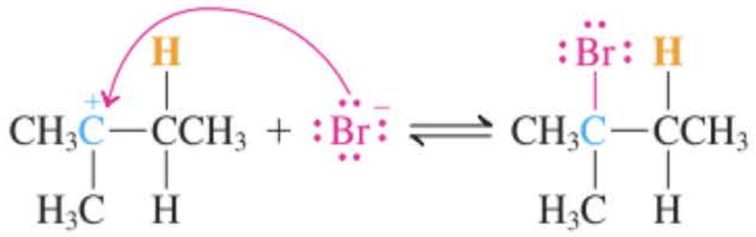
Étape 2. Perte d'eau



Étape 3. Migration d'hydrure



Étape 4. Piégeage par le bromure



Les détails relatifs à l'état de transition de la migration observée d'hydrure sont présentés schématiquement dans la figure 9.2. Une règle simple à retenir lorsqu'on exécute des migrations d'hydrure au sein des carbocations est qu'*une permutation de l'hydrogène et de la charge positive* a lieu entre les deux atomes de carbone voisins participant à la réaction.

Les migrations d'hydrure au sein des carbocations sont en général très rapides, plus rapides que les S_N1 ou E1. Cette rapidité est due en partie à l'hyperconjugaison qui fragilise la liaison C–H (paragraphe 7.5 et figure 9.2B). De telles migrations sont particulièrement favorisées lorsque le nouveau carbocation est plus stable que celui d'origine, comme dans l'exemple représenté dans la figure 9.2.

La couleur est mise à profit pour indiquer le caractère des centres réactionnels : électrophile (bleu), nucléophile (rouge), nucléofuge (vert). C'est pourquoi une couleur peut parfois se transférer d'un groupe ou d'un atome vers un autre au fur et à mesure de l'évolution de la réaction.

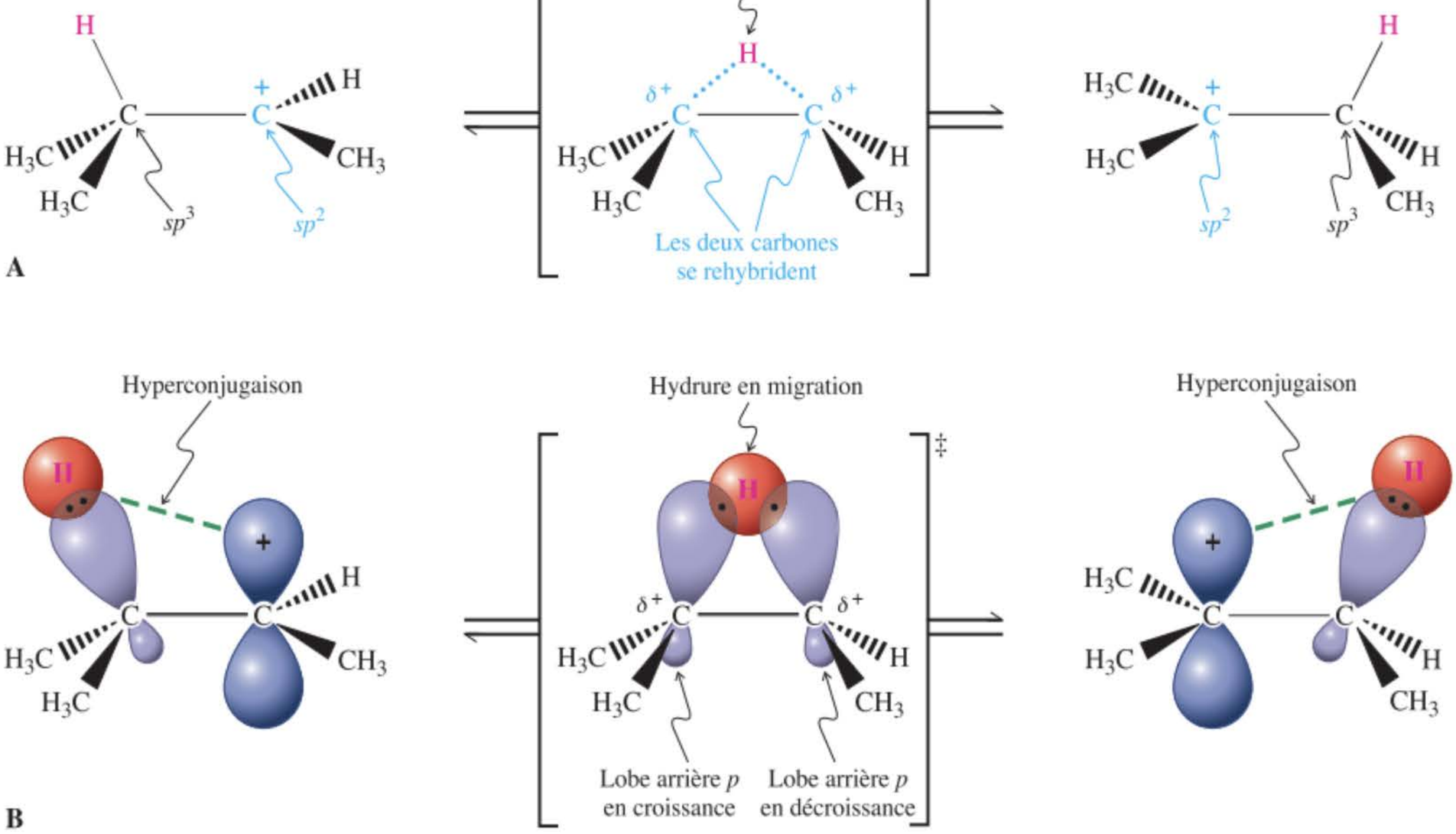


Figure 9-2 Le réarrangement d'un carbocation grâce à une migration d'hydrure : (A) représentation avec des lignes pointillées ; (B) représentation orbitalaire. On remarquera que l'hydrogène migrant et la charge positive permutent leurs positions. De surcroît, on peut voir comment l'hyperconjugaison fragilise la liaison C–H en effectuant un certain transfert électronique vers l'orbitale π voisine qui est vide.

Exercice 9-4

Mise en pratique des concepts : comment formuler un réarrangement de carbocation

Le 2-méthylcyclohexanol, traité par HBr, engendre le 1-bromo-1-méthylcyclohexane. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

Stratégie

Avant d'examiner ce problème en détail, faisons l'inventaire des diverses caractéristiques propres à la réaction présentée.

• Quel changement s'est-il produit au niveau topologique, c'est-à-dire de la connectivité ? *Réponse* : Le cycle à six pièces reste intact, mais la fonctionnalité a migré d'un carbone secondaire vers un carbone tertiaire.

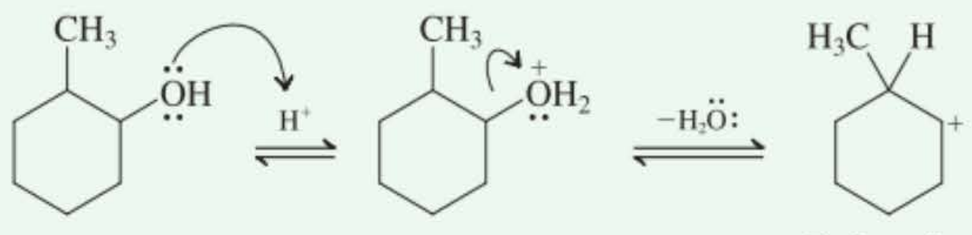
• Quel changement s'est-il produit au niveau de la formule moléculaire ? *Réponse* : On est parti de $C_7H_{14}O$ et on a abouti à $C_7H_{13}Br$. La modification a donc consisté à remplacer un OH par un Br. Aucun carbone n'a été enlevé ou ajouté au substrat mis en œuvre.

• Quelle idée vous vient à l'esprit si on réfléchit à la fonctionnalité qui est apparue, compte tenu du coréactif mis en jeu ? *Réponse* : On est parti d'un alcool qui a été traité par HBr, qui est un acide fort. La fonction hydroxyle sera protonnée, ce qui en fera un bon groupe sortant. De ce fait, nous devons nous pencher vers des possibilités de substitution et d'élimination.

Solution

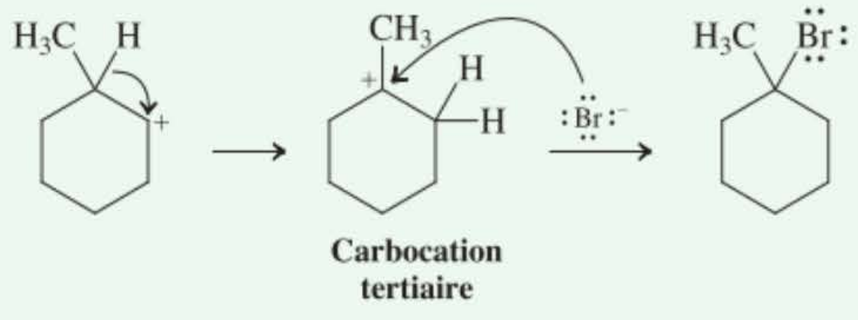
• La réponse au point 1 (réarrangement) et la prise en considération du point 3 (alcool + acide) incite à penser qu'il y s'est produit un réarrangement acido-catalysé via un carbocation.

• À présent, nous pouvons nous atteler à la résolution détaillée de ce problème. Pour aboutir au carbocation en question, il faut protonner l'alcool puis éjecter le groupe sortant :



• Il en résulte un carbocation secondaire. Or on sait que le produit contient un substituant Br au niveau du carbone tertiaire qui est voisin. Pour permettre un tel transfert de fonctionnalité, il faut faire intervenir une migration d'hydrure.

• Le carbocation tertiaire qui émergera sera alors piégé par le bromure, ce qui fournira le produit voulu :



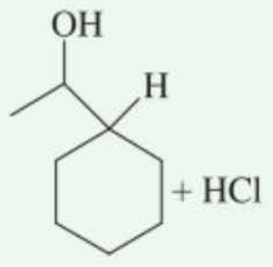
Exercice 9-5

Essayez par vous-même

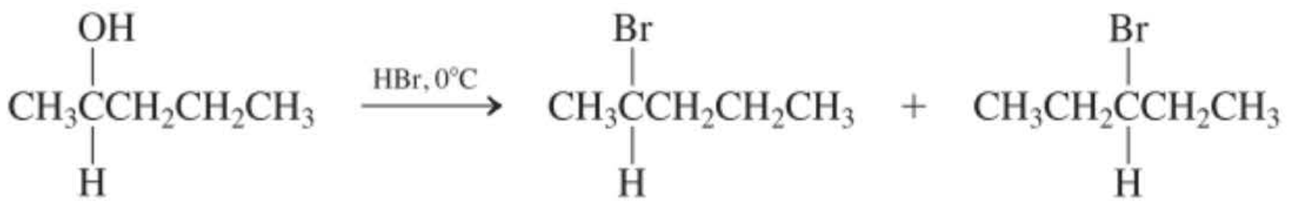
Prédire la nature du produit majoritaire résultant des réactions suivantes :

(a) 2-Méthylpentan-3-ol + H_2SO_4, le solvant étant CH_3OH

(b)

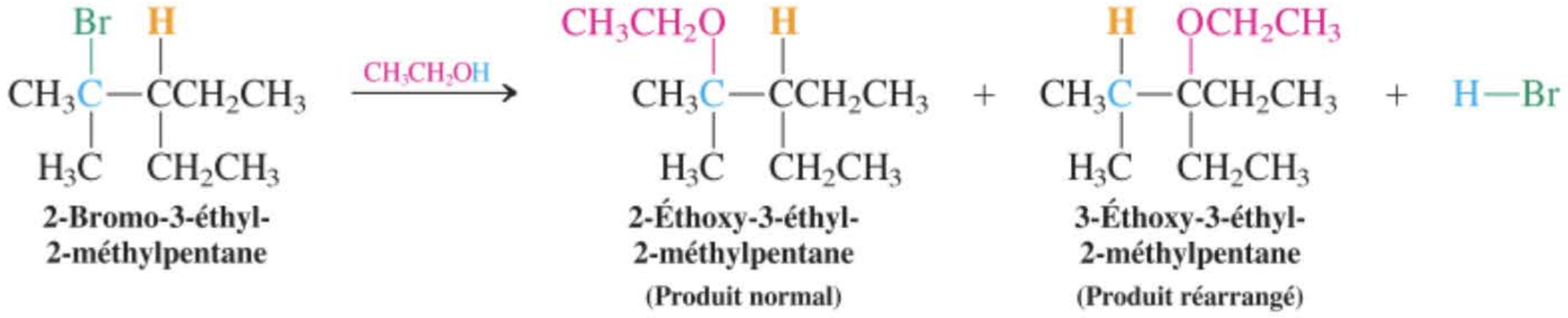


Les carbocations primaires sont trop instables pour être formés lors des réarrangements. D'autre part, les carbocations dont la stabilité est comparable – par exemple, secondaire-secondaire ou tertiaire-tertiaire – apparaissent volontiers en proportions équilibrées. Dans ce cas, tout nucléophile ajouté attaquera tous les carbocations présents, fournissant un mélange de produits.



Les réarrangements de carbocations peuvent avoir lieu quelle que soit la nature du précurseur dudit carbocation : alcools (ce paragraphe), halogénoalcanes (chapitre 7), sulfonates d'alkyle (paragraphe 6.7). Ainsi, l'éthanolyse du 2-bromo-3-éthyl-2-méthylpentane fournit les deux éthers tertiaires possibles.

Réarrangement au cours de la solvolyse d'un halogénoalcane



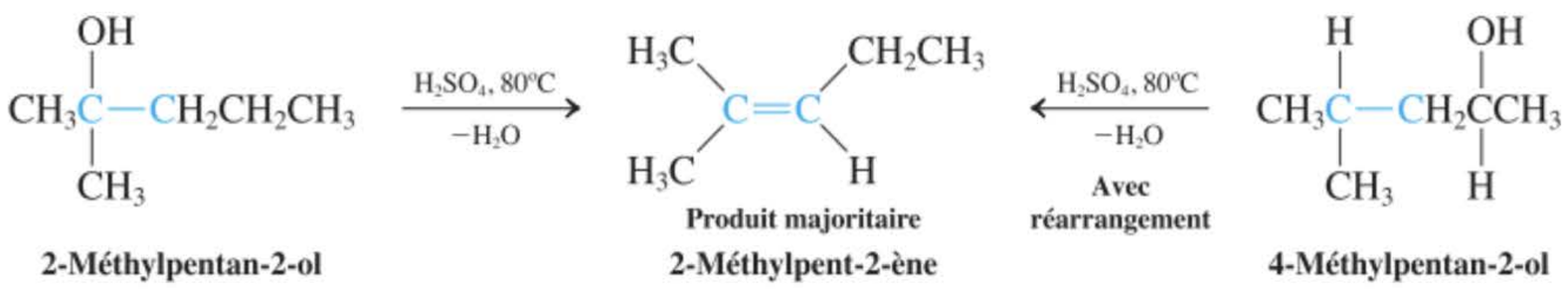
Exercice 9-6

Donner un mécanisme expliquant la réaction présentée ci-dessus. Puis prédire l'issue de la réaction du 2-chloro-4-méthylpentane avec du méthanol. (**Indication :** envisager deux *migrations* successives d'hydrure aboutissant au carbocation le plus stable.)

Les réarrangements des carbocations engendrent également des nouveaux produits selon le mécanisme E1

Comment le réarrangement des intermédiaires affecte-t-il l'issue des réactions lorsqu'on opère dans des conditions qui favorisent l'élimination ? Aux températures élevées et dans un milieu relativement non nucléophile, les carbocations réarrangés fournissent des alcènes selon le mécanisme E1 (paragraphe 9.2). Par exemple, si on traite le 2-méthylpentan-2-ol par de l'acide sulfurique à 80°C, on voit apparaître le même alcène majoritaire que celui qui se forme lorsque le réactif de départ est le 4-méthylpentan-2-ol. La conversion de ce dernier alcool implique une migration d'hydrure au niveau du carbocation initialement formé, suivie d'une déprotonation.

Réarrangement au cours d'une élimination E1



Exercice 9-7

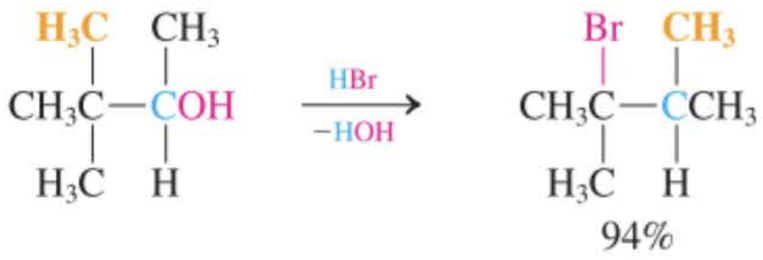
(a) Proposer des mécanismes expliquant les réactions E1 présentées ci-dessus. **(b)** Lorsqu'on traite le 4-méthylcyclohexanol par de l'acide, à chaud, on obtient du 1-méthylcyclohexène. Expliquer cette réaction par un mécanisme. (**Indication :** envisager plusieurs migrations d'hydrure.)

D'autres réarrangements de carbocations impliquent des migrations de groupes alkyle

Les carbocations ne possédant pas d'hydrogènes adéquats (secondaires ou tertiaires) à côté du carbone chargé positivement peuvent subir un autre mode de réarrangement impliquant la **migration** ou le **shift d'un groupe alkyle.**

RÉACTION

Réarrangement par migration d'un groupe alkyle au cours d'une réaction S_N1

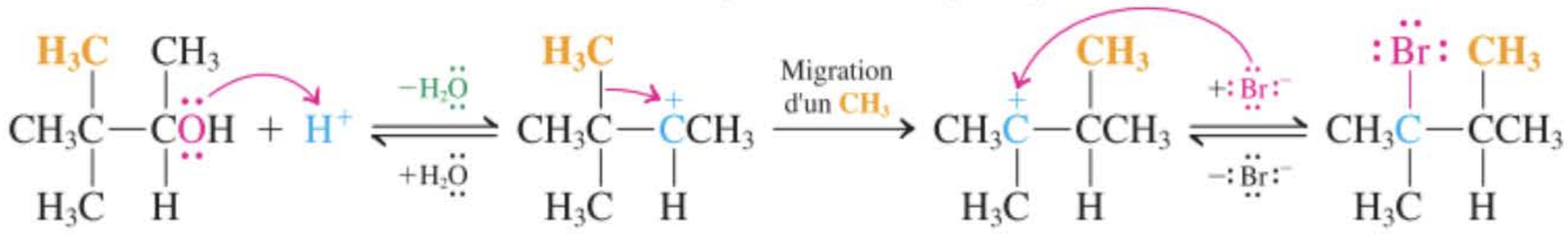


3,3-Diméthylbutan-2-ol **2-Bromo-2,3-diméthylbutane**

Comme dans le cas de la migration d'hydrure, le groupe qui migre emporte avec lui sa paire électronique afin de former une liaison avec le carbocation voisin. *Le groupe alkyle ayant migré et la charge positive sont permutés.*

MÉCANISME

Mécanisme de la migration d'un groupe alkyle

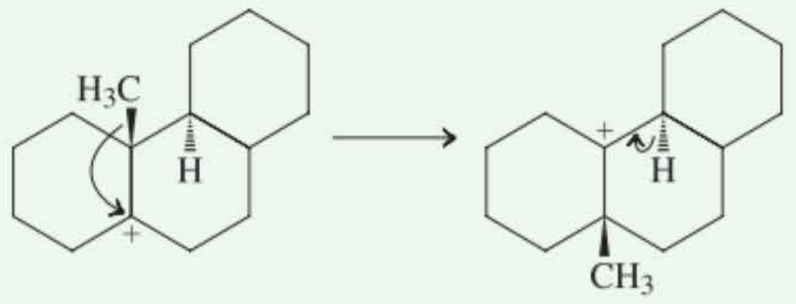


Les vitesses de migrations des groupes alkyle et des hydrures sont comparables lorsqu'on aboutit à des carbocations dont la stabilité est similaire. D'autre part, quel que soit le type de migration, celle-ci sera toujours plus rapide si elle fournit un carbocation tertiaire par rapport aux autres aboutissant à un carbocation secondaire. Ceci explique pourquoi, dans l'analyse précédente des migrations d'hydrure, on n'observait pas de migration de groupes alkyle : une telle migration aurait abouti au cation le moins substitué. On ne constate des exceptions à cette règle que lorsqu'il y a d'autres raisons impératives amenant à préférer la migration d'un groupe alkyle (cf. stabilisation électronique, soulagement stérique ; voir à ce sujet le problème 9.26 d'intégration au chapitre ainsi que le problème 9.61).

Exercice 9-8

Mise en pratique des concepts : la formulation d'un réarrangement de carbocation plus compliqué.

Il appert que les molécules de type A se déshydratent pour donner B. Formuler un mécanisme.

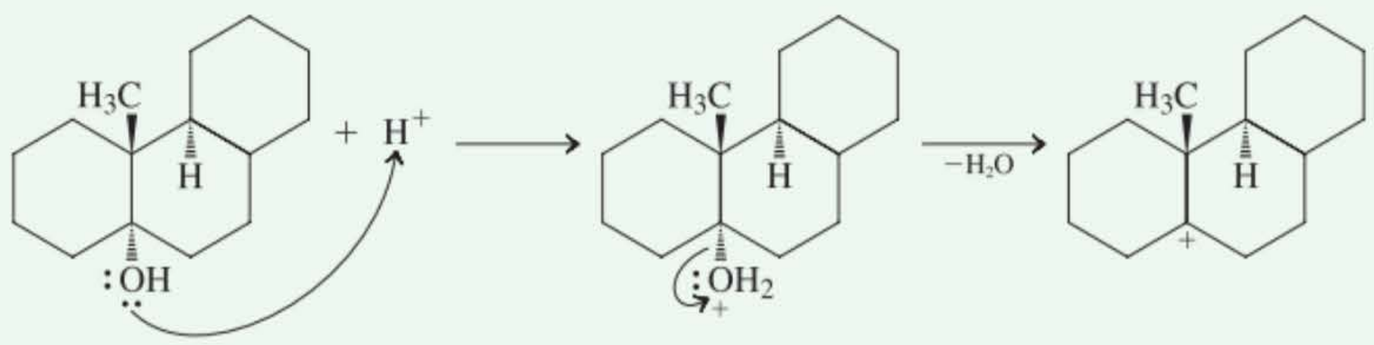


Stratégie

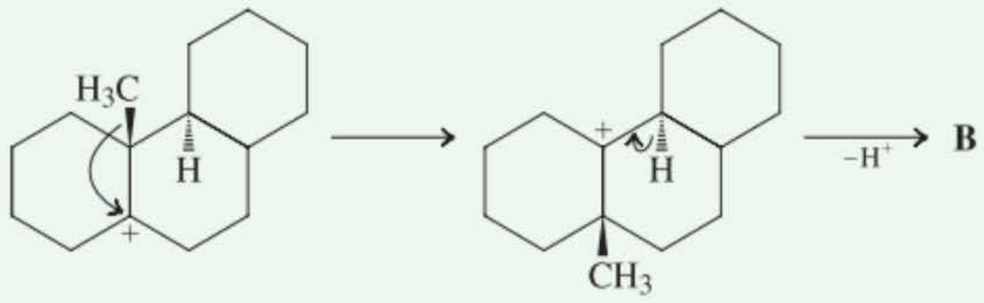
Il faut tout d'abord examiner attentivement les fonctions présentes dans A et B, ainsi que la nature du réactif. Il s'agit d'un alcool tertiaire qui est traité par un acide. Ces conditions suggèrent le passage par un carbocation. En outre, il s'agit globalement d'une déshydratation, indiquant qu'il s'agit d'un processus E1. En second lieu, il importe d'analyser le squelette carboné de A et de le comparer à celui de B. On constate que le groupe méthyle a migré vers le carbone qui lui est voisin. Conclusion : nous sommes en présence d'un réarrangement de carbocation caractérisé par une migration de méthyle.

Solution

• Les premières étapes consistent en une protonation suivie de la perte d'eau de manière à générer le carbocation.



• Diverses options sont, en principe, possibles pour ce carbocation. Par exemple, il peut être piégé par HSO_4^- fonctionnant en qualité de nucléophile (S_N1). Cependant, HSO_4^- est très peu efficace à cet effet (c'est une base faible, paragraphe 6.8). Qui plus est, même si HSO_4^- arrivait à former une liaison avec le carbone cationique, ceci serait parfaitement réversible (HSO_4^- est un excellent groupe sortant, paragraphe 6.7). Le carbocation peut également perdre un proton de deux manières différentes. Ceci aussi est réversible et n'est pas observé. En fait, ce carbocation donne l'occasion à un groupe méthyle de se déplacer vers la position adjacente, par réarrangement, pour fournir B, après déprotonation par HSO_4^- (voir ci-dessous « $-H^+$ »).



Exercice 9-9

Essayez par vous-même

À 100°C, le 3,3-diméthylbutan-2-ol fournit trois produits résultant d'une réaction E1, l'un dérivant du carbocation présent avant réarrangement, les deux autres résultant du carbocation formé à la suite de la migration d'un groupe alkyle. Donner les formules de structure de ces produits d'élimination.

Les alcools primaires peuvent donner lieu à des réarrangements

Lorsqu'on traite un alcool primaire par HBr ou HI, on obtient normalement l'halogénoalcane correspondant à la suite d'une réaction S_N2 avec l'ion alkyloxonium (paragraphe 9.2). Quoi qu'il en soit, il arrive dans certains cas que l'on observe des migrations d'alkyle ou d'hydrure vers les carbones primaires portant les groupes sortants, même si les carbocations primaires ne se forment pas en solution. Un exemple est fourni par le 2,2-diméthylpropan-1-ol (alcool néopentylique). Lorsque ce composé est traité par un acide fort, il se produit un réarrangement, malgré le fait qu'un carbocation primaire ne puisse être un intermédiaire.

Réarrangement dans un substrat primaire



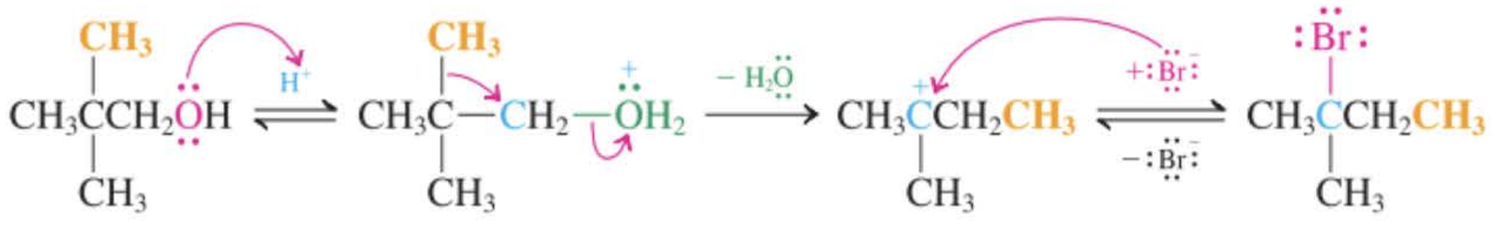
2,2-Diméthylpropan-1-ol (Alcool néopentylique) — **2-Bromo-2-méthylbutane**

RÉACTION

Dans ce cas-ci, après la protonation aboutissant à la formation de l'ion alkyloxonium, la gêne stérique interfère avec la substitution directe par le bromure (paragraphe 6.9). Au lieu d'assister à une substitution, il se produit une expulsion d'eau *au moment même* où un groupe méthyle migre à partir du carbone voisin, évitant ainsi la formation d'un carbocation primaire.

Nucléophile : rouge
Électrophile : bleu
Nucléofuge : vert

Mécanisme de la migration concertée d'un groupe alkyle



MÉCANISME

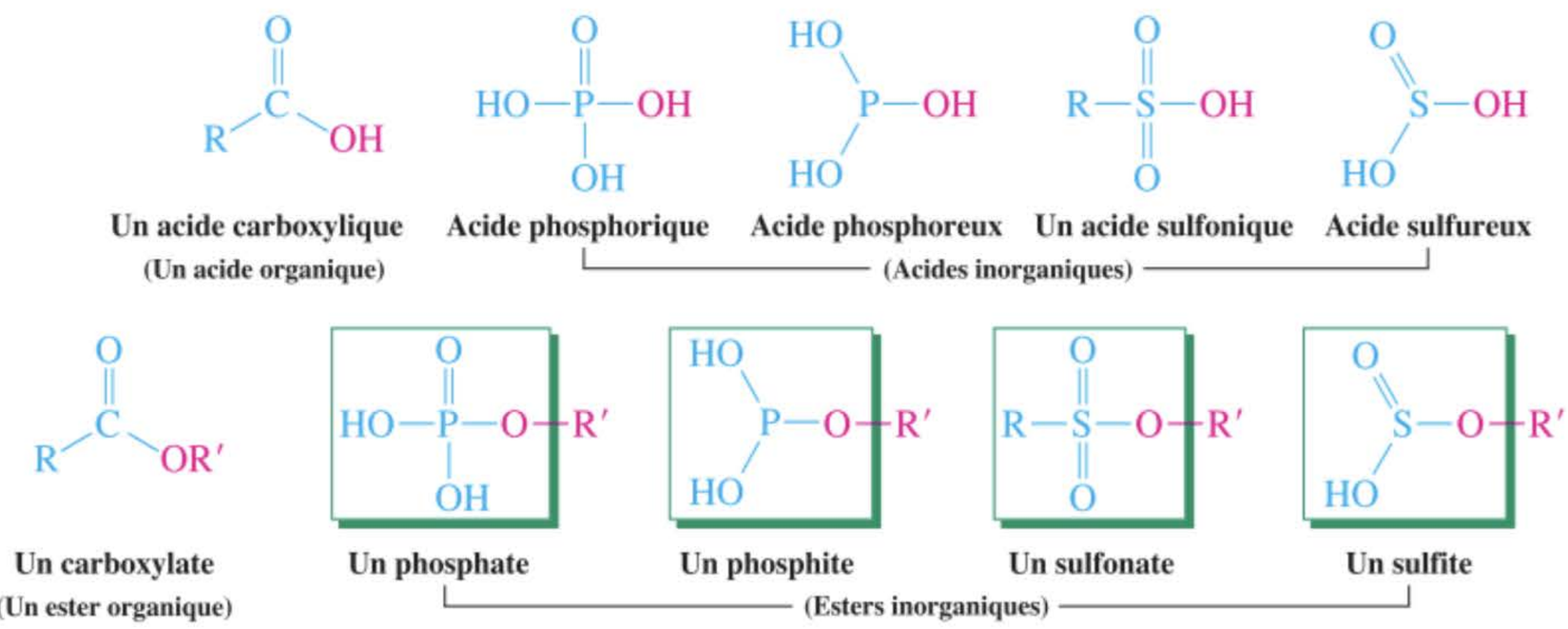
Les réarrangements des substrats primaires sont des processus relativement difficiles, nécessitant d'habitude des températures élevées et des temps de réaction prolongés.

En résumé, un autre mode de réactivité des carbocations, en plus des processus classiques S_N1 et E1, consiste en des réarrangements provoqués par des migrations d'hydrures ou de groupes alkyle. Dans de tels réarrangements, le groupe qui migre cède sa paire électronique à un carbone voisin positivement chargé, se liant ainsi à lui et permutant sa place avec la charge. Un réarrangement peut conduire à un cation plus stable – comme lors de la conversion d'un cation secondaire en un tertiaire. Les alcools primaires peuvent également donner lieu à des réarrangements, mais ils le font grâce à des mécanismes concertés et non via des cations primaires jouant le rôle d'intermédiaires.

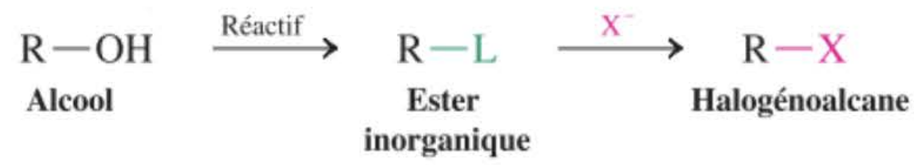
9-4 Formation d'esters – organiques et inorganiques – à partir des alcools et synthèse des halogénoalcanes

L'une des plus intéressantes réactions des alcools est la transformation de ceux-ci en esters. Ce terme désigne couramment les **esters organiques,** encore appelés **carboxylates** ou **alcanoates** (tableau 2.3). Ceux-ci dérivent formellement des acides organiques (carboxyliques) par remplacement du groupe hydroxyle par un alkoxyle. Les **esters inorganiques** sont des dérivés analogues d'acides inorganiques, comme ceux à base de phosphore et de soufre à des étages d'oxydation divers.

Esters organiques et inorganiques



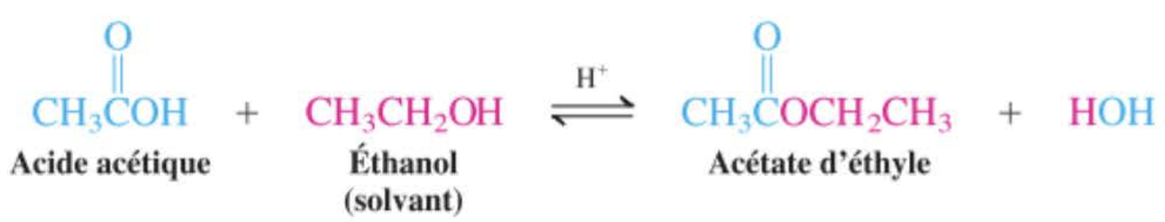
Dans de tels éthers inorganiques, la fixation de l'hétéroatome transforme le mauvais groupe sortant qu'est normalement le OH des alcools en un bon groupe sortant (mis en évidence dans les cadres verts). Ceci peut être mis à profit lors de la synthèse des halogénoalcanes (voir aussi paragraphe 9.2). Nous avons déjà signalé la bonne aptitude nucléofuge des groupes sulfate et sulfonate lors des réactions S_N2 (paragraphe 6.7). Ici, nous allons voir comment des réactifs particuliers à base de phosphore et de soufre peuvent accomplir cette tâche :



Les alcools réagissent avec les acides carboxyliques et engendrent des esters organiques

Les alcools réagissent avec les acides carboxyliques en présence de quantités catalytiques d'un acide minéral fort, par exemple H_2SO_4 ou HCl, pour donner des esters organiques et de l'eau, processus que l'on appelle **estérification.** Dans cette réaction, les réactifs et les produits sont en équilibre, équilibre qui peut être déplacé dans l'une ou l'autre direction. Il sera question de manière détaillée de la formation et des réactions des esters organiques dans les chapitres 19 et 20.

Estérification

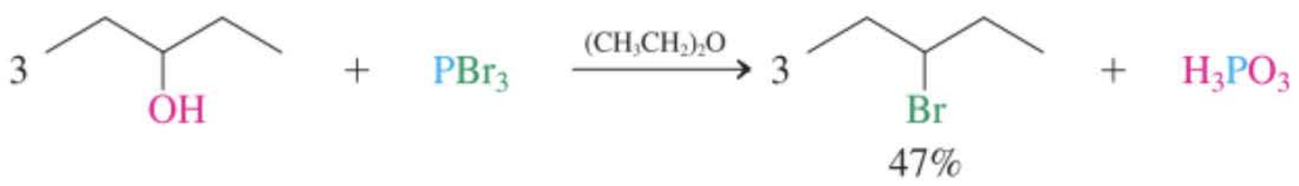


Des esters inorganiques comme intermédiaires dans la synthèse des halogénoalcanes à partir des alcools

À cause des difficultés et des complications qui peuvent se présenter lors des conversions des alcools en halogénoalcanes par catalyse acide (paragraphe 9.2), diverses alternatives ont été développées, reposant sur un certain nombre de réactifs inorganiques qui sont capables de transformer, dans des conditions plus douces, la fonction hydroxyle en un bon groupe sortant. Ainsi, les alcools primaires et secondaires réagissent avec le tribomure de phosphore, un produit commercial que l'on peut se procurer facilement, pour donner des bromoalcanes ainsi que de l'acide phosphoreux. Cette méthode représente un moyen général d'obtention des bromoalcanes à partir des alcools. Les trois atomes de brome sont, l'un après l'autre, transférés du phosphore vers les groupes alkyle.



Synthèse d'un bromoalcane à l'aide de PBr_3

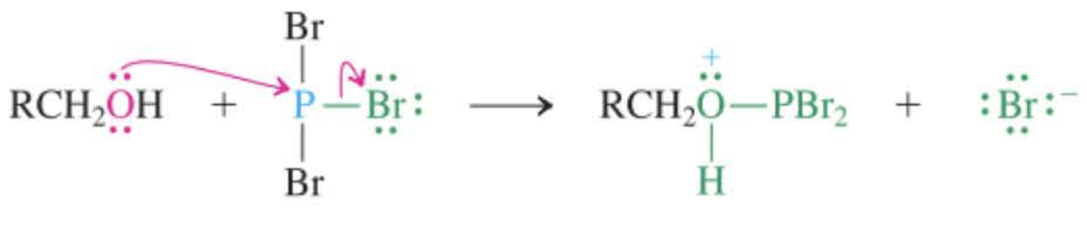


Pentan-3-ol — **Tribromure de phosphore** — **3-Bromopentane** — **Acide phosphoreux**



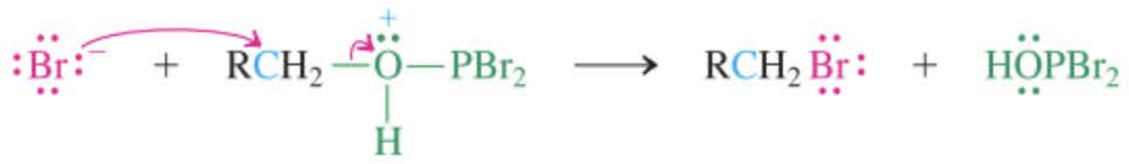
Quel est le mécanisme de la réaction avec PBr_3 ? Dans la première étape, l'alcool (nucléophile) réagit avec le tribromure de phosphore en engendrant une espèce qui peut être considérée comme un ester inorganique protonné dérivant de l'acide phosphoreux.

Étape 1

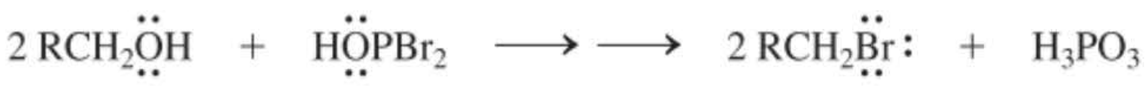


Ensuite, $HOPBr_2$, qui est un bon groupe sortant, est substitué (S_N2) par l'ion bromure créé lors de l'étape 1, ce qui aboutit finalement à la production de l'halogénoalcane.

Étape 2



Cette méthode de synthèse d'un halogénoalcane est tout particulièrement efficace parce que $HOPBr_2$ continue à réagir, successivement, avec deux autres molécules d'alcool, transformant à nouveau ceux-ci en halogénoalcanes.



Que doit-on mettre en œuvre si, au lieu d'un bromoalcane, on désire préparer l'iodoalcane correspondant ? Le triiodure de phosphore requis, PI_3, est préférablement généré in situ, parce que c'est une espèce très réactionnelle. À cet effet, on ajoute du phosphore rouge et de l'iode, tous deux dans leur état élémentaire, à l'alcool à transformer (voir dans la marge). Le réactif (PI_3) est consommé au prorata de son apparition.

$CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$

↓ P, I_2, Δ

$CH_3(CH_2)_{14}CH_2I$
85%

+

H_3PO_3

Le chlorure de thionyle, $SOCl_2$, est, quant à lui, un agent de chloration couramment employé pour transformer les alcools en chloroalcanes. Le simple fait de chauffer un alcool en la présence de ce réactif provoque le dégagement de SO_2 et de HCl associé à la formation du chloroalcane.



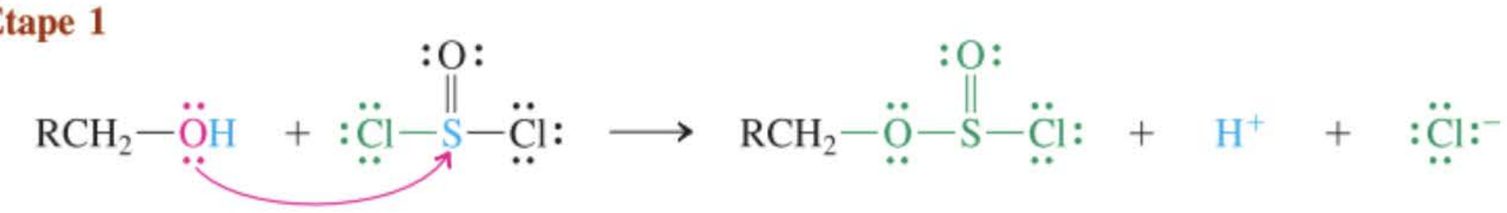
Synthèse d'un chloroalcane à l'aide de $SOCl_2$



En ce qui concerne le mécanisme, l'alcool RCH_2OH forme à nouveau, dans un premier temps, un ester inorganique, RCH_2O_2SCl.

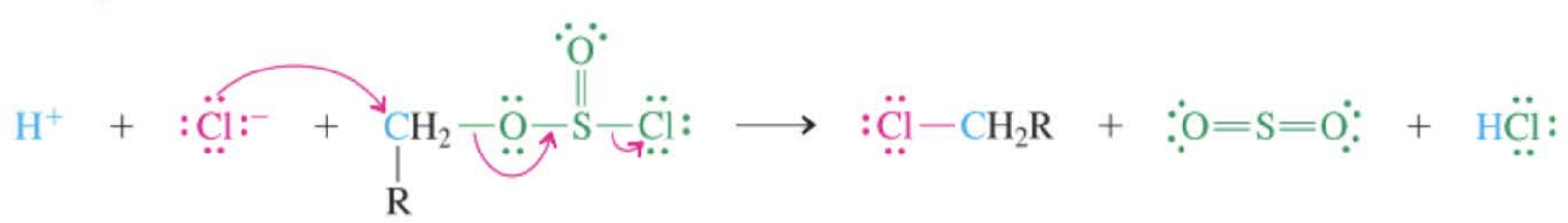
MÉCANISME

Étape 1

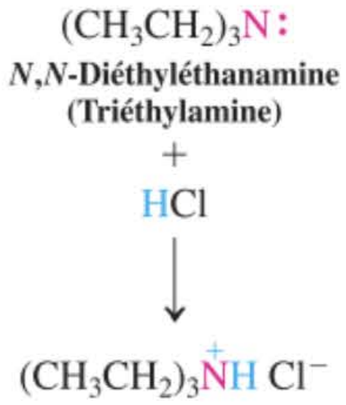


L'ion chlorure créé lors de ce processus attaque ensuite, en tant que nucléophile, l'ester et fournit, à la suite d'une réaction S_N2, une molécule de SO_2 et de HCl.

Étape 2



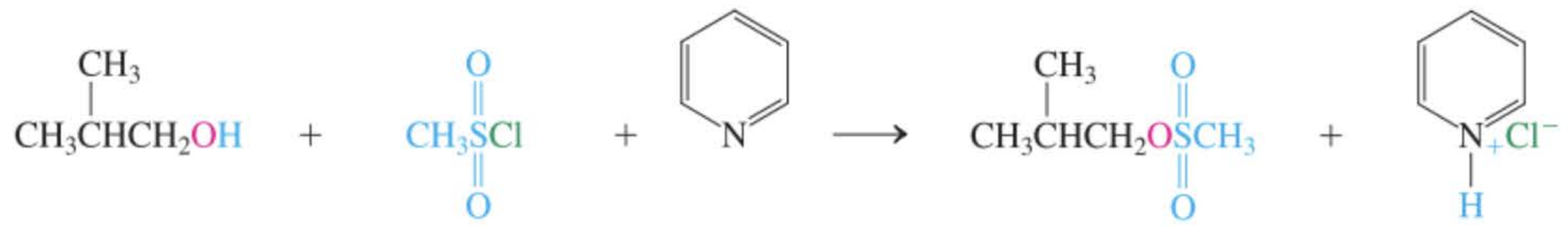
La réaction se déroule avec plus d'efficacité en présence d'une amine, qui neutralise le chlorure d'hydrogène engendré. La *N,N*-diéthyléthanamine (triéthylamine) en est un exemple ; elle permet, dans ces conditions, la formation du chlorure d'ammonium correspondant.



Les sulfonates d'alkyle sont des substrats polyvalents pour les réactions de substitution

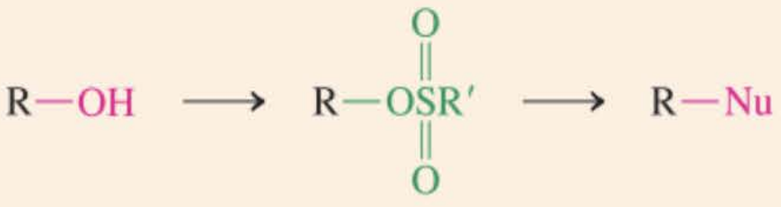
Les esters inorganiques issus des réactions avec $SOCl_2$ sont des exemples particuliers de groupes sortants dérivant d'acides soufrés. Ceux-ci sont apparentés aux sulfonates (paragraphe 6.7). Les sulfonates d'alkyle contiennent d'excellents groupes sortants et ils peuvent être facilement préparés à partir des chlorures de sulfonyle correspondants et d'un alcool. Une base relativement douce telle que la pyridine ou autre amine tertiaire est souvent ajoutée afin d'écarter le HCl formé.

Synthèse d'un sulfonate d'alkyle



Au contraire des esters inorganiques dérivés du tribromure de phosphore et du chlorure de thionyle, les sulfonates d'alkyle sont souvent des solides cristallins qui peuvent être isolés et purifiés avant toute réaction ultérieure. Ils peuvent ensuite être mis en œuvre lors de réactions avec une grande variété de nucléophiles, ce qui aboutit au produit ad hoc résultant de la substitution nucléophile.

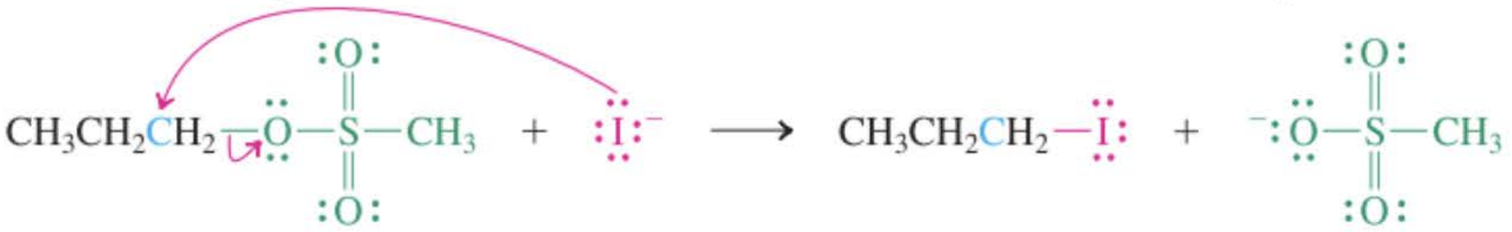
Les sulfonates en tant qu'intermédiaires lors de la substitution nucléophile du groupe hydroxyle des alcools



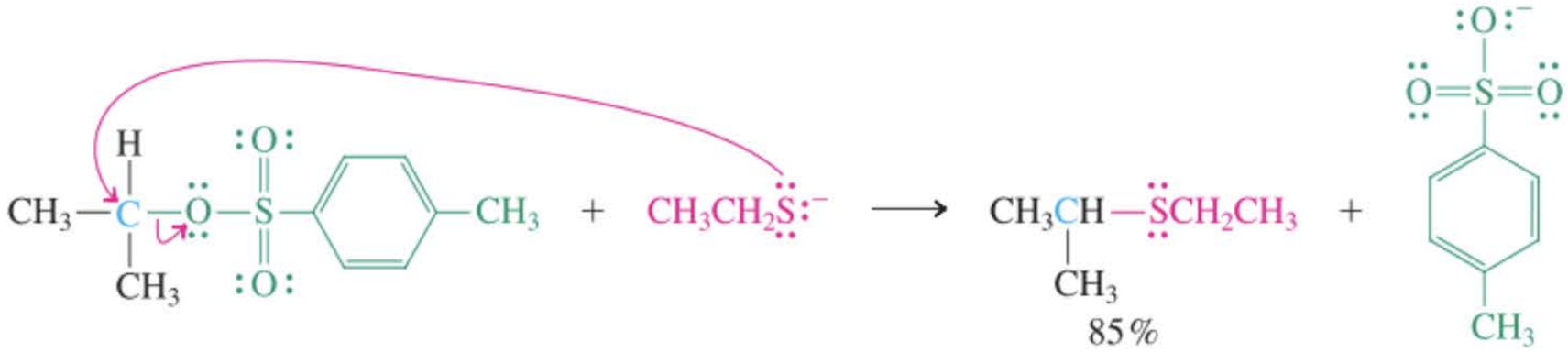
La substitution des groupes sulfonate par des ions halogénure (Cl^-, Br^-, I^-) fournit aisément les halogénoalcanes correspondants, en particulier avec les substrats primaires et secondaires chez qui la réactivité S_N2 est bonne. En outre, toutefois, les sulfonates d'alkyle permettent la substitution du

groupe hydroxyle par *n'importe quel* bon nucléophile : ceux-ci ne se limitent pas seulement aux halogénures comme c'était le cas avec les halogénures d'hydrogène, de phosphore et de thionyle.

Exemples de réactions de substitution avec des sulfonates d'alkyle



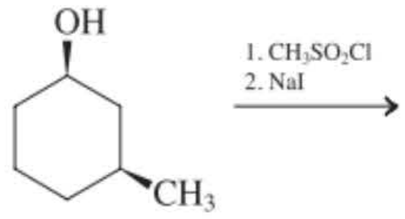
90 %



85 %

Exercice 9-10

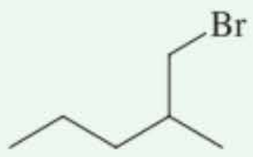
Quel est le produit de la séquence des réactions présentée dans la marge ?



Exercice 9-11

Proposer des réactifs qui vous permettraient de préparer les halogénoalcanes suivants à partir des alcools correspondants.

(a) $I(CH_2)_6I$ **(b)** $(CH_3CH_2)_3CCl$ **(c)**



En résumé, les alcools réagissent avec les acides carboxyliques et fournissent – à la suite de la perte d'eau – des esters organiques ; ils réagissent avec les halogénures inorganiques, tels que PBr_3, $SOCl_2$ et RSO_2Cl et fournissent – cette fois, par perte de HX – des esters inorganiques. Ces esters inorganiques contiennent de bons groupes sortants pour des substitutions nucléophiles, lesquels groupes sont, par exemple, substitués par des ions halogénure, ce qui aboutit aux halogénoalcanes correspondants.

9-5 Nomenclature et propriétés physiques des éthers

On peut considérer que les éthers dérivent des alcools en ce sens que l'hydrogène hydroxylique y a été remplacé par un alkyle. Le moment est venu de présenter cette classe de composés de manière plus systématique. Ce paragraphe a pour objet de présenter les règles de nomenclature des éthers et de décrire certaines de leurs propriétés physiques.

Dans le système IUPAC, les éthers sont des alkoxyalcanes

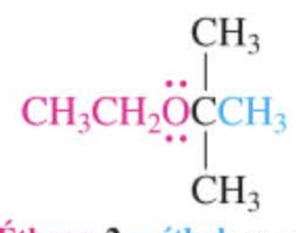
Le système IUPAC de nomenclature des **éthers** considère ceux-ci comme des alcanes porteurs d'un substituant alkoxyle, c'est-à-dire en tant qu'alkoxyalcanes. On incorpore le plus petit substituant dans le groupe alkoxyle, tandis que le plus important des substituants sert à définir le substrat.

Les alkoxyalcanes peuvent également être considérés comme des dérivés des alcools dans lesquels le proton hydroxylique a été remplacé par un groupe alkyle. Leurs appellations courantes sont basées sur ce concept : on fait précéder les noms des deux groupes alkyle par les mots *oxyde de*. Ainsi, CH_3OCH_3 est l'oxyde de diméthyle, $CH_3OCH_2CH_3$ est l'oxyde d'éthyle et de méthyle et ainsi de suite.

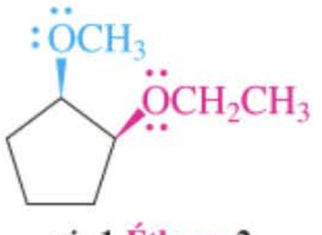
Généralement, les éthers sont parfaitement inertes (sauf dans le cas de dérivés cycliques tendus, cf. paragraphe 9.9) et ils sont de ce fait fréquemment choisis comme solvants dans les réactions organiques. Certains de ces solvants sont des molécules cycliques, lesquelles peuvent parfois contenir plusieurs fonctions éther dans leur squelette carboné. Tous ces éthers ont reçu des appellations consacrées par l'usage.



Méthoxyéthane



2-Éthoxy-2-méthylpropane



***cis*-1-Éthoxy-2-méthoxycyclopentane**

Les éthers employés comme solvants et leurs appellations



$CH_3CH_2OCH_2CH_3$
Éthoxyéthane (Oxyde de diéthyle)

1,4-Dioxacyclohexane (1,4-Dioxanne)

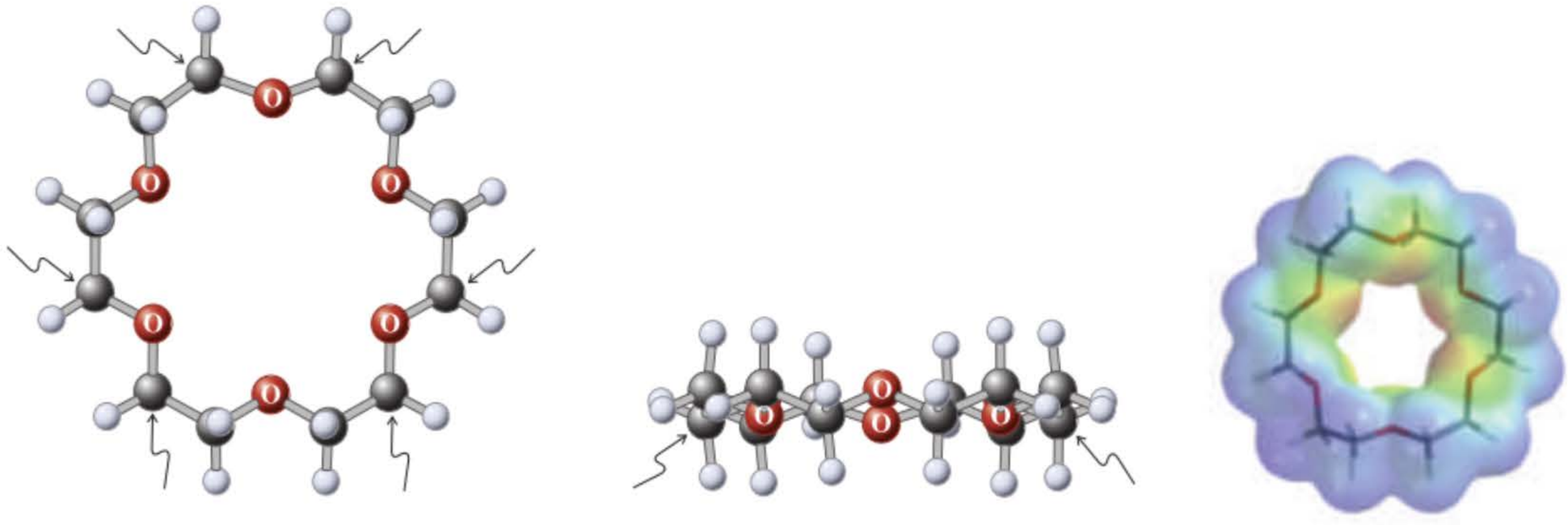
$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$
1,2-Diméthoxyéthane (Dimethyléther du glycol, glyme)

Oxacyclopentane (Tétrahydrofuranne, THF)

Les éthers cycliques sont des membres d'une catégorie de cycloalcanes dans lesquels un ou plusieurs carbones ont été remplacés par un *hétéroatome* — dans le cas présent, un oxygène. (Un **hétéroatome** est défini comme étant n'importe quel atome hormis le carbone et l'hydrogène.) Les composés cycliques de ce type, qu'on appelle des **hétérocycles,** seront examinés de manière plus explicite dans le chapitre 25.

Le système de nomenclature le plus simple relatif aux éthers cycliques repose sur l'apparentement aux **oxacycloalcanes,** dans lesquels le préfixe *oxa* indique le remplacement d'un des carbones du cycle par un oxygène. Ainsi, les éthers cycliques à trois pièces sont des oxacyclopropanes (on emploie parfois des noms tels que oxirannes, époxydes ou oxydes d'éthylène), les systèmes à quatre pièces sont des oxacyclobutanes, tandis que les deux homologues suivants sont des oxacyclopentanes (tétrahydrofurannes) et des oxacyclohexanes (tétrahydropyrannes). Ces composés sont numérotés en partant de l'oxygène et en contournant le cycle.

Les polyéthers cycliques qui contiennent de multiples groupes fonctionnels de type éther résultant des liaisons répétitives d'entités éthane-1,2-diol sont appelés des **éthers-couronne**, parce que ces molécules adoptent une conformation ayant l'aspect d'une couronne à l'état cristallin mais sans doute aussi en solution. On peut voir dans la figure 9.3 le polyéther 18-couronne-6. Le nombre 18 indique le nombre total d'atomes constituant la chaîne cyclique, tandis que le chiffre 6 se réfère au nombre d'oxygènes. Le profil de potentiel électrostatique présenté à droite dans la figure 9.3 montre que l'intérieur du cycle est riche en densité électronique à cause de l'existence des paires électroniques qui sont présentes sur les oxygènes des diverses fonctions éther.



Dans cette perspective, six, parmi les atomes d'hydrogène, sont masqués par les carbones auxquels ils sont attachés (désignés par des flèches)

Dans cette perspective, deux, parmi les atomes d'oxygène, sont masqués par les carbones auxquels ils sont attachés (désignés par des flèches)

Figure 9-3 La structure du 18-couronne-6 montre la disposition en forme de couronne.

Les propriétés physiques des éthers sont le reflet de l'absence de liaisons hydrogène

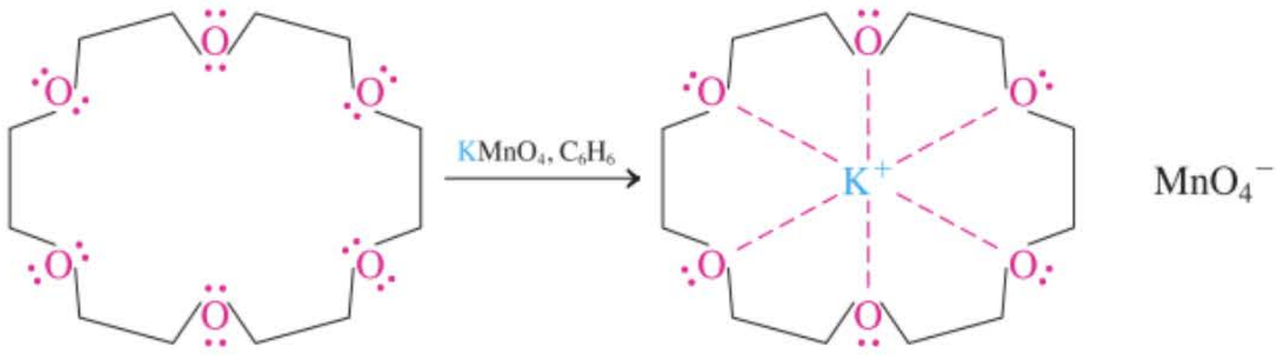
La formule moléculaire des alkoxyalcanes est $C_nH_{2n+2}O$, donc identique à celle des alcanols. Cependant, en raison de l'absence de liaisons hydrogène, les points d'ébullition des éthers sont beaucoup plus faibles que ceux des alcools isomères correspondants (tableau 9.1). Les deux plus petits membres de la série sont miscibles dans l'eau, étant entendu que la solubilité des éthers dans l'eau diminue au prorata de l'augmentation de la taille des résidus hydrocarbonés. Par exemple, le méthoxyméthane est tout à fait soluble dans l'eau, tandis que l'éthoxyéthane ne se dissout dans l'eau que à raison d'environ 10%.

Tableau 9-1 Les points d'ébullition de quelques éthers et des alcan-1-ols isomères

Éther	Nom	Point d'ébullition (°C)	Alcan-1-ol	Point d'ébullition (°C)
CH_3OCH_3	Méthoxyméthane (Oxyde de diméthyle)	−23,0	CH_3CH_2OH	78,5
$CH_3OCH_2CH_3$	Méthoxyéthane (Oxyde d'éthyle et de méthyle)	10,8	$CH_3CH_2CH_2OH$	82,4
$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	Éthoxyéthane (Oxyde de diéthyle)	34,5	$CH_3(CH_2)_3OH$	117,3
$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2O$	1-Butoxybutane (Oxyde de dibutyle)	142	$CH_3(CH_2)_7OH$	194,5

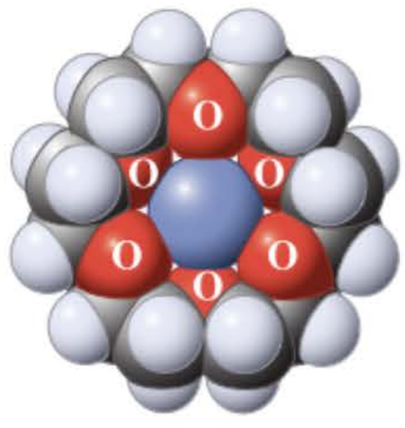
La solvatation des ions métalliques par les polyéthers : éthers-couronnes et ionophores

Comme c'était le cas pour les alcools, l'oxygène des éthers est basique au sens de Lewis (paragraphe 2.2) ; ceci veut dire que ses paires électroniques libres peuvent se comporter comme des ligands vis-à-vis de métaux électro-déficitaires, tel le magnésium des réactifs de Grignard (paragraphe 8.7). Cette aptitude à solvater, grâce à la présence de paires électroniques libres sur l'oxygène est particulièrement frappante chez les polyéthers, dans lesquels plusieurs oxygènes de ce type peuvent entourer les ions métalliques. Les éthers-couronnes ont la propriété remarquable de fixer solidement les cations, tels ceux qui proviennent des sels ordinaires et de les rendre ainsi solubles dans les solvants organiques. Par exemple, le permanganate de potassium, qui est un solide violet foncé, totalement insoluble dans le benzène, se dissout facilement dans ce solvant si on y ajoute du 18-couronne-6. Cette dissolution est intéressante parce qu'il est ainsi possible de réaliser des oxydations à l'aide de permanganate de potassium dans des solvants organiques. Une telle dissolution se réalise en raison de la solvatation efficace de l'ion métallique par les six oxygènes de la couronne.

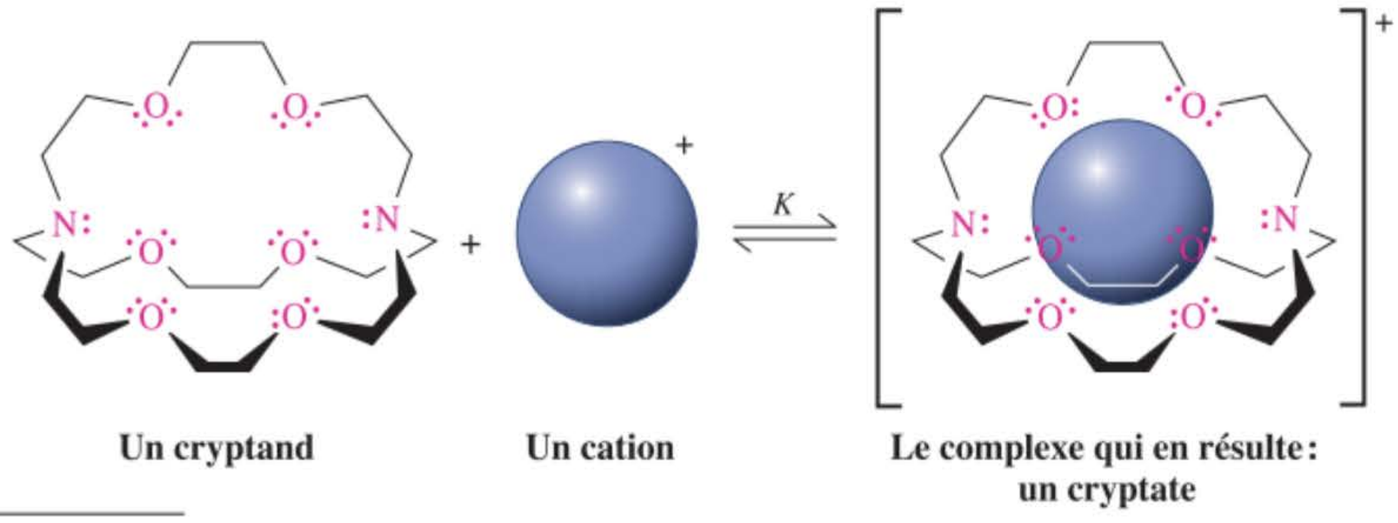


18-Couronne-6 **[K^+ 18-Couronne-6] MnO_4^-**

La taille de la «cavité» de l'éther-couronne peut être modulée pour permettre des liaisons sélectives de seulement certains cations, en l'occurrence ceux dont le rayon ionique correspond le mieux au polyéther. Ce concept a été étendu avec succès en trois dimensions, grâce à la synthèse d'éthers polycycliques, encore appelés **cryptands** (*kryptos*, grec, caché), lesquels sont tout à fait sélectifs quant à leur capture de métaux alcalins et autres (figure 9.4). L'importance de ces composés a été reconnue internationalement puisque le prix Nobel de chimie a été attribué conjointement en 1987 à Cram, Lehn et Pedersen*.



Modèle compact du cation [K^+ 18-couronne-6]



Un cryptand **Un cation** **Le complexe qui en résulte : un cryptate**

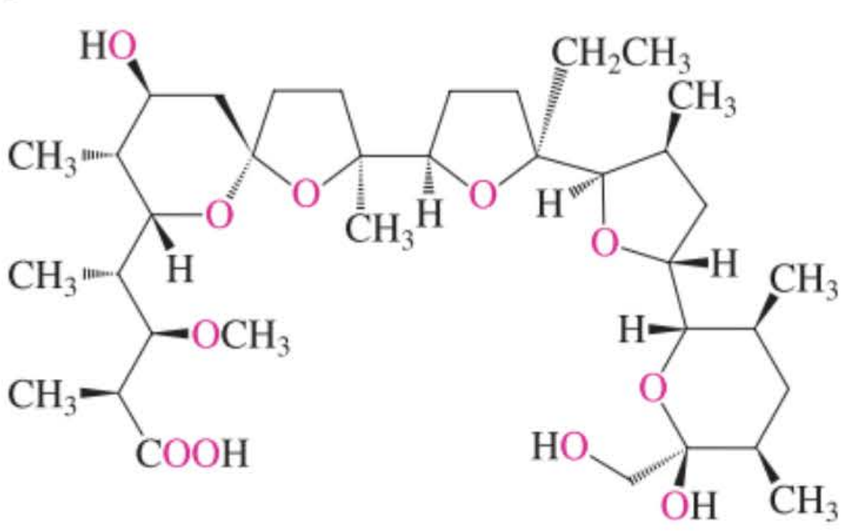
Figure 9-4 La séquestration d'un cation par un éther polycyclique (cryptand) aboutissant à un complexe appelé cryptate. Le système présenté capte sélectivement l'ion potassium avec une constante d'affinité K valant 10^{10}. L'ordre de sélectivité est $K^+ > Rb^+ > Na^+ > Cs^+ > Li^+$. La constante d'affinité pour le lithium vaut environ 100. Ainsi, la fourchette des affinités vis-à-vis de cette série de métaux alcalins s'étale sur huit ordres de grandeur.

* Professeur Donald J. Cram (1919-2001), Université de Californie à Los Angeles ; Professeur Jean-Marie Lehn (né en 1939), Université de Strasbourg et Collège de France à Paris ; Dr. Charles J. Pedersen (1904-1989), E.I. du Pont de Nemours & Company, Wilmington, Delaware.

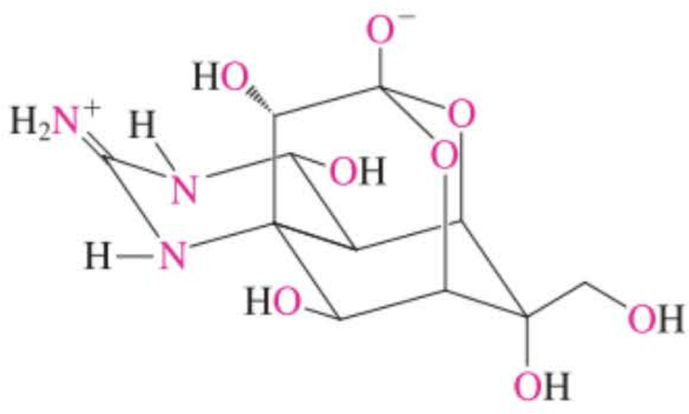
Les éthers-couronnes et les cryptands sont souvent appelés des **agents transporteurs d'ions** et appartiennent à la catégorie plus générale des **ionophores** (*-phoros*, grec, qui porte, d'où « porteur d'ion »), à savoir des composés qui enchâssent les cations par coordination. Habituellement, le résultat de cette interaction est que la nature polaire et hydrophile de l'ion est masquée par une enveloppe hydrophobe, rendant ainsi l'ion bien plus soluble dans les solvants non polaires. Dans les organismes vivants, les ionophores sont capables de transporter des ions particuliers au travers des membranes cellulaires hydrophobes. La balance ionique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule est minutieusement réglée de manière à maintenir l'homéostasie de celle-ci, de sorte que toute perturbation intempestive aboutit à la mort cellulaire. Cette propriété est mise à profit en médecine lorsqu'il s'agit de combattre un processus infectieux à l'aide d'antibiotiques du type polyéther. Cependant, étant donné que le transport d'ions est également impliqué dans la transmission des influx nerveux, certains ionophores naturels sont aussi des neurotoxines mortelles (voir ci-dessous).



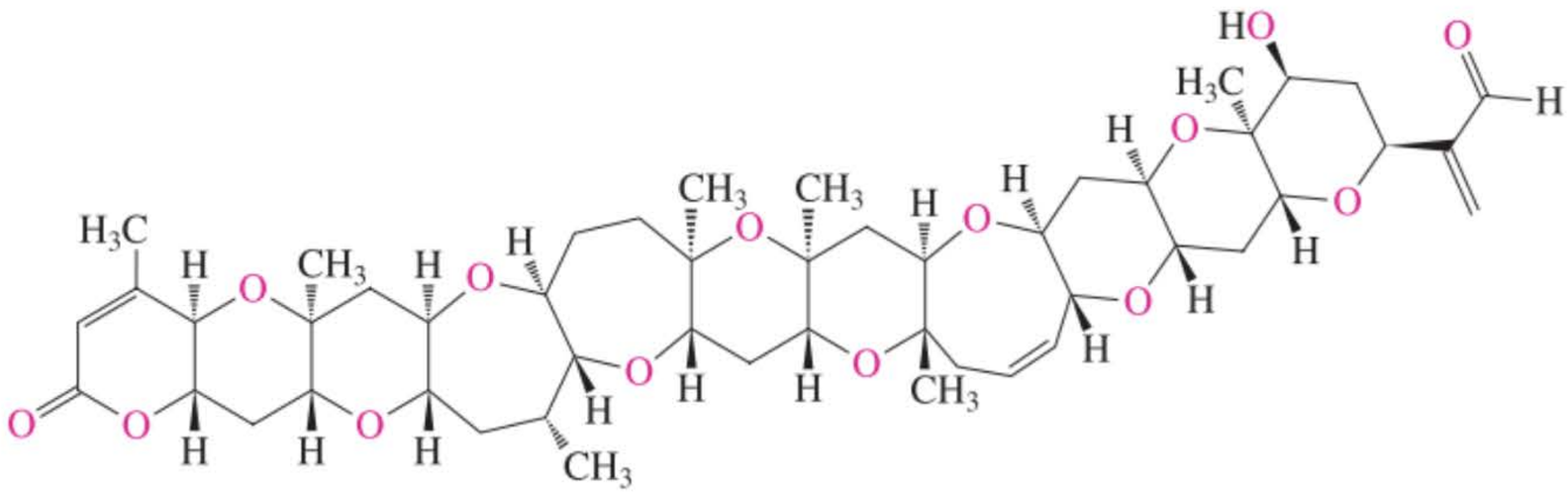
Une marée rouge sur une plage près de Queensland, en Nouvelle-Zélande. La brevetoxine B (un polyéther) est une neurotoxine produite par certaines algues qui prolifèrent au cours des marées rouges. Il s'agit d'un phytoplancton qui fait virer la mer au rouge, brun ou vert. Ce composé, de même que d'autres toxines apparentées, sont responsables de la mort de quantités énormes de poissons et de l'empoisonnement des êtres humains qui consomment cette nourriture avariée. La brevetoxine B se fixe aux canaux à sodium des membranes cellulaires des nerfs et des muscles, provoquant la mort de ces cellules.



Monensine
(Antibiotique produit par une souche de *Streptomyces*)



Tétrodotoxine
(La neurotoxine du poisson-globe ou tétrodon)



Brevetoxine B
(Neurotoxine produite par des algues marines associées aux marées rouges)

En résumé, les éthers acycliques peuvent être nommés en tant qu'alkoxyalcanes ou comme oxydes de dialkyle, leurs pendants cycliques étant appelés des oxacycloalcanes. Les éthers accusent des points d'ébullition inférieurs à ceux des alcools de gabarit comparable étant donné qu'ils sont incapables de donner lieu à des liaisons hydrogène intermoléculaires. La basicité au sens de Lewis des paires libres de l'oxygène, en particulier chez les polyéthers, permet de complexer efficacement certains ions métalliques et dès lors de les solubiliser.

9-6 La synthèse des éthers selon Williamson

Les alkoxydes sont d'excellents nucléophiles. Dans ce paragraphe, on décrit leur emploi dans la méthode la plus courante de préparation des éthers.

Les éthers sont préparés via des réactions S_N2

La manière la plus simple de synthétiser un éther consiste à faire réagir un alkoxyde avec un halogénoalcane primaire ou avec un ester sulfonique dans les conditions typiques des S_N2 (chapitre 6). Ce procédé est la **synthèse des éthers selon Williamson*.** L'alcool dont provient l'alkoxyde peut être employé comme solvant (s'il est peu coûteux), mais d'autres molécules polaires, telles que le dimé-

* Professeur Alexander W. Williamson (1824–1904), University College, London.

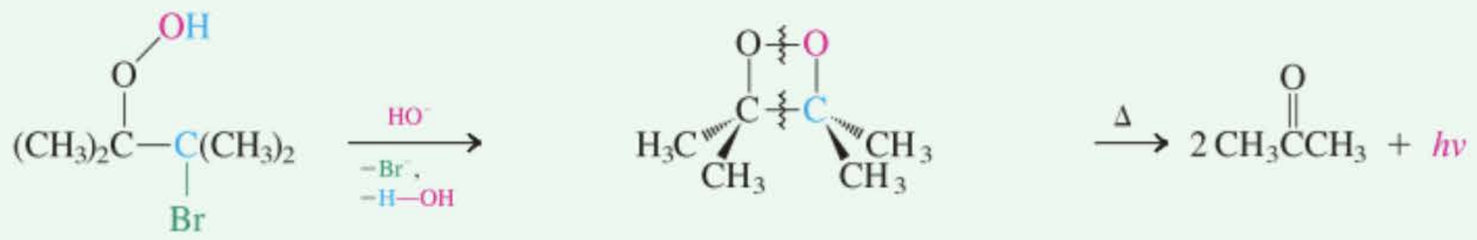
thylsulfoxyde (DMSO) ou l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPA), sont tout aussi, voire encore plus, efficaces (tableau 6.5).

Exemples de la synthèse des éthers de Williamson



ENCADRÉ 9-1

Chimiluminescence des 1,2-dioxacyclobutanes



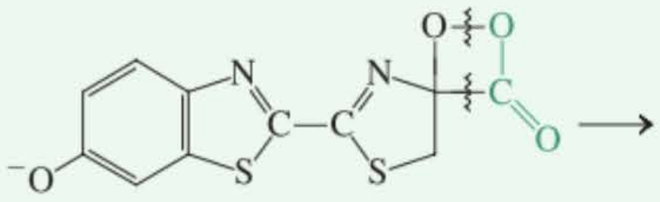
Un 2-bromohydrogénoperoxyde — **3,3,4,4-Tétraméthyl-1,2-dioxacyclobutane (Un 1,2-dioxétane)** — **Propanone (Acétone)**

Une réaction intramoléculaire de type Williamson qui est quelque peu particulière est celle où intervient comme réactif un 2-bromohydrogénoperoxyde. Le produit que l'on obtient est un 1,2-dioxacyclobutane (1,2-dioxétane). Cette espèce est insolite parce qu'elle se décompose en les composés carbonylés correspondants avec émission de lumière (*chimiluminescence*) Les dioxacyclobutanes semblent être responsables de la *bioluminescence* de certaines espèces animales. Quelques organismes terrestres, tels que la luciole, le ver luisant et certains taupins sont bien connus par leur luminescence. Cependant, la plupart des espèces bioluminescentes se rencontrent en milieu océanique ; il y en a parmi les bactéries microscopiques, le plancton et les poissons. La lumière émise présente diverses utilités ; elle semble être importante dans les parades nuptiales et la communication, la différenciation sexuelle, la recherche des proies et le fait de se cacher ou d'effrayer les prédateurs.

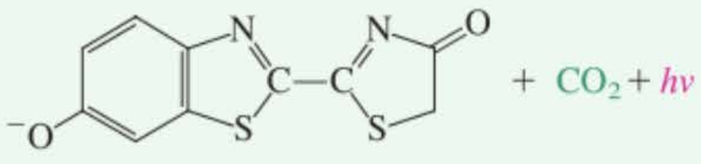
Comme exemple d'une molécule chimiluminescente naturelle, citons la luciférine de la luciole. L'oxydation de cette molécule en milieu basique conduit à une substance intermédiaire, une dioxacyclobutanone, qui se décompose de manière analogue au cas du 3,3,4,4-tétraméthyl-1,2-dioxacyclobutane, ce qui aboutit à un hétérocycle complexe et à du dioxyde de carbone avec émission de lumière.



Luciférine de la luciole



1,2-Dioxacyclobutanone intermédiaire



La bioluminescence est extraordinairement efficace. Ainsi, par exemple, la luciole convertit environ 40 % de l'énergie produite par la réaction chimique concernée en lumière visible. Pour vous donner une idée de cette prouesse, une ampoule électrique ordinaire n'est efficace qu'à raison de 10 %, la plupart de l'énergie électrique étant convertie en chaleur émise.



Lucioles (mâle et femelle) en train d'émettre, de concert, de la lumière.



Nucléophile – rouge
Électrophile – bleu
Groupe sortant – vert

Étant donné que les alkoxydes sont des bases fortes, leur emploi dans la synthèse des éthers se limite aux agents alkylants qui sont primaires et non encombrés ; les autres substrats conduisent à des proportions importantes de produits résultant d'une réaction E2 (paragraphe 7.8).

Exercice 9-12

Les éthers suivants peuvent, en principe, être synthétisés selon plus d'un procédé Williamson. Prendre en considération les mérites relatifs de vos approches. (**a**) 1-Éthoxybutane ; (**b**) 2-méthoxypentane ; (**c**) propoxycyclohexane ; (**d**) 1,4-diéthoxybutane. [**Attention :** les alkoxydes sont des bases fortes. Qu'est-ce qui n'irait pas si on prenait, en (**d**), du 4-bromobutan-1-ol en guise de substrat de départ ?]

Les éthers cycliques peuvent être préparés par synthèse de Williamson intramoléculaire

La synthèse des éthers de Williamson est également applicable à la préparation des éthers cycliques à partir d'halogénoalcools. La figure 9.5 décrit la réaction d'un ion hydroxyde avec un bromoalcool. Les lignes noires incurvées représentent la chaîne des atomes de carbone qui relie les groupes fonctionnels. Le mécanisme de cette réaction implique la formation initiale d'un bromoalkoxyde, à la suite d'un transfert rapide de proton vers la base, suivie d'une cyclisation qui engendre l'éther cyclique. Ce dernier processus est un exemple d'une substitution intramoléculaire. La formation de l'éther cyclique est beaucoup plus rapide que la réaction secondaire apparaissant dans la figure 9.5, à savoir la substitution directe du brome par l'hydroxyde aboutissant à un diol. La raison est l'entropie (paragraphe 2.1). Dans la réaction intramoléculaire, les deux centres réactionnels se trouvent dans la même molécule ; dans l'état de transition, une molécule de bromoalkoxyde se transforme en deux molécules de produits, à savoir l'éther et le groupe sortant. Dans la réaction intermoléculaire, l'alkoxyde et le nucléophile doivent se retrouver, ce qui a un coût entropique, pour aboutir à l'état de transition mais, au total, le nombre de molécules reste le même.

Dans les cas où une réaction S_N2 intermoléculaire est en compétition avec la version intramoléculaire, la première peut être réduite à zéro de manière efficace en opérant dans des conditions de grande dilution, parce que la dilution a pour effet de réduire catégoriquement la vitesse des processus bimoléculaires (paragraphe 2.1).

La synthèse de Williamson intramoléculaire permet d'obtenir des éthers cycliques de tailles différentes, y compris des petits cycles.

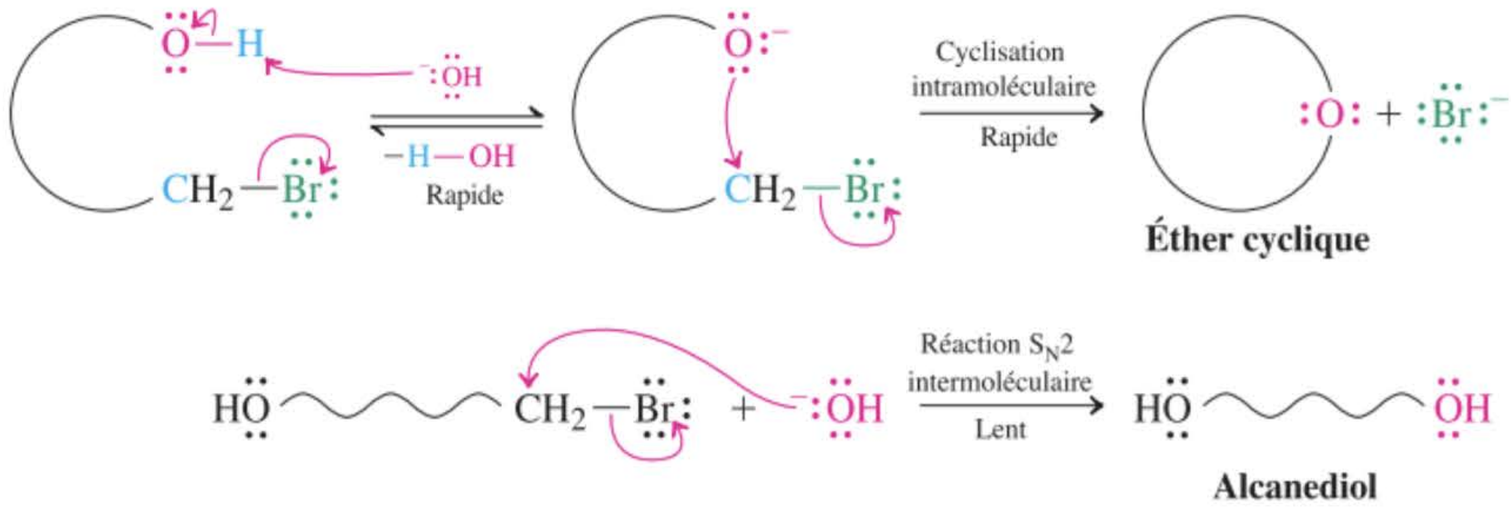
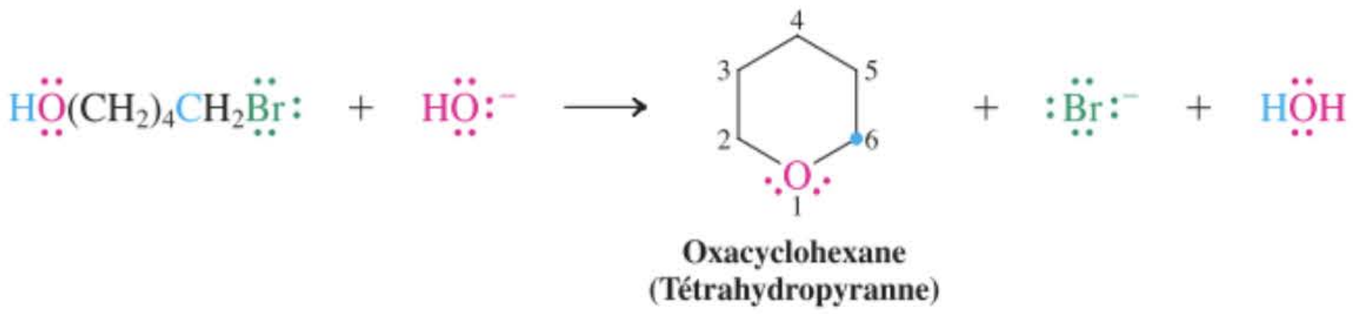


Figure 9-5 Le mécanisme de la synthèse des éthers cycliques à partir d'un bromoalcool et d'un ion hydroxyde (*en haut*). On montre également (*en dessous*) qu'il existe une réaction secondaire qui est compétitive – quoique plus lente –, en l'occurrence la substitution directe du brome par l'hydroxyde. Les lignes incurvées représentent une chaîne d'atomes de carbone.

Exemples de synthèses d'éthers cycliques



Oxacyclopropane
(Oxiranne, oxyde d'éthylène)



Oxacyclohexane
(Tétrahydropyranne)

Le point bleu indique, dans le produit, l'atome de carbone qui correspond à l'endroit où la cyclisation s'est effectuée dans le substrat de départ.

Exercice 9-13

Donner la formule de l'éther cyclique qui résultera de la réaction du 5-bromo-3,3-diméthylpentan-1-ol avec de l'hydroxyde et suggérer un mécanisme.

La taille du cycle contrôle la vitesse de la formation des éthers cycliques

La comparaison des vitesses relatives de la formation des éthers cycliques révèle un fait surprenant : les cycles à trois pièces se forment rapidement, quasiment aussi vite que les cycles à cinq pièces. Les systèmes cycliques à six pièces, à quatre pièces de même que les oxacycloalcanes plus grands apparaissent plus lentement. À quoi peut-on imputer un tel constat ? La réponse tient à la fois à des facteurs *enthalpiques* et *entropiques* (paragraphe 2.1) lors du franchissement du col énergétique des états de transition respectifs.

Vitesses relatives de la formation des éthers cycliques

$$k_3 \geq k_5 > k_6 > k_4 \geq k_7 > k_8$$

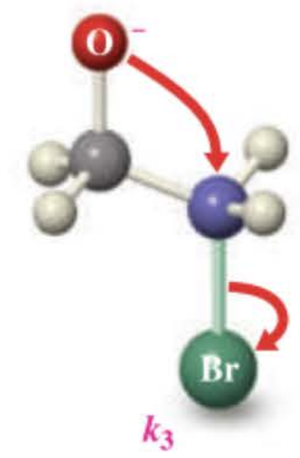
k_n = vitesse de la réaction, n = taille du cycle

On se rappellera que, lors d'une réaction, l'enthalpie reflète les modifications non seulement des énergies des liaisons, mais aussi de la tension (paragraphe 4.2). L'entropie, par contre, est liée aux variations de l'ordre dudit système, c'est-à-dire à la dispersion de son énergie. Quelles sont les différences entre les divers états de transition, quant à ces paramètres, lors de la formation des divers cycles ?

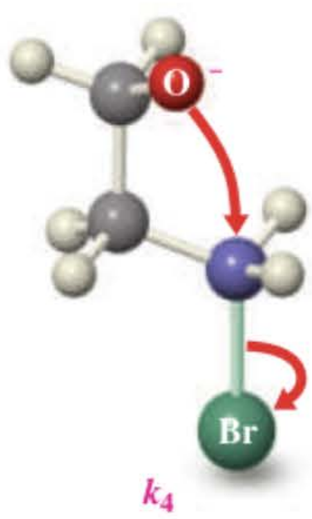
Lorsqu'on examine les fermetures de cycles, des plus grands à ceux à trois pièces, l'effet enthalpique le plus manifeste est la tension du cycle. Si cet effet était le plus important, les cycles les plus tendus devraient être formés aux vitesses les plus faibles, même si cet effet n'est pas ressenti complètement dans la structure des états de transitions respectifs. Quoi qu'il en soit, ce n'est pas ce que l'on observe, de sorte que nous devons rechercher d'autres facteurs qui compliquent cette simple analyse. Un tel facteur est l'entropie.

Pour comprendre comment l'entropie entre en ligne de compte, mettez-vous dans la peau de l'oxygène négatif, le nucléophile, cherchant à atteindre par l'arrière le carbone électrophile porteur du groupe sortant. Manifestement, plus vous êtes proche de la cible, plus il est facile de la trouver. Si la cible est plus éloignée, la chaîne qui la contient doit se disposer de manière à ce que la cible se rapproche de vous. Ceci est d'autant plus difficile que la chaine est plus longue.

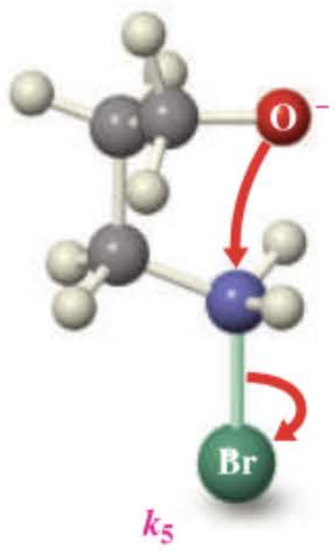
En termes moléculaires, pour atteindre l'état de transition menant à la formation d'un cycle, les extrémités opposées des molécules doivent se rapprocher l'une de l'autre. Dans la conformation qui apparaît ainsi, toute rotation autour des liaisons impliquées devient difficile, de sorte que la dispersion d'énergie dans la molécule est réduite : la variation d'entropie est défavorable (négative). Un tel effet est plus prononcé dans le cas des longues chaînes, ce qui rend la formation des cycles moyens et grands relativement plus difficile. De surcroit, leurs vitesses de formation souffrent de tension d'éclipse, *gauche*, voire transannulaire (paragraphe 4.5). Par contre, la cyclisation des chaînes plus courtes exige moins de restrictions au niveau des rotations de liaisons, ce qui correspond à une plus faible diminution défavorable de l'entropie : les cycles comprenant de trois à six pièces sont formés relativement vite. En fait, en se basant uniquement sur les facteurs entropiques, les vitesses relatives de cyclisation devraient diminuer selon la séquence $k_3 > k_4 > k_5 > k_6$. La superposition des effets de tension cyclique aboutit alors au profil de réactivité observé, tel qu'il a été présenté ci-dessus (voir aussi les structures dans la marge).



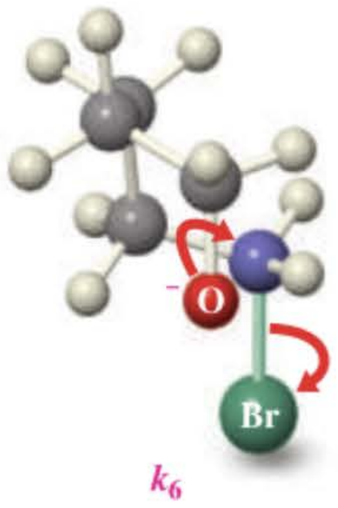
k_3



k_4



k_5



k_6

Quoi qu'il en soit, l'entropie ne peut pas expliquer à elle seule pourquoi ce sont les cycles à trois pièces qui sont créés le plus rapidement. Il existe un deuxième phénomène, enthalpique cette fois, qui a été appelé « *effet de proximité* », qui intervient tout particulièrement dans le cas des 2-halogénoalkoxydes. Pour le comprendre, il faut se rappeler que toutes les réactions S_N2 sont sensibles à des degrés divers vis-à-vis de l'encombrement stérique du nucléophile (paragraphe 6.9). Avec les 2-halogénoalkoxydes (et autres précurseurs de cycles à trois pièces), le centre nucléophile de la molécule est si proche du carbone électrophile qu'une bonne part de la tension propre à l'état de transition existe déjà dans l'état fondamental. En d'autres mots, la molécule est activée par rapport à l'évolution de la réaction de substitution d'un substrat « normal », c'est-à-dire non tendu.

Cette accélération cinétique par effet de proximité est considérablement réduite lors de la synthèse des cycles à quatre pièces (et il en va de même pour l'avantage entropique), alors que la tension de cycle reste importante : de ce fait, la fermeture aboutissant à des oxacyclobutanes est très lente. Comme nous le verrons, les conclusions générales qui ont été développées dans ce paragraphe s'appliquent également aux autres réactions de cyclisation que nous rencontrerons dans des chapitres ultérieurs.

La synthèse de Williamson intramoléculaire est stéréospécifique

La synthèse des éthers de Williamson implique une inversion de configuration au niveau du carbone portant le groupe sortant. Cette observation s'accorde avec les prévisions dues à un mécanisme S_N2. Le nucléophile qui attaque le substrat s'approche du carbone électrophile par le côté opposé au groupe sortant. Il n'y a qu'une seule conformation de l'halogénoalkoxyde qui puisse réaliser une substitution efficace. La formation de l'oxacyclopropane, par exemple, exige un arrangement *anti* du nucléophile vis-à-vis du groupe sortant. Les deux autres conformations qui sont *gauches* ne permettent pas d'aboutir au produit (figure 9.6).

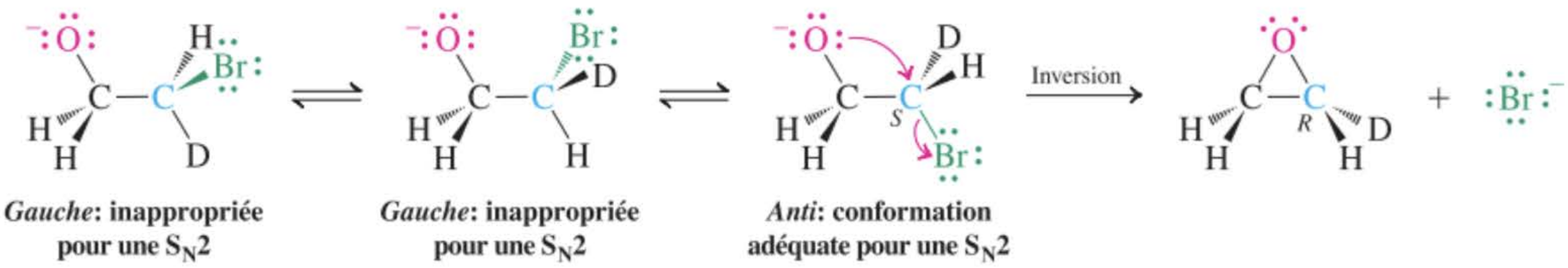


Figure 9-6 Seule la conformation *anti* d'un 2-bromoalkoxyde permet de former l'oxacyclopropane. Les deux conformères *gauches* ne peuvent réaliser l'attaque dorsale intramoléculaire au niveau du carbone porteur du brome.

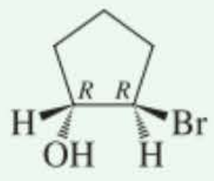
Exercice 9-14

Mise en pratique des concepts : stéréochimie de la synthèse intramoléculaire des éthers selon Williamson

Le (1*R*,2*R*)-2-bromocyclopentanol réagit rapidement avec l'hydroxyde de sodium et fournit un produit optiquement inactif. Par contre, l'isomère-(1*S*,2*R*) est beaucoup moins réactionnel. Expliquer.

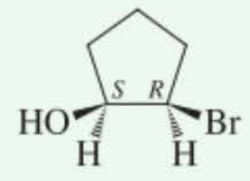
Stratégie

La première chose à faire est de dessiner les deux bromocyclopentanols isomères (ou mieux encore de construire des modèles !), de manière à bien visualiser les différences.



(1*R*,2*R*)-2-Bromocyclopentanol

L'oxygène nucléophile et le groupe sortant sont en trans *(anti)*



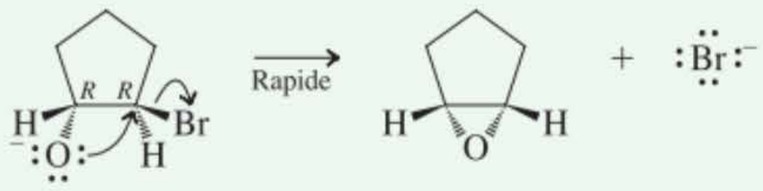
(1*S*,2*R*)-2-Bromocyclopentanol

Ici, le nucléophile et le groupe sortant sont en cis *(syn)*

Solution

• Au contraire de la situation qui apparaît dans la figure 9.6, les libertés conformationnelles qui s'offrent à la liaison qui unit les deux groupes fonctionnels sont réduites. Dans le premier isomère,

les groupes fonctionnels sont disposés en trans, bref se trouvent dans un parfait alignement pour réaliser une éjection de bromure par S_N2 intramoléculaire :



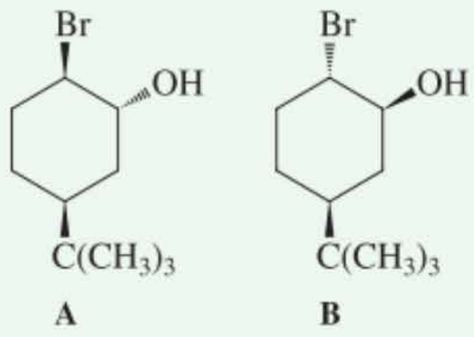
Méso

• L'oxacyclopropane qui en résulte présente un plan de symétrie et est donc méso (achiral). Par contre, dans l'autre isomère, les mêmes fonctions sont disposées du même côté du cycle à cinq pièces. Pour aboutir au produit voulu, il faut qu'une éjection par voie frontale se produise, ce qui est beaucoup plus difficile. Voilà pourquoi l'alkoxyde qui dérive du diastéréo-isomère 1*R*,2*R* réagit plus vite que celui qui dérive de l'isomère 1*S*,2*R*.

Exercice 9-15

Essayez par vous-même

Le bromoalcool A se transforme rapidement en présence d'hydroxyde de sodium pour donner l'oxacyclopropane correspondant, tandis que ce n'est pas le cas pour le diastéréo-isomère B. Pourquoi ? [**Attention :** au contraire du problème précédent, ces deux substrats sont des *trans*-bromoalcools. **Indication :** écrire les conformères de cyclohexanes chaises des deux isomères (paragraphe 4.4) et représenter les états de transition respectifs lors de ces synthèses d'éther intramoléculaires de Williamson].



A **B**

En résumé, les éthers sont préparés par la synthèse de Williamson, à savoir la réaction S_N2 d'un alkoxyde avec un halogénoalcane. Cette réaction se déroule au mieux avec les halogénures primaires ou avec les sulfonates, lesquels ne sont pas enclins à subir des éliminations. Les éthers cycliques sont formés grâce à une variante intramoléculaire de cette méthode. Dans ce dernier cas, les vitesses relatives de cyclisation sont les plus élevées en ce qui concerne les cycles à trois et cinq pièces.

9-7 Les éthers à partir des alcools traités par des acides minéraux

Une voie d'accès encore plus simple aux éthers, quoique moins sélective, fait intervenir des acides inorganiques forts (par ex., H_2SO_4) amenés à réagir avec un alcool. La protonation du groupe OH d'une première molécule d'alcool fait apparaître de l'eau comme groupe sortant. La substitution nucléophile de ce groupe sortant par une seconde molécule d'alcool aboutit ensuite à l'alkoxyalcane correspondant.

Les alcools fournissent des éthers à la fois via des mécanismes S_N2 et des mécanismes S_N1

Nous avons vu que le traitement des alcools primaires par HBr ou HI aboutit à la formation des halogénoalcanes correspondants via des ions alkyloxonium intermédiaires (paragraphe 9.2). Par contre, lorsqu'on met en œuvre des acides forts non nucléophiles — comme, par exemple, l'acide sulfurique — à des températures élevées, on assiste à la production majoritaire d'éthers.

Synthèse d'un éther symétrique à partir d'un alcool primaire traité par un acide fort

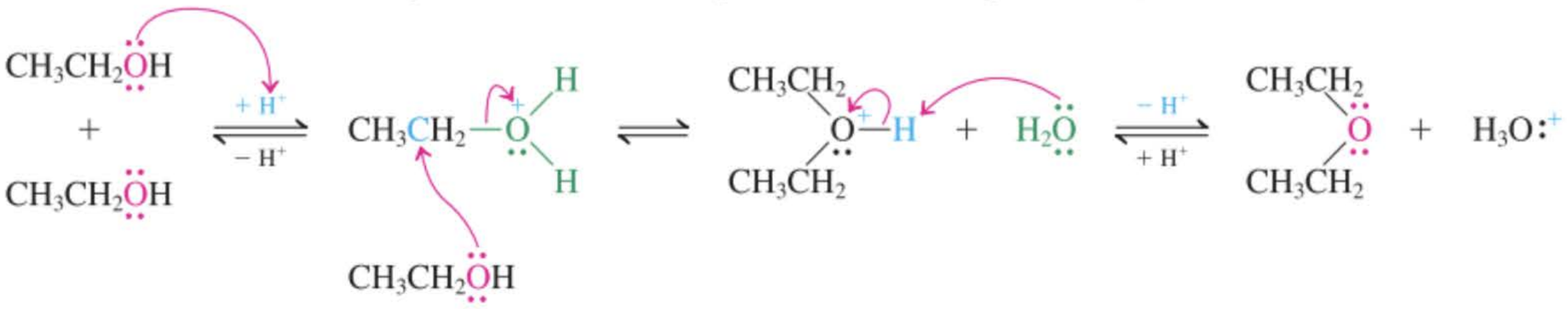
$$2\ CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{Température relativement élevée}]{H_2SO_4,\ 130^\circ C} CH_3CH_2OCH_2CH_3 + HOH$$



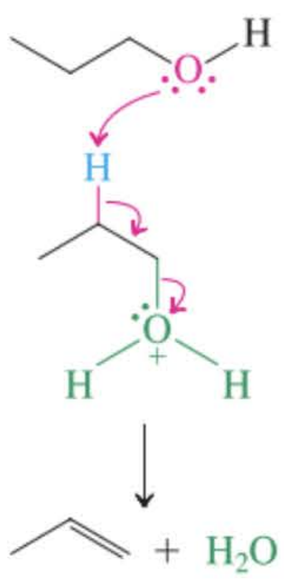
MÉCANISME

Dans cette réaction, le nucléophile le plus puissant qui soit présent en solution est l'alcool de départ non protonné. Dès qu'une molécule d'alcool est protonnée, l'attaque nucléophile est enclenchée, ce qui aboutit finalement à la formation d'un éther et d'eau.

Mécanisme de la synthèse d'un éther à partir d'un alcool primaire : protonation et S_N2



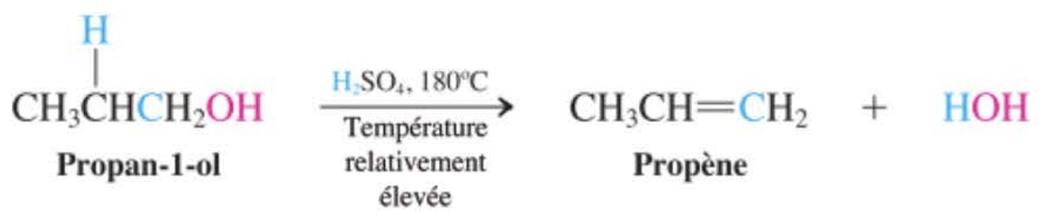
Mécanisme E2 pour la déshydratation acido-catalysée du propan-1-ol



Seuls les éthers symétriques peuvent être préparés par cette méthode.

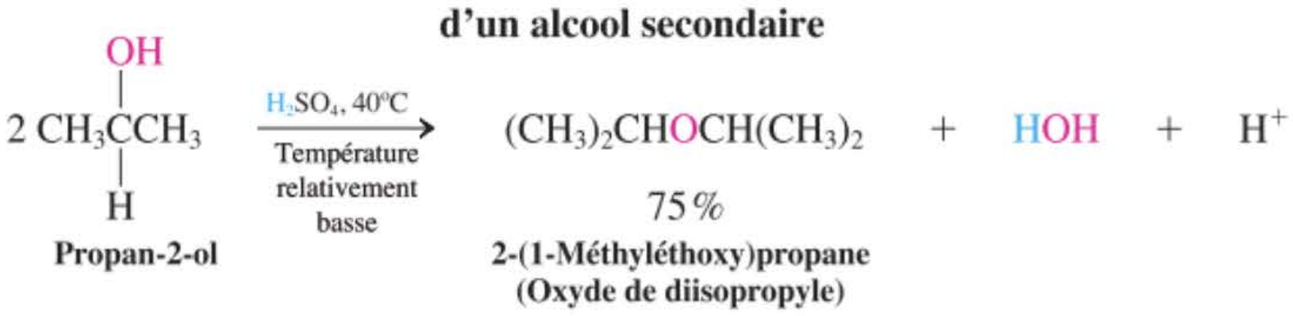
À des températures encore plus élevées (voir la note au bas de la page 337), on assiste à une élimination d'eau, ce qui fournit un alcène. Cette réaction se déroule selon un mécanisme E2 (paragraphes 7.7 et 11.7), au cours duquel une molécule d'alcool neutre joue le rôle de la base qui attaque l'ion alkyloxonium.

Synthèse d'un alcène à partir d'un alcool primaire et d'un acide fort à température élevée : E2

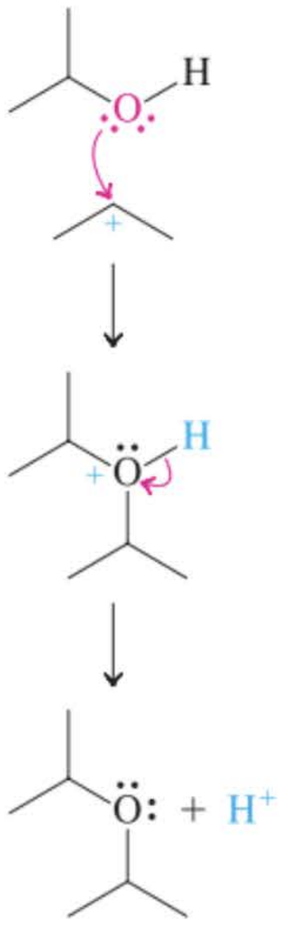


De même, on peut préparer les éthers secondaires et tertiaires à partir des alcools secondaires et tertiaires correspondants, toujours à la suite d'un traitement acide. Avec ces substrats cependant, il y a généralement formation d'un carbocation dans un premier temps, lequel est ensuite piégé par l'alcool (S_N1), comme cela a été décrit dans le paragraphe 9.2.

Synthèse d'un éther symétrique à partir d'un alcool secondaire



Mécanisme S_N1 pour la formation acido-catlysée d'un éther à partir de propan-2-ol



La réaction secondaire principale est celle qui suit la voie réactionnelle E1 (paragraphes 9.2, 9.3 et 11.7), qui, à nouveau, devient prépondérante aux hautes températures.

Les éthers mixtes, c'est-à-dire ceux qui contiennent deux groupes alkyle différents, ne peuvent être obtenus que difficilement, parce que le mélange de deux alcools en présence d'un acide donne généralement naissance aux trois produits possibles dans des proportions variables. Cependant, les éthers mixtes contenant un substituant alkyle tertiaire et l'autre de type primaire ou secondaire, peuvent être préparés avec de bons rendements en présence d'un acide dilué. Dans ces conditions, le carbocation tertiaire qui est bien plus rapidement formé est piégé par l'autre alcool.

Synthèse d'un éther mixte à partir d'un alcool tertiaire

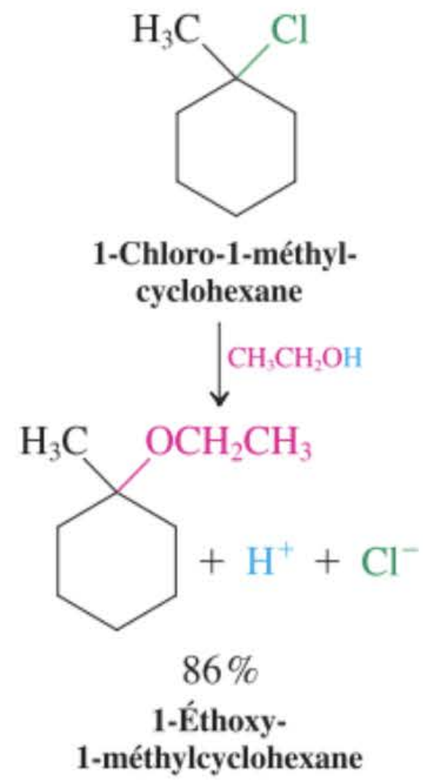


Exercice 9-16

Écrire des mécanismes expliquant les deux réactions suivantes. **(a)** Butane-1,4-diol + H^+ → oxacyclopentane (tétrahydrofuranne); **(b)** 5-méthylhexane-1,5-diol + H^+ → 2,2-diméthyloxacyclohexane (2,2-diméthyltétrahydropyranne)

Les éthers s'obtiennent également par alcoolyse

Comme on le sait, les éthers tertiaires et secondaires peuvent également se former lors de l'alcoolyse des halogénoalcanes ou des sulfonates d'alkyle correspondants (paragraphe 7.1). Le produit de départ est tout simplement dissous dans un alcool jusqu'à ce que le processus S_N1 soit complètement achevé (voir dans la marge).



Exercice 9-17

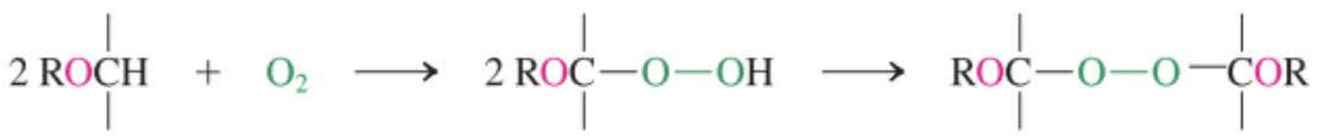
Il y a diverses manières de synthétiser un éther à partir d'un alcool et d'un halogénoalcane. Quelle approche choisiriez-vous pour préparer **(a)** le 2-méthyl-2-(1-méthyléthoxy)butane; **(b)** le 1-méthoxy-,2,2-diméthylpropane? (**Indication :** en (a), l'éther est tertiaire; en (b), il est néopentylique.)

En résumé, les éthers peuvent être préparés en traitant les alcools appropriés par des acides; des voies réactionnelles S_N2 et S_N1 sont impliquées avec, pour intermédiaires, des ions alkyloxoniums ou des carbocations. On peut également les obtenir par alcoolyse des halogénoalcanes secondaires ou tertiaires, ou encore des sulfonates d'alkyle correspondants.

9-8 Réactions des éthers

Comme cela a déjà été signalé, les éthers sont d'ordinaire plutôt inertes. Ils réagissent toutefois lentement avec l'oxygène et donnent naissance, selon des mécanismes radicalaires, à des hydrogénoperoxydes et à des peroxydes. Étant donné que les peroxydes peuvent se décomposer de manière explosive, une prudence extrême est de rigueur lorsqu'on manipule des solutions éthérées qui ont été en contact avec l'air durant plusieurs jours.

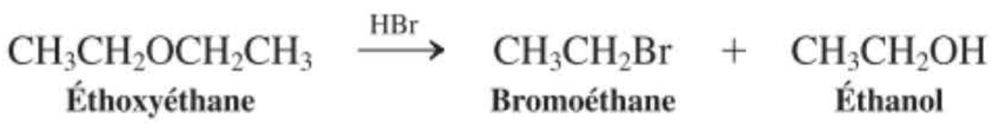
Les peroxydes provenant des éthers



Ce paragraphe a pour objet la description d'une autre réaction qui est très utile en synthèse: la scission de la fonction éther par un acide fort. L'oxygène des éthers, tout comme celui des alcools, peut être protonné de manière à fournir des ions alkyloxonium. La réactivité subséquente de ces ions dépend de la nature des substituants alkyle. Dans le cas de groupes *primaires* et en présence d'acides fortement nucléophiles tels que HBr, on assiste à une substitution S_N2.

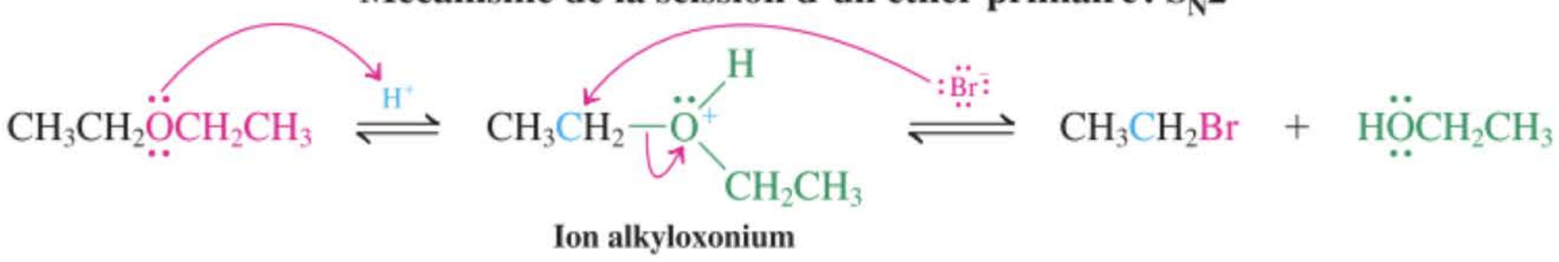


Scission d'un éther primaire à l'aide de HBr





Mécanisme de la scission d'un éther primaire: S_N2



L'alcool ainsi formé comme second produit peut lui-même à nouveau réagir avec du HBr de manière à fournir davantage de bromoalcane.

Exercice 9-18

Lorsqu'on traite le méthoxyméthane par du HI concentré à chaud, on obtient deux équivalents d'iodométhane. Formuler un mécanisme.

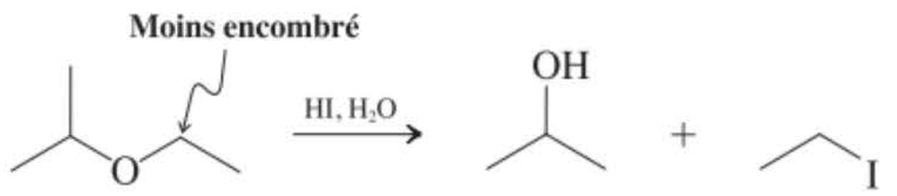
Oxacyclohexane (Tétrahydropyranne)

Exercice 9-19

La réaction de l'oxacyclohexane (tétrahydropyranne, présenté dans la marge) avec HI concentré à chaud aboutit à la formation de 1,5-diiodopentane. Donner un mécanisme pour cette réaction.

Les ions oxonium qui dérivent des éthers *secondaires* peuvent se transformer selon des réactions soit S_N2, soit S_N1 (ou E1), selon le système engagé et les conditions mises en œuvre (paragraphe 7.9 et tableaux 7.2 et 7.4). Par exemple, le 2-éthoxypropane se fait protonner par HI aqueux puis se transforme en propan-2-ol et en iodoéthane à la suite d'une attaque sélective par l'iodure au niveau du carbone primaire qui est moins encombré.

Scission des éthers primaire-secondaire par HI : S_N2 sur le carbone primaire

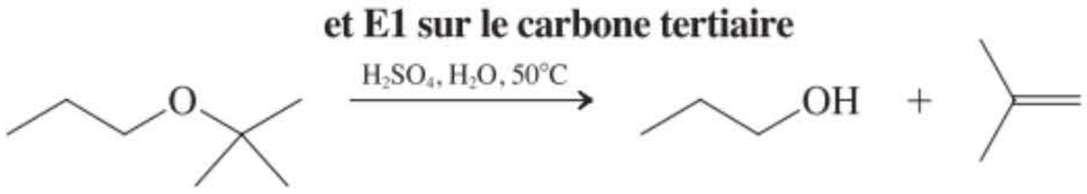


2-Éthoxypropane **Propan-2-ol** **Iodoéthane**

Les éthers tertiaires peuvent servir de groupes protecteurs pour les alcools

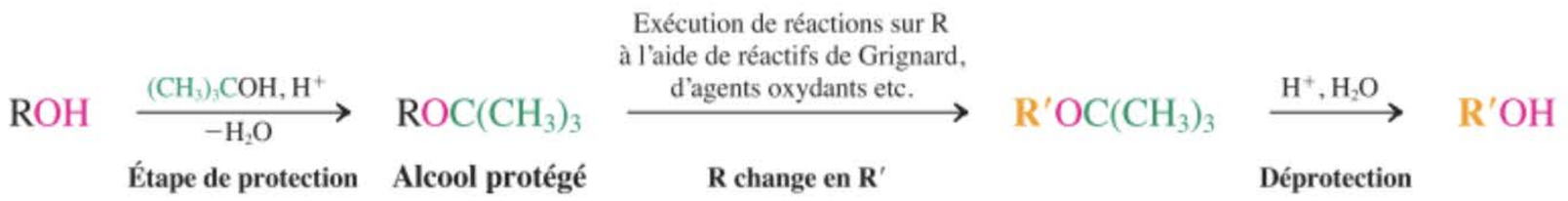
Les éthers qui contiennent des groupes alkyle *tertiaires* se transforment, même en milieu acide dilué, de manière à donner naissance à des carbocations intermédiaires (tertiaires), lesquels sont ensuite soit piégés par des nucléophiles (S_N1), soit déprotonnés (E1).

Scission des éthers primaire-tertiaire par un acide dilué : S_N1 et E1 sur le carbone tertiaire



Étant donné que les éthers tertiaires peuvent être obtenus dans de mêmes conditions douces à partir des alcools (paragraphe 9.7), ceux-ci sont mis à profit comme **groupes protecteurs** pour la fonction hydroxyle. Un groupe protecteur permet de rendre insensible une fonctionnalité précise qui est présente dans une molécule. En d'autres mots, ce fragment ne peut plus être transformé par des réactifs qui, dans ces conditions, devraient normalement le faire. Une telle protection permet d'effectuer des réactions à d'autres endroits de la molécule sans qu'il y ait des interférences. Par la suite, ladite fonctionnalité protégée est remise à nu (déprotection). Un groupe protecteur doit donc toujours être choisi tel qu'il soit facile à placer et ce avec un bon rendement et de manière réversible. C'est bien le cas avec les éthers tertiaires, qui permettent de protéger les alcools des bases, des réactifs organométalliques, des oxydants et des réducteurs. Une autre façon de protéger les alcools consiste à les estérifier (paragraphe 9.4, encadré 9.2).

Protection des alcools sous forme d'éthers butyliques tertiaires



Étape de protection **Alcool protégé** **R change en R′** **Déprotection**

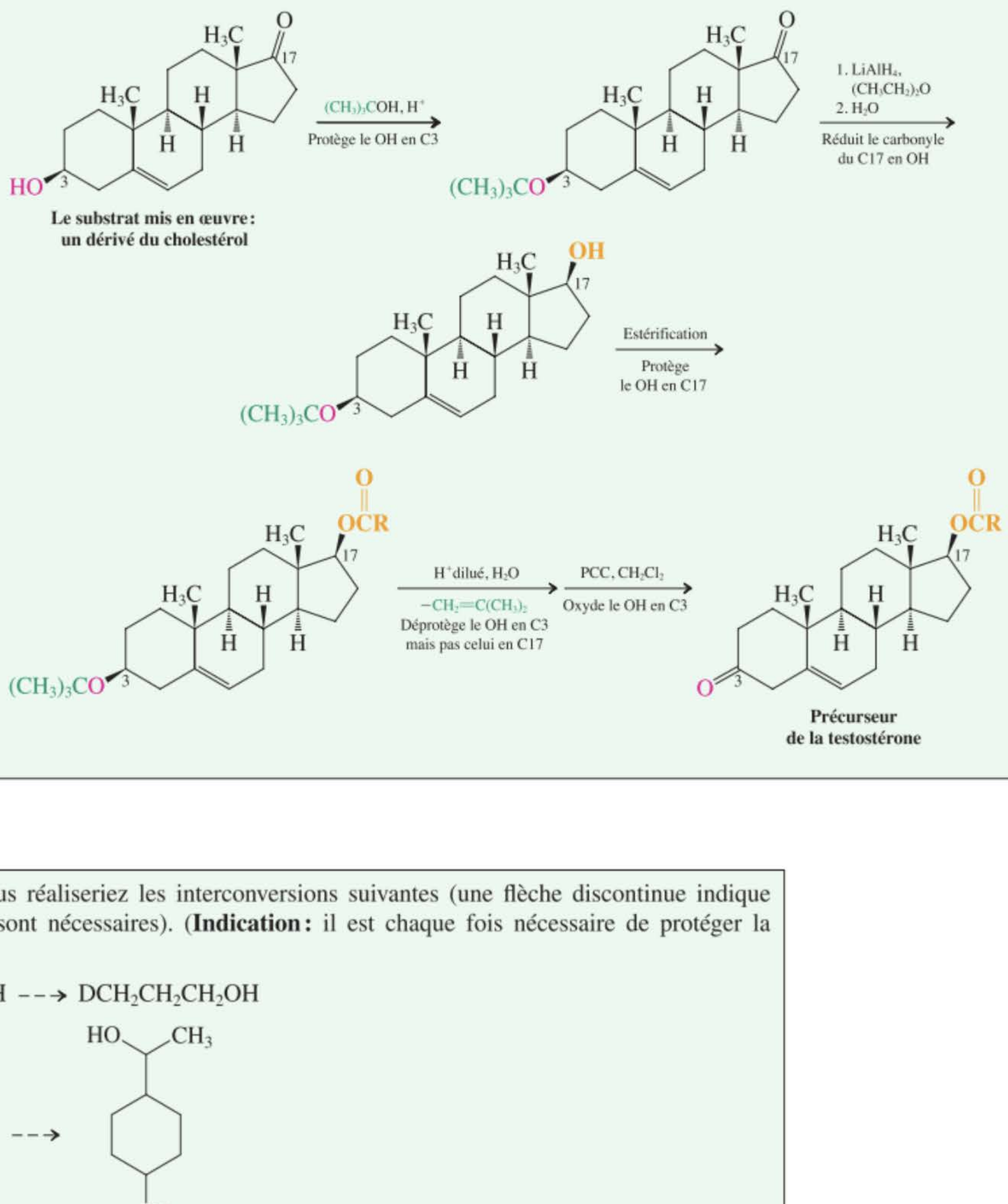
L'emploi de groupes protecteurs est une chose classique en synthèse organique, car cela permet aux chimistes d'exécuter des transformations qui, autrement, seraient impossibles. Nous verrons par la suite que d'autres stratégies de protection existent selon le groupe fonctionnel qu'il y aura lieu de rendre temporairement insensible.

ENCADRÉ 9-2

Groupes protecteurs en synthèse

Voici un exemple d'application de ces groupes protecteurs lors de la synthèse d'une hormone sexuelle – en l'occurrence la testostérone (paragraphe 4.7) – à partir du substrat présenté, lequel dérive du cholestérol. Les sources naturelles d'hormones stéroïdes sont beaucoup trop limitées pour satisfaire aux besoins de la médecine et de la recherche ; de telles molécules doivent impérativement être synthétisées. Dans le cas présent, il est nécessaire de réaliser une réduction sélective du groupe carbonyle en C17 et une oxydation de la fonction hydroxyle en C3.

La formation d'un éther 1,1-diméthyléthylé *(tert*-butylé) en C3 est suivie par la réduction en C17. Une deuxième étape de protection en C17 fait intervenir une estérification (paragraphe 9.4). Les esters sont stables en milieu acide dilué, alors que les éthers tertiaires sont hydrolysés. Cette stratégie permet de libérer le groupe hydroxyle en C3 et de l'oxyder en cétone, tandis que le groupe hydroxyle en C17 reste protégé. Le traitement par un acide fort transforme finalement le produit de la séquence présentée ici en testostérone.



Exercice 9-20

Montrer comment vous réaliseriez les interconversions suivantes (une flèche discontinue indique que plusieurs étapes sont nécessaires). (**Indication :** il est chaque fois nécessaire de protéger la fonction OH.)

(a) $BrCH_2CH_2CH_2OH \dashrightarrow DCH_2CH_2CH_2OH$

(b)

En résumé, la fonction éther peut être clivée par des acides (forts). La protonation d'un éther qui contient des groupes méthyle ou alkyle primaire aboutit à un ion alkyloxonium qui est sujet à une attaque S_N2 de la part des nucléophiles. En présence de groupes secondaires

et tertiaires, la protonation transite par la formation d'un carbocation, ce qui aboutit à des produits S_N1 et E1. Le groupe hydroxyle des alcools peut être protégé sous la forme d'éther *tert*-butylique.

9-9 Réactions des oxacyclopropanes

Bien que les éthers ordinaires soient relativement inertes, le cycle tendu des oxacyclopropanes réalise toute une variété de réactions d'ouverture de cycle en présence de nucléophiles. De plus amples détails de ces processus sont présentés dans ce paragraphe.

L'ouverture nucléophile du cycle des oxacyclopropanes par S_N2 est régiosélective et stéréospécifique

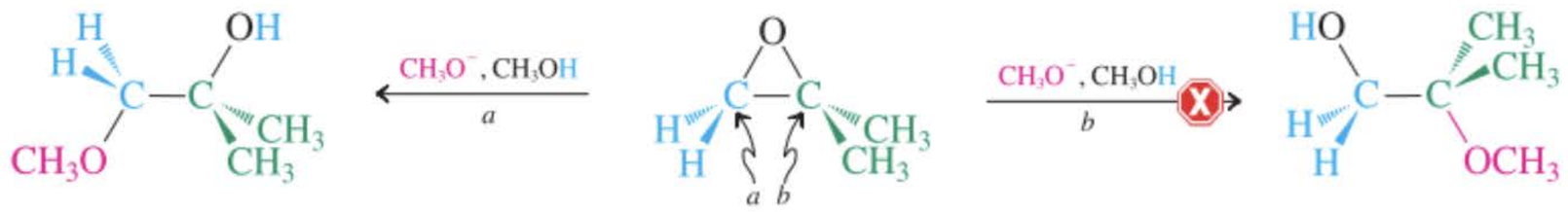
L'oxacyclopropane est sensible à l'ouverture bimoléculaire de son cycle en présence de nucléophiles anioniques. Étant donné la symétrie du substrat, la substitution a lieu tout aussi volontiers au niveau de l'un ou de l'autre carbone de ce cycle. La réaction implique une attaque nucléophile, l'oxygène de l'éther jouant le rôle de groupe sortant intramoléculaire.



Cette transformation S_N2 est insolite pour deux raisons. Tout d'abord, les alkoxydes sont habituellement de très mauvais groupes sortants. En second lieu, le groupe sortant ne « s'éjecte » pas réellement ; il reste attaché à la molécule. La force motrice de la réaction est le relâchement de la tension au moment où le cycle s'ouvre.

Que se passe-t-il avec les systèmes dissymétriques ? Considérons, par exemple, la réaction du 2,2-diméthyloxacyclopropane avec du méthoxyde. Il y a *deux* endroits où la réaction est possible : au niveau du carbone primaire (*a*), ce qui aboutit au 1-méthoxy-2-méthylpropan-2-ol ; ou au niveau du carbone tertiaire (*b*), ce qui fournit le 2-méthoxy-2-méthylpropan-1-ol. De toute évidence, ce substrat se transforme uniquement selon la voie *a*.

Ouverture nucléophile du cycle d'un oxacyclopropane dissymétriquement substitué



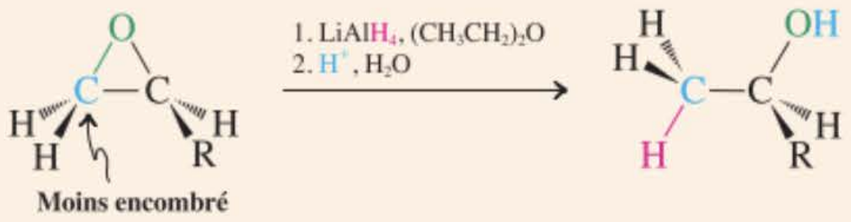
Ce résultat est-il surprenant ? Non, parce que, comme nous le savons, lorsque plus d'une possibilité se présente, l'attaque S_N2 se réalise au niveau du centre carboné *le moins* substitué (paragraphe 6.9). Cette sélectivité observée lors de l'ouverture nucléophile des oxacyclopropanes substitués est un cas de **régiosélectivité** puisque, parmi deux « régions » possibles et similaires, le nucléophile n'en attaque qu'une seule.

En outre, lorsqu'une ouverture de cycle a lieu au niveau d'un stéréocentre, on assiste à une inversion de configuration. Ainsi donc, on constate que les règles de substitution nucléophile qui ont été édictées à propos des substrats alkylés ordinaires s'appliquent également aux éthers cycliques tendus.

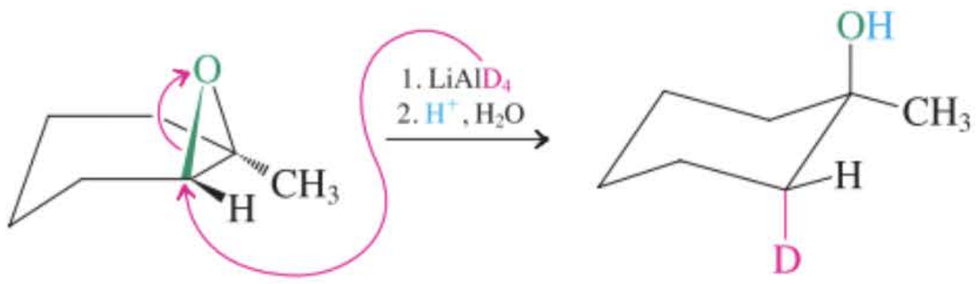
Les hydrures, de même que les réactifs organométalliques, transforment les éthers tendus en alcools

L'hydrure de lithium aluminium, qui est extrêmement réactionnel, est capable de provoquer une ouverture du cycle des oxacyclopropanes, laquelle réaction aboutit à des alcools. Les éthers ordinaires, dépourvus de la tension de cycle des oxacyclopropanes, ne réagissent pas avec $LiAlH_4$. La réaction se déroule également selon un mécanisme S_N2. C'est pourquoi, en présence de substrats dissymétriques, l'hydrure attaque le côté le moins substitué. Lorsque ce dernier constitue un stéréocentre, on assiste à une inversion.

Ouverture du cycle d'un oxacyclopropane à l'aide d'hydrure de lithium aluminium



Inversion lors de l'ouverture d'un oxacyclopropane



D et OH sont en trans, et pas en cis.

Exercice 9-21

Mise en pratique des concepts : l'analyse rétrosynthétique d'un oxacyclopropane

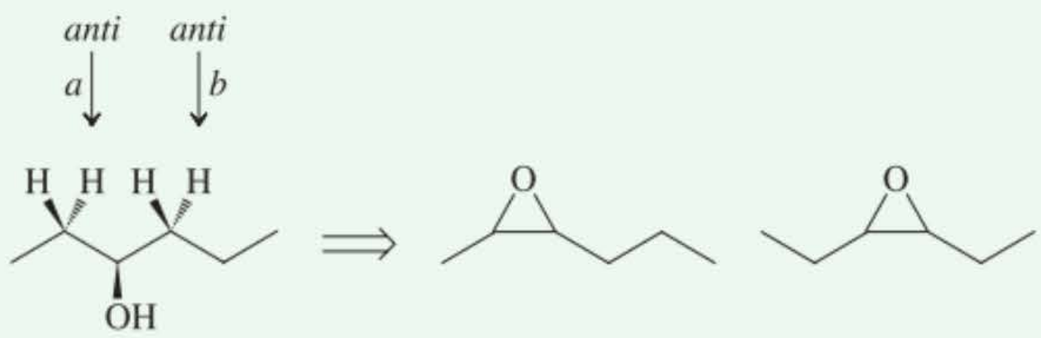
En appliquant les principes de l'analyse rétrosynthétique (cf. paragraphe 8.9), quel oxacyclopropane serait le meilleur précurseur de l'hexan-3-ol racémique après traitement par $LiAlH_4$ suivi d'un parachèvement aqueux ?

Stratégie

Il faut tout d'abord écrire la structure de l'hexan-3-ol. Puis examiner combien de voies réactionnelles aboutissent, à partir d'oxacyclopropanes, à cette structure et quelle en est, chaque fois, la faisabilité.

Solution

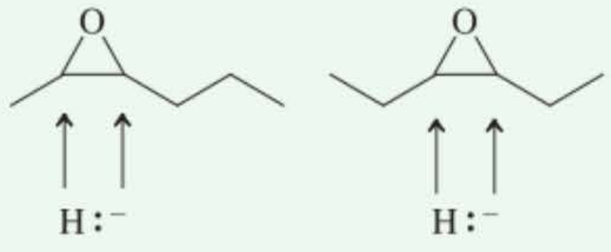
• Si on veut obtenir cette molécule à partir d'un oxacyclopropane, on constate que deux voies rétrosynthétiques sont possibles, à savoir l'arrachement d'un $H:^-$ en anti, avec fermeture simultanée d'un cycle à trois pièces, soit du côté gauche, soit du côté droit. Dans le dessin suivant, ces deux voies sont représentées, respectivement, par *a* et *b*.



Hexan-3-ol **via *a*** **via *b***

• À présent que les deux précurseurs possibles de l'hexan-3-ol ont été identifiés, examinons lequel est préférable pour obtenir le produit voulu à la suite d'une réaction avec $LiAlH_4$. On se rappellera que les deux carbones d'un oxacyclopropane sont électrophiles, de sorte que l'attaque par un hydrure peut se faire de deux façons différentes. Il appert que le précurseur issu de la voie rétrosynthétique *a* est dissymétrique. Étant donné que les deux carbones du cycle présentent le même encombrement, l'ouverture du cycle par un hydrure fournira deux isomères, en l'occurrence l'hexan-2-ol et l'hexane-3-ol.

• Par contre, la voie rétrosynthétique *b* aboutit à un oxacyclopropane symétrique dans lequel la régiochime de l'ouverture par un hydrure est sans objet. Dès lors, ce précurseur-ci est le meilleur.



Dissymétrique : fournira de l'hexan-2-ol et de l'hexan-3-ol

Symétrique : ne fournira que de l'hexan-3-ol

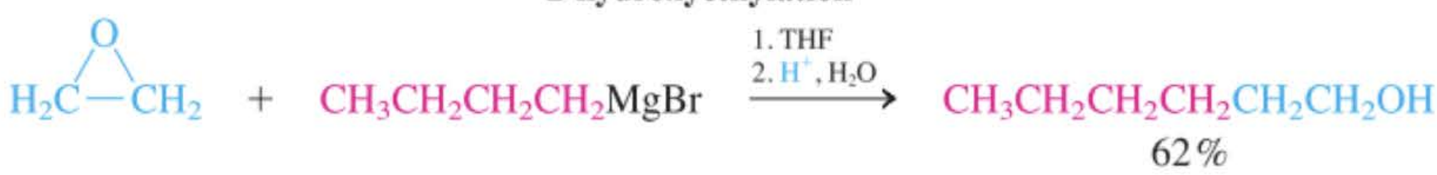
Exercice 9-22

Essayez par vous-même

Le (*R*)-butan-2-ol peut être obtenu par réduction d'un oxacyclopropane par du $LiA1H_4$. Lequel ?

Au contraire des halogénoalcanes (paragraphe 8.8), les oxacyclopropanes sont des électrophiles suffisamment réactifs pour être attaqués par les composés organométalliques. Ainsi, les réactifs de Grignard et les composés alkyllithiens subissent une 2-hydroxyéthylation à la suite de l'ouverture de l'éther cyclique, selon le mécanisme S_N2. Cette réaction permet de synthétiser un alcool primaire, avec ajout de deux carbones sur une chaîne alkylique, alors que le formaldéhyde permettrait de former un alcool primaire avec un carbone en plus, à partir d'un réactif organométallique (paragraphes 8.8 et 8.9).

Ouverture du cycle d'un oxacyclopropane à l'aide d'un réactif de Grignard : 2-hydroxyéthylation



Oxacyclopropane — **Bromure de butylmagnésium** — **Hexan-1-ol (="Butyle 2-hydroxyéthylé")**

Exercice 9-23

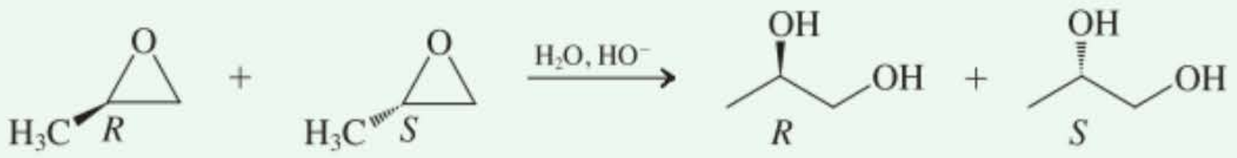
Proposer une voie de synthèse efficiente du 3,3-diméthylbutan-1-ol à partir de réactifs ne contenant pas plus de quatre carbones. (**Indication :** considérer, de manière rétrosynthétique, le produit comme étant un butyle tertiaire 2-hydroxyéthylé.)

ENCADRÉ 9-3

Résolution cinétique d'un mélange racémique d'oxacyclopropanes soumis à l'hydrolyse

Comme nous l'avions souligné dans l'encadré 5.5, la nature est « chirale », c'est-à-dire qu'elle opte pour une préférence marquée, voire exclusive, pour un des deux énantiomères d'une molécule asymétrique à faire réagir. Une telle préférence est également fort importante lors de la mise au point de médicaments, parce que, habituellement, seul un des deux énantiomères d'un principe actif chiral n'est efficace (encadré 5.4). De ce fait, l'obtention d'un énantiomère bien précis est un défi important pour les chimistes impliqués dans les synthèses organiques. Classiquement, on exécute la résolution d'un mélange racémique en le faisant réagir (selon un processus réversible) avec un composé optiquement pur, créant ainsi des diastéréo-isomères que l'on peut séparer par chromatographie ou par cristallisation fractionnée (paragraphe 5.8). Une telle approche équivaut à se servir de mains droites pour séparer des paires de chaussures. À la fin de l'opération, on obtient deux collections : des combinaisons main droite / chaussure droite et des combinaisons main droite / chaussure gauche. Ces ensembles ne sont pas en relation comme des images spéculaires, bref ce sont des groupes diastéréo-isomères. Dans notre exemple, la caractéristique la plus frappante est que les membres de ces deux ensembles ont des formes tout à fait différentes et pourraient être séparées par un outil achiral, par exemple un tamis. Des deux piles ainsi séparées, on ôterait les mains droites (pour les recycler) et il resterait des chaussures droites dans une pile et des chaussures gauches dans l'autre.

Une manière beaucoup plus efficace consisterait à concevoir une canne à pêche munie d'un hameçon confectionné comme un pied droit (ou gauche). Un tel hameçon, muni d'un poids, irait tirer exclusivement des chaussures droites de la pile. Il suffirait ensuite de trier les chaussures droites et gauches selon leur différence de poids. Un tel procédé, à l'échelle moléculaire, s'appelle une *résolution cinétiquement catalysée*. L'hydrolyse, en milieu basique aqueux, du méthyloxacyclopropane en est un exemple. Normalement, si on part du mélange racémique, on obtient du propane-1,2-diol racémique. Ceci est logique, puisque les deux états de transition respectifs issus de la réaction des éthers *R* et *S* sont énantiomères (paragraphe 5.7).



Méthyloxacyclopropane racémique — **Propane-1,2-diol racémique**

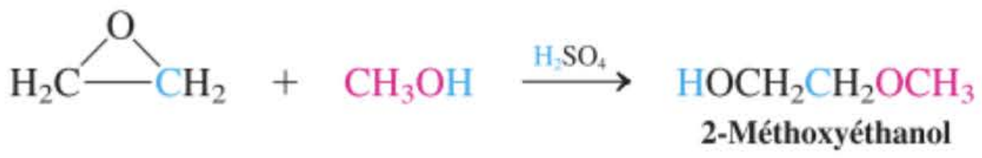
Toutefois, en présence d'un énantiomère précis d'un catalyseur chiral à base de cobalt (le « pied droit » dans notre exemple ci-dessus), l'eau attaque la forme *R* de l'oxacyclopropane beaucoup plus rapidement que la forme *S*, ce qui aboutit à la formation sélective de (2*R*)-propane-1,2-diol (notre « hameçon étiqueté par un poids »), tout en laissant intact le (*S*)-oxacyclopropane pur. Tout cela est dû à la nature chirale du catalyseur, lequel rend diastéréo-isomères les deux états de transition respectifs de la réaction. Ainsi, ceux-ci ne

L'ouverture du cycle des oxacyclopropanes est catalysée par les acides

L'ouverture du cycle des oxacyclopropanes est également catalysée par les acides. Dans ce cas, la réaction se réalise via la formation initiale d'un ion alkyloxonium cyclique, suivie de l'ouverture du cycle en raison de l'attaque nucléophile.



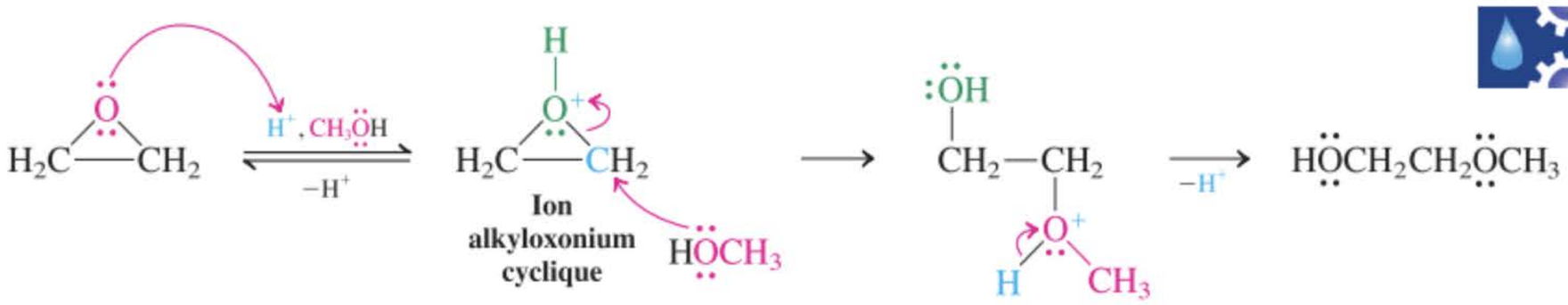
Ouverture du cycle de l'oxacyclopropane catalysée par un acide



2-Méthoxyéthanol

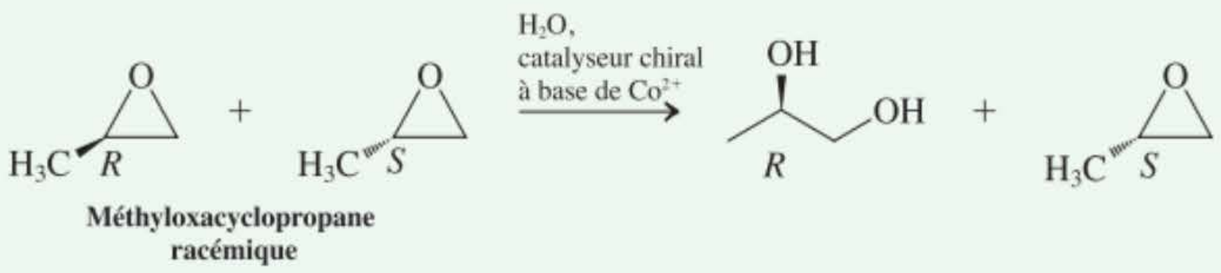


Mécanisme de l'ouverture du cycle par catalyse acide

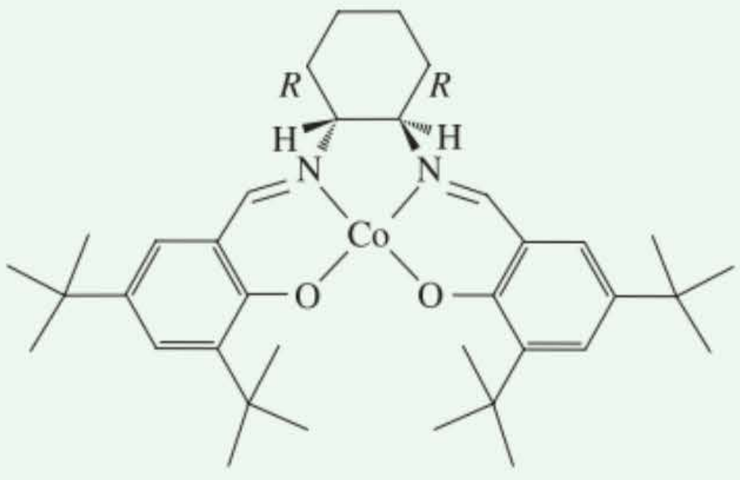


Cette réaction est-elle également régiosélective et stéréospécifique comme dans le cas de l'ouverture des oxacyclopropanes par des nucléophiles anioniques, dont il a été question en premier lieu ? La réponse est oui, mais les détails sont différents. Ainsi, la méthanolyse, par catalyse acide, du 2,2-diméthyloxacyclopropane a lieu avec ouverture du cycle exclusivement au niveau du carbone *le plus* encombré.

possèdent pas le même contenu énergétique, ce qui fait qu'un énantiomère de l'oxacyclopropane s'hydrolyse plus vite que l'autre. La structure de la forme énantiomère du catalyseur est présentée ci-dessous. Vous remarquerez l'environnement chiral à proximité du métal, lequel est dû à l'infrastructure précise du cyclohexane substitué. Le cobalt attaque sélectivement la paire électronique libre du *R*-oxacyclopropane en tant qu'acide de Lewis (paragraphe 2.2), ce qui facilite l'ouverture du cycle par l'eau.



Méthyloxacyclopropane racémique

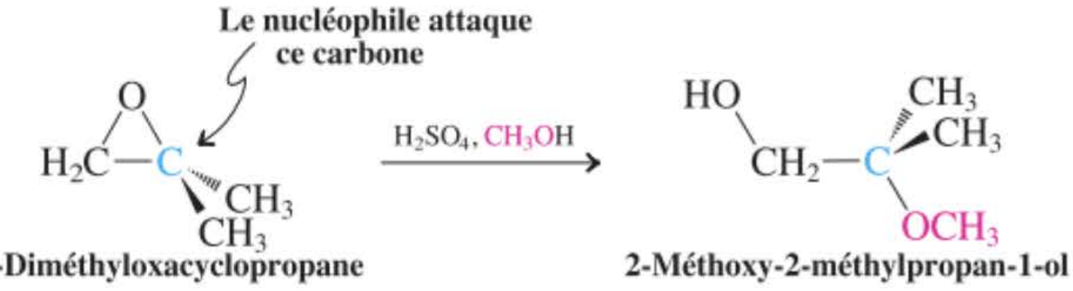


Catalyseur à base de cobalt

L'emploi de l'image spéculaire du catalyseur présenté fournirait le résultat complémentaire de notre exemple : seul le (*S*)-méthyloxacyclopropane serait attaqué, ce qui engendrerait le (*S*)-diol, tout en laissant le substrat *R* intact. Cette réaction a été améliorée de telle sorte que 1 kg de catalyseur permet de produire 1 tonne de produit. La firme japonaise Daiso produit selon ce procédé plus de 50 tonnes par an.

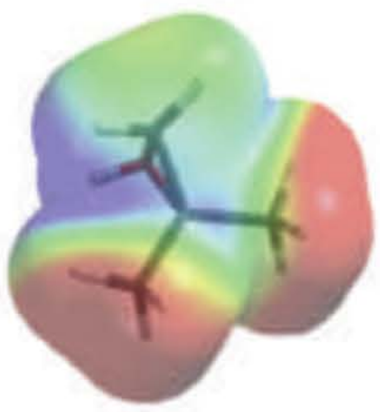
RÉACTION

Ouverture du cycle du 2,2-diméthyloxacyclopropane catalysée par un acide



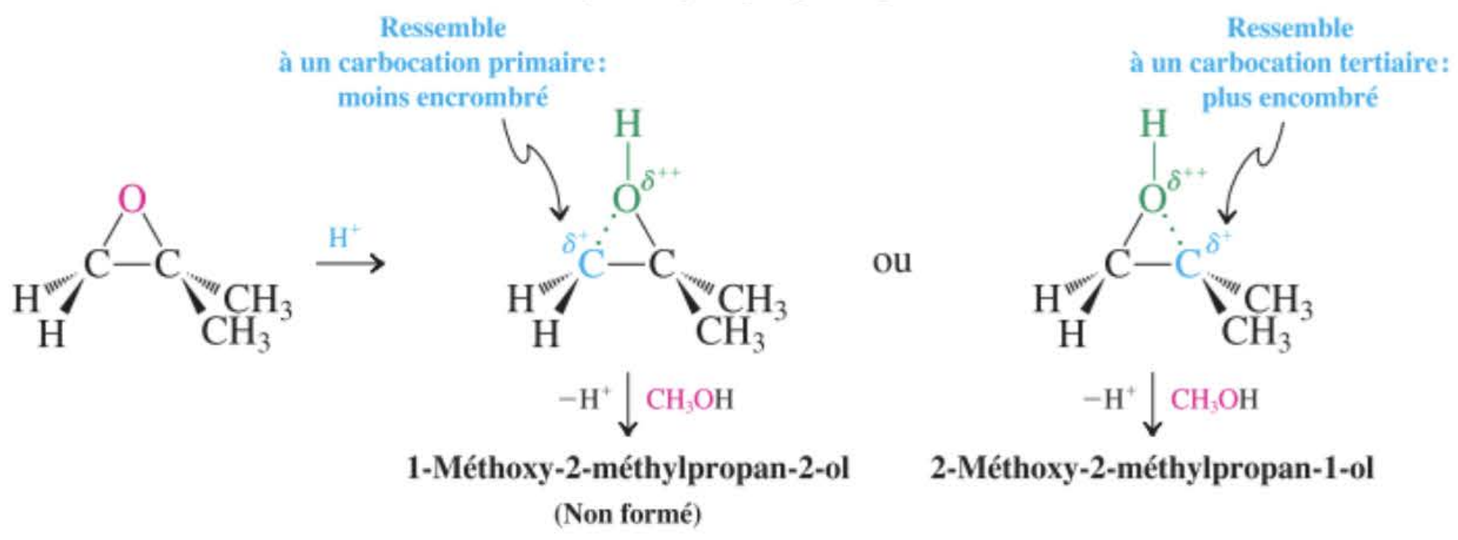
2,2-Diméthyloxacyclopropane — 2-Méthoxy-2-méthylpropan-1-ol

Pourquoi est-ce la position la plus encombrée qui est attaquée ? La protonation de l'oxygène de l'éther donne naissance à un intermédiaire réactionnel, à savoir un ion alkyloxonium qui présente des liaisons oxygène–carbone considérablement polarisées. Cette polarisation provoque l'apparition de charges positives partielles sur les carbones du cycle. Étant donné que les groupes alkyle se comportent comme des donneurs d'électrons (paragraphe 7.5), il y aura davantage de charge positive localisée sur le carbone tertiaire que sur le primaire. Vous pouvez voir cette différence dans le profil de potentiel électrostatique qui apparaît dans la marge. La molécule est positionnée selon la perspective du nucléophile en approche. Le carbone tertiaire du bas est plus positif (bleu) que son voisin primaire qui est au-dessus de lui (en vert). Le proton à l'arrière est fortement bleuté.



2,2-Diméthyloxacyclopropane protonné

Mécanisme de l'ouverture du cycle, catalysée par les acides, du 2,2-diméthyloxacyclopropane par le méthanol



1-Méthoxy-2-méthylpropan-2-ol (Non formé) — 2-Méthoxy-2-méthylpropan-1-ol

Cette répartition dissymétrique des charges contrecarre l'effet de gêne stérique : le méthanol est plus attiré, sur base des forces coulombiennes, vers le carbone tertiaire que vers le carbone primaire. S'il est bien vrai que le résultat est clairement tranché dans cet exemple, il n'en va pas toujours ainsi dans les cas où les deux carbones ne sont pas aussi différents. Ainsi, lors de l'ouverture, par catalyse acide, d'un cycle tel que le 2-méthyloxacyclopropane, on assiste à la formation de mélanges de produits isomères.

Pourquoi n'écrit-on pas tout simplement des carbocations libres en guise d'intermédiaires lors des ouvertures de cycles par catalyse acide ? La raison tient au fait qu'on assiste à une inversion de configuration lorsque la réaction a lieu au niveau d'un stéréocentre. Au même titre que la réaction des oxacyclopropanes avec les nucléophiles anioniques, le processus par catalyse acide implique une substitution par l'arrière, dans le cas présent au niveau d'un ion alkyloxonium cyclique fortement polarisé.

Exercice 9-24

Prédire le produit majoritaire qui résultera de l'ouverture du cycle du 2,2-diméthyloxacyclopropane à la suite d'un traitement par chacun des réactifs suivants. **(a)** $LiAlH_4$, puis H^+, H_2O ; **(b)** $CH_3CH_2CH_2MgBr$, puis H^+, H_2O ; **(c)** CH_3SNa dans CH_3OH ; **(d)** HCl dilué dans CH_3CH_2OH ; **(e)** solution aqueuse de HBr concentré.

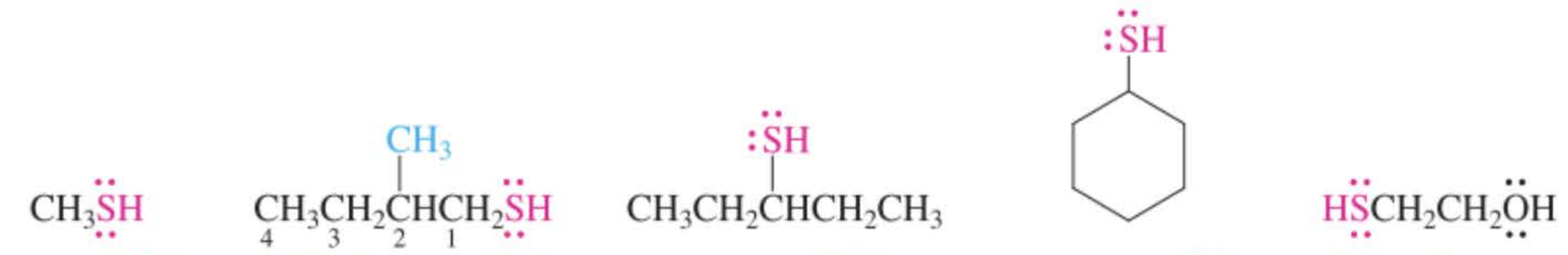
En résumé, s'il est bien vrai que les éthers ordinaires sont relativement inertes, le cycle des oxacyclopropanes peut être ouvert tant régiosélectivement que stéréospécifiquement. Dans le cas de nucléophiles anioniques, les règles habituelles de substitution nucléophile bimoléculaires restent d'application : l'attaque a lieu au niveau du centre carboné le moins encombré, lequel subit une inversion de configuration. En catalyse acide, par contre, la régiosélectivité (mais pas la stéréospécificité) change du tout au tout : l'attaque se réalise au niveau du centre le plus encombré. Les hydrures, de même que les réactifs organométalliques, se comportent comme les autres nucléophiles anioniques, fournissant des alcools selon une voie réactionnelle S_N2.

9-10 Analogues soufrés des alcools et des éthers

Dans le tableau périodique, le soufre est situé juste en dessous de l'oxygène. On peut donc s'attendre à ce que les analogues soufrés des alcools et des éthers se comportent d'une manière assez similaire. Dans ce paragraphe, nous allons vérifier si cette proposition est vraie.

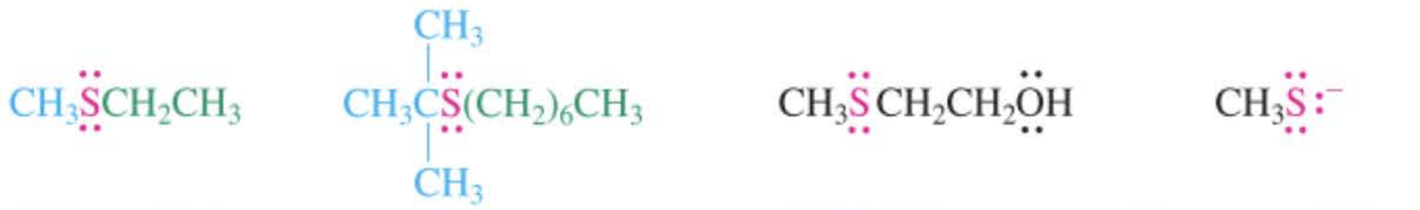
Les analogues soufrés des alcools et des éthers sont des thiols et des sulfures

Les analogues soufrés des alcools, R—SH, sont appelés des **thiols** dans le système IUPAC (*theion,* grec, soufre natif). Le suffixe *thiol* est ajouté au nom de l'alcane, ce qui fournit l'appellation de l'alcanethiol. Le groupe SH est désigné par le terme **mercapto** [du latin *mercurium*, mercure, et *captare*, capturer, en raison de l'aptitude de cette fonction à précipiter les ions mercure (et d'autres métaux lourds)] et sa localisation est indiquée grâce au numérotage adéquat de la plus longue chaîne, comme dans la nomenclature des alcanols. Le groupe fonctionnel mercapto cède sa priorité au groupe hydroxyle.



Méthanethiol — **2-Méthylbutane-1-thiol** — **Pentane-3-thiol** — **Cyclohexanethiol** — **2-Mercaptoéthanol**

Les analogues soufrés des éthers (appellation courante, thioéthers) sont appelés des **sulfures,** comme dans la nomenclature des oxydes d'alkyle. Le groupe RS se nomme **alkylthio,** tandis que le groupe RS^- est un **alcanethiolate.**



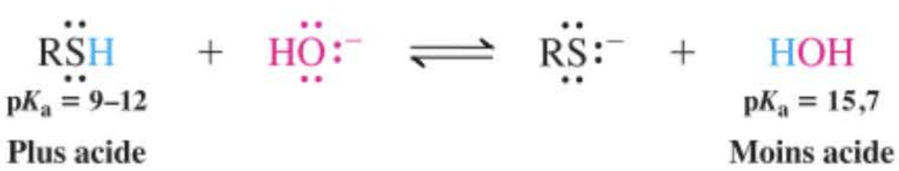
Sulfure d'éthyle et de méthyle — **Sulfure de (1,1-diméthyl)éthyle et d'heptyle** — **2-Méthylthioéthanol** — **Ion méthanethiolate**

Les thiols donnent lieu à moins d'interactions par liaisons hydrogène et sont plus acides que les alcools

Le soufre, à cause de son gabarit volumineux, de ses orbitales diffuses et de son aptitude à former des liaisons S–H relativement peu polarisées (tableau 1.2), ne donne pas lieu à la réalisation de liaisons hydrogène très efficientes. Dès lors, les thiols ne présentent pas des points d'ébullition aussi anormalement élevés, comme c'était le cas avec les alcools ; bien au contraire, leurs volatilités se situent plutôt au voisinage de celles des halogénoalcanes analogues (tableau 9.2).

En partie à cause de la faiblesse relative de la liaison hydrogène–soufre, les thiols sont également plus acides que l'eau, avec des valeurs de pK_a variant de 9 à 12. Ils peuvent, de ce fait, être plus facilement déprotonnés par les ions hydroxyde ou alkoxyde.

Acidité des thiols



pK_a = 9–12 (Plus acide) — pK_a = 15,7 (Moins acide)

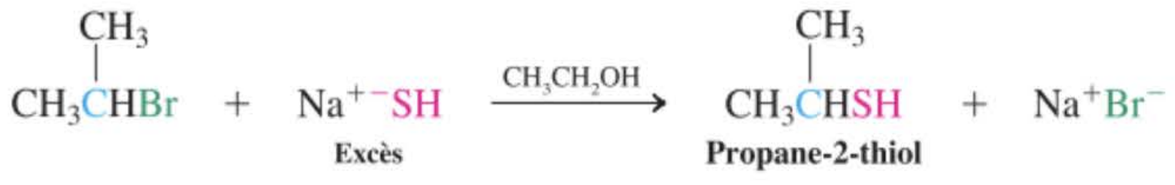
Tableau 9-2

Comparaison des points d'ébullition des thiols, des halogénoalcanes et des alcools

Composé	Point d'ébullition (°C)
CH_3SH	6,2
CH_3Br	3,6
CH_3Cl	−24,2
CH_3OH	65,0
CH_3CH_2SH	37
CH_3CH_2Br	38,4
CH_3CH_2Cl	12,3
CH_3CH_2OH	78,5

La réactivité chimique des thiols et des sulfures est semblable à celle des alcools et des éthers

Les thiols et les sulfures peuvent réagir selon des manières qui sont très semblables à celles de leurs analogues oxygénés correspondants. Le soufre présent dans ces composés est même plus nucléophile (et beaucoup moins basique) que l'oxygène des alcools et des éthers. De ce fait, les thiols et les sulfures sont aisément préparés par l'attaque nucléophile des halogénoalcanes par RS^- ou HS^-. Un excès important de HS^- est requis lors de la préparation des thiols pour éviter que le produit ne réagisse avec l'halogénure de départ, ce qui aboutirait au sulfure de dialkyle.



Excès — **Propane-2-thiol**

Les sulfures sont préparés d'une façon analogue par alkylation des thiols en présence d'une base, telle que l'hydroxyde. La base génère l'alcanethiolate, lequel réagit alors avec l'halogénoalcane selon un processus S_N2. En raison de la nucléophilie très marquée des thiolates, il n'y a pas de compétition de la part de l'hydroxyde lors de cette substitution.

Obtention de sulfures par alkylation des thiols

$$RSH + R'Br \xrightarrow{NaOH} RSR' + NaBr + H_2O$$

La nucléophilie du soufre explique également l'aptitude des sulfures à attaquer les halogénoalcanes, de manière à fournir des **ions sulfonium.**



95%

Iodure de triméthylsulfonium

Les sels de sulfonium sont sensibles à l'attaque nucléophile sur le carbone, le sulfure fonctionnant comme groupe sortant :

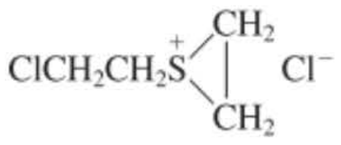




Soldats portant des masques de protection vis-à-vis de produits chimiques dangereux.

$ClCH_2CH_2SCH_2CH_2Cl$

A



B

Exercice 9-25

(a) Le sulfure A (voir dans la marge) est un poison violent et dévastateur (« gaz moutarde ») qui a été employé comme arme de guerre chimique lors de la Première Guerre mondiale et à nouveau lors du conflit récent (années 1980) entre l'Iraq et l'Iran, qui dura huit ans. Le spectre des armes chimiques et biologiques apparut à nouveau durant la guerre du Golfe persique de 1990-1991. On a même attribué à des agents chimiques et peut-être biologiques, l'origine d'un état maladif appelé « syndrome de la guerre du Golfe », manifesté par des troupes de terre suspectées d'avoir été exposées à de telles substances. Le protocole de Genève (1925) interdit de manière explicite l'usage des armes chimiques et biologiques. Les Conventions au sujet des armes biologiques (1982) et chimiques (1993), ratifiées par les États-Unis en 1997, condamnent la possession de tels produits, mais de grandes inquiétudes subsistent quant à la manière de faire respecter ces accords. L'un des problèmes réside dans la facilité relative avec laquelle de tels produits chimiques aussi toxiques peuvent être fabriqués, comme le présent problème le souligne. (**a**) Proposer un schéma de synthèse de la molécule A à partir d'oxacyclopropane. (**Indication :** l'analyse rétrosynthétique devrait vous conduire au diol qui est le précurseur de A.) **(b)** Quant à son mécanisme d'action, on pense que le sel de sulfonium B intervient, lequel est supposé interagir avec les nucléophiles de l'organisme. Comment B se forme-t-il et comment réagirait-il avec des nucléophiles ?

L'expansion de la couche de valence du soufre est responsable de la réactivité exceptionnelle des thiols et des sulfures

Le soufre, étant un élément de la troisième période avec des orbitales *d*, est capable de réaliser une expansion de sa couche de valence de manière à s'accommoder de plus d'électrons que ceux qui sont permis par la règle de l'octet (paragraphe 1.4). Nous avons déjà vu que, dans certains de ses composés, le soufre est entouré par dix ou même douze électrons de valence ; cette aptitude permet de réaliser des réactions qui sont inaccessibles pour les analogues oxygénés correspondants. Ainsi, lorsqu'on oxyde des thiols à l'aide d'agents oxydants énergiques, tels que le peroxyde d'hydrogène ou le permanganate de potassium, on obtient les acides sulfoniques correspondants. C'est de cette manière que le méthanethiol est transformé en acide méthanesulfonique. Les acides sulfoniques réagissent avec PCl_5 et se transforment en chlorures de sulfonyle. Ceux-ci sont mis à profit lors de la synthèse des sulfonates, ce dont il a été question dans le paragraphe 9.4.

CH_3SH

Méthanethiol

$\xrightarrow{KMnO_4}$

CH_3SOH (O, O)

Acide méthanesulfonique

L'oxydation ménagée des thiols, à l'aide d'iode, aboutit à la formation de **disulfures,** lesquels sont les analogues soufrés des peroxydes (paragraphe 9.8) et peuvent être aisément réduits pour redonner les thiols de départ, sous l'action d'agents réducteurs doux, tel le borohydrure de sodium aqueux.

La réaction redox thiol–disulfure

Oxydation :

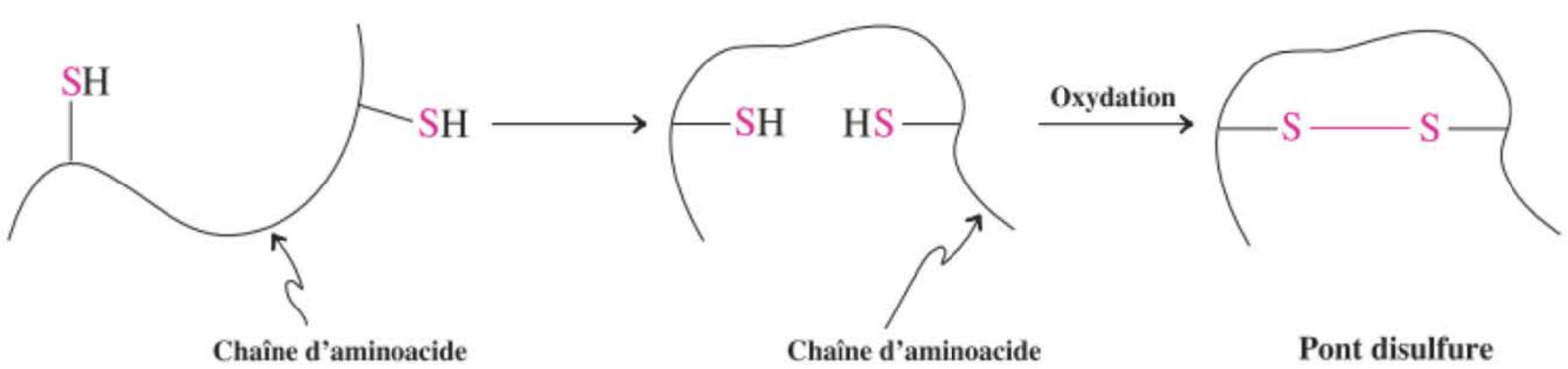
$$2\ CH_3CH_2CH_2SH + I_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2SSCH_2CH_2CH_3 + 2\ HI$$

Propane-1-thiol — **Disulfure de dipropyle**

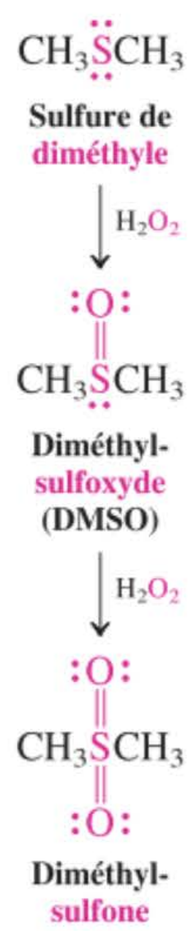
Réduction :

$$CH_3CH_2CH_2S{-}SCH_2CH_2CH_3 + NaBH_4 \xrightarrow{H_2O} 2\ CH_3CH_2CH_2SH$$

La formation réversible des disulfures à partir des thiols représente un processus biologique important. Nombre de protéines et de peptides contiennent des groupes SH libres qui peuvent former des liaisons par pontage de type disulfure. La nature exploite ce mécanisme (dans des conditions plus douces !) dans le but de créer des liaisons au niveau des chaînes d'aminoacides. En aidant ainsi à contrôler la forme tridimensionnelle des enzymes, un tel mécanisme rend la biocatalyse de loin plus efficiente et plus sélective.



Les sulfures sont facilement oxydés en **sulfones,** réaction qui fait intervenir un **sulfoxyde** en guise d'intermédiaire. Ainsi, par exemple, l'oxydation du sulfure de diméthyle aboutit d'abord au diméthylsulfoxyde (DMSO), lequel fournit ensuite la diméthylsulfone. Le diméthylsulfoxyde a déjà été mentionné comme étant un solvant non protique très polaire dont l'utilité est marquante en chimie organique, en particulier dans les réaction de substitution nucléophile (cf. paragraphe 6.8 et tableau 6.5).



En résumé, la nomenclature des thiols et des sulfures est apparentée au système adopté pour les alcools et les éthers. Les thiols sont plus volatils, plus acides et plus nucléophiles que les alcools. Les thiols et les sulfures peuvent être oxydés, les premiers en disulfures ou en acides sulfoniques, les autres en sulfoxydes et en sulfones.

9-11 Propriétés physiologiques et usages de certains alcools et éthers

Actuellement, la synthèse industrielle du *méthanol* implique la réduction catalytique du monoxyde de carbone par l'hydrogène sous de fortes pressions et à de hautes températures (paragraphe 8.4). Le méthanol est commercialisé à des fins diverses, notamment, par exemple, comme solvant de peintures ou d'autres matériaux, comme combustible pour certains réchauds de camping et chalumeaux à souder, ainsi que comme intermédiaire de synthèse. Ce produit est hautement toxique et l'ingestion de celui-ci ou l'exposition chronique à ses vapeurs peut provoquer la cécité. Un cas de décès à la suite de l'ingestion d'un peu moins de 30 ml a été signalé. On en ajoute parfois à l'éthanol commercial pour le rendre impropre à la consommation (alcool dénaturé). On pense que la toxicité du méthanol est due à son oxydation métabolique en formaldéhyde, $CH_2{=}O$, qui apparemment interfère dans les processus physiochimiques de la vision. Une oxydation plus poussée jusqu'au stade d'acide formique, HCOOH, provoque de l'acidose, à savoir un abaissement anormal du pH sanguin. Cette affection aboutit à une perturbation du transport de l'oxygène par le sang et finalement, au coma.

Récemment, le méthanol a été l'objet de recherches en tant que précurseur potentiel de l'essence. Ainsi, par exemple, certaines zéolithes (paragraphe 3.3) permettent de catalyser la transformation du méthanol en un mélange d'hydrocarbures présentant des chaînes carbonées contenant de quatre à dix



Petit réchaud à méthanol utilisé lors des campings.

carbones, dans des proportions telles que lors de la distillation on obtienne principalement de l'essence (cf. tableau 3.3).

$$n\,CH_3OH \xrightarrow{\text{Zéolithe, 340°–375°C}} \underset{67\,\%}{C_nH_{2n+2}} + \underset{6\,\%}{C_nH_{2n}} + \underset{27\,\%}{\text{aromatiques}}$$

L'*éthanol,* dilué par de l'eau aromatisée en proportions diverses, est une boisson alcoolique. Pharmacologiquement, il est classé comme un sédatif général, parce qu'il induit une dépression non sélective et réversible au niveau du système nerveux central. Environ 95 % de l'alcool ingéré est métabolisé par l'organisme (ordinairement dans le foie) en produits qui sont finalement transformés en dioxyde de carbone et en eau. Bien que très énergétique en calories, l'éthanol a peu de valeur nutritive.



L'alcoolisme fait qu'un foie normal (*à gauche*) devient gras (*au milieu*), puis finalement cirrhotique *(à droite*).

La vitesse du métabolisme hépatique de la plupart des médicaments augmente avec leur concentration, mais ceci n'est pas vrai dans le cas de l'alcool, qui est dégradé linéairement en fonction du temps. Un adulte métabolise environ 10 ml d'éthanol pur par heure, soit grosso modo le contenu en éthanol d'un cocktail, d'un verre de spiritueux ou d'une cannette de bière. Fluctuant selon le poids de la personne, le degré alcoolique de la boisson et le rythme de l'ingestion de celle-ci, on considère cependant que rien que deux ou trois consommations provoquent une alcoolémie supérieure à 0,05 %, la limite légale actuelle au-delà de laquelle la conduite d'un véhicule motorisé est interdite dans la plupart des pays.

L'éthanol est toxique. On a estimé que sa concentration létale dans le torrent sanguin avoisine 0,4 %. Les effets de l'éthanol sont caractérisés par une euphorie progressive, de la désinhibition, de la désorientation ainsi qu'un amoindrissement du sens du jugement (ivresse), suivis par une anesthésie générale, le coma et la mort. L'alcool dilate les vaisseaux sanguins, provoquant une « bouffée de chaleur », alors que, en réalité, il fait diminuer la température corporelle. Alors que l'ingestion à long terme de quantités modérées de boissons alcoolisées (l'équivalent de deux bières par jour) ne semble pas être nocif, des quantités plus importantes peuvent provoquer divers désordres tant physiques que psychologiques, habituellement décrits par le terme général *alcoolisme.* Parmi ces désordres, citons les hallucinations, l'agitation psychomotrice, les maladies du foie, la démence, des gastrites ainsi que la dépendance psychologique.

Fait intéressant, on administre une dose quasi toxique d'éthanol en cas d'empoisonnement aigu par le méthanol ou par l'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol). Grâce à ce traitement, on bloque le métabolisme des alcools plus toxiques, ce qui leur permet d'être excrétés avant que des concentrations préjudiciables de produits secondaires puissent s'accumuler.

L'éthanol destiné à la consommation humaine est préparé par fermentation des sucres et des amidons (riz, pommes de terre, blé, froment, fleurs, fruits, etc., cf. chapitre 24). La fermentation est catalysée par des enzymes selon une séquence comprenant de multiples étapes qui permettent de convertir les glucides en éthanol et en dioxyde de carbone.

$$\underset{\textbf{Amidon}}{(C_6H_{10}O_5)_n} \xrightarrow{\text{Enzymes}} \underset{\textbf{Glucose}}{C_6H_{12}O_6} \xrightarrow{\text{Enzymes}} \underset{\textbf{Éthanol}}{2\,CH_3CH_2OH} + 2\,CO_2$$

La production d'éthanol à partir de telles sources « vertes » (« bioéthanol ») a suscité un vif intérêt en raison de la possibilité de l'employer comme additif à l'essence (« gasohol ») ou comme essence tout court (voir le début du chapitre 8). Au Brésil par exemple, où la production de biocarburants est la plus importante au monde, l'éthanol constitue près de 30 % des besoins pour alimenter les automobiles du pays. Bien que le contenu calorifique de l'éthanol ne soit pas aussi élevé que celui des hydrocarbures de l'essence (voir tableau 3.7), cet alcool brûle plus efficacement et plus proprement :

$$CH_3CH_2OH + 3\,O_2 \xrightarrow{\text{Combustion}} 2\,CO_2 + 3\,H_2O \quad -1.365{,}6\ \text{kJ mol}^{-1}$$

De ce fait, fondamentalement, l'économie des biocarburants correspond à la transformation du glucose en dioxyde de carbone et en eau :

$$\underset{\textbf{Glucose}}{C_6H_{12}O_6} + 6\,O_2 \longrightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O + \text{chaleur (kilométrage de la voiture)}$$

Pareil processus est rentable étant donné que les plantes vertes consomment la lumière solaire pour réaliser la réaction inverse, appelée *photosynthèse* (encadré 24.3) :

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \xrightarrow[\text{Photosynthèse}]{\text{Lumière solaire}} \underset{\textbf{Glucose}}{C_6H_{12}O_6} + 6\,O_2$$

Ainsi donc, pour faire simple, l'idée est d'alimenter nos voitures avec de la lumière solaire, d'une façon contournée. En pratique, toutefois, passer aux biocarburants entraine certains problèmes, notam-

ment en raison du volume énorme de nos besoins en carburants. Par exemple, en 2006, les États-Unis ont consacré 20% de leurs cultures de maïs en vue de produire 18 milliards de litres d'éthanol. Si vous comparez cette quantité à notre consommation *journalière* de près de 1,5 milliards de litres d'essence, vous comprendrez l'envergure de cette entreprise ! L'impact potentiellement négatif de ces énormes superficies consacrées à ces cultures destinées à produire des biocarburants, sur l'environnement, l'économie et la fourniture (et donc le prix) de légumes comestibles est un réel souci. D'un point de vue plus fondamental, certains prétendent, en guise de critique, que, en tout cas pour certaines cultures, le processus complet de croissance, de récolte, de fermentation puis de distribution des biocarburants consomme plus d'énergie qu'il n'en épargne. Ceci porte un coup fatal à la rentabilité de tels efforts.

L'alcool commercial non destiné à la boisson est synthétisé industriellement par hydratation de l'éthène (paragraphe 8.4). Il est employé, par exemple, comme solvant dans les parfums, les vernis et les gommes-laques, de même que comme intermédiaire de synthèse, ainsi que cela a été montré dans des équations chimiques antérieures.

L'*éthane-1,2-diol* (éthylèneglycol) est préparé (par oxydation de l'éthène en oxacyclopropane, suivie d'hydrolyse) en quantités annuelles excédant 2,6 millions de tonnes aux États-Unis. C'est un antigel très efficace en raison de son point de fusion qui est bas (–11,5°C), de son point d'ébullition élevé (198°C) et de sa miscibilité totale avec l'eau. Sa toxicité est similaire à celle des autres alcools simples.

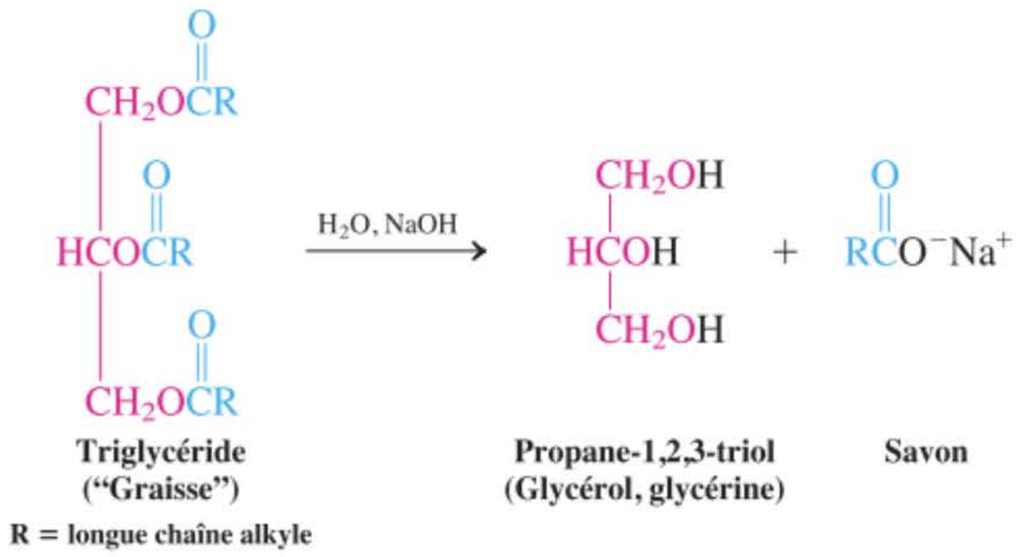




L'éthylèneglycol est efficace pour enlever la glace qui recouvre les ailes des avions.

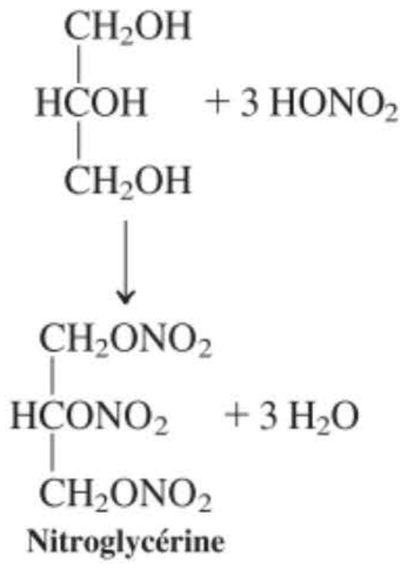
Le *propane-1,2,3-triol* (glycérol, glycérine), $HOCH_2CHOHCH_2OH$, est une substance visqueuse et grasse au toucher, soluble dans l'eau et dénuée de toute toxicité. On l'obtient par hydrolyse alcaline des triglycérides, le composant principal du tissu adipeux. Les sels sodiques et potassiques des acides à longue chaîne alkylique résultant des graisses (« acides gras », chapitre 19) sont commercialisés en tant que savons.

Les esters phosphoriques des propane-1,2,3-triols (phosphoglycérides, paragraphe 20.4) constituent les composants fondamentaux des membranes cellulaires.



Les esters phosphoriques des propane-1,2,3-triols (phosphoglycérides, paragraphe 20.4) sont les constituants majoritaires des membranes plasmiques.

Le propane-1,2,3-triol est employé dans les lotions et autres cosmétiques, de même que dans certaines préparations pharmaceutiques. Traité par l'acide nitrique, il forme un ester, à savoir un trinitrate mieux connu sous le nom de *nitroglycérine*, qui est un anti-angoreux ainsi qu'un explosif extrêmement puissant. La puissance explosive de cette substance résulte de sa décomposition, provoquée par un choc, en produits gazeux (N_2, CO_2, H_2O gaz, O_2), phénomène hautement exothermique provoquant une élévation de température de plus de 3000°C et créant des pressions de plus de 2000 atmosphères en une fraction de seconde (voir aussi l'encadré 16.1).



Nitroglycérine

L'*éthoxyéthane* (oxyde de diéthyle) fut jadis employé comme anesthésique général. Il produit l'inconscience en déprimant l'activité du système nerveux central. En raison d'effets secondaires indésirables tels qu'une irritation du tractus respiratoire et de très fortes nausées, son usage a été abandonné et d'autres molécules ont pris le relais, telles que le 1-méthoxypropane (oxyde de méthyle et de propyle, « néothyl »). L'éthoxyéthane et d'autres éthers sont explosibles lorsqu'ils sont mélangés à l'air.

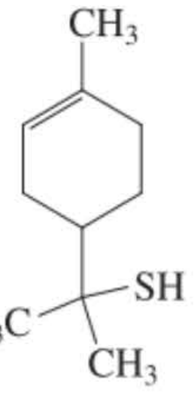
L'*oxacyclopropane* (oxiranne, oxyde d'éthylène) est un intermédiaire important dans l'industrie chimique (production en 1996 aux États-Unis : 3,6 millions de tonnes) et un agent de fumigation des semences et des grains. Dans la nature, des dérivés de l'oxacyclopropane contrôlent la métamorphose



Le pavot somnifère est la source de morphine, le principe actif de l'opium.



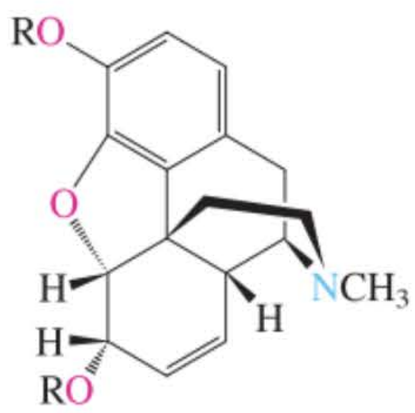
L'haltérophile turc Halil Mutlu, en sueur, réussit un épaulé-jeté de 56 kg, ce qui lui vaudra la médaille d'or aux Jeux olympiques d'Athènes en 2004.



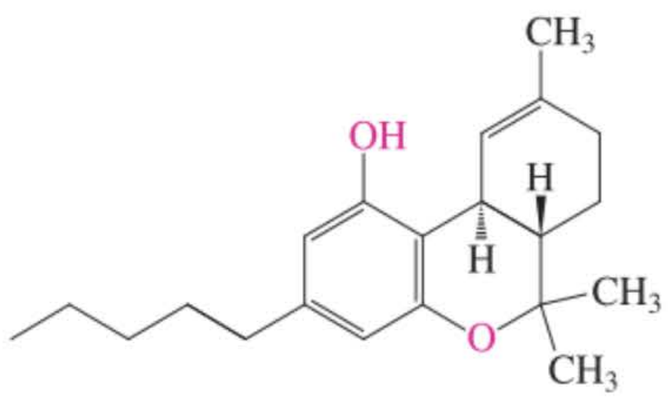
(*R*,*S*)-2-(4-Méthylcyclohex-3-ényl) propane-2-thiol

des insectes (cf. encadré 12.1) et sont formés lors de l'oxydation enzymatique d'hydrocarbures aromatiques, aboutissant bien souvent à des produits extrêmement **carcinogènes** (cancérogènes) (cf. paragraphe 16.7).

Nombre de *produits naturels,* dont certains sont physiologiquement très actifs, contiennent à la fois des fonctions alcool et éther. La morphine, par exemple, est un analgésique très puissant. Un de ses dérivés de synthèse, à savoir le composé diacétylé ou héroïne, est un stupéfiant dont les toxicomanes abusent régulièrement. Le tétrahydrocannabinol est le composé actif principal de la marijuana (*Cannabis*), dont les effets hallucinogènes sont connus depuis des milliers d'années. En 1996, deux États des États-Unis, la Californie et l'Arizona, ont voté la légalisation de l'usage médical de la marijuana, du fait qu'il s'est avéré que cette substance évite les nausées, la douleur et le manque d'appétit chez les patients atteints du cancer, du SIDA, de la sclérose en plaques, etc.

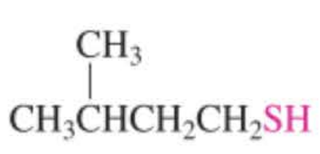


Morphine
(R = H)
Héroïne
(R = CCH_3, O)

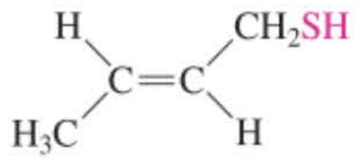


Tétrahydrocannabinol

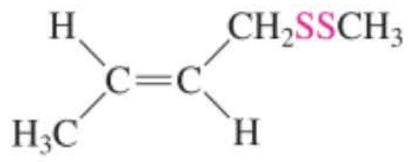
Les thiols et sulfures de faible masse molaire sont plus connus pour leur odeur infecte. L'*éthanethiol* peut être détecté par sa senteur même quand cette substance a été diluée dans cinquante millions de parties d'air. Les composés volatils principaux que projette le sconse pour se défendre sont le 3-méthylbutane-1-thiol, le *trans*-but-2-ène-1-thiol et le disulfure de *trans*-but-2-ényle et de méthyle. L'odeur corporelle émanant des aisselles a été analysée en 2004 par des chimistes de l'industrie des parfums. La molécule coupable est du 3-mercapto-3-méthylhexan-1-ol, en particulier l'énantiomère *S*. Cette molécule est sécrétée en même temps que 25 % de son énantiomère *R* qui, curieusement, présente une odeur fruitée.



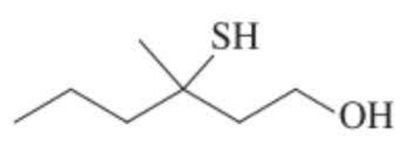
3-Méthylbutane-1-thiol



***trans*-But-2-ène-l-thiol**



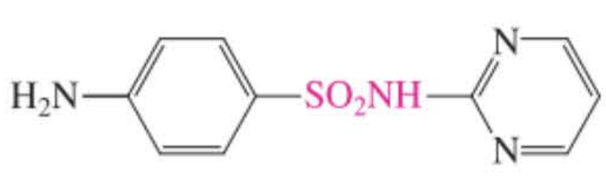
Disulfure de *trans*-but-2-ényle et de méthyle



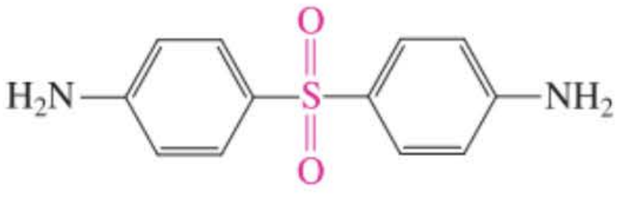
3-Mercapto-3-méthylhexan-1-ol

Chose assez étrange, les composés soufrés peuvent présenter une odeur plutôt agréable lorsqu'ils sont très dilués. Ainsi, l'odeur de l'ail ou des oignons fraîchement hachés est due à la présence de thiols et de sulfures de faible masse molaire (Encadré 9.4). Le sulfure de diméthyle est un des composés qui donnent son arôme particulier au thé noir. Le 2-(4-méthylcyclohex-3-ényl) propane-2-thiol (voir dans la marge) est le composé qui est responsable du goût tout à fait particulier du pamplemousse, dans lequel il est présent à des concentrations inférieures à des parts par milliard (c'est-à-dire 1 par 10^9). Une telle substance se goûte même encore à des concentrations 10.000 fois plus faibles. En d'autres termes, vous pourriez déceler la présence d'un mg de ce composé s'il était dissous dans 10 millions de litres d'eau !

De nombreux médicaments salutaires contiennent du soufre dans leur squelette moléculaire. Parmi ceux-ci, citons des médicaments particulièrement bien connus, à savoir les *sulfonamides*, ou *sulfamides*, qui sont des agents bactériostatiques puissants (paragraphe 15.10).



Sulfadiazine
(Un médicament antibactérien)

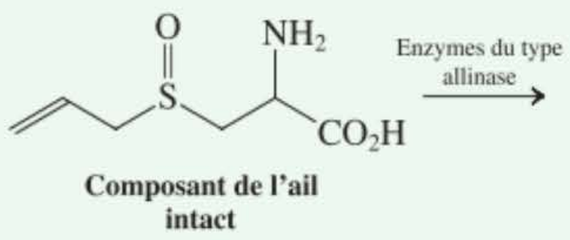


Diaminodiphénylsulfone
(Un médicament antilépreux)

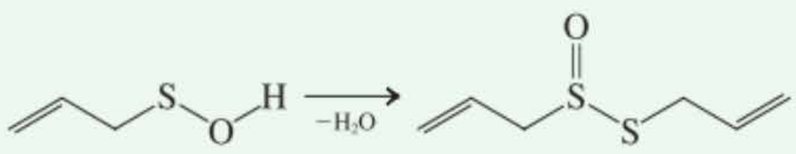
ENCADRÉ 9-4

Du soufre dans l'ail

Quel délice que d'agrémenter vos préparations culinaires en y ajoutant l'un ou l'autre ingrédient odorant appartenant au genre *Allium* : ail, oignons, poireaux, ciboulette, cive, échalotes ! Les principes odoriférants de tous ces condiments contiennent un même élément : le soufre. Ce qui surprend plus, c'est que dans la plupart des cas, les composés responsables de l'odeur recherchée ne sont en réalité pas présents comme tels dans les plantes intactes mais qu'ils sont biosynthétisés lorsqu'on les hache, lorsqu'on les frit ou qu'on les blanchit. Ainsi, par exemple, une gousse d'ail en elle-même ne sent rien, de même qu'un oignon non tranché est inodore et ne vous fera pas pleurer. En ce qui concerne l'ail, le fait de le hacher libère des enzymes du type *allinase* qui transforment le précurseur, en l'occurrence un sulfoxyde, en un acide sulfénique intermédiaire, lequel se dimérise enfin, avec perte d'eau, en des substances odorantes, telle l'allicine. L'ail libère de cette façon une foule d'autres composés, qui tous contiennent des groupes fonctionnels du type



Composant de l'ail intact



Un acide sulfénique **Allicine (Assaisonnement)**

$$\begin{matrix} & O & \\ & \| & \\ R & S & R' \end{matrix}$$

sulfure, RSR′, sulfoxyde, RSR′, et disulfure RSSR′. Fait intéressant, certains de ces composés sont pharmacologiquement actifs. L'allicine, par exemple, est un antibactérien puissant. Avant que l'on n'ait disposé des antibiotiques modernes, il n'était pas rare de faire appel à des préparations à base d'ail en cas de typhus, de choléra, de dysenterie et de tuberculose. Il est probable que la plante d'ail se serve de ces composés pour se défendre chimiquement vis-à-vis des organismes envahisseurs. En Chine, on a pu remarquer que les risques de cancers gastriques diminuaient au prorata de la consommation d'ail. L'ail abaisse la cholestérolémie, il exerce des propriétés cardio-vasculaires bénéfiques et il inhibe l'agrégation plaquettaire. Parmi les effets les plus ennuyeux de l'ail, on signalera la mauvaise haleine, qui trouve son origine dans la circulation sanguine au niveau des poumons et pas, comme on le pense souvent, de traces d'ail dans la cavité buccale. Effectivement, l'ail qui a été ingéré peut encore être décelé dans les urines 3 à 4 jours plus tard. L'allicine pénètre facilement au travers de la peau (tout comme c'est le cas pour le diméthylsulfoxyde). Certains, de fait, prétendent que si on se frictionne la plante des pieds avec de l'ail, on obtient bien vite un goût d'ail dans la bouche, ce qu'un des auteurs de ce livre vous confirmera.



L'odeur de l'ail, des poireaux et des oignons est due à la libération de composés volatils à base de soufre qui se forment lorsqu'on les coupe.

En résumé, les alcools et les éthers se prêtent à des usages variés, tant comme matière première chimique que comme produits pharmaceutiques. Nombre de leurs dérivés se rencontrent dans la nature ; d'autres sont très facilement synthétisés.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Nous avons ainsi complété l'examen des propriétés des alcools, qui, dans ce livre, constituent la deuxième catégorie de composés porteurs d'un groupe fonctionnel. Ceci ne signifie pas, cependant, que ce sujet soit épuisé. Au contraire, les alcools réapparaîtront régulièrement dans les chapitres suivants, souvent en plus de nouvelles fonctionnalités.

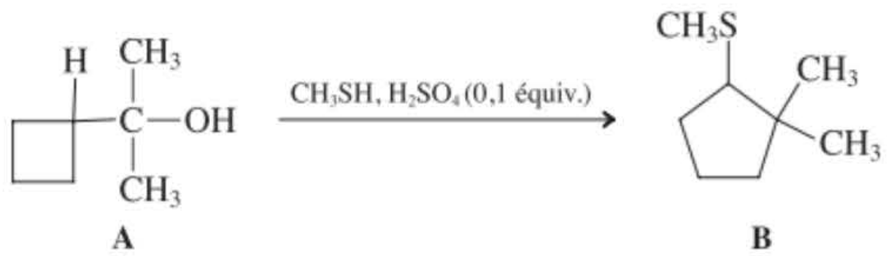
Dans ce chapitre, il a été également question de la dernière complication qui puisse se présenter lors des réactions de RX avec des nucléophiles/bases, en l'occurrence des réarrangements de carbocations. Nous verrons par la suite que des réarrangements de squelette peuvent aussi survenir selon d'autres mécanismes, encore que la catalyse acide soit de loin la plus importante.

Avant d'aborder de nouvelles classes de composés organiques, avec d'autres fonctionnalités, nous allons nous pencher sur les techniques fondamentales d'analyse que les chimistes organiciens mettent à profit pour élucider la structure des molécules. À ce stade, vous devez avoir assez d'expérience au sujet des fonctions pour pouvoir imaginer que de subtiles différences structurales doivent se traduire

par des modifications décelables de l'environnement électronique des molécules. En analysant l'interaction des molécules avec diverses formes de rayonnements électromagnétiques, les chimistes peuvent tirer une flopée d'informations au sujet de la structure de celles-ci. Ceci est à la base de l'outil analytique fondamental dont nous disposons : la spectroscopie.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

9.26. Lorsqu'on traite l'alcool A avec du méthanethiol en milieu acide, on obtient le sulfure B. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.



A **B**

SOLUTION

Ceci est un exemple d'un problème ayant trait à un mécanisme plutôt qu'à une synthèse. En d'autres mots, pour le résoudre, nous n'avons pas la possibilité d'ajouter n'importe quels réactifs comme dans une séquence à plusieurs étapes. C'est avec ce qui est donné que nous devons raisonner. Faisons donc l'inventaire de ce dont nous disposons :

1. La fonction alcool (tertiaire) disparaît, tandis qu'une entité thioéther (secondaire) est introduite grâce à l'ajout de CH_3SH.
2. Le cycle à quatre pièces devient un cyclopentyle.
3. La formule moléculaire du composé A, $C_7H_{14}O$, devient celle du composé B, à savoir $C_8H_{16}S$.

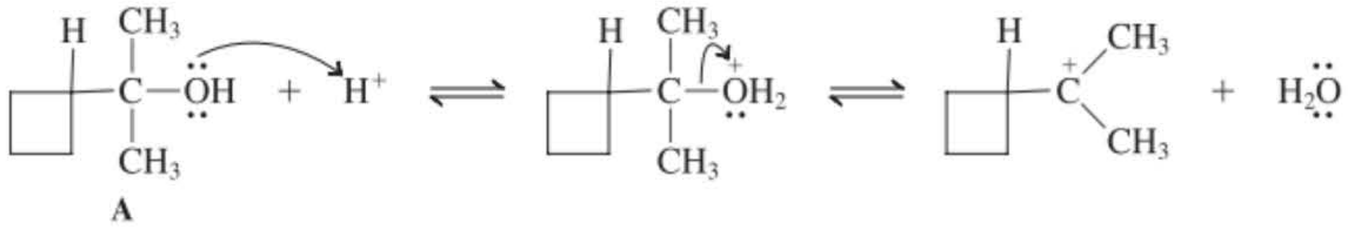
En se focalisant sur la partie alkylique qui est attachée aux groupes fonctionnels respectifs, on peut réécrire le bilan de la réaction comme suit : $C_7H_{13} - OH \rightarrow C_7H_{13} - SCH_3$.

4. Le milieu réactionnel contient une quantité catalytique d'acide en présence d'un alcool tertiaire.

Que peut-on conclure de cette information ? On se trouve en présence d'un réarrangement de carbocation (paragraphe 9.3) au cours duquel le cycle tendu d'un cyclobutane subit un élargissement en un cyclopentane substitué. Le carbocation initialement formé devrait l'être à la suite d'une séquence protonation-perte d'eau (paragraphe 9.2) appliquée à A, tandis que le produit B devrait se former grâce à la capture selon S_N1 du cation réarrangé par CH_3SH.

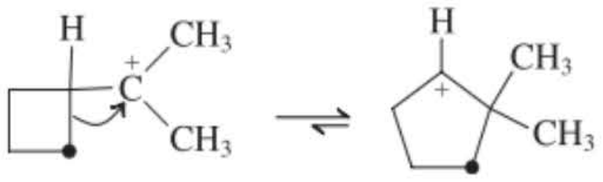
Nous pouvons à présent formuler une description séquentielle du mécanisme vraisemblable.

Étape 1. Le groupe hydroxyle se fait protonner et quitte sous forme de H_2O.

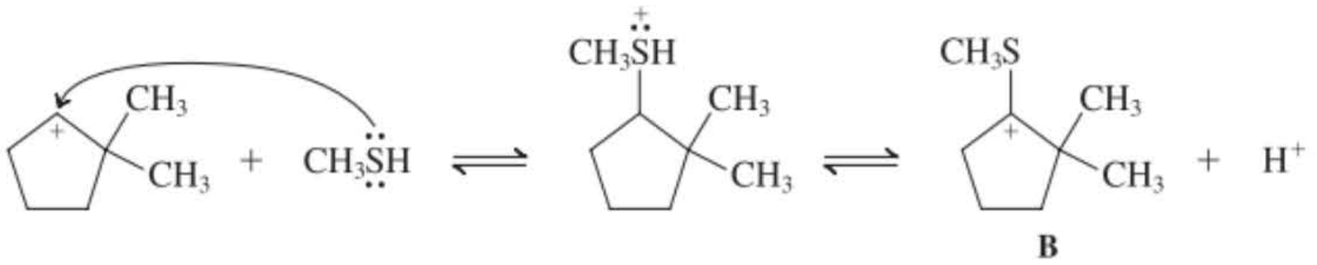


A

Étape 2. Le carbocation tertiaire subit une expansion de cycle grâce à une migration de type alkylique (le carbone migrant est représenté par un point).



Étape 3. Le nouveau carbocation se fait piéger par le soufre relativement plus nucléophile (que l'eau) de CH_3SH et il s'ensuit une perte de proton, ce qui aboutit au produit B (paragraphe 9.10).



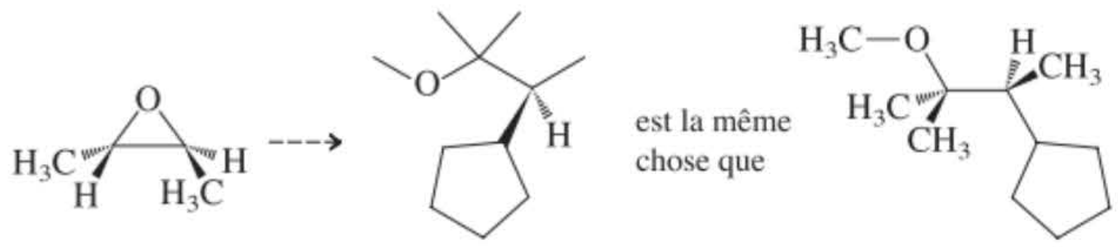
B

Visuellement, l'étape la plus difficile à suivre dans cette séquence est l'étape 2, parce qu'elle comporte une modification de squelette assez subtile : le carbone migrant « traîne » avec lui la chaîne attenante, laquelle fait partie du cycle. Une bonne façon d'éviter de se tromper consiste à marquer les « pièces en action » de votre molécule, comme cela a été fait dans le schéma relatif à l'étape 2, et de garder à l'esprit les implications fondamentales d'une migration d'un alkyle (ou d'un H). Ainsi, seulement trois atomes clés inter-

viennent : le centre cationique, qui recevra le groupe migrant ; le carbone voisin, qui deviendra porteur d'une charge positive ; et enfin, l'atome migrant. Pour s'aider à retenir facilement les caractéristiques essentielles du réarrangement d'un carbocation, on retiendra l'adage : « la charge et le point d'attache du groupe migrant échangent leurs places. »

Enfin, vous aurez remarqué que l'étape de réarrangement (étape 2) transforme un carbocation tertiaire en un secondaire. La force motrice est en fait le relâchement de la tension de cycle quand on passe d'un cycle à quatre pièces (tension de l'ordre de 110,0 kJ mol^{-1}) à un cycle à cinq pièces (tension de l'ordre de 27,2 kJ mol^{-1} ; paragraphe 4.2). Dans le cas présent, le carbocation secondaire est piégé par le puissant nucléophile qu'est le soufre du thiol, avant même qu'il puisse se réarranger à nouveau par migration d'un méthyle en un cyclopentyle tertiaire, ce qui aurait pu être à l'origine d'autres produits, non observés ici. Vous aurez l'occasion de vous entraîner à de tels genres de mécanismes dans les problèmes 36 et 61.

9.27. Proposer un schéma de synthèse qui permette de transformer avec efficacité la molécule A en molécule B.



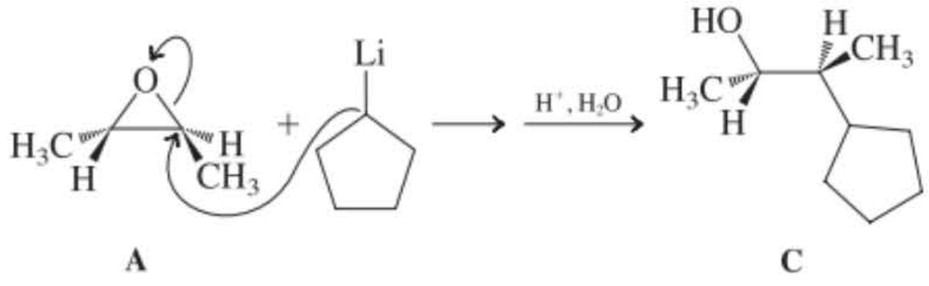
A **B** **B′**

SOLUTION

Ceci est un exemple d'un problème ayant trait à une synthèse plutôt qu'à un mécanisme. En d'autres mots, pour le résoudre, il faut faire intervenir des réactifs, dans des conditions à préciser et selon un certain nombre d'étapes, afin de transformer le substrat donné en le produit désiré. Faisons à nouveau un inventaire de la situation :

1. Dans le produit, le cycle tendu de l'oxacyclopropane a disparu. Il s'agit d'un autre éther et donc ledit cycle a été ouvert.
2. La formule moléculaire de A, C_4H_8O, est devenue, pour B, $C_{11}H_{22}O$. Un fragment, en l'occurrence C_7H_{14}, a donc été ajouté. Ce fragment contient manifestement le groupe cyclopentyle, C_5H_9. Par soustraction, il reste C_2H_5. Ceci fait penser à un éthyle et cependant, si on compare les substituants de A (deux méthyles) à ceux de B, il semble que les deux carbones supplémentaires résultent de l'introduction de deux méthyles (en plus de l'ajout du groupe cyclopentyle).
3. Dans le substrat, il y a deux stéréocentres (tous deux *S*), alors qu'il n'y en a plus qu'un (*S*) dans le produit. On se rappellera que la nomenclature *R,S* n'est pas nécessairement liée à des modifications de la configuration absolue mais seulement à des modifications de la séquence prioritaire des substituants d'un stéréocentre (paragraphe 5.3). Quel est donc le lien de parenté qui existe dans le stéréocentre de B par rapport à ceux de A ? La réponse émerge immédiatement en réécrivant B sous une conformation B' qui, visiblement, est plus claire en ce qui concerne l'arrangement spatial autour du stéréocentre : le CH_3 et le H sont connectés à la chaîne, respectivement par un coin et un tiret, comme dans A. Ceci laisse entrevoir que l'oxygène de l'éther de A a été remplacé, avec inversion, par un groupe cyclopentyle.

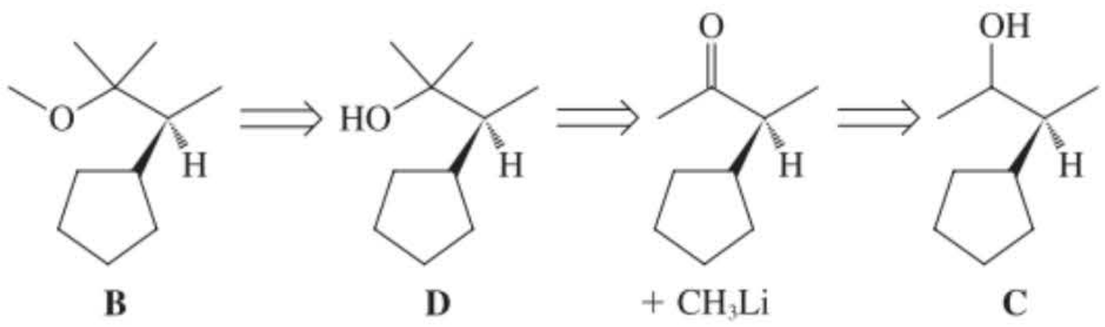
Quelles indications peut-on tirer de cette analyse ? Il est manifeste que le stéréocentre dans B peut provenir de l'ouverture nucléophile du cycle de A par un organométallique véhiculant l'entité cyclopentyle :



A **C**

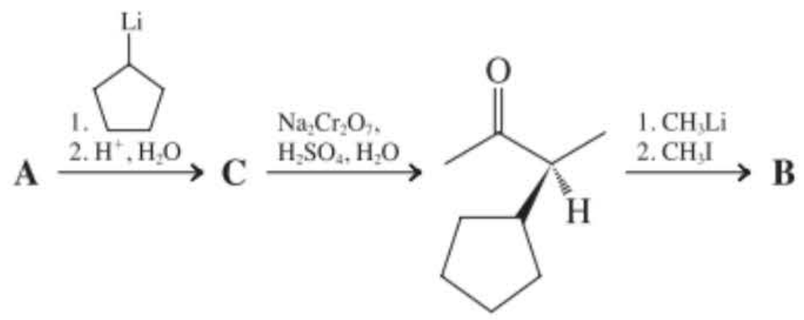
Toutefois, à ce stade, on obtient un alcool, C, et pas un éther. En outre, il manque un méthyle sur le carbone qui porte l'oxygène.

Procédons par voie rétrosynthétique. La déconnexion de l'éther par synthèse rétro-Williamson (paragraphe 9.6) fournit l'alcool tertiaire D. Mais comment détricoter D pour obtenir C ? *Réponse* : Il faut se reporter au paragraphe 8.9, où il a été dit que des alcools plus complexes peuvent être synthétisés à partir de plus simples par addition d'organométalliques sur des composés carbonylés.



B **D** **C**

La solution est donc apparemment la suivante :



Le problème 55 contient des exercices similaires de synthèse.

Nouvelles réactions

1. Alkoxydes à partir des alcools (paragraphes 8.3, 9.1)

En faisant intervenir des bases fortes

$$ROH \overset{\text{Base forte}}{\rightleftharpoons} RO^-$$

Exemples de bases fortes : $Li^+{}^-N[CH(CH_3)_2]_2$; $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$; K^+H^-

En faisant intervenir des métaux alcalins

$$ROH + M \longrightarrow RO^-M^+ + \tfrac{1}{2}H_2$$

M = Li, Na, K

Halogénoalcanes à partir des alcools

2. Impliquant des halogénures d'hydrogène (paragraphes 8.3, 9.2, 9.3)

$$\text{ROH primaire} \xrightarrow{\text{HX conc.}} RX \qquad \text{ROH secondaire ou tertiaire} \xrightarrow{\text{HX conc.}} RX$$

X = Br ou I (mécanisme S_N2) **X = Cl, Br, ou I (mécanisme S_N1)**

3. Impliquant des réactifs phosphorés (paragraphe 9.4)

$$3\ ROH + PBr_3 \longrightarrow 3\ RBr + H_3PO_3$$
$$6\ ROH + 2\ P + 3\ I_2 \longrightarrow 6\ RI + 2\ H_3PO_3$$

Mécanisme S_N2 lorsque ROH est primaire ou secondaire.
Réarrangements de carbocations moins probables qu'avec HX

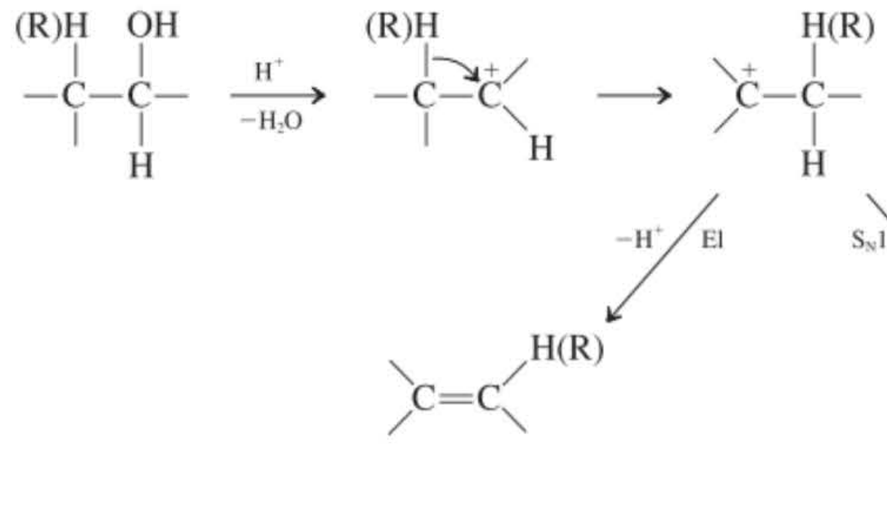
4. Impliquant des réactifs soufrés (paragraphe 9.4)

$$ROH + SOCl_2 \xrightarrow{N(CH_2CH_3)_3} RCl + SO_2 + (CH_3CH_2)_3\overset{+}{N}H\ Cl^-$$

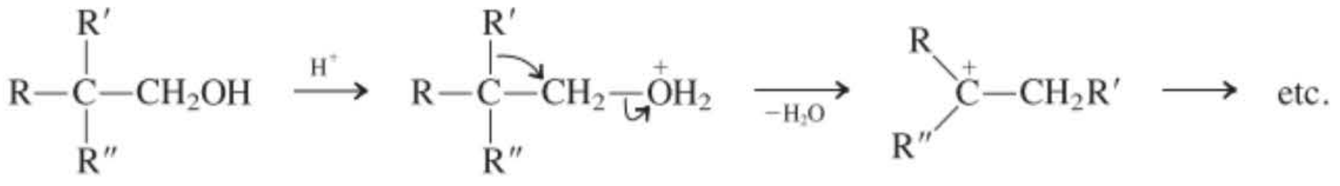
$$ROH + R'SO_2Cl \longrightarrow \underset{\text{Sulfonate d'alkyle}}{ROSO_2R'} \xrightarrow{Nu^-,\ DMSO} RNu + R'SO_3^-$$

Réarrangements des carbocations provenant des alcools

5. Réarrangements des carbocations par migrations d'un groupe alkyle ou d'un hydrure (paragraphe 9.3)

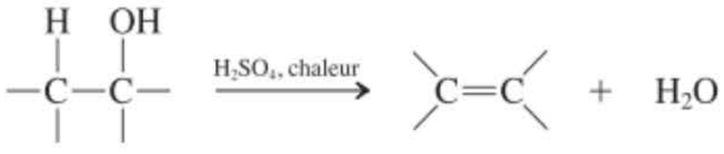


6. Migrations concertées d'un groupe alkyle à partir des alcools primaires (paragraphe 9.3)



Réactions d'élimination des alcools

7. Déshydratation à l'aide d'un acide fort non nucléophile (paragraphes 9.2, 9.3, 9.7, 11.5)



Possibilité de réarrangements de carbocation

Température nécessaire
ROH primaire : 170°–180°C (mécanisme E2)
ROH secondaire : 100°–140°C (habituellement E1)
ROH tertiaire : 25°–80°C (mécanisme E1)

Préparation des éthers

8. Synthèse de Williamson (paragraphe 9.6)



R' doit être un méthyle ou un groupe primaire
ROH peut être primaire ou secondaire (ou aussi tertiaire si R' = méthyle, les autres alkoxydes tertiaires donnant surtout des produit E2)
Facilité du processus intramoléculaire aboutissant à des éthers cycliques :

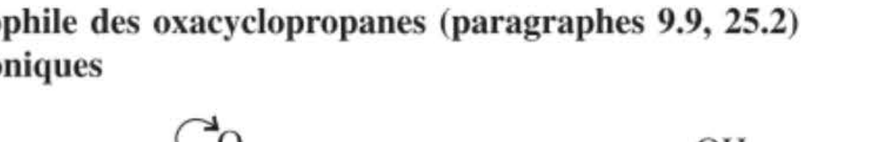
$$k_3 \geq k_5 > k_6 > k_4 \geq k_7 > k_8$$

(k_n = vitesse de la réaction, n = taille du cycle)

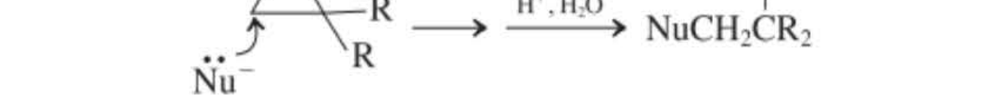
9. À l'aide d'un acide minéral (paragraphe 9.7)
Alcools primaires



Alcools secondaires



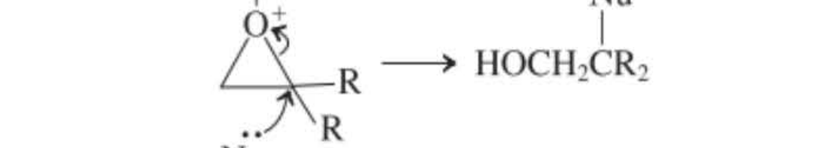
Alcools tertiaires



R' =(surtout) primaire

Réactions des éthers

10. Scission par les halogénures d'hydrogène (paragraphe 9.8)



X = Br ou I
R primaire : mécanisme S_N2
R secondaire : mécanisme S_N2 ou S_N1
R tertiaire : mécanisme S_N1

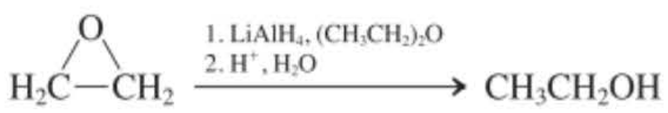
11. Ouverture nucléophile des oxacyclopropanes (paragraphes 9.9, 25.2)
Nucléophiles anioniques

Exemples de Nu^- : HO^-, RO^-, RS^-

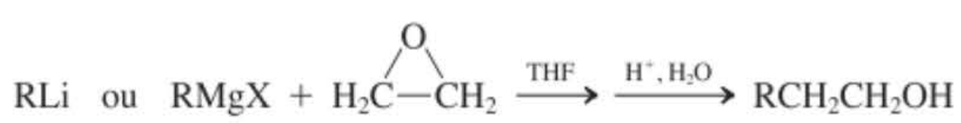
Ouverture catalysée par les acides

Exemples de Nu : H_2O, ROH, halogénure

12. Ouverture nucléophile de l'oxacyclopropane par l'hydrure de lithium aluminium (paragraphe 9.9)

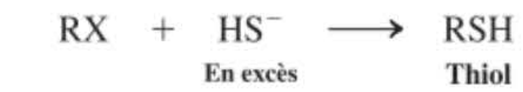


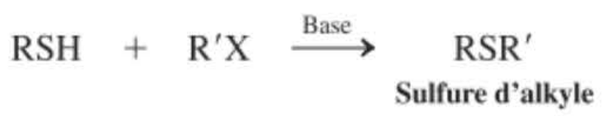
13. Ouverture nucléophile de l'oxacyclopropane par les composés organométalliques (paragraphe 9.9)



Composés soufrés

14. Préparation des thiols et des sulfures (paragraphe 9.10)

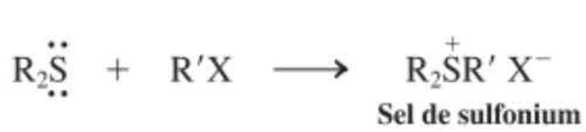




15. Acidité des thiols (paragraphe 9.10)



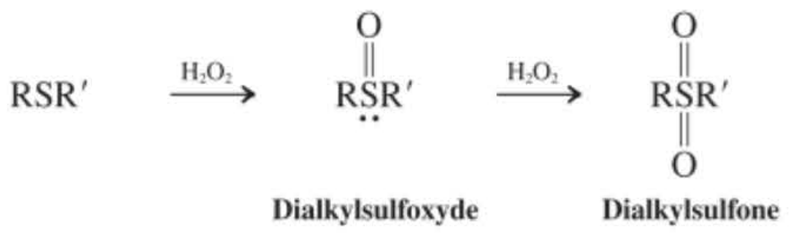
16. Nucléophilie des sulfures (paragraphe 9.10)



17. Oxydation des thiols (paragraphe 9.10)



18. Oxydation des sulfures (paragraphe 9.10)



Concepts importants

1. La réactivité de ROH vis-à-vis des métaux alcalins pour donner des **alkoxydes** et de l'hydrogène décroît selon l'ordre R = CH_3 > primaire > secondaire > tertiaire.

2. En présence d'acide apportant un contre-ion nucléophile, les alcools primaires subissent des réactions S_N2. Les alcools secondaires et tertiaires ont tendance, en présence d'acide, à former des **carbocations** qui sont à même d'aboutir à des produits résultant de réactions **E1** ou **S_N1**, avant et après **réarrangement**.

3. Les **réarrangements des carbocations** impliquent des **migrations d'hydrure** ou de groupes **alkyle.** Il en résulte habituellement l'interconversion de carbocations secondaires ou encore, la transformation d'un carbocation secondaire en un carbocation tertiaire. Les ions **alkyloxonium** primaires peuvent se réarranger selon un processus concerté avec perte d'eau et migration simultanée d'un hydrure ou d'un groupe alkyle, ce qui fournit des carbocations secondaires ou tertiaires.

4. La synthèse des halogénoalcanes primaires et secondaires peut être exécutée avec moins de risques de réarrangement à l'aide de méthodes où interviennent des **esters inorganiques.**

5. Les éthers sont préparés soit par la **synthèse de Williamson,** soit en faisant réagir des alcools avec des acides forts non nucléophiles. La première méthode est tout à fait indiquée si la réactivité S_N2 est élevée. Dans le deuxième cas, l'élimination (déshydratation) est un processus qui devient compétitif aux températures élevées.

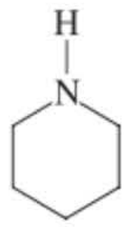
6. Les **éthers-couronnes** ainsi que les **cryptands** sont des exemples d'**ionophores**, c'est-à-dire de polyéthers qui séquestrent des ions métalliques par coordination, ce qui les rend solubles dans les milieux hydrophobes.
7. Alors que l'**ouverture nucléophile du cycle des oxacyclopropanes** par des anions se réalise par l'attaque du carbone cyclique le moins substitué (en accord avec les règles propres à la réaction S_N2), l'ouverture dudit cycle, lorsqu'elle est catalysée par un acide, se réalise de préférence au niveau du carbone le plus substitué, en raison du contrôle par la charge de l'attaque nucléophile.
8. Le soufre possède des orbitales plus diffuses que celles de l'oxygène. Dans les **thiols,** la liaison S–H est moins polarisée que la liaison O–H des alcools, ce qui entraîne une **diminution des liaisons hydrogène.** La liaison S–H est également plus faible que la liaison O–H, ce qui se concrétise par l'**acidité plus marquée** des thiols par rapport aux alcools.
9. **Note à propos de l'usage des couleurs :** Tout au long des parties les plus importantes du texte, et ce, dès le chapitre 6, les espèces réagissantes dans les mécanismes et dans la plupart des exemples relatifs aux nouvelles réactions apparaissent dans des couleurs diverses dont la signification est la suivante : les **nucléophiles** sont en **rouge**, les **électrophiles** en **bleu** et les **groupes sortants en vert**. Ce code de couleurs *n'est pas* employé dans les exercices, les sommaires des nouvelles réactions ni dans les problèmes à la fin des chapitres.

Problèmes

28. De quel côté de l'équation pensez-vous que chacun des équilibres suivants est déplacé (vers la gauche ou vers la droite) ?

(a) $(CH_3)_3COH + K^+{}^-OH \rightleftharpoons (CH_3)_3CO^-K^+ + H_2O$

(b) $CH_3OH + NH_3 \rightleftharpoons CH_3O^- + NH_4^+$ ($pK_a = 9{,}2$)

(c) $CH_3CH_2OH +$  $\rightleftharpoons CH_3CH_2O^-Li^+ +$  ($pK_a = 40$)

(d) $NH_3 (pK_a = 35) + Na^+H^- \rightleftharpoons Na^+ {}^-NH_2 + H_2 (pK_a \sim 38)$

29. Écrire la formule du produit majoritaire auquel on doit s'attendre pour chacune des réactions présentées ci-dessous.

(a) $CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow{\text{Conc. HI}}$

(b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH \xrightarrow{\text{Conc. HBr}}$

(c)  $\xrightarrow{\text{Conc. HI}}$

(d) $(CH_3CH_2)_3COH \xrightarrow{\text{Conc. HCl}}$

30. Pour chaque réaction du problème 29, écrire un mécanisme détaillé, étape par étape.

31. Pour chacun des alcools suivants, écrire la structure de l'ion alkyloxonium résultant de la protonation par un acide fort ; si ledit ion alkyloxonium est capable de perdre aisément de l'eau, écrire la structure du carbocation qui en résulte ; et enfin, si le carbocation obtenu est vraisemblablement susceptible de subir un réarrangement, écrire les structures de tous les nouveaux carbocations auxquels on doit raisonnablement s'attendre.

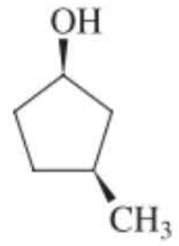
(a) $CH_3CH_2CH_2OH$

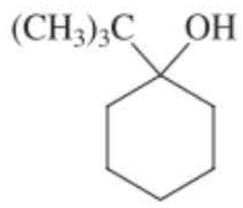
(b) $CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3$

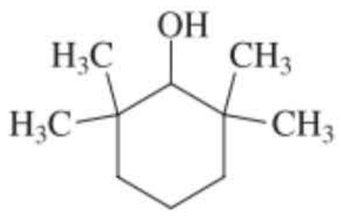
(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

(d) $(CH_3)_2CHCH_2OH$

(e) $(CH_3)_3CCH_2CH_2OH$

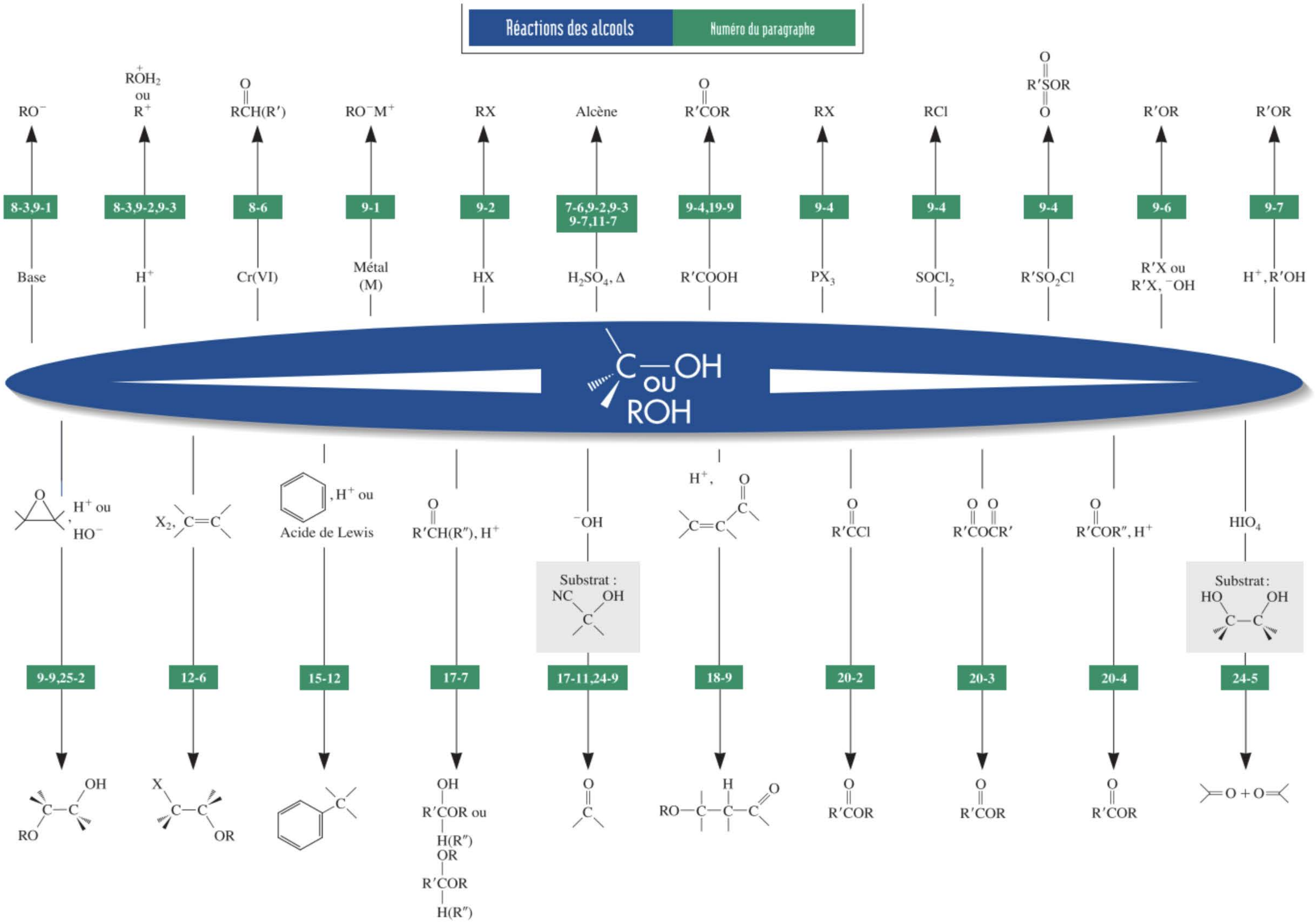
(f) 

(g) 

(h) 

32. Écrire la formule de tous les produits résultant de la réaction de chacun des alcools du problème 31 avec H_2SO_4 concentré, dans des conditions propices à l'élimination.

33. Écrire la formule de tous les produits auxquels on peut raisonnablement s'attendre lors de la réaction de chacun des alcools du problème 31 avec une solution aqueuse de HBr concentré.


Réactions des alcools
Numéro du paragraphe
C—OH ou ROH
RO⁻
ROH₂ ou R⁺
RCH(R′)
RO⁻M⁺
RX
Alcène
R′COR
RX
RCl
R′SOR
R′OR
R′OR
8-3,9-1
8-3,9-2,9-3
8-6
9-1
9-2
7-6,9-2,9-3 9-7,11-7
9-4,19-9
9-4
9-4
9-4
9-6
9-7
Base
H⁺
Cr(VI)
Métal (M)
HX
H₂SO₄, Δ
R′COOH
PX₃
SOCl₂
R′SO₂Cl
R′X ou R′X, ⁻OH
H⁺, R′OH
H⁺ ou HO⁻
X₂, C=C
, H⁺ ou
Acide de Lewis
R′CH(R″), H⁺
⁻OH
Substrat :
H⁺,
R′CCl
R′COCR′
R′COR″, H⁺
HIO₄
Substrat :
9-9,25-2
12-6
15-12
17-7
17-11,24-9
18-9
20-2
20-3
20-4
24-5
OH
RO
X
OR
OH
R′COR ou
H(R″)
OR
R′COR
H(R″)
RO
H
O
R′COR
O + O

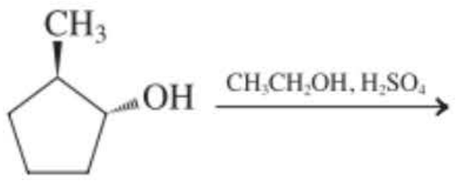
34. Donner les mécanismes détaillés et préciser les produits qui résulteront de la réaction du 3-méthylpentan-2-ol avec chacun des réactifs suivants.

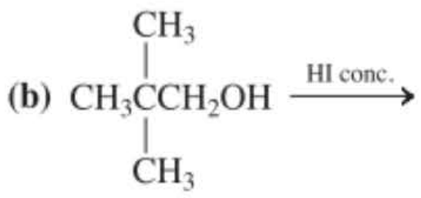
(a) NaH
(b) HBr concentré
(c) PBr_3
(d) $SOCl_2$
(e) H_2SO_4 concentré à 130°C
(f) H_2SO_4 dilué dans $(CH_3)_3COH$

35. Les alcools primaires sont très souvent transformés en bromures à la suite d'un traitement par NaBr dans H_2SO_4. Expliquer comment cette réaction se réalise et pourquoi cette méthode peut être considérée comme supérieure à celle où il est fait usage d'une solution aqueuse de HBr concentré.

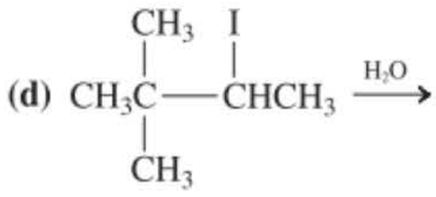
$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{NaBr,\ H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2CH_2Br$$

36. Écrire la formule du(des) produit(s) auquel(auxquels) on peut s'attendre le plus vraisemblablement dans chacune des réactions suivantes.

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

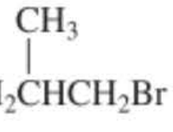
37. Écrire la formule du produit principal attendu lors de la réaction de chacun des alcools du problème 31 avec PBr_3. Comparer et mettre ces résultats en contraste avec ceux du problème 33.

38. Écrire la formule du(des) produit(s) attendu(s) lors de la réaction du pentan-1-ol avec chacun des réactifs suivants.

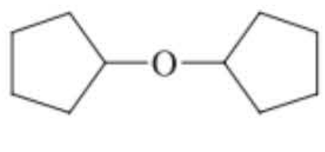
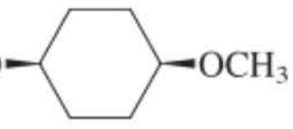
(a) $K^{+-}OC(CH_3)_3$
(b) Sodium métallique
(c) CH_3Li
(d) HI concentré
(e) HCl concentré
(f) FSO_3H
(g) H_2SO_4 concentré à 130°C
(h) H_2SO_4 concentré à 180°C
(i) CH_3SO_2Cl, $(CH_3CH_2)_3N$
(j) PBr_3
(k) $SOCl_2$
(l) $K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4 + H_2O$
(m) PCC, CH_2Cl_2
(n) $(CH_3)_3COH + H_2SO_4$ (comme catalyseur)

39. Écrire la formule du(des) produit(s) attendu(s) lors de la réaction du *trans*-3-méthylcyclopentanol avec chacun des réactifs du problème 38.

40. Proposer une bonne méthode de synthèse permettant de préparer chacun des halogénoalcanes suivants à partir des alcools correspondants.

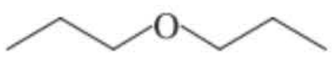
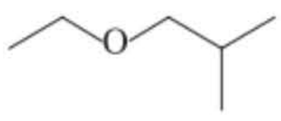
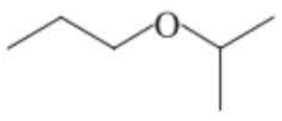
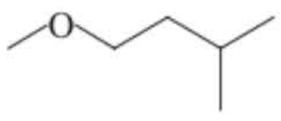
(a) $CH_3CH_2CH_2Cl$
(b) 
(c) 
(d) 

41. Écrire les noms IUPAC de chacune des molécules ci-dessous.

(a) $(CH_3)_2CHOCH_2CH_3$
(b) $CH_3OCH_2CH_2OH$
(c) 
(d) $(ClCH_2CH_2)_2O$
(e) 
(f) 
(g) CH_3OCH_2Cl

42. Expliquer pourquoi les points d'ébullition des éthers sont plus bas que ceux de leurs alcools isomères. Peut-on s'attendre à ce que les hydrosolubilités relatives diffèrent d'une manière analogue ?

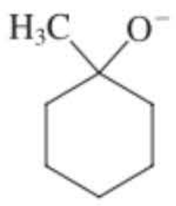
43. Proposer les plans de synthèse les plus adéquats pour les éthers suivants. Prendre, comme réactifs de départ, des alcools ou des halogénoalcanes, ou les deux à la fois.

(a) 
(b) 
(c) 
(d) 
(e) 
(f) 

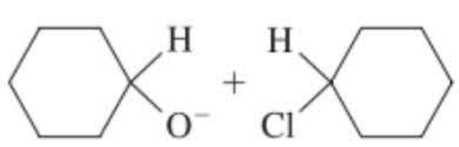
44. Écrire la formule du(des) produit(s) majoritaire(s) attendu(s) lors de chacune des tentatives de synthèse des éthers qui suivent.

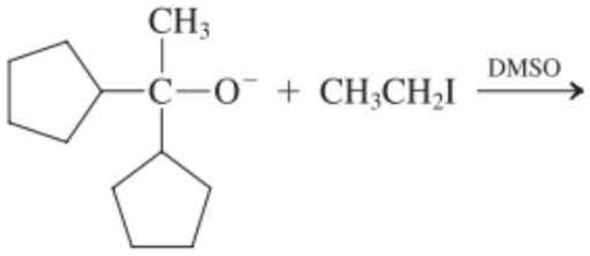
(a) $CH_3CH_2CH_2Cl + CH_3CH_2\underset{\displaystyle O^-}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \xrightarrow{DMSO}$

(b) $CH_3CH_2CH_2O^- + CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \xrightarrow{HMPA}$

(c)  $+ CH_3I \xrightarrow{DMSO}$

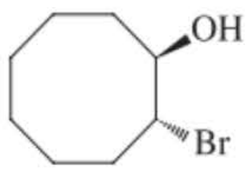
(d) $(CH_3)_2CHO^- + (CH_3)_2CHCH_2CH_2Br \xrightarrow{(CH_3)_2CHOH}$

(e)  $\xrightarrow{\text{Cyclohexanol}}$

(f) 

45. Pour chaque réaction du problème 44, écrire un mécanisme détaillé, étape par étape.

46. Pour chaque synthèse proposée au problème 44 qui ne donnera vraisemblablement pas un bon rendement en produit éthéré, suggérer une autre synthèse à partir d'alcools ou d'halogénoalcanes adéquats qui donnera un rendement supérieur. (**Indication :** voir problème 25 du chapitre 7.)

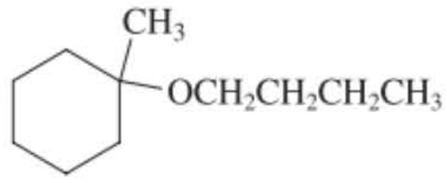


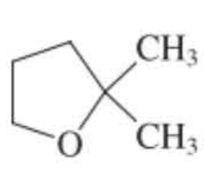
***trans*-2-Bromocyclooctanol**

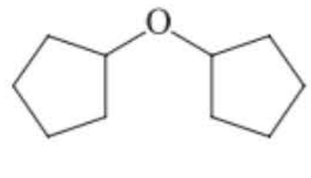
47. (**a**) Quel produit émergera de la réaction du *trans*-2-bromocyclooctanol (présenté dans la marge) avec NaOH ? (**b**) Comparer l'effet de l'entropie sur l'état de transition de cette réaction avec son effet sur les réactions présentées dans la figure 9.6 et dans l'exercice 9.14.

48. Proposer des synthèses efficientes de chacun des éthers suivants, en employant des halogénoalcanes ou des alcools comme substrats de départ.

(a) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HOCH_2CH_3$

(b) 

(c) 

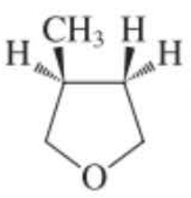
(d) 

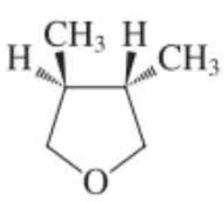
49. Écrire la formule du(des) produit(s) majoritaire(s) résultant de chacune des réactions suivantes.

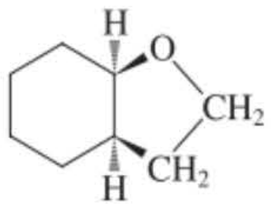
(a) $CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{\text{HI conc. en excès}}$

(b) $CH_3OCH(CH_3)_2 \xrightarrow{\text{HBr conc. en excès}}$

(c) $CH_3OCH_2CH_2OCH_3 \xrightarrow{\text{HI conc. en excès}}$

(d)  $\xrightarrow{\text{HBr conc. en excès}}$

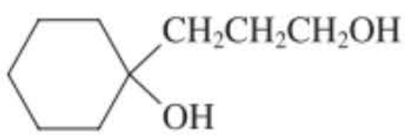
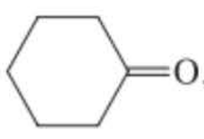
(e)  $\xrightarrow{\text{HBr conc. en excès}}$

(f)  $\xrightarrow{\text{HBr conc. en excès}}$

50. À quel produit majoritaire doit-on s'attendre lors de la réaction du 2,2-diméthyloxacyclopropane avec chacun des réactifs suivants ?

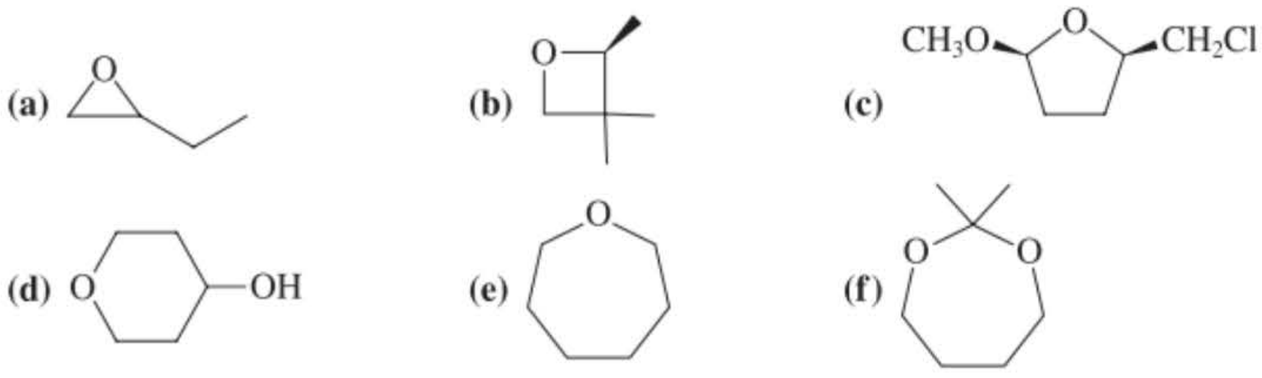
(a) H_2SO_4 dilué dans CH_3OH **(b)** $Na^+{}^-OCH_3$ dans CH_3OH **(c)** HBr aqueux, dilué

(d) HBr concentré **(e)** CH_3MgI, puis H^+, H_2O **(f)** C_6H_5Li, puis H^+, H_2O

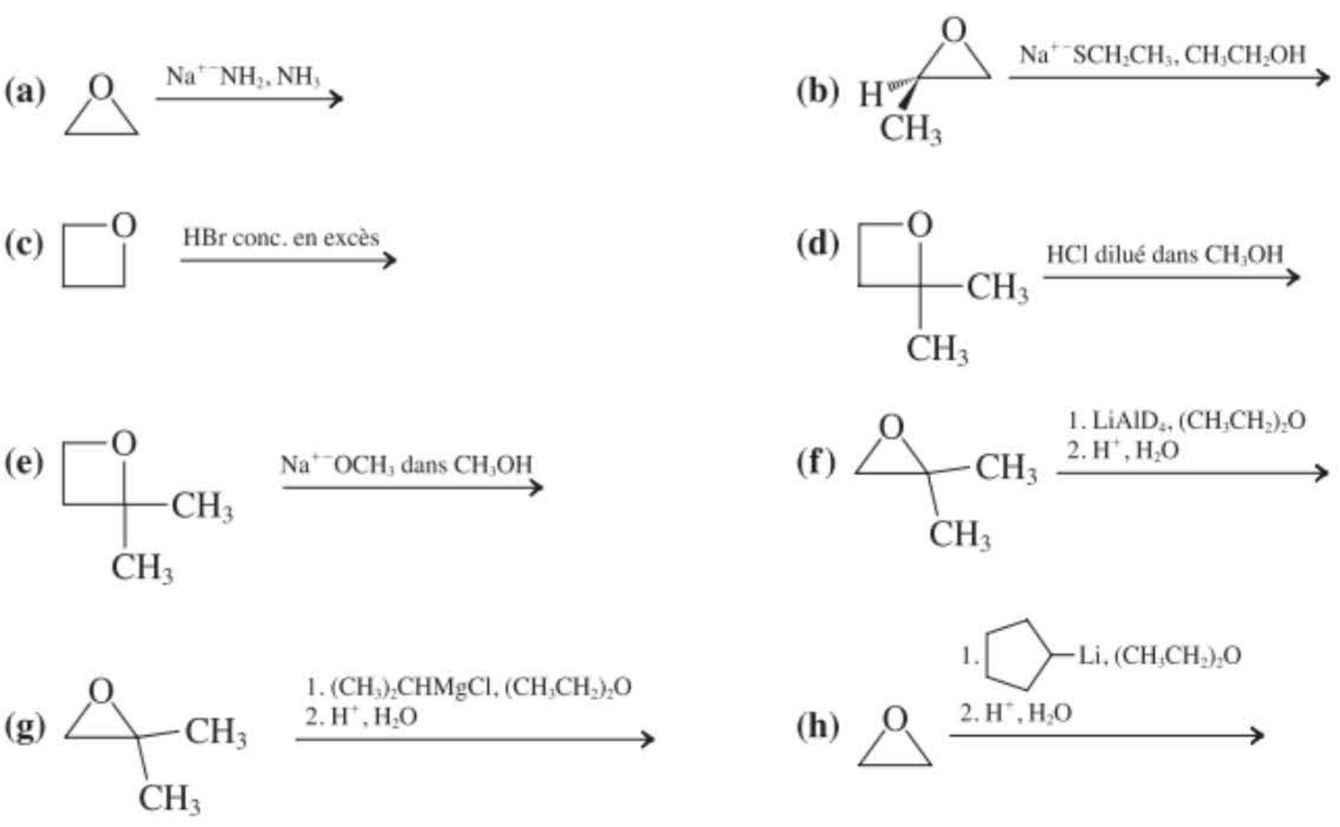
51. Proposer une synthèse de  en partant de cyclohexanone,  , et de 3-bromopropanol. [**Indication** : Attention à un piège éventuel lors de la planification de cette synthèse (se reporter au paragraphe 8.9).]

52. La scission des éthers butyliques tertiaires exige la mise en œuvre d'un acide aqueux (chapitre 7, problème 57 et paragraphe 9.8). Pourquoi les bases fortes ne réussissent-elles pas à scinder les éthers (autres que les oxacyclopropanes) ?

53. Donner un nom IUPAC pour chacune des structures ci-dessous.

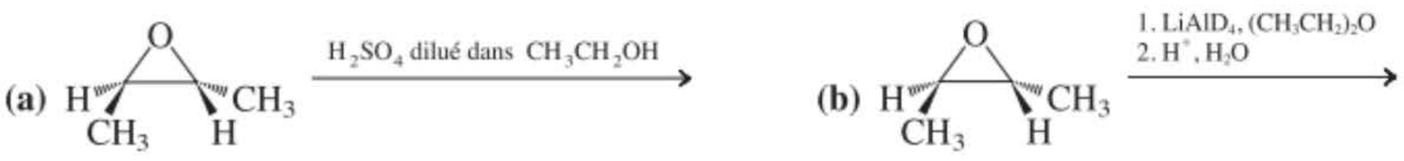


54. Écrire la formule du(des) produit(s) majoritaire(s) résultant de chacune des réactions suivantes. (**Indication :** les oxacyclobutanes, qui sont tendus, réagissent comme les oxacyclopropanes.)

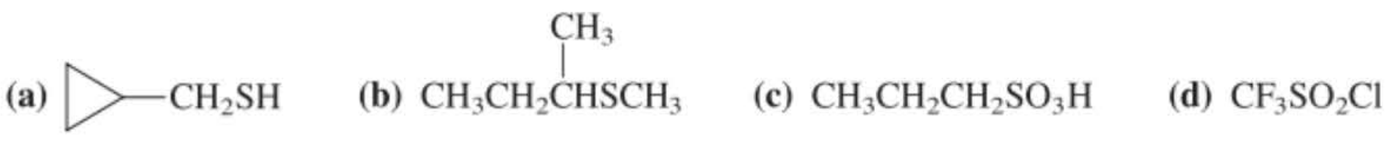


55. Pour chaque alcool dans le problème 51 du chapitre 8, suggérer une voie de synthèse partant (si possible !) d'un oxacyclopropane.

56. Donner le(les) produit(s) majoritaire(s) auquel(auxquels) on devrait s'attendre pour chacune des réactions présentées ci-dessous. Faire attention à la stéréochimie !

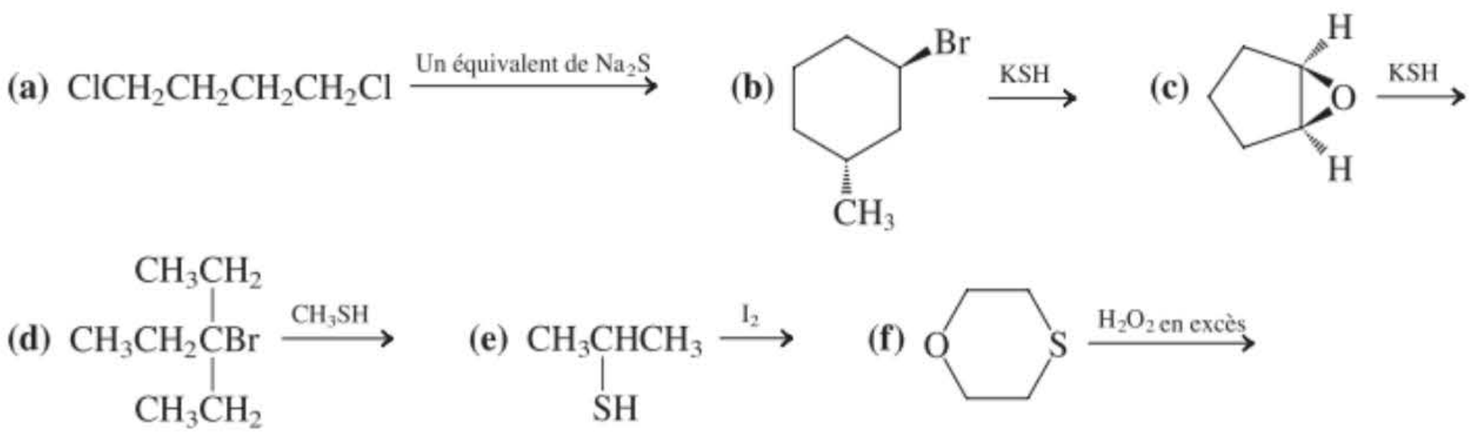


57. Nommer chacun des composés suivants d'après les règles de l'IUPAC.

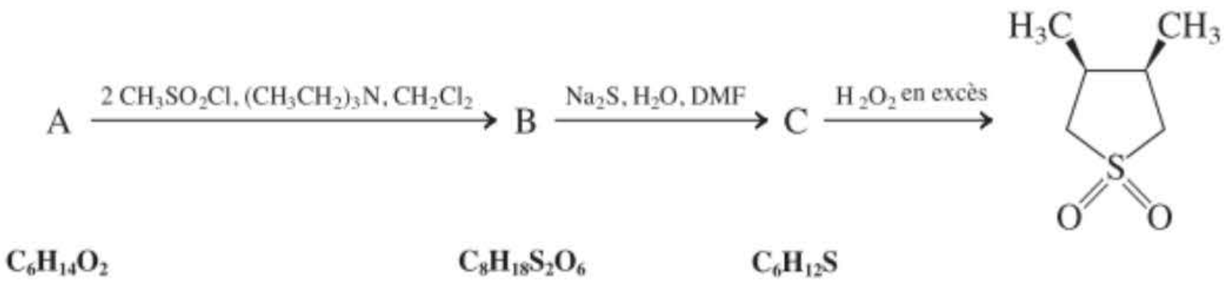


58. Dans chacune des paires suivantes de composés, indiquer lequel est le plus acide et lequel est le plus basique. **(a)** CH_3SH, CH_3OH ; **(b)** HS^-, HO^- ; **(c)** H_3S^+, H_2S.

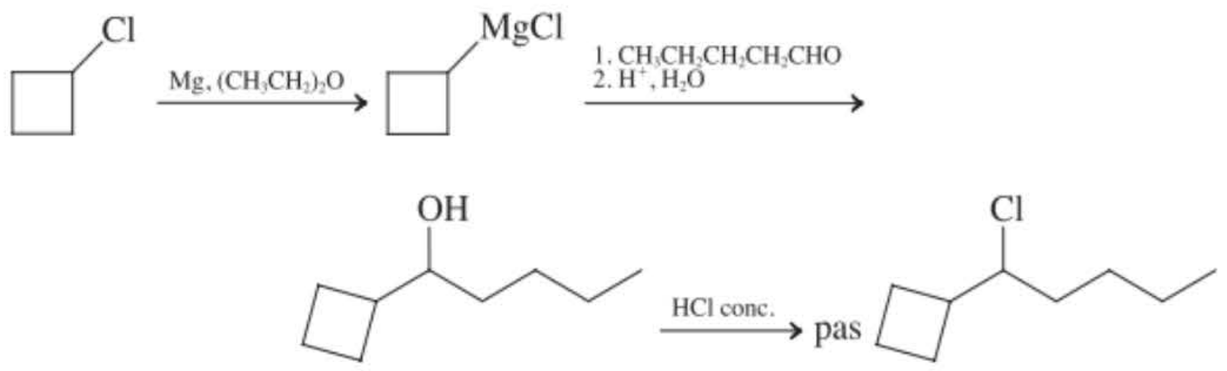
59. Donner des produits admissibles pour chacune des réactions suivantes.



60. Donner les structures des composés A, B et C (avec leur stéréochimie !) à partir des informations schématisées ci-dessous. (**Indication :** A est acyclique.) À quelle classe de composés le produit appartient-il ?

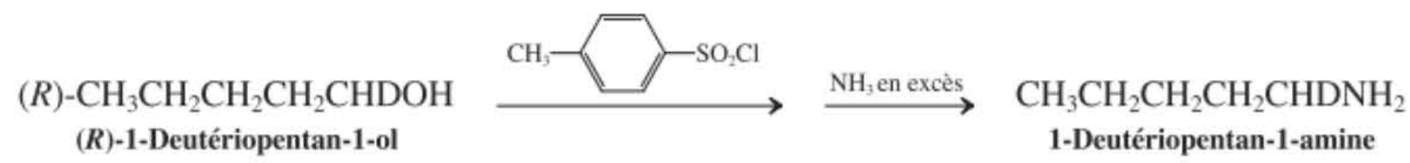


61. Lors d'une tentative visant à synthétiser le 1-chloro-1-cyclobutylpentane, la séquence réactionnelle ci-dessous a été suivie. Le produit réellement isolé n'a cependant pas été la molécule désirée, mais plutôt un isomère de celle-ci. Proposer une structure pour ce produit et donner une explication mécanistique de sa formation. (**Indication :** voir le problème 9.26 d'intégration au chapitre.)



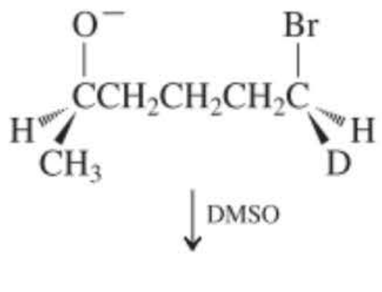
62. Proposer de meilleures méthodes pour l'étape finale du problème 61.

63. DÉFI Dans une des premières études concernant les aspects stéréochimiques des substitutions nucléophiles, du (*R*)-1-deutériopentan-1-ol optiquement pur avait été traité par du chlorure de 4-méthylphénylsulfonyle (tosyle) en vue d'en faire le tosylate correspondant. Ce tosylate a ensuite été traité par de l'ammoniac en excès pour le convertir en 1-deutériopentan-1-amine :

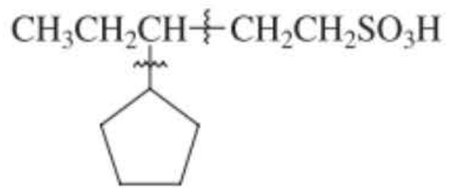


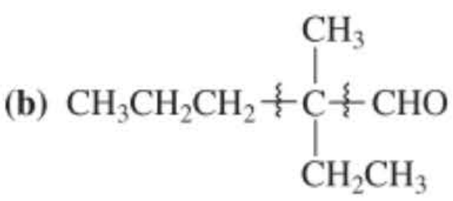
(a) Décrire la stéréochimie à laquelle vous vous attendez en C1, tant pour le tosylate formé en guise d'intermédiaire que pour l'amine finale.
(b) Lorsque cette séquence réactionnelle a été réellement exécutée, elle n'a pas abouti aux résultats attendus. En fait, l'amine finalement obtenue était un mélange 70 : 30 de (*S*)- et de (*R*)-1-deutériopentan-1-amine. Proposer une explication à l'aide d'un mécanisme. (**Indication** : on se rappellera que, lorsqu'un alcool réagit avec un chlorure de sulfonyle, il y a éjection d'un ion chlorure, *lequel est un nucléophile.*)

64. Quel est le produit de la réaction présentée dans la marge ? (Faire attention à la stéréochimie au niveau des centres réactionnels.) Quel est l'ordre cinétique de cette réaction ?



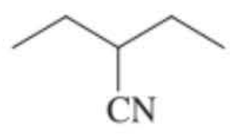
65. DÉFI Proposer des méthodes permettant d'obtenir les molécules suivantes, en choisissant des produits de départ acceptables sur la base des principes de la stratégie de synthèse introduits dans les chapitres précédents, en particulier au paragraphe 8.9. On a indiqué par des lignes ondulées les positions recommandées pour former une liaison carbone–carbone.

(a) 

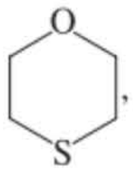
(b) 

66. Proposer des méthodes de synthèse efficaces de chacun des composés suivants, à partir des substrats de départ indiqués.

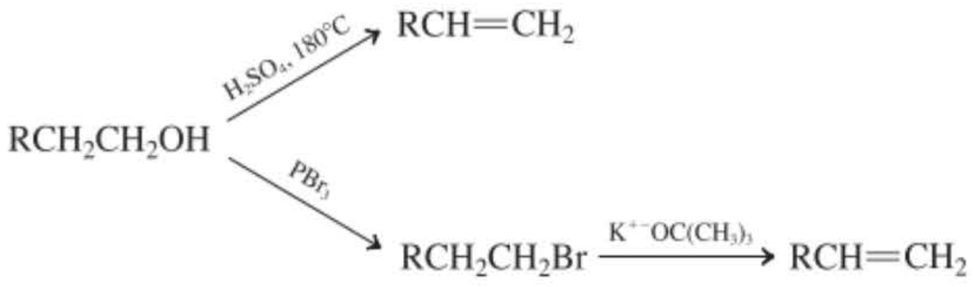
(a) *trans*-1-Bromo-2-méthylcyclopentane, à partir du *cis*-2-méthylcyclopentanol

(b)  à partir du pentan-3-ol

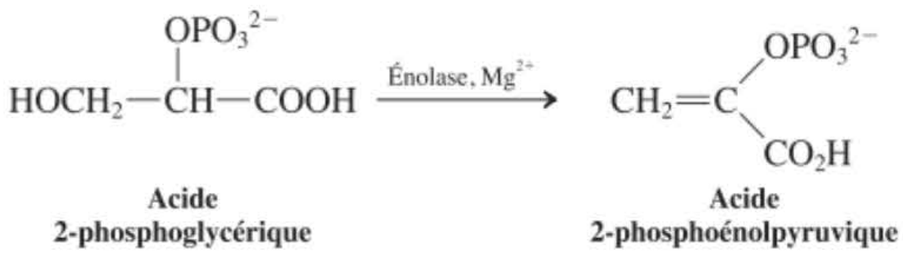
(c) 3-Chloro-3-méthylhexane, à partir du 3-méthylhexan-2-ol

(d)  , à partir du 2-bromoéthanol (2 mol)

67. Comparer les méthodes suivantes de synthèse d'un alcène à partir de la formule générale d'un alcool primaire. Énumérer les avantages et les désavantages de chacune d'elles.

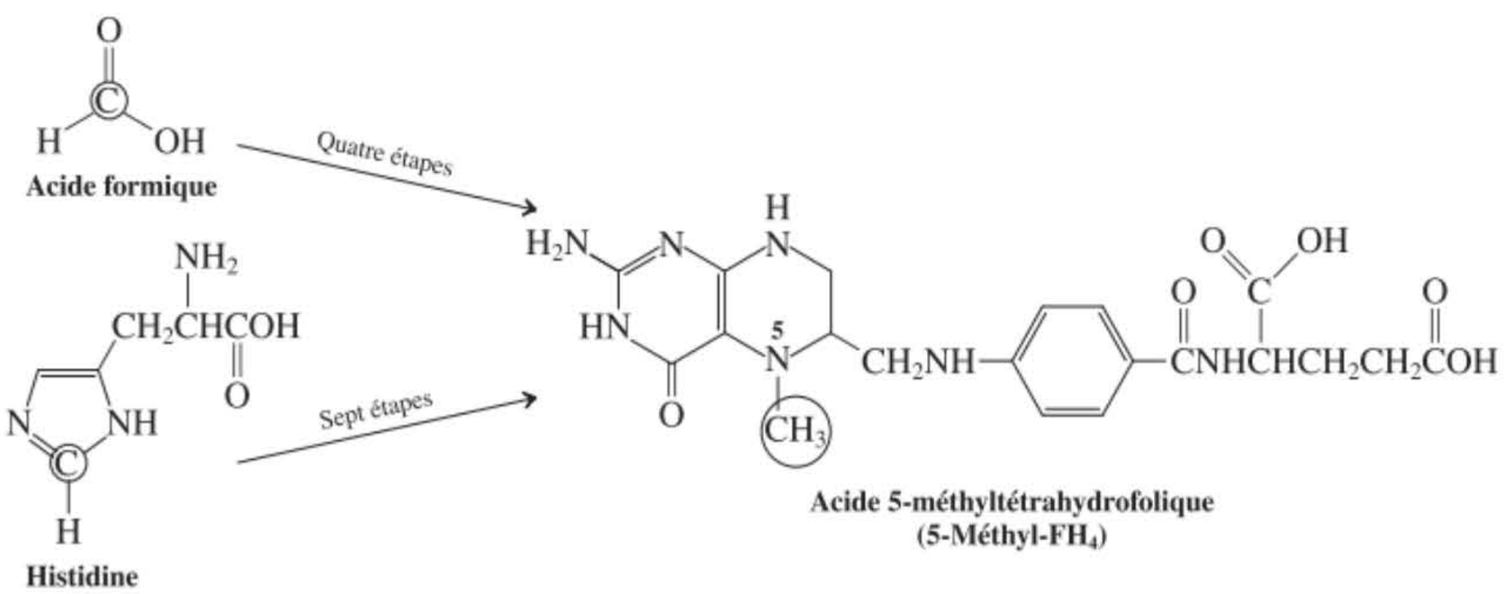


68. Les glucides, étant des composés polyhydroxylés (chapitre 24), subissent les réactions caractéristiques des alcools. Dans l'une des dernières étapes de la glycolyse (le métabolisme du glucose), l'un des métabolites du glucose qui présente encore un groupe hydroxyle, à savoir l'acide 2-phosphoglycérique, est transformé en acide 2-phosphoénolpyruvique ; cette réaction est catalysée par une enzyme appelée énolase en présence d'un acide de Lewis tel que Mg^{2+}. **(a)** À quel type de réaction appartient cette transformation ? **(b)** Quel rôle pourrait jouer l'acide de Lewis représenté par l'ion métallique ?

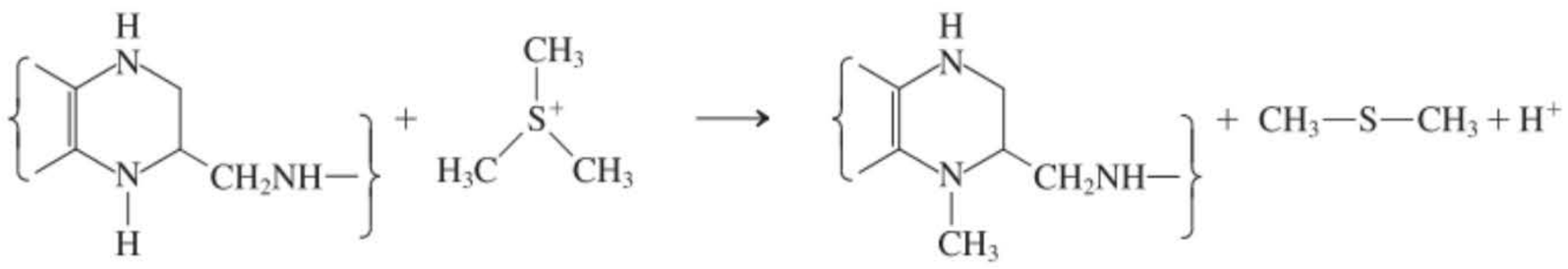


Acide 2-phosphoglycérique — **Acide 2-phosphoénolpyruvique**

69. L'acide 5-méthyltétrahydrofolique – molécule au look impressionnant qu'on écrit en abrégé 5-méthyl-FH_4 – est le produit d'une séquence de réactions biochimiques qui permettent de transformer divers atomes de carbone en provenance de molécules aussi simples que l'acide formique et l'histidine (un acide aminé) en groupes méthyle.

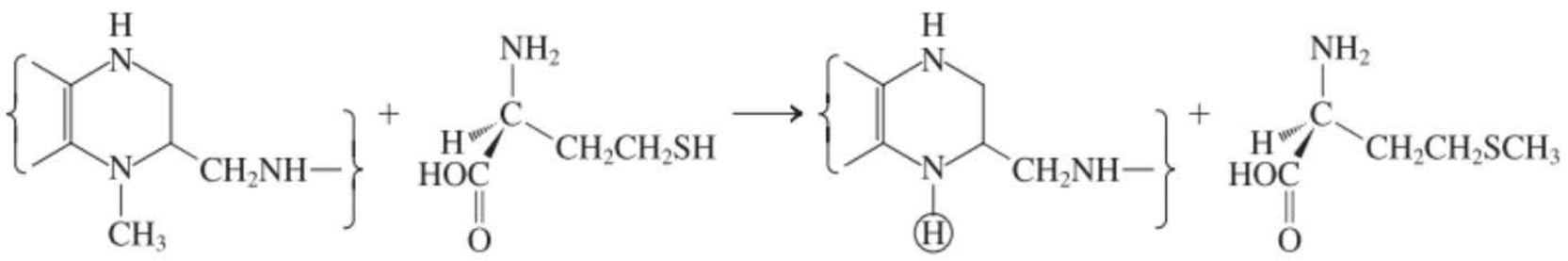


La synthèse la plus simple de l'acide 5-méthyltétrahydrofolique se réalise à partir de l'acide tétrahydrofolique (FH_4) et de l'ion triméthylsulfonium, réaction qui est effectuée par les micro-organismes dans le sol.



(a) Peut-on estimer raisonnablement que cette réaction se déroule selon un mécanisme de substitution nucléophile ? Écrire le mécanisme en explicitant le mouvement des électrons à l'aide de flèches. **(b)** Identifier les atomes – nucléophile et électrophile – participant à la réaction ainsi que le groupe sortant. En se basant sur les concepts présentés dans les paragraphes 6.7, 6.8, 9.2 et 9.9, est-ce que chacun des groupes identifiés en (b) se comporte d'une manière logique dans cette réaction ? Ceci aide-t-il à comprendre que des espèces telles que H_3S^+ sont des acides très forts (par exemple, le pK_a de $CH_3SH_2^+$ vaut –7) ?

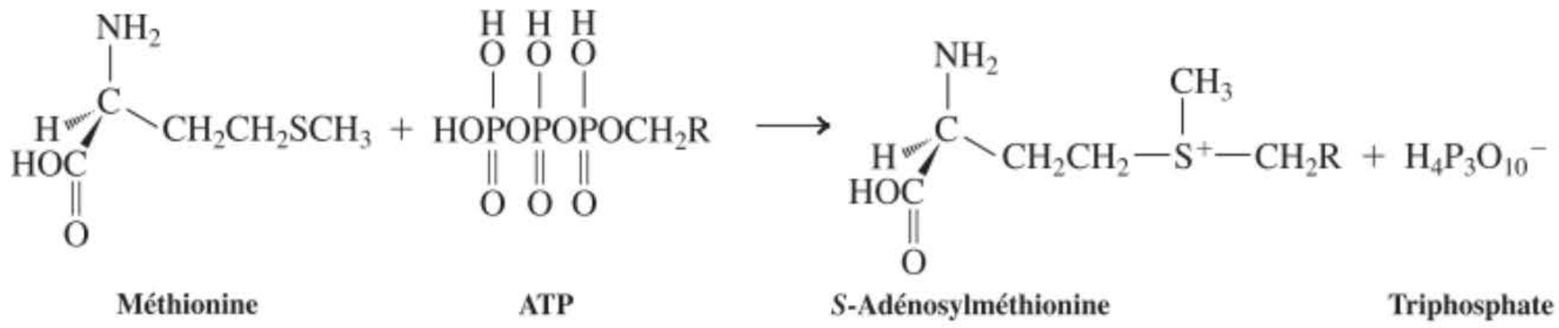
70. DÉFI Le rôle biochimique du 5-méthyl-FH_4 (problème 69) est de servir de fournisseur de groupes méthyle aux petites molécules. La synthèse de l'acide aminé qu'est la méthionine à partir de l'homocystéine, un autre acide aminé, en est sans nul doute l'exemple le plus connu.



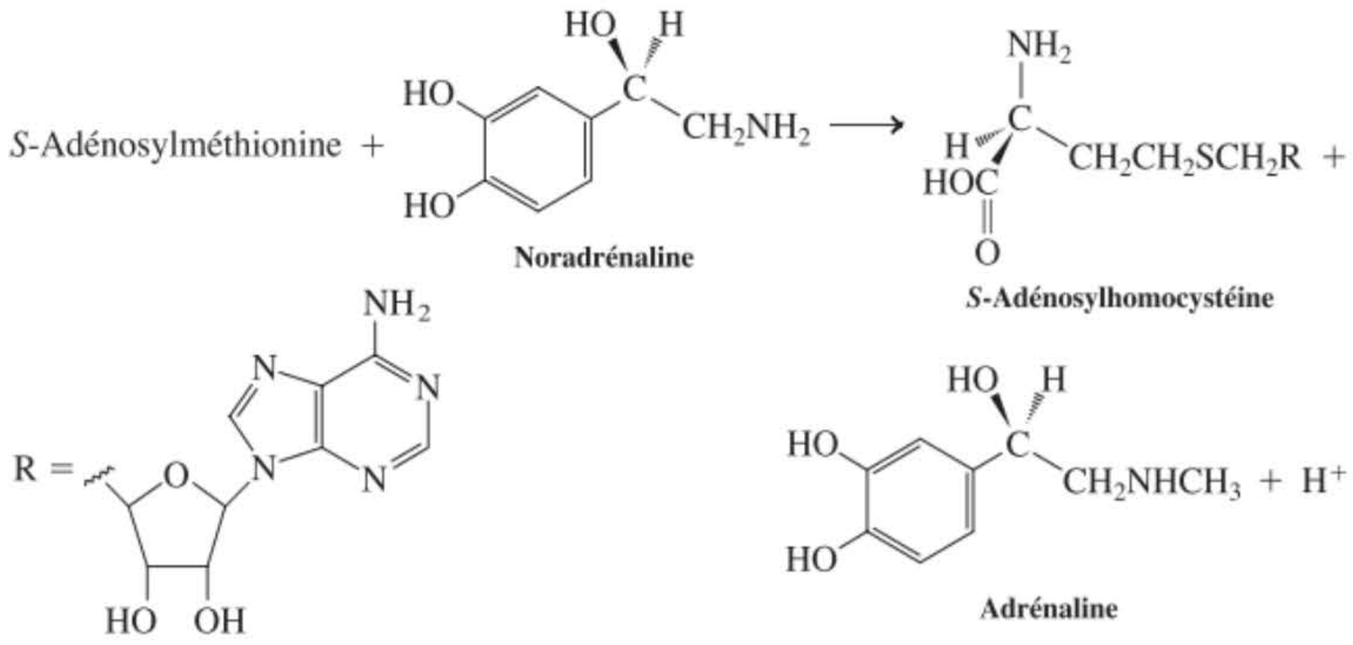
Pour ce problème-ci, répondre aux mêmes questions que celles qui ont été posées dans le problème 69. Le pK_a de l'hydrogène encerclé dans le FH_4 vaut 5. Ceci cause-t-il un problème au niveau de l'une ou l'autre étape de votre mécanisme ? En fait, les réactions de transfert d'un méthyle auxquelles donne lieu le 5-méthyl-FH_4 nécessitent une source de proton. Réviser le sujet dans le paragraphe 9.2 et relire tout particulièrement la partie intitulée « Obtention d'halogénoalcanes à partir des alcools primaires traités par HX ». Puis suggérer un rôle utile pour un proton dans la réaction ci-dessus.

71. L'adrénaline (épinéphrine) est produite dans notre organisme selon un processus en deux temps qui permet de transférer un groupe méthyle de la méthionine (problème 70) à la noradrénaline (cf. réactions 1 et 2 ci-dessous). **(a)** Expliquer en détail le mécanisme impliqué dans ces deux réactions et analyser le rôle joué par la molécule d'ATP. **(b)** Peut-on s'attendre à ce que la méthionine réagisse directement avec la noradrénaline ? Expliquer. **(c)** Proposer une synthèse réalisable au laboratoire de l'adrénaline à partir de noradrénaline.

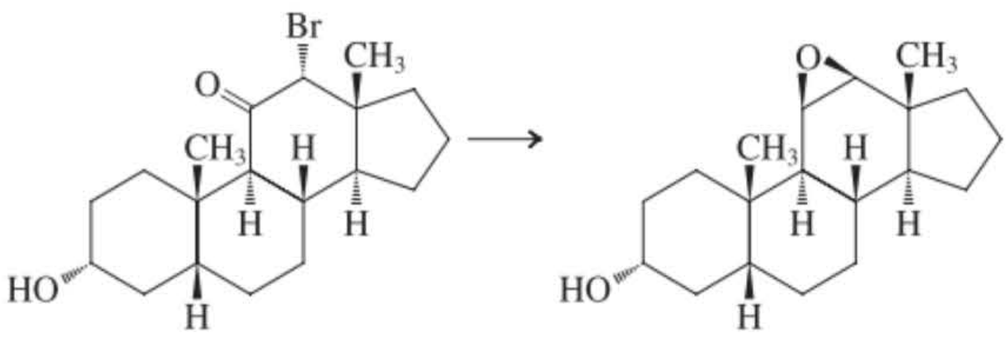
Réaction 1



Réaction 2

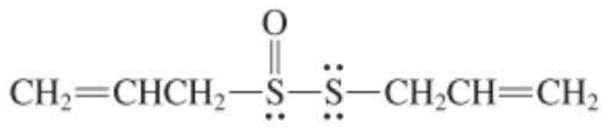


72. **(a)** Seul l'isomère trans du 2-bromocyclohexanol est à même de réagir avec l'hydroxyde de sodium, ce qui aboutit à un produit contenant un oxacyclopropane. Expliquer l'absence de réactivité présentée par l'isomère cis. [**Indication :** représenter les conformations possibles des isomères tant cis que trans au niveau des liaisons C-1–C-2 (à comparer avec la figure 4.12). Employer des modèles si nécessaire.] **(b)** La synthèse de certains stéroïdes contenant l'entité oxacyclopropane a été menée à bien grâce à un procédé en deux étapes à partir de stéroïdes bromocétoniques. Proposer des réactifs adéquats pour réaliser une transformation telle que celle qui suit.



(c) Dans la séquence proposée, y a-t-il des étapes qui impliquent des exigences stéréochimiques précises en vue de permettre à l'étape de formation de l'oxacyclopropane de se réaliser avec succès ?

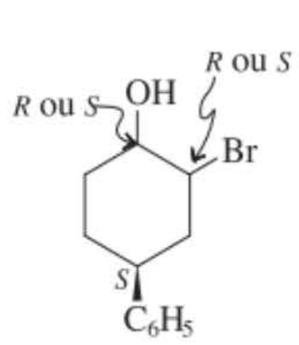
73. L'ail fraîchement haché contient de l'allicine, qui est le composé responsable de la véritable odeur alliacée (voir encadré 9.4). Proposer un schéma de synthèse de l'allicine, comportant peu d'étapes, au départ du 3-chloropropène.



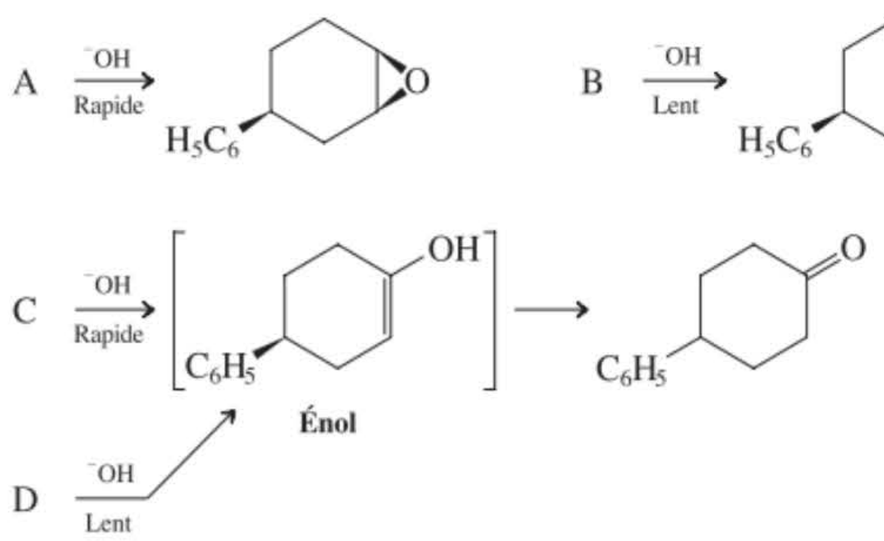
Allicine

Problème pour équipes

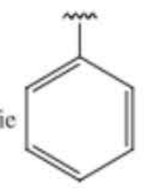
74. Il existe quatre diastéréo-isomères (A à D) du (4*S*)-2-bromo-4-phénylcyclohexanol. Votre équipe est invitée à formuler leurs structures et à dessiner chaque diastéréo-isomère dans sa conformation chaise la plus stable (voir tableau 4.3 ; la valeur du ΔG° relative au C_6H_5 axial par rapport à équatorial est de 12,1 kJ mol^{-1}). Partagez-vous en sous-groupes pour considérer l'issue de la réaction de chaque isomère avec une base (^-OH).



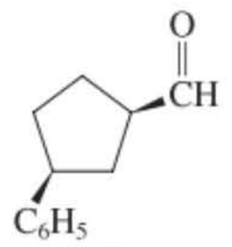
Diastéréo-isomères A à D du (4*S*)-2-bromo-4-phénylcyclohexanol



[Remarque : les énols sont instables en ce qui concerne leur isomérisarion en la cétone correspondante (Chapitres 13 et 18).]

Note : C_6H_5 signifie 

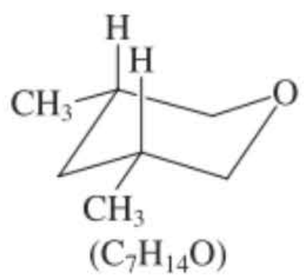
(a) En faisant appel au formalisme des flèches incurvées (paragraphe 6.3), montrer le mouvement des électrons lors de l'attaque par la base des divers conformères du cyclohexane. Réunissez-vous et présentez vos mécanismes à vos camarades, en justifiant les structures attribuées pour A à D. Tenter d'expliquer les différences qualitatives de vitesses ainsi que l'absence de similitude dans l'évolution des réactions A et B par rapport aux réactions C et D.
(b) Lorsque les composés A à D sont soumis à des conditions favorisant la dissociation du bromure (en présence de sels d'Ag^+, ce qui accélère l'hétérolyse avec formation de AgBr qui précipite), A, C et D donnent les mêmes produits que ceux obtenus à la suite du traitement par une base. Discutez entre vous du mécanisme plausible.
(c) Très curieusement, le composé B suit une autre voie réactionnelle dans les conditions décrites en (b), à savoir qu'il se réarrange en l'aldéhyde E. Examiner le mécanisme qui permettrait d'expliquer cette contraction de cycle. (**Indication** : garder à l'esprit les principes décrits dans le paragraphe 9.3. Le mécanisme fait intervenir un hydroxycation. Quelle est la force motrice de sa formation ?)



E

Problèmes préprofessionnels

75. Le composé dont la structure est



$(C_7H_{14}O)$

a pour meilleur nom (IUPAC)

(a) oxyde de 3,5 diméthylcyclopentyle
(b) 3,5 diméthylcyclopentane-oxo
(c) *cis*-3,5-diméthyloxacyclohexane
(d) *trans*-3,5-diméthyloxacyclohexane

76. La première étape du mécanisme détaillé de la déshydratation du propan-1-ol à l'aide de H_2SO_4 concentré doit être

(a) la perte de OH^-
(b) la formation d'un ester de type sulfate
(c) la protonation de l'alcool
(d) la perte de H^+ par l'alcool
(e) l'élimination de H_2O par l'alcool

77. Identifier le nucléophile dans la réaction suivante :

$$RX + H_2O \longrightarrow ROH + H^+X^-$$

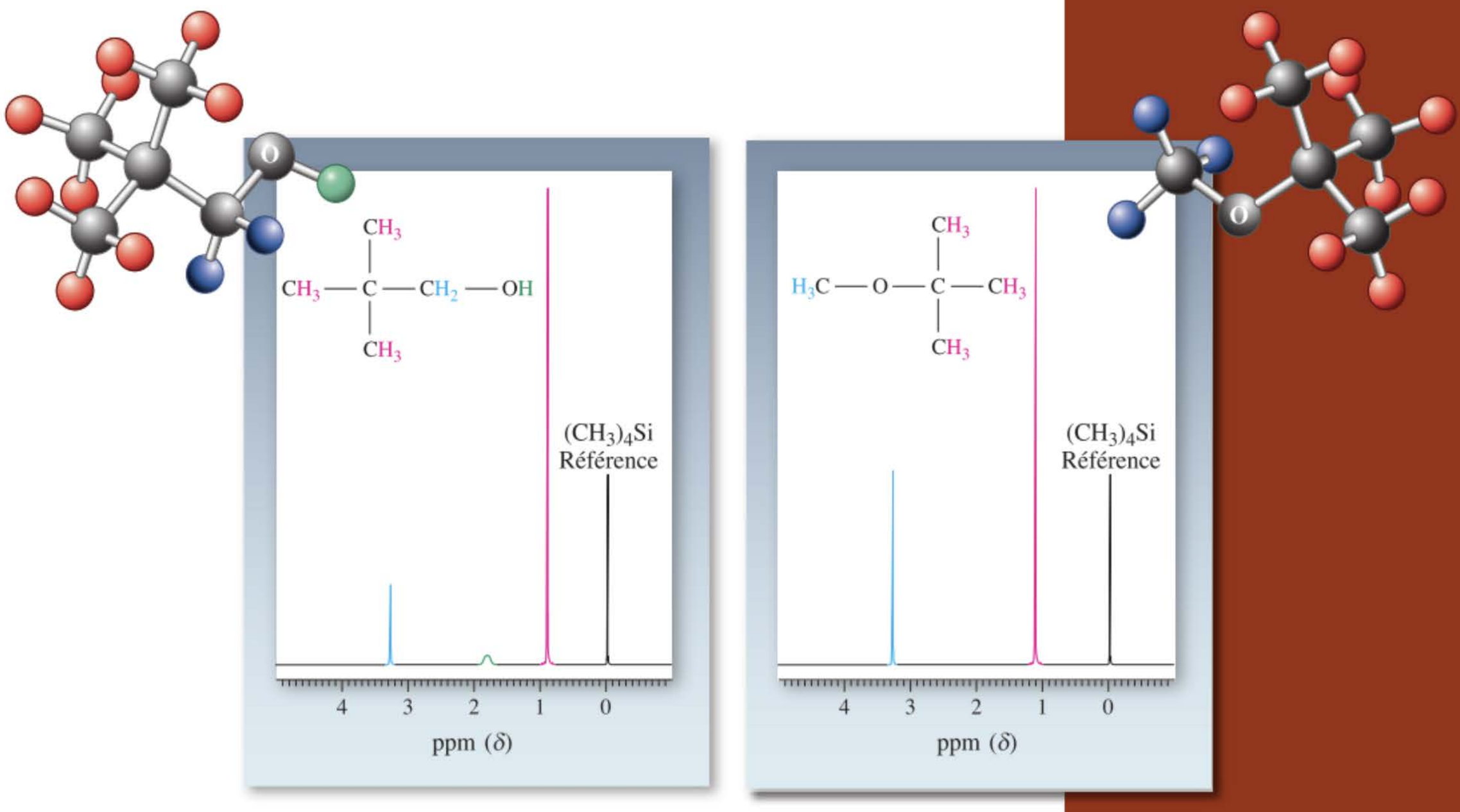
(a) X^- **(b)** H^+ **(c)** H_2O **(d)** ROH **(e)** RX

78. Quelle est la meilleure méthode à choisir pour préparer l'éther dont la formule est $(CH_3CH_2)_3COCH_3$?

(a) $CH_3Br + (CH_3CH_2)_3CO^-K^+$
(b) $(CH_3CH_2)_3COH + CH_3MgBr$
(c) $(CH_3CH_2)_3CMgBr + CH_3OH$
(d) $(CH_3CH_2)_3CBr + CH_3O^-K^+$

CHAPITRE **DIX**

La déduction des structures par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

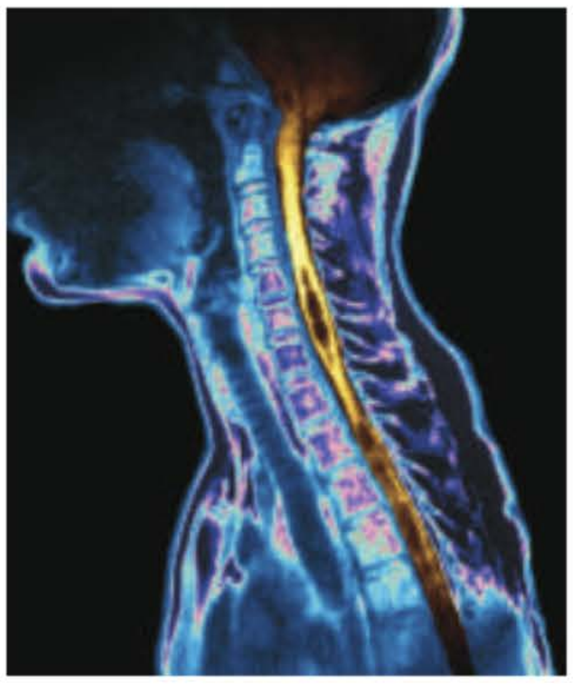


Vous vous trouvez en présence de deux isomères, en l'occurrence le 2,2-diméthylpropan-1-ol (à gauche) et le 2-méthoxy-2-méthylpropane (à droite). Qui est qui ? La spectroscopie de résonnance magnétique du proton donne la réponse. Le premier isomère contient trois types d'hydrogènes (et donne lieu à trois signaux), le second seulement deux.

Nous avons vu qu'un des buts principaux de l'étude de la chimie organique est d'apprécier à quel point certains détails de structure peuvent affecter la façon dont les molécules se comportent au cours des réactions, que ces réactions concernent des labos de recherche, des industries ou le fonctionnement de notre organisme. Mais comment peut-on connaître de manière précise la structure de toutes ces molécules ? Comment peut-on identifier les nouveaux produits ou être sûr que l'on a isolé le produit voulu d'un mélange réactionnel ? Ne serait-il pas merveilleux de pouvoir, grâce à une technique particulière, corroborer la présence de certains noyaux dans une molécule, d'en déterminer les nombres relatifs de même que la nature de leur environnement électronique et de comprendre comment ceux-ci sont connectés aux autres atomes ?

En fait, les chimistes disposent d'une telle technique, laquelle s'appelle la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN). Cette méthode permet non seulement d'identifier la structure d'une molécule organique mais aussi de « voir » les divers organes du corps humain, ce qu'on appelle l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Au même titre que la spectroscopie de RMN est devenue un des outils les plus performants pour les chimistes organiciens, l'IRM est devenue incontournable pour établir un diagnostic médical précis.

Nous allons tout d'abord examiner comment les mesures physiques classiques couplées à certains tests chimiques simples apportent une aide à la détermination de la structure d'un composé. Puis nous examinerons sur quoi repose la spectroscopie, comment ses résultats sont interprétés et quelles informations sont déductibles, compte tenu des derniers progrès techniques dans l'instrumentation disponible.



IRM de la région cervicale d'un patient souffrant de syringomyélie cervicodorsale. Cette maladie est caractérisée par la présence de cavités remplies d'un liquide dans la moelle épinière.

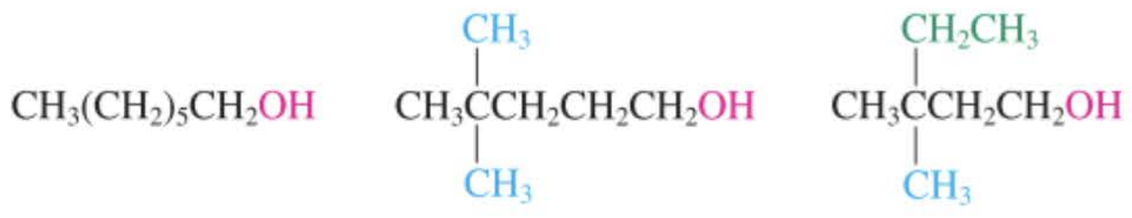
10-1 Tests physiques et chimiques

Imaginons que vous ayez exécuté une réaction fournissant un composé non identifié. Pour identifier un échantillon, on commence par le purifier par chromatographie, distillation ou recristallisation. On peut ensuite comparer son point de fusion ou d'ébullition, ou d'autres propriétés physiques aux données relatives à des composés connus. Si ces mesures sont identiques aux valeurs que l'on retrouve dans la littérature (ou dans des manuels appropriés), on peut alors raisonnablement être certain de la nature et de la structure de la molécule en question. Mais cela n'est pas infaillible. En outre, de nombreuses substances synthétisées au laboratoire sont tout à fait nouvelles : de ce fait, aucune donnée n'est disponible. Nous devons donc trouver des moyens de déterminer leurs structures *par nous-mêmes.*

L'analyse élémentaire permet de révéler la composition chimique brute de la molécule à identifier. Une approche complémentaire consiste à réaliser une série de tests chimiques visant à élucider la nature de ses divers groupes fonctionnels. Nous avons vu, par exemple dans le paragraphe 1.9, qu'il est possible de faire la distinction entre le méthoxyméthane et l'éthanol en se basant sur leurs propriétés physiques. On a également vu dans le paragraphe 9.1 que ceci était tout aussi possible sur base de différences de réactivité. Par exemple, en présence de sodium, l'éthanol formera de l'éthoxyde de sodium avec un dégagement d'hydrogène, alors que le méthoxyméthane restera inerte.

Le problème devient cependant considérablement plus difficile dans le cas des molécules plus importantes où plus de variantes structurales sont possibles. Qu'en est-il si une réaction nous fournit un alcool dont la formule moléculaire est $C_7H_{16}O$? Un test avec du sodium métallique permet de révéler la présence d'un groupe fonctionnel hydroxyle, mais cette observation ne nous donne aucun renseignement quant à la structure précise, non ambiguë du produit. En fait, de nombreuses possibilités se présentent ; trois structures parmi celles-ci figurent ci-dessous.

Trois structures possibles pour un alcool $C_7H_{16}O$



Exercice 10-1

Écrire d'autres structures d'alcools secondaires et tertiaires répondant à la même formule moléculaire $C_7H_{16}O$.

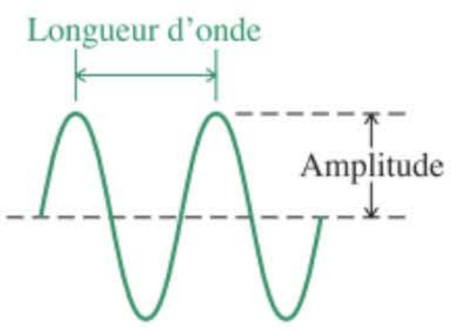
Pour établir la différence entre tous ces isomères, le chimiste organicien moderne fait appel à un autre outil : la spectroscopie.

10-2 Qu'est-ce que la spectroscopie ?

La **spectroscopie** est une technique d'analyse des molécules qui se base sur la manière dont celles-ci absorbent des radiations électromagnétiques. Il existe divers types de spectroscopie. Ceux auxquels on a le plus souvent recours en chimie organique se classent en quatre catégories : (1) la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) ; (2) la spectroscopie infrarouge (IR) ; (3) la spectroscopie ultraviolette (UV) et (4) la spectrométrie de masse (SM) qui s'appuie sur un principe différent. La première, la **spectroscopie de RMN,** fournit une preuve de l'environnement structural des noyaux individuels (particulièrement des hydrogènes et des carbones) et donne une information extrêmement détaillée concernant les connexions des atomes au sein d'une molécule.

Nous allons commencer par une brève revue des divers types de spectroscopie relevant de la RMN, de l'IR et de l'UV, suivie d'une description du principe de fonctionnement d'un spectromètre. Puis, nous discuterons de manière plus détaillée des principes et des applications de la spectroscopie de RMN. Nous reviendrons aux autres catégories principales de spectroscopie dans les chapitres 11 et 14.

Les molécules peuvent subir diverses excitations



Une radiation électromagnétique peut être décrite sous forme d'ondes (ou de particules ; paragraphe 1.6). Une onde est caractérisée par sa longueur λ (voir dans la marge) ou par sa fréquence ν. Ces deux paramètres sont liés par la relation :

$$\nu = c/\lambda \quad \text{ou} \quad \lambda\nu = c$$

où c est la vitesse de la radiation, c'est-à-dire la « vitesse de la lumière », 3×10^{10} cm s^{-1}. La fréquence s'exprime en cycles par seconde (cps), c'est-à-dire en hertz (Hz, d'après le physicien allemand R. H. Hertz).

Les molécules organiques absorbent les radiations électromagnétiques sous forme de « paquets » discrets d'énergie, ou **quanta.** L'absorption n'a lieu que lorsqu'une radiation fournissant exactement le « paquet » adéquat atteint le composé étudié. Si la fréquence de la radiation incidente est ν, le quantum est caractérisé par l'énergie $\Delta E = h\nu$ (figure 10.1).

L'énergie absorbée provoque une certaine sorte de « mouvement » électronique ou mécanique dans la molécule, processus que l'on appelle **excitation.** Ce mouvement est également quantifié et étant donné qu'une molécule peut subir diverses sortes d'excitations, chaque type de mouvement nécessite sa propre énergie caractéristique. Les rayons X, par exemple, sont des radiations très énergétiques qui sont capables de promouvoir les électrons des atomes depuis les couches internes vers les couches externes, une modification qui est appelée une **transition électronique** et qui nécessite une énergie supérieure à 1250 kJ mol^{-1}. La lumière ultraviolette et visible n'est, par contre, capable que de promouvoir des électrons des couches de valence, typiquement d'une orbitale moléculaire liante et remplie vers une orbitale antiliante vide (voir figure 1.12A). L'énergie nécessaire à ce transfert est variable et se situe dans la zone allant de 170 à 1250 kJ mol^{-1}. C'est sous forme de couleurs que nous percevons le domaine visible des radiations électromagnétiques. Les rayons infrarouges provoquent une excitation vibrationnelle des liaisons d'un composé (ΔE vaut 8 à 42 kJ mol^{-1}) ; les quanta relatifs aux micro-ondes effectuent, quant à eux, des rotations autour des liaisons ($\Delta E = \sim 10^{-4}$ kJ mol^{-1}) ; et enfin, les ondes radio sont capables de produire des modifications de l'alignement des aimants que sont les noyaux dans un champ magnétique ($\Delta E = \sim 10^{-6}$ kJ mol^{-1}). Nous allons voir dans le paragraphe suivant comment ce phénomène est à la base de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

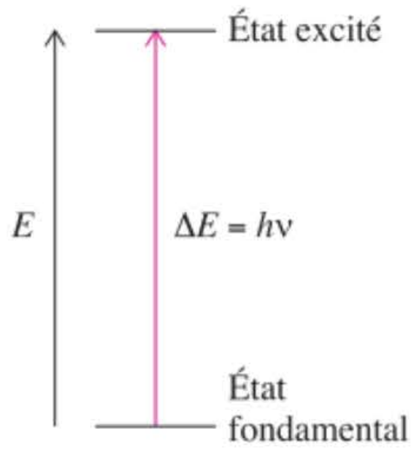


Figure 10-1 La différence d'énergie, ΔE, existant entre l'état fondamental et l'état excité d'une molécule est fournie par une radiation incidente dont la fréquence ν est telle qu'elle permet d'égaler exactement ΔE. [ν = fréquence de la radiation absorbée ; h (constante de Planck) = $6{,}626 \times 10^{-34}$ J s].

Les diverses formes de radiations, les énergies (ΔE) qui y sont associées et l'étendue des fourchettes de longueurs d'onde correspondantes sont représentées dans la figure 10.2. Comme vous le remarquerez, la fréquence peut également être exprimée en nombres d'ondes, du fait que $\tilde{\nu} = 1/\lambda$, le nombre d'ondes par centimètres, ce qui est la mesure classique de l'énergie en spectroscopie infrarouge. Les longueurs d'onde λ en nm sont, quant à elles, employées en spectroscopie UV et visible.

Vous devrez consulter assez souvent la figure 10.2, en particulier chaque fois qu'il sera question d'une sorte ou l'autre de spectroscopie. Pour rappel, l'énergie d'une radiation augmente parallèlement à l'augmentation de la fréquence (ν) ou du nombre d'ondes ($\tilde{\nu}$), mais parallèlement à la *diminution* de la longueur d'onde (λ) (voir dans la marge).

Longueur d'onde décroissante (λ)

Fréquence croissante (ν)

Énergie croissante (E)

Exercice 10-2

Quel type de radiation électromagnétique (en longueur d'onde, λ) serait au moins nécessaire pour amorcer la chloration radicalaire du méthane ? (**Indication :** l'étape d'amorçage implique la rupture de la liaison Cl–Cl ; se référer au paragraphe 3.4).

Un spectromètre est un appareil qui enregistre l'absorption d'une radiation

Comme le montre la figure 10.1, l'absorption d'un quantum de radiation par une molécule provoque une transition de son état (normal) fondamental vers un état excité possible. La spectroscopie est un procédé technique grâce auquel il est possible d'enregistrer et de tracer ces absorptions à l'aide d'instruments appelés **spectromètres.**

La figure 10.3 montre comment fonctionne un spectromètre. L'appareil comprend une source appropriée de radiation électromagnétique dont la fréquence de situe dans la zone désirée (visible, infrarouge, onde radio, etc.) Il est conçu de manière à ce qu'une radiation d'une longueur d'onde bien précise (par exemple UV, IR, RMN, etc.) traverse l'échantillon. La fréquence de ce faisceau incident est modifiée de manière progressive et l'intensité de la lumière émergente (par rapport à un faisceau de référence) est mesurée par un détecteur et enregistrée sur un papier calibré. En l'absence de toute absorption, le balayage de radiations apparaît sous la forme d'une ligne droite continue, la **ligne de base.** Par contre, chaque fois que l'échantillon absorbe la lumière incidente, la différence d'intensité qui en résulte est mesurée par le détecteur et est enregistrée sous forme d'un **pic,** à savoir par une déviation vis-à-vis de la ligne de base. Le dessin que cette ligne a réalisé, c'est-à-dire le tracé obtenu, est appelé le **spectre** (*spectrum,* latin, apparence, apparition) dudit échantillon.

Les nouvelles générations de spectromètres font intervenir une technique d'enregistrement différente et beaucoup plus rapide. L'échantillon est soumis à une impulsion de radiation électromagnétique qui couvre la totalité des fréquences à envisager, que ce soit en RMN, UV ou IR. De la sorte, le spectre entier est obtenu instantanément. Qui plus est, au lieu d'assister à des absorptions successives, comme c'était le cas avec les instruments à balayage progressif, on peut enregistrer la diminution des absorptions initiales au cours du temps, ce qui exige l'intervention d'un ordinateur assez sophistiqué. Ce type d'analyse est appelée une **transformée de Fourier (FT)**, d'après le mathématicien français Joseph Fourier (1768-1830). Outre la rapidité de cette technique, la répétition de plusieurs impulsions relatives à un même spectre permet d'obtenir une bien meilleure sensibilité, ce qui est très appréciable lorsqu'on ne dispose que de faibles quantités d'échantillon.

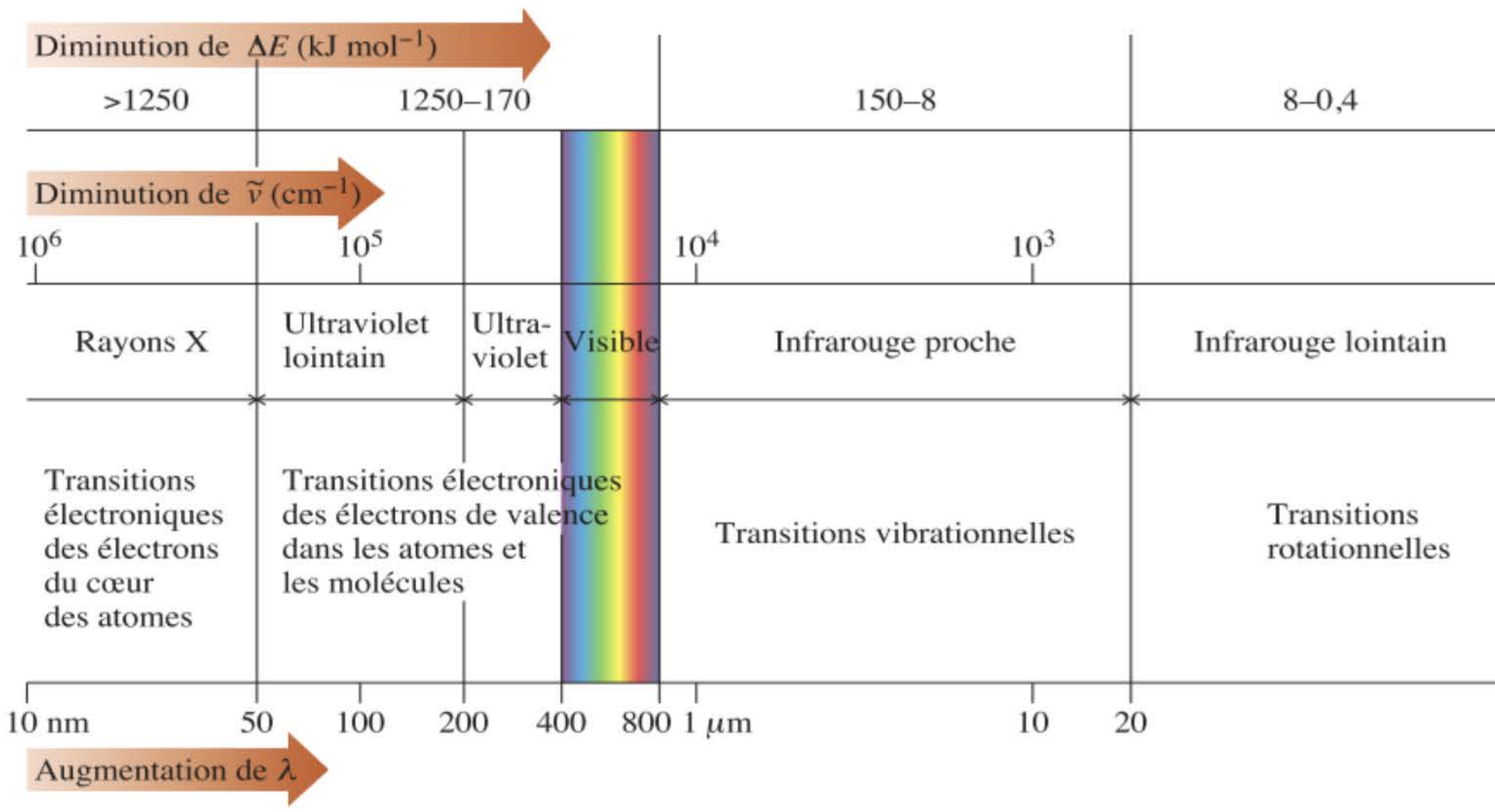


Figure 10-2 Le spectre des radiations électromagnétiques. La ligne du haut est une échelle d'énergie, exprimée en kJ mol^{-1}, augmentant de droite à gauche. En dessous figurent les nombres d'ondes correspondants, $\tilde{\nu}$, exprimés en cm^{-1}. Au milieu apparaissent les divers types de radiations (de spectroscopie) ainsi que les transitions que celles-ci occasionnent. L'échelle de longueurs d'onde est tout en bas (λ, exprimée en nanomètres, 1 nm = 10^{-9} m; en micromètres, 1 μm = 10^{-6} m; en millimètres, mm; et en mètres, m). ΔE (kJ mol^{-1}) = 119.548/λ (nm).

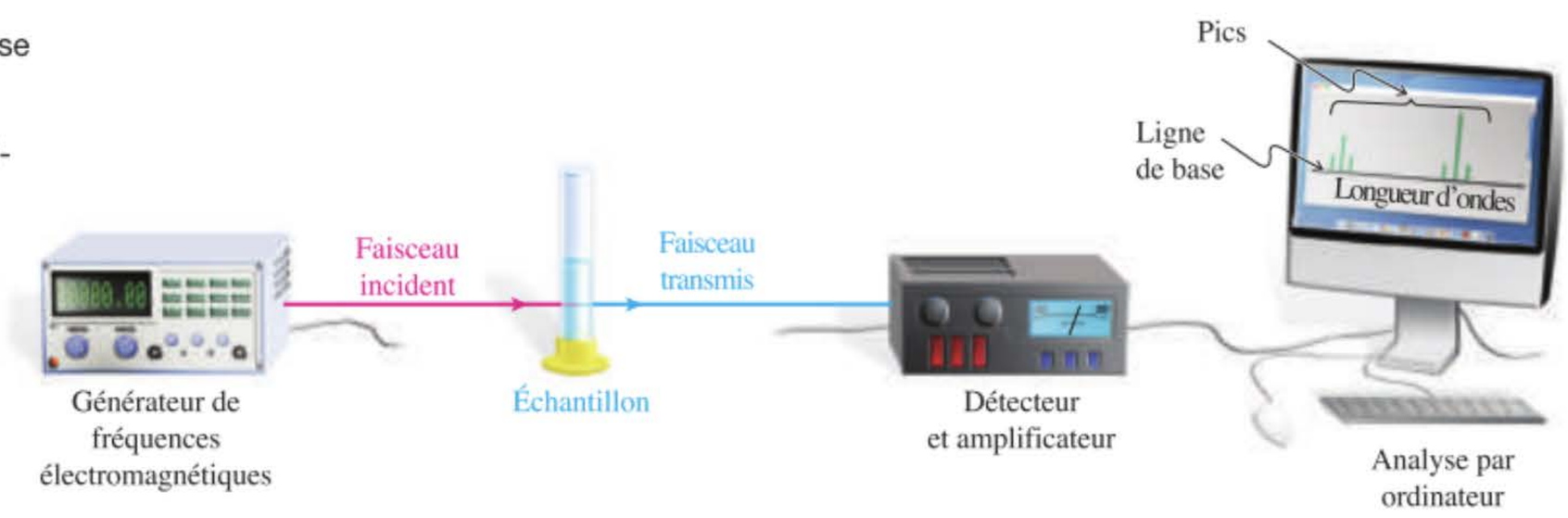
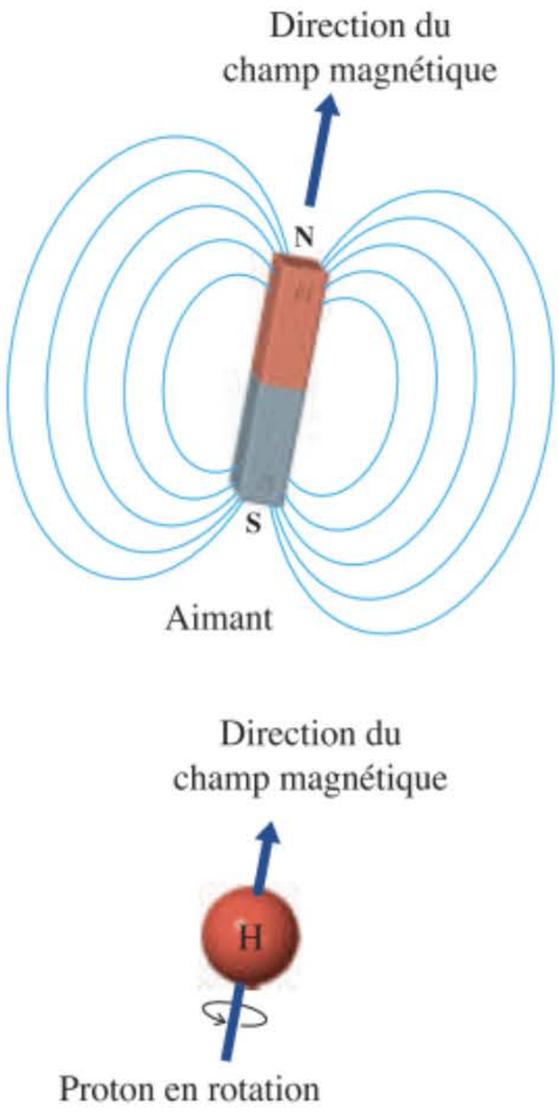


Figure 10-3 Représentation schématique d'un spectromètre. Une radiation électromagnétique traverse et interagit avec un échantillon, ce qui implique l'absorption de certaines fréquences. Le faisceau incident se modifie en faisceau transmis. Lorsqu'une différence est détectée, celle-ci est amplifiée et traitée par l'ordinateur en vue de créer le spectre de la substance analysée.



La rotation du proton crée un champ magnétique

En résumé, les radiations électromagnétiques sont absorbées par les molécules sous forme de quantités discrètes d'énergie incidente, les quanta, ce que l'on mesure en spectroscopie. Les spectromètres permettent de balayer diverses longueurs d'onde d'un rayonnement qui est amené à traverser un échantillon d'une molécule à examiner: il en résulte un tracé comprenant des absorptions à certaines énergies, c'est-à-dire un spectre.

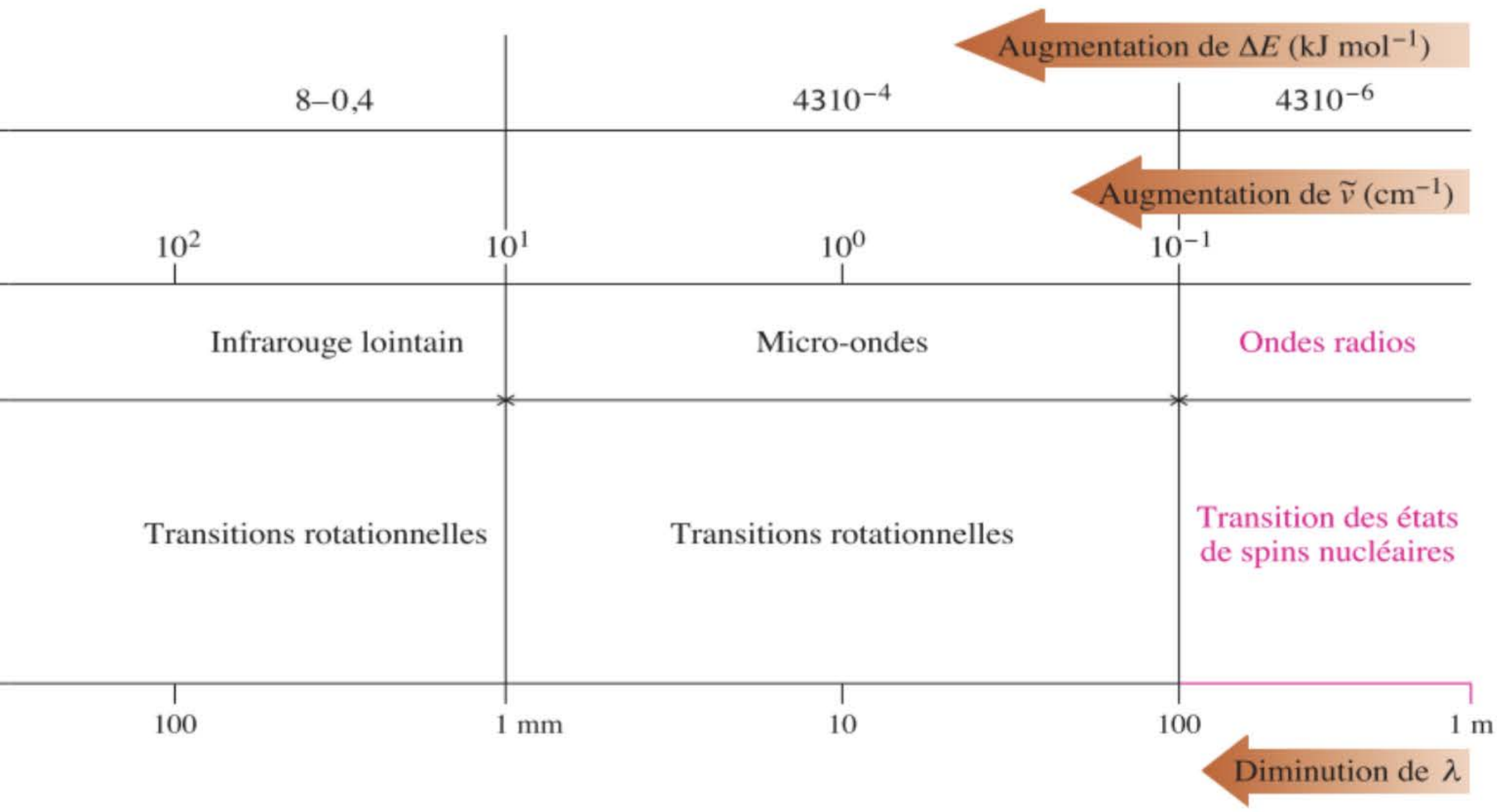
10-3 Résonance magnétique nucléaire du proton

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire nécessite une radiation de faible énergie se situant dans la zone des radiofréquences. Les principes sous-jacents à cette technique sont présentés dans le présent paragraphe.

Les spins nucléaires peuvent être excités par l'absorption d'ondes radio

Nombre de noyaux atomiques se comportent comme des toupies en rotation; on dit de ce fait, qu'ils présentent un état de **spin nucléaire.** Parmi ces noyaux, il y a celui de l'hydrogène, représenté par ^1H (l'isotope de l'hydrogène de masse un) pour le différencier des autres isotopes (deutérium, ^2H, tritium, ^3H). Examinons la forme la plus simple de l'hydrogène, à savoir le proton. Comme le proton est chargé positivement, son mouvement de tournoiement crée (comme le fait toute particule chargée en mouvement) un champ magnétique. En raison de cet effet, tout se passe donc comme si le proton était un minuscule barreau aimanté nageant librement dans la solution ou planant dans l'espace. Lorsque le proton est soumis à l'action d'un champ magnétique *extérieur* de force H_0, il peut opter pour l'une ou l'autre des deux orientations suivantes: soit il aligne son propre champ parallèlement au champ extérieur H_0, ce qui constitue un choix énergétiquement favorable, soit il l'aligne antiparallèlement à H_0 (ce que ne fait pas normalement un barreau aimanté), mouvement qui requiert de l'énergie. Ces deux possibilités sont désignées respectivement par **états de spins** α et β (figure 10.4).

Ces deux possibilités, différentes du point de vue énergétique, fournissent la condition nécessaire pour la spectroscopie: l'irradiation de l'échantillon avec une source présentant exactement la fré-



quence adéquate pour combler la différence d'énergie existant entre les états α et β produit la **résonance,** qui se manifeste par une absorption d'énergie lorsqu'un proton α bascule vers l'état de spin β. Ce phénomène est illustré schématiquement à la figure 10.5 dans le cas d'une paire de protons. Après avoir été excités, les noyaux se relaxent et retournent à leurs états de spins originaux selon diverses voies (dont on ne discutera pas ici) qui toutes restituent l'énergie absorbée sous forme de chaleur. Lors de la résonance, on assiste, de ce fait, à un phénomène continuel d'excitations et de relaxations.

Comme on doit s'y attendre, lorsque la force du champ magnétique H_0 augmente, le basculement de spin $\alpha \rightarrow \beta$ devient plus difficile. De fait, la différence d'énergie ΔE entre ces deux états de spin est directement proportionnelle à H_0. Par conséquent, comme $\Delta E = h\nu$, la fréquence de résonance est également proportionnelle à la force du champ magnétique. Ceci est parfaitement visible sur les spectromètres commercialisés : la grandeur du champ magnétique y est exprimée en teslas (T)* et la fréquence correspondante du proton se mesure en mégahertz (MHz).

* Nikola Tesla (1856-1943), inventeur américain (d'origine serbe), physicien et ingénieur mécanicien et électricien.

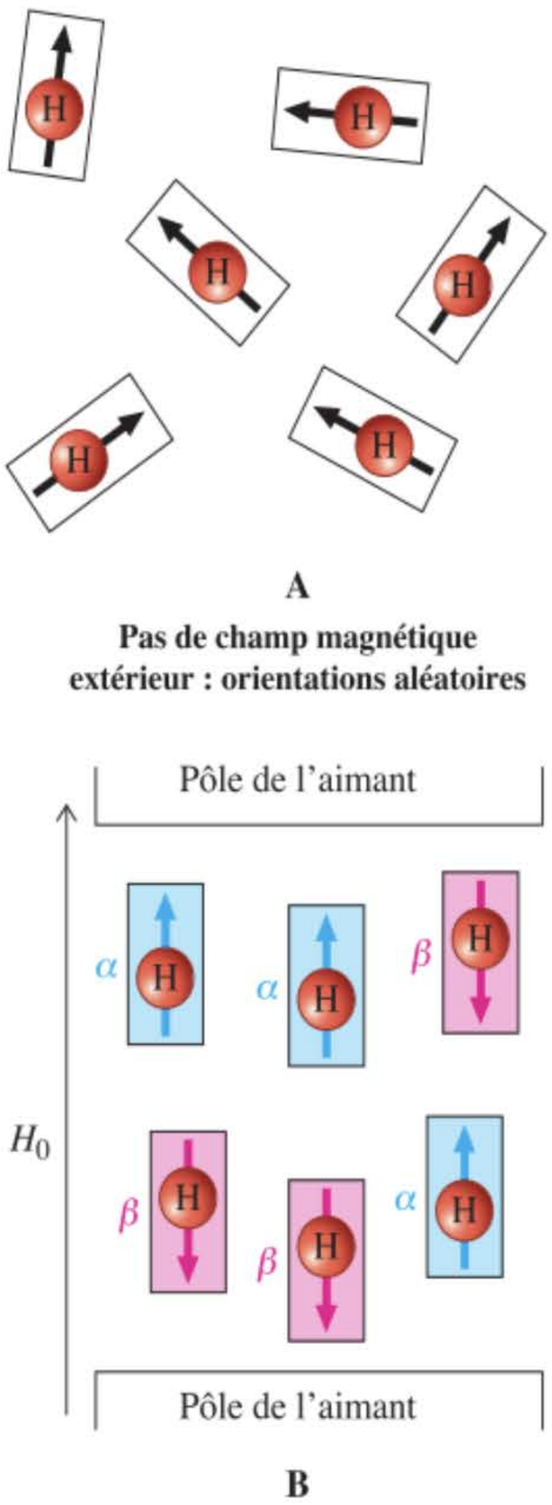


Figure 10-4 (A) Les protons (H) sont des noyaux que l'on peut assimiler à de minuscules barreaux aimantés. La direction du champ magnétique qui est créé par le spin nucléaire est indiquée par la flèche. (B) Dans un champ magnétique, H_0, les spins nucléaires alignent leurs propres champs parallèlement (α) ou antiparallèlement (β) au champ extérieur.

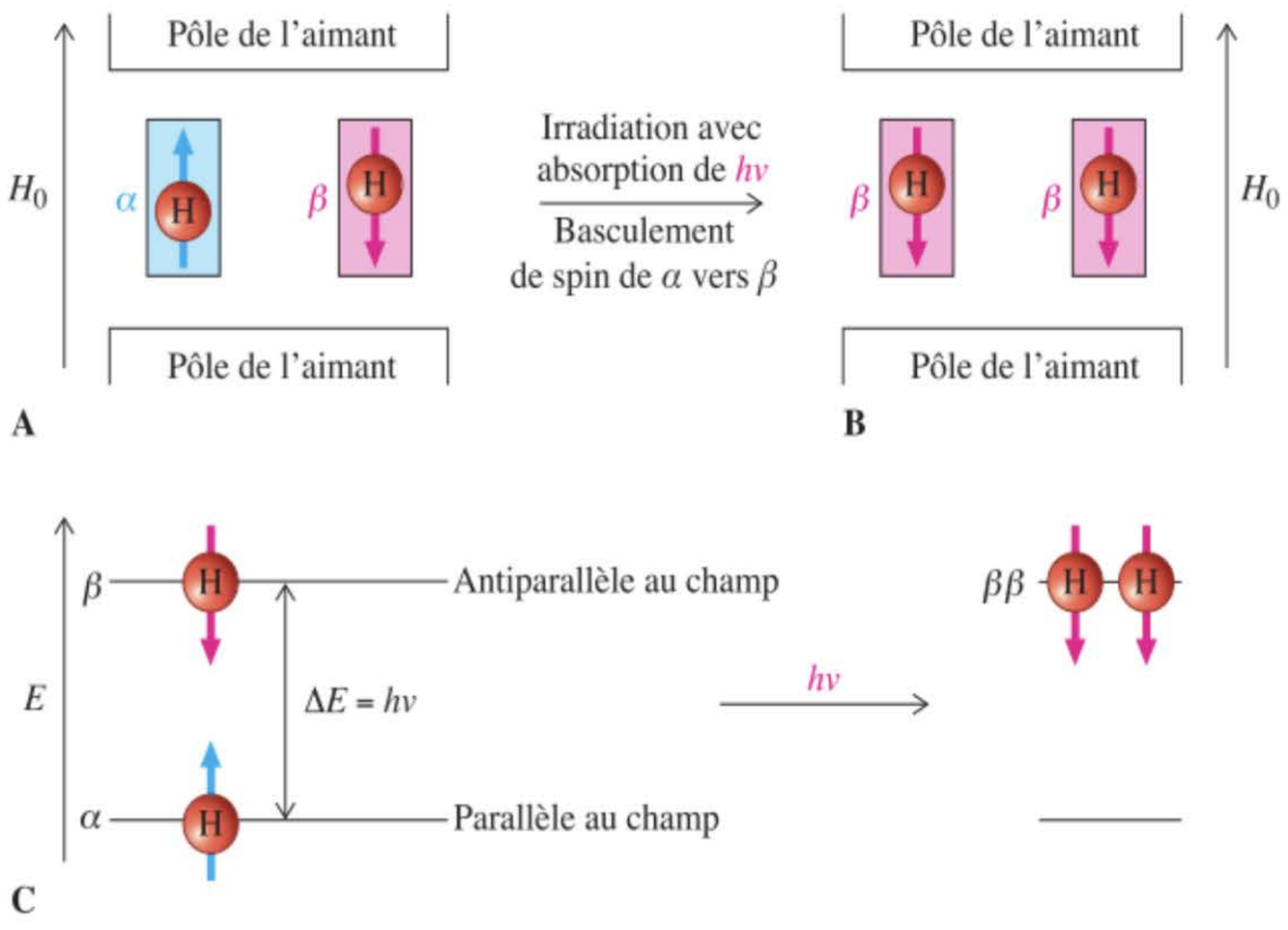


Figure 10-5 (A) Lorsque des protons sont soumis à l'action d'un champ magnétique extérieur, il y a création de deux états de spins dont le contenu énergétique diffère par la valeur $\Delta E = h\nu$. (B) L'irradiation avec une énergie de fréquence adéquate ν provoque l'absorption se traduisant par le basculement du spin nucléaire d'un proton de l'état α vers l'état β (résonance). (C) Diagramme énergétique de l'excitation, montrant un proton (simplement représenté par une flèche) absorbant l'énergie $\Delta E = h\nu$ et réalisant un basculement de spin de l'état α vers l'état β. En examinant cette figure, ne perdez pas de vue que les deux noyaux présentés sont entourés par l'ensemble des protons de l'échantillon et qu'il n'y a qu'un léger excès d'états α sur les états β. Le processus d'absorption sert à rapprocher quelque peu ce rapport de la valeur 1 : 1.

L'intensité du champ magnétique est proportionnelle à la fréquence de résonance

H_0 croissant

Densité du flux magnétique, H_0 (teslas):	2,11	4,23	7,05	11,8	14,1	21,1	T
Fréquence de résonance du proton, ν (mégahertz):	90	180	300	500	600	900	MHz

ν croissant

Pour vous donner une idée de la puissance de ces aimants, l'intensité maximale du champ magnétique terrestre, en n'importe quel point de sa surface, vaut environ 0,00007 T.

Combien d'énergie faut-il fournir pour que le spin d'un proton bascule de α vers β? Comme $\Delta E_{\beta-\alpha} = h\nu$, il est possible de calculer la quantité d'énergie qui est absorbée lors de ce processus. Cette valeur est très faible, de l'ordre de $1{,}3 \times 10^{-4}$ kJ mol^{-1} à 300 MHz. L'interconversion entre les deux états est rapide et, en moyenne, il n'y aura qu'un tout petit peu plus de la moitié de tous les noyaux hydrogène qui adoptera, sous l'effet du champ magnétique, l'état α, les autres présentant un spin β.

Lors de la résonance, cette différence est amoindrie puisque des spins α basculent vers des spins β, mais la proportionnalité quasi égale n'est pas fort perturbée.

Des noyaux autres que celui de l'hydrogène donnent lieu à la résonance magnétique nucléaire

Les hydrogènes ne sont pas les seuls noyaux capables de donner lieu à la résonance magnétique nucléaire. Dans le tableau 10.1 se retrouvent répertoriés divers noyaux donnant une réponse positive en RMN – et qui sont importants en chimie organique, de même que d'autres qui sont inactifs en RMN. En général, les noyaux qui contiennent un nombre impair de protons, comme ^{1}H (et ses isotopes), ^{14}N, ^{19}F et ^{31}P, ou un nombre impair de neutrons, comme ^{13}C, sont actifs en RMN. Par contre, les noyaux contenant des nombres pairs *à la fois* de protons et de neutrons, comme ^{12}C et ^{16}O, ne jouissent pas de ces propriétés magnétiques.

Lorsqu'ils sont soumis à une force de champ identique, *les différents noyaux actifs en RMN vont résonner à des valeurs différentes de* ν. Ainsi, si on devait balayer le spectre hypothétique d'un échantillon de chlorofluorométhane, CH_2ClF dans un aimant de 7,05 T, on observerait six absorptions correspondant aux six noyaux actifs (du point de vue RMN) dans la molécule: le ^{1}H très abondant, ainsi que les ^{19}F, ^{35}Cl, ^{37}Cl, de même que les deux noyaux les moins abondants, à savoir le ^{13}C (1,11 %) et le ^{2}H (0,015 %), comme le montre la figure 10.6.

La spectroscopie de RMN à haute résolution permet de différencier des noyaux d'un même élément

Considérons à présent le spectre de RMN du chlorométhoxyméthane (oxyde de chlorométhyle et de méthyle), $ClCH_2OCH_3$. Un balayage à 7,05 T de 0 à 300 MHz ferait apparaître un pic pour chaque élément présent (figure 10.7 A). Toutefois, des instruments modernes nous permettent d'étudier ces pics de plus près en déployant le spectre dans le voisinage immédiat des résonances principales. Grâce

Tableau 10-1 Activité RMN et abondance naturelle de quelques noyaux importants

Noyau	Activité RMN	Abondance naturelle (%)	Noyau	Activité RMN	Abondance naturelle (%)
^{1}H	Actif	99,985	^{16}O	Inactif	99,759
^{2}H (D)	Actif	0,015	^{17}O	Actif	0,037
^{3}H (T)	Actif	0	^{18}O	Inactif	0,204
^{12}C	Inactif	98,89	^{19}F	Actif	100
^{13}C	Actif	1,11	^{31}P	Actif	100
^{14}N	Actif	99,63	^{35}Cl	Actif	75,53
^{15}N	Actif	0,37	^{37}Cl	Actif	24,47

Abréviations: D, deutérium; T, tritium.

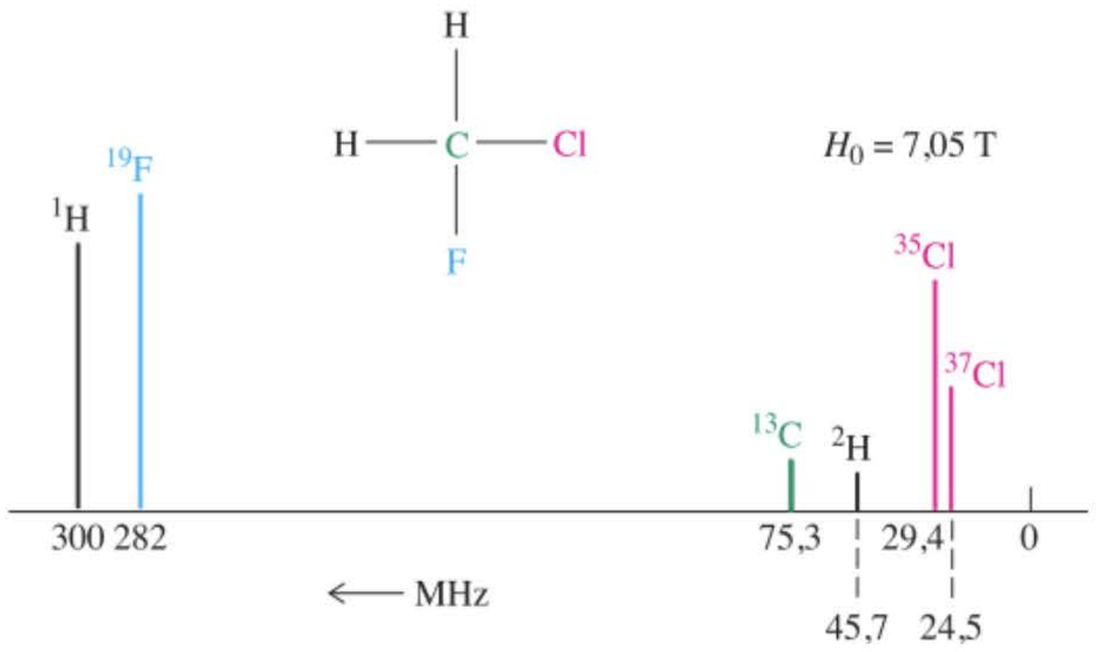


Figure 10-6 Le spectre de RMN hypothétique de CH_2ClF à 7,05 T. Étant donné que chaque noyau actif en RMN résonne à sa propre fréquence caractéristique, six lignes devraient être observées. Nous les montrons ici avec des hauteurs similaires pour la simplicité. En réalité, des techniques spéciales sont requises pour observer les signaux des noyaux moins abondants que sont ^{2}H et ^{13}C. En outre, il n'est normalement pas possible d'observer toutes ces lignes sur un seul et même appareil : la plupart des spectromètres de RMN ne sont pas capables de balayer une si large fourchette de fréquences.

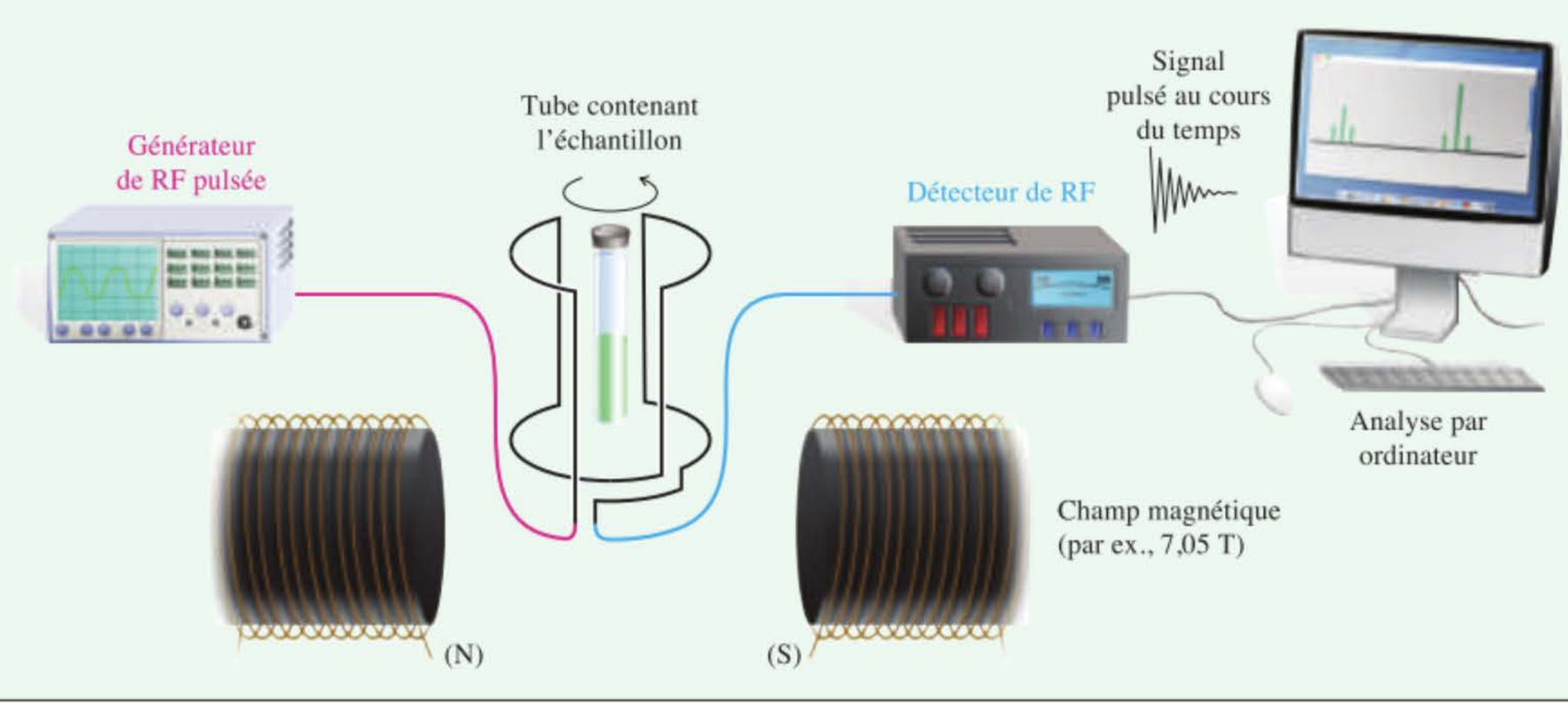
ENCADRÉ 10-1

L'enregistrement d'un spectre de RMN

Pour enregistrer un spectre de RMN, l'échantillon à étudier (quelques milligrammes) est généralement dissous dans un solvant (0,3 à 0,5 ml) qui, de préférence, ne contient aucun atome absorbant lui-même dans la zone de RMN en question. Les solvants habituels sont des molécules deutériées. Exemples : le trichlorodeutériométhane (deutériochloroforme), $CDCl_3$; l'hexadeutériopropanone (hexadeutérioacétone), CD_3COCD_3 ; l'hexadeutériobenzène, C_6D_6 et l'octadeutériooxacyclopentane (octadeutériotétrahydrofuranne), C_4D_8O. L'emploi de solvants où les hydrogènes ont été remplacés par des atomes de deutérium a pour but d'éviter l'apparition, dans le spectre, de pics dus aux protons du solvant. On se rappellera que la fréquence de résonance du deutérium se trouve dans une région tout à fait différente du spectre (figure 10.6). La solution est transférée dans un petit tube de verre à alésage précis, lequel est ensuite introduit dans un aimant supraconducteur (photo de gauche). Pour être sûr que toutes les molécules dudit échantillon se positionnent rapidement d'une manière homogène par rapport au champ magnétique, le tube de RMN est soumis à un mouvement de rotation rapide, grâce à un jet d'air à l'intérieur de la bobine de radiofréquence (RF) (voir schéma). L'échantillon est soumis à des radiofréquences pulsées balayant l'entièreté de la région spectrale d'intérêt et la réponse est enregistrée par le détecteur de RF. Enfin, le profil d'évolution des signaux pulsés en fonction du temps est soumis à une transformée de Fourier à l'aide d'un ordinateur, lequel reconstitue un spectre traditionnel. Quant à la photo de droite, elle montre une étudiante analysant, sur son terminal, l'allure du spectre de RMN obtenu avec son échantillon.







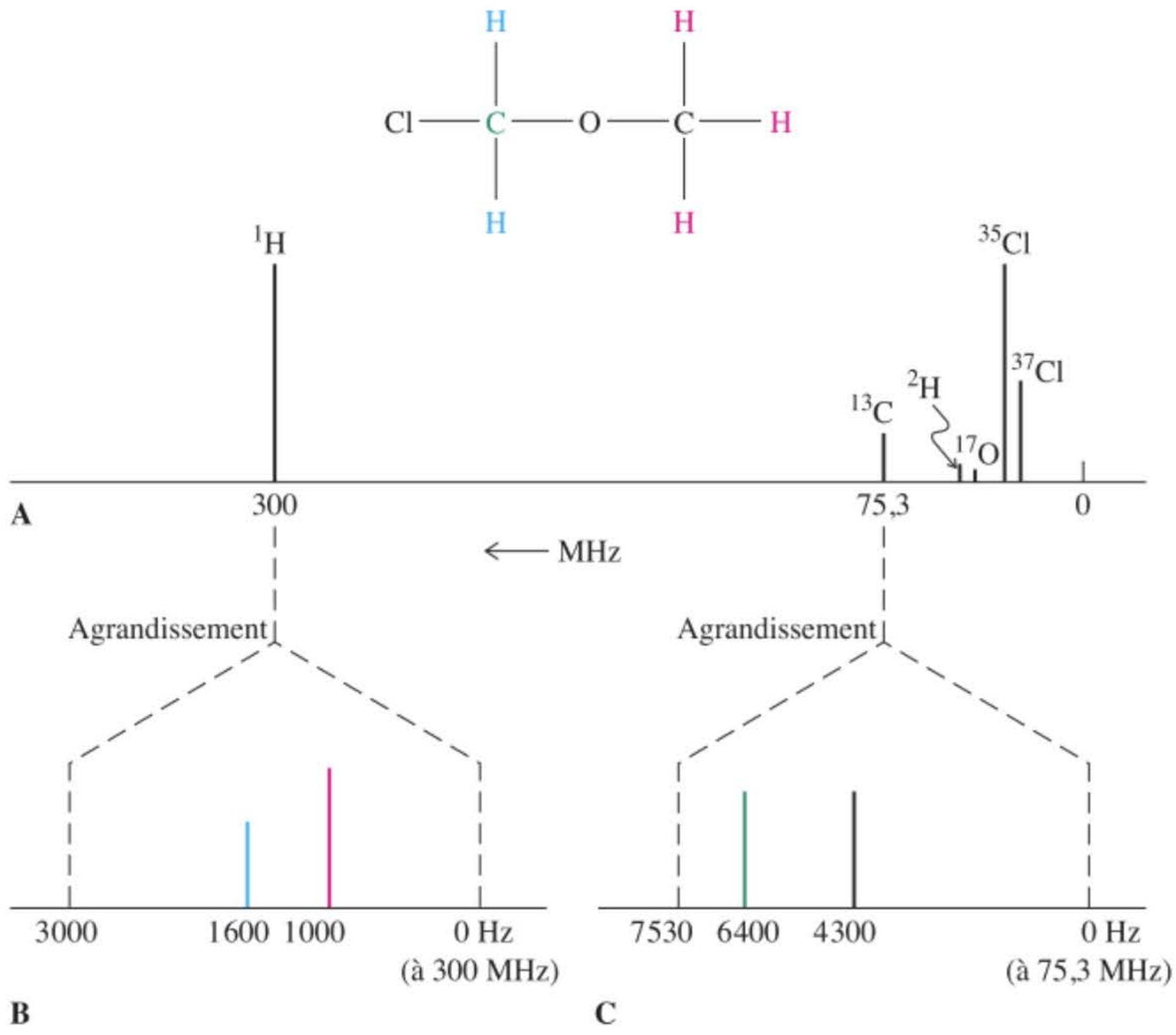


Figure 10-7 La haute résolution peut faire apparaître des pics surnuméraires dans un spectre de RMN. (A) À faible résolution, le spectre de $ClCH_2OCH_3$ à 7,05 T révèle six pics correspondant aux six isotopes actifs présents dans la molécule. (B) À haute résolution, le spectre de l'hydrogène se décompose en deux pics correspondant aux deux types d'hydrogènes (un assortiment est représenté en bleu dans la structure, l'autre en rouge). Il est à noter que le balayage à haute résolution couvre seulement 0,001 % de l'étendue du spectre à basse résolution. (C) Le spectre du ^{13}C à haute résolution (cf. paragraphe 10.9) présente deux pics correspondant aux deux atomes de carbone différents de la molécule.

à cette technique, que l'on appelle la **spectroscopie de RMN à haute résolution,** il est possible d'examiner la résonance de l'hydrogène de 300.000.000 à 300.003.000 Hz. Il appert alors que ce qui semblait n'être qu'un seul pic dans cette région consiste en réalité en deux pics qui n'étaient pas résolus dans les premières conditions (figure 10.7 B). De même, le spectre du ^{13}C à haute résolution, mesuré dans le voisinage immédiat de 75,3 MHz, présente deux pics (figure 10.7 C). Ces absorptions révèlent la présence de *deux* types d'hydrogènes et de carbones (voir le spectre de la figure 10.8). *Le fait que la spectroscopie de RMN à haute résolution soit capable de distinguer les atomes d'hydrogène ou de carbone dans des environnements structuraux différents a pour conséquence que cette méthode est devenue un des outils les plus précieux pour élucider les structures.* Le chimiste organicien fait appel à la spectroscopie de RMN bien plus souvent qu'à toute autre technique spectroscopique.

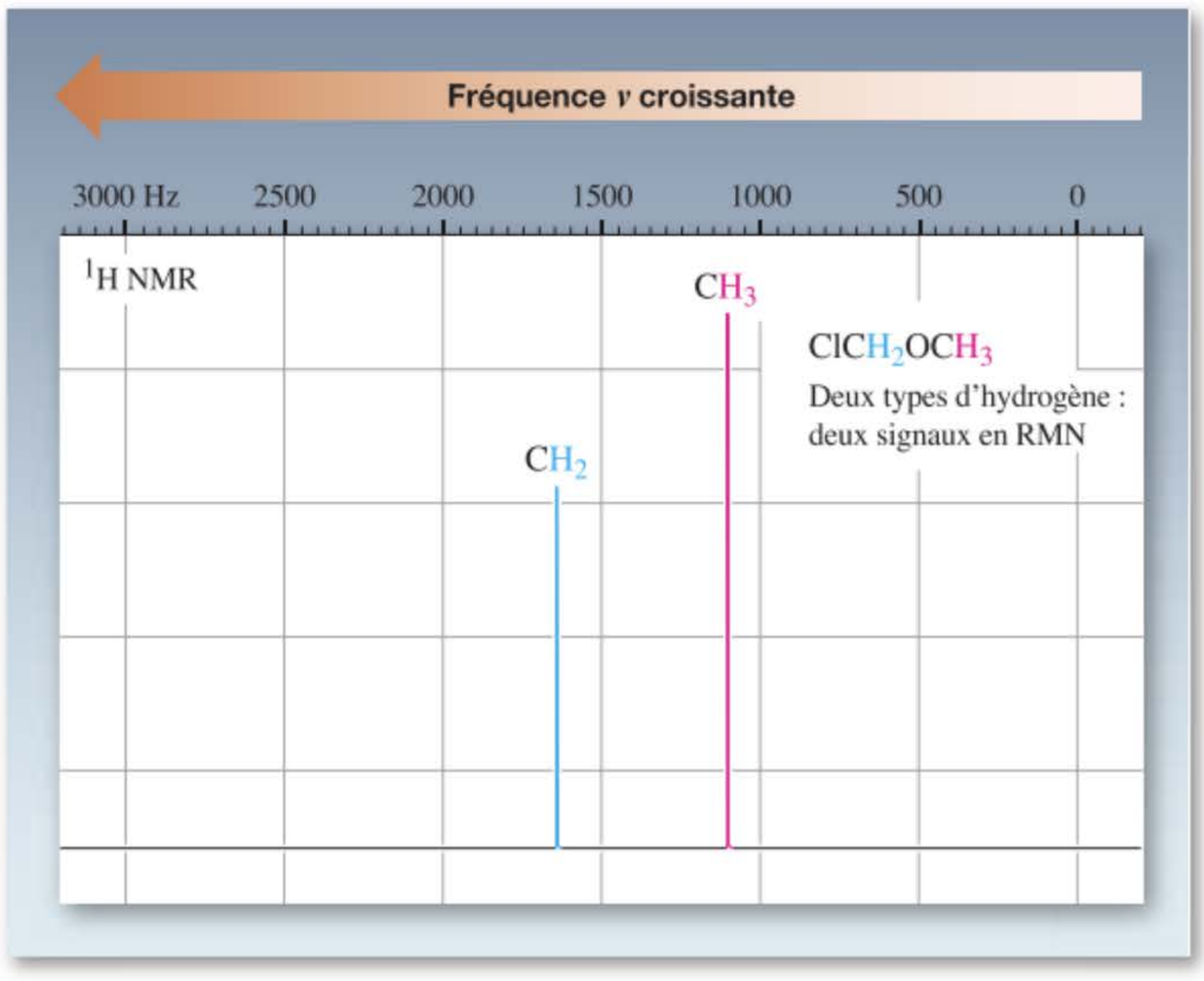


Figure 10-8 Spectre de RMN du ^{1}H relatif au chlorométhoxyméthane à 300 MHz. La ligne correspondant à zéro hertz est placée à exactement 300 MHz, du côté droit du papier du spectre.

En résumé, certains noyaux, tels que ^{1}H et ^{13}C, peuvent être considérés comme de minuscules aimants atomiques qui, lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique, peuvent s'aligner parallèlement (α) ou antiparallèlement (β) par rapport à lui. Ces deux états sont énergétiquement dissemblables, ce qui est une situation qui donne lieu à la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. Lors de la résonance, une radiation de radiofréquence est absorbée par le noyau pour effectuer des transitions de l'état α vers l'état β (excitation). L'état β se relaxe en état α en libérant une petite quantité de chaleur. La fréquence de résonance est caractéristique du noyau et de son environnement, et est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique extérieur.

10-4 La mise à profit des spectres de RMN pour analyser la structure des molécules : le déplacement chimique du proton

Pourquoi observe-t-on des pics de RMN différents pour les deux groupes dissemblables d'hydrogènes du chlorométhoxyméthane ? Comment la structure d'une molécule affecte-t-elle la position d'un signal de RMN ? Ce paragraphe a pour objet de répondre à ces questions.

Nous allons voir que la position d'une absorption de RMN, encore appelée le **déplacement chimique**, dépend de la densité électronique autour de l'hydrogène, laquelle, à son tour, est contrôlée par la structure moléculaire qui environne le noyau observé (son « environnement structural »). De ce fait, *les déplacements chimiques RMN des hydrogènes d'une molécule seront des clefs importantes pour élucider la structure exacte d'un composé.*

La position d'un signal de RMN dépend de l'environnement électronique du noyau

Le spectre de RMN du ^{1}H à haute résolution du chlorométhoxyméthane représenté dans la figure 10.8 révèle que les deux types d'hydrogènes donnent lieu à deux absorptions de résonance séparées. Quelle est l'origine de cet effet ? Elle est à rechercher dans des différences relatives à l'environnement électronique des noyaux d'hydrogènes en question. Un proton libre est un noyau qui est essentiellement exempt de toute perturbation par des facteurs électroniques extérieurs. Les molécules organiques, par contre, contiennent des noyaux d'hydrogène liés de façon covalente et *non* des protons libres, de sorte que les électrons de ces liaisons influent sur les absorptions de résonance magnétique nucléaire.*

Les hydrogènes liés sont entourés par des orbitales dont la densité électronique varie selon la polarité de la liaison, l'hybridation de l'atome qui y est attaché et la présence de groupes électrodonneurs ou électroattracteurs. Lorsqu'un noyau entouré d'électrons est soumis à un champ magnétique d'intensité H_0, les électrons se meuvent de manière à créer un petit **champ magnétique local, h_{local}** s'opposant au champ extérieur H_0. La conséquence de ce phénomène est qu'on observe une *diminution* de l'intensité totale du champ dans le voisinage du noyau d'hydrogène, que l'on dit de ce fait **blindé** vis-à-vis de H_0 grâce à son nuage électronique (figure 10.9). L'importance de ce blindage dépend de

* Lors de la discussion relative à la RMN, les termes *proton* et *hydrogène* sont fréquemment interchangés (bien que erronément). La « RMN du proton » et les « protons des molécules » sont ainsi appelés même lorsqu'on se réfère à de l'hydrogène lié de manière covalente.

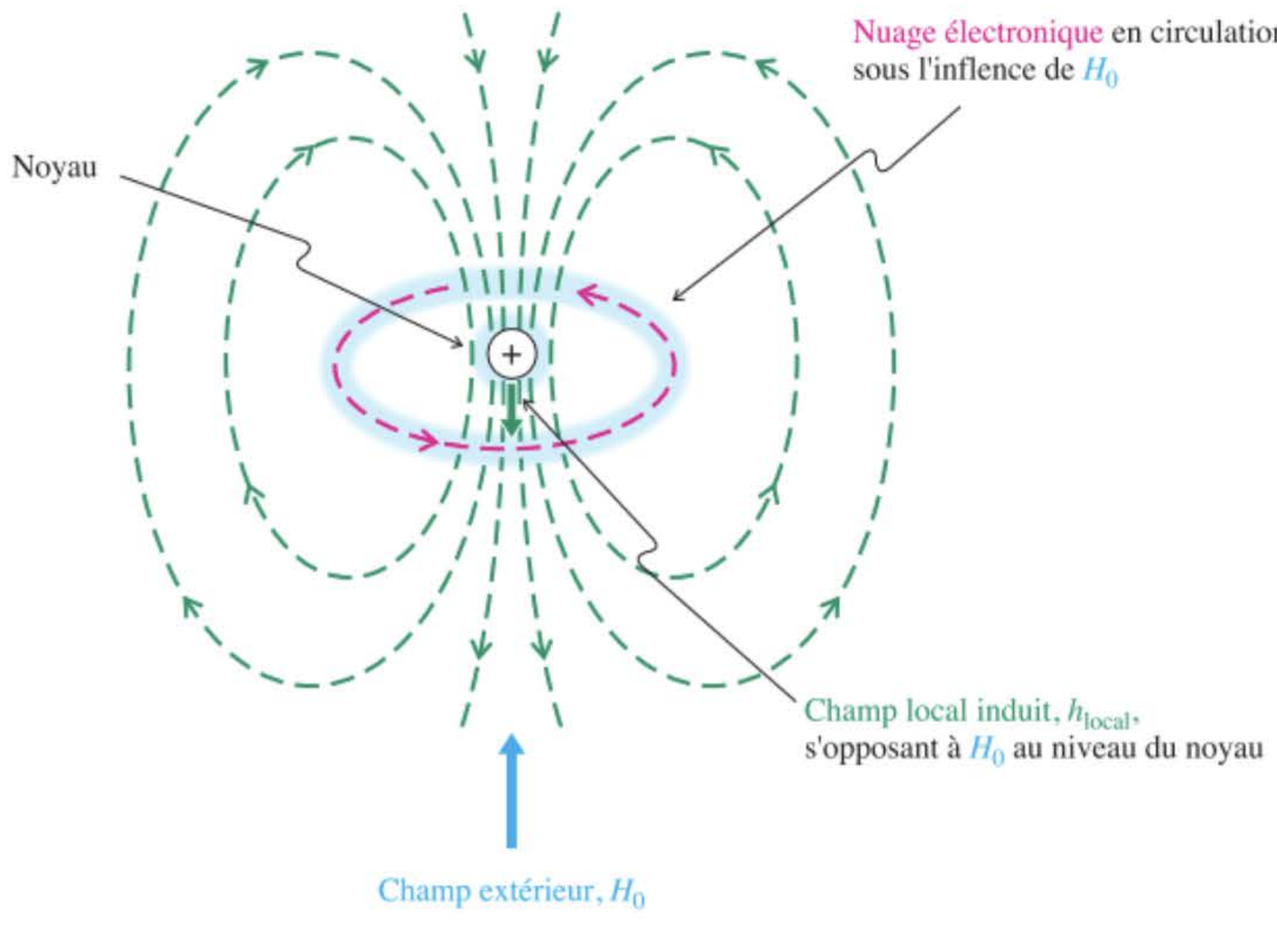


Figure 10-9 Le champ extérieur, H_0, induit un courant électronique au niveau des électrons liants situés autour d'un noyau d'hydrogène qui, à son tour, génère un champ magnétique local s'opposant à H_0 (ceci est la loi de Lenz, ainsi nommée en hommage au physicien russe, Heinrich Friedrich Emil Lenz, 1804-1865). Il est à noter que la direction du mouvement des électrons est opposée à celle du courant électrique correspondant, lequel est censé se diriger de l'anode (+) vers la cathode (–).

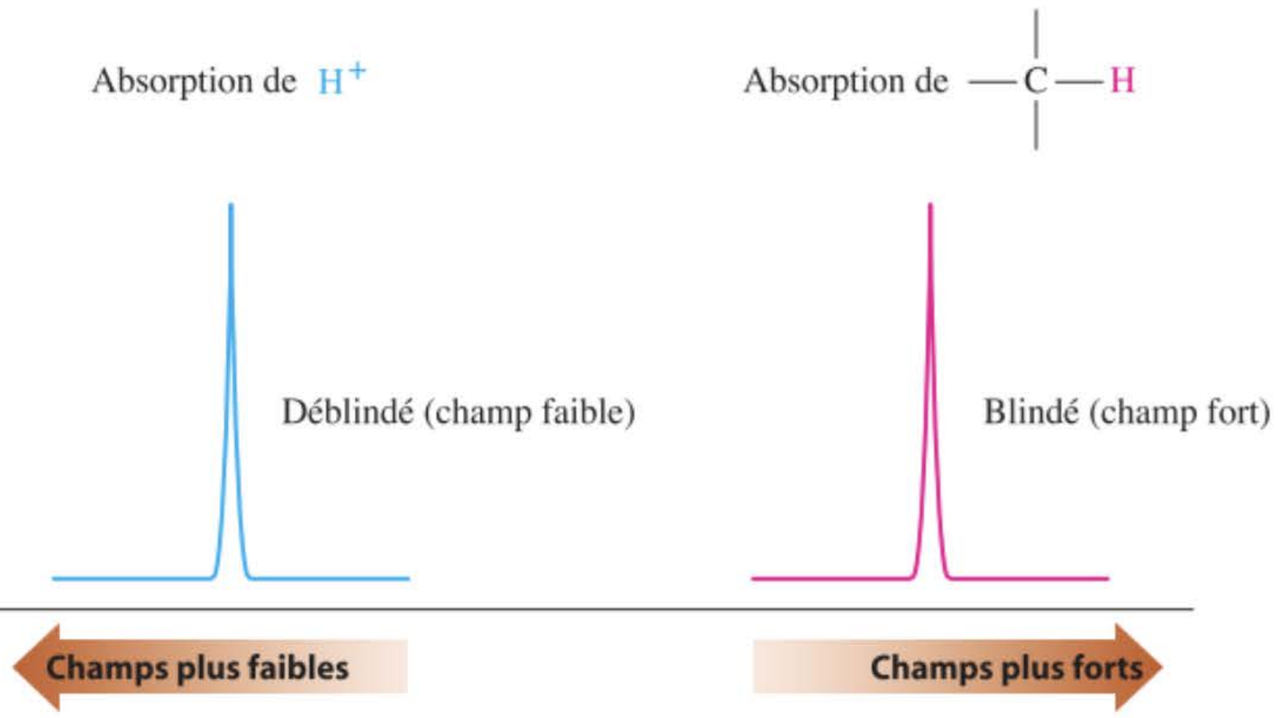


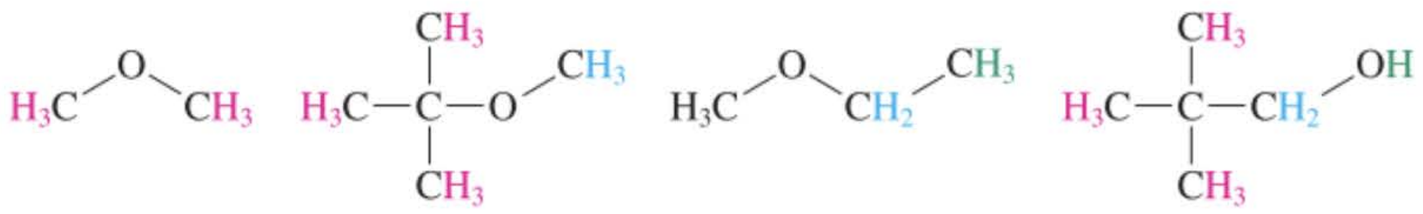
Figure 10-10 Effet du blindage sur l'absorption d'un hydrogène qui est lié par covalence. Le noyau nu H^+, qui n'a pas autour de lui d'électrons engagés dans une liaison et qui seraient capables de le blinder, est donc moins *blindé* ; en d'autres mots, son signal apparaîtra vers la gauche du spectre, c'est-à-dire à *champ faible*. Par contre, un hydrogène lié, par exemple, à un carbone est *blindé* par les électrons qui l'entourent et son signal apparaîtra donc plus loin à droite c'est-à-dire à un *champ plus fort*.

la quantité de densité électronique autour du noyau. L'ajout d'électrons exalte le blindage ; leur enlèvement provoque le **déblindage.**

Quel est l'effet du blindage sur la position relative d'une absorption RMN ? D'après la manière dont les spectres de RMN sont enregistrés, tout *blindage* se traduit par un déplacement du pic d'absorption vers *la droite* dans le spectre, tandis qu'un *déblindage* le fait apparaître plus *à gauche* (figure 10.10). Plutôt que d'employer des termes tels que *vers la droite* ou *vers la gauche*, les chimistes sont habitués à faire usage de l'ancienne terminologie (pré-FT), propre aux premiers enregistrements des spectres de RMN. Ainsi, pour compenser l'effet de blindage, l'intensité du champ extérieur H_0 doit être augmentée pour permettre la résonance (on se rappellera que H_0 est proportionnel à ν), et on dit dès lors que le pic est déplacé **vers les champs plus forts** (vers la droite). Inversement, tout déblindage se traduit par un shift des signaux **vers les champs plus faibles** (vers la gauche).

Comme chaque type chimique d'hydrogène possède un environnement électronique unique en son genre, il y aura un phénomène de résonance caractéristique. Comme corollaire, *les hydrogènes qui sont chimiquement équivalents présentent leurs pics à la même position.* Les hydrogènes chimiquement équivalents sont ceux qui sont en relation de symétrie, comme tous les hydrogènes des cycloalcanes, les hydrogènes des groupes méthyle ou les hydrogènes méthyléniques du butane. (voir, cependant, le paragraphe 10.5)

RMN du ^{1}H : des types différents d'hydrogènes donnent lieu à des signaux différents



Un seul type de H : un seul signal | **Deux types de H : deux signaux** | **Trois types de H : trois signaux** | **Trois types de H : trois signaux**

Dans le paragraphe suivant, nous décrirons de manière plus détaillée certains tests qui permettent d'établir l'équivalence chimique, encore que dans certaines molécules cette équivalence saute aux yeux. La figure 10.11 illustre tout ceci dans le cas du spectre de RMN relatif au 2,2-diméthylpropan-1-ol. On peut y voir trois absorptions : l'une (la plus blindée), correspond aux neuf hydrogènes équivalents des méthyles du groupe *tert*-butyle, une autre pour le H du HO et enfin la troisième (la plus déblindée) pour les hydrogènes du CH_2.

Le déplacement chimique décrit la position d'un pic RMN

De quelle manière les données spectrales sont-elles présentées ? Comme on l'a déjà signalé, la plupart des absorptions des hydrogènes en RMN du ^{1}H à 300 MHz se situent dans une zone s'étalant sur 3000 Hz. Plutôt que d'enregistrer la fréquence exacte de chaque résonance, on ajoute un standard interne – en l'occurrence, du tétraméthylsilane, $(CH_3)_4Si$, un composé dont le p.éb. se situe à 26,5°C – par rapport auquel les positions des pics dans le spectre sont mesurées. Les douze hydrogènes équivalents présents dans ce composé sont blindés par rapport à ceux de la plupart des composés organiques ; de ce fait, ils résonnent à un endroit qui est opportunément éloigné de la zone spectrale habituelle. Les absorptions RMN d'un composé soumis à l'examen peuvent alors être mesurées quant à leur distance (en hertz) par rapport au signal du standard interne. De cette façon, les signaux du,

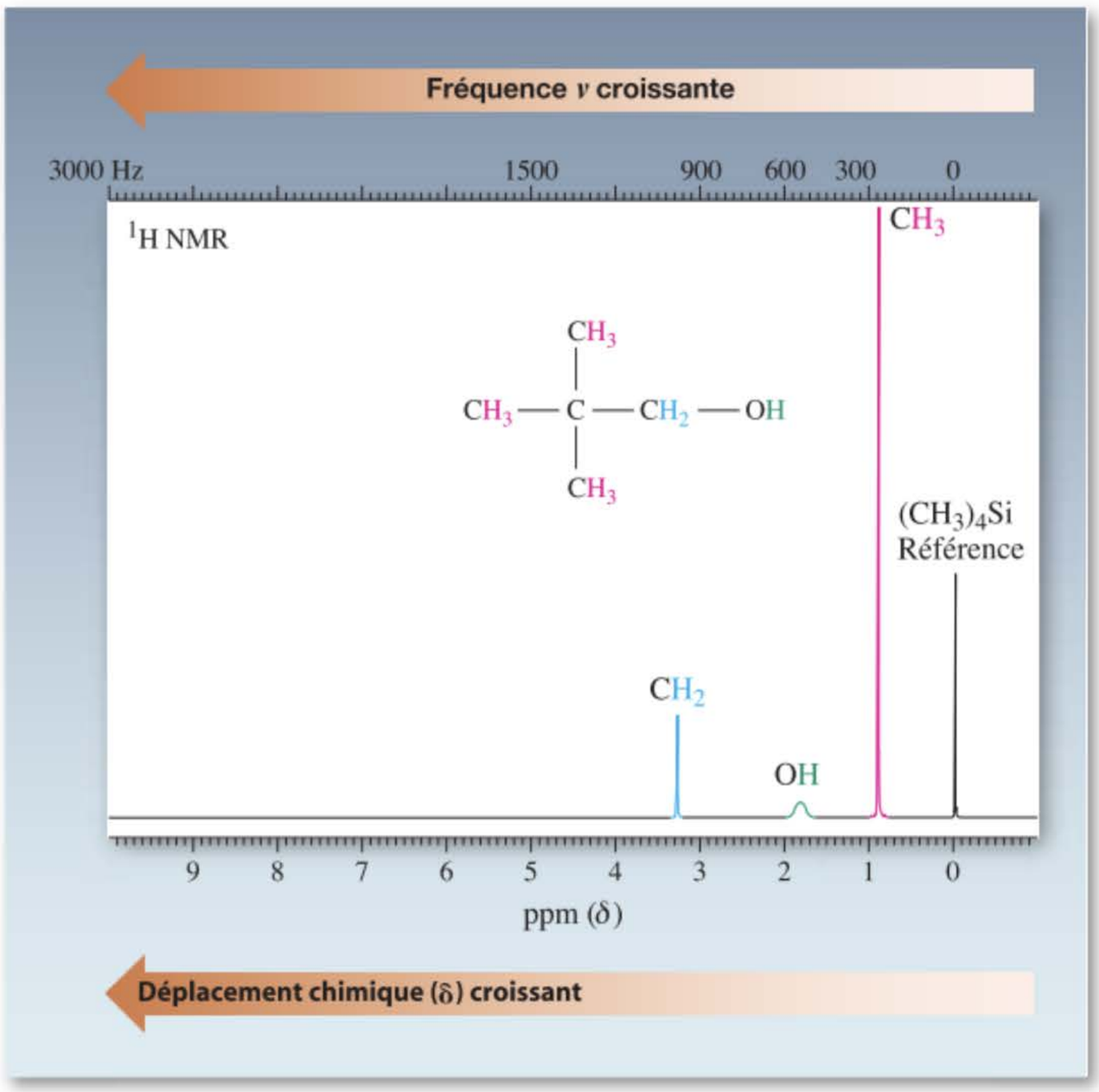


Figure 10-11 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du 2,2-diméthylpropan-1-ol (contenant un peu de tétraméthylsilane comme standard interne) dans $CDCl_3$. On observe la présence de trois pics correspondant aux trois ensembles d'hydrogènes différents. (L'échelle en bas du spectre indique le déplacement chimique δ, c'est-à-dire la distance par rapport au tétraméthylsilane, dont il sera question dans la rubrique suivante.)

par exemple, 2,2-diméthylpropan-1-ol (figure 10.11) sont rapportés comme étant situés à 266, 541 et 978 Hz vers les champs faibles par rapport à $(CH_3)_4Si$.

Le problème avec ces nombres, cependant, est qu'*ils varient selon l'intensité du champ magnétique appliqué.* Comme l'intensité du champ et la fréquence de résonance sont directement proportionnelles, le fait de doubler ou de tripler l'intensité du champ revient à doubler ou tripler la distance (en hertz) des pics observés par rapport à celui de $(CH_3)_4Si$. Pour éviter cette complication et pour pouvoir comparer des spectres présentés dans la littérature à diverses intensités de champ, on a été amené à standardiser la fréquence mesurée en divisant la distance du pic par rapport à celui de $(CH_3)_4Si$ (en hertz) par la fréquence du spectromètre. Cette opération fournit un nombre *indépendant du champ,* le **déplacement chimique δ.**

Le déplacement chimique

$$\delta = \frac{\text{distance du pic par rapport à celui de } (CH_3)_4Si \text{ en hertz}}{\text{fréquence du spectromètre en mégahertz}} \quad \text{ppm}$$

Le déplacement chimique est exprimé en parts par million (ppm), des unités qui, dans le cas de l'hydrogène, présentent habituellement trois chiffres significatifs. Pour $(CH_3)_4Si$, δ est défini comme valant 0,00. Le spectre de RMN du 2,2-diméthylpropan-1-ol de la figure 10.11 peut alors être décrit sous la forme suivante : spectre de RMN du ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0,89 ; 1,80 ; 3,26 ppm.

Exercice 10-3

À l'aide d'un appareil de RMN opérant à 90 MHz, on a pu enregistrer les trois signaux du 2,2-diméthylpropan-1-ol respectivement à 80, 162 et 293 Hz vers les champs faibles par rapport à $(CH_3)_4Si$. Recalculer les valeurs de δ et comparer celles-ci à celles obtenues à 300 MHz.

Les groupes fonctionnels présentent des déplacements chimiques caractéristiques

La raison qui fait de la RMN un outil si remarquable en analyse des structures repose sur le fait que cette technique est capable d'identifier certains types d'hydrogènes dans une molécule. Chaque espèce d'hydrogène donne lieu à un déplacement chimique caractéristique qui dépend de son environnement chimique structural. Les déplacements chimiques typiques d'hydrogènes présents dans des entités

structurales classiques de la chimie organique sont catalogués dans le tableau 10.2. Il est important de bien avoir à l'esprit les fourchettes des déplacements chimiques relatifs aux diverses structures dont il a déjà été question jusqu'ici : les alcanes, les halogénoalcanes, les éthers, les alcools, les aldéhydes et les cétones. D'autres seront examinées en détail dans les chapitres à venir.

Tableau 10-2 Déplacements chimiques typiques des hydrogènes appartenant à des molécules organiques

Type d'hydrogène[a]	Déplacement chimique δ en ppm	
Alkyle primaire, RCH_3	0,8–1,0	Hydrogènes des alcanes et des molécules apparentées
Alkyle secondaire, RCH_2R'	1,2–1,4	
Alkyle tertiaire, R_3CH	1,4–1,7	
Allylique (à côté d'une liaison double), $R_2C{=}C(CH_3)R'$	1,6–1,9	Hydrogènes adjacents à des groupes fonctionnels insaturés
Benzylique (à côté d'un noyau benzénique), $ArCH_2R$	2,2–2,5	
Cétone, $RC(=O)CH_3$	2,1–2,6	
Alcyne, $RC{\equiv}CH$	1,7–3,1	
Chloroalcane, RCH_2Cl	3,6–3,8	Hydrogènes adjacents à des atomes électronégatifs
Bromoalcane, RCH_2Br	3,4–3,6	
Iodoalcane, RCH_2I	3,1–3,3	
Éther, RCH_2OR'	3,3–3,9	
Alcool, RCH_2OH	3,3–4,0	
Alcène terminal, $R_2C{=}CH_2$	4,6–5,0	Hydrogènes alcéniques
Alcène interne, $R_2C{=}CHR'$	5,2–5,7	
Aromatique, ArH	6,0–9,5	
Aldéhyde, $RC(=O)H$	9,5–9,9	
Hydroxyle alcoolique, ROH	0,5–5,0	(variable)
Thiol, RSH	0,5–5,0	(variable)
Amine, RNH_2	0,5–5,0	(variable)

[a] R, R′, sont des groupes alkyle ; Ar, signifie groupe aromatique (et non l'argon).

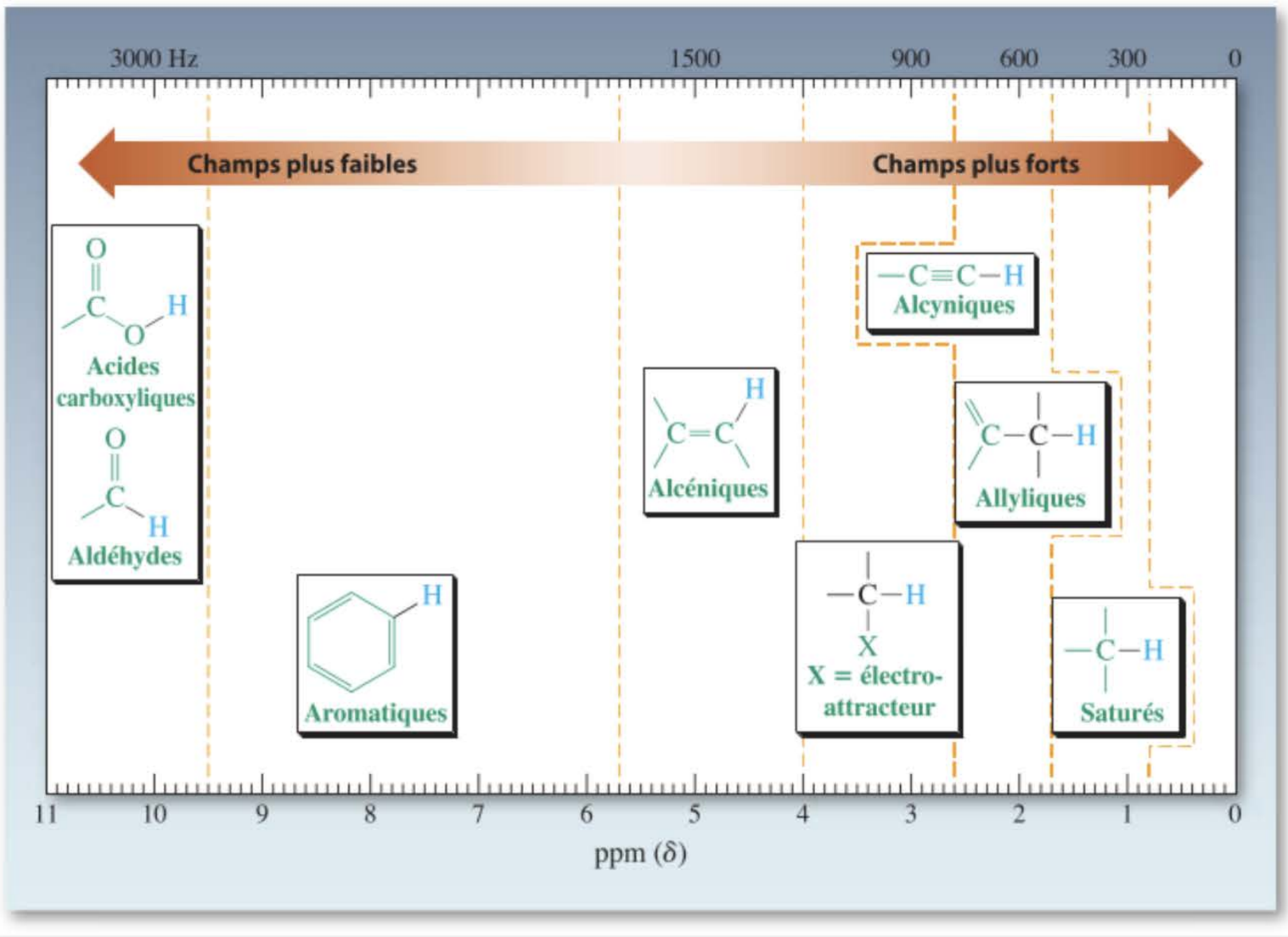


Tableau 10-3 L'effet de déblindage dû aux atomes électronégatifs

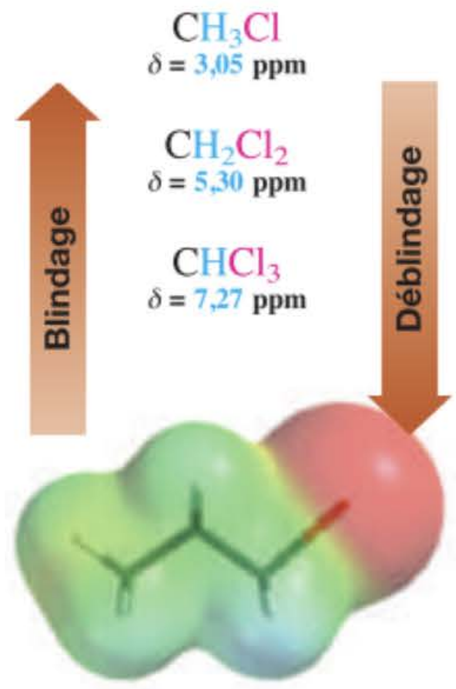
CH_3X	Électronégativité de X (cf. tableau 1-2)	Déplacement chimique δ du groupe CH_3 (en ppm)
CH_3F	4,0	4,26
CH_3OH	3,4	3,40
CH_3Cl	3,2	3,05
CH_3Br	3,0	2,68
CH_3I	2,7	2,16
CH_3H	2,2	0,23

Électronégativité croissante

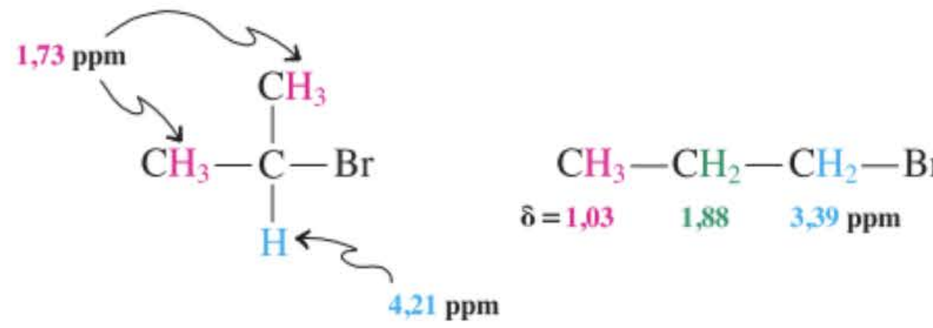
Déplacement chimique croissant

Il est à noter que les absorptions des hydrogènes des alcanes se situent à des champs relativement hauts (δ = 0,8 – 1,7 ppm). Un hydrogène proche d'un groupe ou d'un atome électroattracteur (tel un halogène ou un oxygène) est déplacé vers des champs relativement plus faibles : de tels substituants *déblindent* leurs hydrogènes voisins. Le tableau 10.3 montre à quel point les hétéroatomes adjacents peuvent modifier le déplacement chimique d'un groupe méthyle. Plus l'atome est électronégatif, plus les hydrogènes méthyliques sont déblindés par rapport à ceux du méthane. Lorsque plusieurs substituants de ce type sont présents, on observe que leur effet est cumulatif, comme le montre la série des trois méthanes chlorés présentés dans la marge. L'effet de déblindage dû à la présence de substituants électroattracteurs diminue rapidement lorsque la distance augmente par rapport au carbone portant l'entité électronégative. Cette diminution progressive se voit bien dans le profil de potentiel électrostatique du 1-bromopropane qui apparaît dans la marge de cette page. La zone entourant le carbone porteur du brome est relativement déficiente en électrons (bleue). Lorsqu'on s'éloigne de plus en plus sur la chaîne propyle, on constate que la teinte pâlit et vire tout d'abord au vert, puis au jaune-orange, ce qui signifie que la densité électronique augmente.

Déblindage cumulatif dans les chlorométhanes



1-Bromopropane



Exercice 10-4

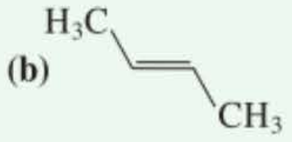
Expliquer les attributions des signaux de RMN du ^1H pour le chlorométhoxyméthane (figure 10.8). (**Indication :** prendre en considération, pour chaque type d'hydrogène, le nombre de voisins électronégatifs.)

Exercice 10-5

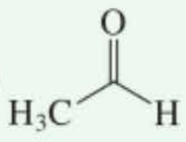
En consultant le tableau 10.2, estimer les valeurs probables des δ relatifs aux composés suivants dans leurs spectres de RMN du ^1H.

(a) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$

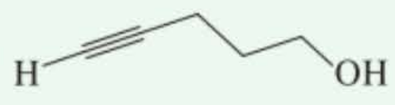
(b)



(c)



(d)





La RMN peut servir à détecter la présence indésirable d'acide acétique dans des bouteilles (non ouvertes) de vieux vin. Ici, le Dr April Weekly et le Prof. Matthew Augustine de l'université de Californie à Davis sont prêts à enregistrer le spectre de RMN d'une bouteille de Bordeaux de 1959. *(Photo avec l'aimable autorisation de N. Schore)*

Comme on le voit dans le tableau 10.2, les hydrogènes appartenant à un groupe hydroxyle, mercapto ou amino absorbent dans une zone étendue de fréquences. Dans les spectres de tels composés, le pic d'absorption du proton attaché à l'hétéroatome est bien souvent relativement large. Cette fluctuation du déplacement chimique est due aux liaisons hydrogène et à des échanges de protons et dépend de la température, de la concentration ainsi que de la présence d'autres espèces enclines à réaliser des liaisons hydrogène, comme par exemple l'eau (humidité). Ceci peut s'expliquer (d'une manière simplifiée) par le fait que les divers degrés de liaisons hydrogène altèrent l'environnement électronique des noyaux d'hydrogène. Lorsqu'on observe de tels élargissements d'un pic d'absorption, le diagnostic est habituellement la présence d'un groupe OH, SH ou NH_2 (NHR) (voir figure 10.11).

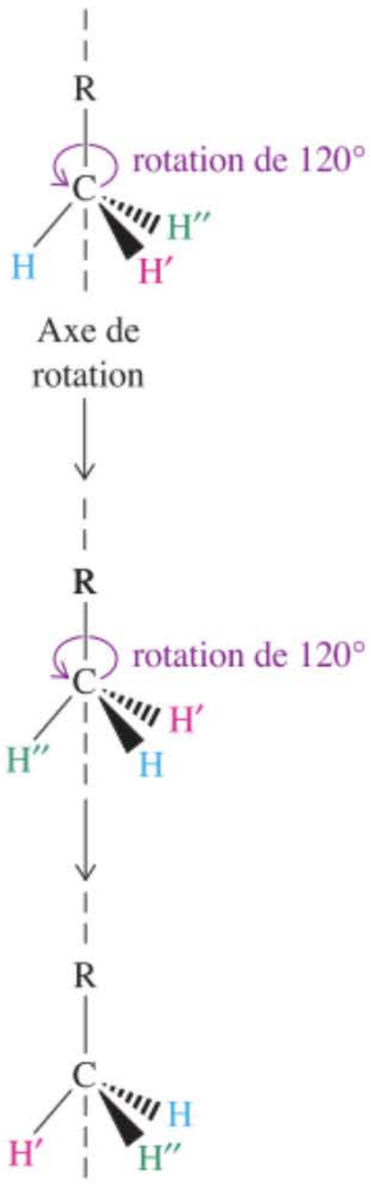


Figure 10-12 Rotation dextrorse d'un groupe méthyle comme test de symétrie.

En résumé, les divers atomes d'hydrogène présents dans une molécule organique peuvent être reconnus par leurs pics de RMN, caractérisés par la valeur de leurs déplacements chimiques δ. Un environnement pauvre en électrons est déblindé et implique des absorptions à bas champ (δ élevé), tandis qu'un environnement riche en électrons aboutit au profil d'absorption opposé (pics blindés ou à hauts champs). Le déplacement chimique δ se mesure en parts par million en divisant la différence entre la résonance observée et celle du standard interne, le tétraméthylsilane, $(CH_3)_4Si$, en hertz, par la fréquence du spectromètre en mégahertz. Les spectres de RMN des groupes OH (alcools), SH (thiols) et NH_2 (amines) présentent des pics élargis caractéristiques avec des valeurs de δ dépendant de la concentration et de l'humidité.

10-5 Tests visant à mettre en évidence l'équivalence chimique

Dans les spectres de RMN présentés jusqu'ici, deux ou plus de deux hydrogènes occupant des positions qui sont chimiquement équivalentes donnent lieu à seulement *une* absorption de RMN. On peut, en général, dire que *des protons chimiquement équivalents présentent le même déplacement chimique.* Nous allons, toutefois, voir qu'il n'est pas toujours aisé d'établir l'équivalence chimique des noyaux. Il nous faudra avoir recours aux types d'opérations de symétrie présentées au chapitre 5 pour nous aider à décider du spectre de RMN auquel on devrait s'attendre pour un composé déterminé.

L'examen de la symétrie d'une molécule aide à établir l'équivalence chimique

Pour établir l'équivalence chimique, il nous faut reconnaître la symétrie d'une molécule et de ses groupes substituants. Comme on le sait, la présence d'un plan-miroir est une forme de symétrie (paragraphe 5.1, figure 5.4). Un autre élément de symétrie est l'équivalence rotationnelle. À titre d'exemple, la figure 10.12 démontre comment deux rotations successives de 120° au niveau d'un groupe méthyle permettent à chaque hydrogène d'occuper la position des deux autres sans causer la moindre modification de la structure. De ce fait, au sein d'un groupe méthyle en rotation rapide, tous les hydrogènes sont équivalents et présenteront le même déplacement chimique. Nous allons voir brièvement qu'il en est effectivement bien ainsi.

L'application des principes de la symétrie rotationnelle ou de la symétrie spéculaire, ou des deux à la fois, permet de déceler les noyaux équivalents dans les autres composés (figure 10.13).

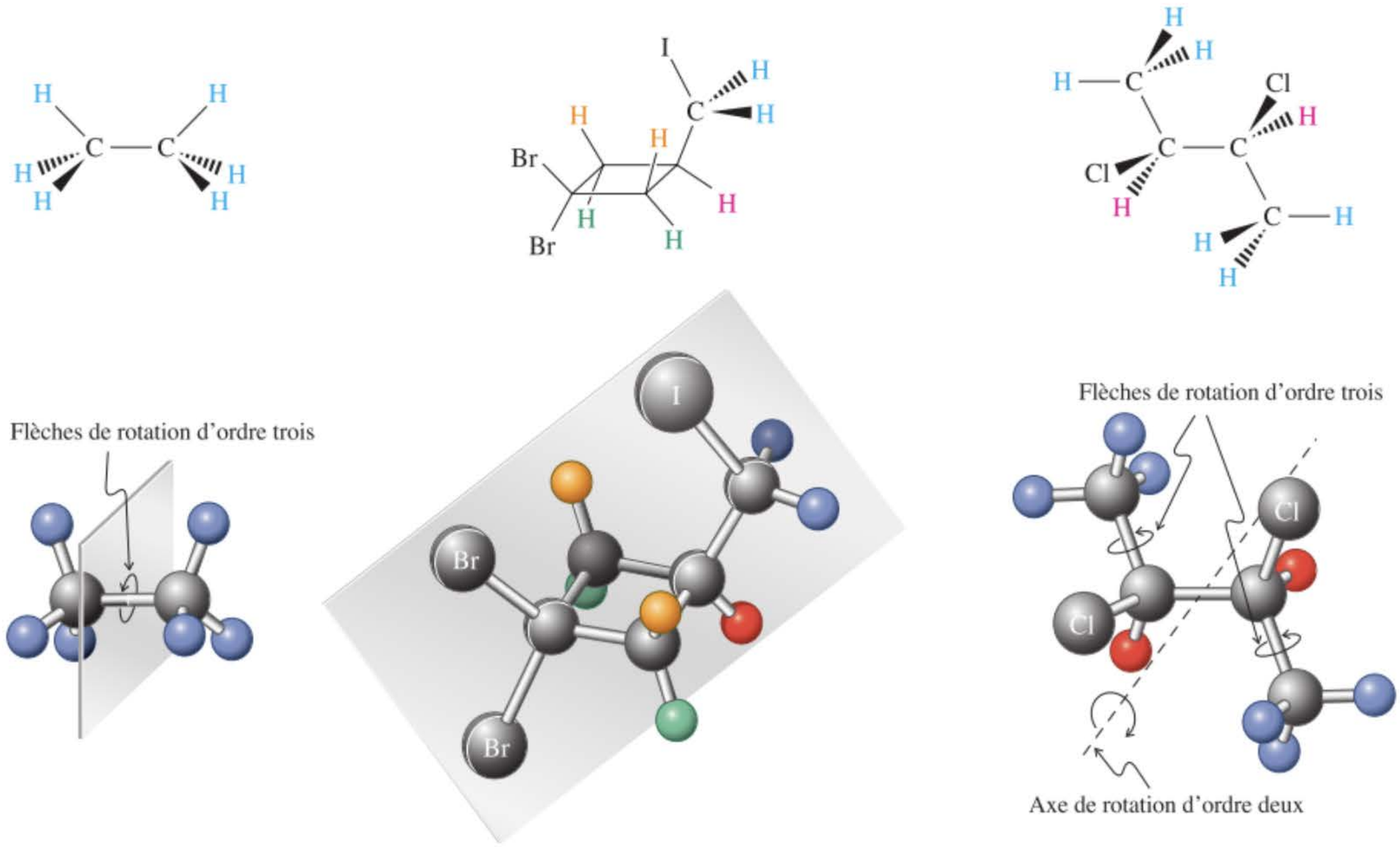


Figure 10-13 La mise en évidence d'une symétrie rotationnelle ou spéculaire dans les molécules organiques permet d'identifier les hydrogènes qui sont équivalents quant à leur déplacement chimique. Les diverses couleurs permettent de faire la distinction entre les noyaux donnant lieu à des absorptions séparées, c'est-à-dire caractérisés par des déplacements chimiques différents.

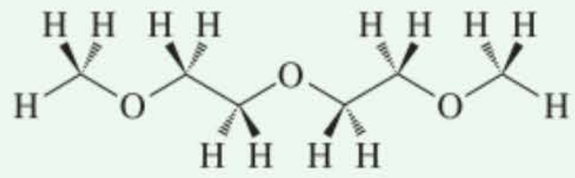
Exercice 10-6

Mise en pratique des concepts : comment établir la présence d'hydrogènes équivalents

À combien d'absorptions de RMN du ^1H devrait-on s'attendre dans le cas de $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$?

Stratégie

La meilleure façon d'y voir clair est de construire un modèle ou d'écrire la structure de manière détaillée, avec tous les hydrogènes à leur place.

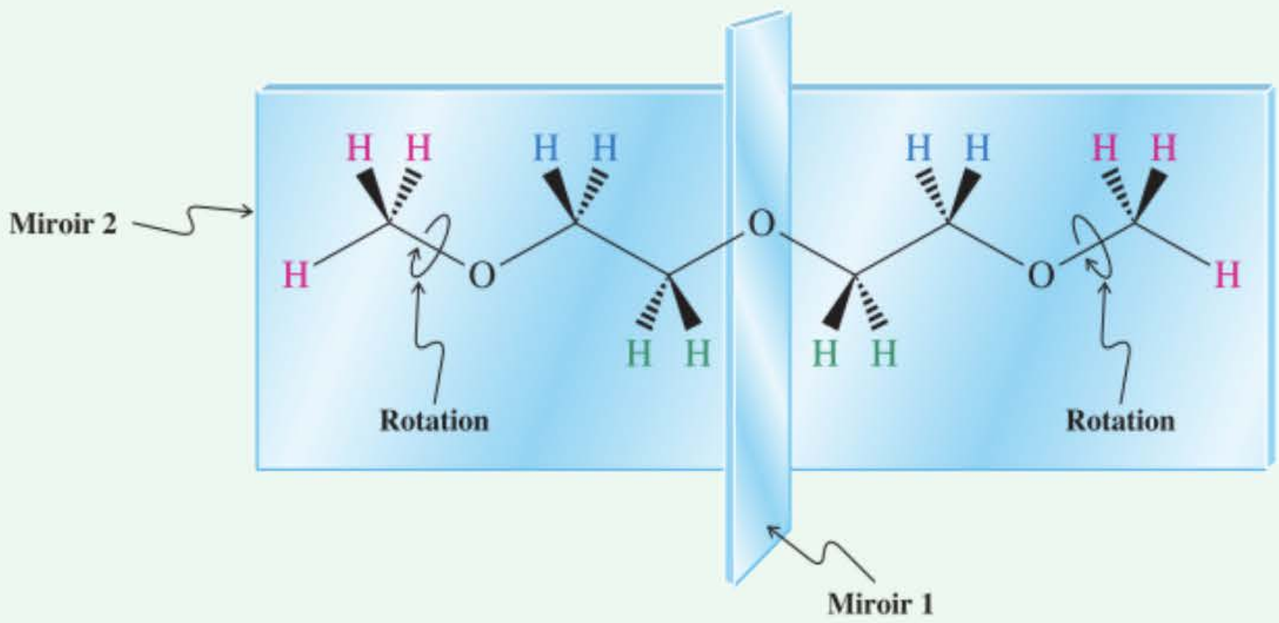


Il faut ensuite rechercher tous les plans de réflexion ou autres axes de rotation éventuels qui pourraient rendre équivalents certains groupes d'hydrogènes.

Solution

- Dans le cas de notre molécule, on peut y reconnaître un miroir plan vertical (miroir 1) qui passe au travers de l'oxygène central et qui est perpendiculaire au plan général de ladite molécule.
- De ce fait, la moitié gauche de celle-ci est identique à sa moitié droite.
- Mais il existe un deuxième miroir plan (miroir 2), lequel coïncide avec le plan moléculaire, et celui-ci rend les hydrogènes portés par les coins équivalents à leurs pendants à l'extrémité des tirets.
- Enfin, les hydrogènes des méthyles sont équivalents en raison de la *rotation*.
- Par contre, aucune opération de symétrie n'est capable de rendre un méthylène équivalent à son voisin, de même que, manifestement les groupes méthyle sont distincts des méthylènes.

On doit donc s'attendre à ce qu'une telle molécule fournisse trois signaux en RMN du ^1H.



Exercice 10-7

Essayez par vous-même

À combien d'absorptions de RMN du ^1H devrait-on s'attendre dans le cas de (**a**) le 2,2,3,3-tétraméthylbutane ; (**b**) l'oxacyclopropane ?

L'interconversion conformationnelle peut se traduire par une équivalence dans l'échelle de temps de la RMN

Examinons d'un peu plus près deux autres exemples, à savoir le chloroéthane et le cyclohexane. La première molécule devrait présenter deux pics de RMN en raison de l'existence de deux groupes d'hydrogènes équivalents, la seconde possède douze noyaux d'hydrogènes chimiquement équivalents et on s'attend à ce qu'elle ne présente qu'une seule absorption. Cependant, ces attentes sont-elles réellement justifiées ? Considérons les conformations possibles de ces deux molécules (figure 10.14).

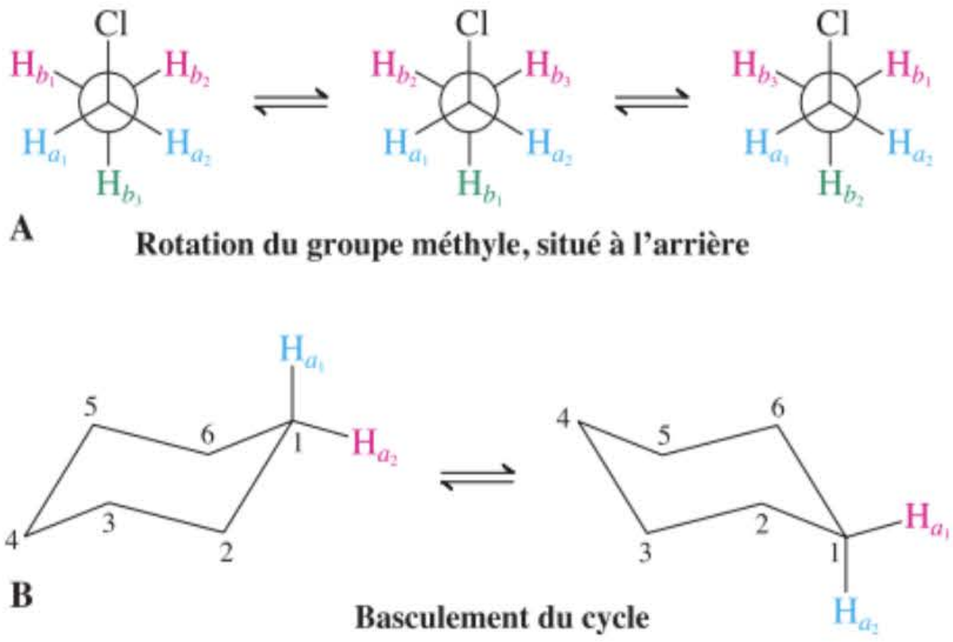
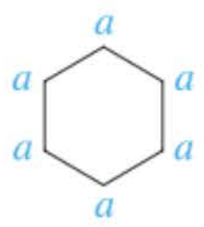


Figure 10-14 (A) Projections de Newman du chloroéthane. H_{b3} est situé en *anti* par rapport au chlore et n'est pas de ce fait, dans le même environnement que H_{b1} et H_{b2} qui sont *gauches* par rapport au même chlore. Cependant, la rotation rapide nivelle tous les hydrogènes du groupe méthyle sur l'échelle de temps de la RMN. (B) Dans n'importe quelle conformation donnée du cyclohexane, les hydrogènes axiaux sont différents de leurs pendants équatoriaux. Cependant, le basculement conformationnel est rapide dans l'échelle de temps de la RMN, de sorte que seul un signal moyen est observé. Les couleurs servent ici à faire la distinction entre les environnements et donc à indiquer les déplacements chimiques spécifiques.

CH_3CH_2Cl
b a



En ce qui concerne le chloroéthane, la conformation la plus stable est l'arrangement décalé, dans lequel un des hydrogènes du groupe méthyle (H_{b3}) est situé en *anti* par rapport à l'atome de chlore (figure 10-14, première projection de Newman). On devrait s'attendre à ce que ce noyau particulier présente un déplacement chimique différent de celui des deux hydrogènes *gauches* (H_{b1} et H_{b2}). En fait, cependant, le spectromètre de RMN est incapable de déceler cette différence, parce que la rotation rapide du groupe méthyle a pour effet de niveler les signaux des H_b. On dit que cette rotation est «rapide dans l'échelle de temps de la RMN». L'absorption résultante apparaît à une valeur de δ qui est la moyenne de celle des deux signaux attendus pour H_b.

En théorie, il devrait être possible de ralentir le processus rotationnel existant dans la molécule de chloroéthane en refroidissant l'échantillon. Dans cet exemple particulier, ceci est très difficile à réaliser sur le plan technique, parce que les barrières d'activation correspondant à ces rotations sont de l'ordre de seulement quelques kJ mol^{-1}. Pour «engourdir» le processus rotationnel, il nous faudrait refroidir l'échantillon à une température ($\sim -180°C$) à laquelle la plupart des solvants cristalliseraient, auquel cas la spectroscopie de RMN ordinaire ne serait plus possible.

Un effet semblable prévaut dans le cas de la molécule de cyclohexane. Ici, l'isomérisation conformationnelle rapide convertit l'ensemble des hydrogènes axiaux en hydrogènes équatoriaux et vice versa (figure 10.14B); de ce fait, à la température ambiante, le spectre de RMN présente seulement une ligne étroite à $\delta = 1{,}36$ ppm. Néanmoins, contrastant avec celui du chloroéthane, le processus conformationnel est ici suffisamment lent à $-90°C$ pour que, à la place d'une absorption unique, on en observe deux: une absorption, correspondant aux six hydrogènes axiaux à $\delta = 1{,}12$ ppm; l'autre, pour les six hydrogènes équatoriaux à $\delta = 1{,}60$ ppm. L'isomérisation conformationnelle du cyclohexane est bloquée à cette température dans l'échelle de temps de la RMN, parce que la barrière d'activation pour réaliser le basculement du cycle est beaucoup plus élevée ($E_a = 45{,}2$ kJ mol^{-1}, paragraphe 4.3) que la barrière permettant la rotation dans le chloroéthane.

En général, la durée de vie d'une espèce intervenant dans un tel équilibre doit être de l'ordre de environ une seconde pour permettre d'observer sa bonne résolution en RMN. Si cette période diminue notoirement, on obtient un spectre *fusionné*. De tels phénomènes de RMN, dépendant du temps et de la température sont en fait mis à profit par les chimistes pour estimer les paramètres d'activation des processus chimiques (paragraphe 2.1). En guise d'analogie, vous pouvez assimiler la notion d'échelle de temps en RMN au phénomène de la vision. Si vous imaginez que vos yeux constituent un «spectromètre», vous ne pourrez obtenir une bonne «résolution» des évènements que si ceux-ci se déroulent en dessous d'une certaine vitesse. Essayez de retourner continuellement votre main devant vous, de manière à ce que vos yeux en voient successivement la paume et le dos. Au rythme d'un retournement par seconde, votre vue est précise. Essayez à présent au rythme de cinq fois par seconde: votre main apparaîtra comme un mélange paume/dos dans un flou moyen.

Exercice 10-8

À combien de signaux doit-on s'attendre pour le spectre de RMN du ^1H du bromocyclohexane? (**Attention:** Même en prenant en considération le basculement rapide du cycle, les hydrogènes situés en cis par rapport au brome deviennent-ils vraiment équivalents à ceux qui sont situés en trans? Construire un modèle!)

Exercice 10-9

Mise en pratique des concepts : spectres de RMN du ^{1}H de deux stéréo-isomères

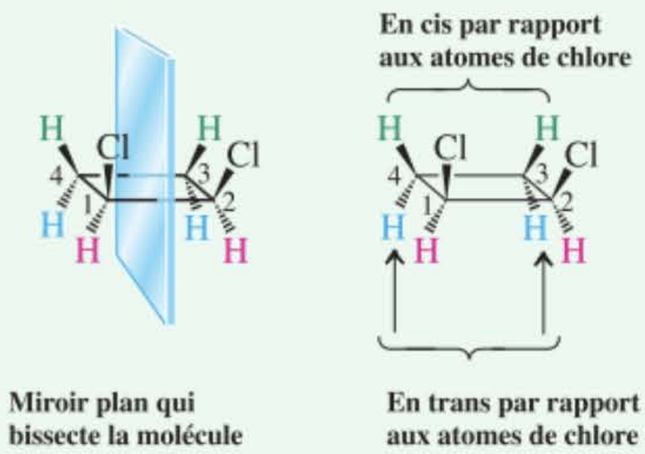
À combien de signaux doit-on s'attendre pour les spectres de RMN du ^{1}H des *cis*- et *trans*-1,2-dichlorocyclobutanes ?

Stratégie

Comme cela prévaut toujours dans les problèmes stéréochimiques, il est utile de construire des modèles moléculaires. Dessiner ces deux molécules en précisant clairement leur stéréochimie à l'aide de tirets et de coins. Puis rechercher les éléments de symétrie : miroirs de réflexion et axes de rotation.

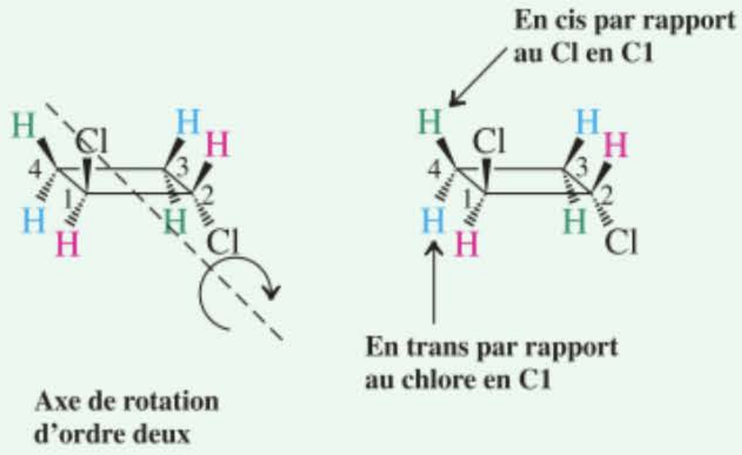
Solution

• En examinant l'isomère cis, on constate que la molécule possède un plan de symétrie qui bissecte les liaisons C1–C2 et C3–C4, la moitié gauche (comme on le voit dans la première structure ci-après) étant l'image spéculaire de la moitié droite, ce qui fait qu'il s'agit d'un stéréo-isomère méso (paragraphe 5.6). Ceci rend les paires correspondantes d'hydrogènes équivalentes (ce qui est indiqué en couleurs). On remarquera que les hydrogènes en vert, qui sont en cis par rapport aux substituants chlore, ne sont pas équivalents aux hydrogènes en bleu, lesquels sont en trans par rapport aux chlores (voir aussi l'exercice 10.8). De ce fait, le spectre de RMN du ^{1}H de cet isomère devrait laisser entrevoir trois signaux.



cis-1,2-Dichlorocyclobutane

• Quant à l'isomère trans, il ne possède pas de plan de symétrie, ce qui rend la molécule chirale (paragraphe 5.6), encore qu'il s'y présente un axe de rotation. La molécule comprend à nouveau trois paires d'hydrogènes équivalents (présentés en couleurs), mais à présent répartis différemment en C3 et C4 : au contraire de l'isomère cis, les hydrogènes de même couleur sont en relation trans. Les hydrogènes en vert sont particuliers, car ils sont positionnés en cis par rapport à l'atome de chlore qui leur est le plus proche, et en trans par rapport au chlore le plus éloigné. Par contre, les hydrogènes en bleu sont en trans par rapport au chlore le plus proche et en cis par rapport à l'autre. Dès lors, ce composé-ci donnera, lui aussi, trois signaux mais, étant donné que c'est un stéréo-isomère de la molécule cis, les déplacements chimiques seront différents. D'autre part, son image spéculaire sera identique quant à ses propriétés spectrales en RMN (paragraphe 5.2).



trans-1,2-Dichlorocyclobutane

Exercice 10-10

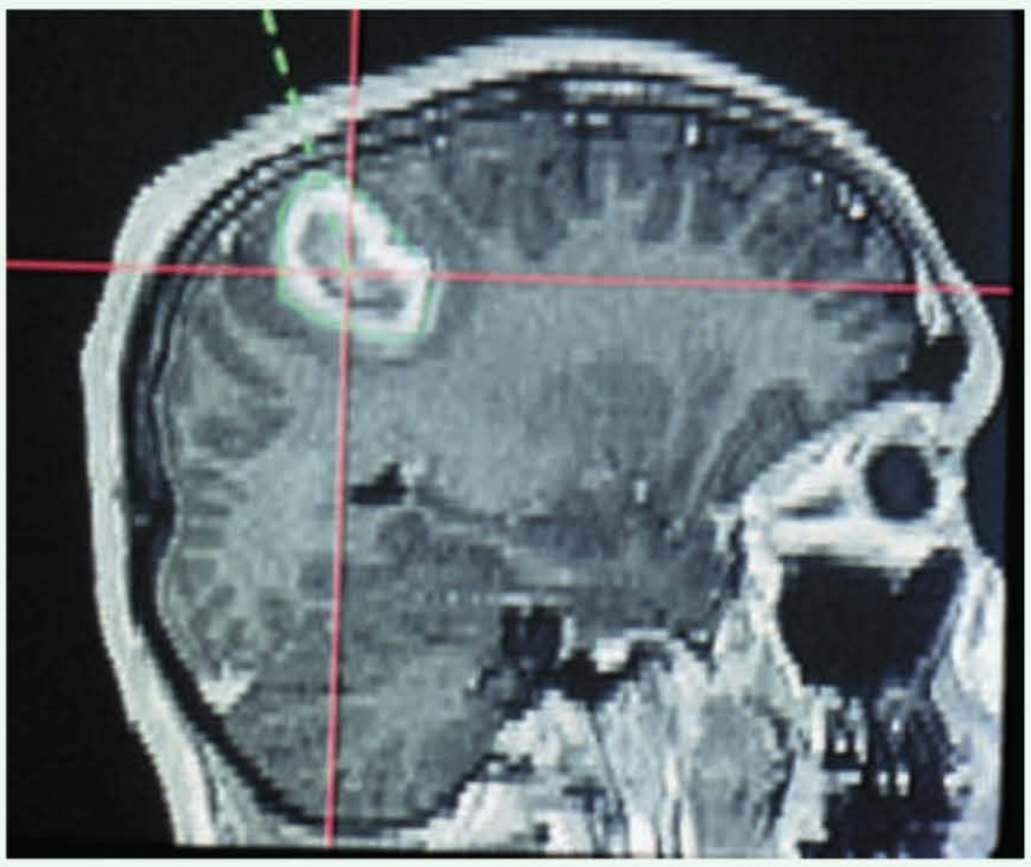
Essayez par vous-même

Retournez au paragraphe 5.5 : à combien de signaux devrait-on s'attendre pour les spectres de RMN du ^{1}H des deux diastéréo-isomères du 2-bromo-3-chlorobutane ? (**Attention :** y a-t-il une quelconque symétrie dans ces molécules ?)

ENCADRÉ 10-2

L'imagerie médicale par résonance magnétique

Après l'introduction, à la fin des années 1960, de la spectroscopie RMN dans les laboratoires de chimie organique, il n'a pas fallu attendre longtemps pour que les physiciens et les chimistes se demandent si une telle technique pouvait apporter une aide dans les diagnostics médicaux. En particulier, si un spectre est considéré comme étant une sorte d'image d'une molécule, pourquoi ne pourrait-il pas l'être de coupes dans un corps humain (ou animal) ? La réponse émergea, dès le début des années 1970 ainsi qu'au cours de la décennie qui suivit : ce qui fut retenu, ce n'est pas tant l'information qu'apportent les déplacements chimiques, l'intégration ou le couplage spin-spin mais plutôt un phénomène différent appelé *temps de relaxation des protons*. Ainsi, la vitesse à laquelle un hydrogène qui a été amené à subir un basculement de spin de α en β, se relaxe, c'est-à-dire revient à son état α n'est pas constante mais dépend de l'environnement. Les temps de relaxation se situent dans une fourchette allant des millisecondes à des secondes et modifient l'aspect des signaux correspondants. Dans un organisme, les hydrogènes de l'eau qui solvate les biomolécules ont la propriété de se relaxer plus vite que les hydrogènes de l'eau libre. En outre, il y a de légères différences qui dépendent de la nature du tissu ou de la structure à laquelle l'eau est fixée. Par exemple, l'eau présente dans certaines tumeurs cancéreuses accuse un temps de relaxation plus court que celui relatif aux cellules saines. Ces différences peuvent être mises à profit pour visualiser l'intérieur du corps humain par *imagerie par résonance magnétique ou IRM*. Dans cette application, le corps tout entier du patient est placé entre les pôles d'un puissant électroaimant et divers spectres de RMN du proton sont enregistrés et computérisés de manière à fournir une série de coupes présentant le profil de l'intensité des signaux. Celles-ci sont ensuite combinées, ce qui donne une image tridimensionnelle de la densité des protons au sein des tissus, comme on le montre ici à gauche.



Coupe cérébrale obtenue par IRM, laissant entrevoir une tumeur. Cette image a permis d'opérer le cerveau à l'aide d'un laser, par chirurgie assistée par ordinateur. La ligne verte enpointillé indique le point d'attaque pour la trépanation. La face du patient se situe du côté droit. De nombreuses coupes de ce type peuvent être computérisées de manière à restituer une image tridimensionnelle de la tumeur, image qui permet au chirurgien de couper et de détruire la tumeur maligne avec une précision extrême.



Balayage du corps humain en IRM.

Étant donné que la majeure partie de ces signaux est due à l'eau, tout écart par rapport à la normale de ces images de densité aqueuse peut être décelé et mis à profit à des fins de diagnostic. Des améliorations au cours de ces dernières années ont permis de raccourcir le temps requis pour pratiquer un tel examen de quelques minutes à quelques secondes, ce qui donne la possibilité d'observer en direct la circulation du sang, la sécrétion du rein, les anomalies chimiques, pancréatiques, cardiaques et bien d'autres phénomènes d'intérêt médical. L'IRM est particulièrement utile lorsqu'il s'agit de détecter des anomalies qui ne sont pas facilement détectables par les tomographies* computérisées (CT scans) ni par les radiographies conventionnelles aux rayons X. Cette technique est en outre *non invasive*, ne nécessitant pas de radiations ionisantes ni l'injection de substances radioactives pour visualiser ce qui est examiné, comme c'est le cas avec les autres méthodes d'imagerie. Le prix Nobel de médecine a été attribué en 2003, pour la découverte des pouvoirs de l'IRM, au Professeur Paul C. Lauterbur (1929-2007) de l'université de l'Illinois à Urbana-Champaign et au Professeur Sir Peter Mansfield (né en 1933) de l'université de Nottingham au Royaume-Uni.

* La tomographie est un procédé d'imagerie qui permet d'obtenir une vue d'un plan précis de coupe d'organe.

En résumé, les éléments de symétrie, et tout particulièrement les images spéculaires et les processus rotationnels, aident à établir l'équivalence ou la non-équivalence du déplacement chimique des hydrogènes appartenant à une molécule organique. Les structures qui subissent des modifications conformationnelles qui sont rapides dans l'échelle de temps de la RMN ne donnent lieu qu'à des spectres dont les signaux sont nivelés à la température ordinaire. Dans certains cas, ces processus peuvent être «engourdis» à basse température, ce qui permet d'observer les absorptions distinctes des hydrogènes non équivalents.

10-6 L'intégration

Jusqu'ici, nous ne nous sommes préoccupés que de la *position* des pics de RMN. Nous allons voir dans ce paragraphe qu'une autre caractéristique intéressante de la spectroscopie de RMN est qu'il est possible de mesurer l'*intensité* intégrée relative d'un signal, laquelle est proportionnelle au nombre relatif de noyaux qui sont responsables de ladite absorption.

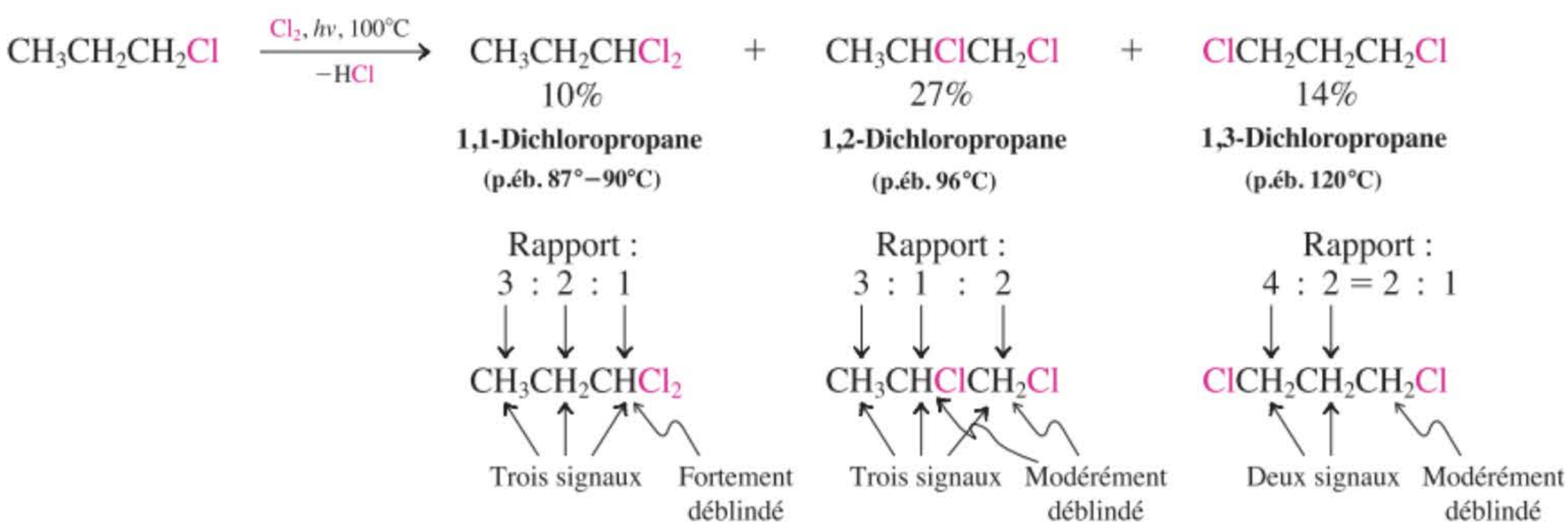
L'intégration révèle le nombre relatif des hydrogènes enregistrés dans un pic de RMN

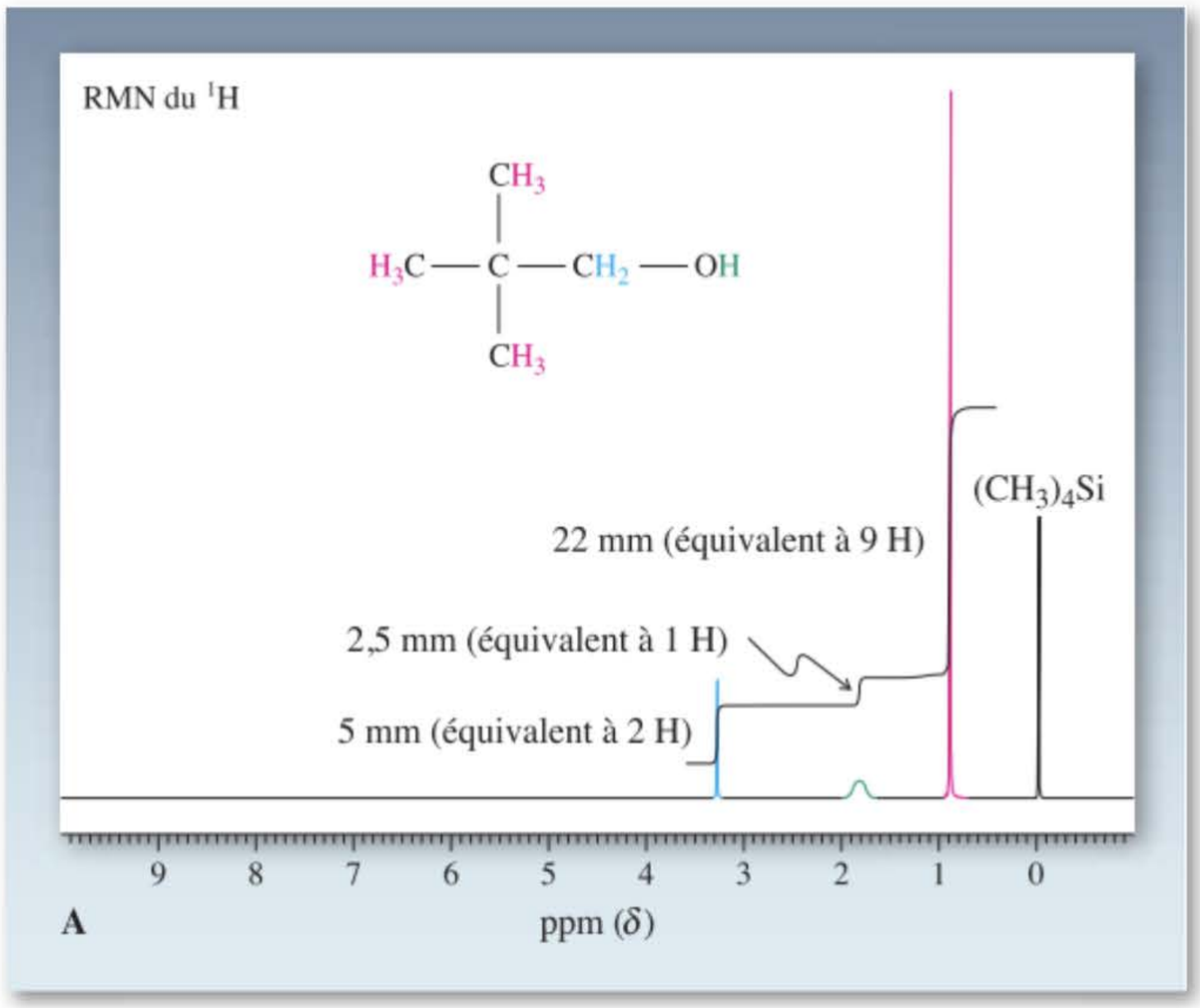
Au plus il y a des hydrogènes d'un type donné dans une molécule, au plus l'absorption RMN qui y correspond sera intense par rapport aux autres signaux. En mesurant l'aire sous un pic («l'aire intégrée») et en la comparant avec les aires des pics correspondant aux autres signaux, il est possible d'estimer quantitativement les rapports des noyaux. Ainsi, dans le spectre du 2,2-diméthylpropan-1-ol (figure 10.15A), on observe trois signaux, avec des aires variant selon le rapport 9:2:1.

Pour simplifier cette mesure, le spectromètre est muni d'un dispositif électronique qui permet l'**intégration.** Lorsqu'on pousse sur un bouton, l'instrument se commute sur la *modalité intégratrice,* qui permet de réaliser un nouveau balayage du spectre en enregistrant avec précision le rapport des intensités des absorptions observées. Cette intégration du spectre est tracée comme suit: chaque fois qu'on atteint un point du balayage auquel le mode normal d'enregistrement tracerait un pic, la plume de l'enregistreur (en modalité intégratrice) se déplace verticalement vers le haut à une distance qui est proportionnelle à l'aire du pic. Puis, elle se déplace à nouveau horizontalement jusqu'à ce qu'on atteigne le pic suivant et ainsi de suite. À l'aide d'une règle, on mesure alors la distance de décalage de la ligne horizontale au niveau de chaque pic. *Les grandeurs relatives de ces décalages fournissent le* ***rapport*** *des hydrogènes donnant lieu aux divers signaux.* La figure 10.15 montre les spectres de RMN du ^1H relatifs au 2,2-diméthylpropan-1-ol et au 1,2-diméthoxyéthane, avec leurs tracés d'intégration. Bon nombre d'instruments fonctionnant à des champs plus forts sont également pourvus d'un affichage automatique digital de l'intensité intégrée des pics. Dès lors, dans les spectres qui suivront, ces valeurs seront toujours présentées au-dessus des signaux correspondants.

Les déplacements chimiques ainsi que l'intégration des pics permettent d'établir la structure d'une molécule

Considérons, par exemple, les trois produits obtenus lors de la monochloration du 1-chloropropane, $CH_3CH_2CH_2Cl$. Tous trois répondent à la même formule moléculaire $C_3H_6Cl_2$ et présentent des propriétés physiques très semblables (telles que les points d'ébullition):





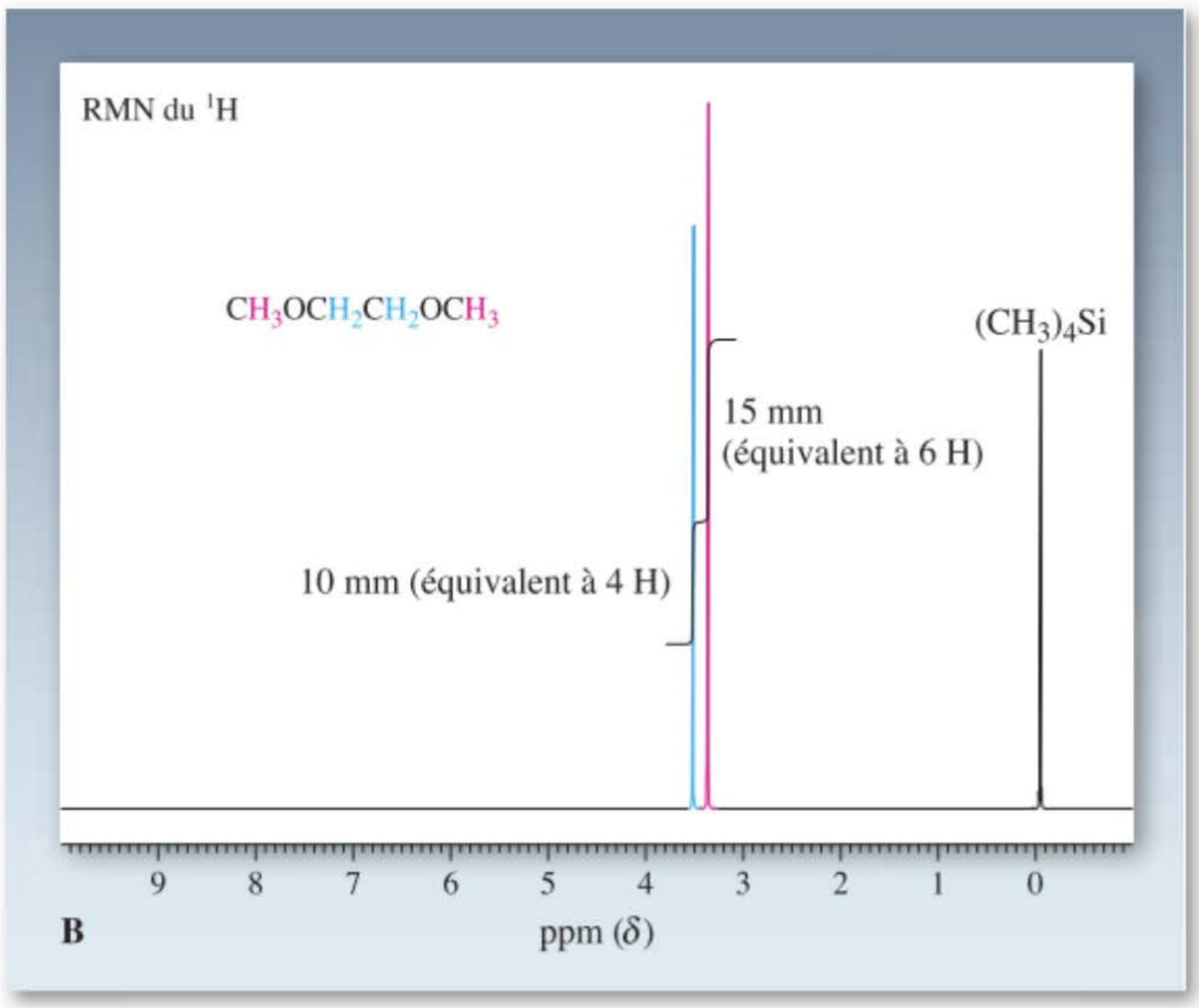


Figure 10-15 Spectres intégrés de RMN du ^{1}H à 300 MHz (A) du 2,2-diméthylpropan-1-ol et (B) du 1,2-diméthoxyéthane, dans $CDCl_3$ contenant du $(CH_3)_4Si$. Dans l'exemple A, les surfaces intégrées mesurées à l'aide d'une règle défilent selon la séquence 5:2,5:22 (mm). (Il est à noter que l'intégrateur transforme des unités de surface en unités de distance.) En divisant ces nombres par le plus petit d'entre eux, on obtient le rapport normalisé des pics, à savoir 2:1:9. Il faut remarquer que l'intégration ne donne que les *rapports*, et non les valeurs absolues des nombres d'hydrogènes présents dans la molécule. Ainsi, dans l'exemple B, le rapport intégré des pics est 3:2, alors que le composé contient des hydrogènes dans le rapport 6:4.

La spectroscopie de RMN permet de distinguer nettement les trois isomères. Le 1,1-dichloropropane contient trois types d'hydrogènes non équivalents, donnant lieu à trois signaux RMN dans le rapport 3:2:1. L'hydrogène solitaire absorbe à un champ relativement bas (δ = 5,93 ppm) en raison de l'effet cumulatif de déblindage provoqué par les deux atomes d'halogène, tandis que les autres hydrogènes absorbent à des champs relativement élevés (δ = 1,01 et 2,34 ppm).

Le 1,2-dichloropropane présente également trois ensembles de signaux associés aux groupes CH_3, CH_2 et CH (voir aussi encadré 10.3). Par contre, ici, leurs déplacements chimiques sont tout à fait différents. Le CH_2 et le CH portent chacun un atome d'halogène et, dès lors, donneront lieu à un signal à des champs relativement bas (δ = 3,68 ppm pour le CH_2 et δ = 4,17 ppm pour le CH). Il n'y a, dans la zone des champs plus forts, qu'un seul signal (δ = 1,70 ppm): l'intégration révèle qu'il représente trois hydrogènes, c'est-à-dire qu'il est dû au groupe méthyle.

Enfin, le 1,3-dichloropropane montre seulement deux pics (δ = 3,71 et 2,25 ppm) dans un rapport relatif de 2:1, manifestement distinct des deux autres isomères. Ainsi, grâce à cette technique, il est possible d'établir aisément, par une simple mesure, les structures des trois produits.

Exercice 10-11

La chloration du chlorocyclopropane donne naissance à trois produits dont la formule moléculaire est $C_3H_4Cl_2$. Représenter leurs structures et expliquer comment on les différencierait par RMN du ^1H. (**Indication :** examiner les éléments de symétrie. Penser à l'effet de déblindage occasionné par le chlore. Se servir de l'intégration.)

En résumé, l'enregistrement des spectres de RMN en modalité intégratrice révèle les surfaces relatives des différents pics qui, à leur tour, sont équivalentes au nombre relatif des hydrogènes responsables de ces absorptions. Cette technique, conjointement avec les valeurs des déplacements chimiques, constitue une aide précieuse dans l'élucidation des structures. Elle permet, par exemple, d'identifier des composés isomères.

10-7 Couplage spin–spin : l'interaction des hydrogènes voisins non équivalents

Les spectres de RMN à haute résolution présentés jusqu'ici laissaient entrevoir des profils de lignes plutôt simples : on y trouve des pics effilés uniques, encore appelés des **singulets.** Les composés donnant lieu à ce type de spectre ont une caractéristique en commun : les hydrogènes non équivalents y sont toujours séparés par au moins un atome de carbone ou d'oxygène. Ces exemples avaient été judicieusement choisis parce que la présence de noyaux d'hydrogène voisins amène une complication dans le spectre : cette complication est appelée **scission spin–spin** ou **couplage spin–spin.**

On peut voir dans la figure 10.16 que le spectre de RMN du 1,1-dichloro-2,2-diéthoxyéthane présente quatre absorptions, caractéristiques de quatre ensembles d'hydrogènes (H_a–H_d). Au lieu d'apparaître sous forme de pics simples, les absorptions RMN se présentent sous forme de motifs plus complexes qu'on appelle des **multiplets :** deux motifs à deux pics (ou **doublets,** bleu et vert), une absorption à quatre pics (**quadruplet,** noir), ainsi qu'une résonance à trois pics (**triplet,** rouge). Ces multiplets sont dus au nombre et aux types d'atomes d'hydrogène qui sont directement voisins du(des) noyau(x) donnant lieu à l'absorption.

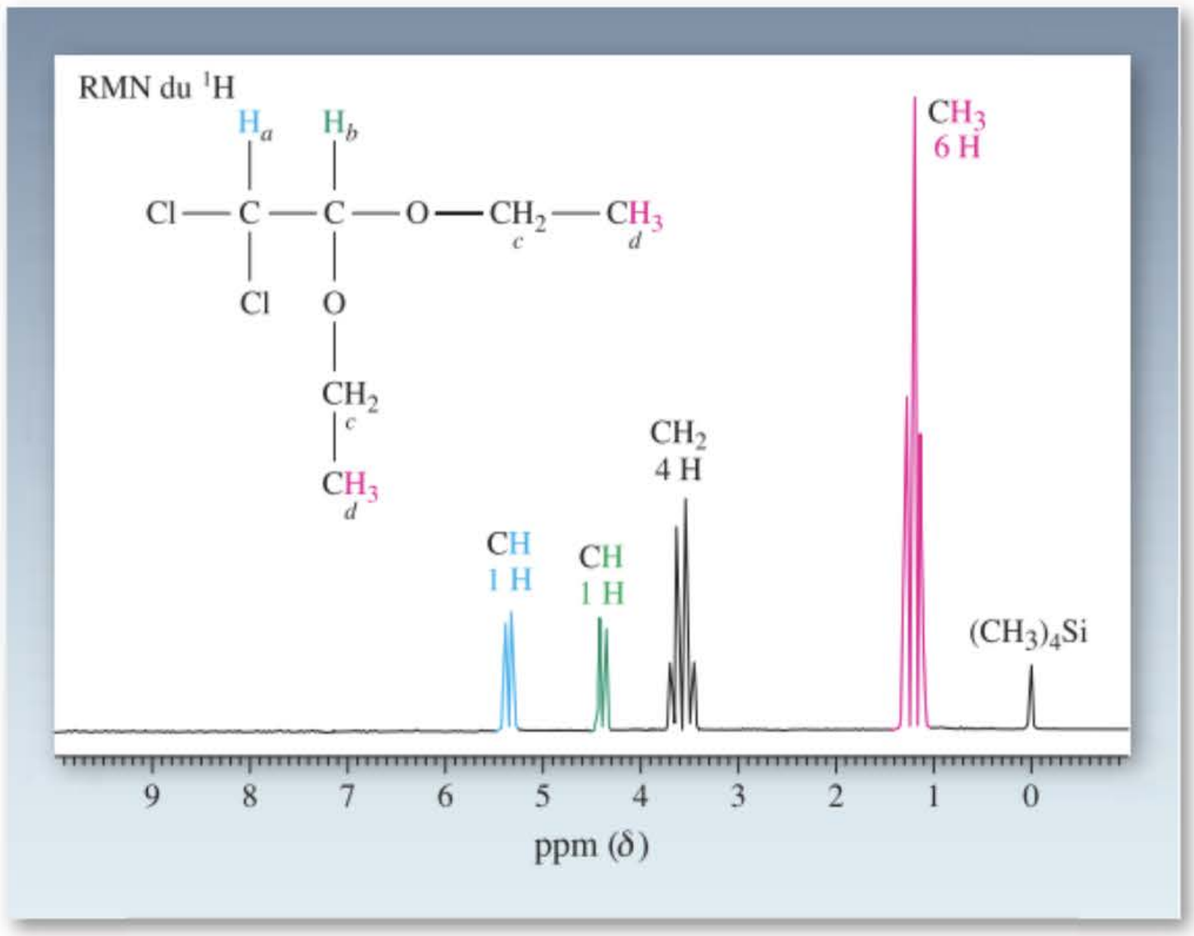


Figure 10-16 Couplage spin–spin dans le spectre à 90 MHz du 1,1-dichloro-2,2-diéthoxyéthane dans CCl_4. Les motifs fragmentés comprennent deux doublets, un triplet ainsi qu'un quadruplet pour les quatre types de protons. Ces multiplets sont le reflet de l'influence des hydrogènes adjacents. *Remarque* : les attributions relatives de H_a et H_b ne sont pas évidentes (voir tableau 10.3) et résultent en fait de l'examen d'autres données expérimentales.

Conjointement avec les autres caractéristiques de la RMN (déplacements chimiques, intégration), le couplage spin–spin nous aide très souvent à établir complètement la structure d'un composé inconnu. Comment peut-on concevoir tout ceci ?

Un hydrogène voisin fragmente le signal d'un noyau résonnant en un doublet

Considérons tout d'abord les deux doublets, dont l'intégration relative vaut chaque fois 1, qui sont attribués aux deux hydrogènes solitaires H_a et H_b. La scission de ces pics s'explique par le comportement des noyaux dans un champ magnétique extérieur : ils ressemblent à de minuscules aimants alignés parallèlement (α) ou antiparallèlement (β) au champ. La différence d'énergie entre ces deux états est infime (voir paragraphe 10.3), de sorte qu'à la température ordinaire leurs populations sont quasiment égales. Dans le cas envisagé ici, cela signifie, au fond, qu'il existe deux types magnétiques de H_a : environ la moitié se trouvent à proximité de H_b dans des configurations α, l'autre moitié ayant des voisins H_b dans des états β. Inversement, les H_b ont deux types de H_a voisins, la moitié de ceux-ci étant dans l'état α, l'autre moitié dans l'état β. Quelles sont les conséquences de cette situation sur l'aspect du spectre de RMN ?

Les protons de type H_a, qui ont pour voisin un H_b aligné *parallèlement* au champ, se trouvent exposés non seulement au champ extérieur H_0, mais également à une contribution supplémentaire, locale, jouant un rôle renforçateur provenant du spin α de H_b. Pour permettre la résonance de ce type de H_a, une intensité moindre du champ est requise par rapport à celle à laquelle on devrait s'attendre pour un H_a n'ayant pas de voisin perturbateur. On observe effectivement un pic à un champ plus faible que celui auquel on s'attendrait (figure 10.17A). Quoi qu'il en soit, cette absorption n'est due qu'à la moitié des protons H_a. L'autre moitié a pour voisins des H_b dans leur état β. Comme un H_b dans son état β est aligné *antiparallèlement* au champ extérieur, l'intensité du champ local existant autour de H_a est, dans le cas présent, *diminuée*. Pour permettre la résonance, le champ extérieur H_0 doit être augmenté ; on observe un déplacement vers les champs forts (figure 10.17B). Il en résulte un doublet (figure 10.17C).

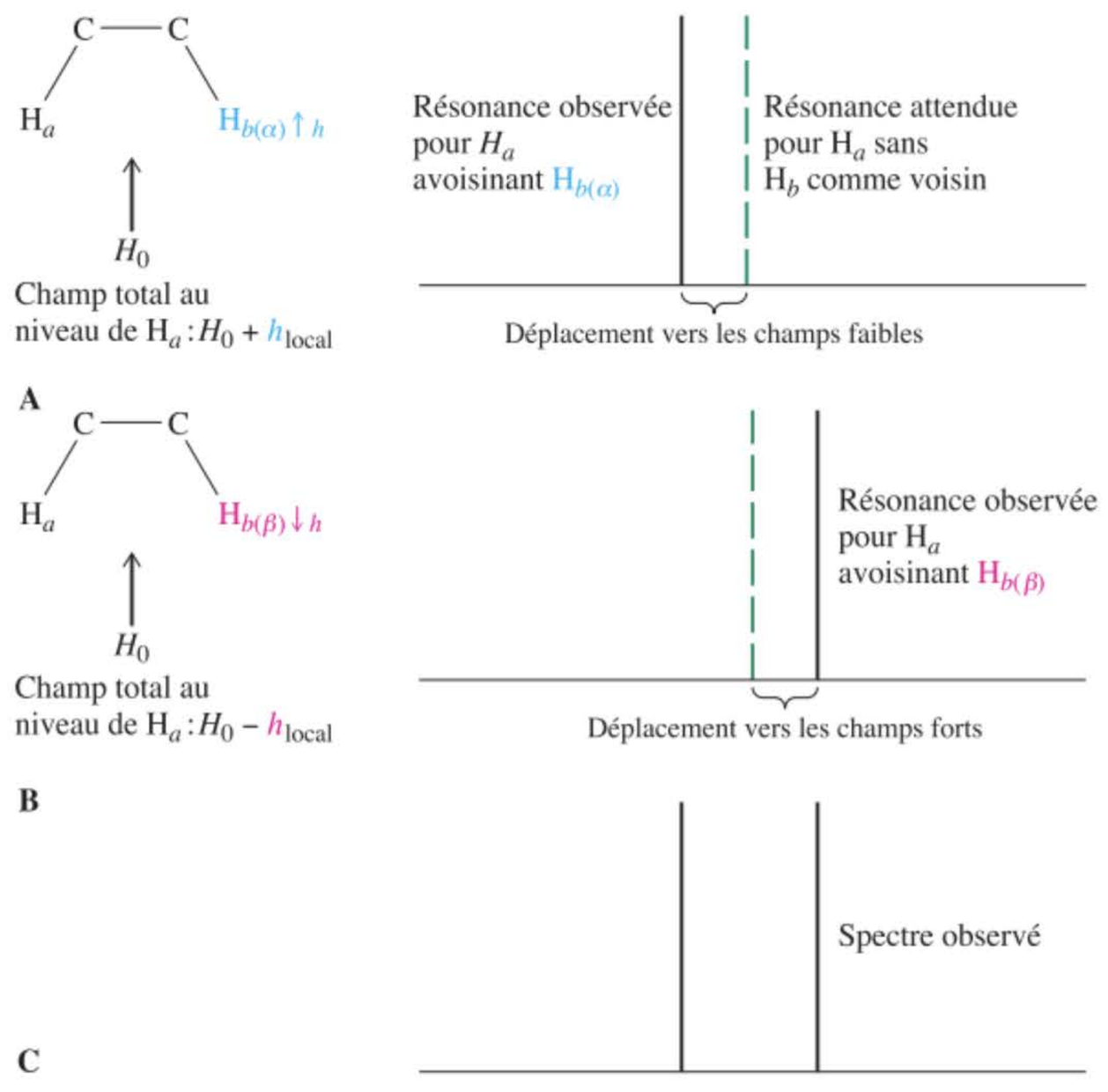


Figure 10-17 L'effet d'un noyau d'hydrogène sur le déplacement chimique de son voisin est un exemple de couplage spin–spin. Deux pics apparaissent parce que l'hydrogène en question a deux types de voisins. (A) Lorsque le noyau voisin H_b est dans son état α, il engendre un champ local h_{local}, de sorte que le champ extérieur qui est nécessaire pour que H_a résonne est réduit de H_0 à $H_0 - h_{local}$, ce qui se traduit par un déplacement vers les champs faibles du pic de H_a. (B) Lorsque le noyau voisin H_b est dans son état β, son champ local s'oppose au champ extérieur et il en résulte qu'une augmentation du champ extérieur de H_0 à $H_0 + h_{local}$ est nécessaire pour permettre la résonance. Le pic de H_a est déplacé vers des champs plus forts. (C) Le résultat, tel qu'on l'observe, est un doublet.

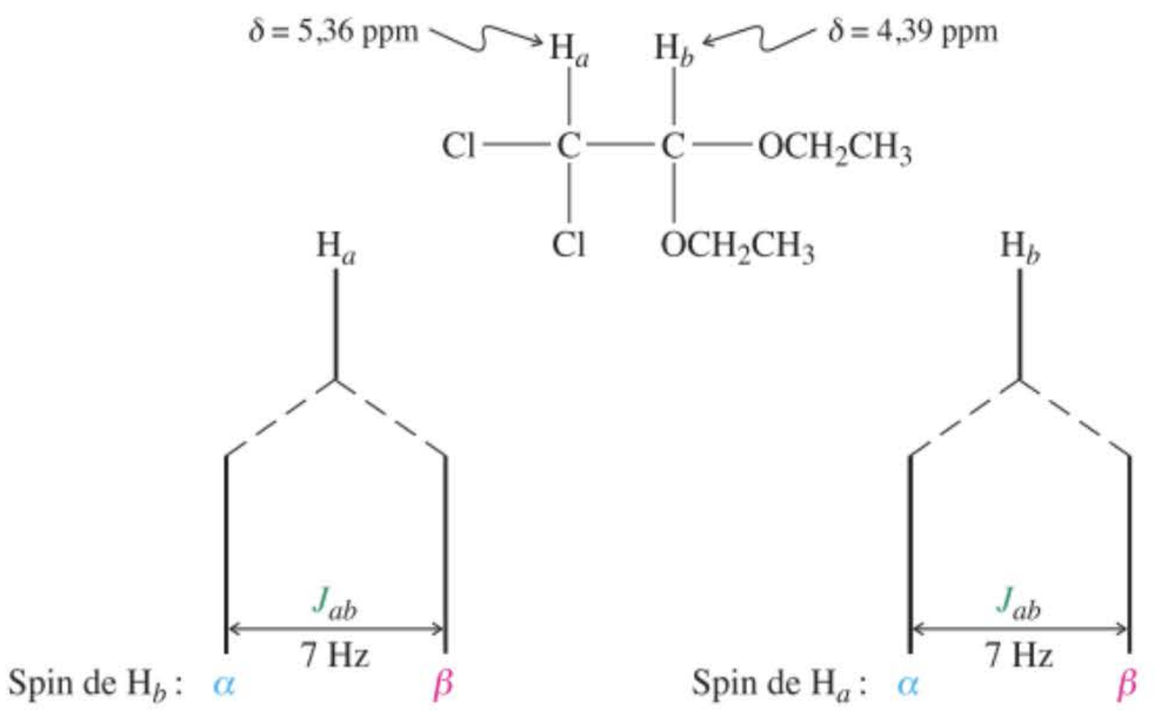


Figure 10-18 Couplage spin–spin entre H_a et H_b dans le 1,1-dichloro-2,2-diéthoxyéthane. La constante de couplage J_{ab} est la même pour les deux doublets. Le déplacement chimique est rapporté, d'après sa valeur au centre du doublet, selon la formulation suivante : δ_{Ha} = 5,36 ppm (d, J = 7 Hz, 1 H), δ_{Hb} = 4,39 ppm (d, J = 7 Hz, 1 H), où « d » indique le type de scission (doublet), tandis que la dernière inscription (1 H) représente la valeur intégrée de l'absorption.

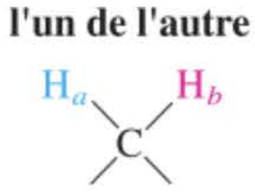
Comme la contribution locale de H_b vis-à-vis du champ extérieur H_0, qu'elle soit positive ou négative, est de la même importance, le déplacement vers les champs faibles du signal hypothétique est égal au déplacement vers les champs forts. On dit que l'absorption unique qui aurait été observée pour un H_a sans voisin est *scindée* par H_b en un doublet. L'intégration de chacun des pics de ce doublet indique une contribution de 0,5 hydrogène. Quant au déplacement chimique de H_a, il est rapporté d'après sa valeur au centre du doublet (figure 10.18).

Le signal de H_b peut être considéré de manière similaire. Cet hydrogène a, lui aussi, deux types d'hydrogènes en guise de voisins : $H_{a(\alpha)}$ et $H_{a(\beta)}$. En conséquence, ses lignes d'absorption apparaissent sous la forme d'un doublet. Dans le jargon RMN, on dit que H_b est dédoublé par H_a. L'importance de ce dédoublement mutuel est la même ; c'est-à-dire que la distance (en hertz) entre les pics individuels constituant chaque doublet est identique. On désigne cette distance par le terme **constante de couplage, *J*.** Dans l'exemple ci-dessus, J_{ab} = 7 Hz (figure 10.18). Étant donné que la constante de couplage ne repose que sur des contributions de champs magnétiques en provenance de noyaux voisins, celle-ci est *indépendante de l'intensité du champ extérieur*. Les constantes de couplage *restent inchangées* quelle que soit l'intensité du champ qui caractérise l'appareil de RMN employé.

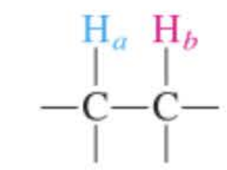
Le couplage spin–spin ne s'observe généralement qu'entre des hydrogènes qui sont des voisins immédiats, attachés soit au même atome de carbone [**couplage géminé** (*geminus,* latin, jumeau)], soit à deux carbones adjacents [**couplage vicinal** (*vicinus,* latin, voisin)]. Des noyaux d'hydrogène qui sont séparés par un pont comportant plus de deux atomes de carbone sont généralement trop éloignés pour donner lieu à un couplage appréciable.

On se doit aussi de faire remarquer que *les signaux RMN de noyaux caractérisés par des déplacements chimiques équivalents ne présentent pas de couplage spin–spin.* Ainsi, le spectre de RMN de l'éthane, CH_3–CH_3, consiste en un *pic unique* situé à δ = 0,85 ppm, similaire à celui du cyclohexane, C_6H_{12}, qui présente un singulet à δ = 1,36 ppm (à la température ordinaire, voir paragraphe 10.5). Voir aussi la figure 10.15B, avec deux singulets, un pour les groupes méthyle et un autre pour les hydrogènes méthyléniques centraux du 1,2-diméthoxyéthane. On n'observe de fragmentation qu'entre des noyaux présentant des déplacements chimiques *différents.*

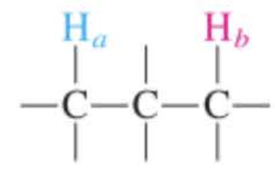
Couplage entre des hydrogènes situés à proximité l'un de l'autre



J_{ab}, couplage géminé, variant entre 0 et 18 Hz



J_{ab}, couplage vicinal, valant typiquement de 6 à 8 Hz



J_{ab}, couplage 1,3, généralement négligeable

Les contributions au champ local dues à plus d'un hydrogène sont additives

Qu'en est-il des noyaux qui sont en présence de deux ou plus de deux hydrogènes voisins ? Il s'avère qu'il faille prendre en considération l'influence de chaque voisin séparément. Revenons au spectre du 1,1-dichloro-2,2-diéthoxyéthane présenté dans la figure 10.16. Outre le fait qu'on y trouve les deux doublets attribuables à H_a et H_b, ce spectre montre également l'enregistrement d'un triplet dû aux protons méthyliques H_d ainsi qu'un quadruplet représentant les hydrogènes méthyléniques H_c. Étant donné que ces deux ensembles de noyaux – qui ne sont pas équivalents – sont situés à proximité l'un de l'autre, on assiste, comme on peut s'y attendre, à un couplage vicinal. Cependant, lorsqu'on les compare aux profils de pics de H_a et H_b, les absorptions dues à H_c et H_d sont beaucoup plus compliquées. On peut comprendre ces résultats observés en appliquant ce que nous connaissons déjà en ce qui concerne le couplage mutuel de H_a et H_b.

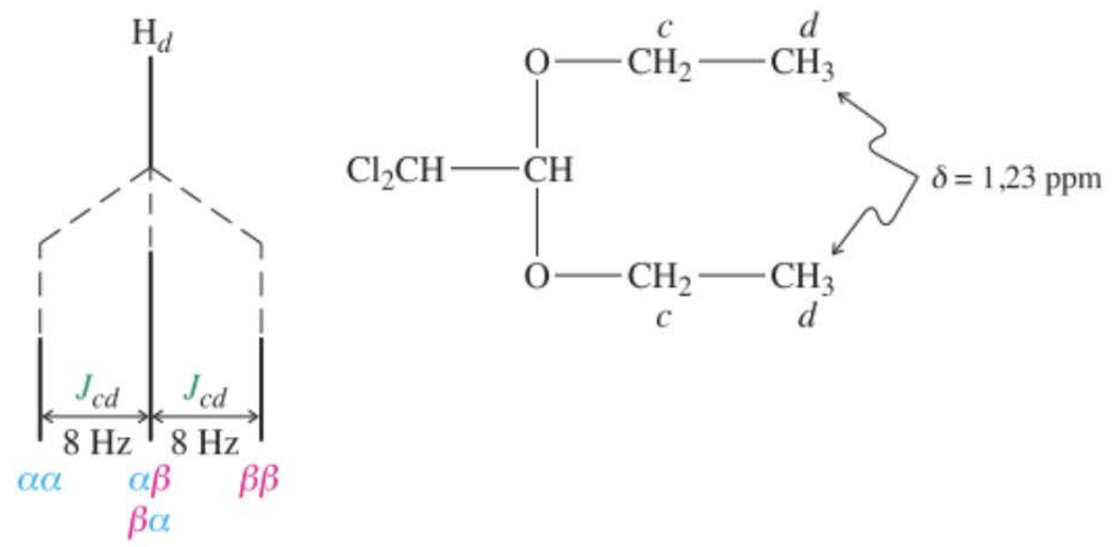


Figure 10-19 Le noyau H_d est représenté par un motif RMN à trois pics en raison de la présence, au niveau des hydrogènes voisins, de trois combinaisons qui, magnétiquement, ne sont pas équivalentes : $H_{c(a\alpha)}$, $H_{c(a\beta \text{ et } \beta a)}$ et $H_{c(\beta\beta)}$ Le déplacement chimique de l'absorption est rapporté comme étant celui de la ligne centrale du triplet : δ_{Hd} = 1,23 ppm (t, J = 8 Hz, 6 H), où « t » signifie triplet.

Examinons tout d'abord le triplet dont le déplacement chimique et la valeur intégrée permettent de l'attribuer aux hydrogènes H_d des deux groupes méthyle. Au lieu d'observer un pic, on en observe trois dans le rapport approximatif 1 : 2 : 1. Ces fragmentations doivent être provoquées par le couplage avec les groupes méthylène adjacents, mais comment ?

Les trois hydrogènes méthyliques équivalents de chaque groupe éthoxyle ont pour voisins deux hydrogènes méthyléniques équivalents, chacun desquels pouvant adopter une orientation α ou β. Dès lors, chaque H_d peut « voir » ses deux H_c voisins sous forme d'une combinaison $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$ ou $\beta\beta$ (figure 10.19). Les hydrogènes méthyliques qui sont adjacents à la première possibilité, $H_{c(a\alpha)}$, sont soumis à un champ local doublement renforcé et donnent lieu à une absorption à un champ plus bas. Dans la combinaison $\alpha\beta$ ou $\beta\alpha$, l'un des noyaux H_c est aligné parallèlement au champ extérieur, tandis que l'autre y est antiparallèle. Le résultat global est une annulation de la contribution du champ local au niveau de H_d. Dans ces cas, le pic spectral apparaît avec un déplacement chimique identique à celui auquel on s'attendrait s'il n'y avait pas de couplage entre H_c et H_d. En outre, étant donné que ce sont *deux* combinaisons équivalentes des H_c voisins [$H_{c(a\beta)}$ et $H_{c(\beta a)}$] qui contribuent à ce pic (au lieu d'une seule, comme le faisait $H_{c(a\alpha)}$ pour le premier pic), la hauteur approximative dudit pic vaudra, comme on l'observe, le double de celle du premier pic. Enfin, H_d peut avoir comme voisin la combinaison $H_{c(\beta\beta)}$. Dans ce cas, le champ local se soustrait du champ extérieur et il s'ensuit un pic à champ plus élevé dont l'intensité relative vaut 1. Le profil qui en résulte pour H_d est le *triplet 1 : 2 : 1* observé avec une intégration totale correspondant à six hydrogènes (parce qu'il y a deux groupes méthyle). La constante de couplage, J_{cd}, mesurée comme étant la distance entre chaque paire de pics adjacents, vaut 8 Hz.

Le quadruplet observé pour H_c (cf. figure 10.16) peut être analysé de la même manière (figure 10.20). Ce noyau est exposé à quatre types différents de combinaisons des protons H_d voisins : l'une où tous les protons sont alignés parallèlement au champ [$H_{d(a\alpha a)}$], trois arrangements équivalents dans lesquels un H_d est antiparallèle au champ extérieur, tandis que les deux autres sont alignés parallèlement à ce même champ [$H_{d(\beta a a,\ a\beta a,\ a a\beta)}$], un autre ensemble de trois arrangements équivalents dans lesquels seul un proton reste aligné parallèlement au champ [$H_{d(\beta\beta a,\ \beta a\beta,\ a\beta\beta)}$] et une dernière possibilité dans laquelle tous les H_d sont alignés antiparallèlement au champ magnétique extérieur [$H_{d(\beta\beta\beta)}$]. Il est donc prévisible — et c'est bien ce que l'on observe — que le spectre qui en résultera consiste en un *quadruplet 1 : 3 : 3 : 1* (intégrant pour 4 H). La constante de couplage J_{cd} est identique à la constante de couplage mesurée dans le triplet relatif à H_d (8 Hz).

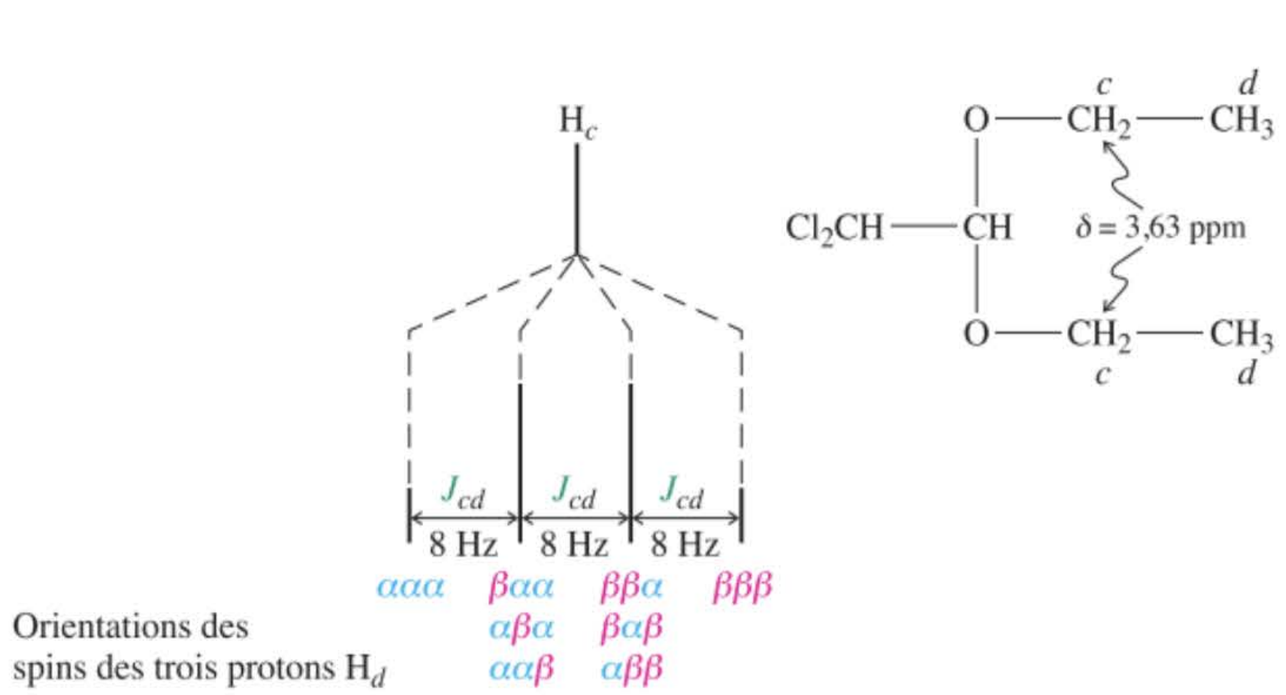


Figure 10-20 Fragmentation de H_c en un quadruplet en raison des diverses combinaisons de spins de H_d. Le déplacement chimique du quadruplet est rapporté d'après sa valeur en son milieu : δ_{Hc} = 3,63 ppm (q, J = 8 Hz, 4 H), où « q » signifie quadruplet.

Tableau 10-4 **Scissions en RMN d'un ensemble d'hydrogènes ayant *N* voisins équivalents et leurs rapports d'intégratioon (triangle de Pascal)**

Nombre *N* d'hydrogènes voisins équivalents	Nombre de pics ($N + 1$)	Nom du profil des pics (abréviation)	Rapport d'intégration des pics individuels
0	1	Singulet (s)	1
1	2	Doublet (d)	1 : 1
2	3	Triplet (t)	1 : 2 : 1
3	4	Quadruplet (q)	1 : 3 : 3 : 1
4	5	Quintuplet (quin)	1 : 4 : 6 : 4 : 1
5	6	Sextuplet (sex)	1 : 5 : 10 : 10 : 5 : 1
6	7	Septuplet (sep)	1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1

Dans bon nombre de cas, la fragmentation spin–spin obéit à la règle *N* + 1

On peut résumer notre analyse des spectres de RMN examinés jusqu'ici par un ensemble de règles simples :

1. Les noyaux équivalents qui sont situés à côté d'un unique hydrogène voisin résonnent sous la forme d'un *doublet.*
2. Les noyaux équivalents qui sont situés à côté de deux hydrogènes appartenant à un deuxième ensemble de noyaux équivalents résonnent sous la forme d'un *triplet.*
3. Les noyaux équivalents qui sont situés à côté d'un ensemble de trois hydrogènes équivalents résonnent sous la forme d'un *quadruplet.*

Le tableau 10.4 présente les profils de fragmentation attendus pour des noyaux adjacents à N voisins équivalents. Les signaux RMN de ces noyaux *se scindent en N + 1 pics,* résultat qu'on appelle la **règle *N* + 1.** Les rapports relatifs de ceux-ci sont donnés par un procédé mnémotechnique, de type mathématique, appelé le triangle de Pascal*. Chaque nombre de ce triangle est la somme des deux nombres les plus proches de lui sur la ligne supérieure. Les profils de fragmentation de deux groupes alkyle courants, éthyle et 1-méthyléthyle (isopropyle) sont présentés dans les figures 10.21 et 10.22,

* Blaise Pascal, 1623-1662, mathématicien, physicien, philosophe et écrivain français.

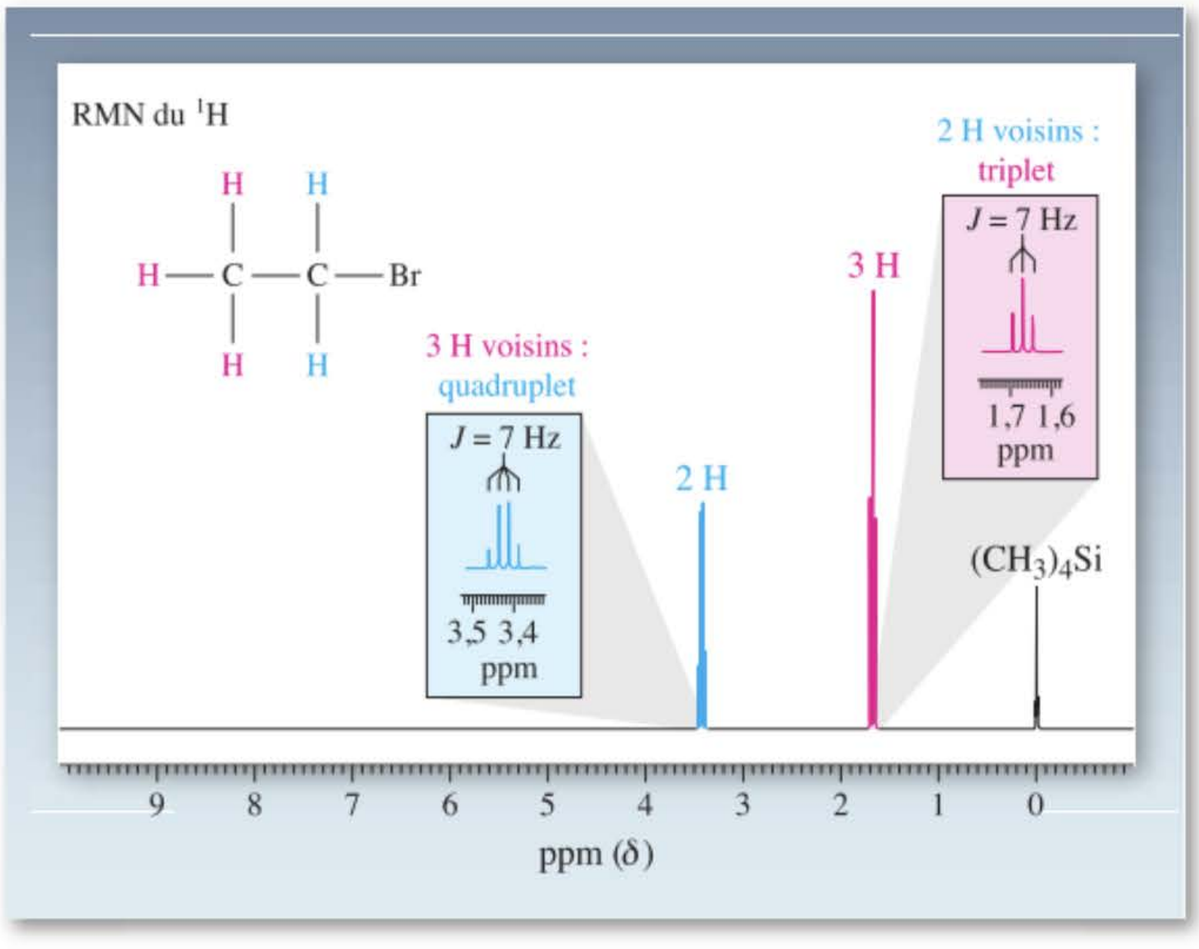


Figure 10-21 Le spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du bromoéthane illustre la règle $N + 1$. Le groupe méthylène, qui a trois voisins équivalents, apparaît sous la forme d'un quadruplet à $\delta = 3{,}43$ ppm, avec $J = 7$ Hz. Les hydrogènes méthyliques, d'autre part, qui ont deux voisins équivalents, absorbent sous forme d'un triplet à $\delta = 1{,}67$ ppm, avec $J = 7$ Hz.

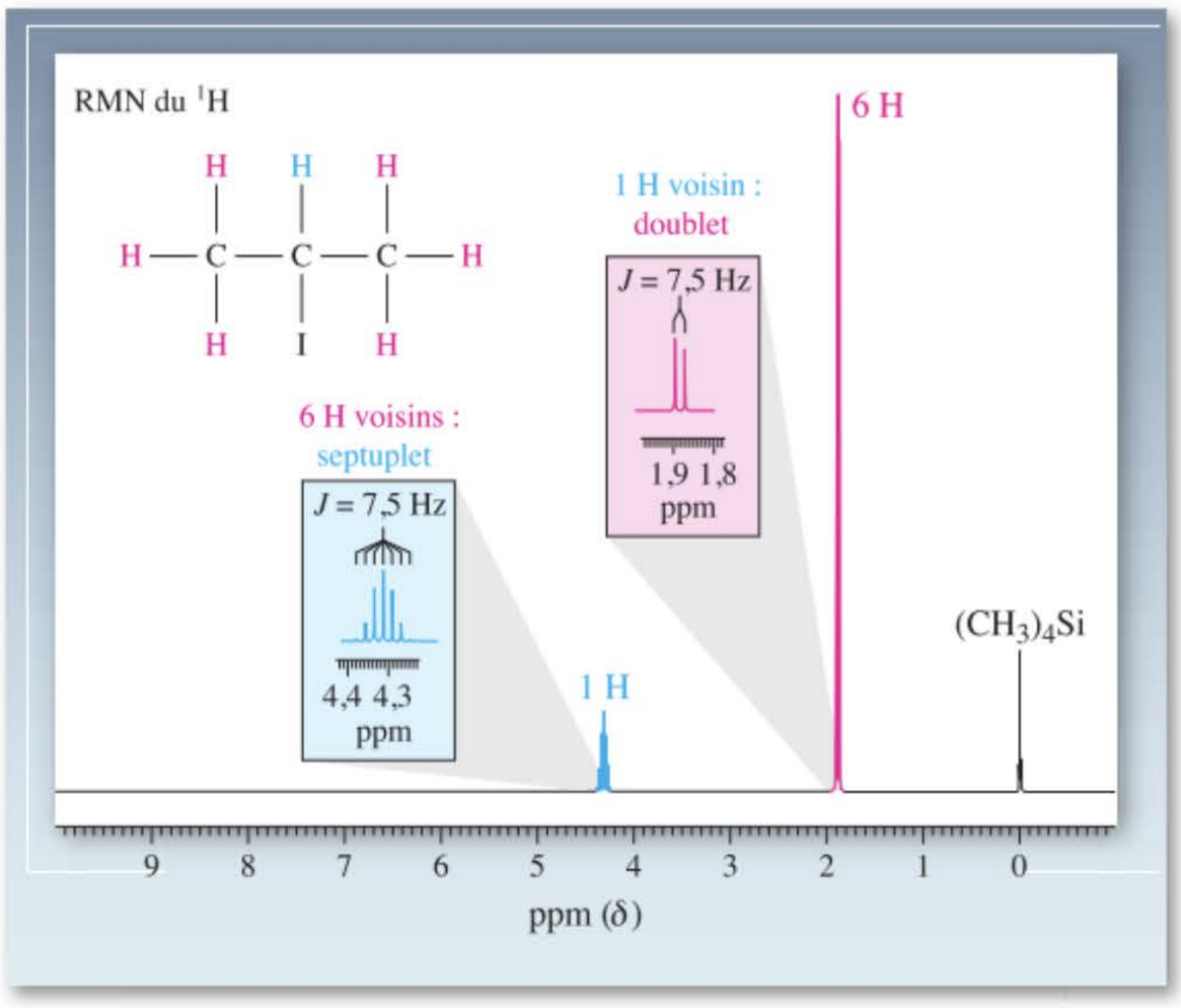


Figure 10-22 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du 2-iodopropane : δ = 4,31 ppm (sep, J = 7,5 Hz, 1 H), 1,88 ppm (d, J = 7,5 Hz, 6 H). L'hydrogène tertiaire donne lieu à un septuplet à cause de la présence, comme voisins, de six noyaux équivalents sur les deux groupes méthyle (règle N+1).

respectivement. Dans les deux spectres, les intégrations des multiplets révèlent les nombres relatifs des hydrogènes qui leur ont donné naissance. En fait, les lignes les plus externes du septuplet de l'hydrogène central du 2-iodopropane (figure 10.22) sont à peine visibles et dès lors facilement ignorées. Ce problème est assez courant pour des signaux d'hydrogènes scindés par des couplages avec de multiples voisins de sorte que vous devrez être prudents lors de l'interprétation de tels spectres. La tâche est heureusement aidée par l'intégration des multiplets, qui révèle le nombre relatif des hydrogènes associés.

Il est important de rappeler que les noyaux non équivalents se fragmentent mutuellement. En d'autres mots, l'observation d'une absorption scindée implique nécessairement la présence d'un autre signal fragmenté dans le spectre. De plus, les constantes de couplage de ces motifs doivent être égales. Quelques multiplets fréquemment rencontrés ainsi que les entités structurales qui en sont la cause sont présentés dans le tableau 10.5.

Exercice 10-12

Prédire les spectres de RMN de **(a)** l'éthoxyéthane (oxyde de diéthyle) ; **(b)** du 1,3-dibromopropane ; **(c)** du 2-méthylbutan-2-ol ; **(d)** du 1,1,2-trichloroéthane. Préciser les déplacements chimiques approximatifs, les abondances relatives (intégration) ainsi que les multiplicités.

Exercice 10-13

Mise en pratique des concepts : faire appel au déplacement chimique, à l'intégration et au couplage spin-spin pour élucider une structure

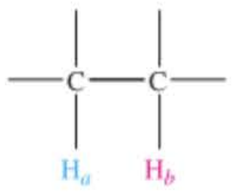
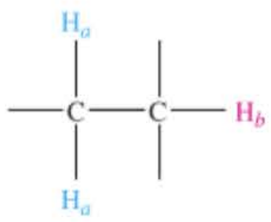
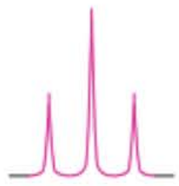
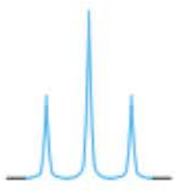
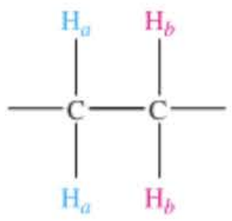
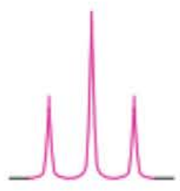
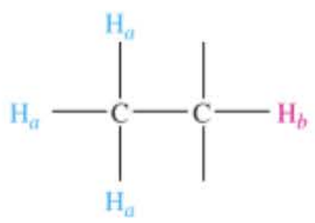
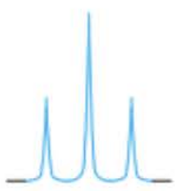
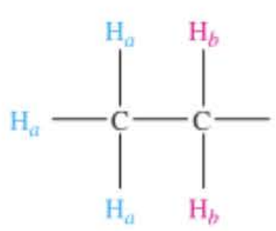
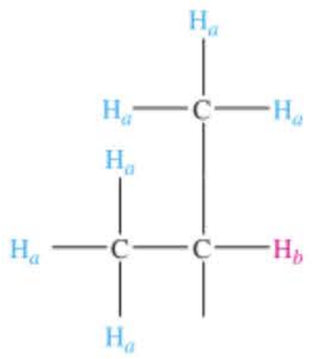
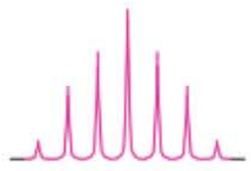
Plusieurs alcools et éthers isomères répondent à la formule $C_5H_{12}O$ (voir, par exemple, le 2,2-diméthylpropan-1-ol, figures 10.11 et 10.15, ainsi que le problème 47). Deux, parmi ceux-ci, A et B, ont donné les spectres de RMN du ^{1}H suivants.

A : δ = 1,19 (s, 9 H), 3,21 (s, 3 H) ppm

B : δ = 0,93 (t, 3 H), 1,20 (t, 3 H), 1,60 (sextuplet, 2 H), 3,37 (t, 2 H), 3,47 (q, 2 H) ppm

Déduire les structures de ces deux isomères.

Tableau 10-5 Couplages spin–spin les plus fréquemment observés avec les groupes alkyle courants

	Motif de fragmentation pour H_a	Structure	Motif de fragmentation pourt H_b	
H_a a **un voisin** H_b: 2 pics (doublet)				H_b a **un voisin** H_a: 2 pics (doublet)
H_a a **un voisin** H_b: 2 pics (doublet)				H_b a **deux voisins** H_a: 3 pics (triplet)
H_a a **deux voisins** H_b: 3 pics (triplet)				H_b a **deux voisins** H_a: 3 pics (triplet)
H_a a **un voisin** H_b: 2 pics (doublet)				H_b a **trois voisins** H_a: 4 pics (quadruplet)
H_a a **deux voisins** H_b: 3 pics (triplet)				H_b a **trois voisins** H_a: 4 pics (quadruplet)
H_a a **un voisin** H_b: 2 pics (doublet)				H_b a **six voisins** H_a: 7 pics (septuplet)

Note : H_a and H_b sont supposés être exempts de tout couplage avec d'autres noyaux de leur entourage.

Stratégie

Vous pourriez être tenté de résoudre ce problème en écrivant tous les isomères correspondant à $C_5H_{12}O$ et en essayant de voir lequel correspond avec l'une ou l'autre donnée de RMN. Cette approche est fiable mais cela prendrait pas mal de temps. Il est préférable de commencer par tirer le maximum d'informations des données spectrales fournies avant de formuler des structures plausibles. En particulier, il est bien souvent possible d'associer immédiatement certaines caractéristiques spectrales à certains éléments (sous-structures) de la molécule. Dès l'instant où ces sous-structures sont repérées, on peut les soustraire de la formule moléculaire, bref seuls de petits fragments restent à être pris en considération.

Solution

Commençons avec A.

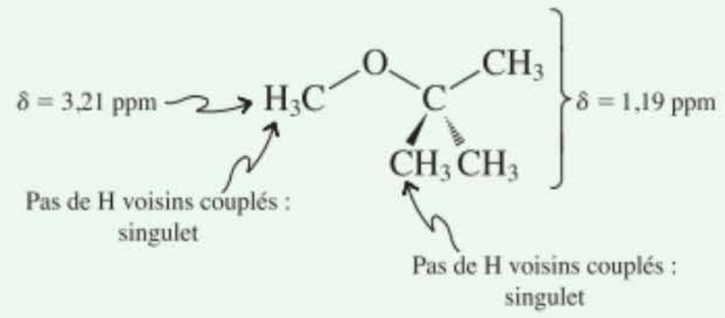
• La présence de deux singulets indique que la molécule doit présenter une importante symétrie (paragraphe 10.5).

• L'absence d'un pic intégrant pour 1 H exclut la présence d'une fonction OH. De ce fait, la molécule ne peut être qu'un éther.

• Un singulet intégrant pour 3 H indique que, de toute évidence, il doit y avoir un substituant CH_3. La valeur du δ de ce singulet suggère que ce groupe est attaché à l'oxygène de l'éther (tableau 10.2).

• En soustrayant CH_3O de $C_5H_{12}O$, il reste C_4H_9, qui doit être à l'origine de l'autre singulet à champ plus fort, à savoir dans la région des alcanes (tableau 10.2).

• Comme ce singulet intègre pour 9 H, il semble que trois substituants CH_3 équivalents sont présents. La seule solution est un *tert*-butyle, $C(CH_3)_3$. En combinant ces pièces, on obtient la réponse : le composé A est $CH_3OC(CH_3)_3$.



Focalisons-nous maintenant sur B, en y appliquant le même type d'analyse.

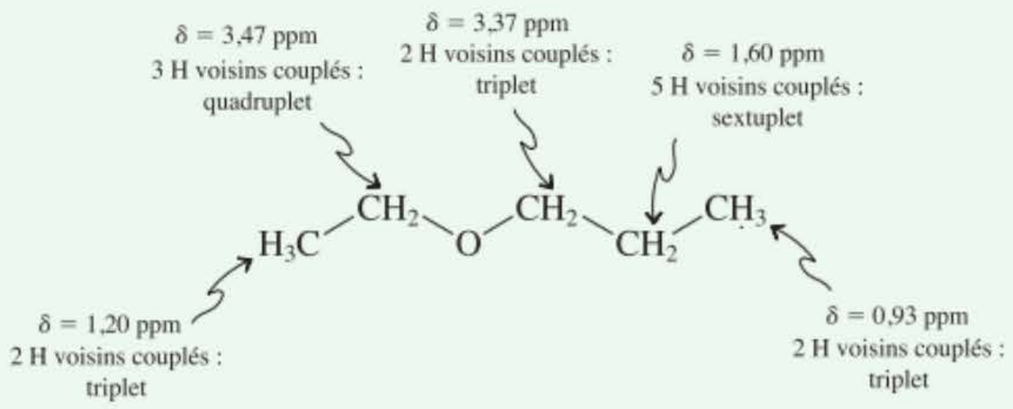
• Cette molécule-ci laisse entrevoir cinq signaux, lesquels sont tous fragmentés. À nouveau, il n'y a pas de pic propre à un hydrogène unique, de sorte que la présence d'un groupe hydroxyle doit être exclue.

• On remarque que deux valeurs de δ sont relativement élevées, ce qui correspond aux deux pièces attachées à l'oxygène de l'éther : un quadruplet (2 H) et un triplet (2 H). Ceci signifie que la structure est forcément dissymétrique, soit $X–CH_2OCH_2–Y$.

• Il est ensuite aisé de déduire la nature des voisins X et Y, puisqu'on connaît les modalités de couplage des groupes CH_2 : l'un doit être un groupe CH_3 vu qu'il apparaît un quadruplet, tandis que l'autre est une nouvelle entité CH_2, étant donné qu'on obtient un triplet. À ce stade, on penche avec conviction vers une sous-structure du type $CH_3CH_2OCH_2CH_2–$.

• En soustrayant ce fragment de $C_5H_{12}O$, il reste CH_3. Une solution possible est donc $CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_3$. Cette structure-ci est-elle corroborée par les autres données ?

• En regardant aux champs plus forts, on remarque la présence de deux triplets, chacun étant dû à trois hydrogènes équivalents. Ceci est la signature de deux groupes CH_3 séparés, chacun étant attaché à un CH_2 en guise de voisin, c'est-à-dire qu'il y a deux entités éthyle. Enfin, l'existence d'un sextuplet intégrant pour 2 H indique qu'un groupe CH_2 est présent, lequel doit avoir cinq hydrogènes pour voisins. Tous ces éléments d'information plaident en faveur de la solution proposée. Les données de RMN laissent donc entrevoir que $CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_3$ est la seule structure compatible.



Exercice 10-14

Essayez par vous-même

Un autre isomère de $C_5H_{12}O$ donne lieu au spectre de RMN du ^1H suivant :

δ = 0,92 (t, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,49 (q, 2 H), 1,85 (large s, 1 H) ppm.

Quelle en est la structure ? (**Indication :** le singulet à 1,85 ppm est large).

En résumé, le couplage spin–spin intervient entre des hydrogènes non équivalents qui sont vicinaux ou géminés. Habituellement, N voisins équivalents vont scinder l'absorption de l'hydrogène observé en $N + 1$ pics, dont les intensités relatives s'accordent avec le triangle de Pascal. En raison de cela, les groupes alkyle courants donnent lieu à des profils caractéristiques de RMN.

10-8 Couplage spin–spin : quelques complications

Les règles régissant l'aspect des pics fragmentés qui ont été ébauchées au paragraphe 10.7 sont, en fait, quelque peu idéalisées. Il existe des cas où, en raison de différences relativement faibles entre les δ de deux absorptions, on observe des motifs plus complexes (multiplets compliqués) que l'on ne peut interpréter qu'avec l'aide d'ordinateurs. Qui plus est, la règle $N + 1$ peut ne pas être applicable

de manière directe si deux ou plus de deux types d'hydrogènes voisins sont couplés au noyau en résonance avec des constantes de couplage notablement différentes. Enfin, le proton hydroxylique peut apparaître sous forme d'un singulet (voir figure 10.11) même si des hydrogènes vicinaux sont présents. Examinons, tour à tour, chacune de ces complications.

Des motifs de pics situés à proximité l'un de l'autre peuvent donner lieu à des spectres qui ne sont pas du premier ordre

Un examen attentif des spectres présentés dans les figures 10.16, 10.21 et 10.22 révèle que les intensités relatives des profils de fragmentation ne se conforment pas aux rapports des pics idéalisés auxquels on s'attend d'après la considération du triangle de Pascal : les motifs ont perdu leur symétrie, ils sont biaisés. En fait, les deux multiplets des deux hydrogènes couplés se fondent l'un dans l'autre de sorte que l'intensité des lignes en vis-à-vis est supérieure à la normale. Les rapports d'intensité prévus par le triangle de Pascal et la règle $N+1$ ne s'observent que lorsque la différence existant entre les fréquences de résonance des protons couplés est beaucoup plus grande que leur constante de couplage : $\Delta\nu \gg J$. Dans ces circonstances, on dit que le spectre est du **premier ordre*.** Par contre, lorsque la différence entre les déplacements chimiques de pareils hydrogènes devient plus petite, le profil des pics attendu est sujet à une distorsion plus marquée.

Dans les cas extrêmes, les règles simples énoncées au paragraphe 10.7 ne sont plus valables : les absorptions de résonance revêtent des formes plus complexes et on dit que ces spectres ne sont **pas du premier ordre.** Bien que de tels spectres puissent être simulés à l'aide d'ordinateurs, ce traitement dépasse le cadre de la présente discussion.

Comme exemples particulièrement frappants de spectres qui ne sont pas du premier ordre, citons les composés contenant des chaînes alkyle. La figure 10.23 présente un spectre de RMN de l'octane, qui n'est manifestement pas du premier ordre parce que chacun des hydrogènes non équivalents (il y en a de quatre types) présente un déplacement chimique très semblable à celui des autres. Tous les méthylènes absorbent sous forme d'un large multiplet. On observe, en outre, un triplet fortement déformé qui correspond aux groupes méthyle terminaux.

Comme les spectres qui ne sont pas du premier ordre surviennent quand $\Delta\nu \sim J$, il devrait être possible d'« améliorer » l'aspect du multiplet en effectuant la mesure du spectre sous un champ plus fort. Il faut se rappeler (paragraphe 10.7) que la fréquence de résonance est proportionnelle à l'intensité du champ extérieur, tandis que la constante de couplage J est indépendante de ce champ. Ainsi, à des champs de plus en plus forts, les multiplets individuels se séparent de mieux en mieux (meilleure résolution), de sorte que l'effet d'ordre « non un » des absorptions trop voisines s'estompe. En guise

---

* Cette expression dérive de la définition d'une *théorie du premier ordre,* c'est-à-dire une théorie qui prend en considération uniquement les termes et les variables les plus importants d'un système.

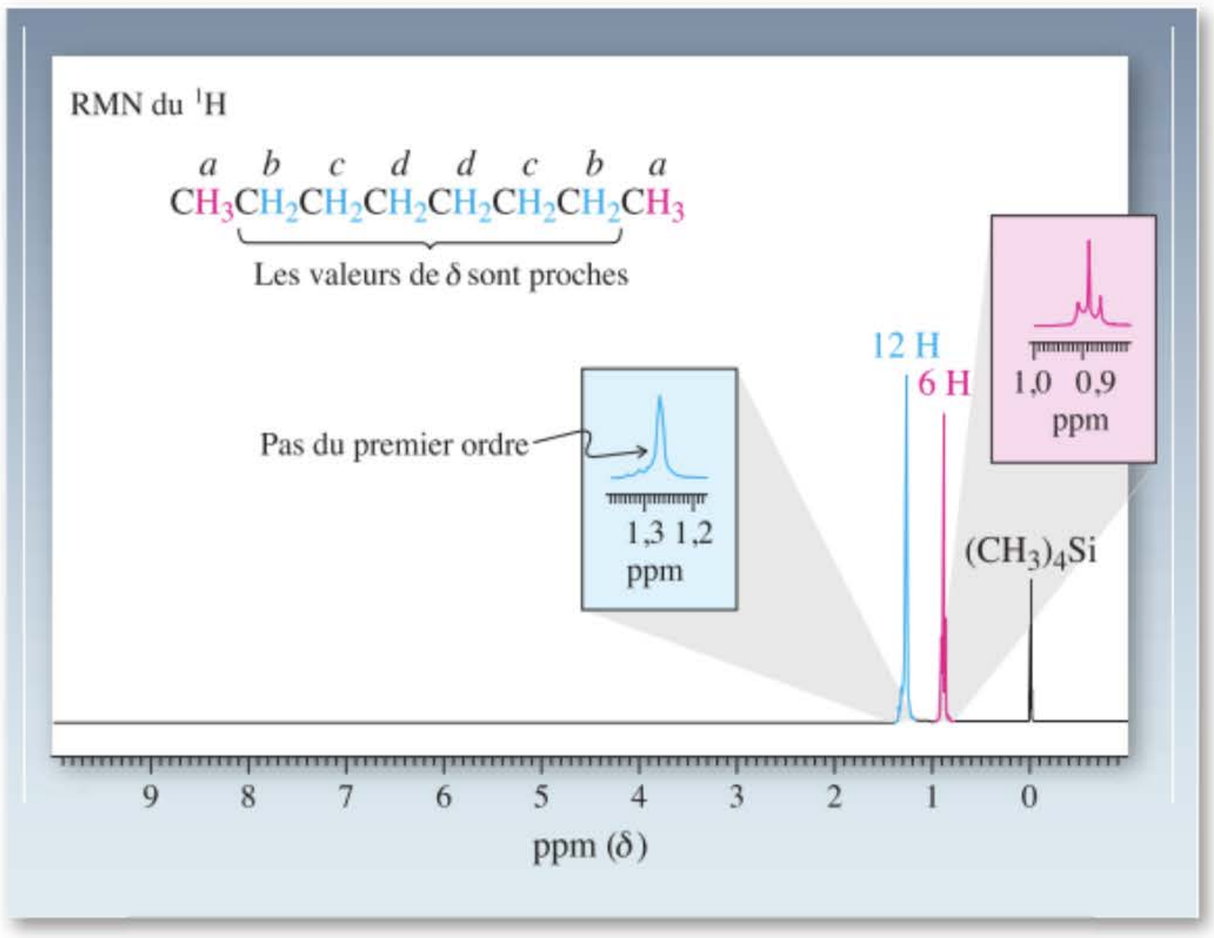
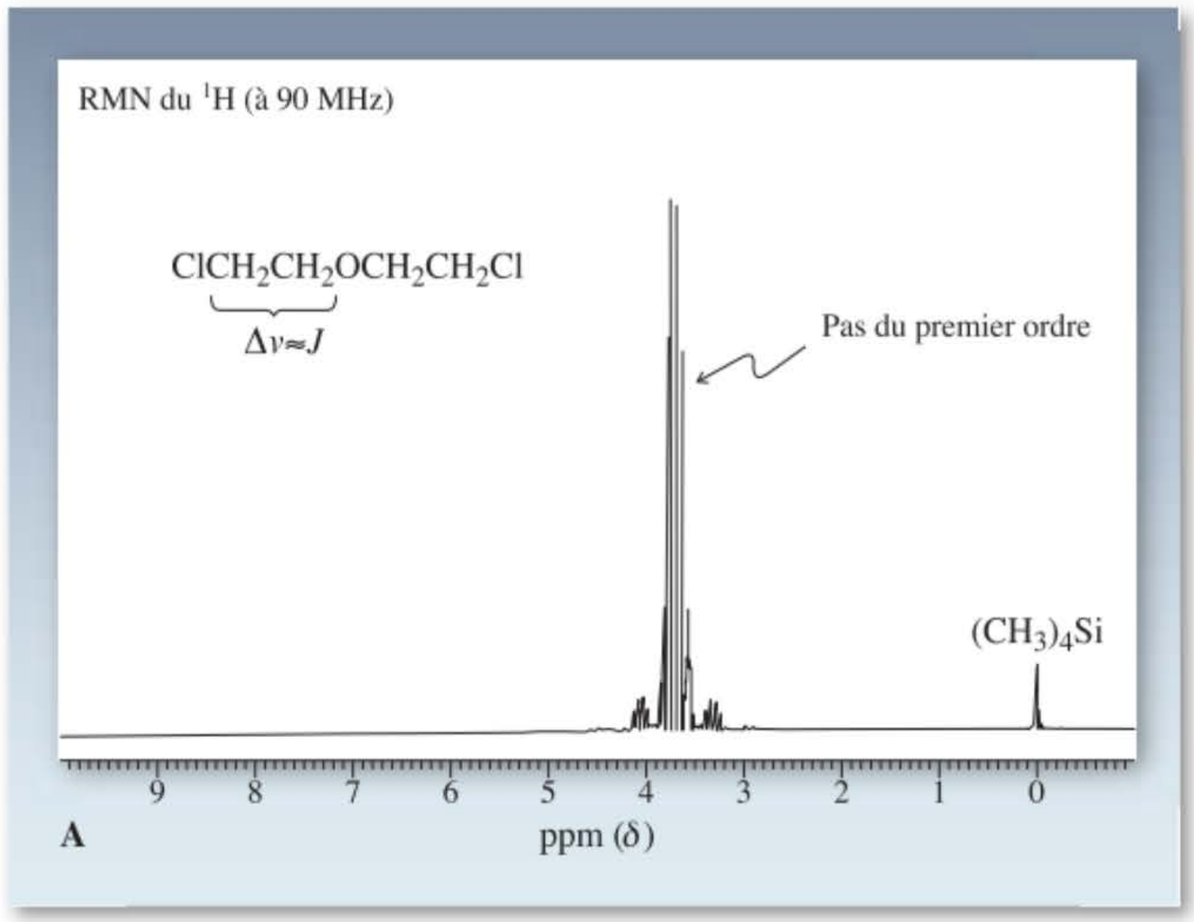


Figure 10-23 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz de l'octane. Les composés qui contiennent des chaînes alkyle donnent souvent lieu à de tels profils qui ne sont pas du premier ordre.



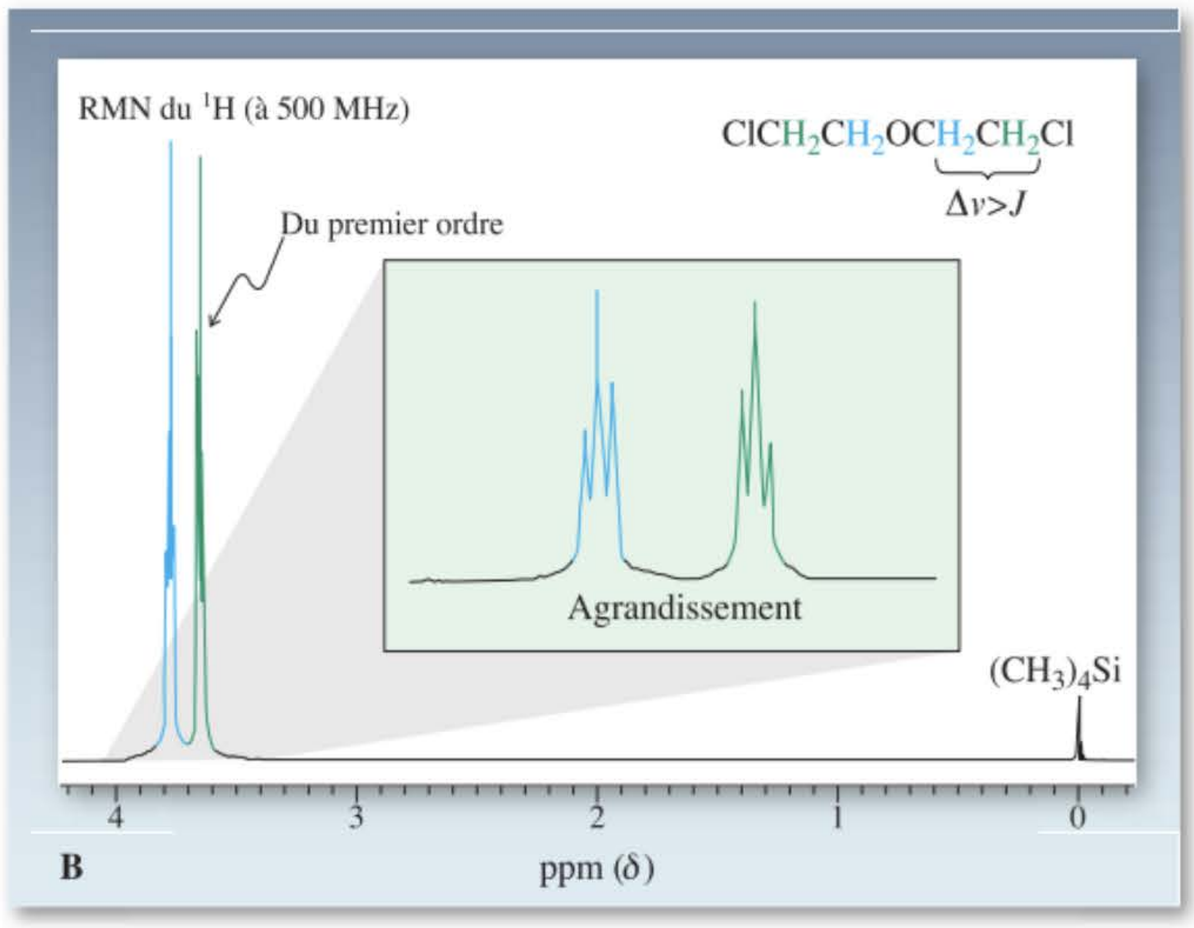


Figure 10-24 L'effet de l'augmentation de l'intensité du champ sur un spectre de RMN qui n'est pas du premier ordre : cas du 2-chloro-1-(2-chloroéthoxy)éthane (A) à 90 MHz, (B) à 500 MHz. Sous un champ très intense, le multiplet complexe observé à 90 MHz se simplifie sous la forme de deux triplets légèrement déformés, comme on pourrait s'y attendre dans le cas de deux groupes CH_2 mutuellement couplés.

d'analogie, tout se passe comme si on observait de petits objets avec une loupe. L'œil a un pouvoir de résolution assez faible. Il discerne dès lors très mal les fins détails de ces objets, lesquels ne seront bien visibles que si on fait appel à un système d'agrandissement adéquat.

Le fait d'augmenter l'intensité du champ a une influence spectaculaire sur le spectre du 2-chloro-1-(2-chloroéthoxy)éthane (figure 10.24). Dans ce composé, l'effet de déblindage dû à l'oxygène est quasi égal à celui des substituants chloro. En conséquence, les deux ensembles d'hydrogènes méthyléniques donnent lieu à des profils de pics situés à très grande proximité. L'absorption qui en résulte présente, à 90 MHz, une forme symétrique mais est très complexe, laissant entrevoir plus de 32 pics d'intensités diverses. Par contre, l'enregistrement du même spectre de RMN à l'aide d'un spectromètre fonctionnant à 500 MHz (figure 10.24B) fait apparaître un profil de premier ordre.

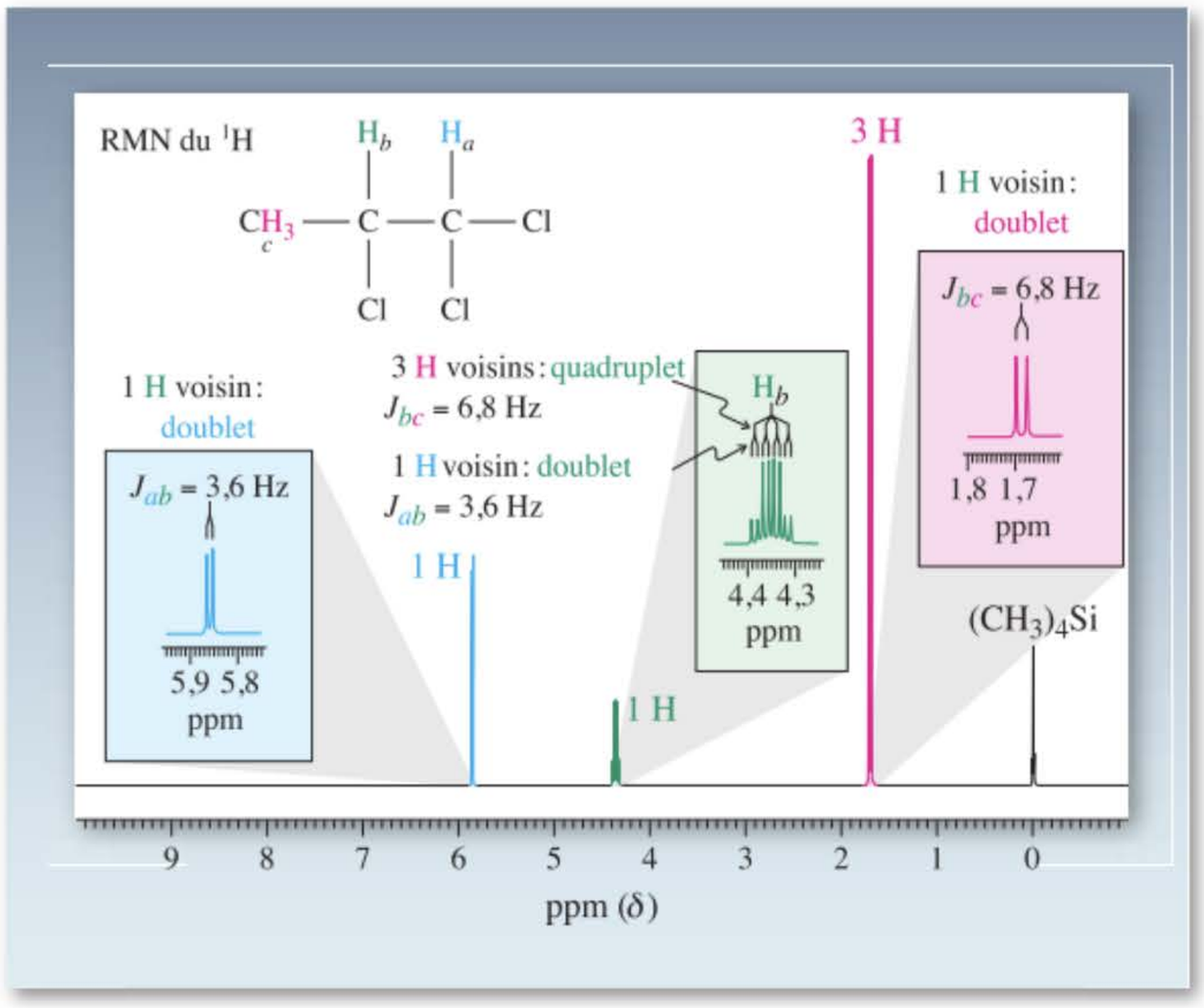


Figure 10-25 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du 1,1,2-trichloropropane. Le noyau H_b donne lieu à un quadruplet de doublets à $\delta = 4{,}35$ ppm : huit pics.

Le couplage avec des voisins non équivalents peut modifier la règle *N* + 1

Lorsque des hydrogènes sont couplés à deux ensembles de voisins non équivalents, on peut voir apparaître des profils de fragmentation relativement compliqués. Le spectre du 1,1,2-trichloropropane en est un exemple (figure 10.25). Dans ce composé, l'hydrogène en C2 est situé entre un méthyle et un groupe $CHCl_2$ et il est couplé, indépendamment, avec les hydrogènes de chacun de ceux-ci.

Examinons ce spectre en détail. On remarque tout d'abord la présence de deux doublets, l'un vers les champs faibles (δ = 5,86 ppm, J = 3,6 Hz, 1 H) et l'autre vers les champs forts (δ = 1,69 ppm, J = 6,8 Hz, 3 H). L'absorption à champ faible est attribuable à l'hydrogène en C1 (H_a), lequel est adjacent à deux halogènes déblindeurs. Quant aux hydrogènes du méthyle (H_c), ils résonnent, comme on s'y attend, au champ le plus élevé. En accord avec la règle N + 1, chaque signal est fragmenté en un doublet en raison du couplage avec l'hydrogène en C2 (H_b). La résonance de ce dernier, par contre, présente un aspect tout à fait différent de ce à quoi on s'attendrait. Le noyau responsable de cette absorption a, pour voisins, au total, quatre hydrogènes : H_a et trois H_c. L'application de la règle N + 1 suggère que l'on devrait observer un quintuplet. En fait, le signal relatif à H_b à δ = 4,35 ppm est constitué de *huit* lignes, avec des intensités relatives qui ne sont pas conformes à celles observées dans les profils de fragmentation ordinaires (cf. tableaux 10.4 et 10.5). Quelle est la cause de cette complexité ?

Strictement parlant, la règle N + 1 ne s'applique qu'aux scissions provoquées par des voisins *équivalents*. Dans cette molécule-ci, on se trouve en présence de deux ensembles de noyaux adjacents différents qui se couplent avec H_b *selon des constantes de couplage différentes*. Quoi qu'il en soit, l'effet de ces couplages peut être estimé en appliquant la règle N + 1 de manière séquentielle. Le groupe méthyle provoque une fragmentation de la résonance de H_b sous la forme d'un quadruplet, avec J_{bc} = 6,8 Hz. Ensuite, le couplage dû à l'hydrogène en C1 fragmente à nouveau *chaque pic* de ce quadruplet en un doublet, avec J_{ab} = 3,6 Hz et ce sont ces deux processus de fragmentation qui sous-tendent le profil à huit lignes tel qu'on l'observe (figure 10.26). L'hydrogène en C2 est dit être fragmenté en un quadruplet de doublets.

Les hydrogènes en C2 du 1-bromopropane sont également couplés à deux ensembles de voisins non équivalents. Dans le cas présent, cependant, le profil de fragmentation qui en résulte semble se conformer à la règle N + 1, car on observe un sextuplet (légèrement déformé) (figure 10.27). La raison en est que les constantes de couplage vis-à-vis des deux groupes différents sont très similaires, de l'ordre de 6-7 Hz. S'il est bien vrai qu'une analyse analogue à celle qui a été présentée ci-avant dans le cas du 1,1,2-trichloropropane devrait nous amener à prévoir pas moins de 12 lignes dans ce

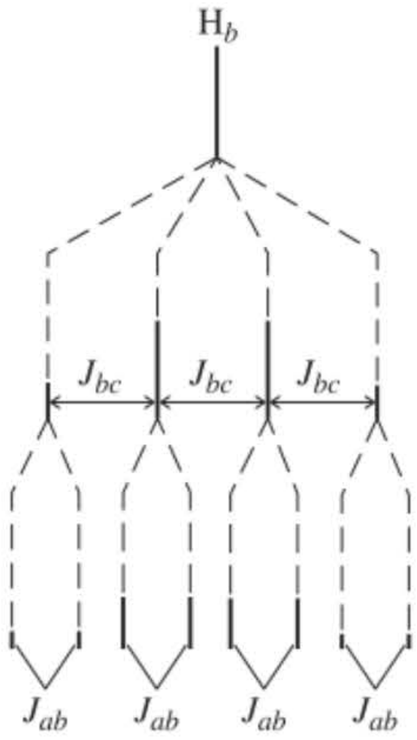


Figure 10-26 Le profil de fragmentation attendu pour H_b dans le 1,1,2-trichloropropane obéit à la règle séquentielle N+1. Chacune des quatre lignes provenant du couplage avec le groupe méthyle est de surcroît fragmentée en un doublet à cause de la présence de l'hydrogène en C1.

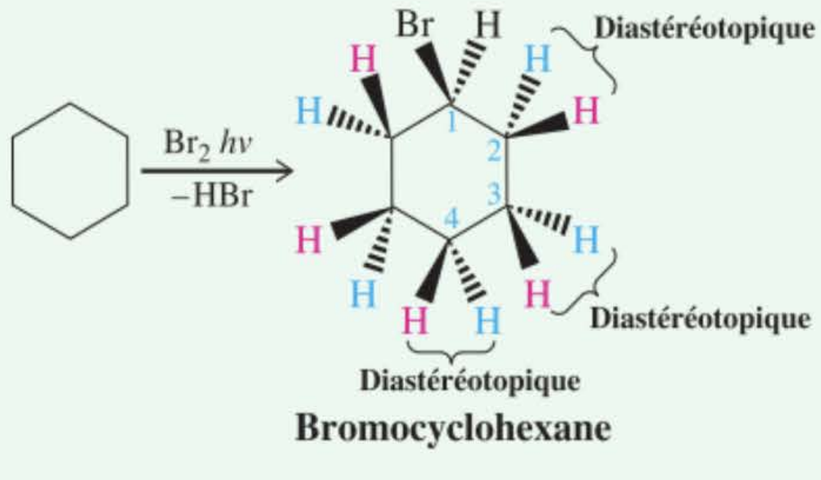
ENCADRÉ 10-3

La non-équivalence des hydrogènes diastéréotopiques

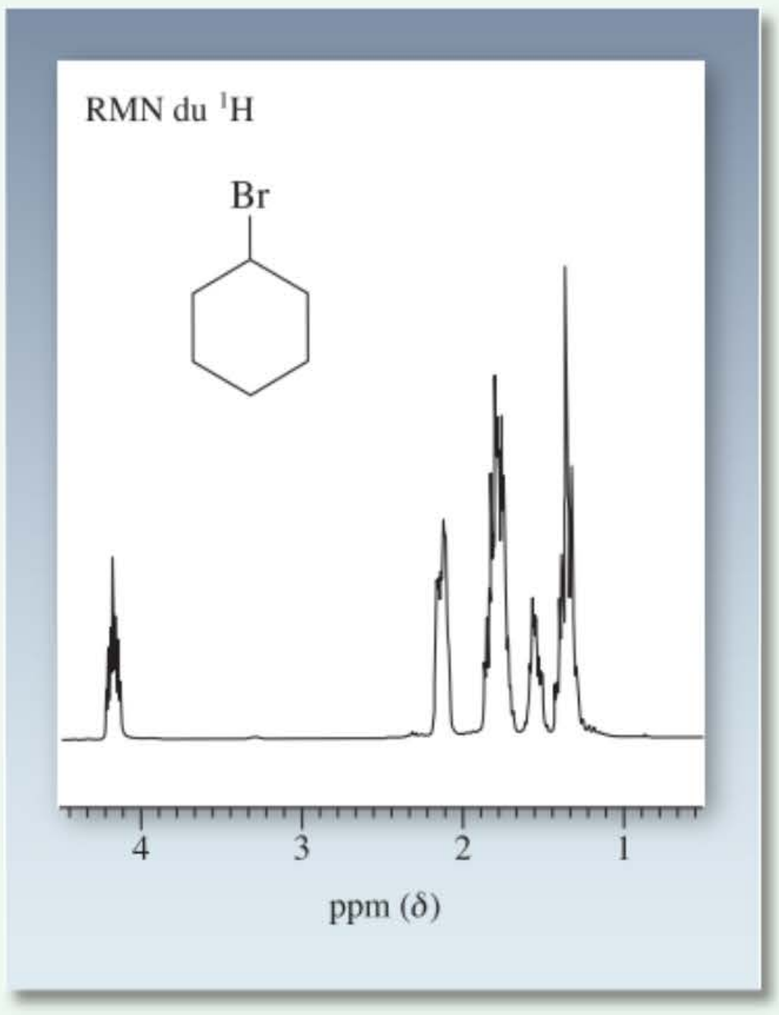
Vous pensez sans doute que tous les groupes méthylène (CH_2) contiennent des hydrogènes équivalents, lesquels ne doivent donc donner qu'un seul signal dans le spectre de RMN. Tel est en effet bien le cas lorsque la molécule présente un élément de symétrie qui les rend équivalents, par exemple un plan spéculaire ou un axe de rotation. Les hydrogènes méthyléniques du butane ou du cyclohexane, par exemple, possèdent cette propriété. Par contre, cette symétrie se perd si ce genre de molécules porte un substituant (chapitres 3 et 5), ce qui aura des conséquences immédiates, non seulement sur la stéréo-isomérie (chapitre 5), mais aussi en spectroscopie de RMN.

Imaginons, par exemple, que le cyclohexane soit transformé en bromocyclohexane par bromation radicalaire. Cette transformation va bien sûr rendre les C1, C2, C3 et C4 différents mais, en outre, tous les hydrogènes qui sont en cis par rapport au substituant bromo seront différents de ceux qui sont en trans. En d'autres mots, les groupes CH_2 portent des hydrogènes géminés qui ne sont pas équivalents. Ces hydrogènes donneront lieu à des déplacements chimiques non identiques et on assistera à un couplage géminé, en plus du couplage vicinal. Le spectre de RMN à 300MHz qui en résulte est donc fort compliqué, comme on le montre ici à droite. Seul l'hydrogène du C1, à $\delta = 4{,}17$ ppm, est facilement repérable, car il est déblindé par le brome voisin.

On dit des hydrogènes méthyléniques qui ne sont pas équivalents en RMN qu'ils sont **diastéréotopiques**. Ce mot évoque le fait que le résultat stéréochimique du remplacement de l'un ou l'autre de ces hydrogènes par un substituant est l'obtention de diastéréo-isomères. Par exemple, si on substitue dans le bromocyclohexane l'hydrogène avant (rouge) du C2, on obtient un produit cis. La même substitution portant sur l'hydrogène arrière (bleu) aboutit à l'isomère trans. Vous pouvez vérifier qu'il en va de même au niveau des C3 et C4, respectivement.



Bromocyclohexane



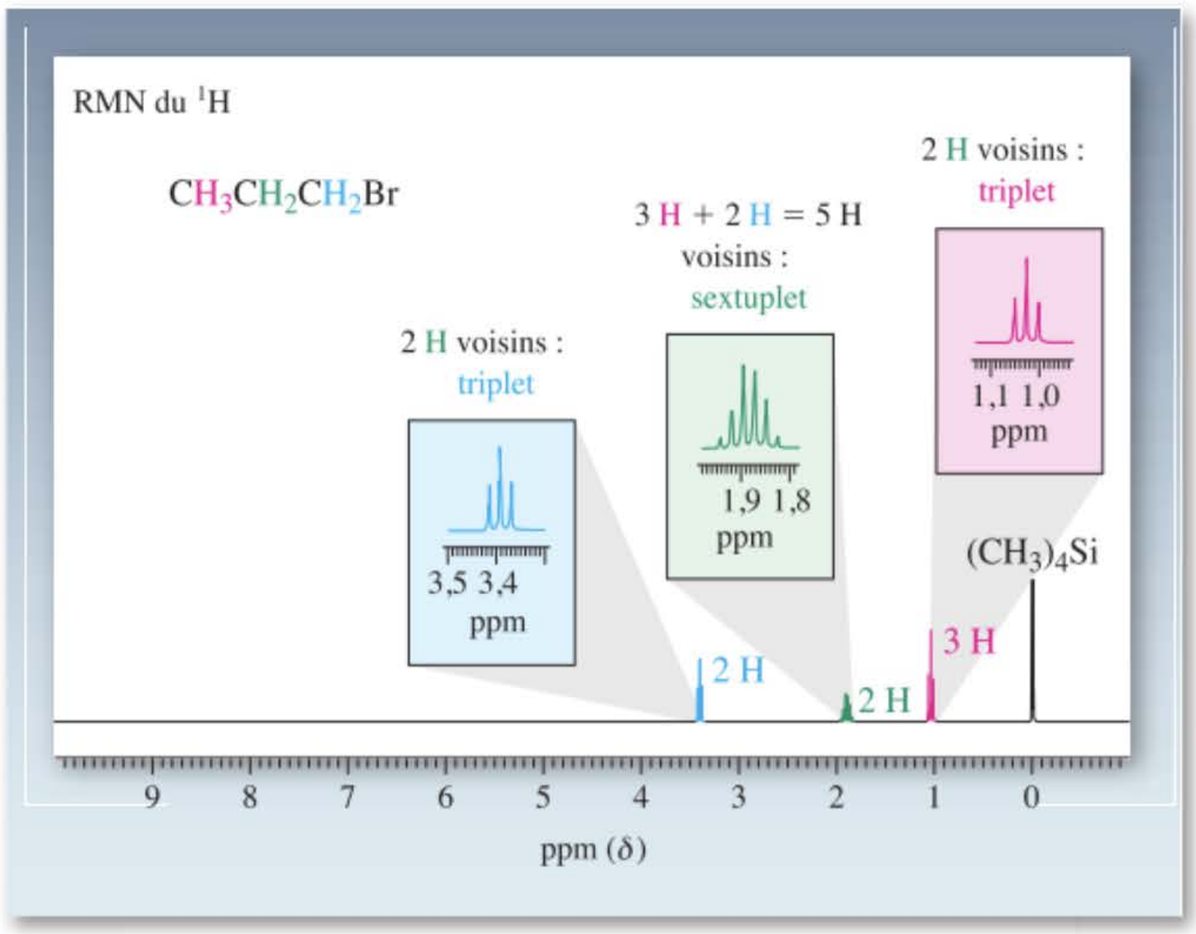
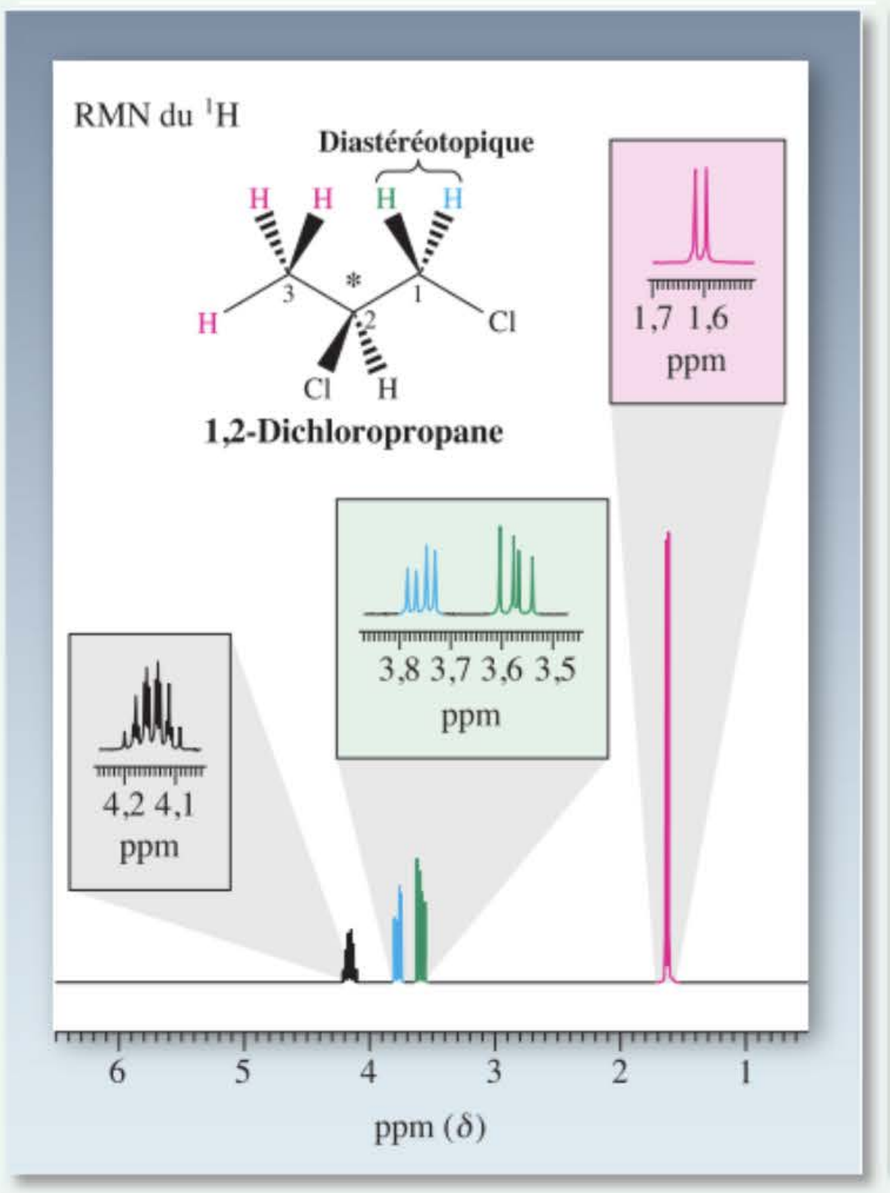


Figure 10-27 Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz du 1-bromopropane.

Vous pourriez imaginer que c'est la rigidité du squelette cyclique qui donne cette propriété aux hydrogènes diastéréotopiques. En fait, on se rend compte que ceci n'est pas vrai si on se reporte au paragraphe 5.5. La chloration du 2-bromobutane en C3 aboutissait à deux diastéréo-isomères ; dès lors, le groupe méthylène du 2-bromobutane contient également des protons diastéréotopiques. On peut identifier et généraliser l'origine de cet effet : la présence d'un stéréocentre exclut l'existence d'un plan de symétrie au niveau du carbone du CH_2, de sorte que la rotation est incapable de rendre les deux hydrogènes équivalents. Pour illustrer la présence d'hydrogènes diastéréotopiques dans de telles molécules acycliques, chirales, revenons à l'un des trois produits de monochloration du 1-chloropropane (dont il a été question dans le paragraphe 10.6), en l'occurrence le 1,2-dichloropropane. Le spectre de RMN du ^1H à 300 MHz qui est présenté laisse entrevoir *quatre* signaux (au lieu de trois, l'attente logique), dont deux sont dus aux hydrogènes diastéréotopiques du C1. Très précisément, ces hydrogènes apparaissent comme des doublets de doublets à δ = 3,58 et 3,76 ppm, parce qu'ils sont mutuellement couplés ($J_{géminé}$ = 10,8 Hz) et qu'en outre ils sont couplés, avec des constantes de couplage propres aux hydrogènes du C2 ($J_{vicinal}$ = 4,7 et 9,1 Hz, respectivement).

Fréquemment, les déplacements chimiques des hydrogènes diastéréotopiques sont si proches que leur non-équivalence ne ressort pas dans les spectres de RMN. Par exemple, dans le 2-bromohexane, qui est chiral, les trois groupes méthylène contiennent des hydrogènes diastéréotopiques. Dans ce composé, seuls les deux méthylènes les plus proches du stéréocentre révèlent cette particularité. Le troisième est trop éloigné de l'asymétrie du stéréocentre pour pouvoir donner un effet mesurable.



signal (un quadruplet de triplets), le caractère quasi égal des constantes de couplage oblige un bon nombre de ces lignes à se recouvrir, de sorte que le profil observé est simplifié (figure 10.28). Les hydrogènes de la plupart des dérivés alkylés simples jouissent de constantes de couplages similaires et, dès lors, donnent lieu à des spectres qui sont en accord avec la règle $N + 1$.

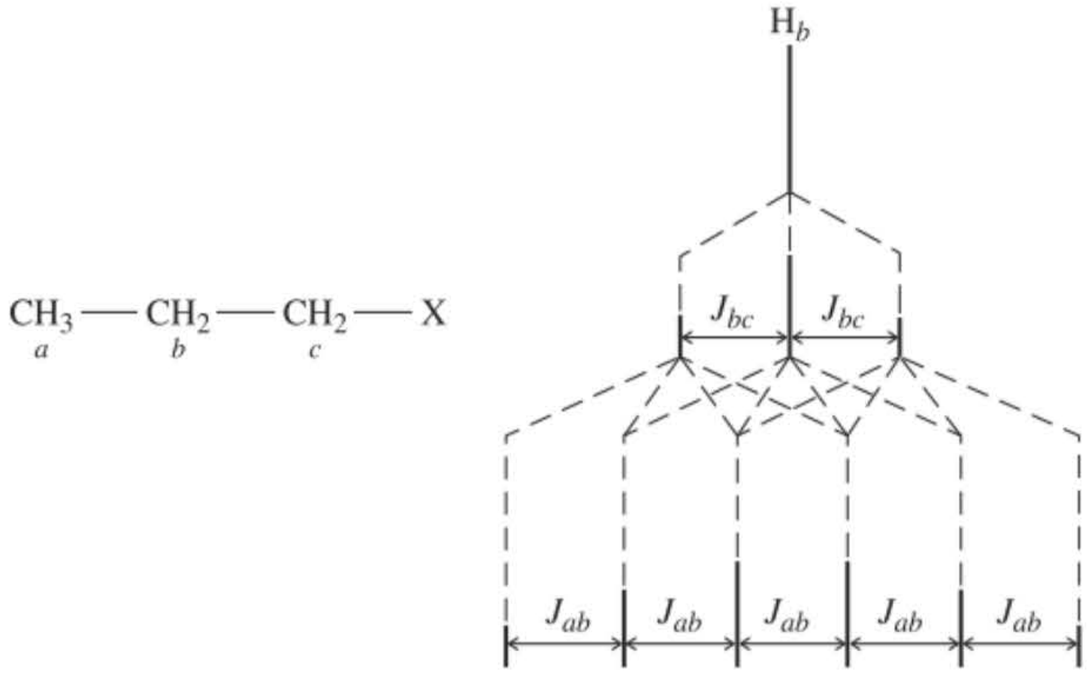
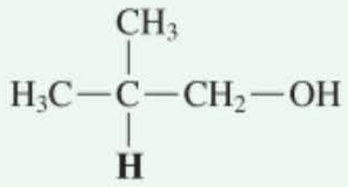


Figure 10-28 Profil de fragmentation auquel on doit s'attendre pour H_b dans un dérivé propylique quand $J_{ab} \sim J_{bc}$. Certains pics coïncident, ce qui donne lieu à un spectre dont la simplicité peut tromper : un sextuplet.

Exercice 10-15

Mise en pratique des concepts : l'application de la règle $N+1$

Prédire l'allure des couplages pour l'hydrogène en gras, dans la molécule suivante, d'abord d'après la règle $N+1$ classique, puis en appliquant la règle $N+1$ séquentielle.



Stratégie

En général, pour établir quels seront les profils de couplages d'hydrogènes précis, il faut être certain de l'identité de leurs voisins. Il est dès lors souvent utile de construire un modèle et de détailler complètement la structure, de manière à montrer chacun des hydrogènes. De cette façon, vous pourrez reconnaitre les symétries et identifier les types différents d'hydrogènes voisins ainsi que leur abondance relative.

Solution

• Il est facile d'appliquer la règle $N+1$: tout ce que nous avons à faire, c'est de compter le nombre d'hydrogènes voisins de l'hydrogène en gras pour déterminer N. Dans ce cas-ci, il y a deux CH_3 et un CH_2, ce qui fait 8H. De ce fait, l'hydrogène en gras devrait apparaitre sous forme d'un nonuplet (9 lignes), dont les intensités relatives sont données par le triangle de Pascal (tableau 10.4) : 1 : 8 : 28 : 56 : 70 : 56 : 28 : 8 : 1. En pratique, vous ne devez pas calculer ces nombres exactement et il suffit de remarquer un profil symétrique entourant la ligne centrale la plus intense, montant à partir de la gauche et descendant du côté droit. Il faudra agrandir le spectre à ce niveau pour être sûr que vous ne ratez pas les lignes les plus externes.

Quoi qu'il en soit, on n'observera un nonuplet symétrique que si les constantes de couplage vis-à-vis des hydrogènes méthyliques et méthyléniques sont, respectivement, les mêmes.

• Quant à la règle $N+1$ séquentielle, elle s'applique si les valeurs de J vis-à-vis de voisins non équivalents diffèrent. En pareil cas, on détermine tout d'abord le profil de couplage attendu s'il n'y avait qu'un seul type de voisin présent. Par exemple, si on se focalise sur les groupes CH_3, cela ferait 6H, donnant lieu à un septuplet. On applique ensuite le couplage additionnel causé par l'autre voisin, ici le groupe CH_2, lequel fragmente chaque ligne du septuplet d'origine en un triplet. Il en résulte un septuplet de triplets, soit 21 lignes. Cette séquence est arbitraire et aurait pu être inversée, résultant en un triplet de septuplets, soit les mêmes 21 lignes. En pratique, on choisit en premier lieu le profil de couplage caractérisé par la plus grande valeur de J, puis on envisage les autres selon un ordre décroissant d'importance. Vous pourriez vous demander à quoi ressemble le profil de couplage tel qu'il est réellement enregistré : il s'agit d'un nonuplet, avec J = 6,5Hz.

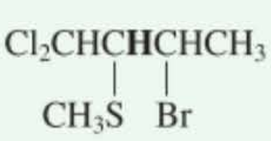
Exercice 10-16

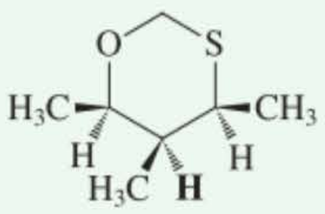
Essayez par vous-même

Prédire l'allure des couplages pour les hydrogènes indiqués en gras, d'après la règle N + 1 classique, puis appliquant la règle $N+1$ de manière séquentielle, dans :

(a) $BrCH_2C\mathbf{H}_2CH_2Cl$

(b) 

(c) 

(d) 

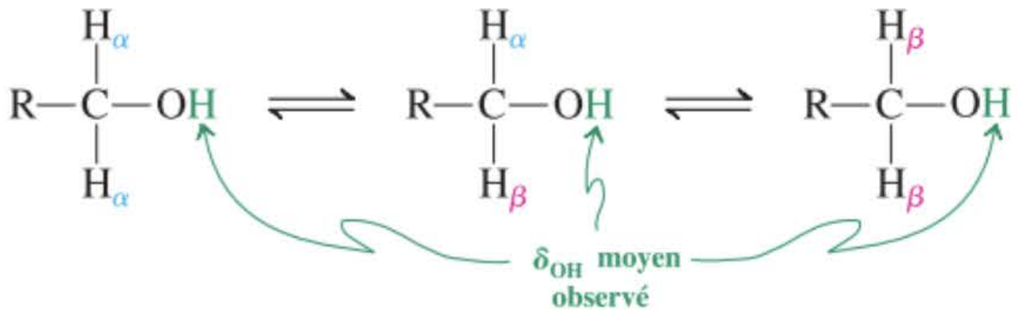
Exercice 10-17

Dans le paragraphe 10.6, vous avez pu comprendre comment il est possible de faire la distinction entre les trois produits de monochloration du 1-chloropropane, à savoir le 1,1-, le 1,2- et le 1,3-dichloropropane, en se basant uniquement sur les valeurs des déplacements chimiques et sur l'intégration des hydrogènes. Serait-il également possible de distinguer ces trois substances d'après l'allure de leurs couplages ?

L'échange rapide du proton découple les hydrogènes hydroxyliques

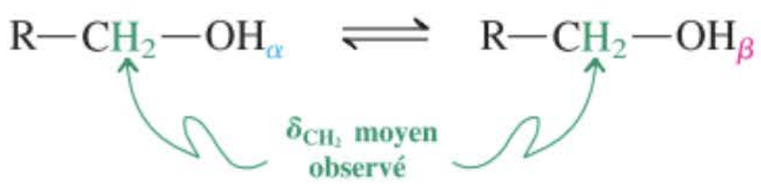
Nantis de nos connaissances au sujet du couplage vicinal, revenons à présent à la RMN des alcools. Nous avions constaté que, dans le spectre de RMN du 2,2-diméthylpropan-1-ol (figure 10.11), l'absorption du OH apparaissait sous la forme d'un pic unique, dépourvu de toute fragmentation. Ceci est curieux puisque cet hydrogène hydroxylique est adjacent à deux autres hydrogènes, qui devraient provoquer son apparition sous la forme d'un triplet. Les hydrogènes du CH_2 qui se présentent sous forme de singulet devraient à leur tour apparaître en tant que doublet incluant la même constante de couplage. Pourquoi, dans ce cas, n'observe-t-on pas de couplage spin–spin ? C'est parce que, dans les conditions de l'enregistrement du spectre de RMN, les hydrogènes faiblement acides du OH s'ionisent rapidement et il se produit des échanges rapides de protons, à la fois entre les molécules d'alcool et avec les traces d'eau. En conséquence, le spectromètre de RMN ne voit seulement qu'un signal moyen pour l'hydrogène du OH. Aucun couplage n'est décelable parce que le temps de liaison du proton de l'oxygène est trop court (de l'ordre de 10^{-5} s). Il s'ensuit que, de même, les noyaux du CH_2 ne sont pas couplés, de sorte qu'il en résulte le singulet observé.

Les échanges rapides de protons nivellent le champ magnétique local ressenti par l'hydrogène du OH



[Remarquez les diverses combinaisons (α, β) de spins pour le CH_2]

de même que celui que ressentent ses voisins



On dit des absorptions de ce type qu'elles sont **découplées** par les **échanges rapides de protons.** Ces échanges peuvent être ralentis en enlevant toute trace d'eau ou d'acide, ou encore en refroidissant l'échantillon. Dans ces cas, la liaison OH garde son intégrité suffisamment longtemps (plus d'une seconde) pour pouvoir observer le couplage dans l'échelle de temps RMN. Le cas du méthanol est présenté à la figure 10.29, à titre d'exemple. À 37°C, on observe deux singulets, correspondant aux deux types d'hydrogènes, tous deux dépourvus de couplage spin–spin. Par contre, à −65°C, on détecte le motif de couplage attendu : un quadruplet et un doublet.

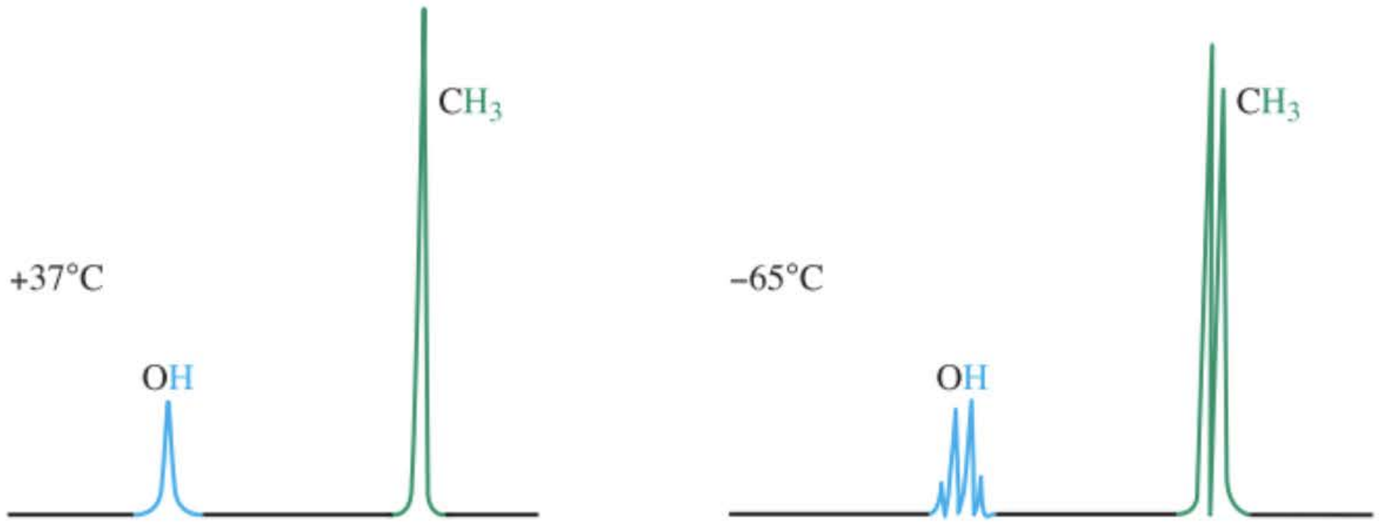


Figure 10-29 Dépendance du couplage spin–spin du méthanol en fonction de la température. Les singulets à 37°C illustrent l'effet des échanges rapides de protons dans les alcools. (D'après H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.)

Des interconversions magnétiques rapides « autodécouplent » les noyaux de chlore, de brome et d'iode

Les noyaux de tous les halogènes sont magnétiques. De ce fait, on devrait s'attendre à ce que les spectres de RMN du ^1H des halogénoalcanes laissent entrevoir des couplages spin-spin dus à la présence de ces halogènes (en plus des couplages H-H habituels). En pratique, seul le fluor montre un tel effet, à peu près comme le fait le proton mais avec des valeurs de J beaucoup plus élevées. Ainsi, par exemple, le spectre de RMN du ^1H relatif à CH_3F présente un doublet avec $J = 81$ Hz. Étant donné que les composés organiques fluorés constituent un domaine relativement spécialisé, nous n'envisagerons pas davantage leur spectroscopie de RMN.

En ce qui concerne les autres halogénures, l'examen des spectres des halogénoalcanes présentés dans les figures 10.16, 10.21, 10.22, 10.24, 10.25 et 10.27 révèle (heureusement) l'*absence* de toute fragmentation spin-spin objectivable que ces noyaux pourraient occasionner. Ceci tient au fait que ces aimants s'interconvertissent par réorientation et ce, relativement vite dans l'échelle de temps de la RMN, ce qui empêche les hydrogènes adjacents de les reconnaître comme ayant des alignements différents par rapport au champ magnétique extérieur H_0. Ils « s'autodécouplent », au contraire des protons hydroxyliques qui, eux, se découplent par échanges de protons.

En résumé, dans bon nombre de spectres de RMN, les profils des pics ne sont pas du premier ordre, parce que les différences entre les déplacements chimiques des hydrogènes non équivalents sont proches des valeurs des constantes de couplage correspondantes. La spectroscopie de RMN sous des champs plus intenses peut améliorer l'aspect de pareils spectres. Le couplage d'un hydrogène avec différents hydrogènes voisins non équivalents se réalise séparément, selon des constantes de couplages distinctes. Dans certains cas, celles-ci diffèrent suffisamment pour permettre une analyse des multiplets. Dans le cas de nombreux dérivés alkylés simples, ces constantes sont assez similaires (J = 6–7 Hz), de sorte que les spectres observés se simplifient en ceux que prévoit la règle $N+1$. Le couplage vicinal par l'entremise de l'oxygène dans les alcools n'est, la plupart du temps, pas observé en raison du découplage causé par l'échange rapide du proton.

10-9 Résonance magnétique nucléaire du carbone 13

La résonance magnétique nucléaire du proton représente un outil performant pour élucider les structures organiques, puisque la plupart des composés organiques contiennent des hydrogènes. La spectroscopie de RMN du carbone est potentiellement encore plus performante. Après tout, par définition, *tous* les composés organiques contiennent cet élément. En combinaison avec la RMN du ^{1}H, cette spectroscopie est devenue l'outil analytique le plus important dans les mains du chimiste organicien. Nous allons voir dans ce paragraphe que les spectres de RMN du ^{13}C sont beaucoup plus simples que les spectres de RMN du ^{1}H, car on peut éviter les complications de la fragmentation spin-spin.

La RMN du carbone se sert d'un isotope dont l'abondance naturelle est faible : le ^{13}C

La RMN du carbone est possible. Il y a cependant une complication : l'isotope le plus abondant du carbone, le carbone 12, ne peut être décelé par RMN. Heureusement, un autre isotope, le carbone 13, se rencontre naturellement à raison de environ 1,11 %. Son comportement vis-à-vis d'un champ magnétique est identique à celui de l'hydrogène. On pourrait, dès lors, s'attendre à ce qu'il donne naissance à des spectres très semblables à ceux que l'on observe en spectroscopie de RMN du ^{1}H. Cette attente ne s'avère que partiellement exacte, parce que des différences importantes (et en fait, très utiles) existent entre les deux types de techniques de RMN.

Les spectres de RMN du carbone 13 (^{13}C) sont bien plus difficiles à enregistrer que les spectres de l'hydrogène, non seulement à cause de la faible abondance naturelle du noyau en observation, mais également en raison de la résonance magnétique bien moins marquée du ^{13}C. De fait, dans des conditions comparables, les signaux du ^{13}C sont environ 6000 fois moins intenses que ceux de l'hydrogène. Ces problèmes ont été contournés grâce à la mise au point d'appareils de RMN à transformée de Fourier (FT, voir paragraphes 10.3 et 10.4), qui permettent d'enregistrer rapidement les spectres de RMN du ^{13}C.

Un avantage de la faible abondance du ^{13}C est qu'il y a absence de couplage carbone-carbone. Tout comme avec les spectres de l'hydrogène, deux carbones adjacents, s'ils sont magnétiquement non équivalents (comme, par exemple, dans le bromoéthane), devraient se coupler l'un avec l'autre. En pratique, on n'observe pas de telle fragmentation. Pourquoi ? Parce que le couplage ne peut se réaliser que si deux isotopes de ^{13}C arrivent à se situer tout près l'un de l'autre. Comme l'abondance du ^{13}C dans la molécule est de 1,11 %, la probabilité de cet événement est très faible (à peu près 1 % de 1 %, soit 1 pour 10.000). La plupart des noyaux de ^{13}C sont entourés par un excès de ^{12}C qui, n'ayant pas d'états de spins, ne donnent pas lieu au couplage spin–spin. Ceci simplifie considérablement les spectres de RMN du ^{13}C, réduisant ainsi le problème de leur analyse à une détermination des profils de couplages avec chacun des hydrogènes voisins.

La figure 10.30 représente le spectre de RMN du ^{13}C relatif au bromoéthane (le spectre de RMN du ^{1}H apparaît dans la figure 10.21). Le déplacement chimique δ est défini comme dans la RMN du ^{1}H et est déterminé par rapport à un standard interne, à savoir normalement l'absorption du carbone dans $(CH_3)_4Si$. Il est à noter que la fourchette des déplacements chimiques du carbone est bien plus large que celle qui concerne l'hydrogène. Dans le cas de la plupart des composés organiques, ces déplacements s'étendent sur près de 200 ppm, ce qui contraste avec la « fenêtre » spectrale relativement étroite (10 ppm) de l'hydrogène. La figure 10.30 révèle également la complexité relative des absorptions due à des couplages spin–spin considérables du type ^{13}C–H. Comme on s'y attend, les hydro-

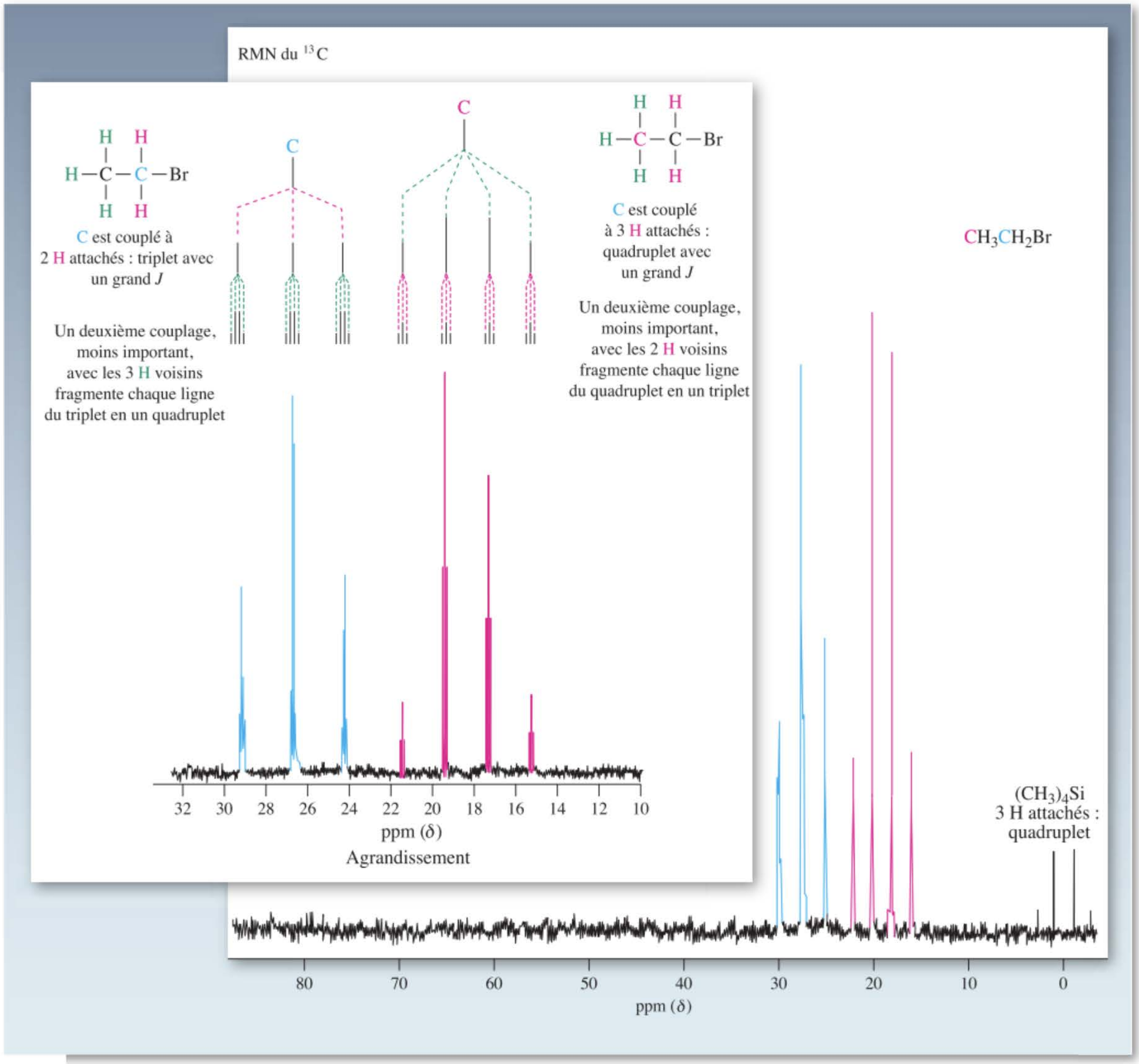


Figure 10-30 Spectre de RMN du ^{13}C du bromoéthane, montrant la complexité du couplage ^{13}C–H. La résonance des deux atomes de carbone se manifeste sous la forme d'un quadruplet à champ fort (δ = 18,3 ppm, J = 126 Hz) et d'un triplet à champ faible (δ = 26,6 ppm, J = 151 Hz). Il est à noter que la zone des déplacements chimiques est étendue. Le tétraméthylsilane, qui par définition est situé à δ = 0 ppm comme dans la RMN du ^{1}H, absorbe sous forme d'un quadruplet (J = 118 Hz ; les deux pics externes sont à peine visibles) en raison du couplage de chaque carbone avec trois hydrogènes équivalents. Le cartouche montre une partie du spectre agrandie dans le sens horizontal afin d'y révéler la fine fragmentation de chacun des pics principaux, laquelle est due au couplage de chaque ^{13}C avec les protons du carbone voisin. Ainsi, chaque ligne du quadruplet à champ fort (en rouge) est à nouveau fragmentée en un triplet avec J = 3 Hz, tandis que chaque ligne du triplet à champ faible (en bleu) est fragmentée en un quadruplet avec J = 5 Hz.

gènes qui sont directement liés sont couplés selon des constantes de couplage relativement grandes (~ 125–200 Hz). Ce couplage diminue rapidement cependant lorsque leur distance vis-à-vis du noyau de ^{13}C observé augmente, de sorte que la constante du couplage géminal $J_{13C–C–H}$ se situe dans la fourchette de seulement 0,7 à 6,0 Hz.

Vous vous demandez sans doute pourquoi on observe des couplages avec l'hydrogène dans les spectres de RMN du ^{13}C, alors qu'on ne voit pas l'inverse, en l'occurrence des couplages avec le carbone en RMN du ^{1}H. La réponse est que l'abondance des isotopes actifs en RMN du ^{13}C est naturellement faible, tandis que l'abondance du noyau ^{1}H est élevée. Dès lors, on ne peut pas détecter

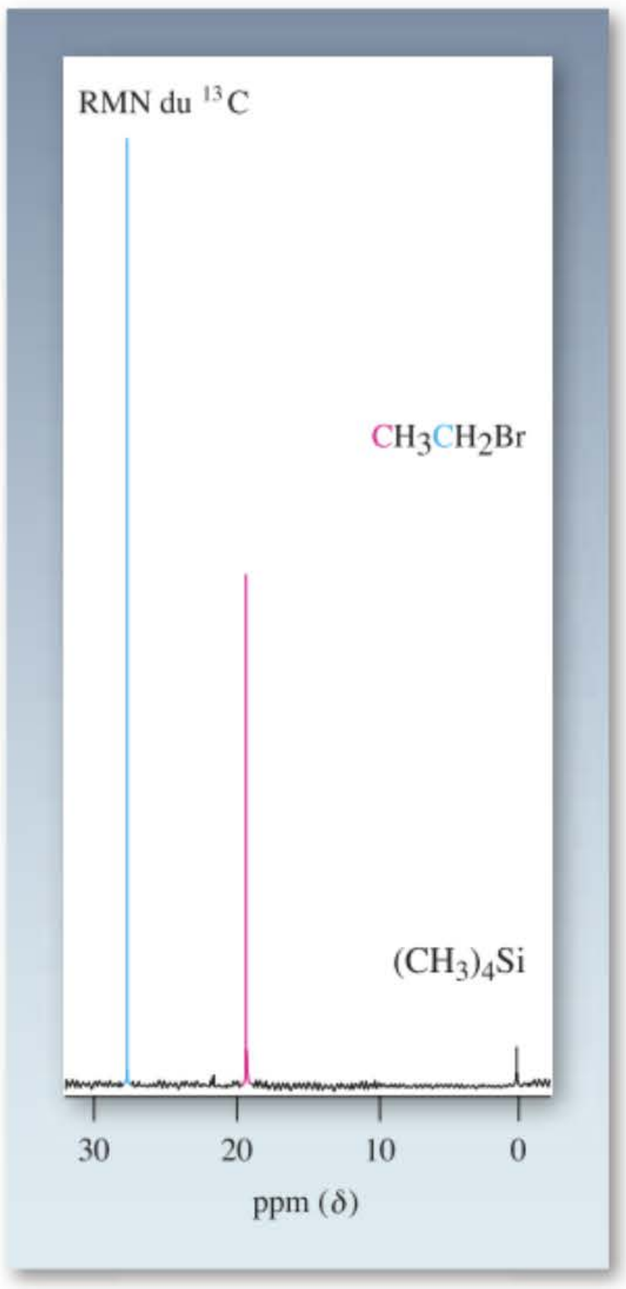


Figure 10-31 Ce spectre de RMN du ^{13}C à 62,8 MHz relatif au bromoéthane a été enregistré avec découplage du proton en bande large à 250 MHz. Toutes les lignes se fusionnent en de simples singulets, y compris celles relatives à l'absorption de $(CH_3)_4Si$.

de couplages avec les ^{13}C dans les spectres du proton, puisque 99 % des carbones attachés sont des ^{12}C. Par contre, les spectres correspondants du carbone révèlent des couplages avec les ^{1}H, étant donné que 99,9 % des échantillons contiennent cet isotope de l'hydrogène (tableau 10.1).

Exercice 10-18

Prédire le profil spectral en RMN du ^{13}C du 1-bromopropane (le spectre de RMN du ^{1}H est visible dans la figure 10.27). (**Indication :** se servir de la règle $N+1$ séquentielle.

Le découplage de l'hydrogène fait apparaître des lignes isolées

Il existe une technique qui permet de supprimer complètement le couplage ^{13}C–H : on l'appelle le **découplage de l'hydrogène** (ou **du proton**) **en bande large.** Cette méthode utilise un signal de radiofréquence intense et large – de manière à couvrir la gamme entière des fréquences de résonance de tous les hydrogènes – qui est appliqué en même temps que l'on enregistre le spectre du ^{13}C. Ainsi, par exemple, dans un champ magnétique de 7,05 T, le carbone 13 résonne à 75,3 MHz et l'hydrogène à 300 MHz (figure 10.7). Pour obtenir un spectre du carbone avec découplage du proton à cette intensité de champ, l'échantillon est irradié aux deux fréquences. Le premier signal de radiofréquence sert à provoquer la résonance magnétique du carbone. L'exposition simultanée au second signal oblige chacun des hydrogènes à subir de rapides basculements des spins de α en β, suffisamment rapides pour faire apparaître une contribution moyenne et unique du champ magnétique local. Le résultat qui émerge de cela est l'absence de couplage. Grâce à cette technique, le spectre de RMN du ^{13}C relatif au bromoéthane se réduit à deux lignes isolées, présentées dans la figure 10.31.

La performance du découplage du proton devient évidente lorsqu'on enregistre les spectres de molécules relativement complexes. *Chaque carbone magnétiquement distinct donne seulement un pic isolé dans le spectre de RMN du ^{13}C.* Considérons, par exemple, un hydrocarbure tel que le méthylcyclohexane. Son analyse par RMN du ^{1}H est rendue très difficile parce que les déplacements chimiques des huit types différents d'hydrogènes sont fort proches. À l'opposé, un spectre du ^{13}C, avec découplage du proton, fait apparaître seulement cinq pics, représentant clairement la présence des cinq types différents de carbones et révélant la symétrie bilatérale de la molécule (figure 10.32). Ces spectres montrent également une limite de la spectroscopie RMN du ^{13}C : l'intégration n'y est, en général, pas possible. Une des conséquences de la méthode RMN avec découplage en bande large est que l'intensité des pics ne correspond plus au nombre des noyaux.

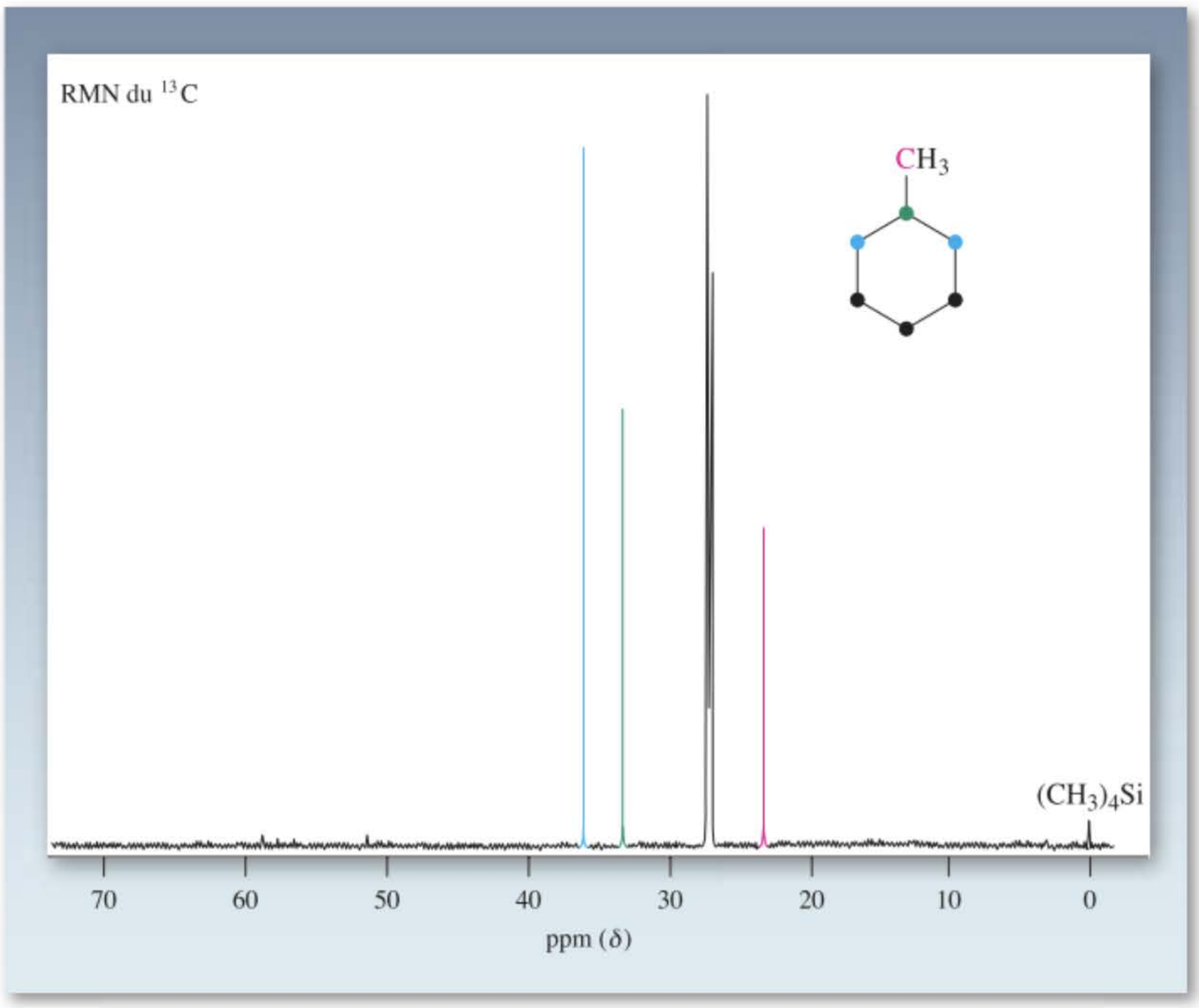
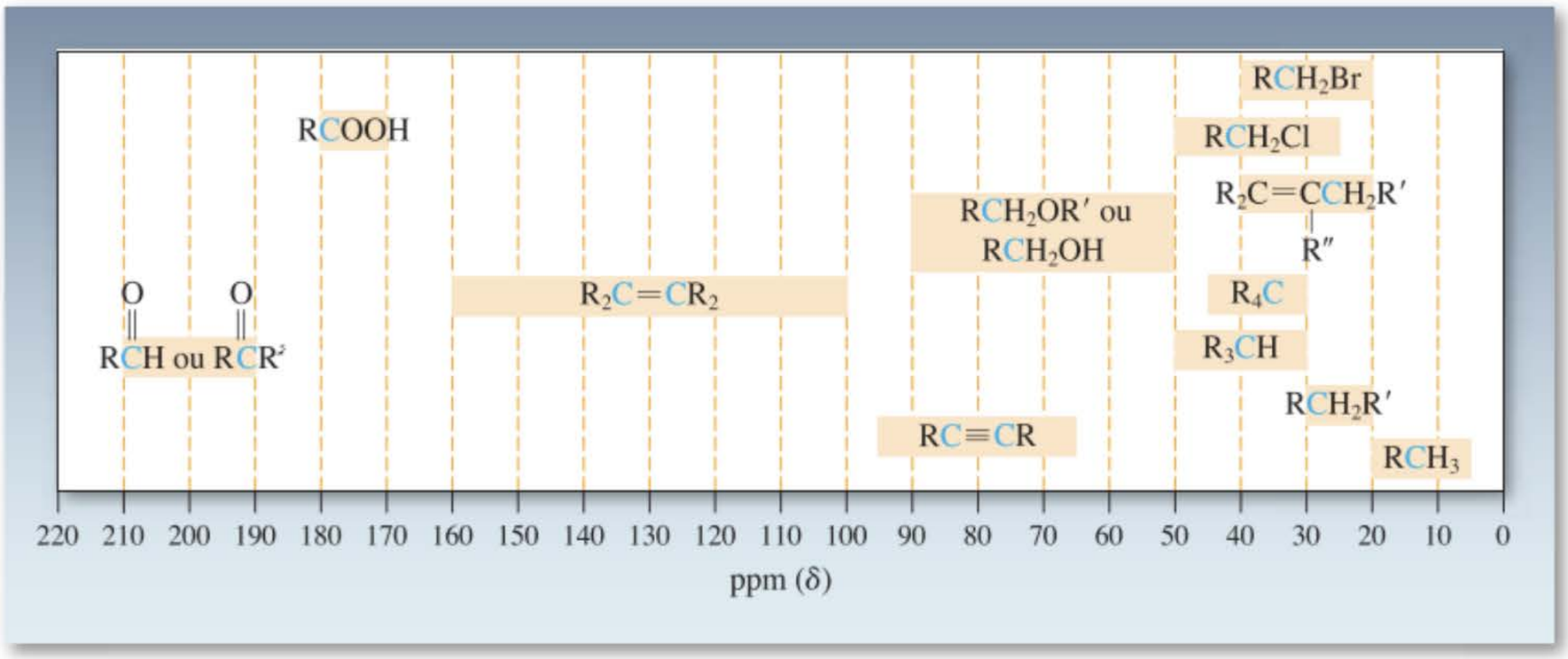


Figure 10-32 Spectre de RMN du ^{13}C du méthylcyclohexane avec découplage des hydrogènes. Il y a, dans ce composé, cinq types magnétiquement différents de carbones, donnant lieu à cinq pics distincts : δ = 23,1, 26,7, 26,8, 33,1 et 35,8 ppm.

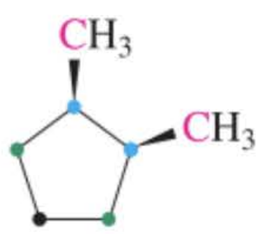
Tableau 10-6 Déplacements chimiques typiques en RMN du ^{13}C

Type de carbone	Déplacement chimique δ en ppm
Alkyle primaire, RCH_3	5–20
Alkyle secondaire, RCH_2R'	20–30
Alkyle tertiaire, R_3CH	30–50
Alkyle quaternaire, R_4C	30–45
Allylique, $R_2C{=}CCH_2R'$ (R″ sur le C=C)	20–40
Chloroalcane, RCH_2Cl	25–50
Bromoalcane, RCH_2Br	20–40
Éther ou alcool, RCH_2OR' ou RCH_2OH	50–90
Acides carboxyliques, RCOOH	170–180
Aldéhyde ou cétone, RCH ou RCR′	190–210
Alcène, aromatique, $R_2C{=}CR_2$	100–160
Alcyne, $RC{\equiv}CR$	65–95



Le tableau 10.6 montre que, à l'instar de l'hydrogène (tableau 10.2), le carbone présente des déplacements chimiques caractéristiques qui dépendent de son environnement structural. Comme dans la RMN du ^1H, les groupes électroattracteurs provoquent le déblindage et les déplacements chimiques augmentent selon l'ordre carbone primaire < c. secondaire < c. tertiaire. Mis à part l'utilité diagnostique de telles valeurs de δ, le fait de pouvoir ainsi connaître le nombre d'atomes différents de carbone qui sont présents dans une molécule peut aider à en identifier la structure. Considérons, par exemple, la différenciation analytique du méthylcyclohexane vis-à-vis d'autres isomères répondant à la même formule moléculaire C_7H_{14}. Plusieurs formules, parmi celles qui sont possibles, présentent dans leur structure des nombres différents de carbones non équivalents et donneront, de ce fait, des spectres du carbone totalement différents. On remarquera l'influence de la symétrie (ou du manque de symétrie) d'une molécule sur la complexité du spectre du carbone.

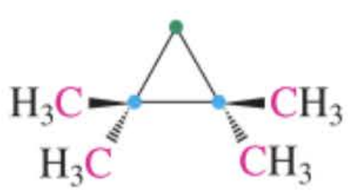
Nombre de pics du ^{13}C dans certains isomères C_7H_{14}



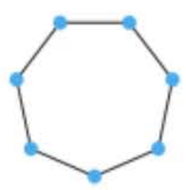
Quatre pics



Quatre pics



Trois pics



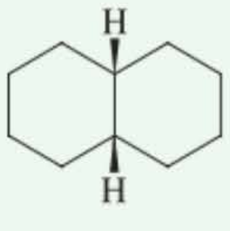
Un pic

Exercice 10-19

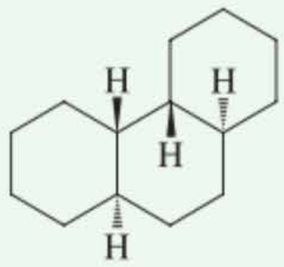
À combien de pics doit-on s'attendre dans les spectres de RMN du ^{13}C avec découplage du proton relatifs aux composés suivants ? (**Indication :** examiner la symétrie de ces molécules.)

(a) 2,2-Diméthylpropan-1-ol

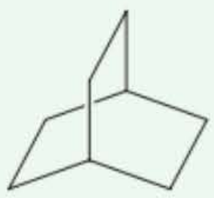
(b)



(c)



(d)



Exercice 10-20

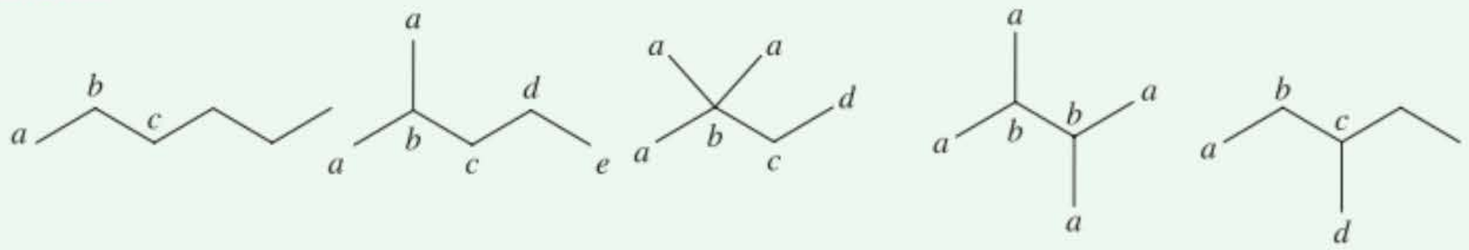
Mise en pratique des concepts : différenciations d'isomères par RMN du ^{13}C

Dans l'exercice 2.16 (a), vous aviez donné la formule des cinq isomères possibles de l'hexane, C_6H_{14}. L'un de ceux-ci montre trois pics dans son spectre de RMN du ^{13}C, à δ = 13,7, 22,7 et 31,7 ppm. Déduire la structure de cet isomère.

Stratégie

On commence par écrire tous les isomères possibles, puis on regarde à quel point la présence (ou l'absence) d'éléments de symétrie influence le nombre de pics auxquels on doit s'attendre (ceci est repérable grâce aux marques *a, b, c* et *d*.)

Solution



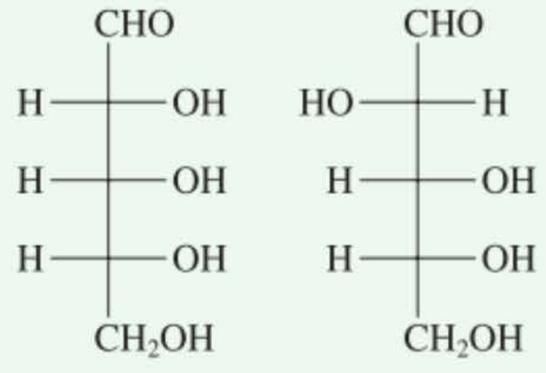
Hexane **2-Méthylpentane** **2,2-Diméthylbutane** **2,3-Diméthylbutane** **3-Méthylpentane**

- Un seul parmi tous ces isomères possède trois carbones différents : l'hexane.

Exercice 10-21

Essayez par vous-même

Une chercheuse trouve dans le magasin de produits chimiques deux bouteilles ayant perdu leur étiquette. Elle sait qu'un de ces flacons contient du D-ribose, alors que l'autre doit être du D-arabinose (ces deux oses étant présentés ci-dessous en projections de Fischer), mais elle ignore quel flacon contient quel ose. Munie d'un réactif, en l'occurrence $Na^{+-}BH_4$ et pourvue d'un spectromètre de RMN, comment pourrait-elle démêler ce problème ?



D-Ribose **D-Arabinose**

Des perfectionnements en RMN-FT aident considérablement à élucider les structures moléculaires : RMN-DEPT du ^{13}C et RMN en 2D

La technique avec transformée de Fourier qui sert à mesurer les spectres de RMN est extrêmement polyvalente parce qu'il est possible de recueillir et de présenter les données selon des manières diverses, chacune apportant des informations au sujet de la structure de la molécule étudiée. Les progrès les plus récents ont abouti au développement de séquences pulsées, calibrées dans le temps et comprenant l'application de deux fréquences simultanées mais indépendantes (*RMN à deux dimensions ou RMN-2D*) (voir encadré 10.4). Grâce à ces méthodes, il est à présent possible d'établir les couplages (et dès lors les liaisons ou, du moins, une proximité étroite) entre des hydrogènes rapprochés (*corrélation homonucléaire*), ou entre des atomes de carbone et d'hydrogène connectés (*corrélation hétéronucléaire*). Ainsi, la RMN du ^{1}H et celle du ^{13}C permettent de déterminer la connectivité moléculaire en mesurant l'effet magnétique des atomes voisins sur un autre appartenant à une chaîne carbonée.

Comme exemple d'un tel usage des séquences pulsées — routinier dans les laboratoires de recherche —, on citera la spectroscopie **RMN-DEPT** (pour **distortionless enhenced polarization transfer**) **du ^{13}C** qui indique le type de carbone qui est à l'origine de tel signal précis dans le spectre normal du ^{13}C : CH_3, CH_2, CH ou $C_{quaternaire}$. On évite ainsi les complications auxquelles donne lieu le spectre de RMN du ^{13}C avec couplage du proton (voir figure 10.30) et, en particulier, le recouvrement des multiplets des carbones à signaux rapprochés. Le processus DEPT consiste à réaliser plusieurs spectres : le spectre normal avec découplage en bande large, et toute une série de spectres qui révèlent les signaux *uniquement de carbones liés à trois hydrogènes (CH_3), à deux hydrogènes (CH_2) ou à un seul hydrogène (CH)*. La figure 10.33 laisse entrevoir une série de tels spectres dans le cas du limonène (voir aussi le problème 5.29).

Le premier spectre (figure 10.33A) est le spectre normal avec découplage du proton, qui décrit le nombre attendu de lignes (10) et regroupe celles-ci en six signaux de carbones alkyliques et quatre signaux de carbones alcényliques situés, respectivement, à des champs élevés et faibles. Les autres spectres permettent d'identifier avec précision les trois types possibles de carbones porteurs d'hydrogène(s), à savoir les CH_3 (en rouge ; figure 10.33B), les CH_2 (en bleu ; figure 10.33C) et les CH (en

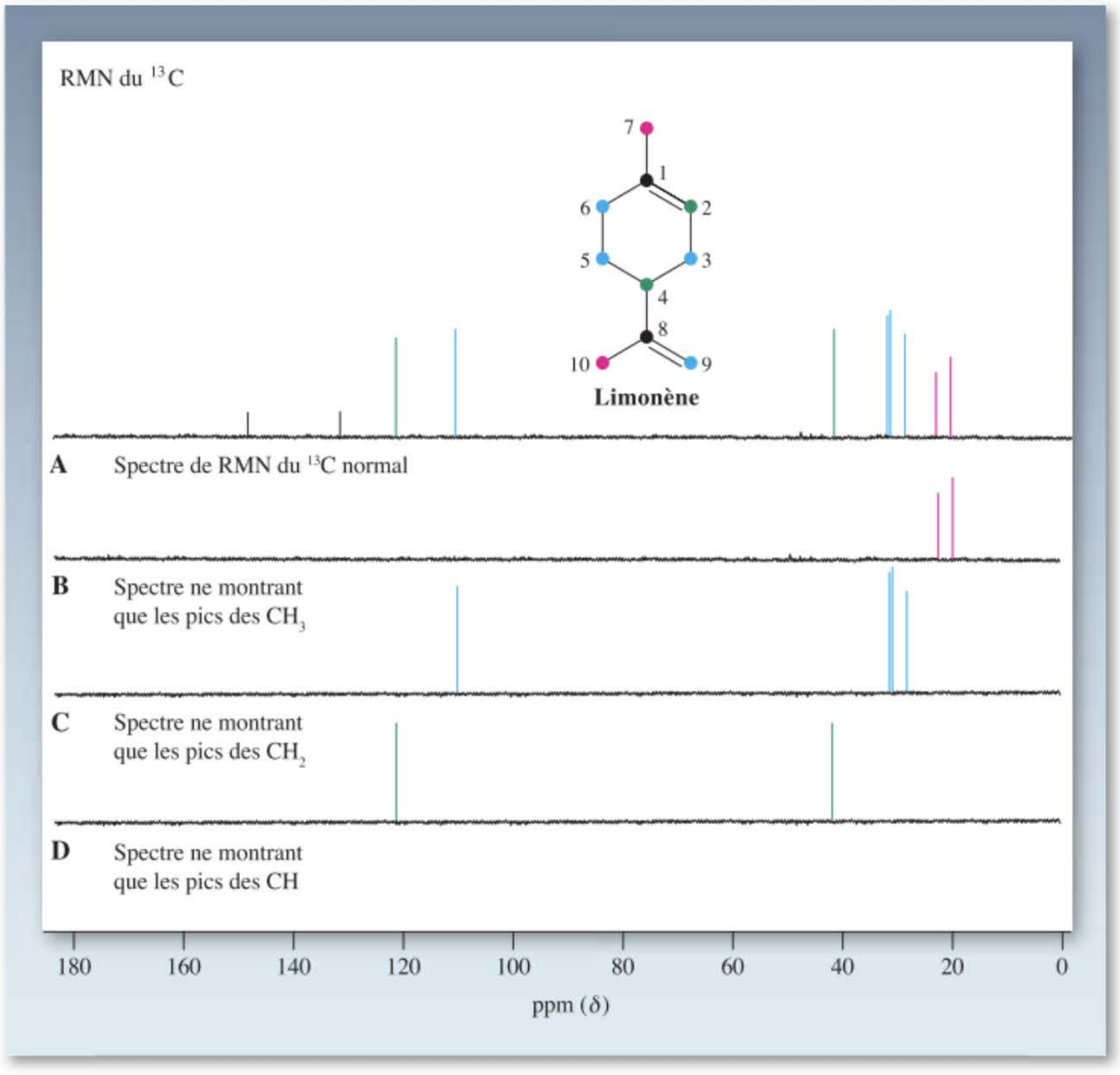


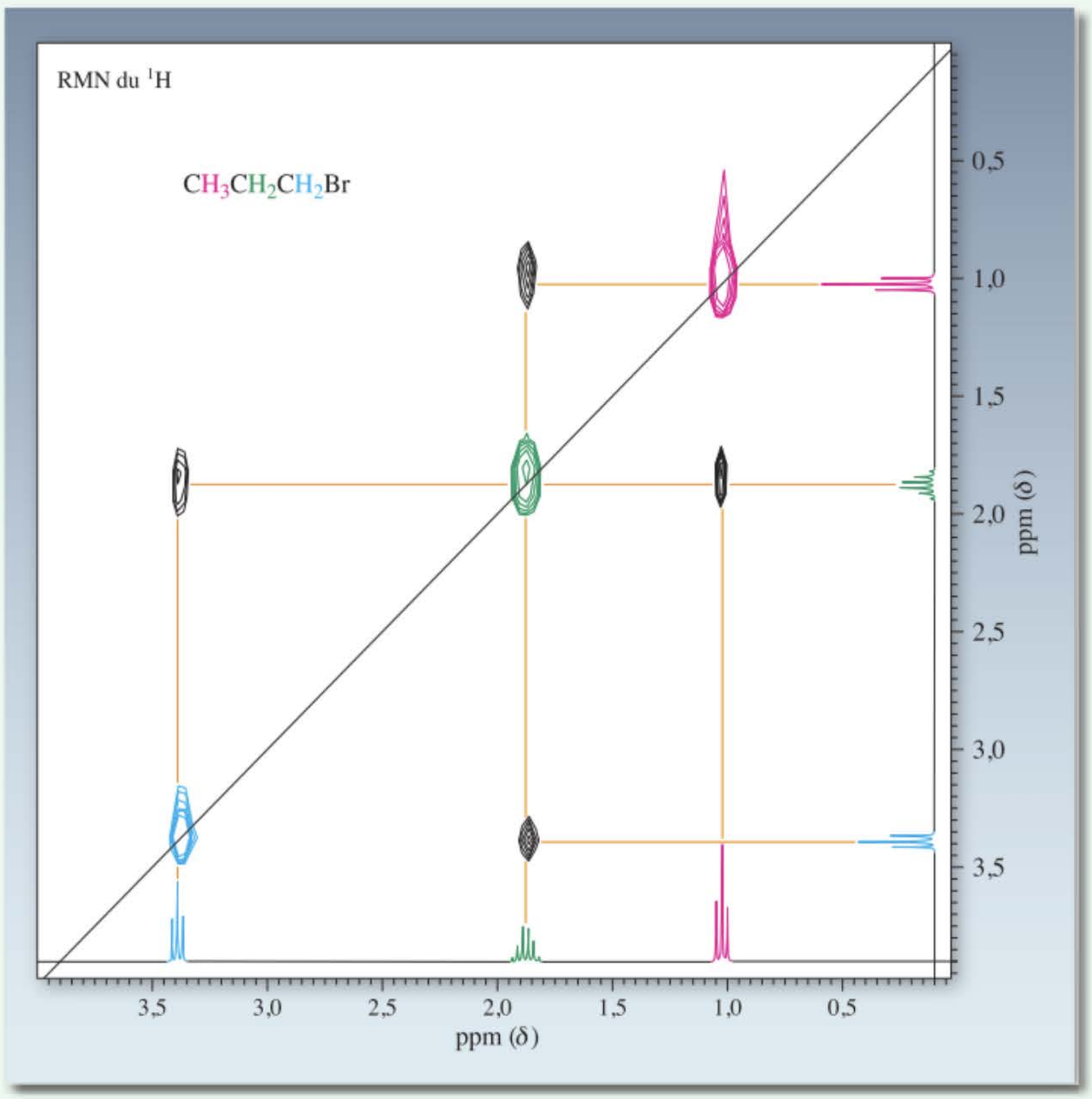
Figure 10-33 Spectroscopie de RMN-DEPT du ^{13}C appliquée au limonène : (A) spectre avec découplage en bande large révélant les six signaux des carbones alkyliques à champs élevés (20-40 ppm) ainsi que les quatre signaux des carbones alcényliques à champs faibles (108-150 ppm ; cf. tableau 10.6) ; (B) spectre ne montrant que les deux signaux CH_3 du C7 et du C10 (en rouge) ; (C) spectre ne montrant que les quatre signaux CH_2 des C3, C5, C6 et C9 (en bleu) ; (D) spectre ne montrant que les deux signaux CH du C2 et C4 (en vert). Les autres lignes dans (A) sont attribuables aux carbones quaternaires C1 et C8 (en noir).

ENCADRÉ 10-4

Corrélation de spectres de RMN : COSY et HETCOR

Nous avons pu constater que la RMN apporte une aide considérable lorsqu'il s'agit d'élucider la structure de molécules. Il est possible de connaître les divers types de noyaux qui y sont présents et en quelles proportions. La connectivité est également déductible en exploitant les résultats des couplages spin-spin au travers des liaisons. Ce dernier phénomène peut être valorisé, grâce à une mise en graphique particulière. L'application de techniques pulsées sophistiquées, couplée à l'analyse des résultats par des ordinateurs, a abouti à la mise en graphique de *RMN bidimensionnelles (2D).* Selon cette méthode, deux spectres de la molécule considérée sont présentés en abscisse et en ordonnée, avec les signaux homologues indiqués sous forme de « taches » sur le graphique *x-y*. Étant donné que ce genre de graphique met en corrélation des noyaux qui sont très proches (et qui, donc, donnent lieu à une fragmentation spin-spin), ce type de spectroscopie est aussi appelé *spectroscopie de corrélation* ou *COSY.*

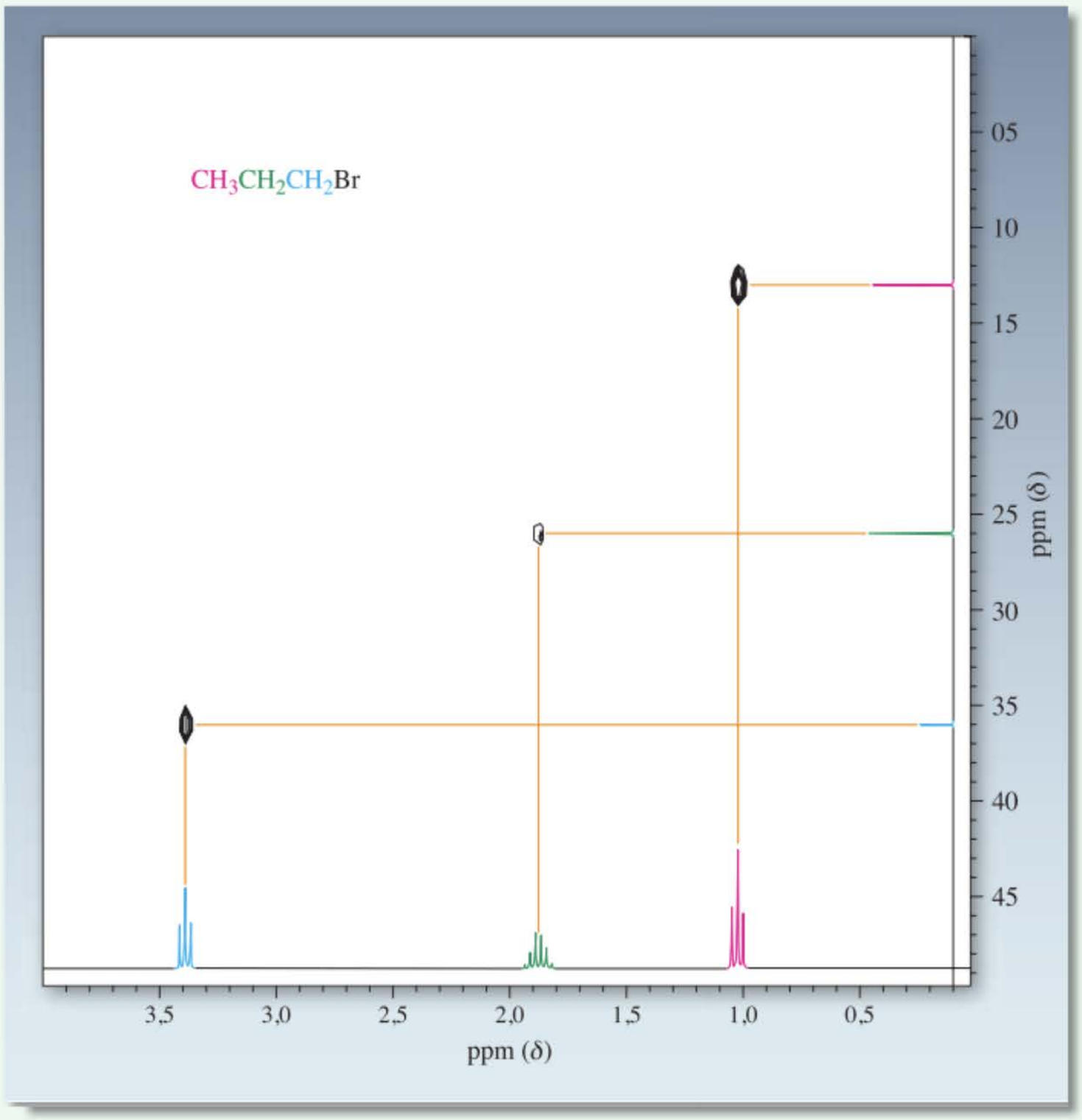
Reprenons un exemple que nous connaissons déjà : le 1-bromopropane (voir figure 10.27). On donne ci-après le spectre COSY de cette molécule.



Les deux spectres le long des axes *x* et *y* sont identiques à celui de la figure 10.27. Les marques sur la diagonale correspondent à des pics homologues de chaque spectre et peuvent être ignorées. Ce sont les corrélations en dehors de la diagonale (en orange) qui mettent en évidence la connectivité des hydrogènes dans la molécule. Ainsi, le triplet du méthyle (en rouge) à $\delta = 1{,}05$ ppm se recroise avec le pic du méthylène, à savoir le sextuplet (en vert) à $\delta = 1{,}88$ ppm, ce qui prouve leur relation en tant que voisins. De même, les pics (en bleu) des hydrogènes du méthylène déblindé par le brome (à $\delta = 3{,}40$ ppm) se recroisent également avec le signal central à $\delta = 1{,}88$ ppm. Enfin, l'absorption du centre montre des corrélations avec les signaux de ses deux voisins, ce qui corrobore la structure.

Bien sûr, l'exemple du 1-bromopropane est excessivement simple et a juste été choisi pour montrer le principe de fonctionnement de cette technique. Imaginons à présent qu'il s'agisse de 1-bromohexane. Ici, la reconnaissance des groupes méthylène individuels se fera très rapidement grâce à la spectroscopie COSY. En partant de l'un ou l'autre des deux signaux les mieux repérables, à savoir ceux du méthyle (un triplet isolé à champ fort) ou ceux des protons de CH_2Br (un triplet isolé à champ faible), on peut « se promener » le long des signaux en corrélation d'un voisin méthylénique au suivant jusqu'à ce que la connectivité complète de la molécule ait été établie.

La connectivité peut être encore mieux révélée par *spectroscopie de corrélation hétéronucléaire (HETCOR).* Ici, on juxtapose un spectre de RMN du proton avec un spectre du ^{13}C. Ce procédé permet de « cartographier » une molécule tout au long de son canevas structural en identifiant ses divers fragments C–H. Le principe est illustré ci-après, à nouveau dans le cas du 1-bromopropane.

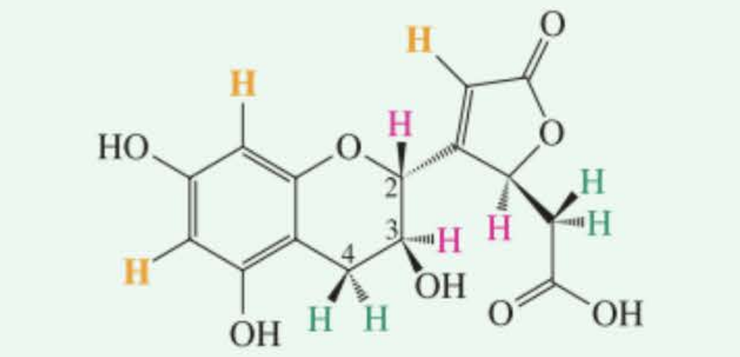


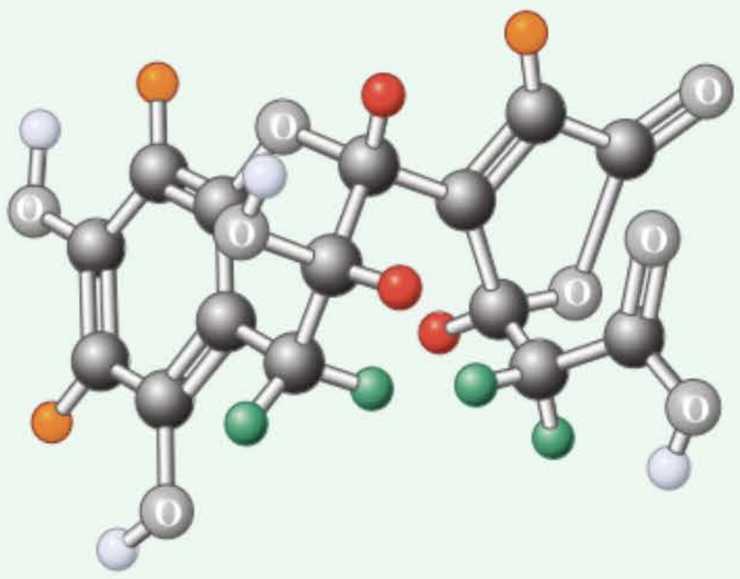
Le spectre de RMN du ^{13}C est présenté selon l'axe des *y* et on y retrouve trois pics. Sur base de ce que nous savons au sujet de la RMN du carbone, il est aisé de reconnaître que le signal à $\delta = 13{,}0$ ppm est dû au carbone méthylique, que celui à $\delta = 26{,}2$ ppm est celui du carbone méthylénique et que celui à $\delta = 36{,}0$ ppm correspond au carbone porteur du brome. Mais même sans ces connaissances, ces attributions sont immédiatement évidentes quand on examine les corrélations croisées entre les signaux respectifs des hydrogènes (que l'on a déjà assignés) et ceux de leurs pendants carbonés. Ainsi, le triplet des hydrogènes méthyliques est en corrélation avec le signal du carbone à $\delta = 13{,}0$ ppm, le sextuplet pour les hydrogènes du méthylène est en corrélation avec le signal du carbone à $\delta = 26{,}2$ ppm et le triplet des hydrogènes à champ faible est connecté au carbone dont le signal se situe à $\delta = 36{,}0$ ppm.

ENCADRÉ 10-5

Caractérisation de la structure de produits naturels : des antioxydants dans les pépins de raisin

Le règne végétal est une source intarissable de substances intéressantes du point de vue pharmacologique, thérapeutique ou de chimioprotection. Le composé à 15 carbones appelé viniférone (un *sesquiterpène*, voir paragraphe 4.7) a été isolé des pépins de raisin en 2004. Cette molécule appartient à la catégorie des *proanthocyanidines* des grains de raisins. Elle est extrêmement active vis-à-vis des radicaux libres (chapitre 3) et du stress oxydatif (voir paragraphe 22.9). Plus de 10 kg de grains de raisin n'ont permis d'obtenir que 40 mg de ce composé. De ce fait, en ce qui concerne l'élucidation de sa structure, il n'était pas concevable de réaliser une analyse élémentaire, des tests chimiques et autres techniques qui auraient détruit le peu d'échantillon dont on disposait. En fait, la structure présentée ici – et qui a été corroborée par diffraction des rayons X – a été établie grâce à des techniques spectroscopiques (RMN, IR, SM et UV).





Viniférone

La caractérisation de la viniférone reposait notamment sur les résultats de la RMN du ^{1}H et du ^{13}C. Les déplacements chimiques du proton ont permis d'élucider la structure de fragments particuliers de cette molécule. Ainsi, trois signaux entre $\delta = 5{,}9$ et 6,2 ppm (consulter le tableau 10.2 reprenant les déplacements chimiques caractéristiques) apparaissaient dans la zone propre aux hydrogènes aromatiques ou alcéniques (représentés en orange dans les formules de structure ci-contre). Un autre ensemble de trois signaux étaient observés à $\delta > 3{,}8$ ppm, indiquant la présence de trois protons (en rouge) attachés à des carbones porteurs d'un oxygène. Enfin, il y avait quatre absorptions caractérisées par des valeurs relativement faibles de δ (entre 2,5 et 3,1 ppm), attribuables aux deux paires d'hydrogènes diastéréotopiques (en vert ; voir l'encadré 10.3).

vert ; figure 10.33D). Les signaux des carbones quaternaires (en noir) n'apparaissent pas dans les trois derniers spectres et sont localisés en soustrayant toutes les lignes des figures 10.33B à D du spectre complet de la figure 10.33A.

À partir d'ici, chaque fois que l'illustration ou la description d'un spectre de RMN du ^{13}C comprendra des attributions spectrales relatives à des carbones de type CH_3, CH_2, CH ou $C_{quaternaire}$, il s'agira de résultats de mesures en RMN-DEPT.

Trois signaux

$CH_3CH_2CHCl_2$

10,1 34,9 73,2 ppm

Fortement déblindé

Trois signaux

$CH_3CHClCH_2Cl$

22,4 55,8 49,5 ppm

Modérément déblindé

Deux signaux

$ClCH_2CH_2CH_2Cl$

42,2 35,6 ppm

Modérément déblindé

La spectroscopie de RMN du ^{13}C permet aussi de résoudre le problème de la monochloration du 1-chloropropane

Dans le paragraphe 10.6, nous avons examiné comment il était possible, grâce aux déplacements chimiques et à l'intégration en RMN du ^{1}H, de faire la distinction entre les trois isomères du dichloropropane résultant de la chloration du 1-chloropropane. L'exercice 10.10 proposait l'emploi des motifs de fragmentation spin-spin comme moyen complémentaire en vue de résoudre ce problème. En quoi la RMN du ^{13}C pourrait-elle nous aider à démêler cette question ? En fait, on peut d'emblée prévoir que le 1,1- et le 1,2-dichloropropane devraient tous deux présenter trois signaux de carbones, mais espacés assez différemment parce que le premier composé possède deux atomes de chlore, électroattracteurs, situés sur le même carbone (et donc pas de chlore sur les deux autres), tandis que le second en porte un sur C1 et l'autre sur C2. Par contre, le 1,3-dichloropropane devrait clairement se distinguer de ses deux autres isomères à cause de sa symétrie : deux lignes seulement apparaîtront. Les données expérimentales, qui sont présentées dans la marge, confirment nos attentes. Les attributions précises des deux carbones déblindés (parce que porteurs de chlore) du 1,2-dichloropropane peuvent se déduire grâce à la technique DEPT (voir dans la marge) : le signal à 49,5 ppm correspond à un CH_2, tandis que celui à 55,8 ppm correspond au CH dans l'expérience en DEPT-90.

Cet exemple démontre à loisir combien la RMN du ^{1}H et la RMN du ^{13}C se complètent mutuellement. Les spectres de RMN du ^{1}H donnent une estimation de l'environnement électronique (riche ou pauvre) du noyau d'hydrogène étudié (δ), permettent de mesurer son abondance relative (intégra-

La RMN du ^{13}C a été également fort utile (consulter le tableau 10.6 pour connaître les déplacements chimiques caractéristiques du carbone), étant donné qu'il a été possible de repérer clairement les deux carbones carbonyliques (C=O) à δ = 171,0 et 173,4 ppm, ainsi que la présence de huit carbones benzéniques ou alcéniques (δ > 95 ppm). Les trois carbones tétraédriques attachés à de l'oxygène apparaissaient sous forme de pics entre δ = 67 et 81 ppm, tandis que les signaux des deux carbones tétraédriques restants émergeaient à δ = 28,9 et 37,4 ppm, ceux-ci étant tous bien identifiés en établissant le nombre des hydrogènes attachés par des techniques équivalentes à la RMN-DEPT.

Les couplages spin-spin et les spectres corrélés du proton (COSY ; encadré 10.4) ont confirmé la structure proposée. Ainsi, par exemple, en examinant de plus près le cycle à six pièces contenant la fonction éther, le proton porté par le C2 (δ = 4,61 ppm) se présentait sous la forme d'un doublet en raison du couplage avec son voisin sur le C3 (δ = 3,90 ppm). De même, les deux protons diastéréotopiques sur le C4 (δ = 2,53 et 3,02 ppm) donnaient lieu, chacun, à un doublet de doublets, à cause de leur couplage mutuel et d'un couplage indépendant de chacun de ceux-ci avec le proton en C3. Il n'est donc pas surprenant que le proton en C3 apparaissait sous la forme d'un multiplet non résolu. D'autres aspects de l'élucidation de la structure de la viniférone seront présentés dans le chapitre 14 (encadré 14.5).

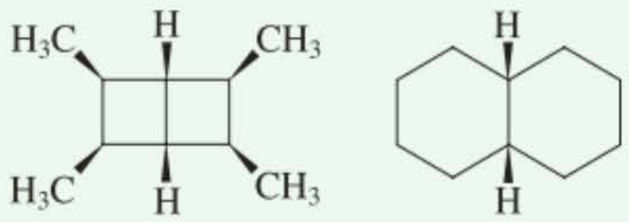


Les substances extraites des pépins de raisin sont susceptibles de prévenir diverses maladies, dont les affections cardiaques, le cancer et même le psoriasis.

tion) et indiquent combien de voisins il a (et le nombre de types de voisins), grâce au couplage spin-spin. La RMN du ^{13}C avec découplage du proton fournit le nombre total de carbones chimiquement distincts, précise leur environnement électronique (δ) et, en modalité DEPT, indique même la quantité des hydrogènes qui leur sont attachés. L'application des deux techniques à la résolution d'un problème de structure n'est pas fort différente de la reconstitution d'un puzzle. Les pièces horizontales (à savoir les données issues de la spectroscopie de RMN du ^{1}H) doivent s'adapter aux fragments verticaux (en l'occurrence l'information correspondante en provenance de la RMN du ^{13}C) pour obtenir la réponse correcte.

Exercice 10-22

Serait-il facile de faire la distinction entre les composés bicycliques A et B présentés ci-après grâce à des spectres de RMN du ^{13}C avec découplage du proton ? Un spectre en modalité DEPT serait-il une aide utile pour résoudre ce problème ?



A

B

En résumé, un spectre de RMN du ^{13}C requiert des techniques à transformée de Fourier en raison de la faible abondance naturelle de l'isotope 13 du carbone et de sa sensibilité intrinsèque vis-à-vis du phénomène physique qui est moins marquée. Deux complications possibles s'ajoutent à cette difficulté : le couplage ^{13}C–^{1}H et le couplage ^{13}C–^{13}C. On remédie à la première de ces complications par le découplage du proton en bande large, ce qui fournit des simples lignes pour chaque atome de

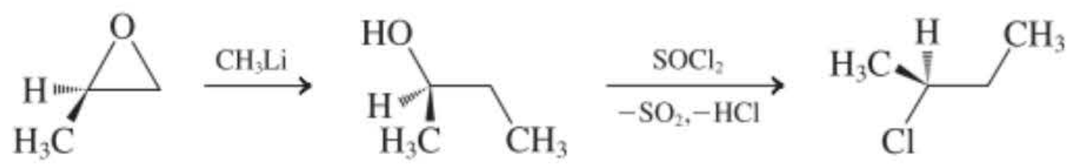
carbone distinct de la molécule considérée. Quant à la deuxième, elle ne constitue jamais un problème réel en raison de la rareté du ^{13}C. La fourchette des déplacements chimiques en RMN du ^{13}C est large, à savoir environ 200 ppm dans le cas des molécules organiques. Habituellement, il n'est pas possible d'intégrer les spectres de RMN du ^{13}C, mais la mesure en modalité DEPT permet de faire très clairement la distinction entre les groupes CH_3, CH_2, CH ou $C_{quaternaire}$.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Lors de votre étude de la chimie organique, vous vous êtes sans doute demandé comment les chimistes savent ce qu'ils avancent ? Comment font-ils pour élucider une structure moléculaire ? Comment peuvent-ils suivre la vitesse de disparition d'une molécule mise en réaction (cf. la cinétique) ? Comment déterminent-ils la constante d'équilibre d'un processus réactionnel (cf. la thermodynamique) ? Comment savent-ils qu'une réaction est achevée ? L'introduction de la spectroscopie de RMN vous donne un premier aperçu de la grande diversité des outils dont disposent les chimistes pour répondre à ces questions. D'autres variétés de spectroscopies existent, lesquelles permettent de fournir ces mêmes informations – en plus d'autres – au sujet des molécules. Nous les présenterons en même temps que les groupes fonctionnels pour lesquels ces techniques sont particulièrement utiles. La spectroscopie, en particulier de RMN, est un moyen extraordinaire d'identification des différentes classes de composés organiques et il en sera fréquemment question dans les chapitres à venir. Nous vous recommandons vivement de revoir les notions exposées ici lorsque vous serez, par la suite, confrontés à de nouveaux spectres.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

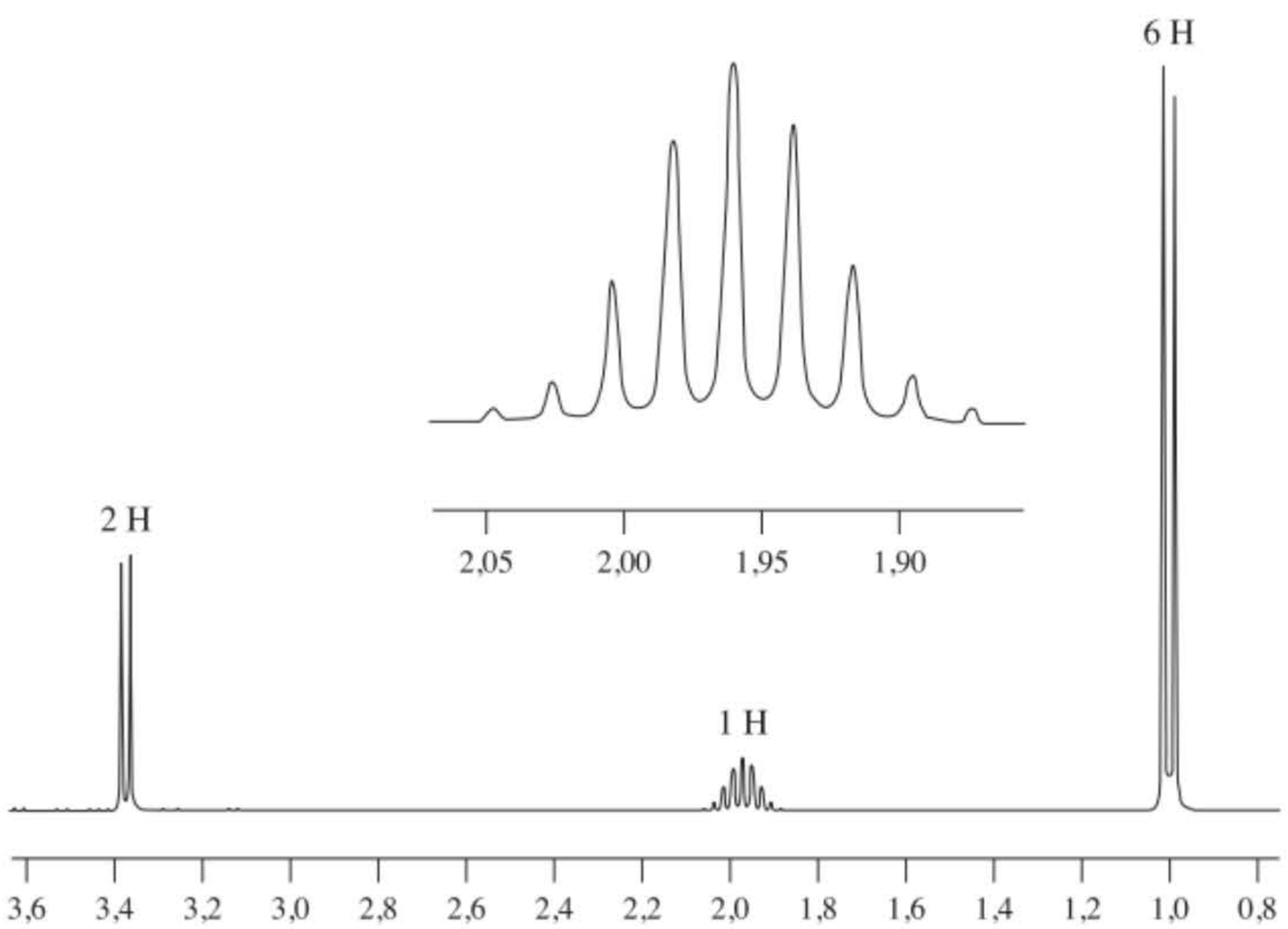
10.23 Un chercheur a exécuté la séquence des réactions suivantes en vue de préparer du (*S*)-2-chlorobutane :



(*R*)-2-Méthyloxacyclopropane **(*S*)-2-Chlorobutane**

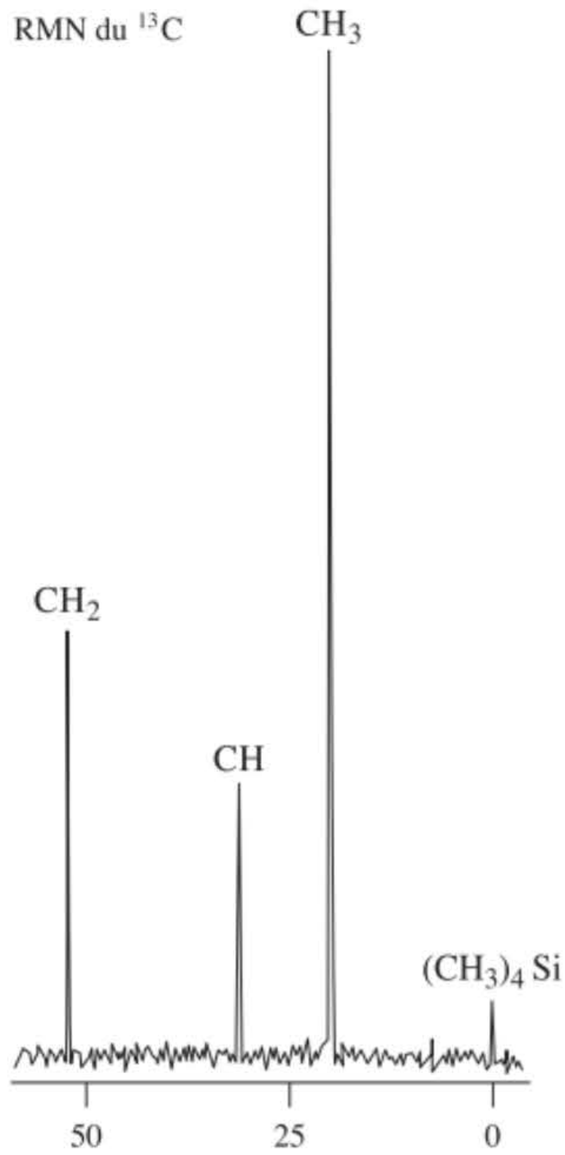
Une méticuleuse chromatographie en phase gazeuse du produit de la réaction (p. éb. 68,2°C) a permis de séparer une très petite quantité d'un autre composé, C_4H_9Cl (p. éb. 68,5°C), qui s'est avéré être optiquement inactif et dont les spectres de RMN sont présentés ci-après. Quelle est la structure de ce composé et comment a-t-il pu se former ?

RMN du ^{1}H



Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

RMN du ^{13}C



Spectre de RMN du ^{13}C (δ en ppm)

SOLUTION

Comme nous l'avons fait dans les problèmes d'intégration 3.14 et 6.30, faisons appel à la stratégie QCIP pour mener à bien la résolution de ce problème. À nouveau, cette stratégie sera décrite en détail dans l'interlude qui suit le chapitre 11.

Que demande-t-on ? Nous devons tout d'abord déduire la structure d'un produit minoritaire issu de la séquence réactionnelle présentée. Puis, on nous demande d'expliquer comment ce produit a bien pu se former. Comme on l'a déjà signalé, « comment et pourquoi » sont des questions qui exigent une étude de mécanisme. Nous allons procéder par ordre.

Comment commencer ? La formule moléculaire du composé inconnu, C_4H_9Cl, montre qu'il s'agit d'un isomère du produit majoritaire observé. Et nous disposons à la fois du spectre de RMN du ^1H et du ^{13}C pour ce composé. Nous connaissons aussi la nature des réactifs qui permettent de convertir le substrat de départ en le produit majoritaire. Quelles sont les informations les plus utiles pour démarrer ? On pourrait commencer par essayer de trouver des résultats différents pour les deux réactions de la séquence sans examiner les données spectroscopiques mais, en réalité, tôt ou tard, nous devons faire appel aux spectres pour confirmer toute structure hypothétique qui sera envisagée. Il est donc plus logique de commencer par analyser ces spectres afin de voir s'ils aboutissent à une réponse non ambiguë.

Information exigée ? Les paragraphes 10.4 à 10.7 révèlent les informations que l'on peut tirer d'un spectre de RMN du ^1H. Le paragraphe 10.9 couvre la RMN du ^{13}C. Le spectre du carbone est plus simple. D'une manière générale, il est opportun de soutirer le maximum d'informations possible à partir des sources qui sont *les plus simples* à analyser. Il faut donc commencer par le spectre de RMN du ^{13}C, puis passer à celui du ^1H.

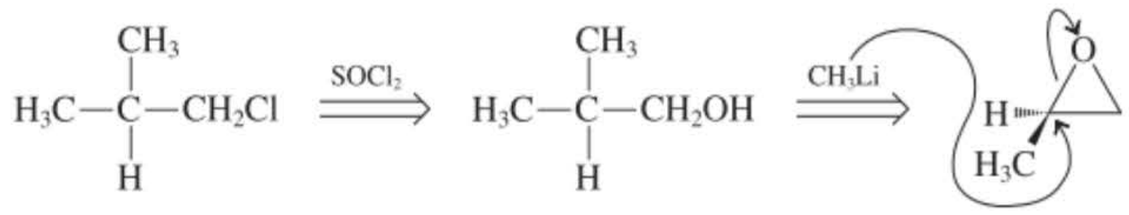
Procéder de manière logique. La formule du composé inconnu est C_4H_9Cl. Il a quatre carbones, alors que son spectre de RMN du ^{13}C (en modalité DEPT) ne laisse entrevoir que *trois* lignes. De ce fait, l'une de ces trois lignes doit provenir de deux atomes de carbone équivalents. La ligne la plus éloignée vers les champs faibles, à δ = 51 ppm (CH_2) est la plus déblindée et correspond donc probablement à l'unique carbone qui est porteur de chlore (tableau 10.6). Ce raisonnement suggère la présence d'une structure CH_2Cl. Les deux autres lignes sont dans la région alkylique, vers δ = 20 ppm (CH_3) et δ = 31 ppm (CH). L'une de ces deux lignes doit être due à deux noyaux équivalents de carbone. Pour identifier ceux-ci, on se base sur la formule moléculaire et sur le fait que nous savons qu'il doit y avoir une substructure CH_2Cl. Bref, si le signal (pour CH) à δ = 31 ppm était dû à deux carbones identiques, on aboutirait à la formule moléculaire CH_3 + 2 CH + CH_2Cl = C_4H_7Cl, ce qui ne correspond pas à celle qui a été donnée. Par contre, si le signal (pour CH_3) à δ = 20 ppm correspond à deux carbones, on aurait alors 2 CH_3 + CH + CH_2Cl = C_4H_9Cl, ce qui est la formule correcte. Ainsi donc, le composé inconnu contient deux groupes CH_3 équivalents. On pourrait connecter ces fragments pour obtenir immédiatement la solution la plus probable mais patientons quelque peu et examinons ce que le spectre de RMN du ^1H peut nous indiquer.

Le spectre de RMN du ^1H (à 300 MHz) révèle trois types d'hydrogènes vers δ =1,0 ppm, 1,9 ppm et 3,4 ppm. Comme dans le cas du spectre du carbone, les hydrogènes les plus déblindés doivent être ceux qui sont attachés au carbone porteur du chlore (paragraphe 10.4). Les valeurs intégrées pour les trois signaux de protons sont, respectivement, 6,1 et 2, ce qui correspond au nombre total des hydrogènes présents, à savoir 9 (paragraphe 10.6). Enfin, il y a couplage spin-spin. Les signaux aux extrémités forte et faible du champ sont tous deux des doublets, avec des valeurs de J quasi identiques. Ceci signifie que chacun de ces ensembles de protons (6+2) a un seul hydrogène voisin (le H restant). Cet hydrogène-là apparaît au centre du spectre sous la forme d'un motif à neuf lignes, comme on s'y attend d'après la règle $N+1$ ($N=8$; paragraphe 10.7).

Combinons à présent ces informations en vue d'établir la structure recherchée. Comme avec tout puzzle, on peut aboutir au résultat de plusieurs manières. Dans les problèmes relatifs à des spectres de RMN, il vaut souvent mieux commencer par formuler des structures partielles émanant du spectre de RMN du ^1H, puis employer les autres renseignements pour corroborer le résultat. Ainsi, le doublet à champ élevé, qui intègre pour 6 H, indique une sous-structure du type $(C\mathbf{H}_3)_2CH–$. De même, son pendant à champ bas doit correspondre à $–C\mathbf{H}_2CH–$. En combinant les deux éléments structuraux, on obtient $–CH_2CH(CH_3)_2$, et avec l'ajout d'un atome de chlore, la solution au problème est : $ClCH_2CH(CH_3)_2$, qui est un composé achiral (et, dès lors, optiquement inactif). Ce résultat est confirmé par le spectre de RMN du ^{13}C, où la ligne au champ le plus élevé est due à la présence des deux carbones méthyliques équivalents. La ligne du centre est due au carbone tertiaire, tandis que l'absorption la plus déblindée provient du carbone porteur du chlore (tableau 10.6). Il vous est possible de confirmer la solution d'une autre manière, en tirant parti de la petitesse relative de la formule moléculaire. Ainsi, le chlorobutane n'a que quatre possibilités d'isomérie : $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$, $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ (le produit qui, ici, est majoritaire), $(CH_3)_2CHCH_2Cl$ qui, ici, est minoritaire) et $(CH_3)_3CCl$.

Ces substances diffèrent totalement, dans leurs spectres de RMN du ^1H et du ^{13}C, en ce qui concerne le nombre des signaux, les déplacements chimiques, l'intégration ainsi que les multiplicités (à vérifier).

L'autre partie du problème a trait au mécanisme. Comment obtient-on du 1-chloro-2-méthylpropane à partir de la séquence réactionnelle précédente ? La réponse vient d'elle-même, grâce à l'analyse rétrosynthétique faisant intervenir les réactifs impliqués dans le schéma initial :



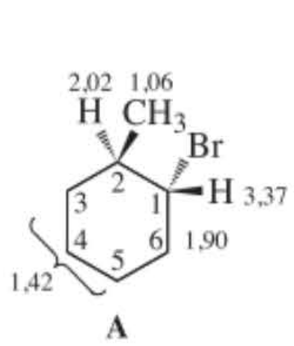
Ainsi donc, le produit minoritaire résulte de l'ouverture nucléophile du cycle de l'oxacyclopropane, à la suite de l'attaque de la position la plus encombrée, ce que l'on néglige d'ordinaire à cause de sa moindre probabilité.

10.24.a. Un étudiant ayant entamé un doctorat a enregistré les spectres de RMN du ^{1}H et du ^{13}C du 1*R*,2*R*-*trans*-1-bromo-2-méthylcyclohexane (A) optiquement pur dans du nitrométhane deutérié (CD_3NO_2) en guise de solvant (tableau 6.5) et il a relevé les valeurs suivantes. Spectre de RMN du ^{1}H : δ = 1,06 (d, 3 H), 1,42 (m, 6 H), 1,90 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H) ppm ; RMN du ^{13}C (DEPT) : δ = 16,0 (CH_3), 23,6 (CH_2), 23,9 (CH_2), 30,2 (CH_2), 33,1 (CH_2), 35,0 (CH), 43,2 (CH) ppm. Faire correspondre ces valeurs spectrales à la molécule en question, à l'aide, respectivement, des tableaux 10.2 et 10.6.

SOLUTION

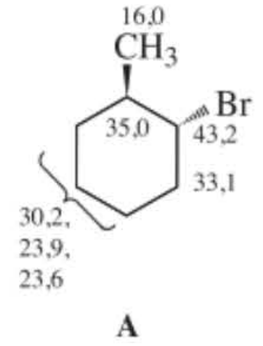
Spectre de RMN du ^{1}H. Tous les signaux, à l'exception du doublet au champ le plus fort, se présentent sous forme de multiplets complexes. Ceci n'est guère surprenant, étant donné que chaque hydrogène (hormis les trois noyaux du CH_3) est distinct du point de vue magnétique, que de nombreux couplages vicinaux et géminés existent tout autour du cycle et que les valeurs des δ sont proches (sauf celles qui ont trait à des hydrogènes à proximité immédiate du substituant bromo). Le groupe méthyle fait exception puisqu'il apparaît au champ le plus fort, comme on doit s'y attendre, et sous forme d'un doublet en raison du couplage avec l'hydrogène tertiaire voisin. Pour compléter nos attributions, il est indispensable d'examiner de plus près les déplacements chimiques et les intégrations.

Quel effet un brome peut-il exercer sur son entourage ? *Réponse :* le Br déblinde (paragraphe 10.4) surtout ses voisins directs, ledit effet s'atténuant avec la distance. De fait, les valeurs des δ se partagent en deux groupes. Un ensemble se situe à des valeurs plus élevées (δ = 3,37, 2,02, 1,90 ppm), tandis que l'autre est caractérisé par des valeurs plus basses (δ = 1,42, 1,06 ppm). L'hydrogène unique le plus déblindé à δ = 3,37 ppm correspond manifestement à celui en C1 qui est voisin du brome. Les positions les plus déblindées qui suivent proviennent des hydrogènes en C2 et C6. Comme le signal à δ = 2,02 ppm n'intègre que pour 1 H, c'est qu'il s'agit du seul hydrogène tertiaire sur le C2. Dès lors, le pic à δ = 1,90 ppm correspond au groupe CH_2 en C6. Ce choix est également corroboré par l'aspect général des signaux des hydrogènes secondaires apparaissant à des champs plus forts par rapport à ceux des hydrogènes tertiaires (tableau 10.2). Les six hydrogènes restants à δ = 1,42 ppm ne sont pas résolus et tous absorbent à peu près au même endroit.



A

Attributions en RMN du ^{1}H (ppm)



A

Attributions en RMN du ^{13}C (ppm)

Spectre de RMN du ^{13}C. En faisant appel aux corrélations DEPT et en se basant sur l'effet de déblindage exercé par le brome, il est aisé d'attribuer les valeurs qui apparaissent ci-dessus.

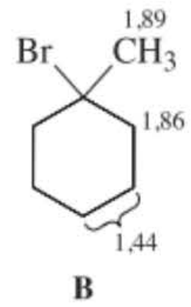
b. Notre chercheur eut la surprise de constater que l'activité optique de son échantillon diminuait au cours du temps. Et de même, le spectre de RMN de A diminuait d'intensité, alors que de nouveaux pics faisaient leur apparition, lesquels concernaient un isomère optiquement inactif B. RMN du ^{1}H : δ = 1,44 (m, 6 H), 1,86 (m, 4 H), 1,89 (s, 3 H) ppm. RMN du ^{13}C : δ = 20,8 (CH_2), 26,7 (CH_2), 28,5 (CH_3), 37,6 (C_{quat}), 41,5 (CH_2) ppm. Le suivi de la disparition de A a révélé une vitesse = k[A]. Qu'est donc B et comment cette molécule se forme-t-elle ?

SOLUTION

Commençons par analyser les spectres relatifs à B, en particulier en les comparant à ceux de A. Dans le spectre de RMN du ^{1}H, on remarque que le nombre de signaux a diminué de cinq à seulement trois. En outre, le pic à champ faible à δ = 3,37 ppm relatif à l'hydrogène voisin du brome dans A a disparu et le

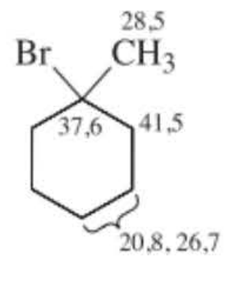
doublet du méthyle se réduit à présent à un singulet, lequel s'est déplacé vers des champs plus faibles par rapport à sa position d'origine. Dans le spectre du ^{13}C, on retrouve une simplification similaire (c'est-à-dire une symétrie accrue) de sept à cinq pics. Qui plus est, les carbones tertiaires (CH) ont disparu. En outre, il n'y a plus que trois types de CH_2 et un carbone quaternaire est apparu. Un carbone propre à un CH_3 relativement déblindé est également évident.

Conclusions. L'atome de brome doit à présent être situé à la même position que le méthyle, comme dans le 1-bromo-1-méthylcyclohexane :



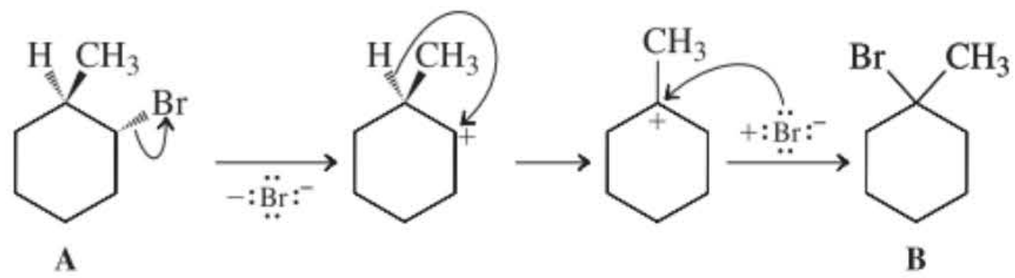
B

Attributions en RMN du ^1H (ppm)



Attributions en RMN du ^{13}C (ppm)

Comment un tel réarrangement a-t-il pu se produire ? *Réponse :* On assiste ici à un exemple de réaction S_N1 (paragraphe 7.2) se déroulant via un réarrangement de carbocation (paragraphe 9.3) :



A **B**

Ce mécanisme justifie toutes les observations : la perte de l'activité optique, la disparition de A selon une cinétique d'ordre 1, ainsi que la formation de B.

Concepts importants

1. La **RMN** est l'outil spectroscopique le plus important pour permettre d'élucider les **structures** des molécules organiques.
2. La **spectroscopie** est possible parce que les molécules existent sous des formes qui diffèrent par leur contenu énergétique : il en résulte que les formes de plus basse énergie peuvent être converties en états de plus haute énergie grâce à l'absorption de quanta discrets d'une **radiation électromagnétique.**
3. La RMN est possible parce que certains noyaux, tout spécialement ^1H et ^{13}C, s'alignent lorsqu'ils sont soumis à un puissant champ magnétique, **parallèlement** (α) ou **antiparallèlement** (β) à celui-ci. La transition de α en β peut se réaliser par l'absorption d'une radiation de radiofréquence, ce qui aboutit à la **résonance** et à un spectre qui traduit ces absorptions caractéristiques. Plus l'intensité du champ extérieur est forte, plus élevée sera la fréquence de résonance. À titre d'exemple, un champ magnétique de 7,05 T amène l'hydrogène à absorber à 300 MHz, tandis qu'un champ de 14,1 T le fait absorber à 600 MHz.
4. La **RMN à haute résolution** permet de différencier les noyaux d'hydrogène ou de carbone lorsqu'ils sont dans des environnements chimiques différents. Leur position caractéristique dans le spectre se mesure en tant que **déplacement chimique,** δ (en ppm), par rapport à un standard interne, le tétraméthylsilane.
5. Le déplacement chimique dépend fortement de la présence (**blindage**) ou de l'absence (**déblindage**) de densité électronique autour du noyau considéré. Dans le premier cas, on observe des pics à des champs relativement forts [vers la droite, du côté de $(CH_3)_4Si$], tandis que dans la deuxième éventualité, les pics apparaissent à des champs faibles. On conçoit de ce fait que les substituants électrodonneurs blindent, alors que les groupes électroattracteurs déblindent. Le proton, lorqu'il est attaché à l'hétéroatome des alcools, thiols et amines, présente un déplacement chimique variable et une large absorption à cause des liaisons hydrogène et de l'échange du proton.
6. Les hydrogènes ou les carbones chimiquement équivalents présentent le même déplacement chimique. Pour établir le plus facilement l'équivalence, on fait appel aux opérations de **symétrie** telles que celles impliquant l'usage de **miroirs plans** et de **rotations.**
7. Le nombre des hydrogènes donnant naissance à un pic est mesuré par **intégration.**
8. Le nombre d'hydrogènes voisins d'un noyau se déduit des motifs de **fragmentation spin–spin** de sa résonance RMN, d'après la **règle *N* + 1.** Les hydrogènes équivalents ne présentent pas de couplage spin–spin mutuel.

9. Lorsque la différence des déplacements chimiques des hydrogènes couplés est comparable à leur constante de couplage, on observe des **spectres qui ne sont pas du premier ordre,** avec des motifs de couplage qui sont compliqués.

10. Si les constantes de couplage avec des types non équivalents d'hydrogènes voisins sont différentes, la **règle $N + 1$** doit s'appliquer **de manière séquentielle.**

11. La **RMN du carbone** fait appel à l'isotope ^{13}C dont l'abondance est faible. Le couplage carbone–carbone ne s'observe pas dans les spectres ordinaires du ^{13}C. Le couplage carbone–hydrogène peut être éliminé par découplage du proton, ce qui simplifie la plupart des spectres du ^{13}C en une collection de pics isolés.

12. La RMN du ^{13}C en modalité **DEPT** permet d'attribuer les absorptions dues, respectivement, à des carbones de type CH_3, CH_2, CH et $C_{quaternaire}$.

Problèmes

25. Où se situeraient les ondes suivantes dans le tableau présenté à la figure 10.2 : ondes radio AM ($\nu \sim 1$ MHz $= 1000$ kHz $= 10^6$ Hz $= 10^6$ Hz $= 10^6$ s^{-1} ou cycles s^{-1}) ; fréquences des émissions de FM et de TV ($\nu \sim 100$ MHz $= 10^8$ s^{-1}) ?

26. Convertir chacune des quantités suivantes en les unités qui sont précisées. **(a)** 1 050 cm^{-1} en λ, exprimée en μm ; **(b)** 510 nm (lumière verte) en ν, exprimée en s^{-1} (cycles s^{-1}, ou hertz) ; **(c)** 6,15 μm en $\tilde{\nu}$, exprimé en cm^{-1} : **(d)** 2250 cm^{-1} en ν, exprimée en s^{-1} (Hz).

27. Convertir chacune des quantités suivantes en énergies, exprimées en kJ mol^{-1}. **(a)** Une rotation autour d'une liaison correspondant à un nombre d'ondes de 750 cm^{-1} ; **(b)** une vibration au niveau d'une liaison correspondant à un nombre d'ondes de 2900 cm^{-1} ; **(c)** une transition électronique correspondant à 350 nm (lumière ultraviolette, capable de provoquer un coup de soleil) ; **(d)** la fréquence d'émission du signal sonore de la 6e chaîne de télévision (87,25 MHz) ; **(e)** un rayonnement X « dur » dont la longueur d'onde est égale à 0,07 nm.

28. Calculer, avec trois chiffres significatifs, la quantité d'énergie absorbée par un hydrogène quand il réalise un basculement de spin, de α en β, dans le champ **(a)** d'un aimant de 2,11 T ($\nu = 90$ MHz) ; **(b)** d'un aimant de 11,75 T ($\nu = 500$ MHz).

29. Pour chacune des modifications suivantes, indiquer si on assistera à un déplacement vers la gauche ou vers la droite dans un spectre de RMN. (**a**) Augmenter la radiofréquence (l'intensité du champ magnétique restant constante) ; (**b**) augmenter l'intensité du champ magnétique (à radiofréquence constante ; paragraphe 10.4) ; (**c**) augmenter le déplacement chimique ; (**d**) augmenter le blindage.

30. Esquisser un spectre de RMN hypothétique, à basse résolution, montrant les positions des pics de résonance de tous les noyaux magnétiques pour chacune des molécules suivantes. Supposer que le champ magnétique extérieur soit de 2,11 T. Comment ces spectres se modifieraient-ils si le champ magnétique était de 8,46 T ?

(a) $CFCl_3$ (Fréon 11) **(b)** CH_3CFCl_2 (HCFC-141b) **(c)** $CF_3CH(Cl)Br$ (Halothane)

31. Si les spectres de RMN des molécules du problème 30 étaient enregistrés avec une haute résolution pour chaque noyau, quelles différences observerait-on ?

32. Le spectre de RMN du ^1H de $CH_3COCH_2C(CH_3)_3$, la 4,4-diméthylpentan-2-one, enregistré à 300 MHz, présente des signaux aux positions suivantes : à 307, 617 et 683 Hz, vers les champs bas par rapport au tétraméthylsilane. **(a)** Quels sont les déplacements chimiques (δ) de ces signaux ? **(b)** Quelles seraient leurs positions, en Hz, par rapport au tétraméthylsilane, si le spectre avait été enregistré à 90 MHz ? Et à 500 MHz ? **(c)** Attribuer à chaque signal les types d'hydrogènes de la molécule qui lui ont donné naissance.

33. Classer les signaux, en RMN du ^1H, des composés suivants d'après la position de leurs déplacements chimiques (du plus faible au plus fort). Lequel est au champ le plus fort ? Lequel est au champ le plus faible ?

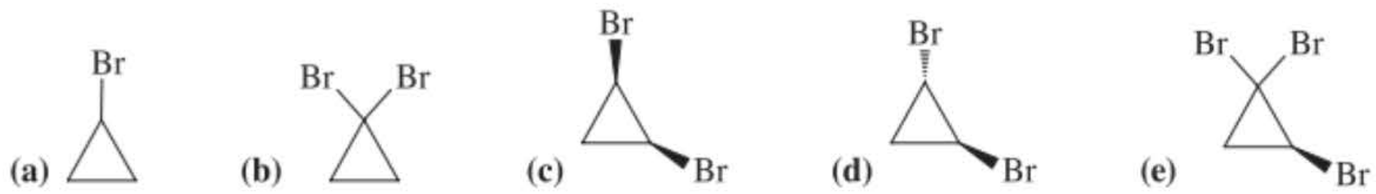
(a) H_3C-CH_3 **(b)** $H_2C=CH_2$ **(c)** $H_3C-O-CH_3$

(d) $H_3C-C(=O)-CH_3$ **(e)**  **(f)** $H_3C-N(CH_3)-CH_3$

34. Quels hydrogènes dans les molécules suivantes donneront lieu à des signaux aux champs les plus bas par rapport à celui de $(CH_3)_4Si$ en RMN du proton ? Expliquer.

(a) $(CH_3)_2O$ ou $(CH_3)_3N$ **(b)** $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_3$ **(c)** $CH_3CH_2CH_2OH$ **(d)** $(CH_3)_2S$ ou $(CH_3)_2S{=}O$

35. Combien de signaux seront-ils présents dans le spectre de RMN du ^1H de chacun des dérivés du cyclopropane présentés ci-après ? Prendre en considération avec prudence les environnements géométriques de chaque hydrogène.



36. Combien de signaux observerait-on dans le spectre de RMN du ^1H relatif à chaque molécule présentée ci-dessous ? Quel serait le déplacement chimique *approximatif* de chacun de ces signaux ? Ne pas tenir compte, dans ce problème ainsi que dans le suivant, du couplage spin–spin.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_3$ **(b)** $CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **(c)** $HOCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}Cl$ **(d)** $CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3$

(e) $CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}NH_2$ **(f)** $CH_3CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ **(g)** $CH_3OCH_2CH_2CH_3$ **(h)** $H_2C{-}CH_2$, $H_2C{-}C{=}O$

(i) $CH_3CH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}H$ **(j)** $CH_3\overset{\displaystyle CH_3O}{\overset{|}{C}}H{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_3$

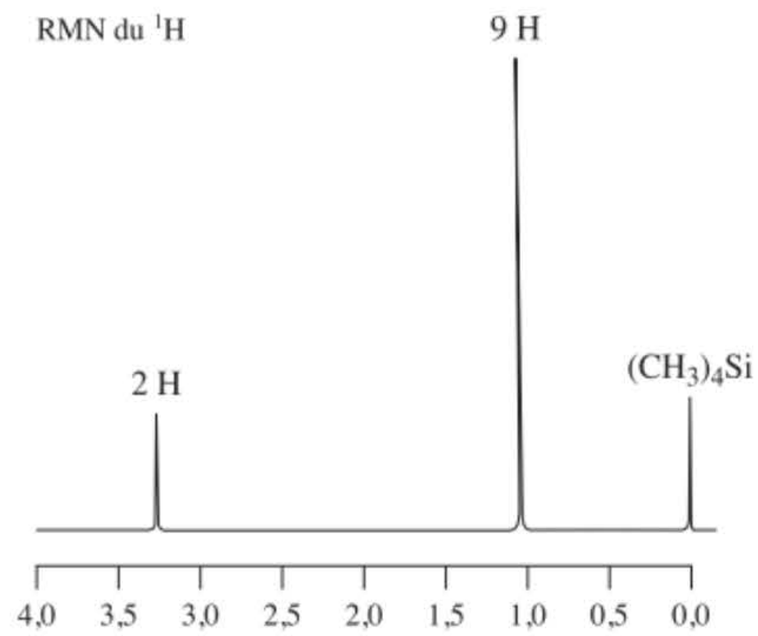
37. Pour chaque composé dans chaque groupe d'isomères présentés ci-dessous, indiquer le nombre de signaux dans le spectre de RMN du ^1H, le déplacement chimique *approximatif* de chaque signal ainsi que les rapports d'intégration de ces signaux. Enfin, indiquer si chacun des isomères, dans chaque groupe, peut être distingué des autres grâce uniquement à ces trois types d'information.

(a) $CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}}}CH_2CH_3$, $BrCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3$, $CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2Br$

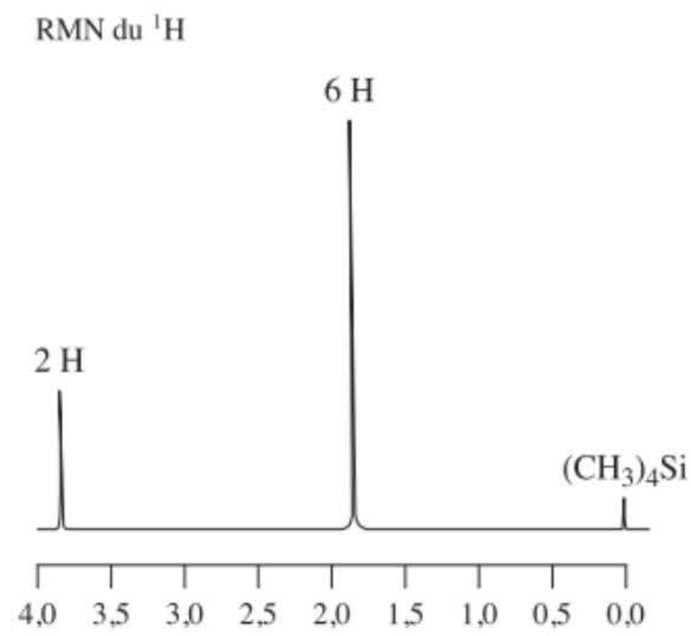
(b) $ClCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_3\overset{\displaystyle CH_2Cl}{\overset{|}{C}}HCH_2OH$, $CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}}}CH_2OH$

(c) $ClCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}}}{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_3$, $ClCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}H{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}}}CH_3$, $ClCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_3$, $ClCH_2\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{C}}H\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}CH_3$

38. Les spectres de RMN du ^1H relatifs à deux halogénoalcanes sont présentés ci-après. Proposer des structures pour ces composés qui soient compatibles avec les spectres. **(a)** $C_5H_{11}Cl$, spectre A ; **(b)** $C_4H_8Br_2$, spectre B.



A



B

39. Les signaux de RMN du ^1H relatifs à trois molécules contenant des fonctions éther sont donnés ci-après. Tous ces signaux sont des singulets (pics uniques et effilés). Établir les structures de ces composés.

(a) $C_3H_8O_2$, δ = 3,3 et 4,4 ppm (rapport 3 : 1) ; **(b)** $C_4H_{10}O_3$, δ = 3,3 et 4,9 ppm (rapport 9 : 1) ; **(c)** $C_5H_{12}O_2$, δ = 1,2 et 3,1 ppm (rapport 1 : 1) Comparer et faire contraster ces spectres avec celui du 1,2-diméthoxyéthane (figure 10.15B).

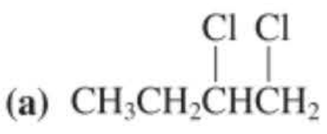
40. **(a)** Le spectre de RMN du ^1H relatif à une cétone de formule $C_6H_{12}O$ présente des valeurs de δ égales à 1,2 et 2,1 ppm (rapport 3 : 1). Proposer une structure pour cette molécule. **(b)** Deux molécules isomères, en rapport avec la cétone dont il est question en (a), ont pour formule moléculaire $C_6H_{12}O_2$. Leurs spectres de RMN du ^1H présentent les caractéristiques suivantes : isomère 1, δ = 1,5 et 2,0 ppm (rapport 3 : 1) ; isomère 2, δ = 1,2 et 3,6 ppm (rapport 3 : 1). Tous les signaux de ces spectres sont des singulets. Proposer des structures pour ces deux composés isomères. À quelle classe de composés appartiennent-ils ?

41. Citer les quatre caractéristiques importantes de la RMN du ^1H ainsi que les informations que l'on peut en tirer. (**Indication** : revoir les paragraphes 10.4 à 10.7).

42. Expliquer les similitudes et les différences que l'on est censé observer dans les spectres de RMN du ^1H des composés ci-après. Envisager quatre aspects fondamentaux : le nombre de signaux, l'intégration de chaque signal, le déplacement chimique propre à chaque signal et l'aspect de la fragmentation de chaque signal. Identifier la classe de composés à laquelle appartient chacun de ces composés.



43. On présente ci-dessous, à gauche, trois isomères répondant à la formule $C_4H_8Cl_2$ et, à droite, trois ensembles de données de RMN du proton (règle $N + 1$). Restituer les structures aux données spectrales qui les concernent. (**Conseil :** il est utile, pour la facilité, d'esquisser ces spectres sur une feuille de papier brouillon.)



(a)

(i) δ = 1,5 (d, 6 H) et 4,1 (q, 2 H) ppm



(b)

(ii) δ = 1,6 (d, 3 H), 2,1 (q, 2 H), 3,6 (t, 2 H), et 4,2 (sex, 1 H) ppm



(c)

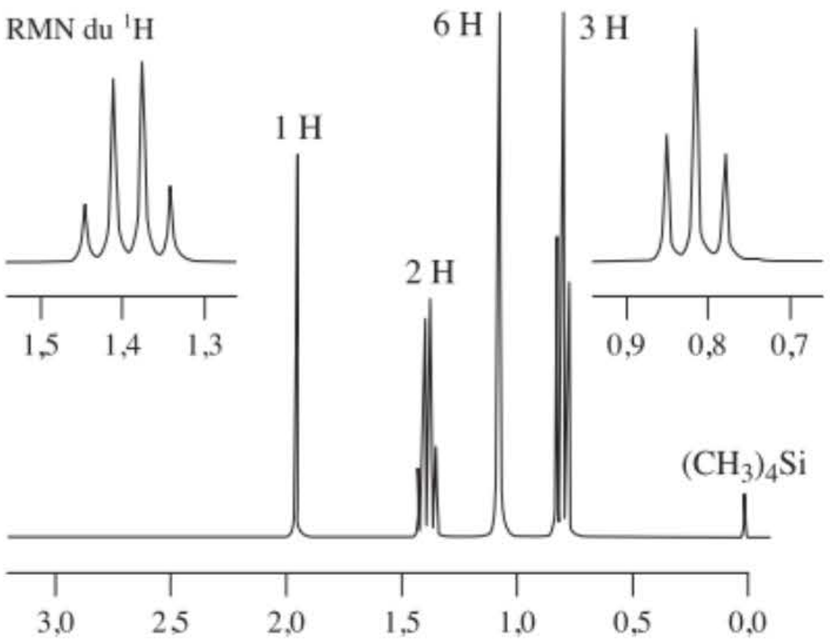
(iii) δ = 1,0 (t, 3 H), 1,9 (quin, 2 H), 3,6 (d, 2 H), et 3,9 (quin, 1 H) ppm

44. Prédire le couplage spin-spin que vous penseriez observer dans les spectres de RMN de chacun des composés du problème 36. (**Rappel :** les hydrogènes attachés à de l'oxygène ou à un azote ne donnent normalement pas lieu à des couplages spin-spin.)

45. Prédire le couplage spin-spin que vous penseriez observer dans les spectres de RMN de chacun des composés du problème 37.

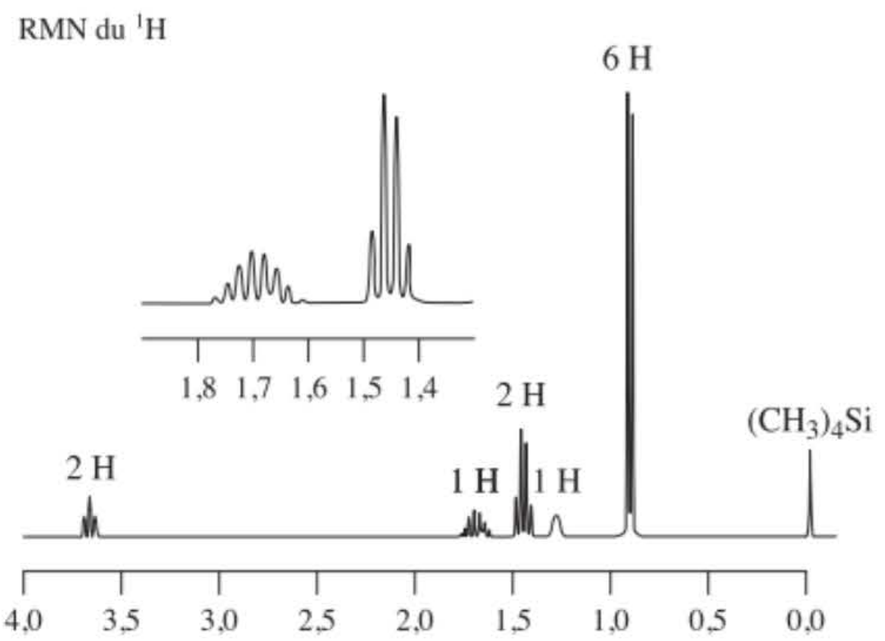
46. Pour chacun des composés suivants, on donne les déplacements chimiques en RMN du ^{1}H. Essayer d'attribuer au mieux chaque signal au groupe approprié d'hydrogènes dans la molécule et esquisser un spectre pour chaque composé, en incluant là où il sied les couplages spin-spin. **(a)** Cl_2CHCH_2Cl, δ = 4,0 et 5,8 ppm ; **(b)** $CH_3CHBrCH_2CH_3$, δ = 1,0, 1,7, 1,8 et 4,1 ppm ; **(c)** $CH_3CH_2CH_2COOCH_3$, δ = 1,0, 1,7, 2,3 et 3,6 ppm ; **(d)** $ClCH_2CHOHCH_3$, δ = 1,2, 3,0, 3,4 et 3,9 ppm.

47. Les spectres de RMN du ^{1}H de C à F (voir ci-dessous) correspondent à quatre alcools isomères dont la formule moléculaire est $C_5H_{12}O$. Essayer d'attribuer les structures de ces molécules.



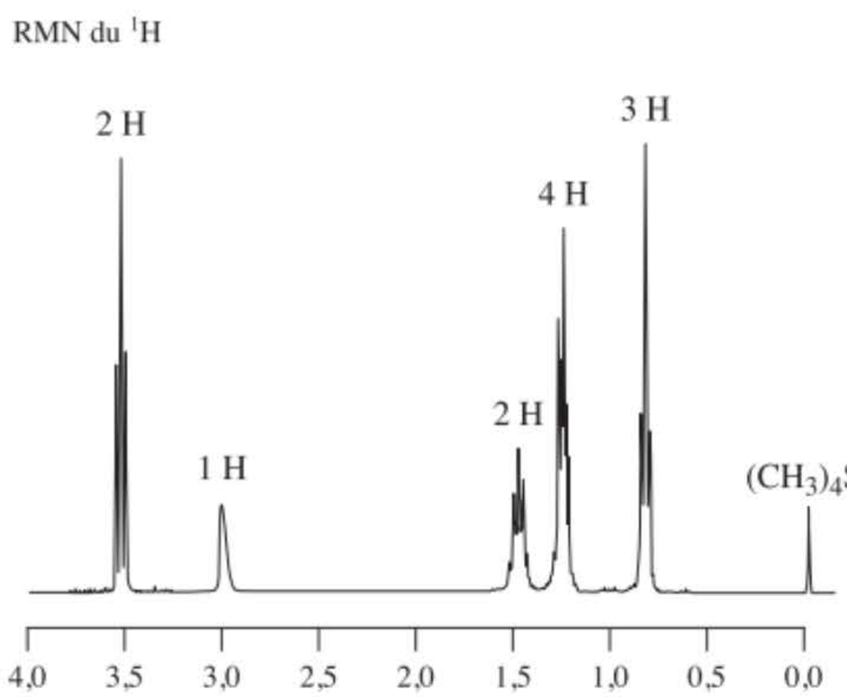
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

C



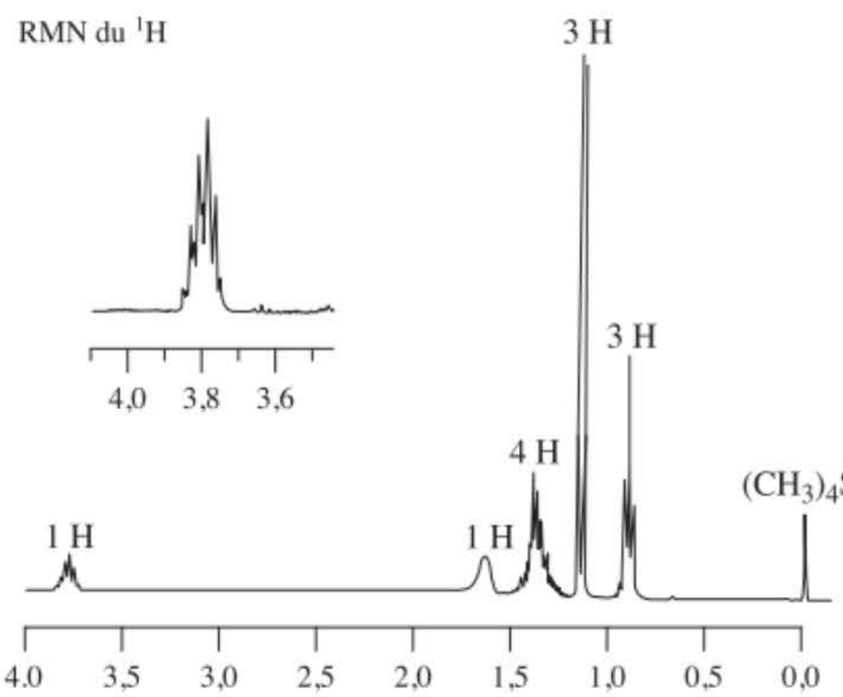
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

D



Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

E

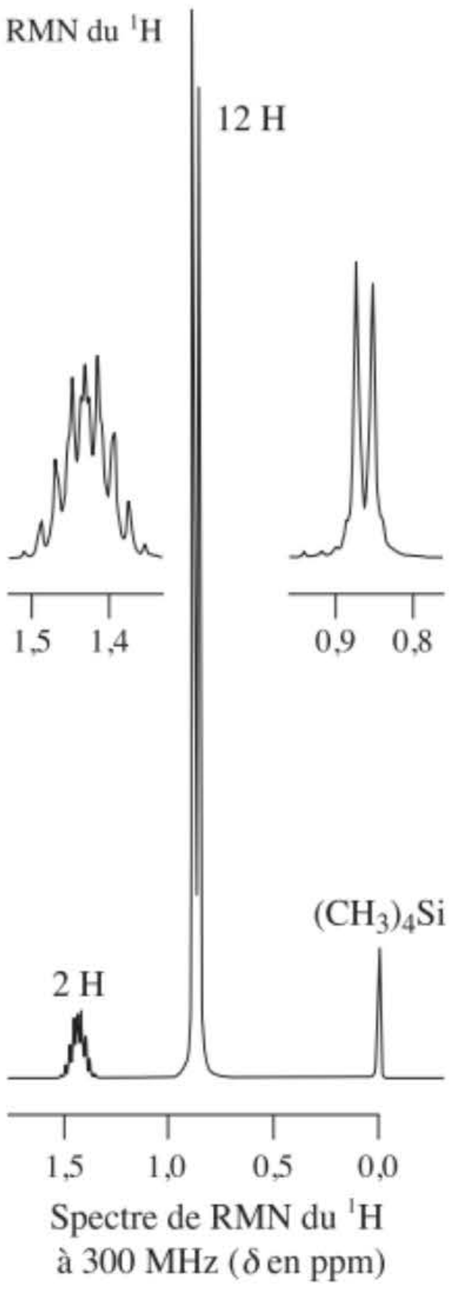


Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

F

48. Esquisser les spectres de RMN du proton relatifs aux composés suivants. Estimer les déplacements chimiques (cf. paragraphe 10.4) et montrer comment se présenteraient les multiplets relatifs aux pics qui donnent lieu à un couplage spin–spin.

(a) $CH_3CH_2OCH_2Br$; (b) $CH_3OCH_2CH_2Br$; **(c)** $CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$; **(d)** $CH_3CH(OCH_3)_2$.

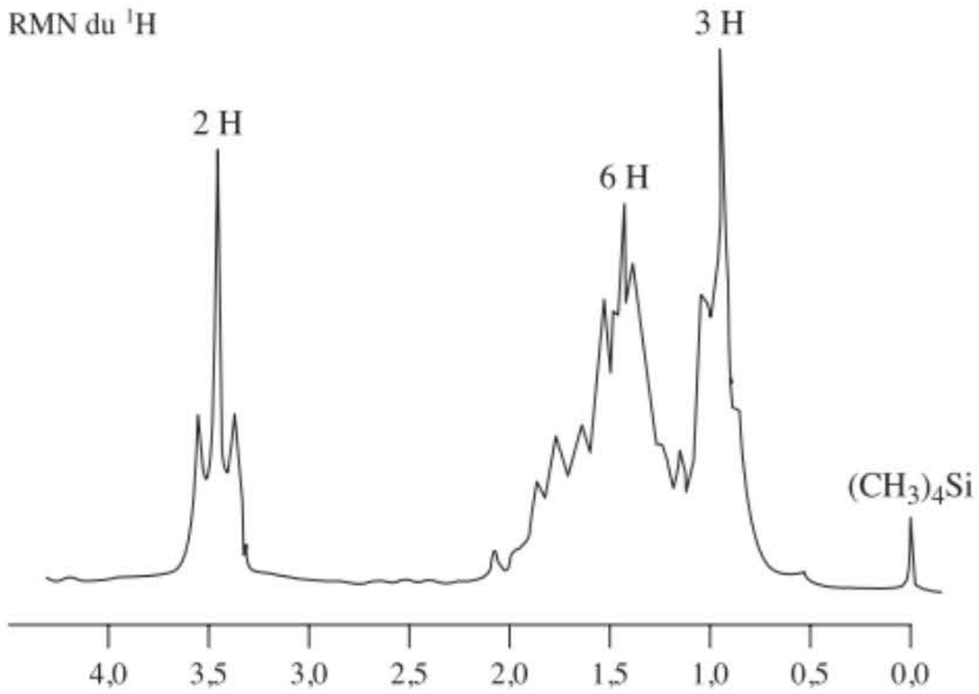


G

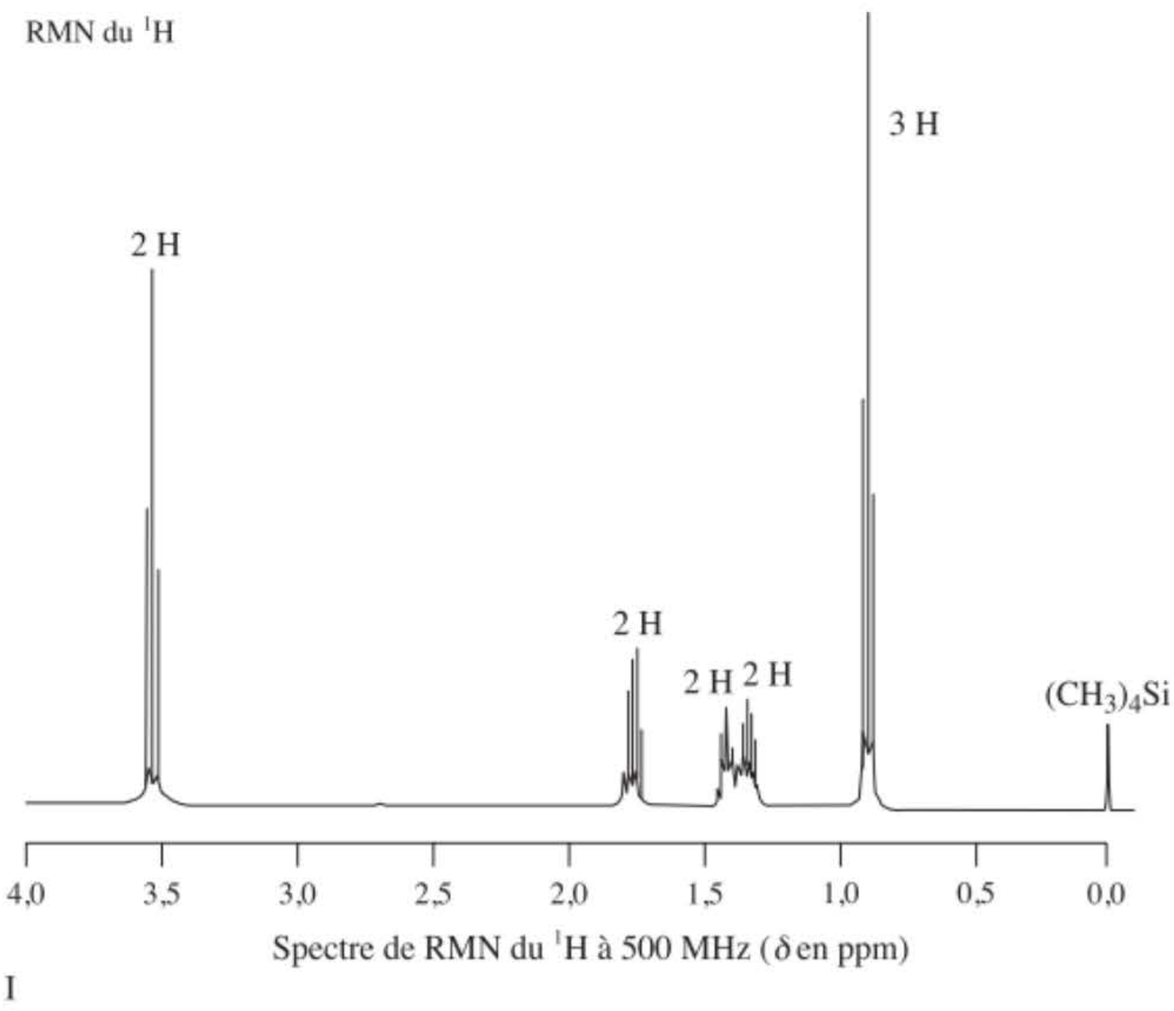
49. Un hydrocarbure de formule C_6H_{14} donne le spectre de RMN du ^{1}H repris en G (ici, à gauche). Quelle en est sa structure ? Cette molécule a une caractéristique structurale semblable à une autre molécule dont le spectre a été présenté dans ce chapitre. Quelle est cette molécule-là ? Expliquer les similitudes et les différences des spectres de ces deux molécules.

50. Lorsqu'on traite l'alcool (auquel correspond le spectre de RMN D dans le problème 47) avec du HBr concentré à chaud, on obtient une substance répondant à la formule $C_5H_{11}Br$. Son spectre de RMN du ^{1}H laisse entrevoir des signaux à δ = 1,0 (t, 3 H), 1,2 (s, 6 H) et 1,6 (q, 2 H) ppm. Expliquer. (**Conseil :** voir le spectre de RMN C dans le problème 42.)

51. Pour la molécule de 1-chloropentane, on montre les spectres de RMN du ^{1}H à 60 MHz (spectre H, voir ci-dessous) et à 500 MHz (spectre I). Expliquer les différences d'aspect de ces deux spectres et attribuer les signaux aux hydrogènes ad hoc dans la molécule.



H



I

52. Décrire les motifs de fragmentation spin-spin auxquels vous vous attendriez pour chaque signal des spectres de RMN du ^{1}H des cinq dérivés du bromocyclopropane dont la formule a été présentée dans le problème 35. Il est à noter que, dans ces composés, les constantes de couplages géminés (c'est-à-dire entre des hydrogènes non équivalents appartenant à un même carbone, cf. paragraphe 10.7) et les constantes de couplages vicinales *trans* sont plus petites (environ 5 Hz) que les constantes de couplages vicinales *cis* (environ 8 Hz).

53. Peut-on faire la distinction de manière non ambiguë entre les trois pentanes isomères grâce à leurs *seuls* spectres de RMN du ^{13}C, avec découplage du proton en bande large ? Qu'en est-il dans le cas des cinq hexanes isomères ?

54. Prédire les spectres de RMN du ^{13}C pour les composés du problème 36, avec et sans découplage du proton.

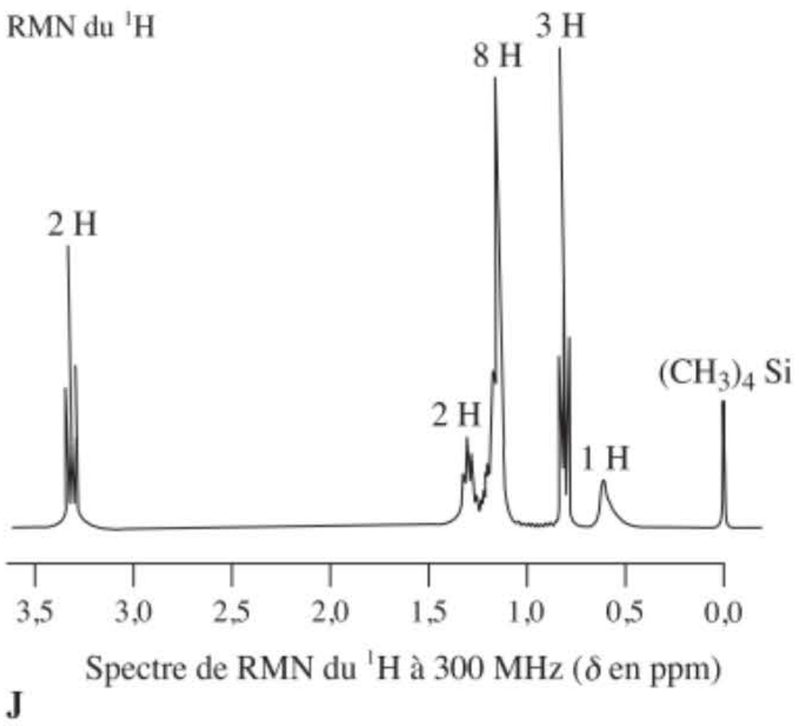
55. Réenvisager le problème 37 sous l'angle de la spectroscopie de RMN du ^{13}C.

56. En quoi l'aspect des spectres du ^{13}C en modalité DEPT relatifs aux composés dont il a été question dans les problèmes 35 et 37 différerait-il de celui des spectres ordinaires du ^{13}C ?

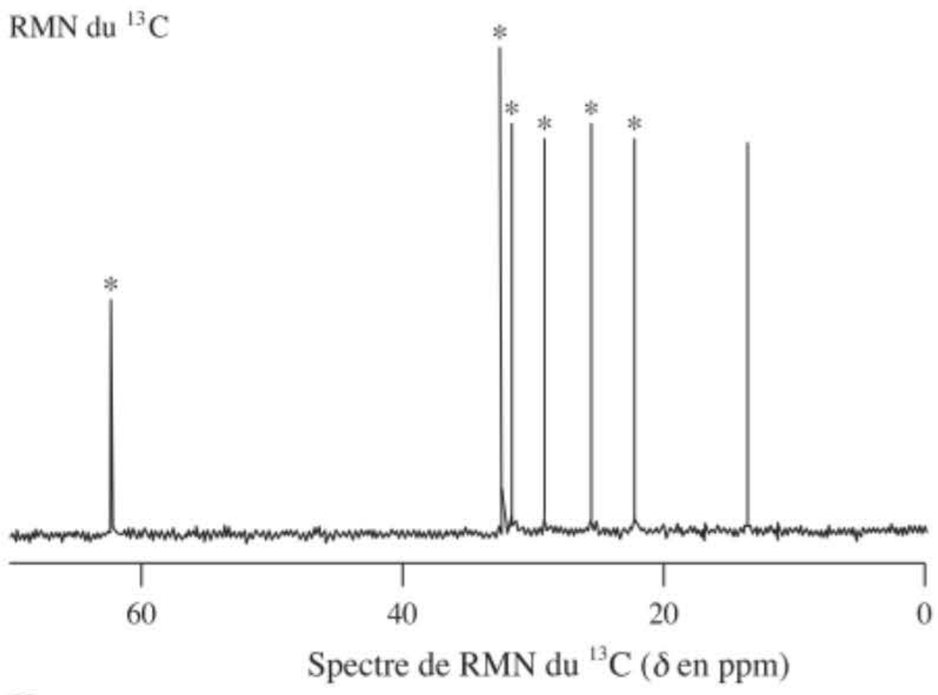
57. Dans chaque groupe de trois molécules apparaissant ci-dessous, sélectionner celle qui est la plus compatible avec le spectre de RMN du ^{13}C, avec découplage du proton, indiqué. Expliquer ces choix. **(a)** $CH_3(CH_2)_4CH_3$, $(CH_3)_3CCH_2CH_3$, $(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$; δ = 19,5 et 33,9 ppm. **(b)** 1-Chlorobutane, 1-chloropentane, 3-chloropentane ; δ = 13,2, 20,0, 34,6 et 44,6 ppm. **(c)** Cyclopentanone, cycloheptanone, cyclononanone ; δ = 24,0, 30,0, 43,5 et 214,9 ppm. **(d)** $ClCH_2CHClCH_2Cl$, $CH_3CCl_2CH_2Cl$, $CH_2{=}CHCH_2Cl$; δ = 45,1, 118,3 et 133,8 ppm. (**Indication :** consulter le tableau 10.6.)

58. Proposer une structure plausible pour chaque molécule dont la formule est donnée ci-dessous, en se basant sur la formule moléculaire et sur les spectres indiqués de RMN du ^{1}H et de RMN du ^{13}C avec découplage du proton. **(a)** $C_7H_{16}O$, spectres J et K (* = CH_2 en DEPT) ;

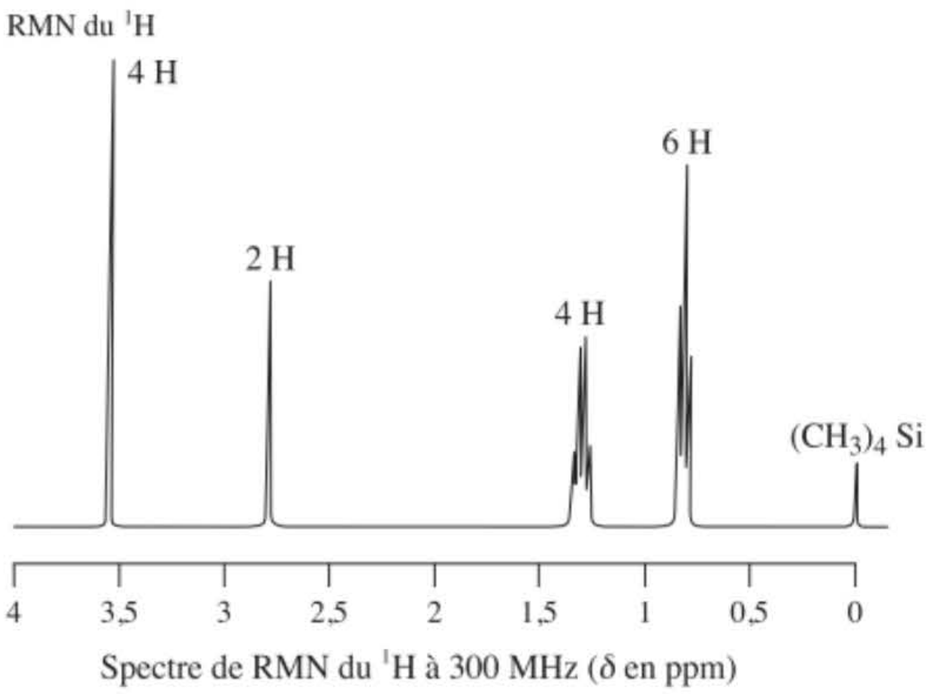
(b) $C_7H_{16}O_2$, spectres L et M (les attributions en M relèvent de la modalité DEPT).



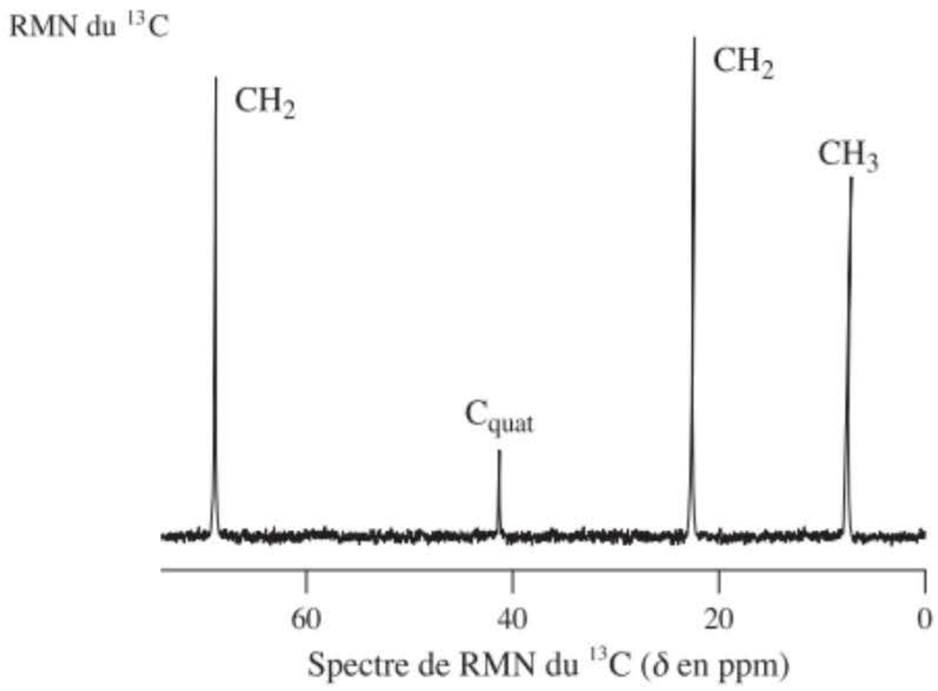
J



K



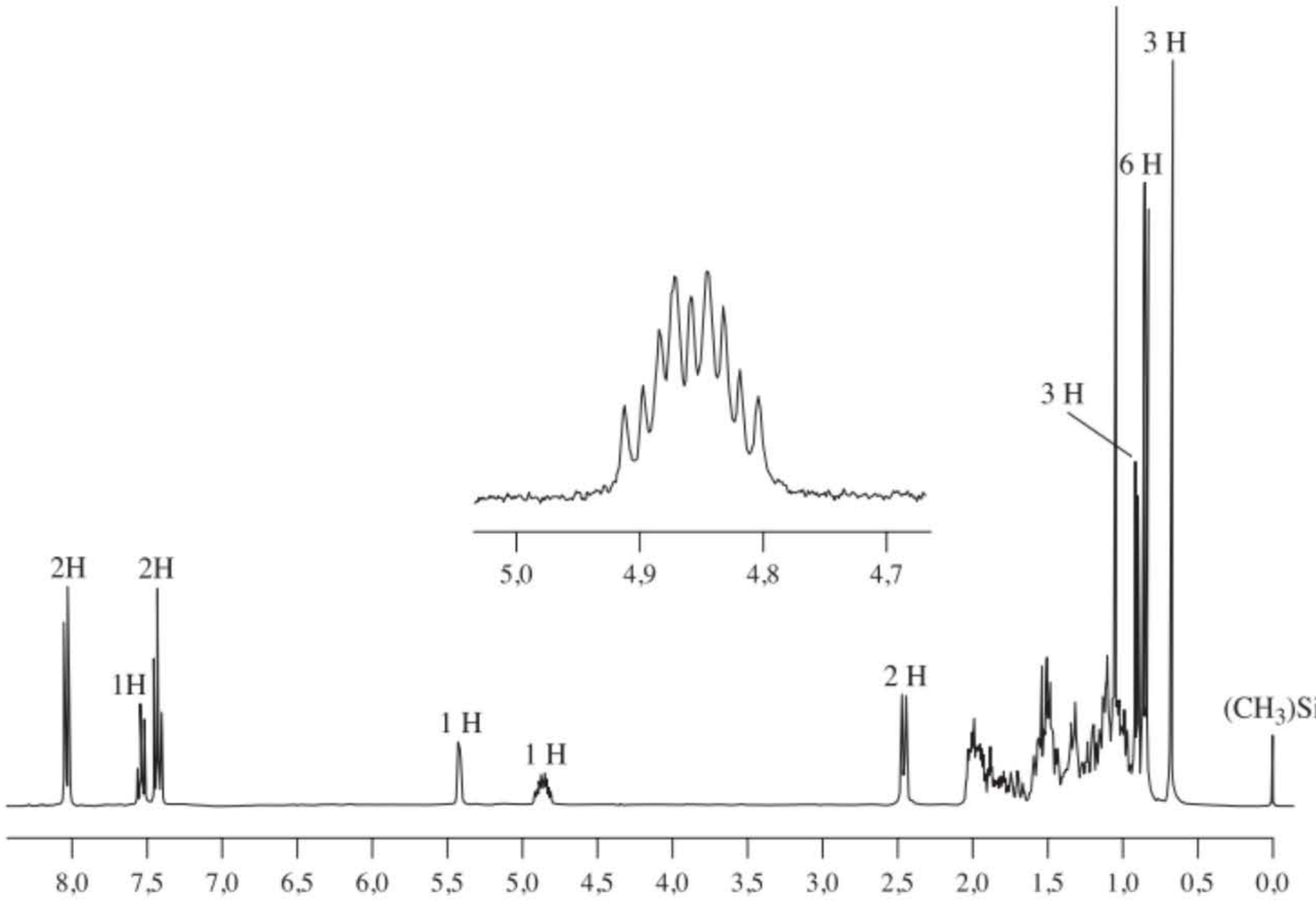
L



M

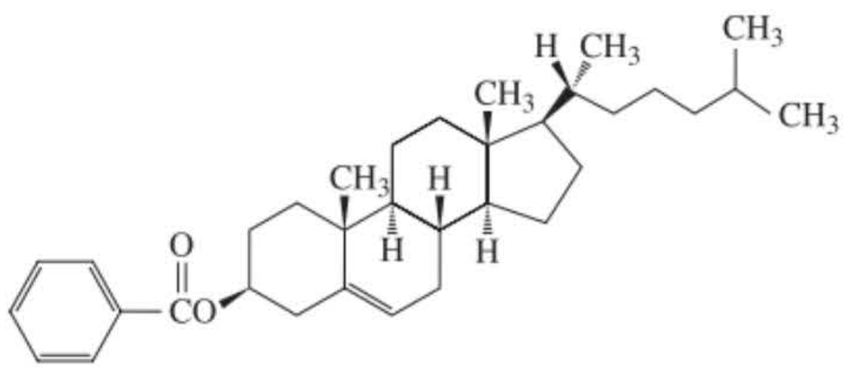
59. DÉFI Le spectre de RMN du ^{1}H du benzoate de cholestéryle (cf. paragraphe 4.7) est présenté ci-dessous (spectre N). Malgré sa complexité, certaines caractéristiques distinctives peuvent être identifiées. Expliquer au mieux les absorptions où figurent la valeur des intégrations. L'encart est un agrandissement du signal à δ = 4,85 ppm et son motif de fragmentation est pratiquement du premier ordre. Comment décririez-vous ce motif ?

(**Indication :** les profils des pics à δ = 2,5, 4,85 et 5,4 ppm sont simplifiés du fait qu'il y a des équivalences de déplacements chimiques et/ou de constantes de couplages.)



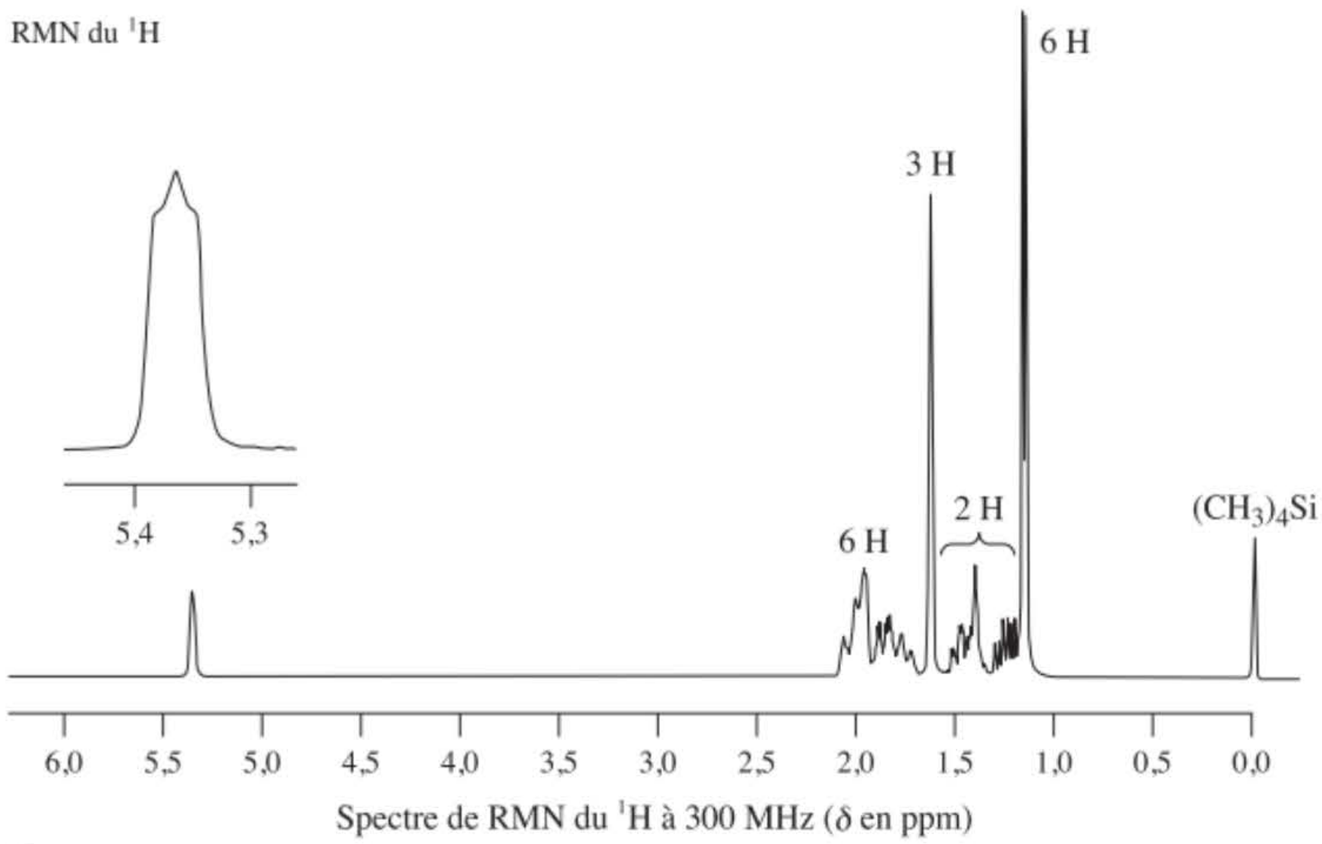
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

N



Benzoate de cholestéryle

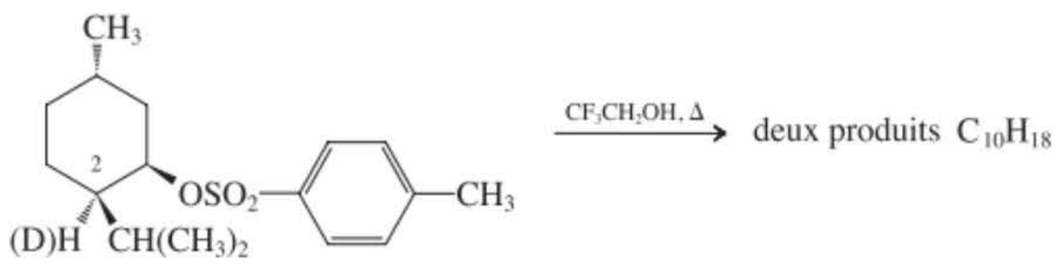
60. DÉFI Le terpène appelé α-terpinéol répond à la formule moléculaire $C_{10}H_{18}O$ et est un constituant de la térébenthine. Comme la désinence « -ol » du nom l'indique, il s'agit d'un alcool. Faire appel à son spectre de RMN du ^{1}H (spectre O, p. 443) pour déduire le plus de renseignements possibles à propos de la structure de l'α-terpinéol. [**Indications :** (1) L'α-terpinéol présente le même gabarit 1-méthyl-4-(1-méthyléthyl)cyclohexane que l'on trouve aussi dans de nombreux autres terpènes (par exemple, la carvone, problème 43 du chapitre 5). (2) Dans l'interprétation de ce spectre O, il est préférable de se concentrer sur les caractéristiques les plus frappantes (pics à δ = 1,1, 1,6 et 5,4 ppm) et d'examiner les déplacements chimiques, les intégrations et le profil de fragmentation (à δ = 5,4).]



Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

O

61. DÉFI L'étude des réactions de solvolyse des dérivés du menthol [5-méthyl-2-(1-méthyléthyl) cyclohexanol] a grandement amélioré notre compréhension de ces types de réaction. Le chauffage d'un ester – en l'occurrence le 4-méthylbenzènesulfonate – de l'isomère particulier du menthol présenté ci-dessous dans du 2,2,2-trifluoroéthanol (un solvant très ionisant et faiblement nucléophile) aboutit à deux produits dont la formule moléculaire est $C_{10}H_{18}$. **(a)** Le produit majoritaire déploie dix signaux différents dans son spectre de RMN du ^{13}C. Deux, parmi ces signaux de carbone, sont à des champs relativement bas, à savoir, respectivement, à environ $\delta = 120$ et 145 ppm. Le spectre de RMN du ^{1}H présente un multiplet intégrant pour un hydrogène aux alentours de $\delta = 5$ ppm ; à part cela, tous les autres signaux apparaissent à des champs plus hauts que $\delta = 3$ ppm. Identifier ce produit. **(b)** Le produit minoritaire ne présente que sept signaux de ^{13}C. À nouveau, deux se situent à bas champs ($\delta \sim 125$ ppm et 140 ppm). Cependant – et au contraire de l'isomère majoritaire –, aucun signal de RMN du ^{1}H n'est observé à un champ plus bas que $\delta = 3$ ppm. Identifier ce produit et justifier sa formation à l'aide d'un mécanisme. **(c)** Si la solvolyse est effectuée avec, pour ester de départ, une molécule marquée par du deutérium en C-2, le spectre du ^{1}H relatif à l'isomère majoritaire décrit en (a) qui en résulte révèle une diminution notoire de l'intensité du signal à $\delta = 5$ ppm, résultat qui indique l'incorporation *partielle* de deutérium en cette position associée à ce pic. Comment pourrait-on expliquer ce résultat ? [**Indication :** la réponse est liée au mécanisme de la formation du produit minoritaire, en (b).]



Problèmes pour équipes

62. Votre équipe se trouve confrontée à un puzzle. Quatre composés isomères, A à D, dont la formule moléculaire est C_4H_9BrO, réagissent avec KOH de manière à produire E à G, répondant à la formule moléculaire C_4H_8O. Les molécules A et B fournissent respectivement, les composés E et F. Les spectres de RMN des composés C et D sont identiques et tous deux fournissent le même produit, G. Malgré que certains des substrats engagés soient optiquement actifs, aucun des produits ne l'est. En outre, E, F et G ne donnent chacun lieu qu'à deux signaux en RMN du ^{1}H, avec divers déplacements chimiques, mais dont aucun ne se situe entre $\delta = 4{,}6$ et 5,7 ppm. Les résonances respectives de E et G sont complexes, alors que F laisse entrevoir deux singulets. Les spectres de RMN du ^{13}C avec découplage du proton relatifs à E et G ne montrent que deux pics, tandis que F en présente trois. À l'aide de ces informations spectrales, attelez-vous ensemble pour déterminer quels isomères de C_4H_9BrO fourniront les isomères respectifs de C_4H_8O. Lorsque vous aurez identifié les réactifs et les produits, partagez-vous le travail pour prédire les spectres de RMN du proton et du carbone relatifs à E, F et G. Pour tous ces spectres, estimez les déplacements chimiques des ^{1}H et ^{13}C et imaginez quels seraient les spectres respectifs en modalité DEPT.

Problèmes préprofessionnels

63. La molécule $(CH_3)_4Si$ (tétraméthylsilane) est employée comme standard interne en spectroscopie de RMN du ^1H. Une des propriétés suivantes la rend particulièrement utile. Laquelle ?

(a) Fortement paramagnétique **(b)** Très colorée **(c)** Fort volatile **(d)** Très nucléophile

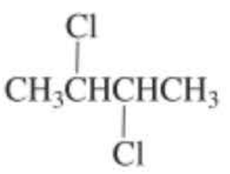
64. L'un des composés suivants laissera entrevoir un doublet quelque part dans son spectre de RMN du ^1H. Lequel ?

(a) CH_4 **(b)** $ClCH(CH_3)_2$ **(c)** $CH_3CH_2CH_3$ **(d)** 

65. Dans le spectre de RMN du ^1H relatif ou 1-fluorobutane, les hydrogènes les plus déblindés sont ceux qui sont attachés au

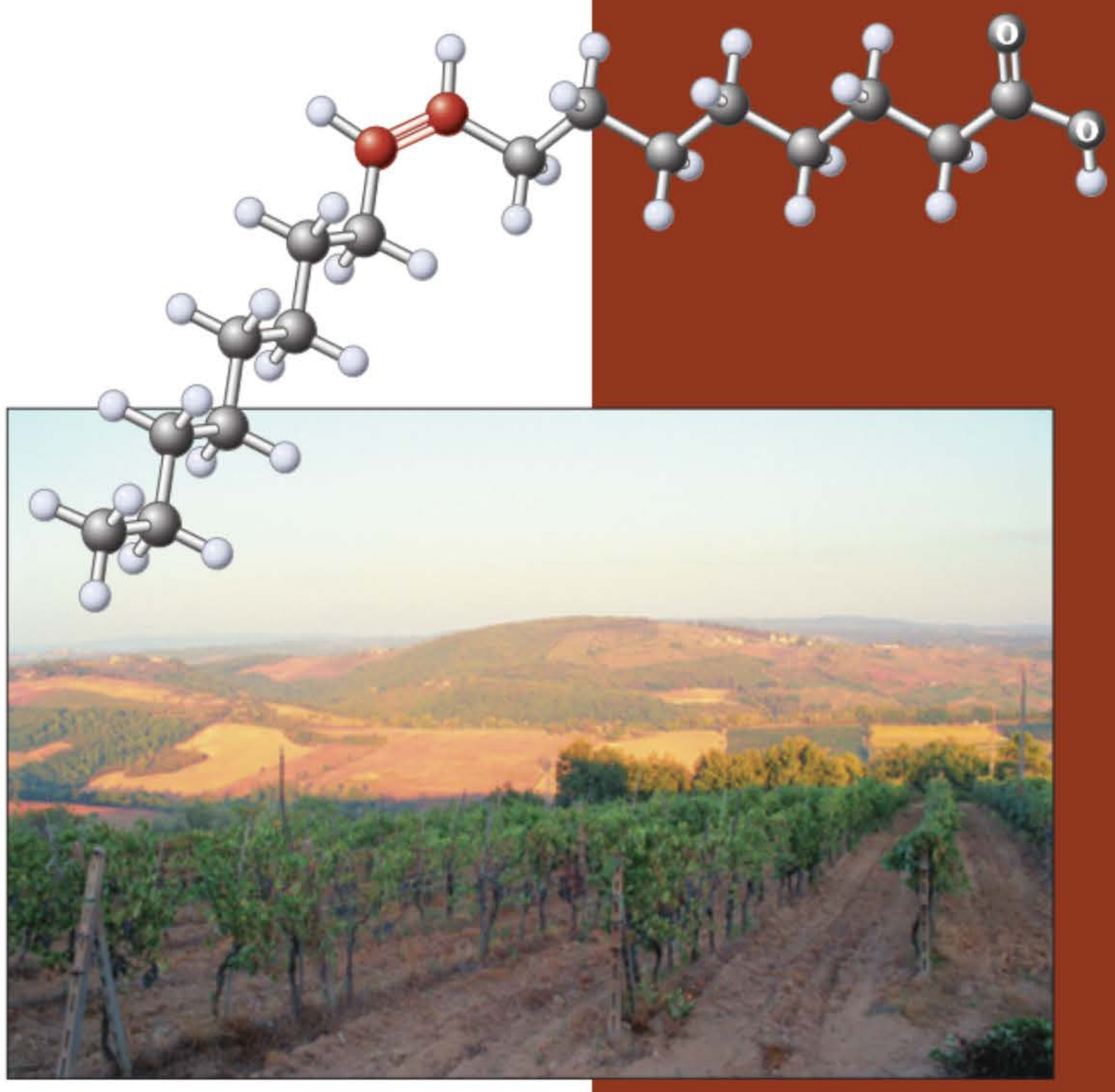
(a) C_4 **(b)** C_3 **(c)** C_2 **(d)** C_1

66. 59. L'un parmi les composés suivants donnera lieu à un pic dans son spectre de RMN du ^1H et deux pics dans son spectre de RMN du ^{13}C. Lequel ?

(a)  **(b)**  **(c)** $CH_3—CH_3$ **(d)**  **(e)** 

CHAPITRE ONZE

Les alcènes : spectroscopie infrarouge et spectrométrie de masse



L'acide *cis*-octadéc-9-énoïque, mieux connu sous le nom d'*acide oléique*, représente plus de 80 % de l'huile d'olive naturelle, telle qu'elle est extraite des fruits des oliviers européens. Cette substance est reconnue comme l'une des plus bénéfiques de toutes les graisses et autres huiles alimentaires, notamment dans le contexte de la santé cardio-vasculaire. Par contre, le composé isomère dans lequel la double liaison adopte une géométrie trans plutôt que cis s'est révélé être néfaste à bien des égards du point de vue sanitaire.

Quelle différence y a-t-il entre une matière grasse solide et une huile pour friteuse ? Fait remarquable, la *seule* différence significative qui existe entre les structures de ces substances est que le liquide contient des doubles liaisons carbone-carbone alors que le solide n'en contient pas. Les huiles pour friteuses sont des dérivés des alcènes, à savoir des composés organiques les plus simples qui contiennent des liaisons multiples. Dans ce chapitre-ci ainsi que dans le chapitre 12, nous allons examiner les propriétés, les modes d'obtention de même que la réactivité des alcènes.

Dans les chapitres qui ont précédé, nous nous sommes préoccupés de molécules qui ne contenaient que des groupes fonctionnels avec des liaisons simples (halogénoalcanes, alcools). Nous avons vu que, dans certaines conditions appropriées, ces molécules pouvaient subir une élimination aboutissant à des alcènes. Dans le présent chapitre, nous allons réexaminer ces processus et envisager certaines caractéristiques supplémentaires qui sont liées à leur comportement.

S'il est bien vrai que les alcènes peuvent être préparés à partir des composés à liaisons simples par élimination, ceux-ci peuvent également être reconvertis en substances ne contenant que des liaisons simples par le processus inverse d'addition. Nous verrons dans le chapitre 12 que les alcènes peuvent ainsi servir d'intermédiaires dans pas mal d'interconversions lors des synthèses. Ceci fait des alcènes un substrat de grande valeur pour obtenir des plastiques, des fibres synthétiques, des matériaux de construction ainsi que bon nombre d'autres produits industriels de grande utilité. Anciennement, cette classe de composés était appelée oléfine (de *oleum facere,* latin, faire de l'huile). Ce nom apparut parce que de nombreux alcènes gazeux donnent naissance à des huiles lors des réactions d'addition à la double liaison. De fait, « margarine » est une aphérèse du nom donné au produit, à savoir oléo-



Une double liaison propre à un alcène

margarine*. Étant donné que les alcènes peuvent subir des réactions d'addition, on dit d'eux qu'ils sont **insaturés.** Par contre, les alcanes, qui possèdent le nombre maximal de liaisons simples et qui sont donc inertes via-à-vis des additions, sont qualifiés de composés **saturés.**

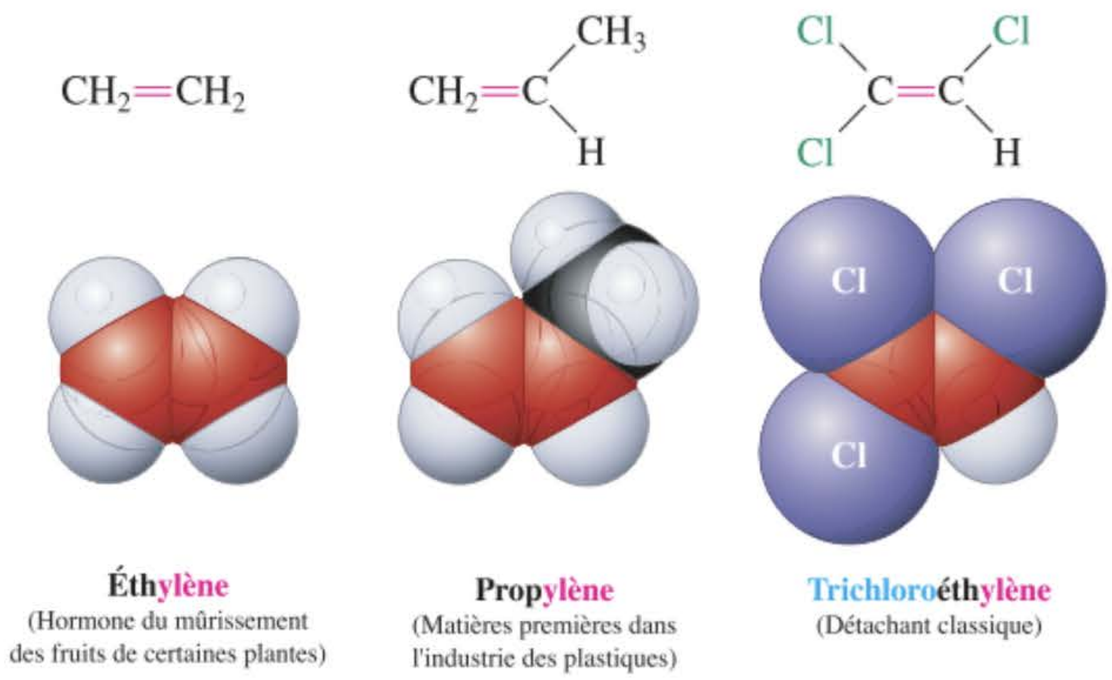
Ce chapitre traite de la nomenclature des alcènes et de leurs propriétés physiques. On y introduit également de nouvelles techniques permettant d'évaluer la stabilité relative des isomères. La manière dont les alcènes sont préparés fournit l'occasion de revoir et de développer ce que nous savons à propos des réactions d'élimination. Nous allons en outre présenter un deuxième type de spectroscopie – la spectroscopie infrarouge (IR) –, ainsi qu'une technique permettant de déterminer la composition élémentaire d'une molécule, à savoir la spectrométrie de masse (SM), et nous montrerons comment ces techniques, à côté de la RMN, aident les chimistes organiciens à déterminer la présence ou l'absence de groupes fonctionnels caractéristiques (O–H, C=C, etc.) dans une molécule.

11-1 La nomenclature des alcènes

La liaison double carbone–carbone est le groupe fonctionnel caractéristique des alcènes. Ces composés répondent à la formule générale C_nH_{2n}, qui est la même que celle des cycloalcanes.

Comme c'est le cas pour d'autres composés organiques, les noms courants de certains alcènes sont encore toujours employés. Dans ceux-ci, le suffixe *-ane* de l'alcane correspondant est remplacé par **-ylène.** Les noms des substituants sont ajoutés sous forme de préfixes.

Noms courants d'alcènes typiques



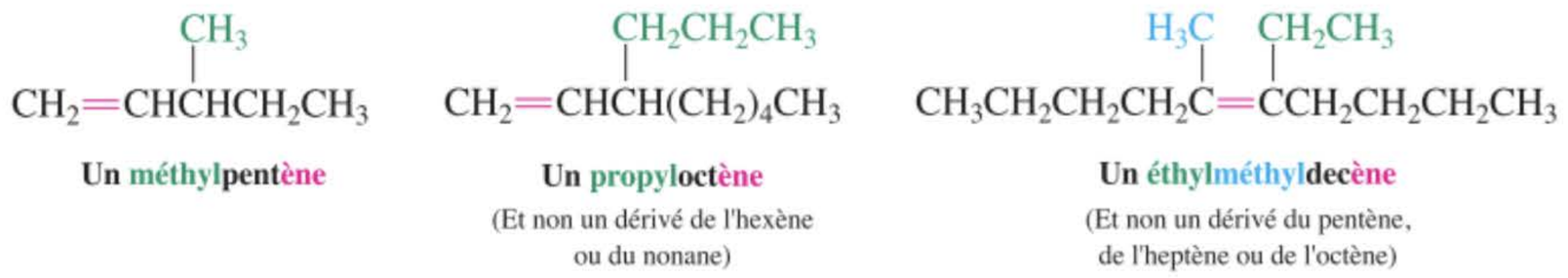
Éthylène
(Hormone du mûrissement des fruits de certaines plantes)

Propylène
(Matières premières dans l'industrie des plastiques)

Trichloroéthylène
(Détachant classique)

Dans la nomenclature IUPAC, le suffixe plus simple **-ène** est employé au lieu de -ylène, comme dans éthène et propène. Les systèmes plus compliqués nécessitent des adaptations et des extensions des règles énoncées pour la nomenclature des alcanes (paragraphe 2.5).

Règle 1. Rechercher la plus longue chaîne qui *contient* le groupe fonctionnel, c'est-à-dire, dans le cas présent, *les deux* carbones impliqués dans la double liaison. La molécule peut présenter de plus longues chaînes carbonées, mais celles-ci sont ignorées dans la nomenclature du substrat.



Un méthylpentène

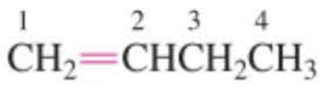
Un propyloctène
(Et non un dérivé de l'hexène ou du nonane)

Un éthylméthyldecène
(Et non un dérivé du pentène, de l'heptène ou de l'octène)

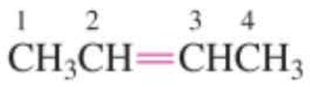
Règle 2. Indiquer, à l'aide d'un nombre, la localisation de la double liaison dans la chaîne principale, en commençant le numérotage par l'extrémité *la plus proche* de la double liaison. (Les cycloalcènes ne nécessitent pas de préfixe numérique car les carbones 1 et 2 sont, par définition, les carbones qui sertissent la double liaison, sauf si un autre groupe est prioritaire ; voir la règle 6.) Les alcènes répon-

* Le mot margarine provient lui-même, indirectement du grec *margaron*, perle et directement de l'acide margarique qui est le nom courant que l'on a donné à l'un des acides gras constitutifs de la margarine. Il s'agit en fait de l'acide heptadécanoïque qui forme des cristaux dont le brillant les fait ressembler à des perles.

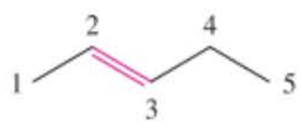
dant à la même formule moléculaire et qui diffèrent uniquement par la position de la double liaison (comme dans le but-1-ène et le but-2-ène) sont appelés des **isomères par la double liaison.** Un alc-1-ène est aussi signalé comme étant un **alcène terminal ;** les autres sont qualifiés d'**internes.** Il est à noter que les alcènes sont facilement représentés par la notation avec des lignes.



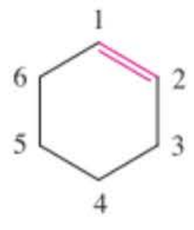
But-1-ène
(Un alcène terminal; ne pas dire but-3-ène)



But-2-ène
(Un alcène interne et un isomère par la double liaison du but-1-ène)

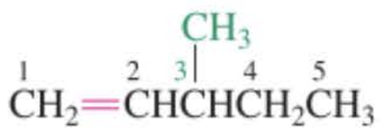


Pent-2-ène
(Et non pent-3-ène)

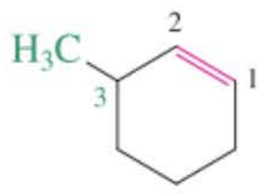


Cyclohexène

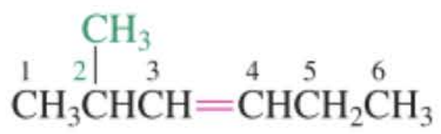
Règle 3. Les substituants et leurs positions sont ajoutés sous forme de préfixes au nom de l'alcène. Si la chaîne de l'alcène est symétrique, il faut numéroter ladite chaîne dans le sens qui donne au premier substituant rencontré le plus petit chiffre possible.



3-Méthylpent-1-ène



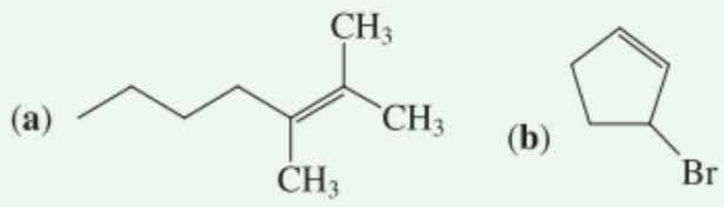
3-Méthylcyclohexène
(Et non 6-méthylcyclohexène)



2-Méthylhex-3-ène
(Et non 5-méthylhex-3-ène)

Exercice 11-1

Nommer les deux alcènes suivants :

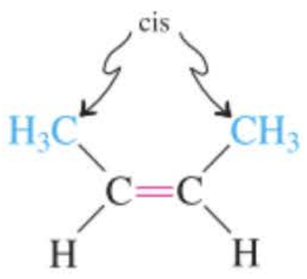


(a)

(b)

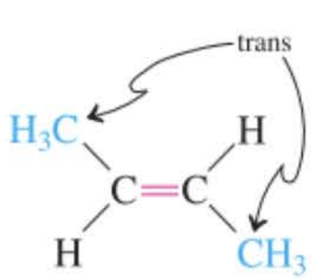
Règle 4. Identifier, si besoin est, le type de stéréo-isomère. Dans le cas d'un éthène disubstitué en 1,2, les deux substituants peuvent être situés du même côté par rapport à la double liaison ou de côtés opposés. Le premier arrangement stéréochimique est appelé cis et le second trans, par analogie avec la nomenclature cis-trans des cycloalcanes disubstitués (paragraphe 4.1). Deux alcènes, de même formule moléculaire et qui diffèrent uniquement par leur stéréochimie, sont appelés des **isomères cis-trans** et sont des exemples de diastéréo-isomères, c'est-à-dire de stéréo-isomères qui ne sont pas en relation d'images spéculaires.

Même côté par rapport à la double liaison

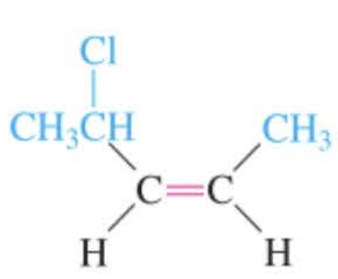


***cis*-But-2-ène**

Côtés opposés par rapport à la double liaison



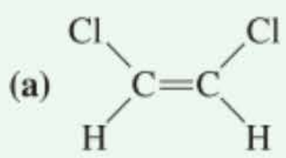
***trans*-But-2-ène**



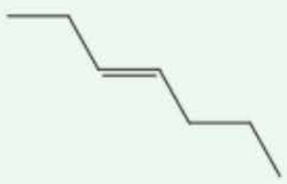
***cis*-4-Chloropent-2-ène**

Exercice 11-2

Nommer les trois alcènes suivants :



(a)

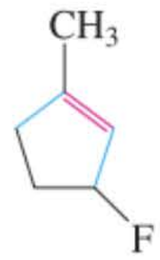


(b)

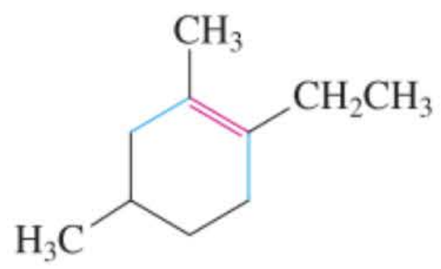


(c)

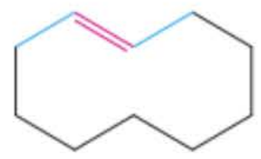
Chez les cycloalcènes substitués plus petits, la double liaison ne peut exister que dans la configuration cis. L'arrangement trans est prohibitivement tendu (ce que l'on constate en construisant un modèle). Par contre, dans le cas des cycloalcènes plus grands, les isomères trans sont stables.



3-Fluoro-1-méthylcyclopentène



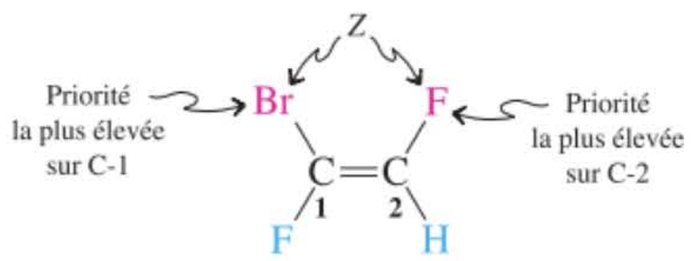
1-Éthyl-2,4-diméthylcyclohexène



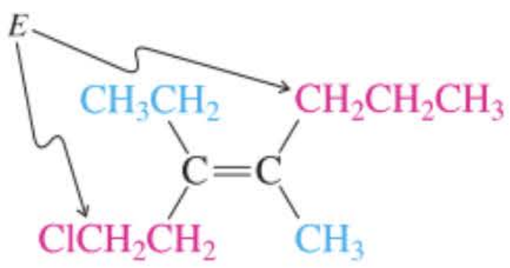
***trans*-Cyclodécène**

(Dans les deux cas, seul l'isomère cis est stable)

Règle 5. Faire appel à une méthode plus générale, le système *E,Z*, lorsqu'il faut nommer des diastéréo-isomères plus complexes. Il est impossible d'attribuer les labels *cis* et *trans* lorsque trois ou davantage de substituants différents sont attachés aux carbones concernés par la double liaison. Un autre système de nomenclature s'appliquant à de tels alcènes a été adopté par l'IUPAC : le **système *E,Z*.** Dans cette convention, les règles séquentielles qui avaient été conçues pour établir la priorité dans les noms *R,S* (paragraphe 5.3) sont appliquées séparément aux deux groupes portés par chaque carbone sertissant la double liaison. Si les deux groupes dont la priorité est la plus élevée sont situés de côtés opposés par rapport à la double liaison, la molécule a la configuration *E* (*E* de *entgegen*, allemand, opposé). Si les deux substituants dont la priorité est la plus élevée apparaissent du même côté de la double liaison, la molécule est alors un isomère *Z* (*Z* de *zusammen*, allemand, ensemble).



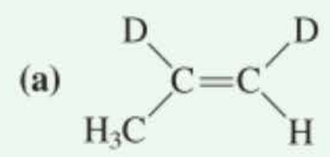
(*Z*)-1-Bromo-1,2-difluoroéthène



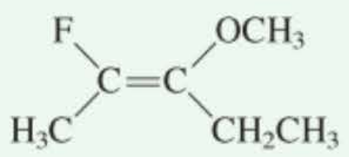
(*E*)-1-Chloro-3-éthyl-4-méthylhept-3-ène

Exercice 11-3

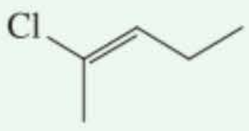
Nommer les trois alcènes suivants :



(a)



(b)



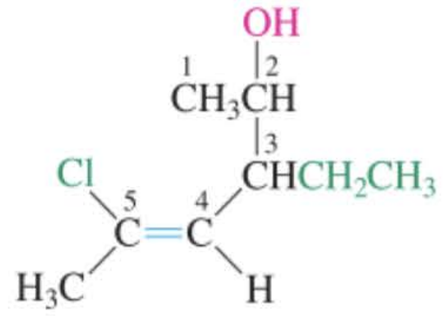
(c)

Règle 6. Lors du numérotage de la chaîne, le groupe fonctionnel hydroxyle est prioritaire par rapport à la double liaison. Les alcools contenant des doubles liaisons dans leur squelette moléculaire sont nommés en tant qu'**alcénols** et la souche *incluant les deux fonctions* est numérotée de manière à ce que le carbone porteur du groupe OH présente le plus petit indice localisateur possible. On remarquera que le *e* final du nom de l'alcène est élidé dans la nomenclature des alcénols.



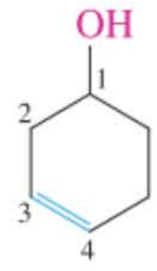
Prop-2-én-1-ol

(Et non prop-1-én-3-ol)



(Z)-5-Chloro-3-éthylhex-4-én-2-ol

(La configuration des deux stéréocentres n'est pas précisée)



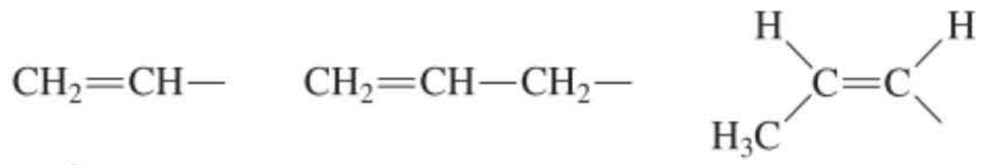
Cyclohex-3-én-1-ol

(Et non cyclohex-1-én-4-ol)

Exercice 11-4

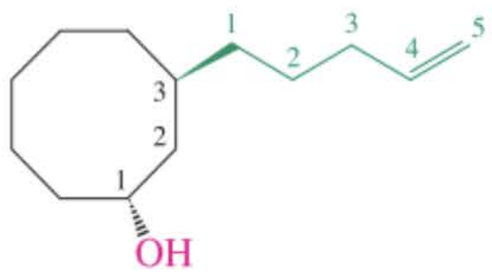
Écrire les structures des molécules suivantes. **(a)** *trans*-Pent-3-én-1-ol ; **(b)** cyclohex-2-én-1-ol.

Règle 7. Les substituants qui contiennent une double liaison sont appelés des groupes **alcényle,** comme, par exemple, éthényle (nom courant, vinyle), prop-2-ényle (allyle) et *cis*-prop-1-ényle.



Éthényle (Vinyle) — **Prop-2-ényle** (Allyle) — ***cis*-Prop-1-ényle**

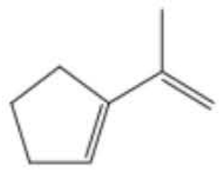
Comme d'habitude, le numérotage de la chaîne du substituant commence au point d'attache à la souche fondamentale. L'exemple suivant constitue un alcénol, la double liaison appartenant au substituant du cyclooctanol.



***trans*-3-(Pent-4-ényl)cyclooctanol**

Exercice 11-5

(a) Représenter la structure du *trans*-2-éthénylcyclopropanol. (b) Nommer la structure présentée dans la marge.



11-2 Structure et liaisons en ce qui concerne l'éthène : la liaison π

En raison de la présence de doubles liaisons carbone–carbone, les alcènes ont des caractéristiques électroniques et structurales particulières. Ce paragraphe décrit l'hybridation des atomes de carbone appartenant à ce groupe fonctionnel, la nature des deux liaisons (définies comme σ et π) ainsi que leurs forces relatives. Examinons le cas de l'éthène, qui est l'alcène le plus simple.

La double liaison est constituée d'une composante σ et d'une composante π

L'éthène est une molécule plane, avec deux atomes de carbone trigonaux et des angles de liaisons avoisinant 120 ° (figure 11.1). C'est pourquoi les deux atomes de carbone sont le plus correctement décrits comme étant hybridés en sp^2 (paragraphe 1.8 ; figure 1.21). Deux hybrides sp^2 sur chaque atome de carbone se recouvrent avec les orbitales 1*s* d'atomes d'hydrogène de manière à former quatre liaisons σ C–H. Il reste ainsi, sur chaque carbone, une orbitale hybride sp^2 non encore employée. La liaison σ carbone-carbone se forme précisément lors de la combinaison de ces orbitales hybrides sp^2. Mais en outre, les atomes de carbone possèdent deux orbitales 2*p*, qui s'alignent parallèlement l'une à l'autre et qui sont suffisamment proches pour se recouvrir (figure 11.2 A). Ce deuxième type d'interaction liante est appelé une **liaison** π et est caractéristique des doubles liaisons dans les alcènes. Les électrons appartenant à une liaison π sont délocalisés au niveau des deux carbones *au-dessus et en dessous* du plan de la molécule, comme on l'indique à la figure 11.2 B.

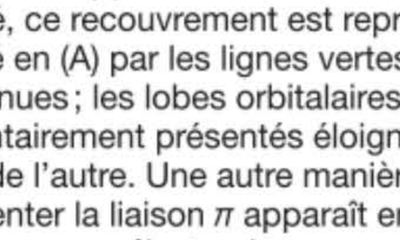


Figure 11-1 Structure moléculaire de l'éthène.

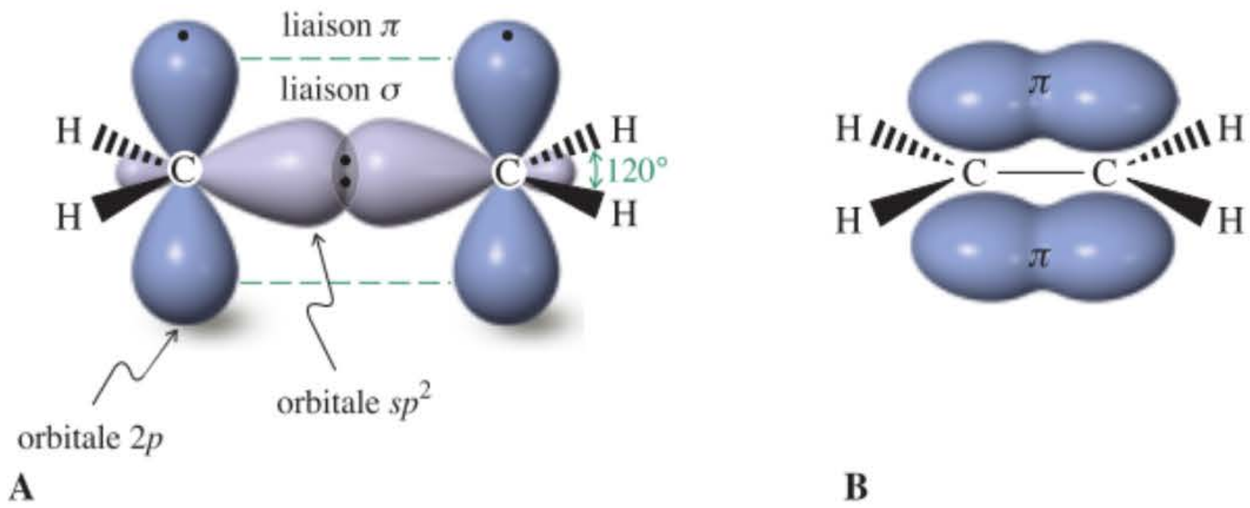


Figure 11-2 Une représentation, à l'aide d'orbitales moléculaires, de la liaison double dans l'éthène. La liaison carbone–carbone σ résulte du recouvrement sp^2–sp^2. La paire d'orbitales *p* perpendiculaires au plan de la molécule d'éthène se recouvre latéralement de manière à former la liaison π supplémentaire. Pour la clarté, ce recouvrement est représenté en (A) par les lignes vertes discontinues ; les lobes orbitalaires sont volontairement présentés éloignés l'un de l'autre. Une autre manière de présenter la liaison π apparaît en (B), où le « nuage électronique π » est au-dessus et en dessous du plan de la molécule.

La liaison π de l'éthène est relativement faible

Comme notre représentation orbitalaire le montre, la double liaison est constituée par deux types différents de liaisons : une liaison σ et une liaison π. Dans quelle mesure chacune de celles-ci contribue-t-elle à la force totale de la double liaison ? Nous savons (cf. paragraphe 1.7) que les liaisons résultent du recouvrement d'orbitales et que leurs forces relatives dépendent de l'efficacité de ce recouvrement. On peut de ce fait s'attendre à ce que le recouvrement dans une liaison σ soit considérablement meilleur que celui apparaissant dans une liaison π parce que les orbitales sp^2 concernées sont alignées sur l'axe internucléaire (figure 11.2). Cette situation est illustrée dans des diagrammes où les interactions sont analysées en termes de niveaux d'énergie (figures 11.3 et 11.4), analogues à ceux dont il avait été fait usage pour décrire la liaison dans la molécule d'hydrogène (figures 1.11 et 1.12). Dans la figure 11.5 se trouvent résumées nos prédictions concernant les énergies relatives des orbitales moléculaires dont est constituée la double liaison de l'éthène.

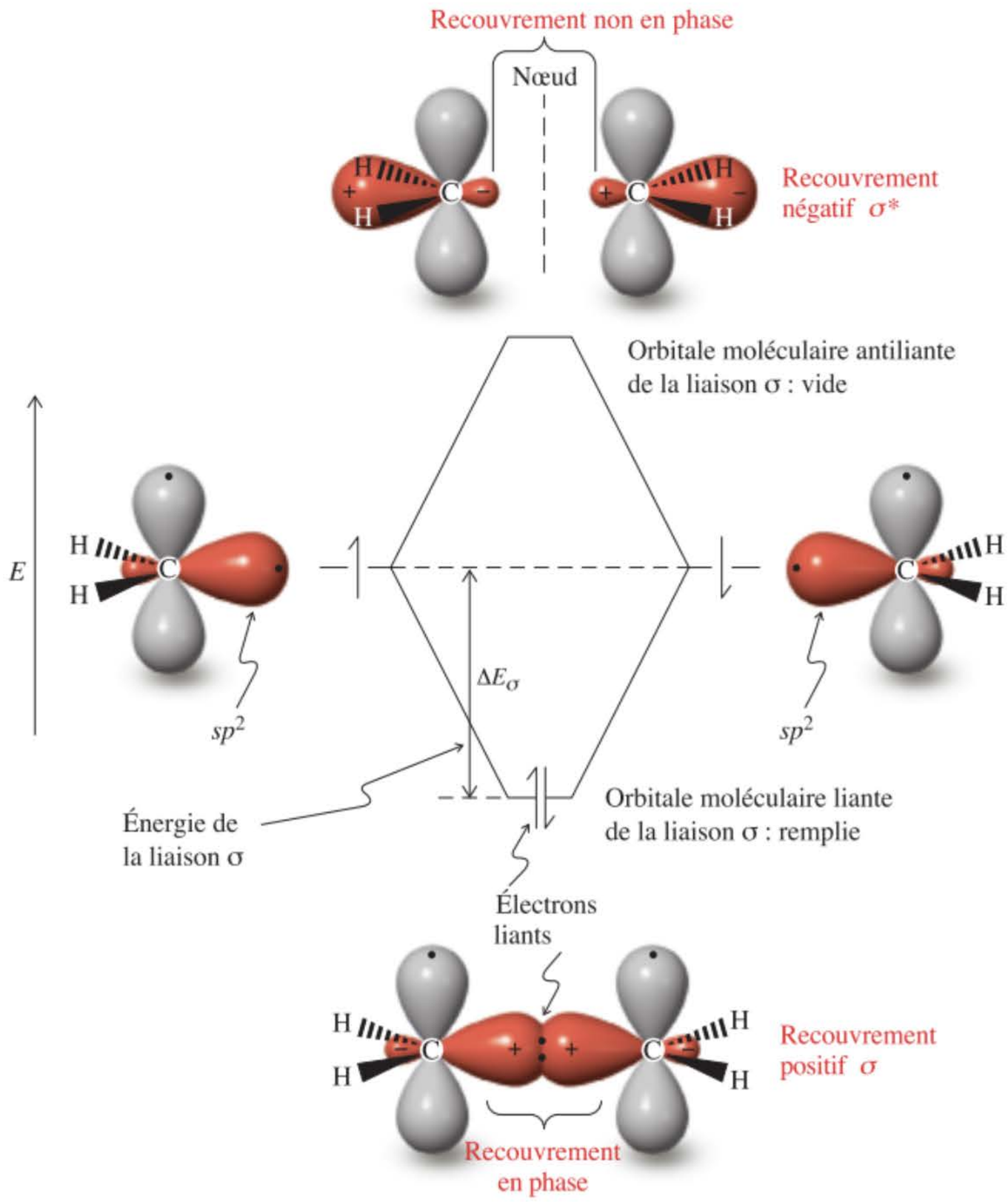


Figure 11-3 Le recouvrement entre deux orbitales hybrides sp^2 (qui contiennent chacune un électron) détermine la force relative de la liaison σ de l'éthène. L'interaction en phase, qui se produit entre des régions de la fonction d'onde qui sont de *même* signe, renforce la liaison (à comparer avec le recouvrement en phase d'ondes, figure 1.4B) et crée une *orbitale moléculaire liante*. [Rappel : ces signes ne représentent *pas* des charges ; les désignations + ont été choisies arbitrairement (cf. figure 1.11).] Les deux électrons en arrivent à occuper cette orbitale et la probabilité de les rencontrer à proximité de l'axe internucléaire est très élevée. L'énergie de stabilisation de l'orbitale, ΔE_σ, correspond à la force de la liaison σ. L'interaction qui n'est pas en phase – c'est-à-dire entre des régions de la fonction d'onde qui sont de signes *opposés* (à comparer avec la figure 1.4C) – aboutit à une *orbitale moléculaire antiliante* non remplie (désignée par le sigle σ^*) et caractérisée par la présence d'un nœud.

L'isomérisation thermique nous permet de mesurer la force de la liaison π

Comment corroborer ces prédictions au sujet de la force de la liaison π par des valeurs expérimentales ? Il est possible de mesurer l'énergie qu'il faut fournir pour convertir la forme cis d'un alcène substitué – par exemple, le 1,2-dideutérioéthène – en son isomère trans. Lors de ce processus, qu'on appelle une **isomérisation thermique,** on assiste à une rotation de 180° des deux orbitales p responsables de la liaison π. À mi-course – c'est-à-dire après une rotation de 90° – la liaison π (mais non la σ) est rompue (figure 11.6). Ainsi, l'énergie d'activation de ce processus peut être considérée comme étant grosso modo égale à l'énergie π de la double liaison.

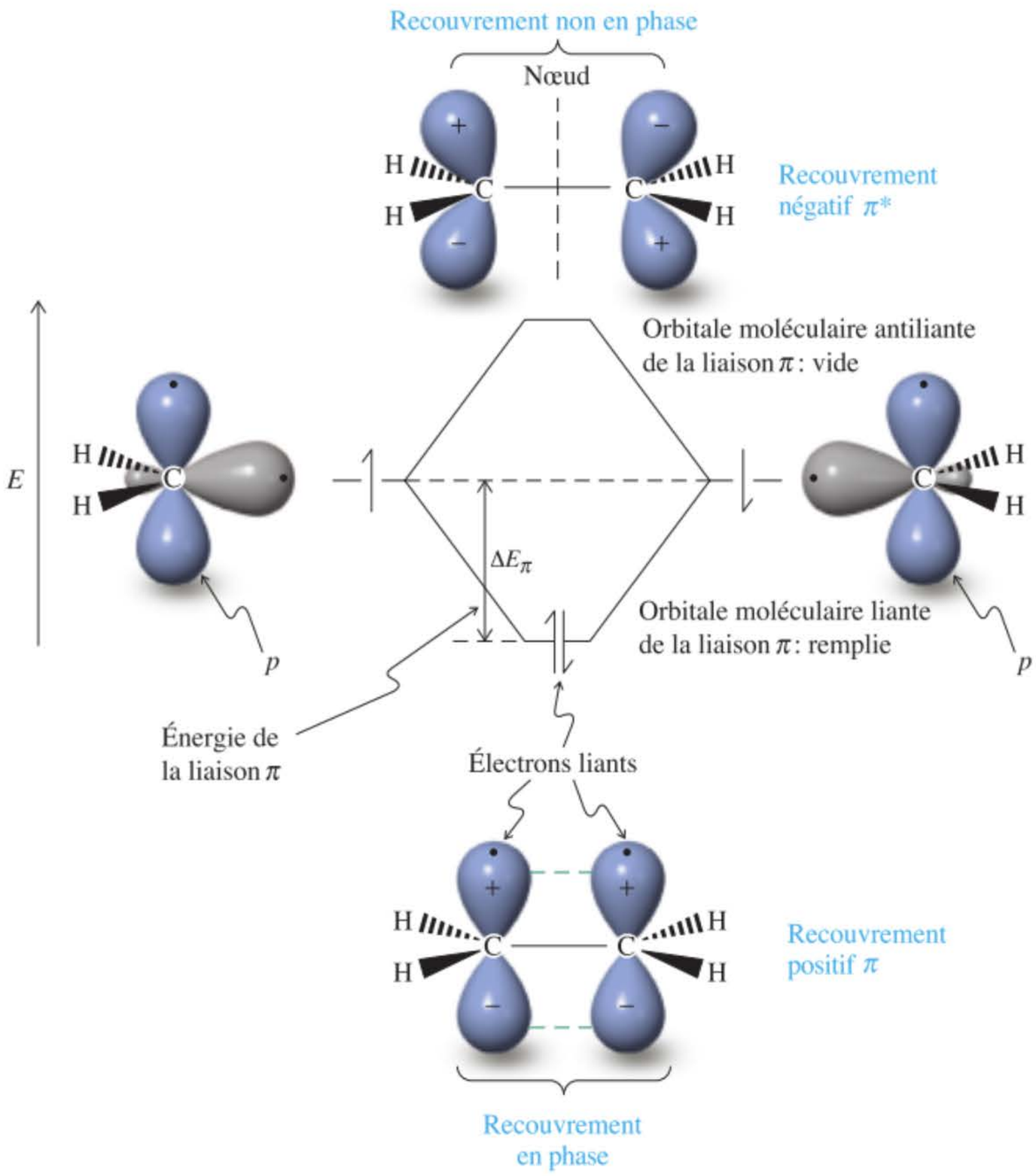


Figure 11-4 Comparer cette représentation de la formation de la liaison π de l'éthène avec la figure 11.3. L'interaction en phase des deux orbitales *p* parallèles (qui contiennent chacune un électron) aboutit à un recouvrement positif et au remplissage de l'orbitale π liante. La représentation de cette orbitale rend compte de la probabilité de trouver les électrons entre les deux carbones, au-dessus et en dessous du plan de la molécule. Étant donné que le recouvrement π est moins efficient que le σ, l'énergie de stabilisation, ΔE_π, est plus faible que ΔE_σ. La liaison π est, de ce fait, plus faible que la liaison σ. L'interaction qui n'est pas en phase aboutit à une orbitale moléculaire antiliante π^*.

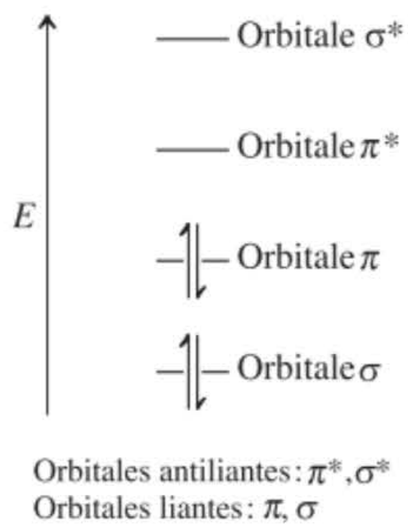


Figure 11-5 Classement énergétique des orbitales moléculaires constituant la double liaison. Les quatre électrons occupent uniquement les orbitales liantes.

Expérimentalement, une telle isomérisation thermique requiert des températures assez élevées (400-500°C) pour se dérouler à des vitesses mesurables. L'énergie d'activation est de 272 kJ mol^{-1}, à savoir une valeur qu'on attribue habituellement à la force de la liaison π. Aux températures inférieures à 300°C, la plupart des configurations des doubles liaisons sont stables, c'est-à-dire que l'isomère cis reste cis et que le trans reste trans. Chez l'éthène, la force de la double liaison considérée

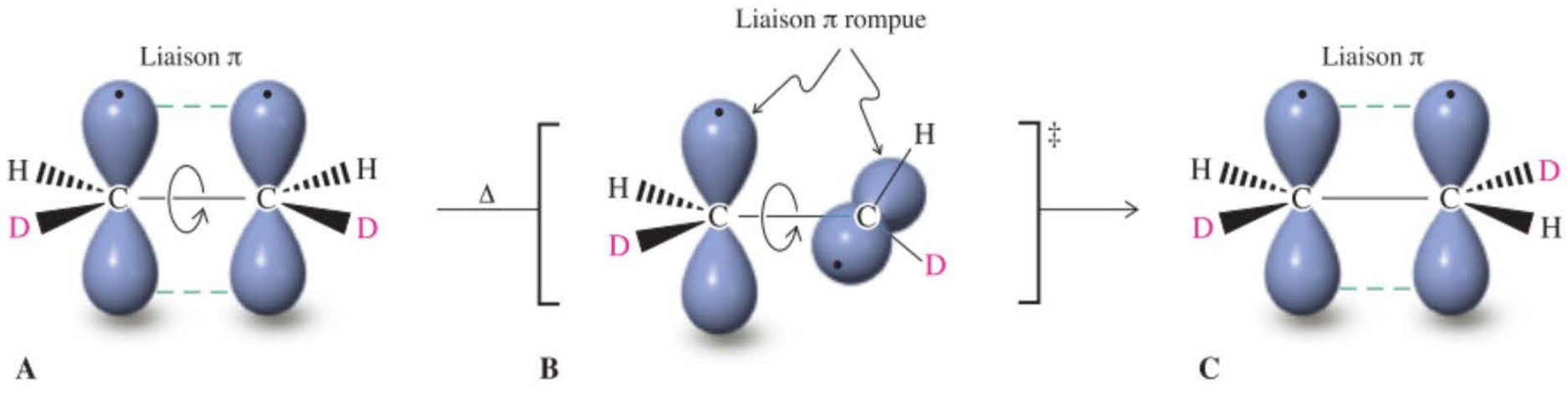


Figure 11-6 L'isomérisation thermique du *cis*-dideutérioéthène en isomère trans exige la rupture de la liaison π. La réaction évolue depuis le composé de départ (A) qui subit une rotation autour de la liaison C–C jusqu'à ce qu'on aboutisse au point le plus énergétique, en l'occurrence l'état de transition (B). À ce moment, les deux orbitales π employées pour élaborer la liaison π sont perpendiculaires entre elles. Une rotation plus poussée dans la même direction aboutit à un produit dans lequel les deux atomes de deutérium sont en trans (C).

Rappel : Dans la figure 11.6, le symbole ‡ indique qu'il s'agit d'un état de transition.

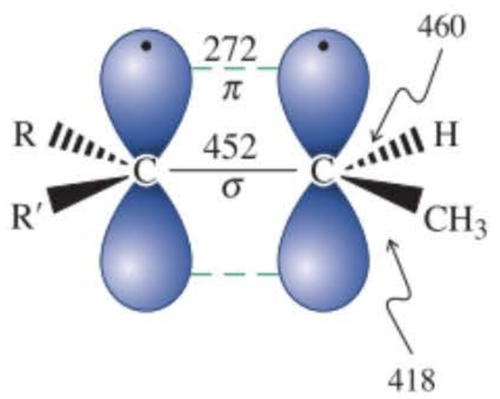


Figure 11-7 Énergies approximatives des liaisons dans un alcène (en kJ mol^{-1}). On remarquera la faiblesse relative de la liaison π.

dans son ensemble – en d'autres mots, l'énergie requise pour dissocier l'éthène en deux fragments méthylène – est estimée à 724 kJ mol^{-1}. Par conséquent, la liaison σ a, dans cette molécule, un contenu énergétique d'environ 452 kJ mol^{-1} (figure 11.7). La liaison entre un substituant alkyle ou un atome d'hydrogène et le carbone alcénique est, en outre, assez forte en comparaison avec les liaisons analogues des alcanes (tableau 3.2). Dans une large mesure, cet effet est dû à l'amélioration du recouvrement entre les hybrides sp^2 relativement compacts et les orbitales des substituants. Par conséquent, les réactions radicalaires des alcènes ne se réalisent *pas* par l'enlèvement de l'hydrogène alcénylique (vinylique). En fait, la plus grande part du comportement chimique de la double liaison est caractérisée par la réactivité la plus faible, à savoir celle de la liaison π, laquelle est susceptible de subir des additions (chapitre 12).

En résumé, le profil d'hybridation caractéristique de la double liaison d'un alcène rend compte des particularités physiques et électroniques de celui-ci. Ce type d'hybridation explique également la formation d'une liaison σ, forte, ainsi que d'une liaison π, plus faible et sensible aux additions ; et justifie l'existence d'isomères cis et trans, stables ainsi que la force de la liaison alcényle–substituant. Il donne lieu à une double liaison coplanaire, laquelle comprend des atomes de carbone trigonaux.

11-3 Propriétés physiques des alcènes

La présence d'une double liaison carbone-carbone modifie-t-elle les propriétés physiques des alcènes par rapport à celles des alcanes ? Les points d'ébullition des alcènes sont très voisins de ceux des alcanes correspondants. Au même titre que leurs pendants saturés, l'éthène, le propène et les butènes sont des gaz à la température ordinaire. Les points de fusion, par contre, dépendent en partie de l'empilement des molécules dans le réseau cristallin, lequel est fonction de la forme moléculaire. Dans les alcènes disubstitués en cis, la double liaison impose une courbure en U de la molécule qui perturbe l'empilement et donc diminue le point de fusion, généralement en dessous de celui de l'alcane correspondant mais aussi de l'alcène trans isomère (tableau 11.1). C'est une liaison double en cis qui est responsable du point de fusion inférieur à la température ambiante propre aux huiles végétales. Le groupe fonctionnel alcène influence également d'autres propriétés physiques de ces molécules, dont la polarité et l'acidité.

Tableau 11-1

Comparaison des points de fusion des alcènes avec ceux des alcanes

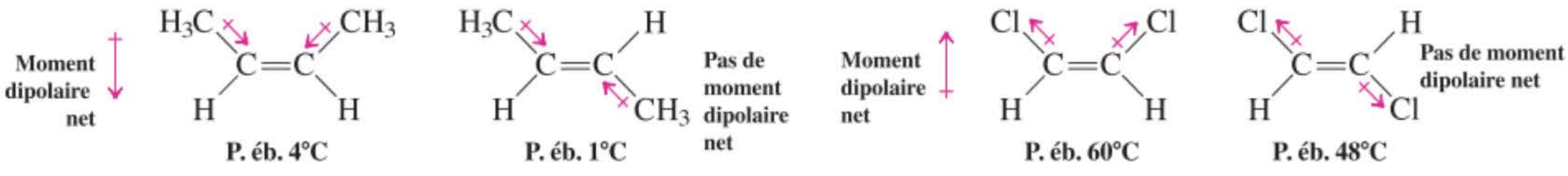
Composé	Point de fusion (°C)
Butane	−138
trans-But-2-ène	−106
cis-But-2-ène	−139
Pentane	−130
trans-Pent-2-ène	−135
cis-Pent-2-ène	−180
Hexane	−95
trans-Hex-2-ène	−133
cis-Hex-2-ène	−141
trans-Hex-3-ène	−115
cis-Hex-3-ène	−138

Selon leur structure, les alcènes peuvent présenter un certain caractère dipolaire. Pourquoi ? Les liaisons entre des groupes alkyle et un carbone alcénylique sont polarisées en direction de l'atome hybridé en sp^2, parce que le pourcentage de caractère *s* dans une orbitale hybride sp^2 est plus important que celui qu'on trouve dans une sp^3. Les électrons qui appartiennent à des orbitales dont le caractère *s* est accentué sont maintenus plus près du noyau que ceux des orbitales présentant davantage de caractère *p*. Cet effet rend le carbone sp^2 quelque peu électroattracteur (quoique beaucoup moins que des atomes électronégatifs tels que O et Cl) et crée un dipôle le long de la liaison substituant–carbone alcénylique.

Il résulte fréquemment, de ces deux dipôles individuels, un dipôle moléculaire net, en particulier chez les alcènes disubstitués en cis. Chez les alcènes disubstitués en trans, de tels moments dipolaires sont faibles, parce que la polarisation locale des liaisons individuelles se présente dans des directions opposées et que, ainsi, les dipôles ont tendance à s'annuler l'un l'autre.

Les alcènes disubstitués en cis, qui sont plus polaires, présentent souvent des points d'ébullition légèrement supérieurs à ceux des alcènes trans correspondants. Cette différence dans les points d'ébullition est encore plus marquée lorsque les dipôles des liaisons individuelles sont plus importants, comme c'est le cas avec les deux isomères du 1,2-dichloroéthène, chez qui les atomes de chlore – fortement électronégatifs – provoquent en outre une inversion de la direction des dipôles au niveau des liaisons C–Cl.

Polarisation des alcènes : le C_{sp2} aspire les électrons du C_{sp3}



Une autre conséquence du caractère électroattracteur du carbone sp^2 est l'exaltation de l'acidité de l'hydrogène alcénylique. Alors que l'éthane se distingue avec un pK_a approximatif de 50, l'éthène est quelque peu plus acide avec un pK_a de 44. Même ainsi, l'éthène n'est qu'une très pauvre source de protons quand on le compare avec d'autres composés, tels que les acides carboxyliques, voire les alcools.

Acidité de l'hydrogène éthénylique

$$CH_3{-}CH_2{-}H \underset{K\sim10^{-50}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Anion éthyle}}{CH_3{-}\ddot{C}H_2^-} + H^+$$

$$\begin{matrix} H \\ | \\ CH_2{=}C \\ | \\ H \end{matrix} \underset{K\sim10^{-44}}{\rightleftharpoons} \underset{\substack{\text{Anion éthényle} \\ \text{(vinyle)}}}{CH_2{=}CH^-} + H^+$$

Exercice 11-6

L'éthényllithium (vinyllithium) n'est en général pas préparé par déprotonation directe de l'éthène, mais plutôt à partir de chloroéthène (chlorure de vinyle) par métallation (paragraphe 8.7).

$$CH_2{=}CHCl + 2\,Li \xrightarrow{(CH_3CH_2)_2O} \underset{60\%}{CH_2{=}CHLi} + LiCl$$

Lors du traitement de l'éthényllithium par de la propanone (acétone) suivi d'un parachèvement aqueux, on obtient un liquide incolore avec un rendement de 74 %. Proposer une structure pour ce composé.

En résumé, la présence d'une double liaison ne modifie pas de manière notoire les points d'ébullition des alcènes, en comparaison avec ceux des alcanes (encore que les alcènes disubstitués en cis présentent des points de fusion plus bas que leurs isomères trans, parce qu'ils s'empilent mieux dans le réseau cristallin) mais elle est à l'origine de liaisons légèrement polarisées et d'une acidité quelque peu exaltée des hydrogènes alcényliques par rapport à ceux des alcanes (le carbone sp^2 étant plus électroattracteur).

11-4 Résonance magnétique nucléaire des alcènes

La liaison double exerce des effets caractéristiques sur les déplacements chimiques en RMN du ^1H et du ^{13}C des alcènes (voir tableaux 10.2 et 10.6). Nous allons voir comment cette information peut être mise à profit pour attribuer la structure à divers alcènes.

Les électrons π exercent un effet de déblindage sur les hydrogènes alcényliques

La figure 11.8 laisse entrevoir le spectre de RMN du ^1H relatif au *trans*-2,2,5,5-tétraméthylhex-3-ène. On n'y observe que deux signaux, l'un relatif aux dix-huit hydrogènes équivalents des groupes méthyle et l'autre pour les deux hydrogènes alcényliques. Lesdites absorptions apparaissent sous forme de singulets parce que les hydrogènes méthyliques sont trop éloignés des hydrogènes alcényliques pour permettre des couplages détectables. La résonance à bas champs de ces derniers (δ = 5,30 ppm) est typique pour des atomes d'hydrogène liés à des carbones alcényliques. Les hydrogènes alcényliques terminaux ($RR'C{=}CH_2$) apparaissent vers δ = 4,6-5,0 ppm, tandis que leurs pendants internes ($RCH{=}CHR'$) se manifestent vers δ = 5,2-5,7 ppm.

Pourquoi assiste-t-on à un déblindage aussi prononcé chez les hydrogènes alcényliques ? S'il est vrai que le caractère électroattracteur du carbone hybridé en sp^2 en est partiellement responsable, un autre phénomène est cependant bien plus important : *le mouvement des électrons au sein de la liaison* π. Lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique extérieur perpendiculaire à l'axe de la double liaison, ces électrons entament un mouvement circulaire qui crée un champ magnétique local qui

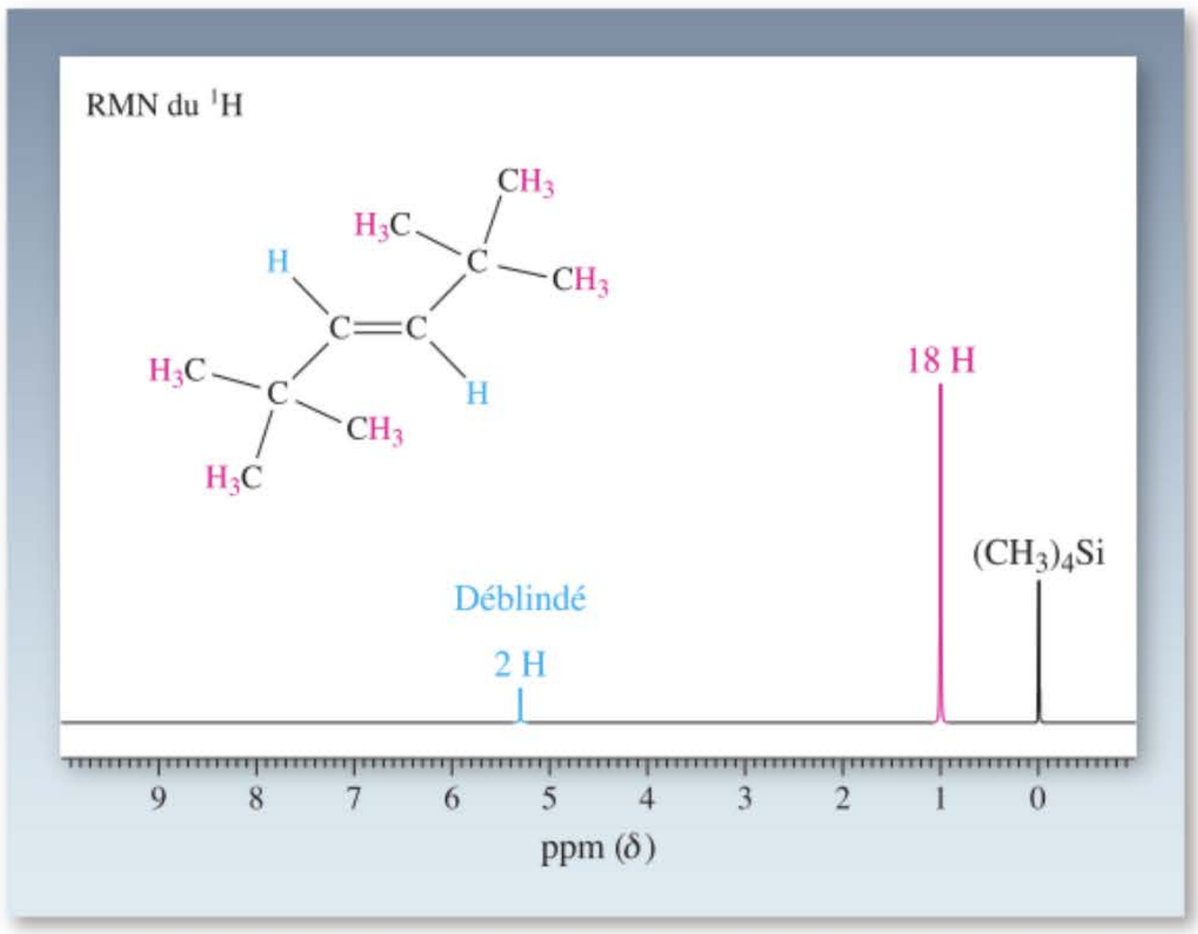


Figure 11-8 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du *trans*-2,2,5,5-tétraméthylhex-3-ène dans CCl_4, illustrant l'effet de déblindage exercé par la liaison π des alcènes. Il révèle deux singulets effilés pour deux ensembles d'hydrogènes : les 18 hydrogènes des groupes méthyle à $\delta = 0{,}97$ ppm ainsi que deux hydrogènes alcényliques fortement déblindés à $\delta = 5{,}30$ ppm.

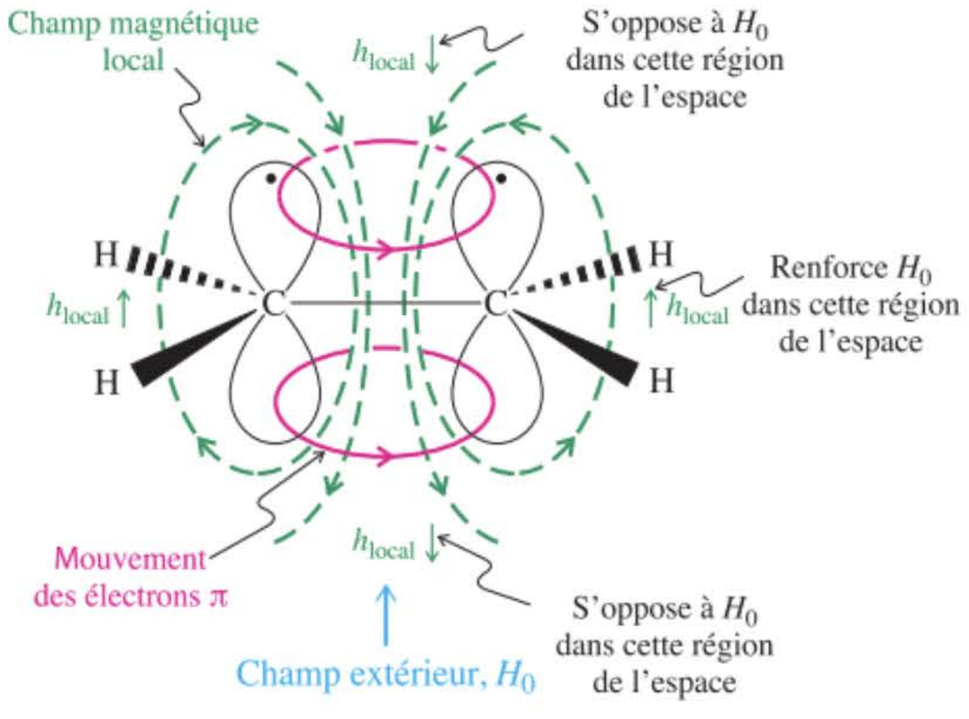


Figure 11-9 Le mouvement des électrons au sein de la liaison π provoque un déblindage marqué des hydrogènes alcényliques. Un champ extérieur, H_0, induit un mouvement circulaire des électrons π (présenté en rouge) au-dessus et en dessous du plan d'une double liaison. Ce mouvement induit à son tour un champ local (présenté en vert) qui s'oppose à H_0 au centre de la double liaison, mais qui renforce ce même champ dans les régions occupées par les hydrogènes alcényliques.

renforce le champ extérieur aux abords de la double liaison (figure 11.9). En conséquence, une intensité moindre du champ magnétique extérieur est nécessaire pour amener ces hydrogènes alcényliques en résonance : ceux-ci sont fortement déblindés (paragraphe 10.4)

Exercice 11-7

Les hydrogènes des groupes méthyle qui sont attachés aux carbones alcényliques résonnent vers $\delta = 1{,}6$ ppm (voir tableau 10.2). Expliquer le déblindage de ces hydrogènes par rapport aux hydrogènes des groupes méthyle dans les alcanes. (**Indication :** essayer d'appliquer les principes que l'on retrouve dans la figure 11.9.)

Couplage au travers de la double liaison : *cis* est différent de *trans*

Lorsqu'une double liaison est substituée de manière dissymétrique, les hydrogènes alcényliques ne sont pas équivalents et il en résulte l'apparition d'un couplage spin–spin tel qu'on l'observe dans les spectres de l'acide *cis*-3-chloropropénoïque et de son isomère *trans* (figure 11.10). Il est à noter que la constante de couplage des hydrogènes situés en cis ($J = 9$ Hz) est différente de celle qui correspond

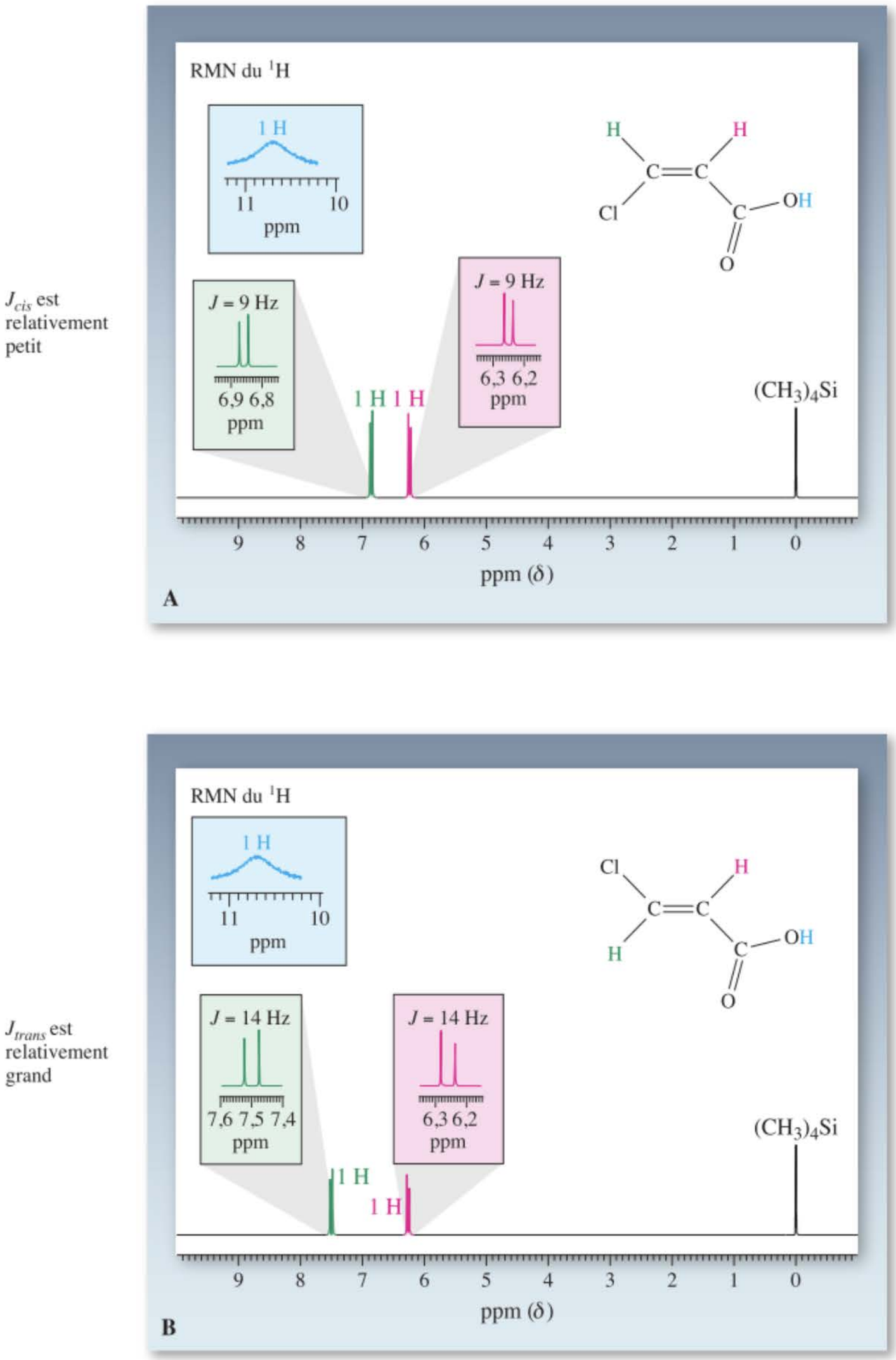
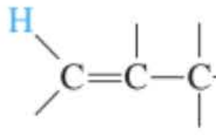
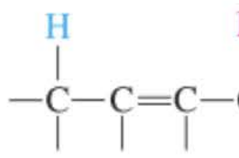
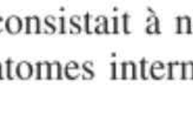
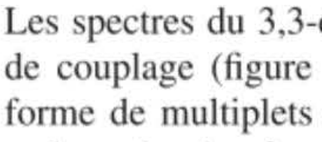
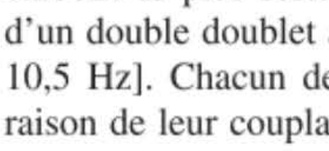


Figure 11-10 Spectres de RMN du ^{1}H à 300 MHz (A) de l'acide *cis*-3-chloropropénoïque et (B) de l'isomère trans correspondant, chaque fois dans CCl_4. Les deux hydrogènes alcényliques sont non équivalents et couplés. Le proton de l'acide carboxylique ($-CO_2H$) résonne de façon élargie à $\delta = 10{,}80$ ppm et est présenté dans le cartouche.

à l'arrangement trans (J = 14 Hz). Le tableau 11.2 (voir page 456) est une compilation des valeurs des divers couplages possibles autour d'une double liaison. Bien que la fourchette des J_{cis} recouvre celle des J_{trans}, on constate que dans une paire d'isomères, la constante de couplage du cis est toujours plus petite que celle du trans. On peut de la sorte faire très aisément la distinction entre les isomères cis et trans.

J_{cis} et J_{trans}, qui concernent des hydrogènes situés sur des carbones adjacents, sont appelées les **constantes de couplage vicinal.** Le couplage entre des hydrogènes non équivalents situés sur un même carbone est faible et est qualifié de **couplage géminé** (tableau 11.2). Le couplage avec des hydrogènes alkyliques voisins (**allylique,** voir paragraphe 11.1) et au travers de la double liaison (**1,4** ou **à longue portée**) est également possible, mais donne parfois naissance à des motifs spectraux compliqués. Ainsi donc, la règle simple qui avait été énoncée dans le cadre des systèmes saturés, qui

Tableau 11-2 Constante de couplage autour d'une double liaison

Type de couplage	Nom	J (Hz) Fourchette	J (Hz) Typique
	Vicinal, cis	6–14	10
	Vicinal, trans	11–18	16
	Géminé	0–3	2
	Aucun	4–10	6
	Allylique, (1,3)-cis ou -trans	0,5–3,0	2
	(1,4)- ou à longue portée	0,0–1,6	1

consistait à ne pas tenir compte du couplage entre des hydrogènes qui sont séparés par plus de deux atomes intermédiaires, n'est plus valable dans le cas des alcènes.

De nouveaux couplages se traduisent par des spectres encore plus complexes

Les spectres du 3,3-diméthylbut-1-ène et du pent-1-ène illustrent la complexité potentielle des profils de couplage (figure 11.11). Dans ces deux spectres, les hydrogènes alcényliques apparaissent sous forme de multiplets complexes. Dans le 3,3-diméthylbut-1-ène, l'hydrogène H_a situé sur l'atome de carbone le plus fortement substitué résonne à un champ plus bas (δ = 5,86 ppm) et sous la forme d'un double doublet avec deux constantes de couplage relativement grandes [J_{ab} = 18 Hz, J_{ac} (cis) = 10,5 Hz]. Chacun des hydrogènes H_b et H_c absorbe également sous forme de doubles doublets en raison de leur couplage respectif avec H_a ainsi que de leur couplage mutuel [J_{bc} (géminé) = 1,5 Hz]. Comme la différence des déplacements chimiques entre ceux-ci est faible, leurs signaux se recouvrent mais, comme on le montre dans le cartouche (agrandissement par un facteur de deux de la figure 11.11A), le profil de couplage peut être aisément analysé et l'attribution correspondant aux deux hydrogènes peut être établie. Dans le spectre du pent-1-ène, un couplage supplémentaire dû au groupe alkyle attaché (voir tableau 11.2) crée une situation qui est complexe pour les hydrogènes alcényliqes. Néanmoins, les deux ensembles d'hydrogènes alcényliques (terminaux et internes) sont clairement différenciés. De plus, l'effet électroattracteur du carbone sp^2 et le mouvement des élections π (figure 11.9) provoquent un léger déblindage (déplacement vers les champs plus faibles) du groupe CH_2 (allylique) qui est directement attaché à ce système π. L'importance du couplage entre ces hydrogènes et l'hydrogène alcénylique voisin est à peu près identique (6-7 Hz) à celle du couplage avec les deux hydrogènes du CH_2 de l'autre côté. De ce fait, le multiplet propre à ce groupe CH_2 allylique apparaît sous la forme d'un quadruplet, en accord avec la simple règle $N + 1$:

$$N = (2\text{ H du } CH_2) + \left(1\text{ H de } =C\begin{matrix}\diagup\\ \diagdown H\end{matrix}\right) = 3.$$

J_{ab} (trans) = 18 Hz

J_{ac} (cis) = 10,5 Hz

J_{bc} (géminé) = 1,5 Hz

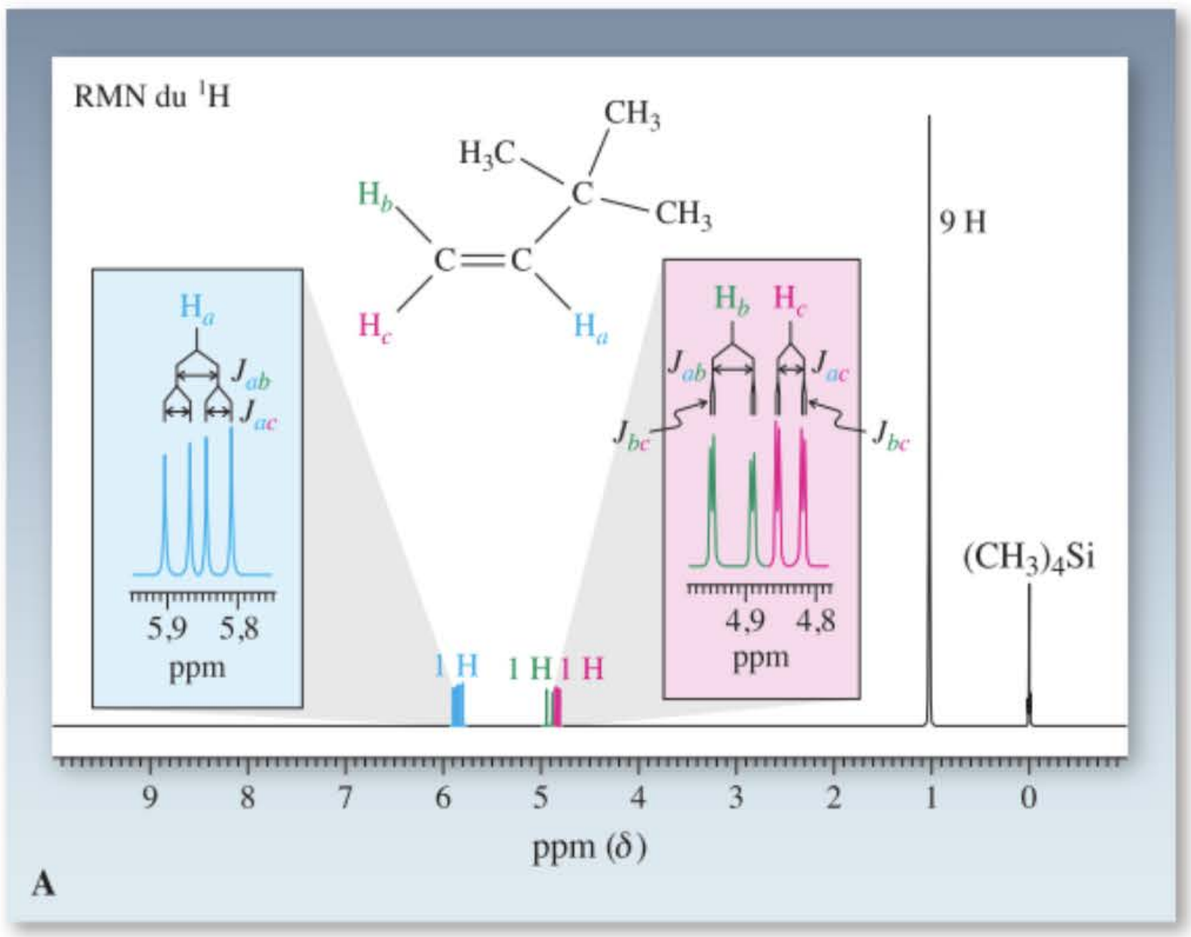
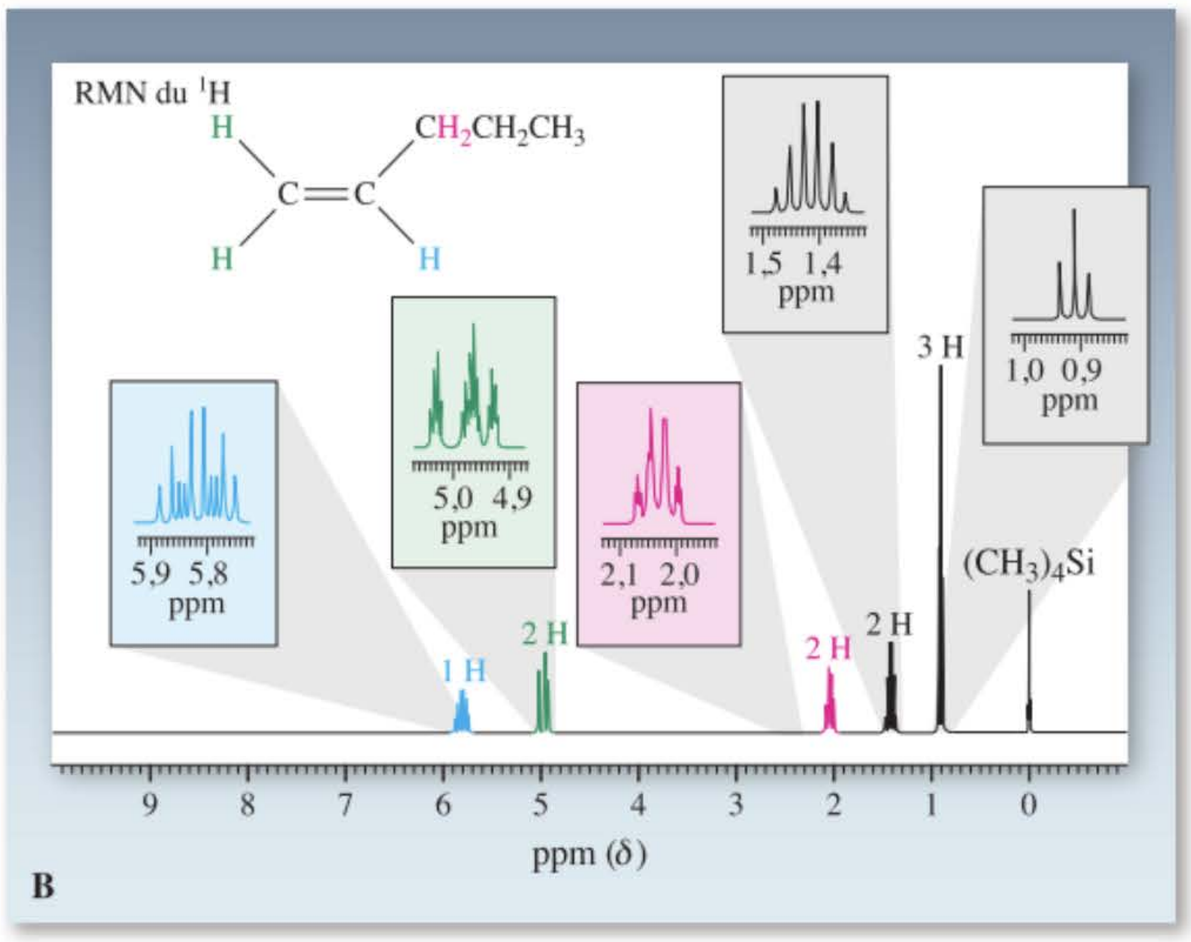


Figure 11-11 Spectres de RMN du ^{1}H à 300 MHz (A) du 3,3-diméthylbut-1-ène et (B) du pent-1-ène.

Les hydrogènes alcényliques montrent des multiplets qui ne sont pas d'ordre un



Exercice 11-8

Mise en pratique des concepts : l'interprétation des spectres de RMN des alcènes

Le but-2-énoate d'éthyle (crotonate d'éthyle), $CH_3CH{=}CHCO_2CH_2CH_3$, donne, dans CCl_4, le spectre suivant de RMN du ^{1}H : δ = 6,95 ppm (dq, J = 16, 6,8 Hz, 1 H), 5,81 ppm (dq, J = 16, 1,7 Hz, 1 H), 4,13 ppm (q, J = 7 Hz, 2 H), 1,88 ppm (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 3 H) et 1,24 ppm (t, J = 7 Hz, 3 H) ; dd signifie un doublet de doublets, dq, un doublet de quadruplets. Attribuer ces signaux aux divers hydrogènes et indiquer si la liaison double est substituée en cis ou en trans (consulter le tableau 11.2).

Stratégie

On nous donne à la fois la structure du composé et ses données de RMN. Dès lors, le problème consiste à déchiffrer les informations. Le spectre de RMN du ^{1}H laisse entrevoir cinq signaux, un pour chacun des cinq environnements distincts propres aux hydrogènes de cette molécule. L'intégration permet de connaître le nombre d'hydrogènes intervenant dans chaque signal, et c'est de là qu'il faut partir. Il faudra ensuite analyser la position et le type de fragmentation éventuelle de chacun des ces signaux.

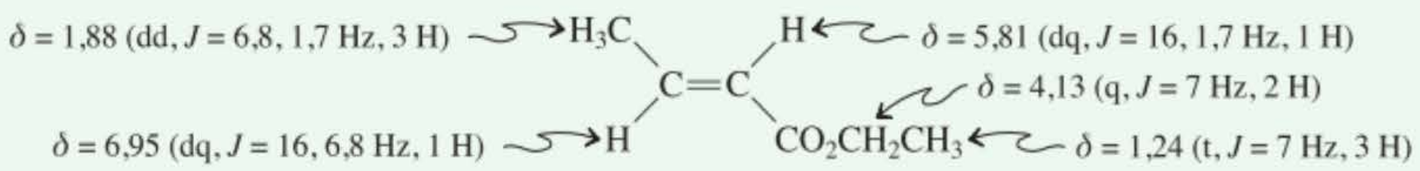
Solution

• Le signal au champ le plus fort (c'est-à-dire avec la plus petite valeur de δ), à $\delta = 1{,}24$ ppm, intègre pour 3 H. De ce fait, il doit correspondre à un des deux CH_3 de la molécule. En examinant celui-ci de plus près, on constate qu'il se scinde en un triplet, trois lignes. En accord avec la règle $N+1$ relative au couplage spin-spin, ceci indique que le CH_3 responsable de ce signal doit être adjacent à un carbone porteur de deux hydrogènes, à savoir le groupe CH_2 qui est présent dans la molécule (2 hydrogènes voisins + 1 = 3 lignes). Le signal de ce CH_2 se trouve à $\delta = 4{,}13$. Fort logiquement, il s'agit d'un quadruplet (3 hydrogènes voisins du méthyle + 1 = 4 lignes). Par élimination, le groupe CH_3 attaché au carbone alcénique doit être responsable du signal $\delta = 1{,}88$. Ce signal est fragmenté en un *doublet de doublets*, ce qui indique qu'il y a couplage avec *deux* hydrogènes isolés *distincts*, en l'occurrence les deux hydrogènes alcéniques différents.

• Examinons à présent ces deux hydrogènes alcéniques, qui donnent lieu respectivement à des signaux à $\delta = 5{,}81$ et 6,95 ppm. Tous deux sont des *doublets de quadruplets*, en d'autres termes des motifs à huit lignes qui apparaissent sous forme de paires de quadruplets. Quelle en est la signification ? Chaque signal est évidemment fragmenté sous forme de quadruplet par le CH_3 fixé au carbone alcénique (3 + 1 = 4). En outre, étant donné que les deux hydrogènes alcéniques sont voisins dans des environnements différents, ils se fragmentent l'un l'autre, occasionnant ainsi le dédoublement de chaque motif (1 voisin + 1 = 2 lignes). Qui est quoi ? L'hydrogène alcénique à $\delta = 6{,}95$ ppm montre le plus grand couplage, 6,8 Hz, suggérant qu'il s'agit de celui qui est adjacent au groupe CH_3. L'autre hydrogène alcénique, à $\delta = 5{,}81$ ppm, montre un couplage beaucoup plus petit, à savoir 1,7 Hz, ce qui est logique eu égard à sa distance par rapport au méthyle. Il est à noter que l'ordre de présentation des informations nous permet d'attribuer chaque constante de couplage à chaque fragmentation : en lisant «dq, $J = 16$, 6,8 Hz », on sous-entend que la première fragmentation (d) correspond à la première valeur de J (16 Hz) et que la seconde (q) correspond à la seconde valeur de J (6,8 Hz).

• Enfin, avec $J = 16$ Hz pour le couplage mutuel des hydrogènes alcéniques, on en conclut (tableau 11.2) qu'ils sont en trans. S'ils avaient été en cis, la valeur de la constante de couplage serait plus proche de 10 Hz.

• Dans les problèmes tels que celui-ci, il est souvent très utile de reproduire toute l'information sous une forme imagée, comme on le montre ci-dessous. On y remarque ainsi mieux les couplages mutuels, grâce à leurs valeurs identiques de J. Par exemple, $J = 6{,}8$ Hz, à gauche, à la fois pour les hydrogènes du méthyle et pour l'hydrogène alcénylique. Identifier les autres par vous-même.



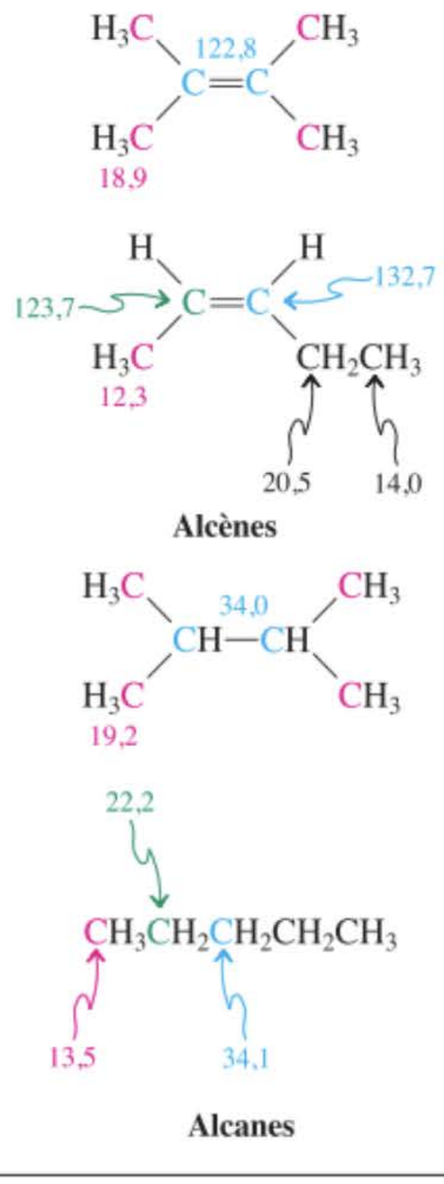
Exercice 11-9

Essayez par vous-même

L'acétate d'éthényle, $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH{=}CH_2$, fournit les données suivantes en RMN du ^1H : $\delta = 7{,}23$ (dd, $J = 14{,}4$, 6,8 Hz, 1 H), 4,73 (dd, $J = 14{,}4$, 1,6 Hz, 1 H), 4,52 (dd, $J = 6{,}8$, 1,6 Hz, 1 H), 2,10 (s, 3 H). Interpréter ce spectre.

Tableau 11-3

Comparaison des absorptions en RMN du ^{13}C des alcènes avec les déplacements chimiques correspondants des carbones des alcanes (en ppm)



Les carbones alcényliques sont également déblindés en RMN du ^{13}C

Les absorptions de RMN du carbone relatives aux alcènes sont également très révélatrices. Par rapport aux alcanes, les carbones alcényliques correspondants (porteurs de substituants semblables) absorbent à des champs situés environ 100 ppm plus bas (cf. tableau 10.6). Deux exemples sont présentés dans le tableau 11.3, dans lequel les déplacements chimiques des carbones d'un alcène sont comparés à ceux de son analogue saturé. Il faut se rappeler que, en spectroscopie de RMN du ^{13}C avec découplage en bande large, tous les carbones qui, du point de vue magnétique, sont uniques en leur genre, absorbent sous forme de lignes isolées et effilées (paragraphe 10.9). Il est dès lors très facile de déterminer, par cette méthode, la présence de carbones sp^2.

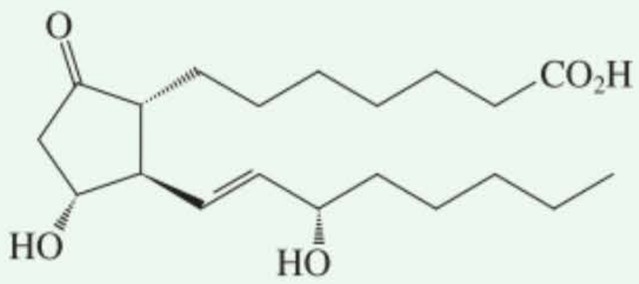
ENCADRÉ 11-1

Les prostaglandines

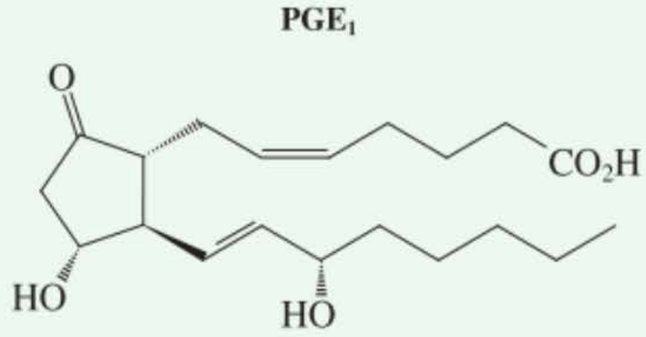
Les prostaglandines (PG) constituent une famille de substances agissant comme des hormones extrêmement puissantes lors du contrôle de nombreuses fonctions physiologiques telles que la stimulation des muscles, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la diminution de la tension sanguine, l'exaltation des réactions inflammatoires et l'induction des contractions en vue de l'accouchement. Pour preuve, les propriétés anti-inflammatoires de l'aspirine (cf. encadré 22.2) sont dues à la capacité de cette molécule de bloquer la biosynthèse des prostaglandines. On présente ci-contre trois membres de la famille des prostaglandines, parmi lesquels la substance la plus active est celle qui est libellée PGE_2.

Les spectres de RMN du ^1H de ces molécules sont assez compliqués, car il s'y présente de nombreuses absorptions qui se chevauchent. Par contre, la RMN du ^{13}C permet d'identifier rapidement les diverses prostaglandines, essentiellement en comptant les pics dans trois zones de déplacements chimiques. Ainsi, par exemple, la PGE_2 est facilement reconnue par la présence de deux signaux vers $\delta = 70$ ppm dus aux deux carbones porteurs d'un groupe hydroxyle, de quatre résonances de ^{13}C alcéniques entre $\delta = 125$ et 140 ppm et de deux résonances de carbones carbonyliques au-dessus de $\delta = 170$ ppm.

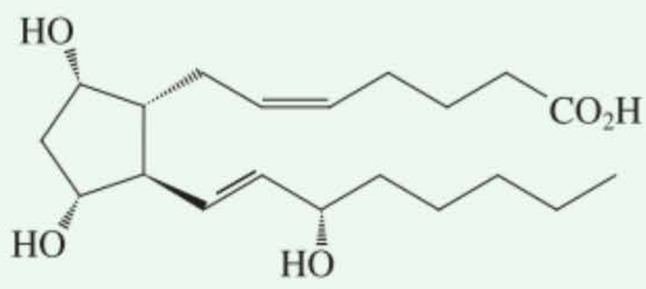
Un effet indésirable de l'aspirine est l'apparition d'ulcères gastriques, dû à la baisse de concentration de certaines prostaglandines dont le rôle est de protéger la muqueuse gastrique. Le misoprostol est une sorte de prostaglandine de synthèse qui exerce un effet protecteur au niveau de l'estomac. On administre très souvent du misoprostol conjointement avec l'aspirine ou autres anti-inflammatoires pour éviter les risques d'ulcères gastriques.



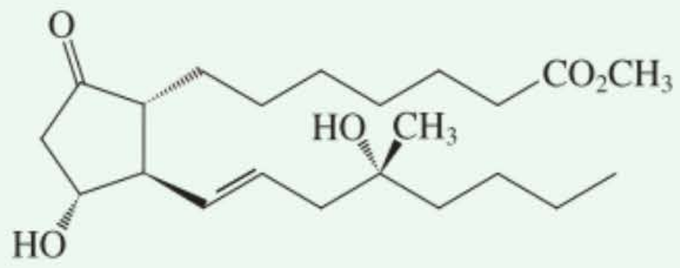
PGE_1



PGE_2



$PGF_{2\alpha}$



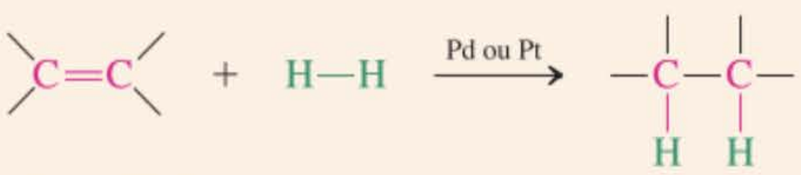
Misoprostol

En résumé, la RMN est extrêmement efficace dans l'établissement de la présence de doubles liaisons au sein des molécules organiques. Les hydrogènes alcényliques, de même que les carbones alcényliques, sont fortement déblindés. L'ordre du couplage est $J_{gem} < J_{cis} < J_{trans}$. De plus, diverses constantes de couplage sont caractéristiques des substituants allyliques.

11-5 Hydrogénation catalytique des alcènes : la stabilité relative des doubles liaisons

Lorsqu'un alcène et de l'hydrogène gazeux sont mélangés en présence d'un catalyseur (habituellement le palladium ou le platine), les deux atomes d'hydrogènes de H_2 s'additionnent à la double liaison de manière à former l'alcane saturé correspondant (cf. paragraphe 12.2). La chaleur de cette réaction, à savoir la **chaleur d'hydrogénation,** peut être mesurée avec précision et vaut approximativement -125 kJ mol^{-1} par liaison double : la réaction d'**hydrogénation** est donc fortement exothermique.

Schéma général de l'hydrogénation d'un alcène



$\Delta H^\circ \sim -125$ kJ mol^{-1}

Les chaleurs d'hydrogénation peuvent être mesurées avec une telle précision que celles-ci permettent de déterminer les contenus énergétiques, c'est-à-dire les stabilités thermodynamiques des alcènes. Voyons ce qu'il en est.



Les molécules de graisse dans le beurre et les margarines en bloc sont fortement saturées, tandis que celles que l'on retrouve dans les huiles végétales comprennent une proportion élevée de fonctions alcéniques en *cis*. L'hydrogénation partielle de celles-ci fournit des margarines onctueuses (en petit pot).

La chaleur d'hydrogénation est une mesure de la stabilité d'un composé insaturé

Comment peut-on établir l'énergie relative d'un composé donné ? Une méthode qui nous permettait de répondre à cette question a été présentée dans le paragraphe 3.10 : la mesure de la chaleur de combustion. L'énergie qui est libérée au cours de ce processus sera d'autant plus grande que le contenu énergétique de la molécule concernée est élevé. Il existe une autre possibilité, qui est tout particulièrement applicable aux alcènes : la mesure de la chaleur d'une autre réaction, en l'occurrence l'*hydrogénation de la double liaison.*

Dans le cas des butènes isomères (c'est-à-dire le but-1-ène, le *cis*-but-2-ène et le *trans*-but-2-ène), l'hydrogénation aboutit chaque fois au même produit : le butane. Si les contenus énergétiques respectifs de ces molécules étaient les mêmes, leurs chaleurs d'hydrogénation devraient aussi être les mêmes ; cependant, comme on le voit ci-dessous (figure 11.12), ces chaleurs d'hydrogénation ne sont pas égales.

La plus grande quantité de chaleur se dégage lors de l'hydrogénation de la double liaison terminale ; la réaction la plus exothermique qui suit est celle qui concerne le *cis*-but-2-ène, et finalement l'isomère trans libère la plus petite quantité de chaleur. On peut donc en conclure que les stabilités thermodynamiques des butènes augmentent selon la séquence but-1-ène < *cis*-but-2-ène < *trans*-but-2-ène (figure 11.12).

Les alcènes les plus substitués sont les plus stables ; les isomères *trans* sont plus stables que les *cis*

Les résultats précédents peuvent être généralisés : la stabilité relative des alcènes augmente parallèlement avec la substitution croissante et les isomères trans sont d'ordinaire plus stables que leurs pendants cis. La première tendance est en partie due à l'hyperconjugaison. Tout comme la stabilité

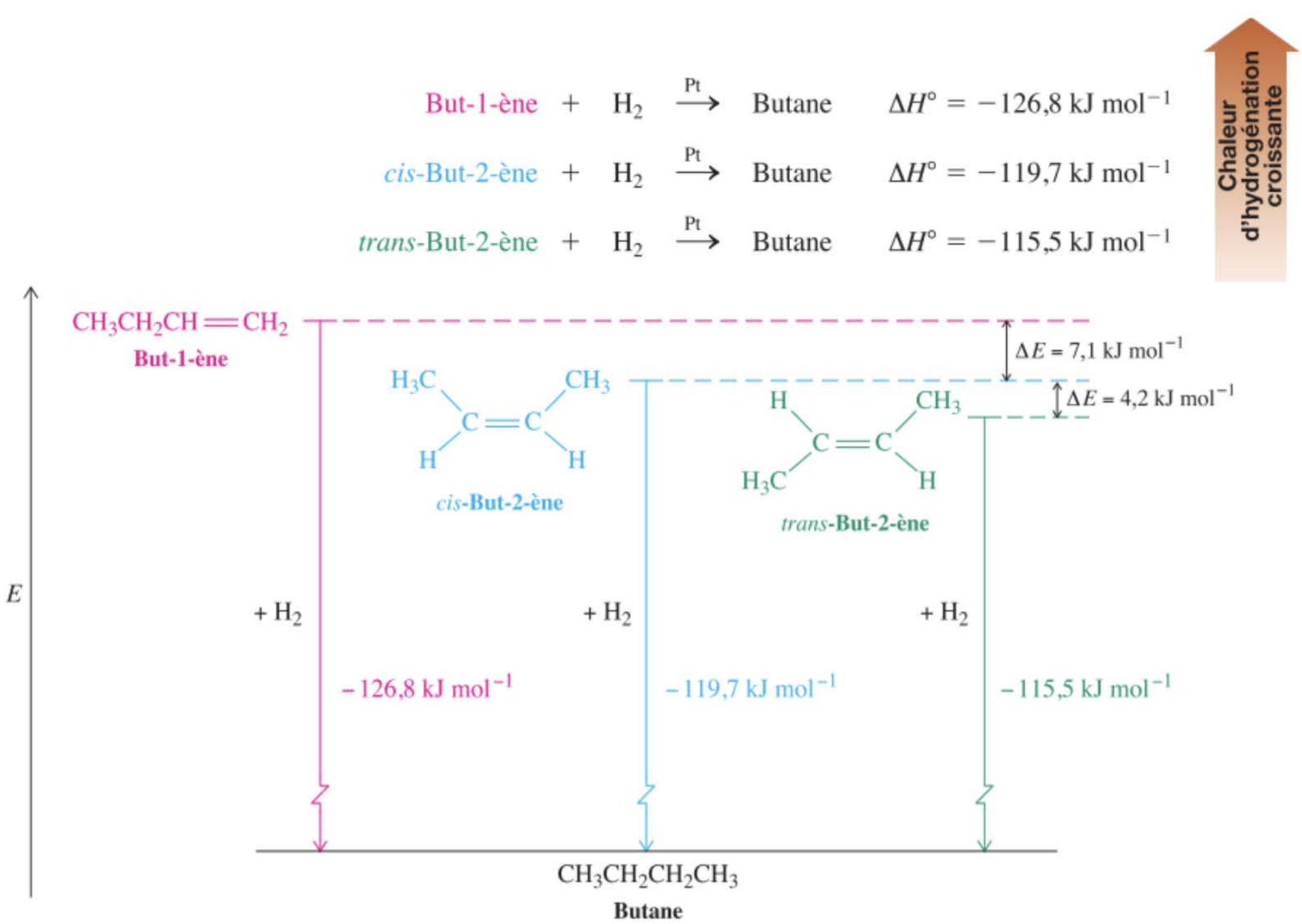


Figure 11-12 Les contenus énergétiques relatifs des butènes isomères, que l'on mesure grâce à leurs chaleurs d'hydrogénation, sont le reflet des stabilités relatives de ces composés. Le diagramme n'est pas dessiné à l'échelle.

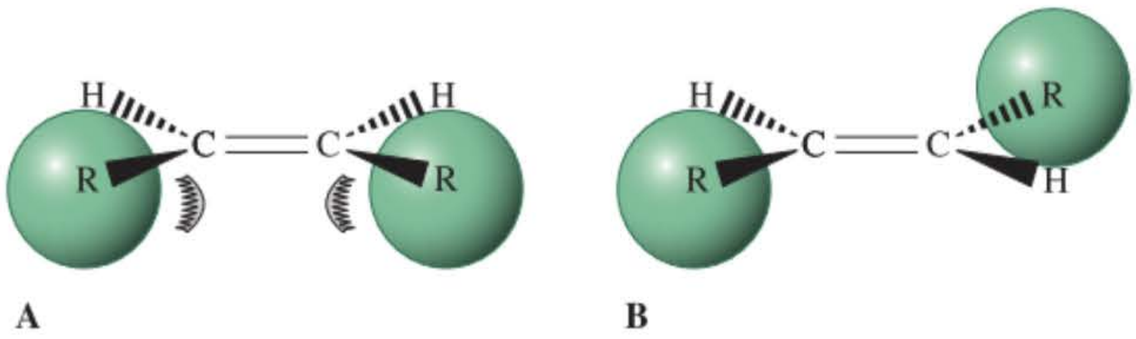
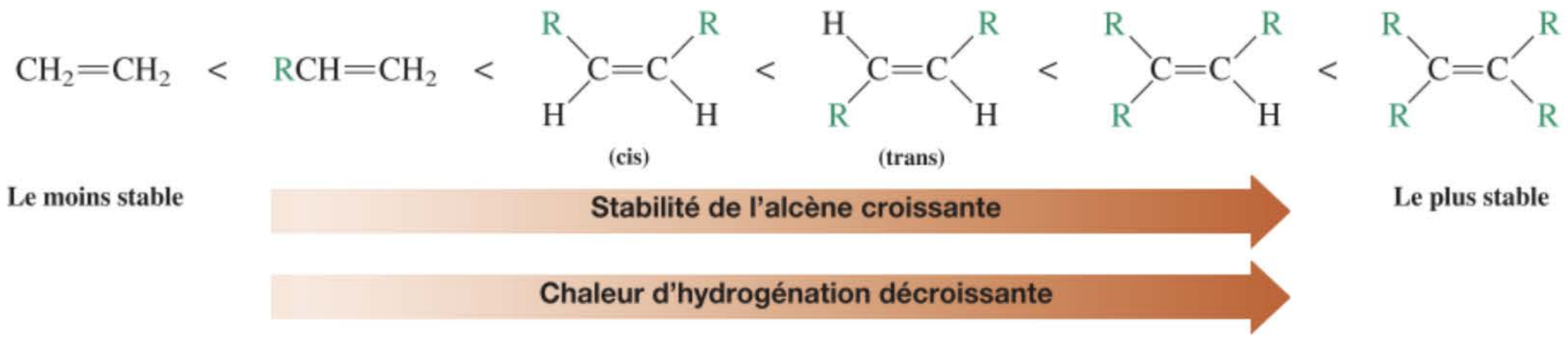


Figure 11-13 (A) L'encombrement stérique dans les alcènes disubstitués en cis et (B) son absence chez les alcènes trans explique la plus grande stabilité de ce dernier type d'isomère.

d'un radical augmente avec le nombre croissant de substituants alkyle (paragraphe 3.2), les orbitales *p* d'une liaison π peuvent être stabilisées par une substitution alkylique plus importante. La seconde observation s'explique plus aisément, en particulier lorsqu'on examine des modèles moléculaires. Dans les alcènes disubstitués en cis, les substituants se gênent bien souvent l'un l'autre.

Stabilités relatives des alcènes



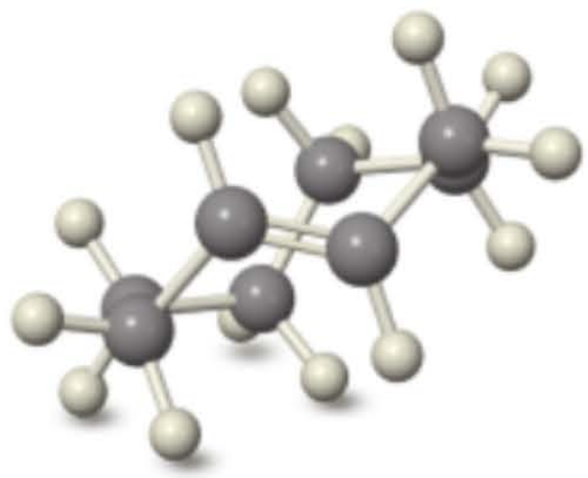
Cette interférence stérique est désavantageuse d'un point de vue énergétique et est absente dans les isomères trans correspondants (figure 11.13).

Exercice 11-10

Classer, par ordre de stabilité, la double liaison lors de sa réactivité vis-à-vis de l'hydrogénation (ordre des $\Delta H°$ d'hydrogénation) : le 2,3-diméthylbut-2-ène, le *cis*-hex-3-ène, le *trans*-oct-4-ène et l'hex-1-ène.

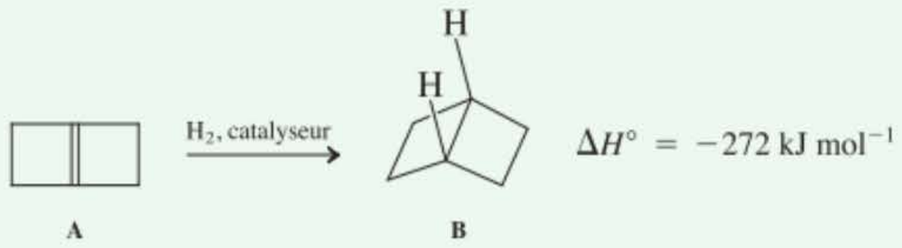
Chez les cycloalcènes, on rencontre une exception à l'observation générale qui est que les alcènes trans sont plus stables que les alcènes cis. Pour les membres de cette classe de composés dont le cycle est petit ou moyen (paragraphe 4.2), les isomères trans sont bien plus tendus (cf. paragraphe 11.1). Le cycloalcène trans le plus petit qu'on ait isolé est le *trans*-cyclooctène, qui est moins stable que l'isomère cis à raison de 38,5 kJ mol^{-1} et qui présente une structure fortement torsionnée.

Modèle moléculaire du *trans*-cyclooctène



Exercice 11-11

L'alcène A se transforme par hydrogénation en B avec une libération de chaleur estimée à 272 kJ mol^{-1}, soit plus du double de la valeur relative à l'hydrogénation présentée dans la figure 11.12. Expliquer.

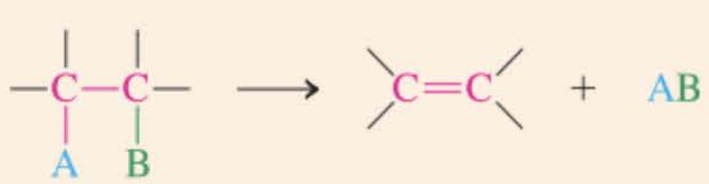


En résumé, les énergies relatives des divers alcènes isomères peuvent être estimées par la mesure de leurs chaleurs d'hydrogénation. À l'alcène le plus énergétique correspond un plus grand $\Delta H°$ d'hydrogénation. La stabilité augmente parallèlement à la substitution croissante en raison de l'hyperconjugaison. Les alcènes trans sont plus stables que leurs isomères cis à cause de la gêne stérique. Les cycloalcènes dont le cycle est petit ou moyen font exception à cette dernière règle : la substitution en cis rend la molécule plus stable que si elle est en trans en raison de la tension de cycle.

11-6 La préparation des alcènes au départ des halogénoalcanes et des sulfonates d'alkyle : réexamen de l'élimination bimoléculaire

Avec pour toile de fond les aspects physiques de la structure et de la stabilité des alcènes, intéressons-nous à présent aux diverses façons de synthétiser les alcènes. L'approche la plus générale est l'*élimination,* lors de laquelle deux groupes adjacents d'un squelette carboné sont enlevés. La réaction E2 (paragraphe 7.7) est la source la plus courante des alcènes en laboratoire. Une autre méthode de synthèse des alcènes, à savoir la déshydratation des alcools, sera décrite au paragraphe 11.7.

Schéma général de l'élimination



La régiosélectivité lors des réactions E2 dépend de la nature de la base

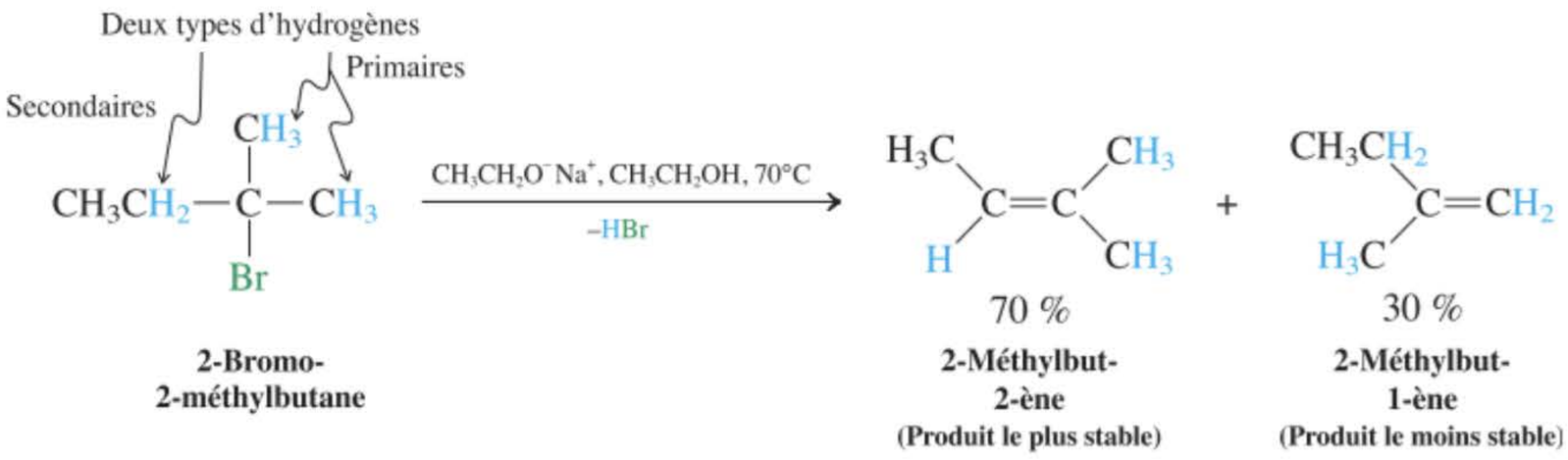
Nous avons examiné dans le chapitre 7 comment les halogénoalcanes (de même que les sulfonates d'alkyle) peuvent, en présence d'une base forte, subir l'élimination des éléments de HX et former simultanément une liaison double carbone–carbone.

Avec de nombreux substrats, l'élimination peut se réaliser dans plus d'une direction de la chaîne carbonée, ce qui donne naissance à deux alcènes isomères, différant par la position de la double liaison. Peut-on, dans de tels cas, contrôler le type d'hydrogène qui sera attaqué, c'est-à-dire la *régiosélectivité* de la réaction (paragraphe 9.9) ? La réponse est affirmative, mais seulement jusqu'à un point limité. La déshydrobromation du 2-bromo-2-méthylbutane en est un exemple simple. Lors de la réaction de ce substrat avec de l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol à chaud, on assiste à la formation majoritaire du 2-méthylbut-2-ène, mais il apparaît également du 2-méthylbut-1-ène.

RÉACTION

Pour rappel : "–HBr" sous la flèche de la réaction indique que cette espèce est ôtée au réactif lors du processus d'élimination.

Réaction E2 du 2-bromo-2-méthylbutane avec de l'éthoxyde



2-Bromo-2-méthylbutane

70 %
2-Méthylbut-2-ène
(Produit le plus stable)

30 %
2-Méthylbut-1-ène
(Produit le moins stable)

MÉCANISME

Dans l'exemple présenté, le premier alcène contient une double liaison qui est trisubstituée et est, de ce fait, thermodynamiquement plus stable que le second. Effectivement, bon nombre d'éliminations sont régiosélectives de cette manière, c'est-à-dire avec la prédominance du produit qui est préféré du point de vue thermodynamique. Ce résultat peut s'expliquer par l'analyse de l'état de transition de ladite réaction (figure 11.14). L'élimination des éléments du bromure d'hydrogène se réalise grâce à l'attaque par la base de l'un des hydrogènes vicinaux situé en *anti* par rapport au groupe sortant. Dans l'état de transition, on assiste à la rupture partielle de la liaison C–H, à la formation partielle de la double liaison C–C et au clivage partiel au niveau de la liaison C–Br (à comparer avec la figure 7.8). L'état de transition aboutissant au 2-méthylbut-2-ène est légèrement plus stabilisé que celui qui engendre le 2-méthylbut-1-ène (figure 11.15A) : le produit le plus stable est formé plus rapidement parce que *la structure de l'état de transition de la réaction ressemble, dans une certaine mesure, à celles des produits.* On dit des réactions d'élimination de ce type, qui aboutissent à l'alcène le plus substitué, qu'elles suivent la **règle de Saytzev** * : la double liaison se forme préférentiellement entre

* Alexandre M. Saytzev (aussi orthographié Zaitsev ou Saytzeff), 1841-1910, chimiste russe.

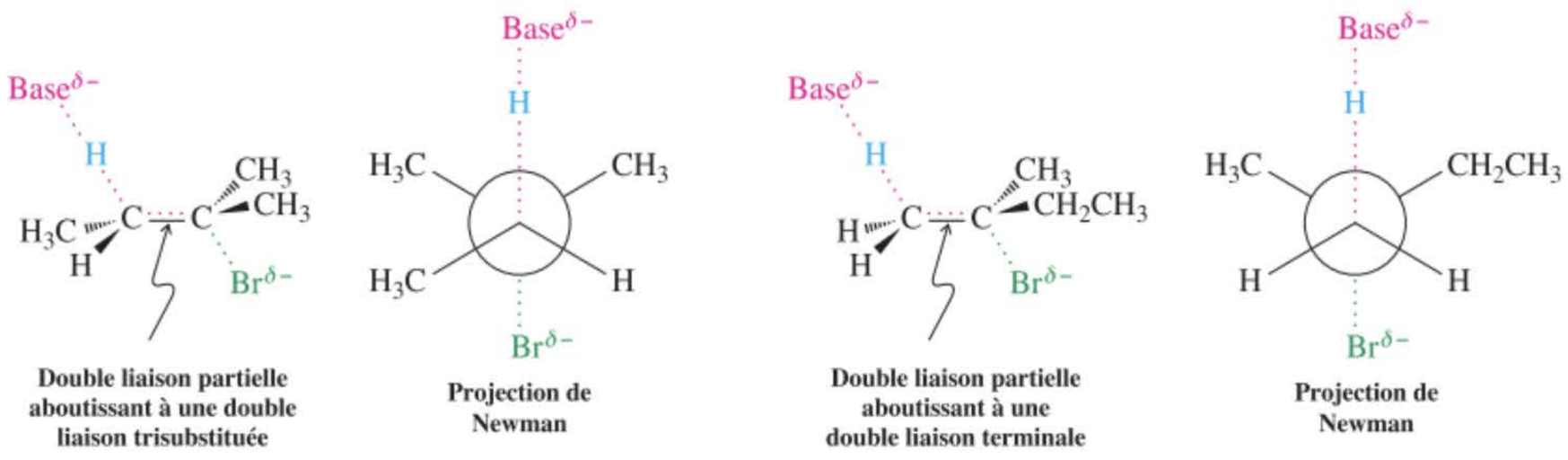


Figure 11-14 Les deux états de transition aboutissant aux produits lors de la déshydrobromation du 2-bromo-2-méthylbutane. L'état de transition A, avec une base non encombrée ($CH_3CH_2O^-Na^+$), est préféré à l'état de transition B parce qu'il y a plus de substituants autour de la liaison double en formation (règle de Saytzev). Avec une base encombrée [$(CH_3)_3CO^-K^+$], l'état de transition B est préféré à l'état de transition A parce qu'il y a moins de gêne stérique lors de l'arrachement des hydrogènes primaires (règle de Hofmann).

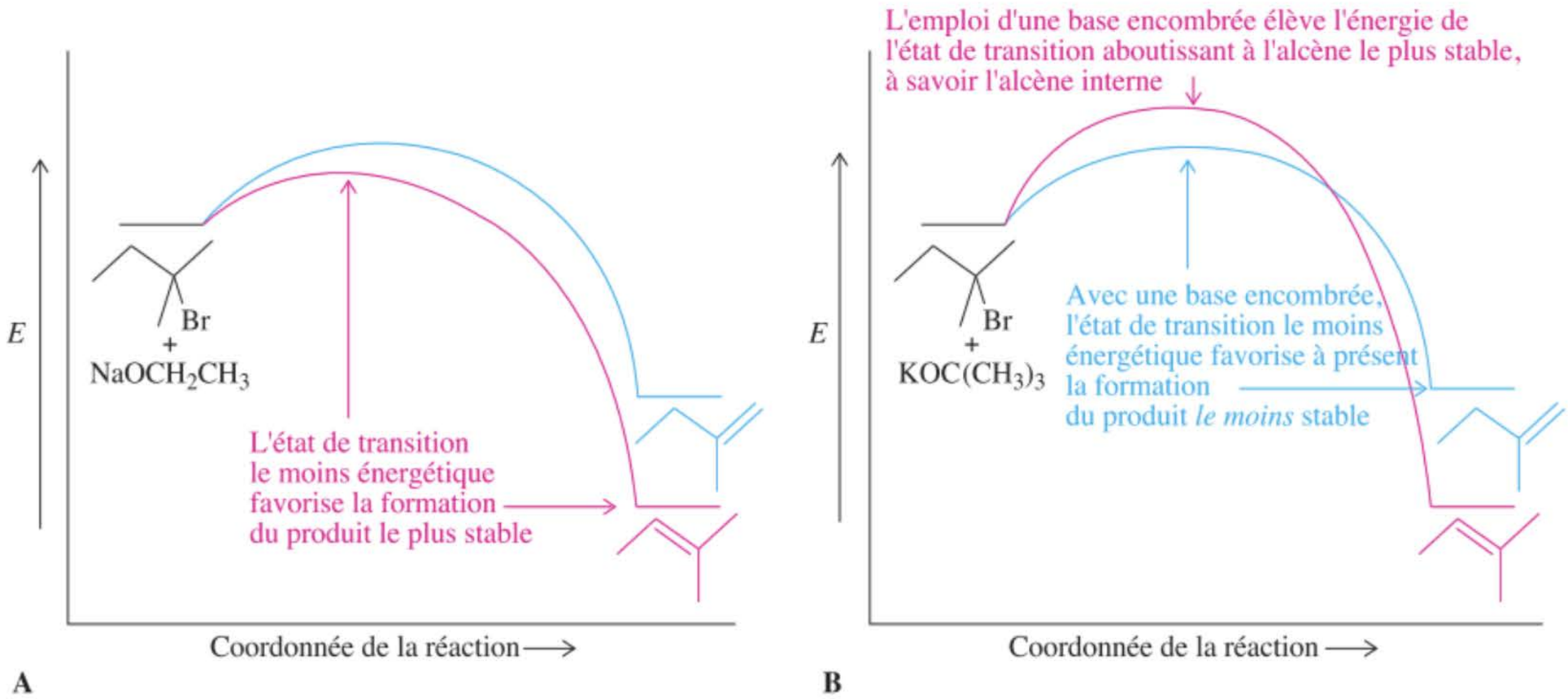
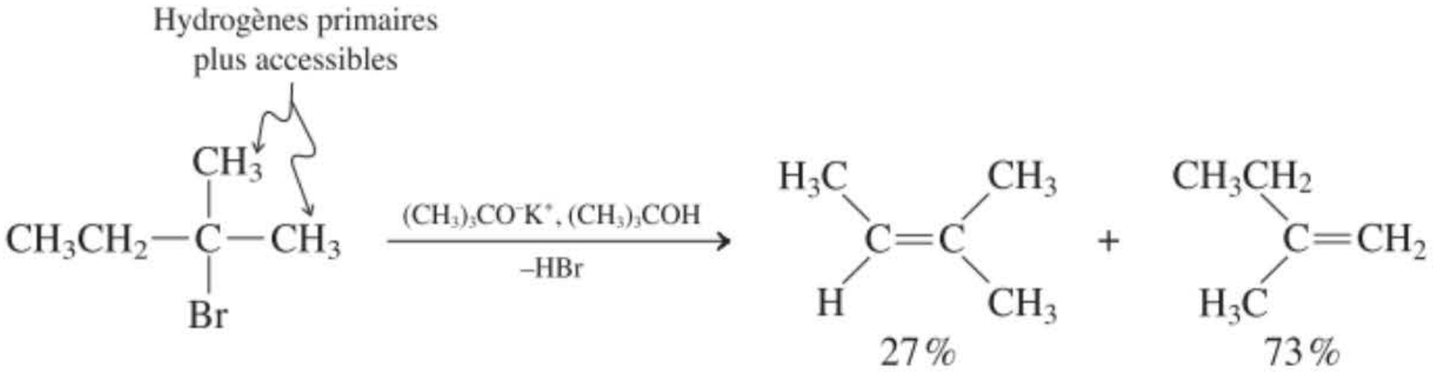


Figure 11-15 Diagrammes d'énergies potentielles dans le cas des réactions E2 du 2-bromo-2-méthylbutane (A) avec de l'éthoxyde de sodium (règle de Saytzev) et (B) avec du *tert*-butoxyde de potassium (règle de Hofmann).

le carbone qui contenait le groupe sortant et le *carbone adjacent le plus substitué* qui porte un hydrogène.

On obtient une distribution différente des produits lorsqu'on fait appel à une base plus encombrée lors de la même réaction ; on assiste alors à l'apparition majoritaire de l'alcène *terminal* qui est thermodynamiquement le *moins* favorisé.

Réaction E2 du 2-bromo-2-méthylbutane avec du *tert*-butoxyde qui est une base encombrée



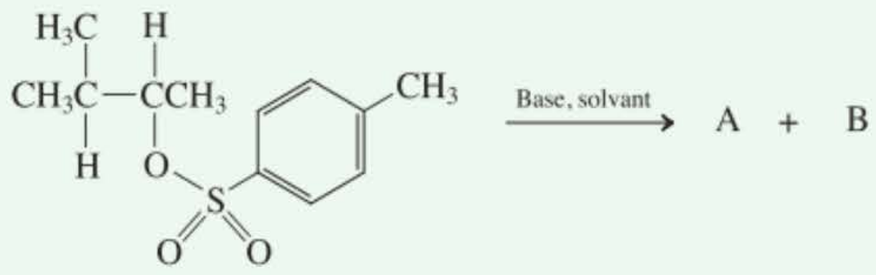


Cette observation s'explique à nouveau si on examine l'état de transition. L'arrachement d'un hydrogène secondaire (du C3 dans le bromure de départ) est stériquement plus difficile que l'enlèvement d'un hydrogène parmi ceux qui sont plus exposés dans le méthyle. Lorsque la base employée est encombrée, comme c'est le cas dans l'exemple présenté, l'énergie de l'état de transition aboutissant au produit le plus stable est augmentée, en raison de contraintes stériques, par rapport à celle de l'E.T. menant au produit le moins substitué ; c'est pourquoi ce dernier devient le produit majoritaire (figure 11.15B). Une réaction E2 qui aboutit à la formation de l'isomère le moins favorisé du point de vue thermodynamique est dite obéir à la **règle de Hofmann*,** ainsi nommée d'après le chimiste qui étudia toute une série de réactions d'élimination qui se déroulent selon cette régiosélectivité particulière (paragraphe 21.8).

Exercice 11-12

Mise en pratique des concepts : régiosélectivité lors de l'élimination

Lorsque la réaction suivante est exécutée avec du *tert*-butoxyde dans du 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique), on assiste à la formation de deux produits, A et B, dans le rapport 23 : 77. Lorsqu'on emploie de l'éthoxyde dans de l'éthanol, ce rapport bascule à 82 : 18. Quelles sont les structures de A et B, et comment peut-on expliquer les rapports si différents de leurs présences au cours de ces deux expériences ?

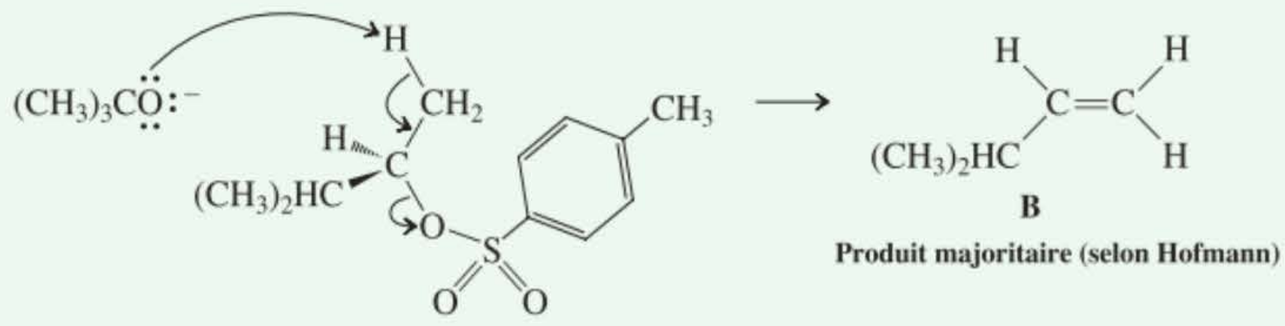


Stratégie

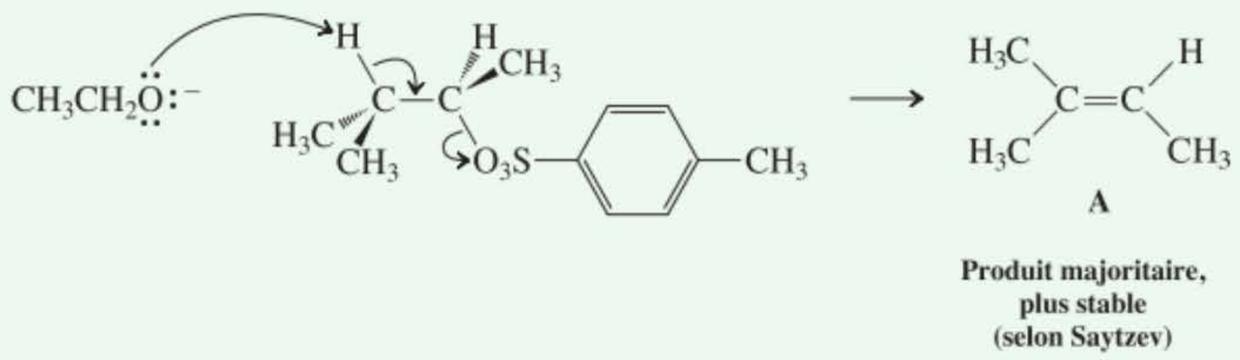
La différence entre les deux expériences est l'emploi d'une base encombrée (*tert*-butoxyde) dans l'une et d'une base non encombrée (éthoxyde) dans l'autre. En appliquant le raisonnement développé ci-dessus, A et B doivent être des produits régio-isomères issus de réactions E2, apparaissant à la suite de l'arrachement d'hydrogènes fixés sur des atomes de carbone différents, mais adjacents au carbone qui porte le groupe sortant, à savoir le sulfonate.

Solution

• Le *tert*-butoxyde est une base volumineuse, de sorte qu'il est plus probable que l'arrachement concerne un hydrogène porté par l'atome de carbone (moins encombré) du méthyle adjacent. Ceci aboutira donc principalement à B, le produit obéissant à la règle de Hofmann :



• Par contre, l'éthoxyde sera plus enclin à arracher l'hydrogène de l'atome de carbone tertiaire qui est situé de l'autre côté, parce que le résultat est l'obtention de l'alcène A, trisubstitué et donc plus stable, en accord avec la règle de Saytzev :



* Professeur August Wilhelm von Hofmann (1818–1892), Université de Berlin.

Exercice 11-13

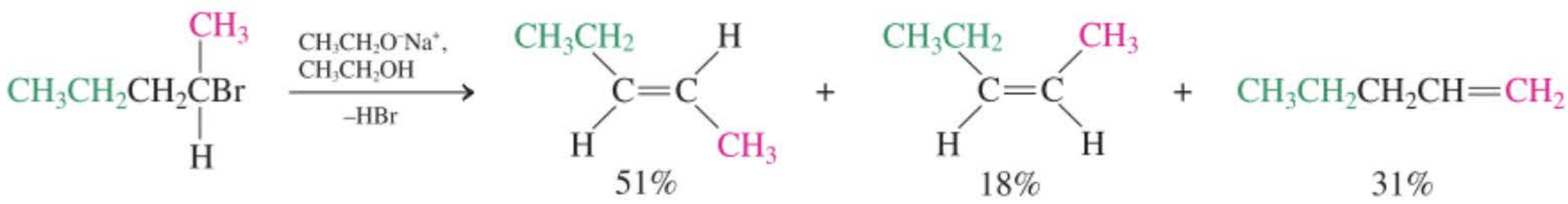
Essayez par vous-même

(**a**) À la suite d'une réaction E2 avec le 2-bromo-2,3-diméthylbutane, $(CH_3)_2CBrCH(CH_3)_2$, on obtient deux produits, A et B, selon un rapport 79:21 si on emploie de l'éthoxyde dans de l'éthanol, mais selon un rapport 27:73 si on se sert de *tert*-butoxyde dans du 2-méthylpropan-2-ol. Que sont A et B? (**b**) L'emploi de $(CH_3CH_2)_3CO^-$ en guise de base fournit un rapport 8:92 de A et B. Expliquer.

Les réactions E2 favorisent en général la formation des isomères *trans* par rapport aux *cis*

Selon la structure du substrat alkylique, la réaction E2 peut également aboutir à des mélanges d'alcènes cis et trans et, dans certains cas, de manière sélective. Ainsi, par exemple, lorsqu'on traite le 2-bromopentane par de l'éthoxyde de sodium, on obtient 51 % de *trans*-pent-2-ène et seulement 18 % de *cis*-pent-2-ène, le restant des produits étant le régio-isomère terminal. Le résultat de cette réaction et des réactions apparentées semble être à nouveau contrôlé dans une certaine mesure par les stabilités thermodynamiques relatives des produits: la double liaison trans, qui est la plus stable, se forme préférentiellement.

Déshydrobromation stéréosélective du 2-bromopentane



Du point de vue de la synthèse, il est malheureusement rare d'assister à une sélectivité trans totale lors des réactions E2. Le chapitre 13 traite de méthodes alternatives qui permettent de préparer des alcènes cis et trans qui sont stéréochimiquement purs.

Les réactions E2 sont, le plus souvent, stéréospécifiques

On se rappellera (paragraphe 7.7) que, lors de l'élimination, l'état de transition préféré présente le proton à enlever et le groupe sortant en position *anti* l'un par rapport à l'autre. C'est pourquoi, avant qu'une réaction E2 n'ait lieu, il faut qu'à la suite d'une rotation, les liaisons se présentent avec cette conformation. Ce fait entraîne des conséquences supplémentaires lorsque la réaction peut aboutir à des stéréo-isomères Z ou *E*. Par exemple, la réaction E2 des deux diastéréo-isomères du 2-bromo-3-méthylpentane, qui aboutit au 3-méthylpent-2-ène, est tout à fait stéréospécifique. Au départ de l'isomère (*R*,*R*) ou de l'isomère (*S*,*S*), on obtient *exclusivement* l'isomère (*E*) de l'alcène. Par contre, la réaction du diastéréo-isomère (*R*,*S*) ou (*S*,*R*) aboutit uniquement à l'alcène (*Z*). (Construire des modèles moléculaires!)

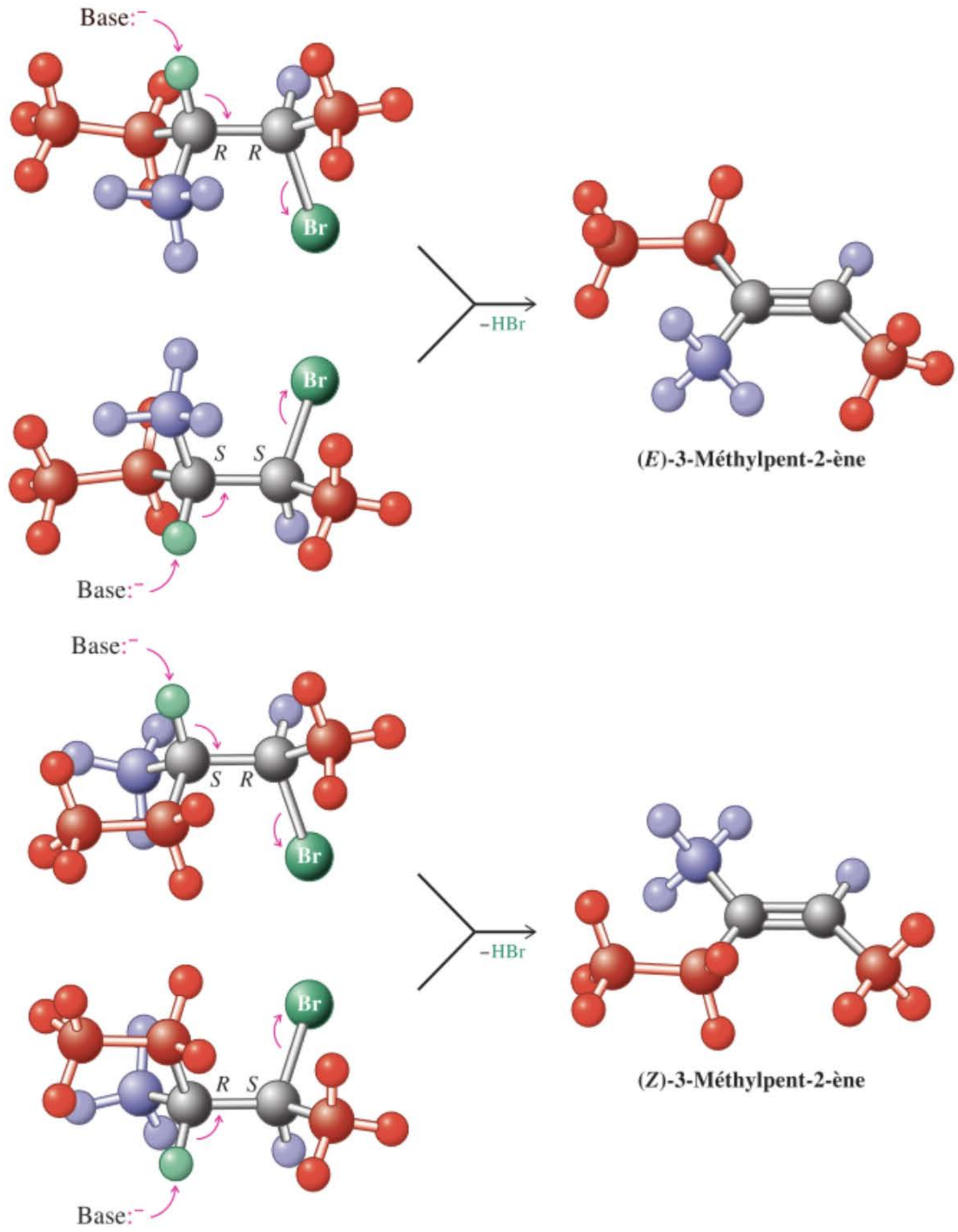
Comme on le montre dans les structures tridimensionnelles à la page suivante, c'est l'élimination *anti* de HBr qui conditionne la configuration finale autour de la double liaison. La réaction est stéréospécifique, puisqu'un diastéréo-isomère (de même que son image spéculaire) aboutit à un seul alcène stéréo-isomère, alors que l'autre diastéréo-isomère fournit l'alcène de configuration opposée.

Exercice 11-14

Quel diastéréo-isomère du 2-bromo-3-deutériobutane engendre le (*E*)-2-deutériobut-2-ène et quel diastéréo-isomère aboutit à l'isomère *Z*?

En résumé, les alcènes sont le plus souvent préparés via des réactions E2. En général, les alcènes internes, thermodynamiquement plus stables, sont formés plus rapidement que leurs isomères terminaux (règle de Saytzev). La réaction peut être stéréosélective, produisant, à partir de substrats de départ racémiques, de plus grandes quantités d'isomères trans que de leurs analogues cis. Elle est également stéréospécifique, certains diastéréo-isomères fournissant seulement un seul des deux alcènes stéréo-isomères possibles. Les bases encombrées peuvent aboutir à la formation majoritaire de produits dont la double liaison est thermodynamiquement moins stable (par exemple, terminale) (règle de Hofmann).

Stéréospécificité lors de la réaction E2 du 2-bromo-3-méthylpentane

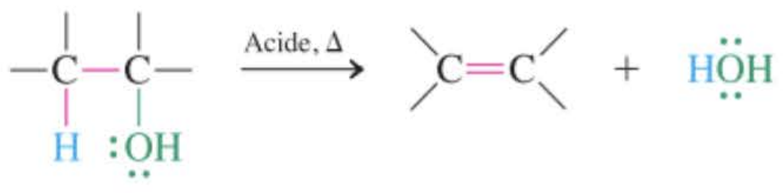


11-7 Préparation des alcènes par déshydratation des alcools

Le traitement des alcools par un acide minéral à des températures élevées aboutit à la formation d'alcènes par perte d'eau, c'est-à-dire à une réaction appelée **déshydratation,** qui se déroule selon des mécanismes E1 ou E2 (chapitres 7 et 9).

La méthode classique mise à profit pour déshydrater un alcool consiste à chauffer ce dernier en présence d'acide sulfurique ou phosphorique à des températures relativement élevées (120°-170°C).

Déshydratation des alcools en présence d'un acide

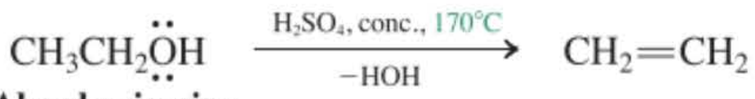


La facilité avec laquelle l'eau est éliminée à partir des alcools augmente de pair avec la substitution croissante du carbone porteur de l'hydroxyle.

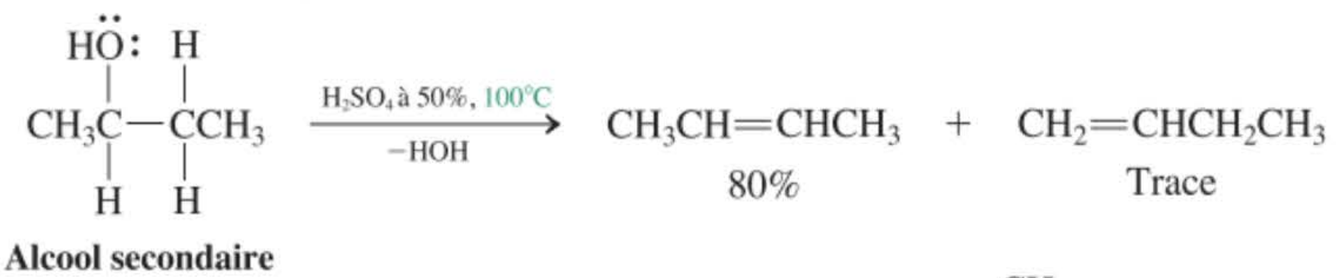
Réactivité relative des alcools ($R\ddot{O}H$) lors des réactions de déshydratation

R = primaire < secondaire < tertiaire

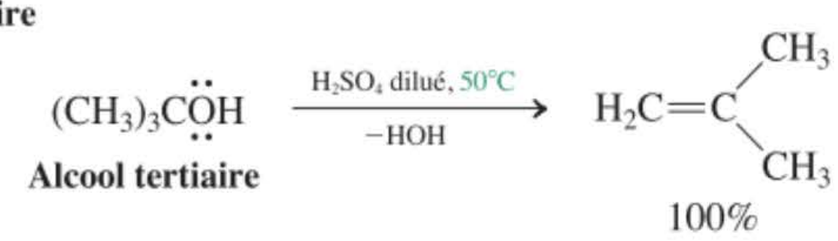
Déshydratation de plus en plus facile



Alcool primaire



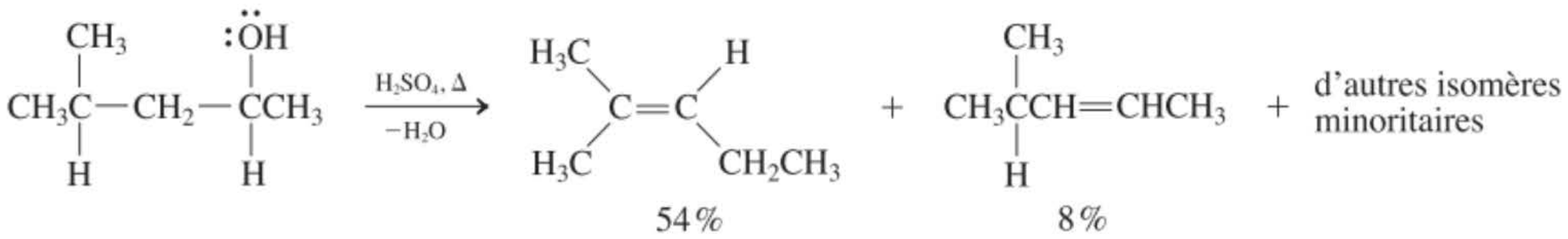
Alcool secondaire



Alcool tertiaire

Les alcools secondaires et tertiaires se déshydratent en suivant la voie d'élimination unimoléculaire (E1), dont il a été question dans les paragraphes 7.6 et 9.2. La protonation de l'oxygène hydroxylique, qui est faiblement basique, forme un ion alkyloxonium, lequel contient à présent l'entité « eau » en tant que bon groupe sortant potentiel. La perte de H_2O fournit les carbocations respectifs — secondaires ou tertiaires — qui ensuite se déprotonnent pour donner l'alcène. Un tel processus est sujet à toutes les réactions secondaires dont les carbocations sont capables, en particulier aux migrations d'hydrogène et de groupes alkyle (paragraphe 9.3).

Déshydratation s'accompagnant de réarrangement



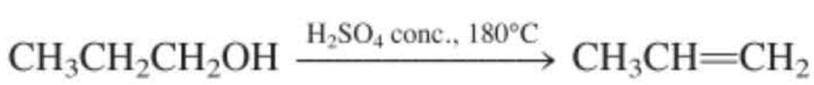
Produit réarrangé

Exercice 11-15

En se référant aux paragraphes 7.6 et 9.3, formulez un mécanisme qui justifie la réaction précédente. (**Attention :** comme cela a été souvent répété, il faut indiquer les mouvements des électrons à l'aide de flèches ; écrire chaque étape séparément, avec les formules de structure détaillées, avec les charges et les paires électroniques voulues. Séparez les réactifs, les intermédiaires et les produits finaux par des flèches de réaction. Pas de raccourcis et travaillez avec soin !)

Habituellement, la déshydratation unimoléculaire en présence d'un acide donne lieu à la formation de l'alcène (ou du mélange d'alcènes) qui est thermodynamiquement le plus stable. Ainsi donc, chaque fois que possible, c'est le système le plus fortement substitué qui est engendré ; s'il subsiste un choix, les alcènes substitués en trans prédomineront vis-à-vis des isomères cis. Par exemple, la déshydratation du butan-2-ol par catalyse acide fournit un mélange de butènes qui consiste, à l'équilibre, en 74 % de *trans*-but-2-ène, 23 % de son isomère cis et seulement 3 % de but-1-ène.

Le traitement des alcools primaires par des acides minéraux à des températures élevées aboutit également à des alcènes ; ainsi, par exemple, l'éthanol donne de l'éthène et le propan-1-ol fournit du propène (paragraphe 9.7).



Le mécanisme de cette réaction consiste en une protonation préalable de l'oxygène, qui est alors attaqué par l'ion hydrogénosulfate ou par une autre molécule d'alcool de manière à réaliser l'élimination bimoléculaire d'un proton d'un carbone et d'une molécule d'eau de l'autre.

Exercice 11-16

(a) Formuler un mécanisme rendant compte de la formation de propène à partir du propan-1-ol, lorsqu'on traite ledit alcool par du H_2SO_4 concentré à chaud. **(b)** Il se forme également du propène lorsqu'on soumet du propoxypropane (oxyde de dipropyle) aux mêmes conditions opératoires. Expliquer.

$$CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{H_2SO_4 \text{ conc., } 180°C} 2\ CH_3CH{=}CH_2 + H_2O$$

En résumé, les alcènes peuvent être préparés par déshydratation des alcools. Les systèmes secondaires et tertiaires réagissent via des carbocations intermédiaires, tandis que les alcools primaires peuvent subir des réactions E2, cette fois à partir d'ions alkyloxonium en guise d'intermédiaires. Tous ces systèmes sont sujets à des réarrangements et donneront dès lors fréquemment naissance à des mélanges de produits.

11-8 La spectroscopie infrarouge

Une autre méthode d'identification des doubles liaisons carbone–carbone et, en fait, d'autres groupes fonctionnels est la **spectroscopie infrarouge (IR)** qui mesure l'excitation vibrationnelle des atomes autour des liaisons qui les unissent. La position des lignes d'absorption dépend de la nature des groupes fonctionnels qui sont présents et le spectre considéré comme un tout est une « empreinte digitale » unique, propre à la molécule considérée.

L'absorption d'une radiation infrarouge provoque des vibrations au sein des molécules

À des énergies légèrement plus faibles que celles des radiations visibles, les molécules absorbent la lumière et subissent une **excitation** dite **vibrationnelle** : on se situe ici dans la région infrarouge du spectre électromagnétique (cf. figure 10.2). La zone intermédiaire, ou l'**infrarouge moyen**, est la région qui est la plus utile au chimiste organicien. Les bandes d'absorption IR sont décrites soit par la longueur d'onde λ de la radiation absorbée en micromètres (10^{-6} m ; $\lambda \sim$ 2,5-16,7 mm ; cf. figure 10.2), soit par sa valeur inverse, appelée nombre d'onde, $\tilde{\nu}$, en cm^{-1} ($\tilde{\nu} = 1/\lambda$). Ainsi donc, un spectre infrarouge typique s'étend de 600 à 4000 cm^{-1}, ce qui correspond à des énergies absorbées allant de 4 à 40 kJ mol^{-1}.

Un spectromètre IR correspond fondamentalement à la représentation générale apparaissant dans la figure 10.3. Les appareils modernes comprennent des systèmes d'enregistrement sophistiqués et rapides et sont reliés à des ordinateurs. Ceux-ci gardent les données en mémoire, traitent les spectres, consultent les banques de données et comparent les spectres des composés inconnus avec les données spectrales de la littérature.

L'excitation vibrationnelle peut être envisagée simplement en considérant deux atomes A et B unis par une liaison comme étant deux masses reliées par un ressort qui se tend et se détend à une certaine fréquence ν (figure 11.16). Dans cette représentation, la fréquence des vibrations entre les deux atomes dépend à la fois de la force de la liaison entre eux et de leurs masses atomiques. En fait, on peut démontrer qu'elle est régie par la loi de Hooke*, qui décrit les mouvements d'un ressort.

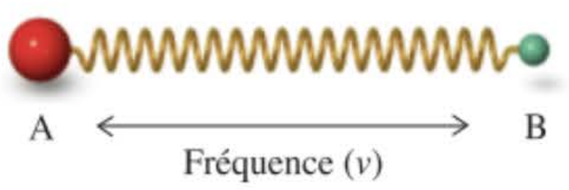


Figure 11-16 Deux masses inégales reliées par un ressort oscillant (« vibrant ») : le modèle de l'excitation vibrationnelle d'une liaison.

* Professeur Robert Hooke, 1635-1703, physicien du Gresham College, Londres.

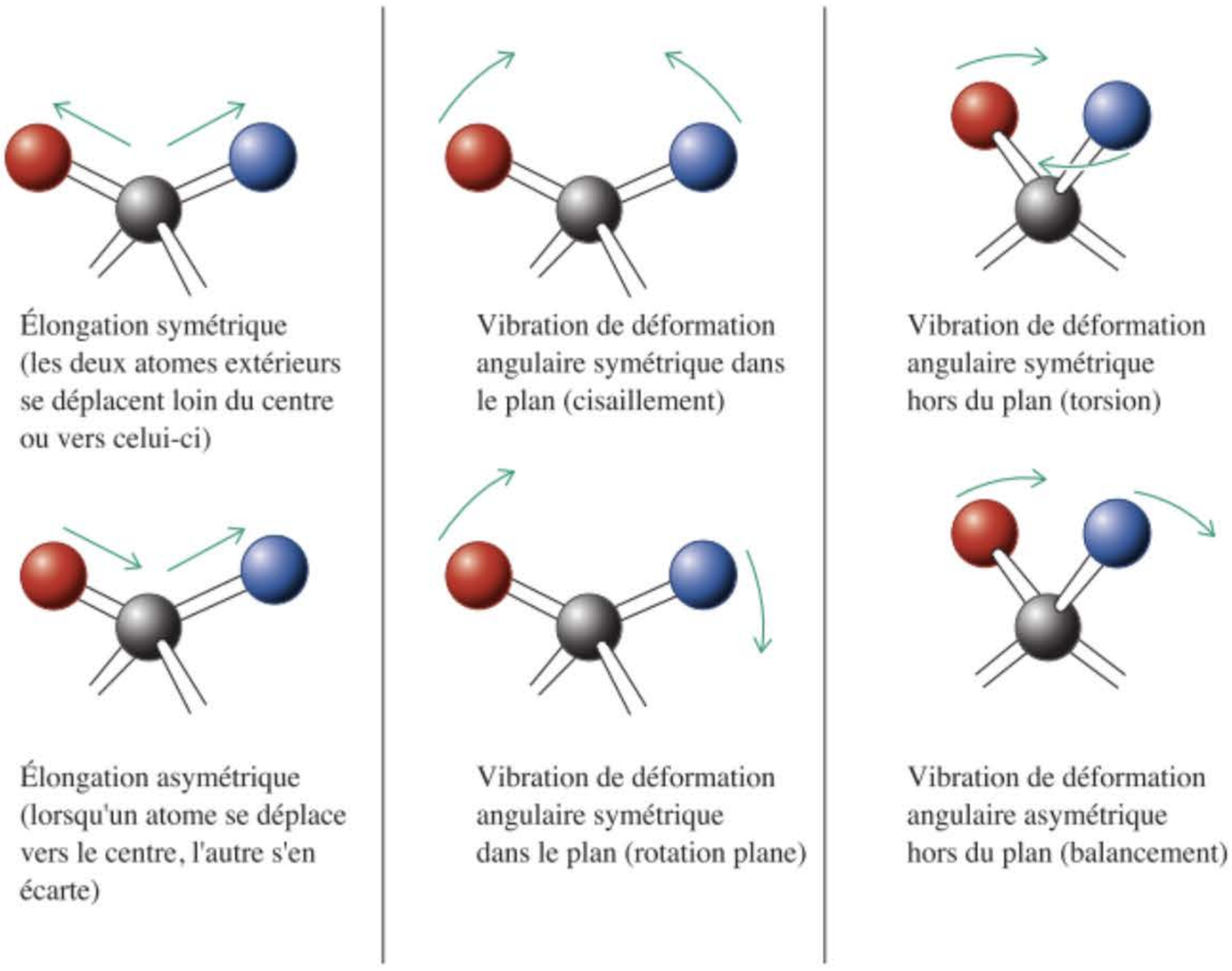


Figure 11-17 Les divers modes de vibrations pouvant se réaliser au niveau d'un carbone tétraédrique. Ces mouvements comprennent des élongations et des déformations angulaires, symétriques ou non, auxquelles on a attribué des appellations telles que cisaillement, rotation plane, torsion et balancement.

Loi de Hooke et excitation vibrationnelle

$$\tilde{\nu} = k\sqrt{f\ \frac{(m_1 + m_2)}{m_1 m_2}}$$

$\tilde{\nu}$ = fréquence vibrationnelle en nombres d'ondes (cm^{-1})
k = constante
f = constante de force, indiquant la raideur du ressort (de la liaison)
m_1, m_2 = valeurs des masses attachées au ressort (masses des atomes unis)

Cette équation pourrait nous amener à penser que chaque liaison individuelle dans une molécule donne lieu à une bande d'absorption spécifique dans le spectre infrarouge. En réalité, dans la pratique, l'interprétation de l'ensemble d'un spectre infrarouge est beaucoup plus compliquée étant donné que les molécules qui absorbent des radiations infrarouges subissent non seulement des élongations, mais également divers mouvements de déformation angulaire (figure 11.17), de même que des combinaisons de ces effets. Les vibrations de déformation angulaire sont le plus souvent de plus faible intensité, elles se chevauchent avec d'autres absorptions et elles peuvent apparaître sous forme de profils compliqués. En outre, pour qu'une liaison absorbe de la lumière infrarouge, son mouvement vibrationnel doit occasionner une modification de son moment dipolaire. De ce fait, les vibrations des liaisons polaires donnent lieu à d'intenses bandes d'absorption dans l'infrarouge, alors que des absorptions associées à des liaisons non polaires peuvent être faibles, voire nulles. Le chimiste organicien peut cependant, en pratique, tirer un bon parti de la spectroscopie IR et ce, pour deux raisons : premièrement, les bandes vibrationnelles des divers groupes fonctionnels apparaissent à des nombres d'ondes caractéristiques et, deuxièmement, le spectre infrarouge tout entier peut servir d'« empreinte digitale » unique en son genre pour le composé examiné.

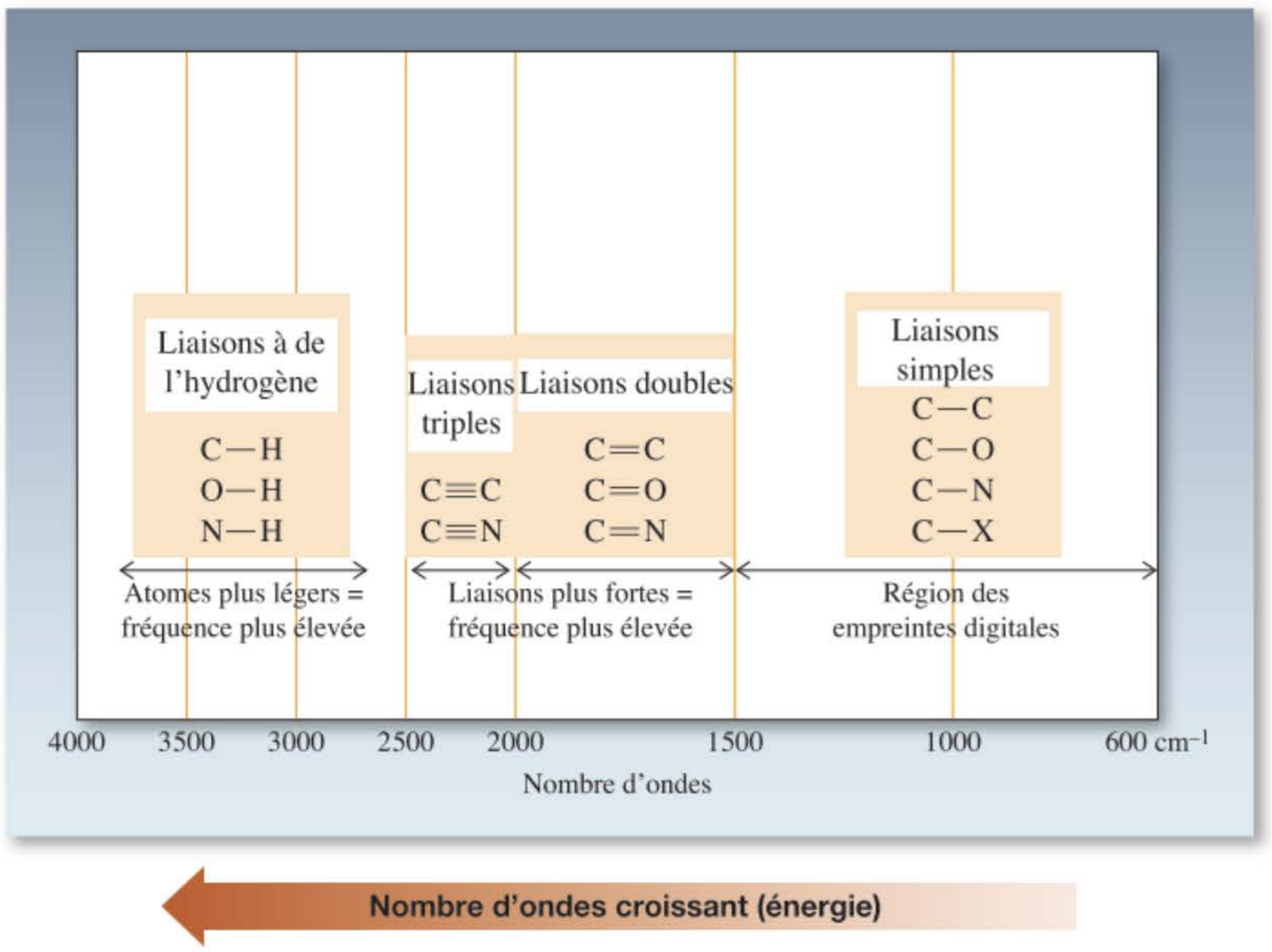
Les groupes fonctionnels donnent lieu à des absorptions infrarouges caractéristiques

Le tableau 11.4 donne la liste des nombres d'ondes correspondant aux vibrations caractéristiques d'élongation de diverses liaisons (représentées en rouge) dans certains groupes fonctionnels classiques de la chimie organique. On remarquera que la plupart de celles-ci absorbent dans la région située au-dessus de 1500 cm^{-1}. Nous présenterons les spectres IR typiques des nouvelles classes fonctionnelles au fur et à mesure que celles-ci seront passées en revue dans les chapitres à venir.

Les figures 11.18 et 11.19 montrent les spectres IR du pentane et de l'hexane. Au-dessus de 1500 cm^{-1}, on ne voit que les absorptions d'élongation des liaisons C–H, ce qui est typique des alcanes, dans la région s'étendant de 2840 à 3000 cm^{-1} ; vu l'absence d'autres groupes fonctionnels, les spectres de ces deux alcanes se ressemblent très fort dans cette région. Par contre, dans la four-

Tableau 11-4 **Fourchettes des nombres d'ondes correspondant aux vibrations caractéristiques d'élongation au sein des molécules organiques, en spectroscopie infrarouge**

Liaison ou groupe fonctionnel	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1})	Liaison ou groupe fonctionnel	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1})
RO—H (alcools)	3200–3650	RC≡N (nitriles)	2220–2260
RCO—H (acides carboxyliques)	2500–3300	RCH, RCR′ (aldéhydes, cétones)	1690–1750
R_2N—H (amines)	3250 3500	RCOR′ (esters)	1735–1750
RC≡C—H (alcynes)	3260–3330	RCOH (acides carboxyliques)	1710–1760
C=C—H (alcènes)	3050–3150	C=C (alcènes)	1620–1680
—C—H (alcanes)	2840–3000	RC—OR′ (alcools, éthers)	1000–1260
RC≡CH (alcynes)	2100–2260		



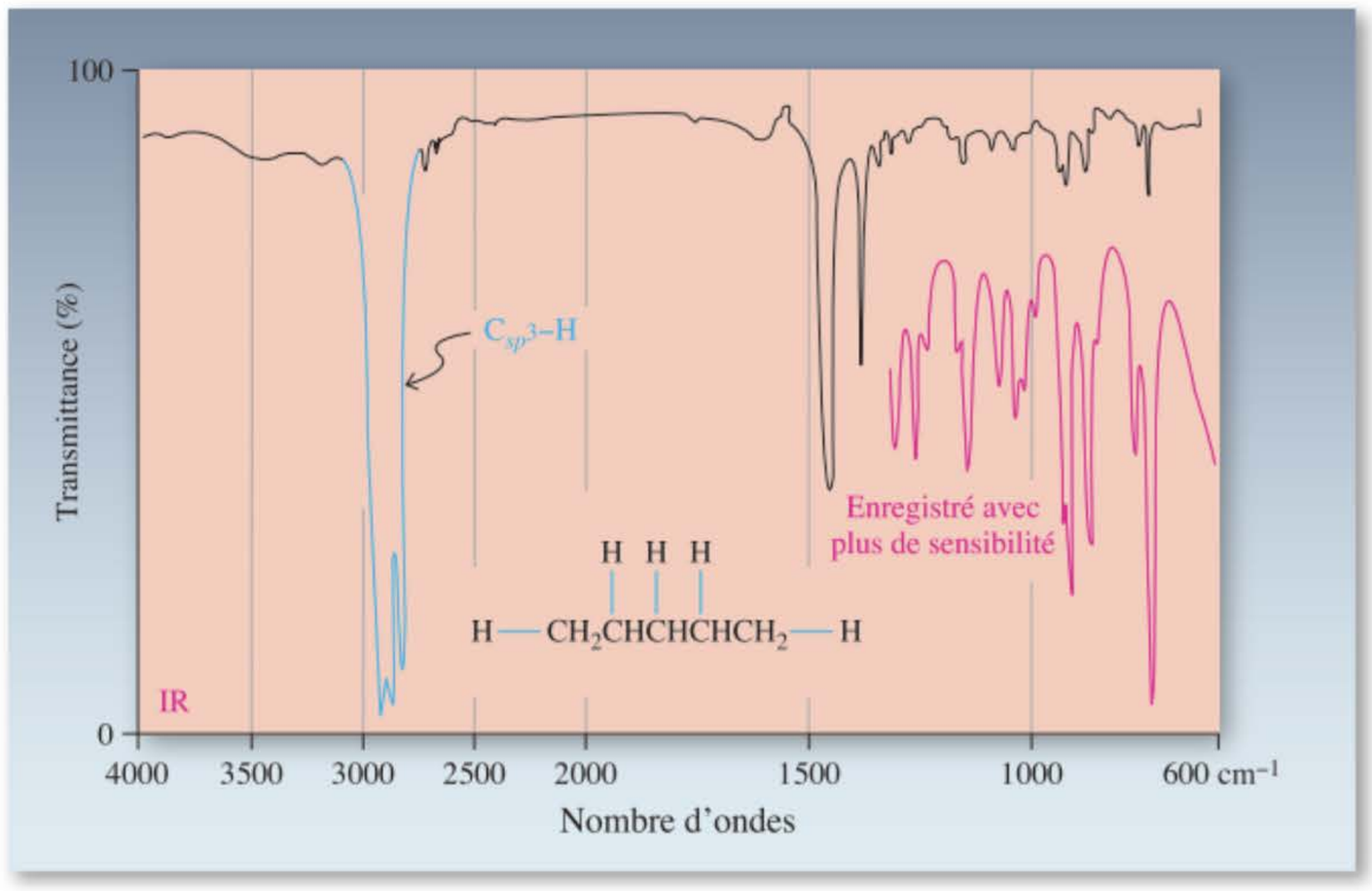


Figure 11-18 Spectre IR du pentane. À noter la présentation dudit spectre : le nombre d'ondes (diminuant de gauche à droite) apparaît en abscisse, tandis que le pourcentage de transmittance figure en ordonnée. Une transmittance de 100 % signifie qu'il n'y a *pas* d'absorption ; de ce fait, les « pics » d'un spectre IR pointent *vers le bas*. Le spectre laisse entrevoir diverses absorbances intéressantes : $\tilde{\nu}_{\text{élongation C–H}}$ = 2960, 2930 et 2870 cm^{-1} ; $\tilde{\nu}_{\text{déformation angulaire C–H}}$ = 1460, 1380 et 730 cm^{-1}. La région s'étendant de 600 à 1300 cm^{-1} est également présentée sous forme d'un enregistrement avec plus de sensibilité (en rouge), ce qui permet de révéler les détails du profil appartenant à la région des « empreintes digitales ».

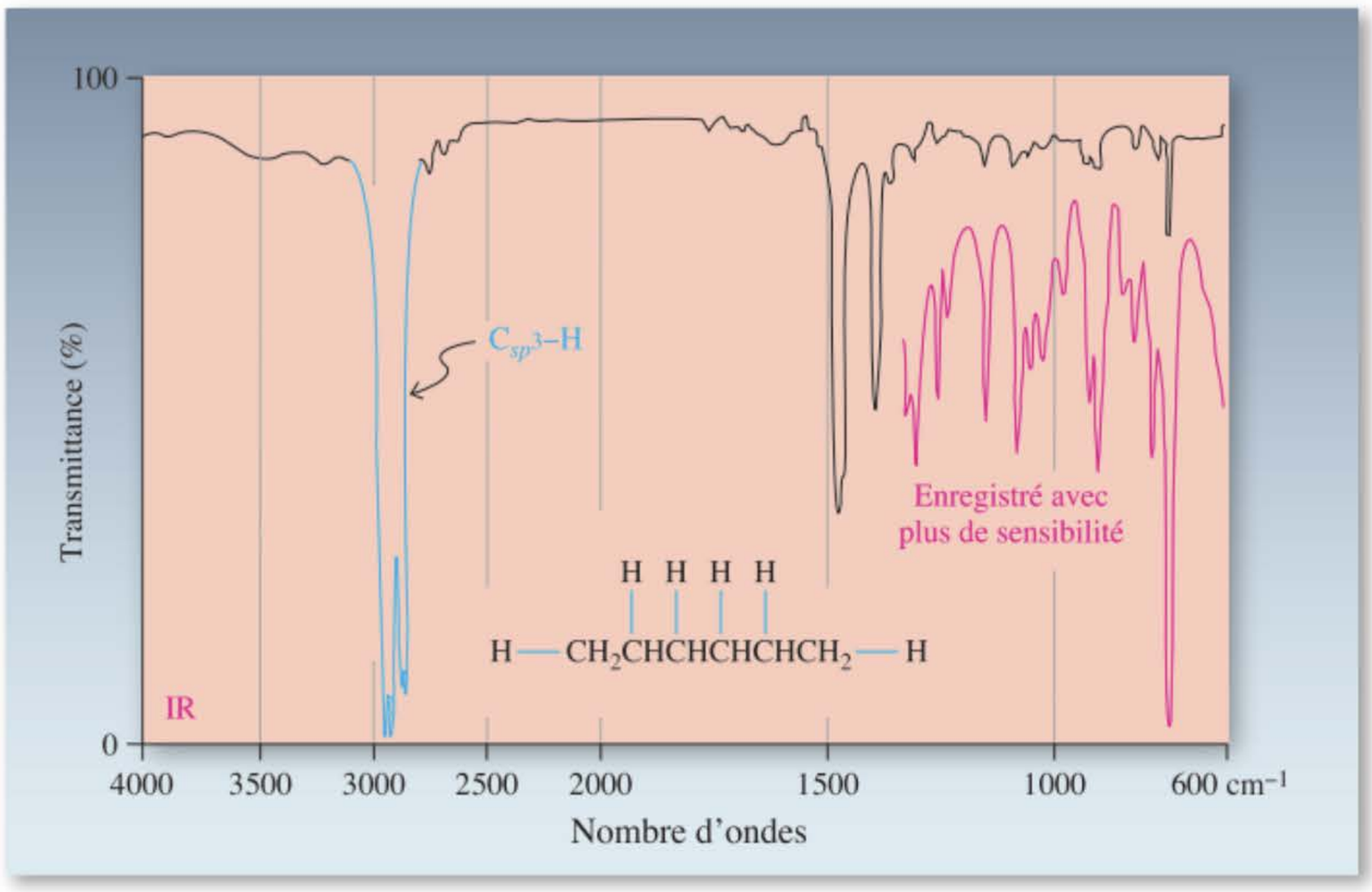


Figure 11-19 Spectre IR de l'hexane. Remarquer la similitude de l'emplacement et de l'aspect des principales bandes par rapport à celles du spectre IR du pentane (figure 11.18), hormis le fait que les deux régions « empreintes digitales » montrent des différences notoires lorsque les enregistrements sont effectués avec plus de sensibilité (en rouge).

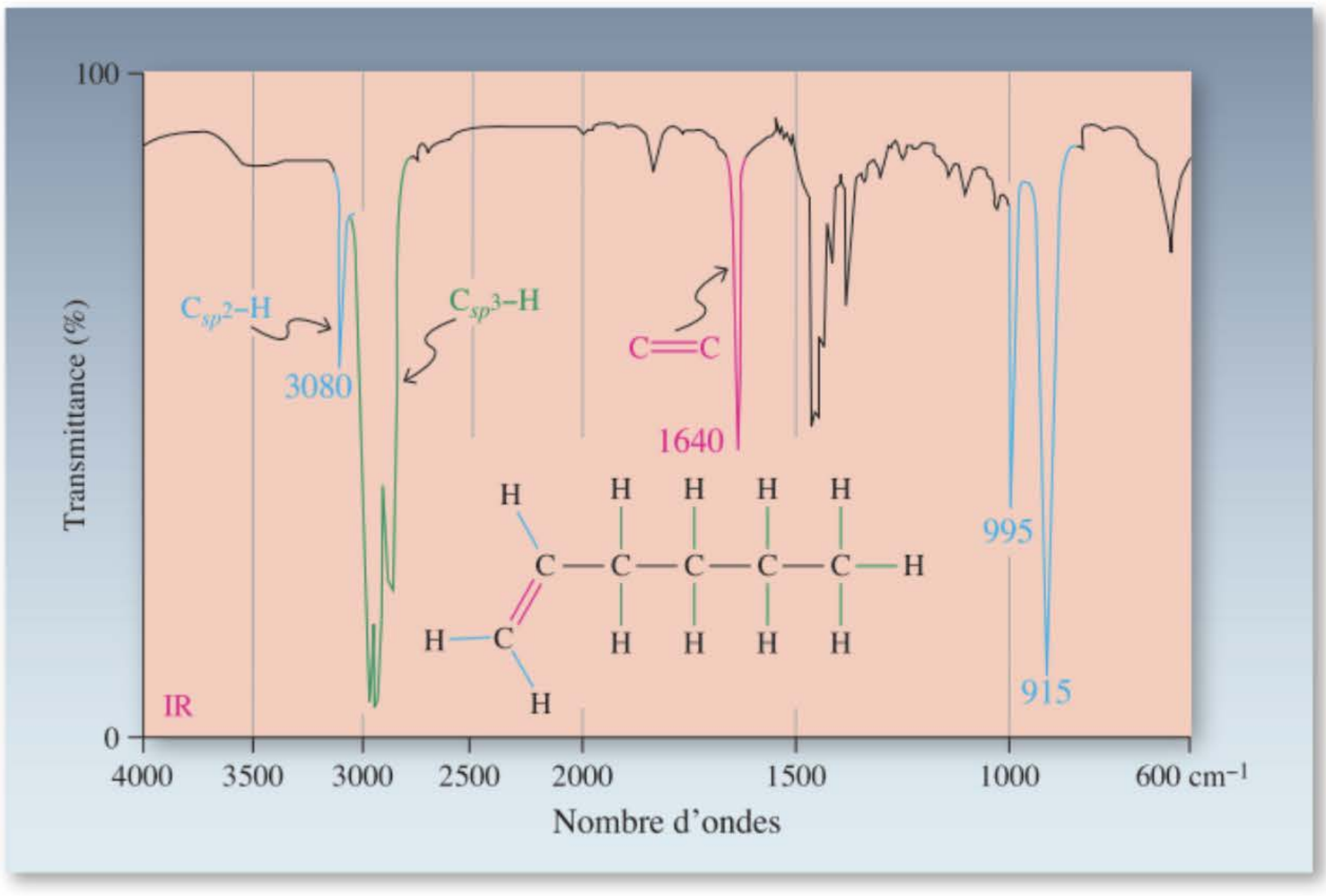


Figure 11-20 Spectre IR de l'hex-1-ène : $\tilde{\nu}_{\text{élongation Csp2–H}} = 3080\ \text{cm}^{-1}$; $\tilde{\nu}_{\text{élongation C = C}} = 1640\ \text{cm}^{-1}$; $\tilde{\nu}_{\text{déformation angulaire Csp2–H}} = 995$ et $915\ \text{cm}^{-1}$.

chette s'étendant de 600 à 1500 cm^{-1}, appelée la **région des empreintes digitales**, les détails de leurs aspects diffèrent. Ceci se perçoit mieux lorsqu'on augmente la sensibilité de l'enregistrement. Trois autres bandes, dues à des mouvements de déformation angulaire C–C ou C–H, apparaissent aux alentours de 1460, 1380 et 730 cm^{-1}. Tous les hydrocarbures saturés présentent des absorptions similaires.

La figure 11.20 montre le spectre IR de l'hex-1-ène. Un trait caractéristique des alcènes par comparaison avec les alcanes est la présence d'une liaison C_{sp2}–H plus forte qui devrait, dès lors, se traduire par un pic plus énergétique dans le spectre IR. Effectivement, comme la figure le laisse entrevoir, il y a un pic pointu à 3080 cm^{-1}, dû à ce mode d'élongation, situé à un nombre d'ondes légèrement supérieur aux autres absorptions d'élongation C–H. Il est utile de retenir qu les liaisons C_{sp3}–H donnent lieu à des pics en dessous de 3000 cm^{-1}, tandis que les liaisons C_{sp2}–H absorbent au-dessus de 3000 cm^{-1}. D'après le tableau 11.4, la bande d'élongation C═C devrait apparaître entre 1620 et 1680 cm^{-1}. La figure 11.20 montre une bande relativement intense et aiguë à 1640 cm^{-1} traduisant ce type de vibration. Les autres pics intenses résultent de mouvements de déformation angulaire. Ainsi, les deux signaux à 915 et 995 cm^{-1} sont typiques d'un alcène terminal.

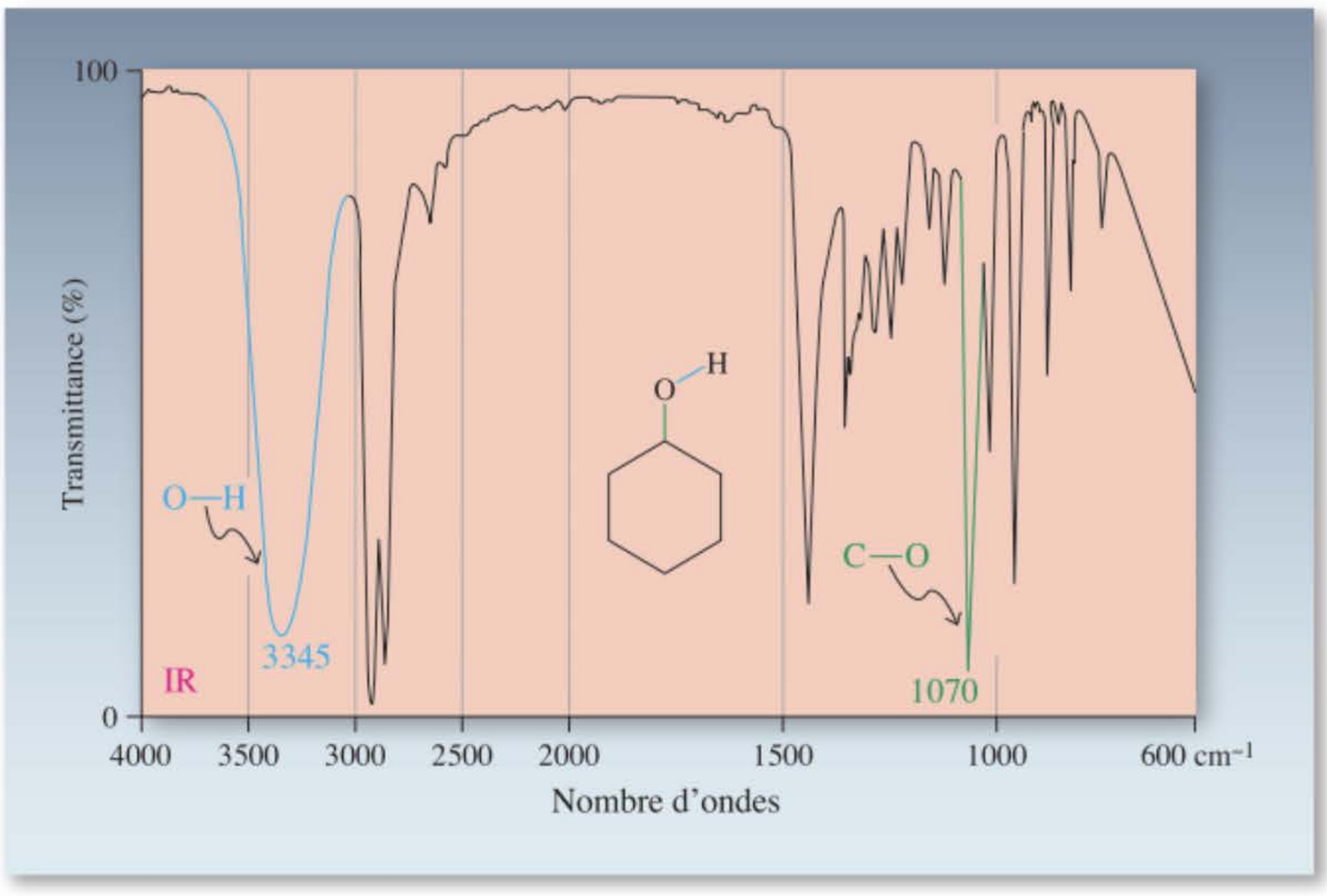
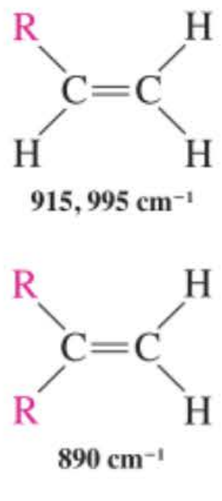


Figure 11-21 Spectre IR du cyclohexanol : $\tilde{\nu}_{\text{élongation O–H}} = 3345\ \text{cm}^{-1}$; $\tilde{\nu}_{\text{élongation C–O}} = 1070\ \text{cm}^{-1}$. Noter la largeur du pic O–H.

Fréquences infrarouges approximatives des modes intenses de déformation angulaire chez les alcènes



Deux autres modes de déformation angulaire, donnant lieu à des absorptions intenses, peuvent être mis à profit pour diagnostiquer le profil de substitution des alcènes. L'un se traduit par une simple bande à 890 cm^{-1} et caractérise les 1,1-dialkyléthènes : l'autre donne lieu à un pic aigu à 970 cm^{-1} et reflète la vibration de déformation angulaire C_{sp^2}–H d'une double liaison trans. L'absorption d'élongation C═C des alcènes internes est habituellement moins intense que celle des alcènes terminaux, étant donné que la vibration d'une liaison C═C interne occasionne moins de changement au niveau du dipôle de la molécule. Dans les molécules extrêmement symétriques, comme le *trans*-hex-3-ène, la bande due à la vibration C═C peut être si faible qu'on ne l'observe pratiquement pas. Quoi qu'il en soit, la déformation angulaire de la liaison C–H alcénylique du *trans*-hex-3-ène se traduit toujours par une absorption intense et effilée à 970 cm^{-1}. La présence ou l'absence de telles bandes permet de corroborer la structure précise des doubles liaisons substituées, celle-ci étant assignée conjointement avec les résultats de la RMN (paragraphe 11.4).

L'absorption d'élongation O–H est la bande la plus caractéristique dans les spectres IR des alcools (chapitres 8 et 9), apparaissant sous forme d'un intense et large pic dans une zone assez étendue (3200-3650 cm^{-1}, figure 11.21). La largeur de ce pic est due à des liaisons hydrogènes avec d'autres molécules d'alcool ou avec de l'eau. Les alcools anhydres et en solution diluée donnent lieu à des bandes plus effilées dans une fourchette plus étroite (3620-3650 cm^{-1}). Par contre, les liaisons C–X des halogénoalcanes (chapitres 6 et 7) présentent des fréquences d'élongation en IR à des énergies trop faibles (<800 cm^{-1}) pour présenter une utilité quant à leur caractérisation.

Exercice 11-17

Trois alcènes répondant à la formule C_4H_8 laissent entrevoir les absorptions infrarouges suivantes : alcène A, 964 cm^{-1} ; alcène B, 908 et 986 cm^{-1} ; alcène C, 890 cm^{-1}. Attribuer la structure qui convient à chacun de ceux-ci.

En résumé, la présence de groupes fonctionnels bien précis peut être décelée par spectroscopie infrarouge. Une radiation infrarouge provoque une excitation vibrationnelle des liaisons au sein des molécules. Les liaisons résistantes et les atomes légers vibrent à des fréquences d'élongation relativement élevées, que l'on mesure en nombres d'ondes (inverse des longueurs d'ondes). Par contre, les liaisons faibles et les atomes lourds absorbent à des nombres d'ondes inférieurs, ce que laisse prévoir la loi de Hooke. En raison de la diversité des modes d'élongation et de déformation angulaire, les spectres infrarouges présentent généralement des profils compliqués. Ceux-ci constituent néanmoins des « empreintes digitales » qui permettent d'identifier un composé particulier. On peut détecter la présence d'alcènes diversement substitués par leurs signaux d'élongation vers 3080 cm^{-1} (C–H) et 1640 cm^{-1} (C═C) et par leurs déformations angulaires apparaissant entre 890 et 990 cm^{-1}. Les alcools se manifestent par la bande caractéristique propre au groupe OH dans la zone 3200-3650 cm^{-1}. En schématisant, on peut dire que les bandes qui se situent dans la moitié gauche du spectre IR (au-dessus de 1500 cm^{-1}) permettent d'identifier les groupes fonctionnels, tandis que les absorptions de la moitié droite (en dessous de 1500 cm^{-1}) caractérisent des composés bien définis.

11-9 Mesure des masses moléculaires des composés organiques : la spectrométrie de masse

Dans les divers exemples et problèmes qui concernaient des déterminations de structures de composés organiques, on donnait jusqu'ici toujours la formule moléculaire de la substance inconnue. Comment obtient-on une telle information ? L'analyse élémentaire (paragraphe 1.9) nous fournit une formule *brute*, dite aussi *empirique*, qui nous informe des *rapports* qui existent entre les différents éléments d'une molécule. Cependant, les formules empiriques et moléculaires ne sont pas nécessairement identiques. Par exemple, l'analyse élémentaire du cyclohexane révèle tout simplement que les atomes de carbone et d'hydrogène y sont présents dans le rapport 1 : 2 ; mais elle ne nous dit pas que la molécule contient six carbones et douze hydrogènes. Pour arriver à cette conclusion, le chimiste fait appel à une dernière technique physique importante qui permet de caractériser les molécules organiques : la **spectrométrie de masse**, qui mesure les masses moléculaires. On commencera par décrire l'appareillage utilisé ainsi que les principes physiques qui sous-tendent ce type de spectroscopie. Puis, on verra que les molécules organiques se fragmentent en fait dans les conditions employées pour mesurer leurs masses molaires, ce qui donne lieu à des diagrammes caractéristiques qu'on appelle des **spectres de masse**. Les spectres de masse permettent aux chimistes de faire la distinction entre des isomères de constitution et de déceler la présence de maintes fonctions (hydroxyle, C=C, ...) dans une molécule inconnue.

Le spectrographe de masse sépare les ions moléculaires selon leur masse

La spectrométrie de masse n'est pas de la spectroscopie au sens strict du terme, puisqu'aucune radiation n'est absorbée (paragraphe 10.2). Un échantillon d'un composé organique est introduit dans une chambre d'admission (figure 11.22, en haut à gauche) où il est volatilisé. Puis, une petite quantité de cet échantillon à l'état gazeux pénètre dans la chambre du spectrographe. À ce moment, les molécules neutres (M) sont bombardées par un faisceau d'électrons accélérés (en général jusqu'à 70 eV, ce qui correspond à près de 6700 kJ mol^{-1}). Sous l'impact de ces électrons, certaines parmi les molécules éjectent un électron, ce qui donne lieu à la formation du cation radicalaire correspondant, $M^{+\bullet}$, que l'on appelle l'**ion moléculaire** ou l'**ion parental**. La plupart des molécules organiques subissent seulement une ionisation simple.

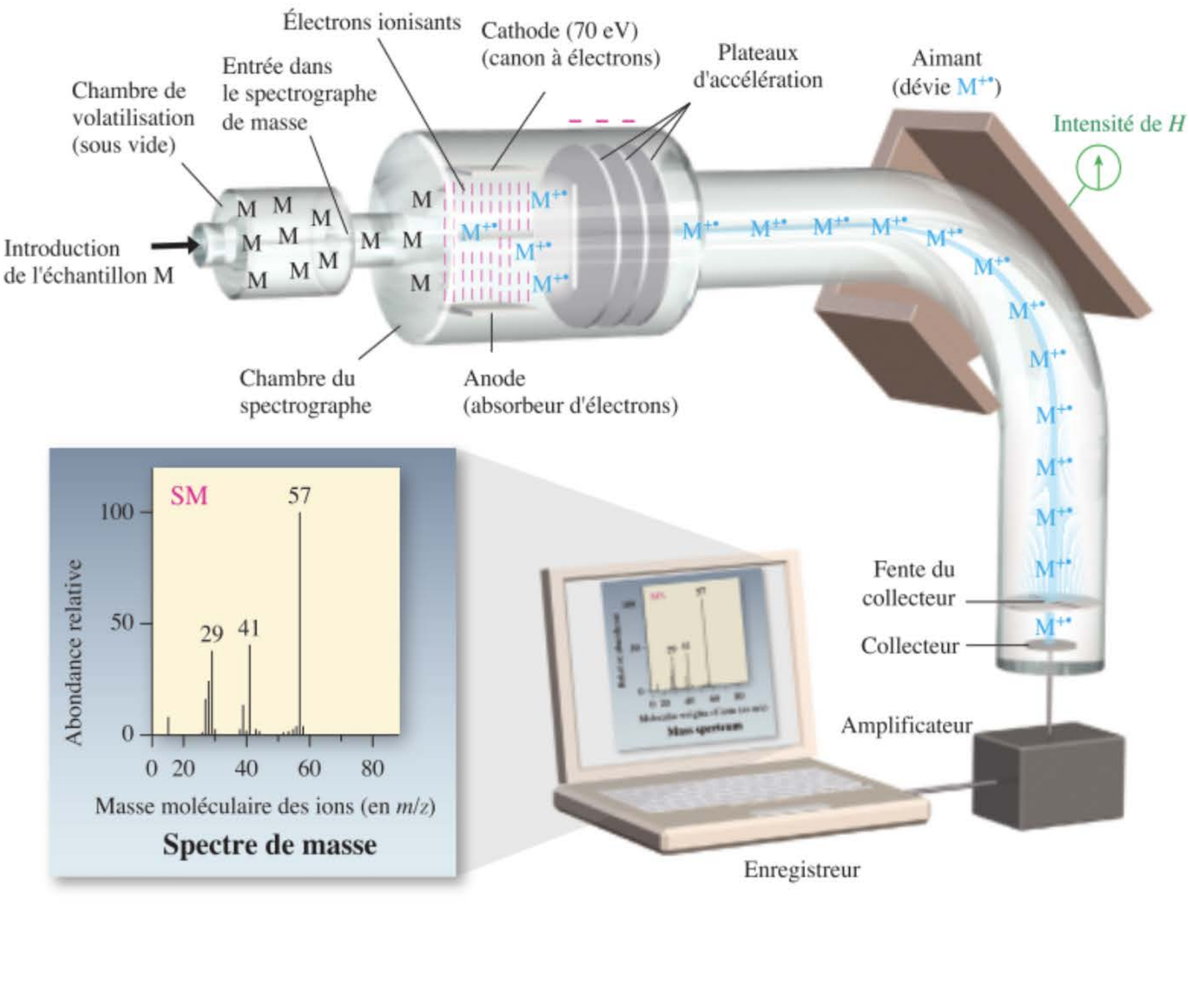


Figure 11-22 Représentation schématique d'un spectrographe de masse.

Ionisation d'une molécule sous l'impact d'un électron

$$\underset{\text{Molécule neutre}}{M} + \underset{\text{Faisceau ionisant}}{e\ (70\ \text{eV})} \longrightarrow \underset{\text{Cation radicalaire (Ion moléculaire)}}{M^{+\bullet}} + 2\,e$$

Étant une particule chargée, l'ion moléculaire peut être accéléré à grande vitesse par un champ électrique qui est situé près de la sortie de la chambre du spectrographe. (Les molécules neutres ne sont pas accélérées ; elles restent dans la chambre du spectrographe, dont elles seront en définitive purgées.) Puis, l'ion $M^{+\bullet}$ ainsi accéléré subit l'action d'un champ magnétique qui le dévie de sa linéarité et lui fait adopter une trajectoire circulaire. La courbure de cette trajectoire dépend de la force du champ magnétique. À peu près de la même façon que dans un spectromètre de RMN (paragraphe 10.3), on peut modifier l'intensité du champ magnétique et l'ajuster afin d'aboutir à un rayon de trajectoire des ions tel que ceux-ci puissent passer au travers de la fente du collecteur, en vue de les détecter et de les compter.

Étant donné que les espèces plus légères sont plus fortement déviées que les espèces plus lourdes, l'intensité du champ qu'il faut appliquer pour orienter les ions vers la fente du collecteur dépend de la masse de $M^{+\bullet}$ et, dès lors, de celle de la molécule d'origine, M. Ainsi donc, pour une intensité donnée du champ magnétique, *seuls les ions d'une masse précise peuvent passer au travers de la fente du collecteur*. Tous les autres vont se heurter aux parois internes de l'instrument. Enfin, l'arrivée desdits ions au niveau du collecteur est traduite électroniquement par un signal qui est enregistré sous forme de pic dans un diagramme. L'abscisse y représente les rapports masse-sur-charge, *m/z*, tandis que l'ordonnée laisse entrevoir la hauteur des pics, qui correspond à la mesure du nombre relatif des ions caractérisés par un rapport *m/z* donné. Étant donné que, normalement, seules des espèces monochargées se forment, $z = 1$ et donc *m/z* est égal à la masse de l'ion détecté.

Exemples de massses moléculaires de molécules organiques

CH_4
m/z = 16

CH_3OH
m/z = 32

CH_3COCH_3
m/z = 74

Exercice 11-18

Trois composés inconnus contenant uniquement C, H et O présentent, d'après leur spectre de masse, les masses moléculaires suivantes. Représenter un nombre maximal de structures plausibles : **(a)** *m/z*=46 ; **(b)** *m/z*=30 ; **(c)** *m/z*=56.

La spectrométrie de masse à haute résolution révèle les formules moléculaires

Considérons des substances caractérisées par les formules moléculaires suivantes : C_7H_{14}, $C_6H_{10}O$, $C_5H_6O_2$, et $C_5H_{10}N_2$. Toutes ces molécules possèdent la même **masse entière** ; c'est-à-dire qu'exprimé sous la forme d'un nombre entier, chacune de ces quatre substances devra logiquement laisser entrevoir un ion parental à $m/z = 98$. Mais en fait, les masses atomiques des éléments sont des moyennes pondérées des masses des isotopes naturels qui les composent, *lesquelles masses ne sont pas des nombres entiers*. Ainsi donc, si on se sert des masses atomiques des isotopes les plus abondants de C, H, O et N (tableau 11.5) pour calculer la **masse exacte** de chacune des formules moléculaires présentées ci-dessus, on constate qu'il existe des différences significatives.

Masses exactes des quatre composés dont l'ion parental se situe à *m/z* = 98

C_7H_{14}	$C_6H_{10}O$	$C_5H_6O_2$	$C_5H_{10}N_2$
98,1096	98,0732	98,0368	98,0845

La spectrométrie de masse permet-elle de faire la distinction entre ces espèces ? Certainement. Les **spectromètres de masse** modernes dits à **haute résolution** sont capables de distinguer des ions dont la masse diffère de seulement quelques milliers d'unité de masse. Il est dès lors possible de mesurer la masse exacte de n'importe quel ion parental ou fragment. En comparant cette valeur déterminée expérimentalement à celle qui a été calculée pour chaque espèce qui possédait la même masse entière, des ordinateurs peuvent ainsi attribuer la formule moléculaire qui convient à l'ion inconnu. De ce fait, la spectrométrie de masse à haute résolution est actuellement la méthode la plus fréquemment employée lorsqu'il s'agit de déterminer les formules moléculaires de substances inconnues.

Tableau 11-5

Masses exactes de divers isotopes courants

Isotope	Masse
^{1}H	1,00783
^{12}C	12,00000
^{14}N	14,0031
^{16}O	15,9949
^{32}S	31,9721
^{35}Cl	34,9689
^{37}Cl	36,9659
^{79}Br	78,9183
^{81}Br	80,9163

Exercice 11-19

Choisir la formule moléculaire qui correspond à la masse exacte indiquée. **(a)** *m/z*=112,0888, C_8H_{16}, $C_7H_{12}O$, ou $C_6H_8O_2$; **(b)** *m/z*=86,1096, C_6H_{14}, $C_4H_6O_2$, ou $C_4H_{10}N_2$.

ENCADRÉ 11-2

La sécurité au XXIe siècle : applications de l'IR et de la SM

Les méthodes spectroscopiques sont en train de révolutionner notre manière de détecter des substances dangereuses en temps réel. Il existe dans le commerce des caméras de haute technologie, portables, et qui sont capables de détecter et de localiser avec précision, par infrarouge, les mouvements de certains gaz toxiques. Ces appareils surveillent les spectres infrarouges de chaque pixel de l'image saisie par la caméra. De tels détecteurs sont programmés pour alerter le préposé lorsqu'un gaz toxique est présent. La région des empreintes digitales des spectres IR observés est comparée à une banque de données standardisées insérée dans la mémoire de l'appareil.

Des progrès technologiques dans l'identification des substances chimiques via leurs masses moléculaires ont permis de créer la machine à « bouffées » que vous avez sans doute déjà aperçue au point de contrôle sécuritaire d'un aéroport américain. Un passager attend dans le passage voûté de la machine tandis que celle-ci lui envoie une bouffée d'air qui imprègne son corps avant d'être aspirée par un détecteur. Ce détecteur, à la manière d'un spectromètre de masse, ionise les molécules du courant d'air et analyse leurs masses. Par contre, celles-ci ne sont pas distinguées par la courbure que les ions adoptent, sous vide, sous l'effet d'un champ électrique mais plutôt par la rapidité avec laquelle ces ions dérivent au travers d'une série d'anneaux chargés, à la pression atmosphérique ordinaire (d'où le nom de spectrométrie de mobilité ionique, SMI). Cette mobilité ionique, qui dépend de la masse, la forme et la taille des particules, permet d'identifier sans ambiguïté une molécule par comparaison avec une banque de données standardisées. En 10 s ou moins, ces appareils peuvent détecter les ions tant positifs que négatifs provenant d'infimes quantités (moins de 10^{-9} g) de diverses substances (explosifs, produits toxiques, narcotiques illégaux, voire des armes chimiques).



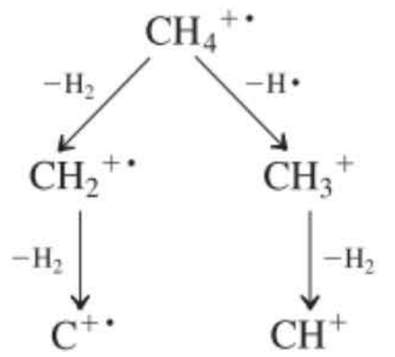
Détecteur de substances explosives en fonctionnement lors du contrôle des passagers à l'aéroport international de San Francisco.

Les ions moléculaires subissent des fragmentations

La spectrométrie de masse apporte des renseignements non seulement au sujet de l'ion moléculaire mais également à propos des entités structurales qui composent ladite molécule. Étant donné que l'énergie du faisceau ionisant excède de loin celle qui est requise pour rompre les liaisons organiques classiques, certaines des molécules ionisées s'émiettent en tous les types de fragments neutres ou chargés théoriquement possibles. Cette **fragmentation** donne naissance à une multitude de pics supplémentaires, *tous de masse inférieure* à celle de l'ion moléculaire dont ils proviennent. Le spectre qui en résulte est appelé le **diagramme de fragmentation en spectrométrie de masse**. Le pic le plus intense du spectre est appelé le **pic de base**. Son intensité vaut, par définition, 100. Les intensités de tous les autres pics sont décrites sous forme du pourcentage par rapport à l'intensité du pic de base. Dans un spectre de masse, le pic de base peut être le pic de l'ion moléculaire ou bien celui de l'un des ions résultant de la fragmentation.

Ainsi, par exemple, le spectre de masse du méthane contient, outre le pic de l'ion moléculaire, des lignes relatives à CH_3^+, $CH_2^{+\bullet}$, CH^+, et $C^{+\bullet}$ (figure 11.23). Ceux-ci résultent du mode de fragmentation présenté dans la marge. L'abondance relative de ces espèces, qui est reflétée par la hauteur des pics, fournit une indication précieuse quant à la facilité relative de leur formation. On peut y voir que la première liaison C–H est rompue facilement, puisque le pic $m/z = 15$ se présente avec une abondance qui atteint 85 % de celle de l'ion moléculaire qui, dans ce cas-ci, est le pic de base. Il est plus difficile de rompre deux, trois ou quatre liaisons C–H, de sorte que l'abondance relative des ions correspondants est plus faible. Dans le paragraphe 11.10, le processus de fragmentation sera examiné plus en détail. On y verra comment les profils de fragmentation peuvent nous aider à déterminer valablement la structure des molécules.

Fragmentation du méthane dans le spectromètre de masse



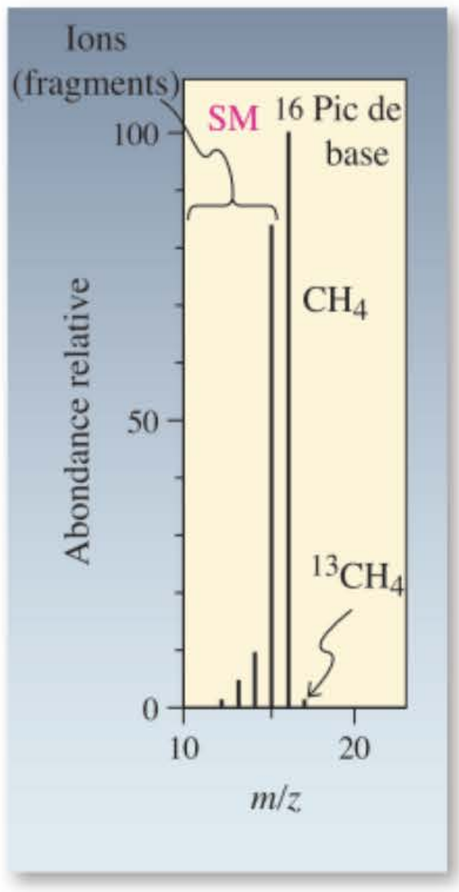


Figure 11-23 Le spectre de masse du méthane. À gauche, on peut observer le spectre tel qu'il est réellement enregistré, tandis qu'à droite, on trouve le spectre sous forme de tableau, le pic le plus grand (pic de base) étant défini comme valeur 100 %. Dans le cas du méthane, le pic de base à $m/z = 16$ est dû à l'ion parental. La fragmentation se traduit par l'apparition de pics de masse inférieure.

Spectre disposé sous forme de tableau

m/z	Abondance relative (%)	Ion moléculaire ou fragmenté
17	1,1	$(M + 1)^{+\bullet}$
16	100,0 (pic de base)	$M^{+\bullet}$ (ion parental)
15	85,0	$(M - 1)^{+}$
14	9,2	$(M - 2)^{+\bullet}$
13	3,9	$(M - 3)^{+}$
12	1,0	$(M - 4)^{+\bullet}$

Les spectres de masse révèlent la présence des isotopes des éléments

Une caractéristique inusitée du spectre de masse du méthane est la présence d'un petit pic (1,1 %) à $m/z = 17$; on le désigne par $(M + 1)^{+\bullet}$. Comment est-il possible d'observer un ion caractérisé par une unité de masse supplémentaire ? La réponse tient au fait que le carbone n'est pas isotopiquement pur. Environ 1,1 % du carbone naturel est l'isotope ^{13}C (cf. tableau 10.1), qui est responsable du pic surnuméraire. Dans le spectre de masse de l'éthane, la hauteur du pic $(M+1)^{+\bullet}$, à $m/z = 31$, représente environ 2,2 % de celle de l'ion parental. Cette observation repose sur des bases purement statistiques.

ENCADRÉ 11-3

Le contrôle antidopage par spectrométrie de masse

Des cas récents et plutôt célèbres d'usages de substances illicites en vue d'améliorer les performances des athlètes ont attiré l'attention sur les technologies qui permettent de détecter de telles substances (voir au début du chapitre 4). Un instrument appelé chromatographe en phase gazeuse sépare l'échantillon à analyser en ses composants individuels, lesquels sont tour à tour soumis à la spectrométrie de masse à haute résolution. La sensibilité de cette méthode pour détecter des traces de « tromperie » est telle que les résultats sont extrêmement précis.

Ainsi, lorsqu'on suspecte l'administration de stéroïdes anabolisants comme la testostérone (paragraphe 4.7), on fait appel à deux techniques. La première compare le rapport existant entre le taux de testostérone (T) et celui de son stéréo-isomère, l'épitestostérone (E, identique à T sauf que le groupe hydroxyle présent sur le cycle à cinq pièces se trouve vers le « bas » au lieu de pointer vers le « haut »). Chez l'individu normal, E et T sont présent en quantités pratiquement égales, encore que E, au contraire de T, n'améliore pas les performances. Lorsqu'on prend de la T synthétique, le rapport T : E s'en trouve altéré, ce qui est facilement détecté. Voilà pourquoi certains athlètes prennent des quantités égales de T et de E synthétiques, dans le but de maintenir le rapport T : E dans les limites normales. La spectrométrie de masse identifie ces situations à cause d'une bizarrerie de la biologie : les stéroïdes synthétiques proviennent de précurseurs issus du monde végétal, dont le contenu en ^{13}C (par rapport au ^{12}C) est légèrement plus faible que dans le cas des stéroïdes biosynthétisés dans le corps humain. Les différences sont minimes (des parts par millier) mais facilement détectables : après séparation des stéroïdes par chromatographie en phase gazeuse, ceux-ci sont brûlés et, dans le CO_2 produit, le spectromètre de masse mesure le rapport du $^{13}CO_2$ au $^{12}CO_2$. Un rapport $^{13}C : ^{12}C$ qui diffère significativement de celui des stéroïdes naturels de l'homme et qui se rapproche plutôt de celui de stéroïdes de synthèse issus du monde végétal est considéré comme une preuve évidente de dopage.



Le célèbre coureur cycliste Lance Armstrong quittant le poste de contrôle antidopage lors du tour de France 2001.

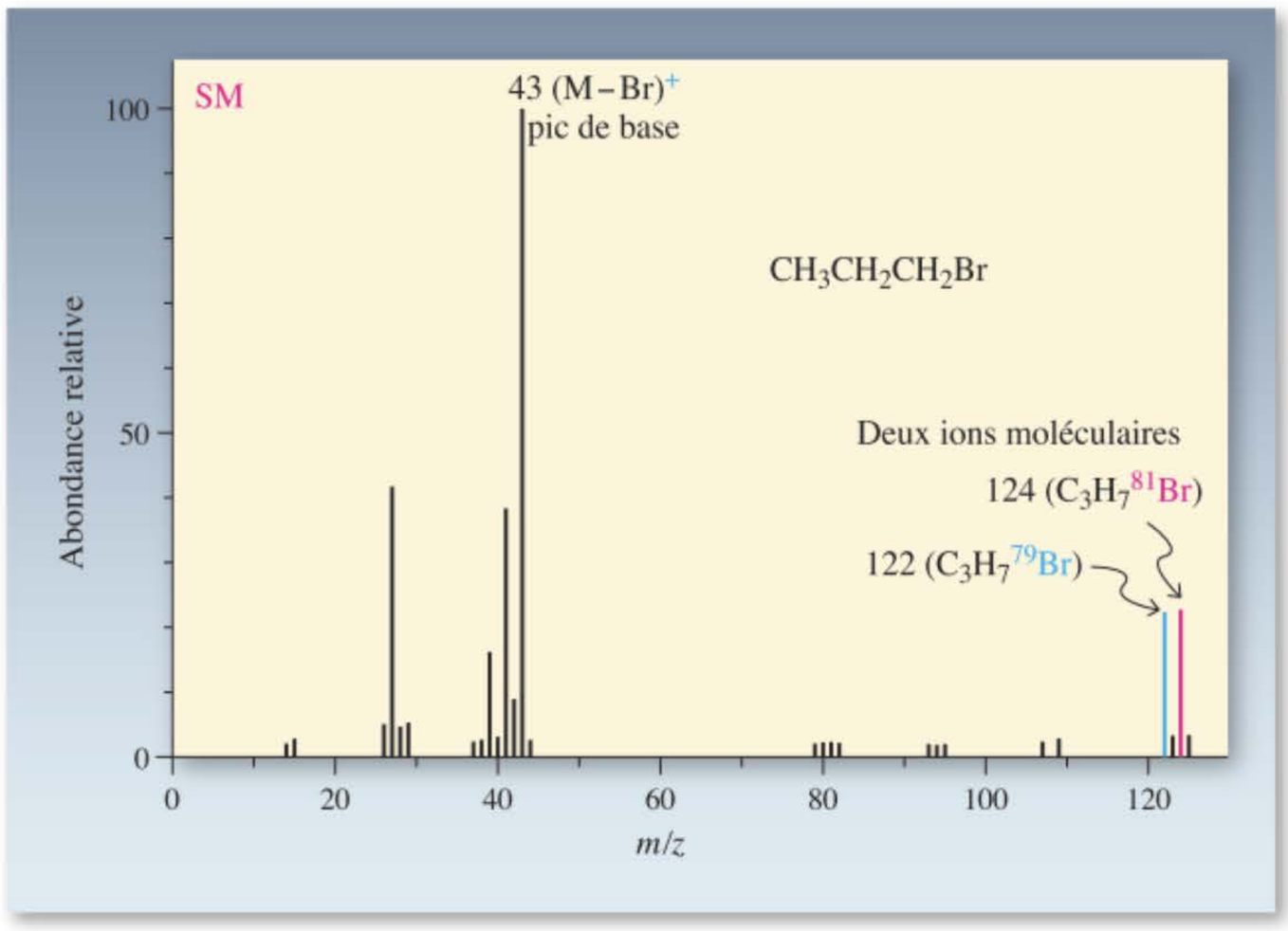


Figure 11-24 Spectre de masse du 1-bromopropane. On remarquera la hauteur quasi égale des pics à $m/z = 122$ et 124, en raison de l'abondance presque identique des deux isotopes du brome.

La chance de rencontrer un atome de ^{13}C dans un composé contenant deux carbones est deux fois plus importante que ce à quoi on doit s'attendre pour une molécule monocarbonée. Pour une entité à trois carbones, elle serait triple, et ainsi de suite.

D'autres éléments, également, présentent des isotopes naturels supérieurs : l'hydrogène (contenant du deutérium, ^{2}H, dont l'abondance vaut environ 0,015 %), l'azote (0,366 % de ^{15}N) et l'oxygène (0,038 % de ^{17}O, 0,200 % de ^{18}O) en sont des exemples. Ces isotopes contribuent également à l'intensité des pics dont les masses sont supérieures à celle de $M^{+\bullet}$, mais moins cependant que ^{13}C.

Le fluor et l'iode sont isotopiquement purs. Par contre, le chlore (75,53 % de ^{35}Cl ; 24,47 % de ^{37}Cl) et le brome (50,54 % de ^{79}Br ; 49,46 % de ^{81}Br) existent tous deux sous forme de mélanges de deux isotopes et sont à l'origine de diagrammes caractéristiques reflétant la proportion des isotopes. Ainsi, par exemple, le spectre de masse du 1-bromopropane (figure 11.24) laisse entrevoir deux pics d'intensités quasi égales à $m/z = 122$ et 124. Pourquoi ? La réponse est due à la composition isotopique réelle de cette molécule : un mélange, dans un rapport proche de 1 : 1, de $CH_3CH_2CH_2{}^{79}Br$ et de $CH_3CH_2CH_2{}^{81}Br$. De même, les spectres des monochloroalcanes présentent deux ions, différant par deux unités de masse, mais cette fois dans le rapport d'intensités 3 : 1, à cause de la présence d'environ 75 % de $R^{35}Cl$ et de 25 % de $R^{37}Cl$. Ces profils de pics permettent de déceler la présence de chlore ou de brome dans un composé.

Exercice 11-20

À quel profil de pics doit-on s'attendre pour l'ion moléculaire du dibromométhane ?

Exercice 11-21

Les composés non radicalaires qui contiennent C, H et O ont des masses moléculaires paires, ceux qui contiennent C, H et O et un nombre impair d'atomes de N ont des masses moléculaires impaires, mais pour ceux qui contiennent un nombre pair d'atomes de N, la masse moléculaire est à nouveau paire. Expliquer.

En résumé, les molécules peuvent êtres ionisées par un faisceau d'électrons à 70 eV : les cations radicalaires ainsi engendrés sont accélérés par un champ électrique, puis sont triés par les différentes déflexions qu'ils subissent dans un champ magnétique. Dans un spectromètre de masse, cet effet est mis à profit pour mesurer les masses molaires des molécules. À haute résolution, la masse de l'ion moléculaire permet de déterminer la formule moléculaire. L'ion moléculaire est habituellement accompagné de fragments de moindre masse et de « satellites » isotopiques à cause de la présence d'isotopes de moindre abondance. Dans certains cas, comme avec Cl et Br, plus d'un isotope peut être présent en quantité appréciable.

11-10 Diagrammes de fragmentation des molécules organiques

À la suite de l'impact électronique, les molécules se fragmentent, d'abord au niveau des liaisons les plus faibles, puis au niveau des plus fortes. Étant donné que l'ion moléculaire primordial est porteur d'une charge positive, la dissociation de celui-ci fournit typiquement un fragment neutre et un autre qui est cationique. En principe, le fragment cationique qui se forme ainsi porte sa charge sur l'atome qui est le plus apte à la stabiliser. Dans ce paragraphe, nous allons voir comment la rupture préférentielle des liaisons les plus faibles, couplée à la formation des carbocations les plus stables, font de la spectrométrie de masse un outil remarquable pour déterminer la structure des molécules.

La fragmentation a le plus de chances de se réaliser au niveau d'un centre fortement substitué

Les facilités relatives des dissociations des liaisons peuvent être visualisées dans les spectres de masse des hydrocarbures isomères que sont le pentane, le 2-méthylbutane et le 2,2-diméthylpropane (figures 11.25, 11.26 et 11.27). Dans chaque cas, l'ion moléculaire (m/z = 72) apparaît sous forme d'un pic relativement petit, mais, à part cela, les diagrammes de fragmentation sont très différents pour les trois composés.

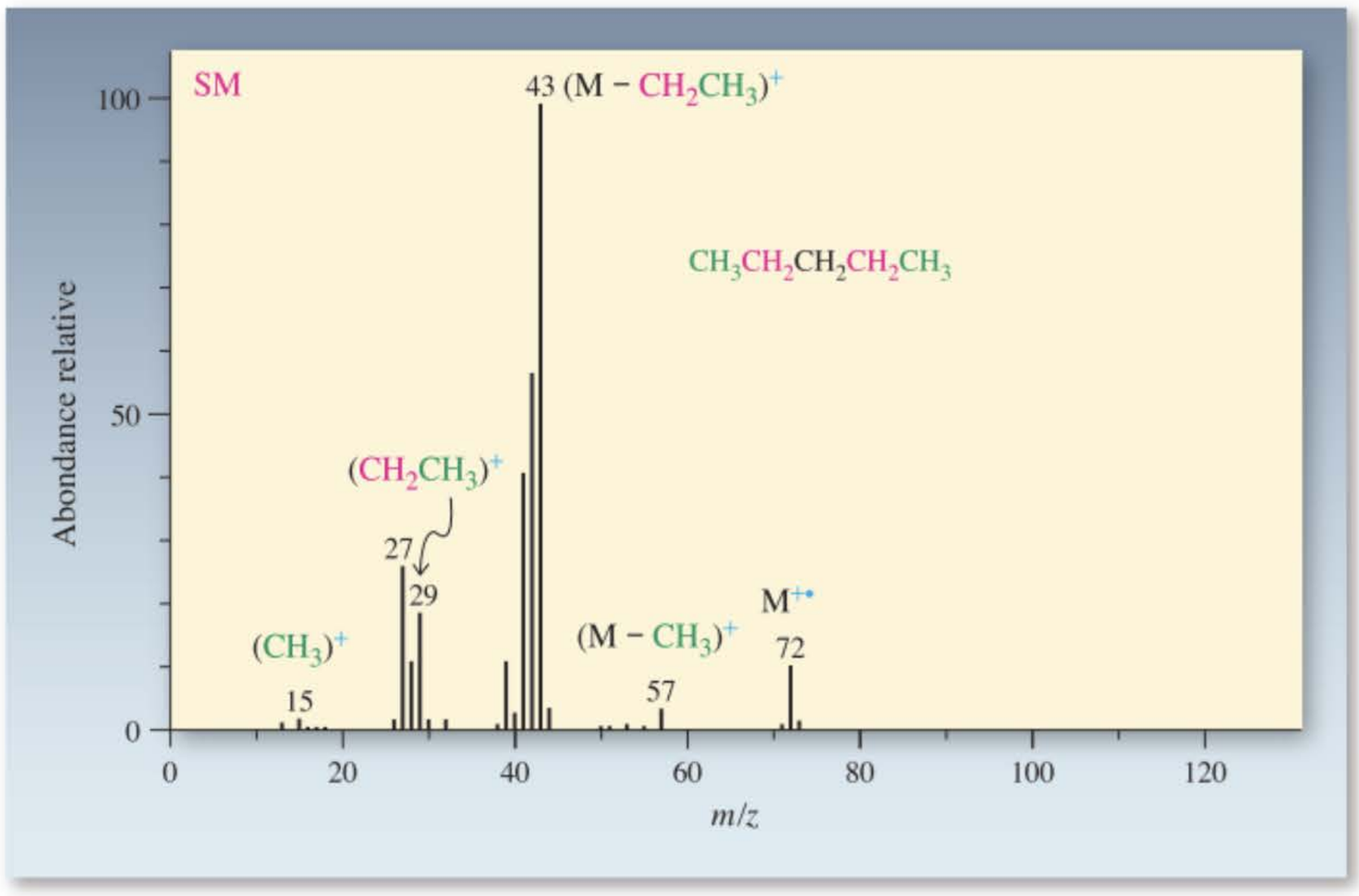


Figure 11-25 Spectre de masse du pentane, montrant que toutes les liaisons C–C de la chaîne ont été rompues.

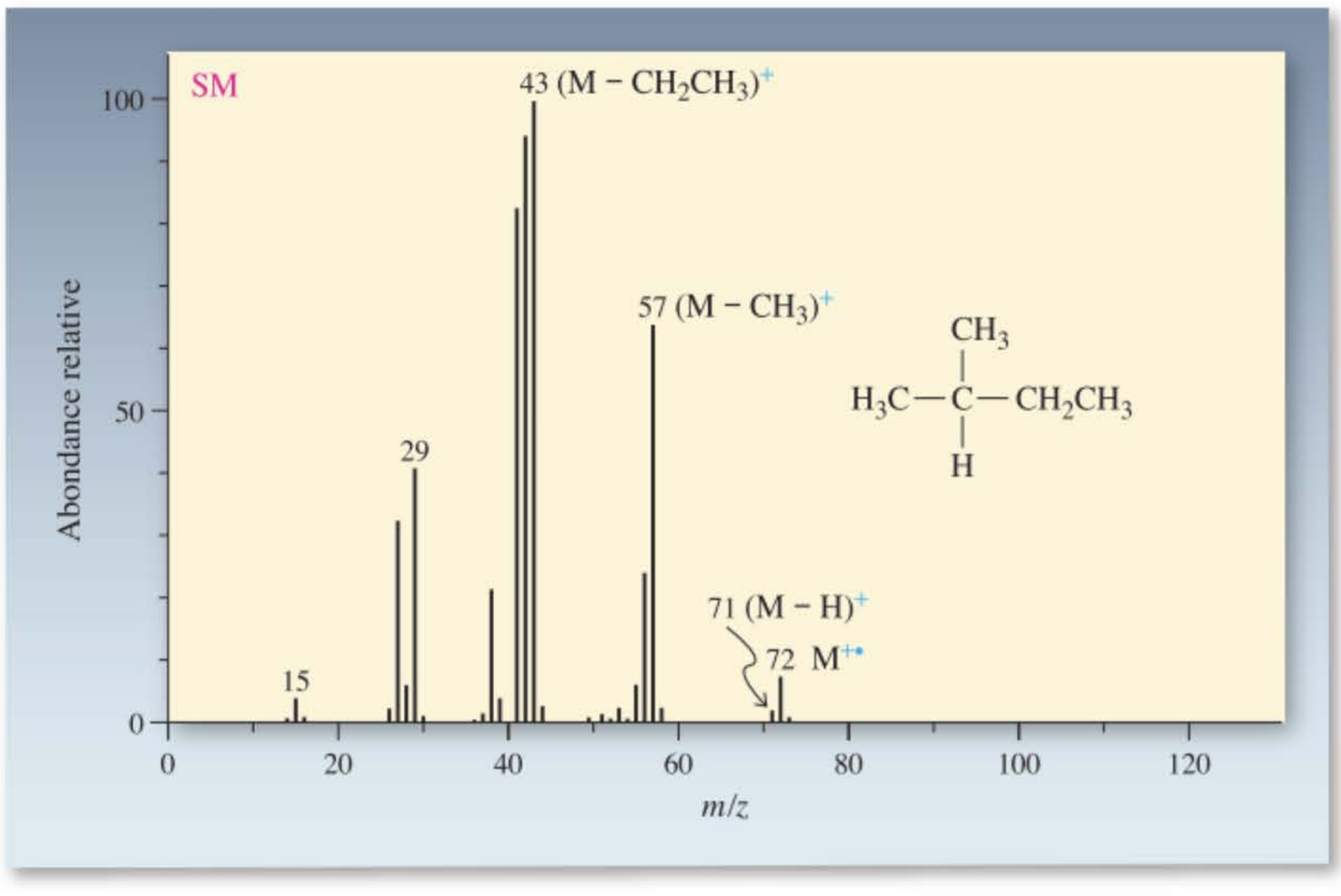


Figure 11-26 Spectre de masse du 2-méthylbutane. Les pics à m/z = 43 et 57 résultent de la fragmentation préférentielle au niveau du C2, ce qui aboutit à des carbocations secondaires.

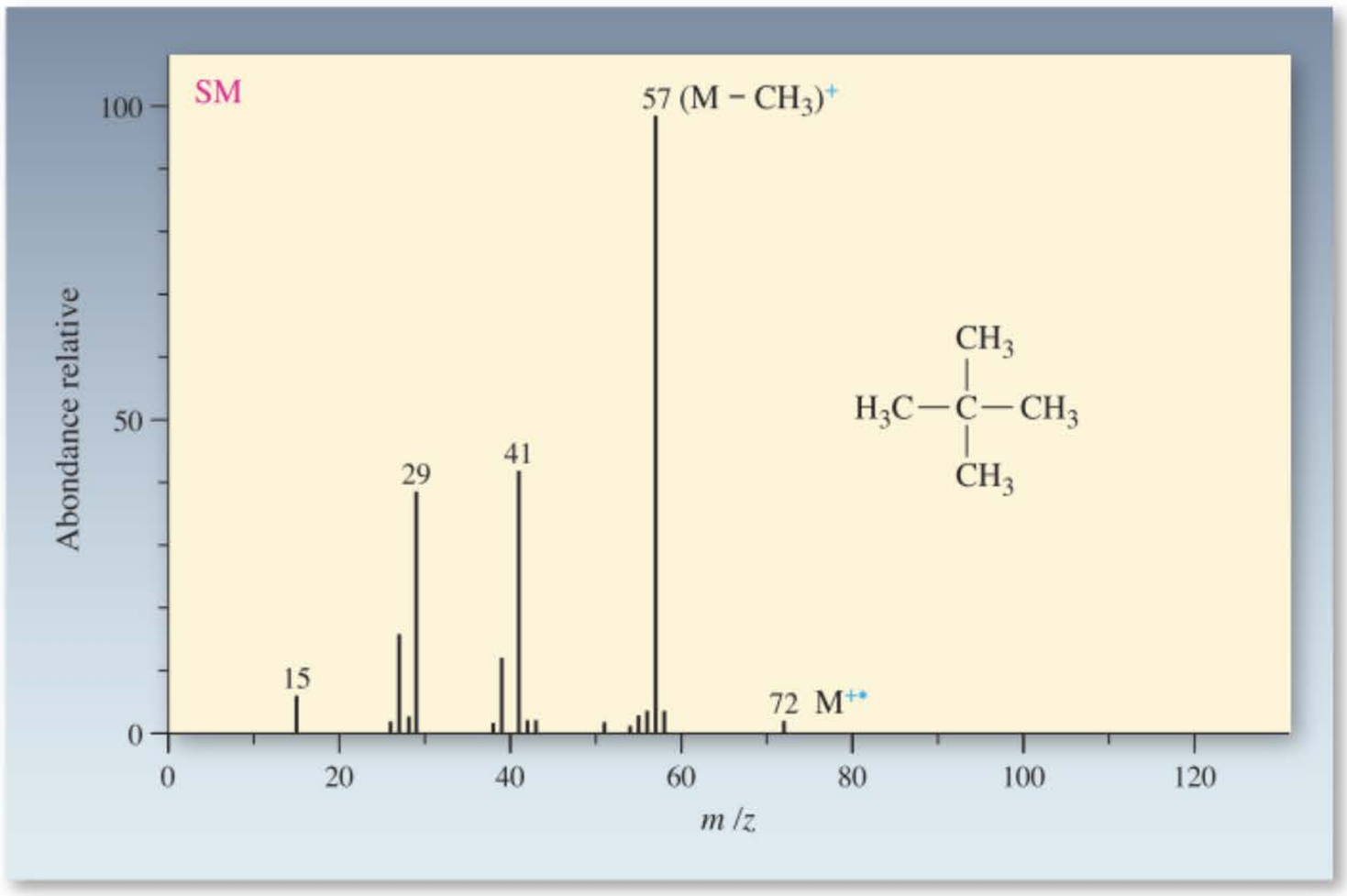
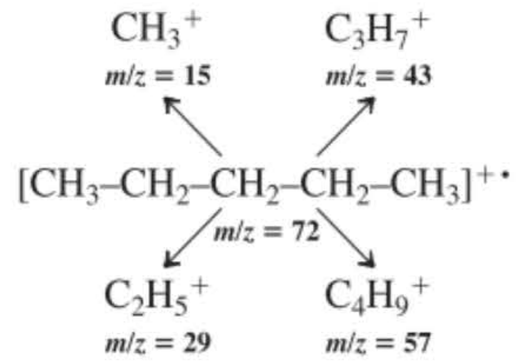


Figure 11-27 Spectre de masse du 2,2-diméthylpropane. On n'y voit qu'un très petit pic relatif à l'ion moléculaire, parce que la fragmentation aboutissant à un cation tertiaire est favorisée.

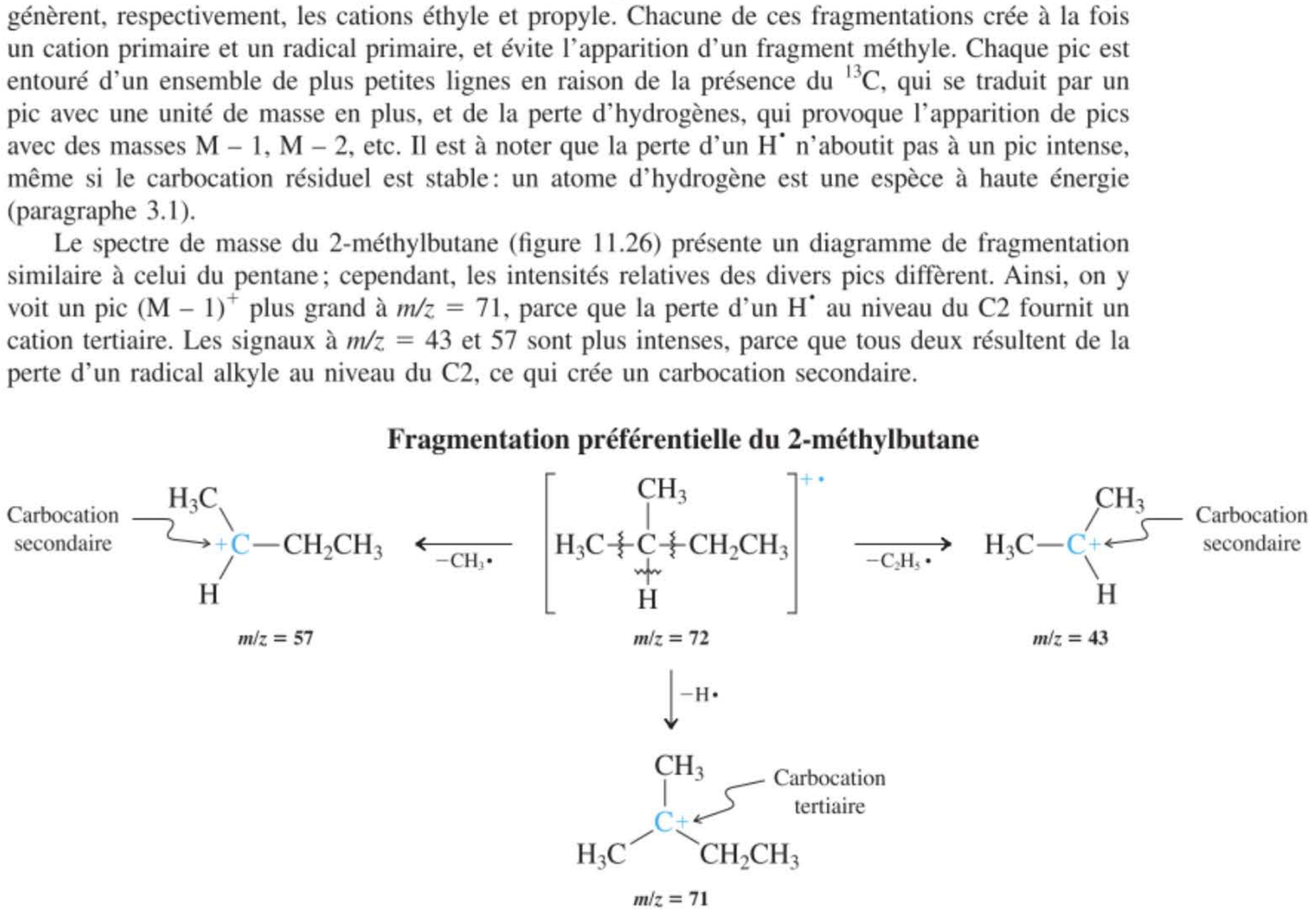
Le pentane se fragmente par rupture de liaisons C–C selon quatre voies possibles, en fournissant chaque fois un carbocation et un radical. Seul le carbocation, étant porteur d'une charge positive, est observable dans le spectre de masse (voir dans la marge) ; le radical, qui est neutre, est « invisible ». Ainsi par exemple, une des possibilités est la rupture de la liaison C1–C2, ce qui fournit un cation méthyle et un radical butyle. Dans le spectre, le pic à $m/z = 15$ pour CH_3^+ est très faible (figure 11.25), ce qui est logique au vu de l'instabilité de ce carbocation (paragraphe 7.5). De même, le pic à $m/z = 57$ est faible, puisqu'il provient d'une fragmentation en un cation butyle et en un radical méthyle. Bien que le cation butyle primaire soit plus stable que CH_3^+, le radical méthyle est une espèce assez énergétique dont l'apparition défavorise cette modalité de fragmentation. Les ruptures les plus favorables des liaisons sont celles qui correspondent aux pics à $m/z = 29$ et 43, c'est-à-dire celles qui génèrent, respectivement, les cations éthyle et propyle. Chacune de ces fragmentations crée à la fois un cation primaire et un radical primaire, et évite l'apparition d'un fragment méthyle. Chaque pic est entouré d'un ensemble de plus petites lignes en raison de la présence du ^{13}C, qui se traduit par un pic avec une unité de masse en plus, et de la perte d'hydrogènes, qui provoque l'apparition de pics avec des masses M – 1, M – 2, etc. Il est à noter que la perte d'un $H^\bullet$ n'aboutit pas à un pic intense, même si le carbocation résiduel est stable : un atome d'hydrogène est une espèce à haute énergie (paragraphe 3.1).

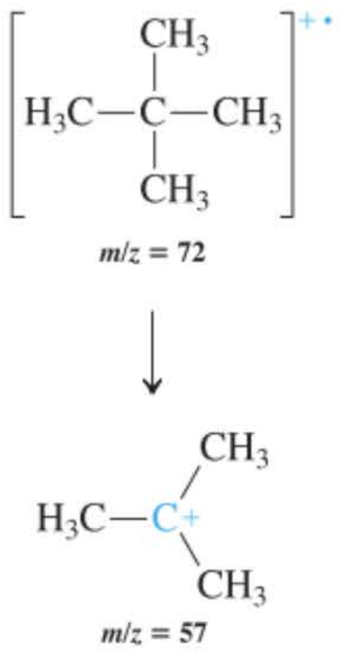
Le spectre de masse du 2-méthylbutane (figure 11.26) présente un diagramme de fragmentation similaire à celui du pentane ; cependant, les intensités relatives des divers pics diffèrent. Ainsi, on y voit un pic $(M - 1)^+$ plus grand à $m/z = 71$, parce que la perte d'un $H^\bullet$ au niveau du C2 fournit un cation tertiaire. Les signaux à $m/z = 43$ et 57 sont plus intenses, parce que tous deux résultent de la perte d'un radical alkyle au niveau du C2, ce qui crée un carbocation secondaire.

Ions résultant de la fragmentation du pentane



Fragmentation préférentielle du 2-méthylbutane

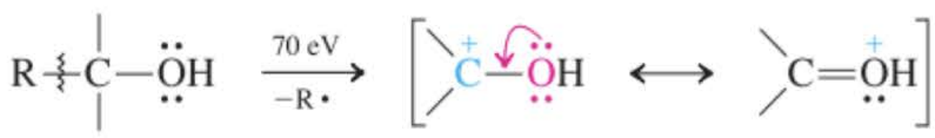




La fragmentation privilégiée au niveau d'un centre fortement substitué se remarque encore plus dans le spectre de masse du 2,2-diméthylpropane (figure 11.27). Ici, la perte d'un radical méthyle à partir de l'ion moléculaire produit le cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) qui est le pic de base à $m/z = 57$. Cette fragmentation est tellement aisée que l'ion moléculaire est à peine visible. Le spectre révèle également des pics à $m/z = 41$ et 29 qui résultent de réorganisations structurales complexes, dont des réarrangements de carbocations dont il a été question au paragraphe 9.3.

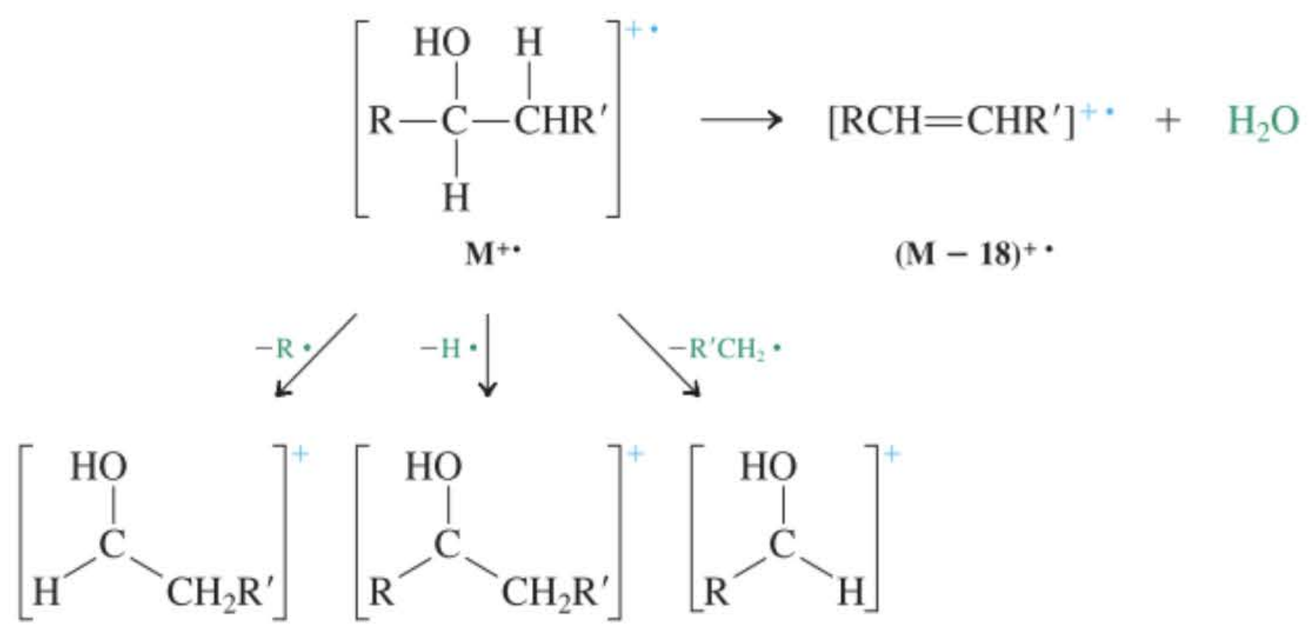
Les fragmentations permettent également d'identifier les groupes fonctionnels

On observe également une fragmentation particulièrement facile des liaisons relativement faibles dans les spectres de masse des halogénoalcanes. L'ion de fragmentation $(M - X)^+$ est très souvent le pic de base dans ces spectres. Un phénomène semblable est observé dans les spectres de masse des alcools qui donnent lieu, à la suite de la perte d'eau, à un pic $(M–H_2O)^{+\bullet}$ intense, situé 18 unités de masse en dessous de l'ion parental (figure 11.28). Les liaisons adjacentes au groupe C–OH sont également assez enclines à se rompre, selon un processus appelé **scission** α, de manière à engendrer des hydroxycarbocations stabilisés par résonance, comme on le montre ci-dessous.



Le pic intense à $m/z = 31$ dans le spectre de masse du butan-1-ol est dû au cation hydroxyméthyle, $^+CH_2OH$, lequel résulte d'une scission α.

Fragmentation des alcools par déshydratation et scission α



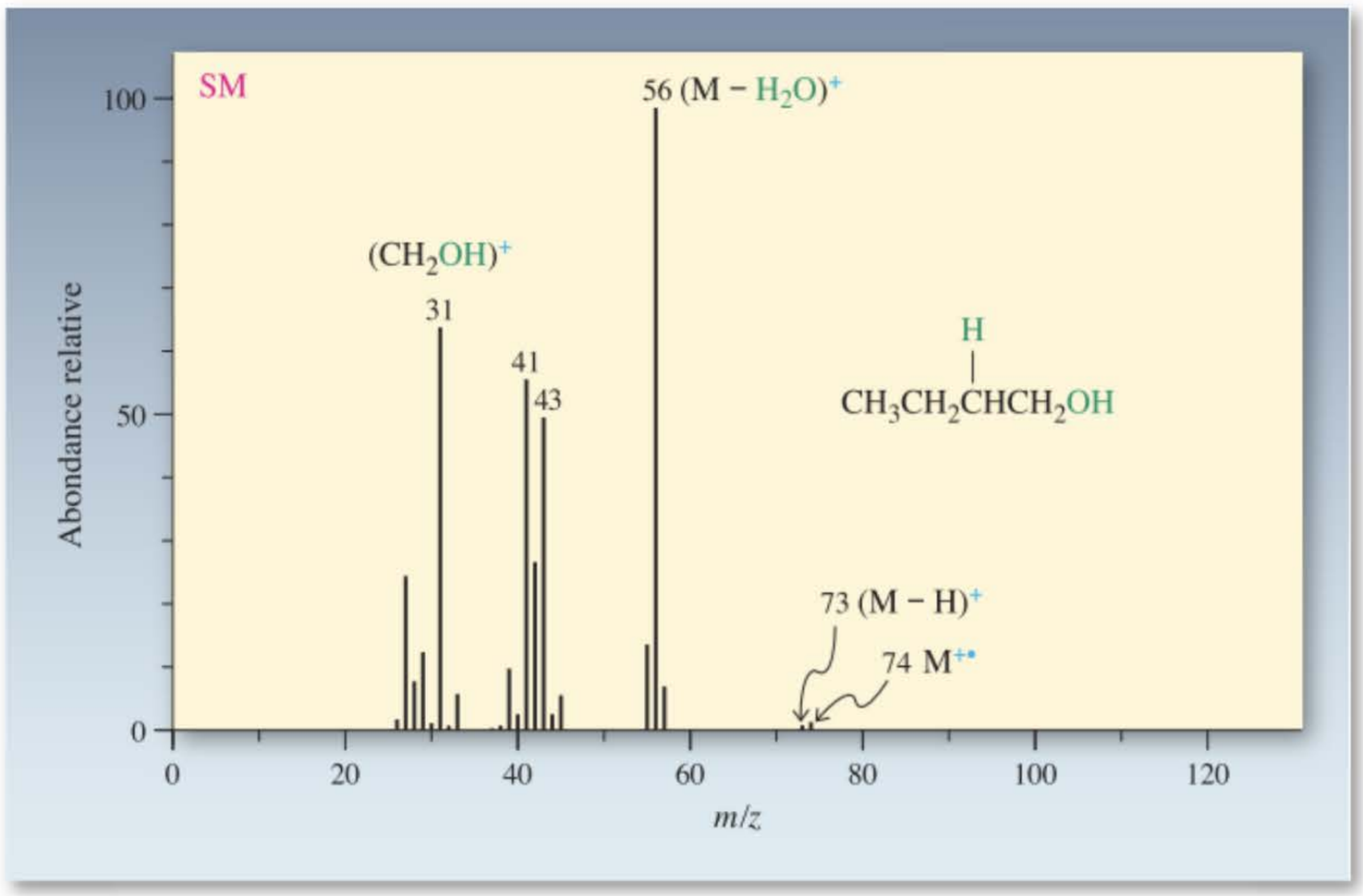


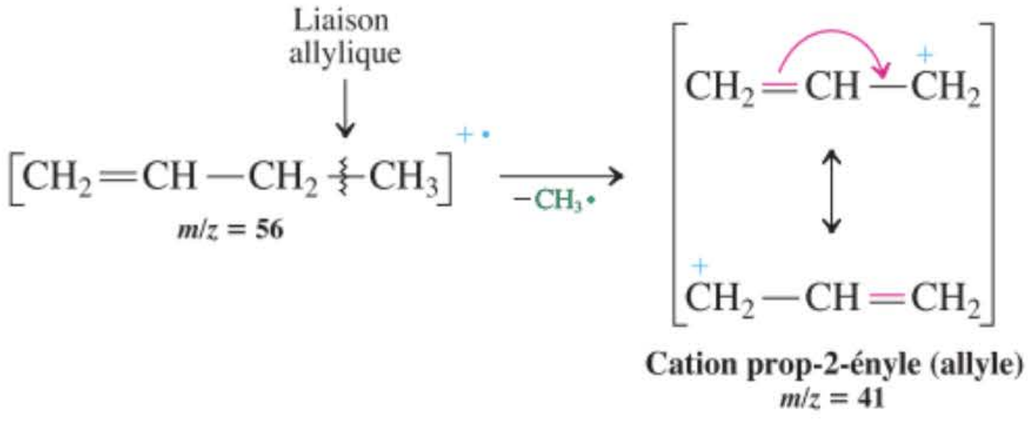
Figure 11-28 Spectre de masse du butan-1-ol. L'ion parental, à $m/z = 74$, donne lieu à un petit pic à cause de la perte aisée d'eau aboutissant à l'ion à $m/z = 56$. Comme autres fragments, dus à une scission α, on retrouve l'ion propyle ($m/z = 43$), l'ion prop-2-ényle (allyle) ($m/z = 41$) et l'ion hydroxyméthyle ($m/z = 31$).

Exercice 11-22

Essayer de prédire l'aspect du spectre de masse du 3-méthylheptan-3-ol.

Les alcènes se fragmentent de manière à fournir des cations stabilisés par résonance

Les motifs de fragmentation des alcènes reflètent également la tendance d'assister à une cassure des liaisons les plus faibles et à la formation des espèces cationiques les plus stables. La liaison simple qui unit les deux atomes de carbone situés à côté des carbones alcéniques – ce qu'on appelle une *liaison allylique* – est assez aisément rompue parce qu'il en résulte un carbocation stabilisé par résonance. Ainsi, par exemple, les spectres de masse des alcènes terminaux à chaîne non ramifiée, comme celui du but-1-ène, révèlent la formation d'un cation prop-2-ényle (allyle), à $m/z = 41$, qui est le pic de base dans ces spectres (figure 11.29A).



Les alcènes ramifiés ou internes se fragmentent de manière similaire au niveau des liaisons allyliques. La figure 11.29B montre le spectre de masse de l'hex-2-ène, dans lequel le pic de base à $m/z = 55$ correspond à la formation du cation but-2-ényle, lequel est stabilisé par résonance.

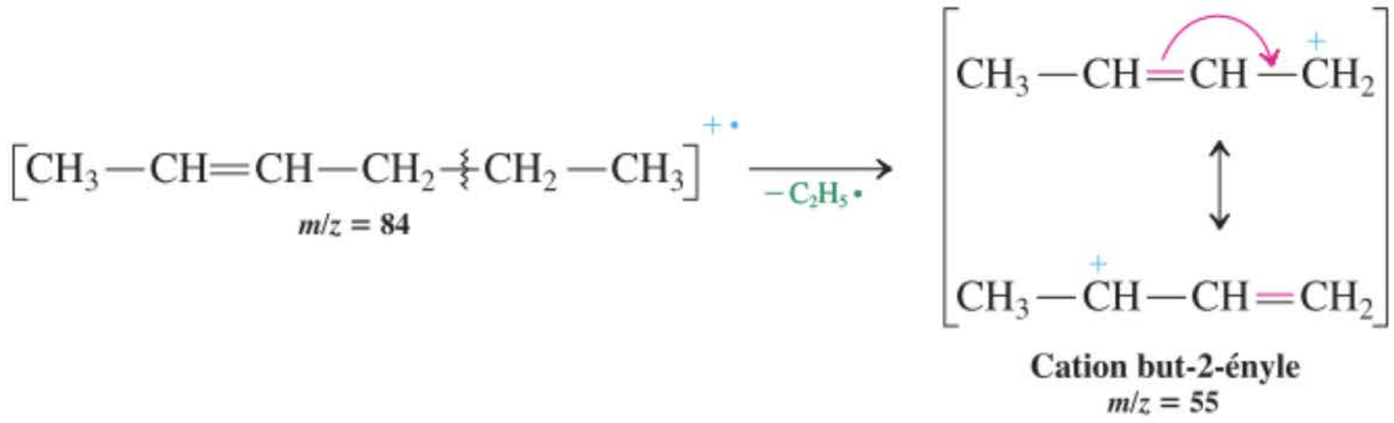
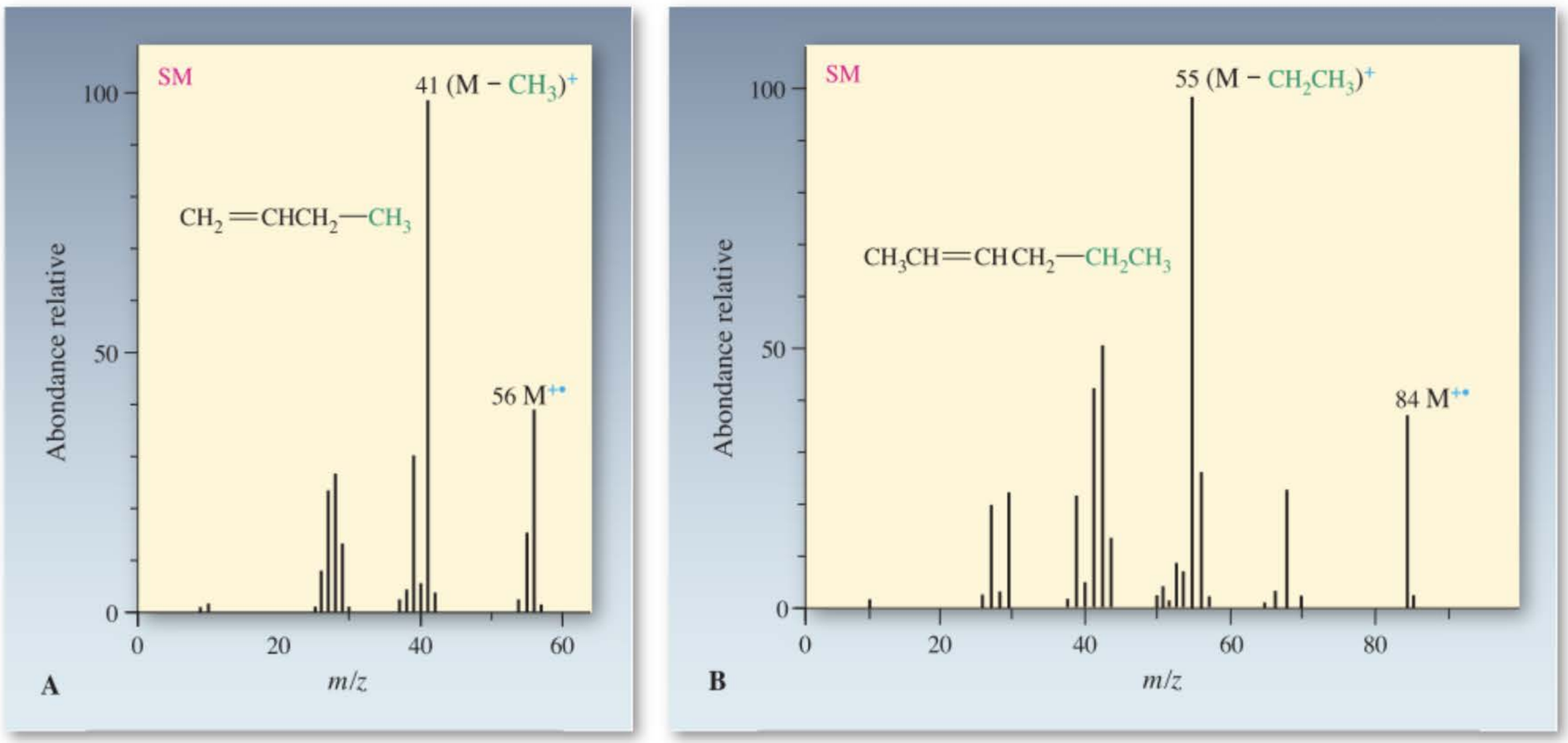


Figure 11-29 Spectres de masse (A) du but-1-ène, laissant entrevoir un pic à $m/z = 41$ issu d'une fragmentation fournissant le cation prop-2-ényle (allyle) stabiblisé par résonance ; (B) de l'hex-2-ène, montrant un clivage similaire entre C4 et C5, ce qui crée le cation but-2-ényle, avec $m/z = 55$.



Exercice 11-23

Le spectre de masse de 4-méthylhex-2-ène montre des pics à m/z = 69, 83 et 98. Expliquer l'origine de chacun de ceux-ci.

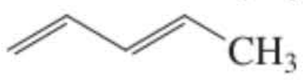
En résumé, l'interprétation des diagrammes de fragmentation permet d'élucider la structure des molécules. Ainsi, par exemple, les cations radicalaires des alcanes se scindent de manière à former les fragments positifs les plus stables, les halogénoalcanes se fragmentent en rompant la liaison carbone–halogène, les alcools se déshydratent très aisément et réalisent des scissions α, tandis que les alcènes subissent une cassure de la liaison allylique de manière à former un carbocation stabilisé par résonance.

11-11 Le degré d'insaturation : un autre paramètre permettant d'identifier la structure d'une molécule

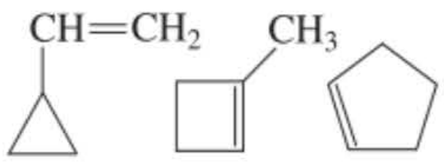
La spectroscopie de RMN, IR, ainsi que la spectrométrie de masse, constituent un outil de choix pour déterminer la structure d'un composé inconnu. Quoi qu'il en soit, il existe, dissimulé dans la formule moléculaire de chaque composé, un élément supplémentaire d'information qui peut rendre la tâche plus aisée. Ce nouveau paramètre est le **degré d'insaturation** qui est défini comme étant la *somme des nombres de cycles et de liaisons* π présents dans la molécule. Le tableau 11.6 illustre la relation qui existe entre la formule moléculaire, la structure et le degré d'insaturation de divers hydrocarbures.

Comme on le voit dans le tableau 11.6, chaque augmentation d'une unité dans le degré d'insaturation correspond à une diminution de *deux* hydrogènes dans la formule moléculaire. C'est pourquoi, en se référant à la formule générale des alcanes acycliques (saturés ; degré d'insaturation = 0), C_nH_{2n+2} (paragraphe 2.4), il est possible de déterminer le degré d'insaturation de n'importe quel hydrocarbure en comparant tout simplement le nombre réel d'hydrogènes qu'il possède au nombre requis pour que ladite molécule soit saturée. Ce nombre correspond, pour rappel, à $2n + 2$, où n représente le nombre d'atomes de carbone. Ainsi, par exemple, quel est le degré d'insaturation d'un hydrocarbure de formule C_5H_8 ? Un composé *saturé* avec cinq carbones répond à la formule C_5H_{12} (C_nH_{2n+2}, où $n = 5$). Comme il manque à C_5H_8 quatre hydrogènes pour être saturé, le degré d'insaturation vaut 4/2 = 2. Toutes les molécules correspondant à cette formule contiennent une combinaison de cycles et de liaisons π dont la somme égale 2.

Exemples d'hydrocarbures de formule C_5H_8



(Deux liaison π)

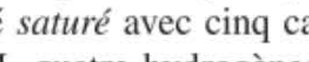
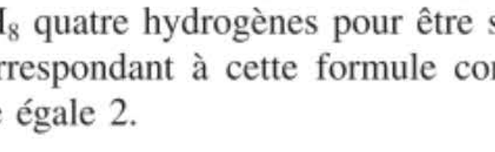
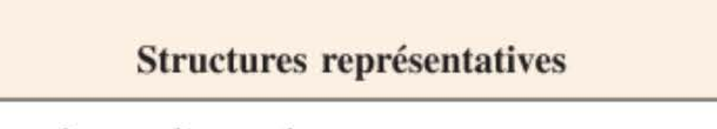


(Une liaison π + un cycle)



(Deux cycles)

Tableau 11-6 Le degré d'insaturation : une clef pour élucider les structures

Formule	Structures représentatives	Degré d'insaturation
C_6H_{14}		0
C_6H_{12}	 (une liaison π) ; (un cycle)	1
C_6H_{10}	(deux liaisons π) ; (une liaison π + un cycle) ; (deux cycles)	2
C_6H_8	 (trois liaisons π) ; (deux liaisons π + un cycle) ; (une liaison π + deux cycles)	3

La présence d'hétéroatomes peut fausser le calcul. Comparons à cet effet les formules moléculaires de quelques composés saturés : l'éthane, C_2H_6, et l'éthanol, C_2H_6O, possèdent le même nombre d'atomes d'hydrogène ; le chloroéthane, C_2H_5Cl, en possède un de moins tandis que l'éthanamine, C_2H_7N, un de plus. Le nombre d'atomes d'hydrogène correspondant à la saturation est diminué en présence d'un halogène, augmenté en présence d'azote mais non modifié par la présence d'oxygène. On peut généraliser comme suit le procédé de détermination du degré d'insaturation d'une formule moléculaire :

Étape 1. Déterminer le nombre d'atomes d'hydrogènes nécessaires pour que la molécule soit saturée, H_{sat}, à partir du nombre de carbones (n_C), d'halogènes (n_X) et d'azotes (n_N) qui sont présents dans la formule moléculaire.

$$H_{sat} = 2n_C + 2 - n_X + n_N \qquad \text{(On ne tient aucun compte de l'oxygène ni du soufre)}$$

Étape 2. Déterminer le degré d'insaturation en comparant H_{sat} au nombre réel d'hydrogènes présents dans la formule moléculaire, $H_{réel}$.

$$\text{Degré d'insaturation} = (H_{sat} - H_{réel})/2$$

Ou encore, on peut combiner ces deux étapes en une seule formule :

$$\text{Degré d'insaturation} = \frac{2n_C + 2 + n_N - n_H - n_X}{2}$$

Exercice 11-24

Calculer le degré d'insaturation qui correspond à chacune des formules moléculaires suivantes. **(a)** C_5H_{10} ; **(b)** $C_9H_{12}O$; **(c)** C_8H_7ClO ; **(d)** $C_8H_{15}N$; **(e)** $C_4H_8Br_2$.

Exercice 11-25

Mise en pratique des concepts : degré d'insaturation et détermination d'une structure

On présente ci-après les données spectroscopiques relatives à trois composés répondant à la formule moléculaire C_5H_8 ; m signifie un multiplet complexe. Attribuer la structure qui convient à chacun de ceux-ci. (**Indication :** l'un est acyclique ; les deux autres contiennent chacun un cycle.) **(a)** IR : 910, 1000, 1650, 3100 cm^{-1} ; RMN du ^1H : δ = 2,79 ppm (t, J = 8 Hz), 4,8-6,2 ppm (m), rapport des intensités des signaux (intégration) = 1 : 3. **(b)** IR : 900, 995, 1650, 3050 cm^{-1} ; RMN du ^1H : δ = 0,5-1,5 ppm (m), 4,8-6,0 ppm (m), rapport des intensités des signaux (intégration) = 5 : 3. **(c)** IR : 1611, 3065 cm^{-1} ; RMN du ^1H : δ = 1,5-2,5 ppm (m), 5,7 ppm (m), rapport des intensités des signaux (intégration) = 3 : 1. Existe-t-il plus d'une possibilité ?

Stratégie

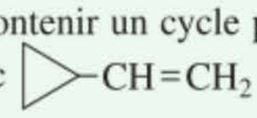
Trouvez le degré d'insaturation en vue de poser des limites aux nombres de liaisons π et de cycles. Faire appel aux données IR pour déterminer la présence ou l'absence de liaisons π. Puis se baser sur les données RMN pour aboutir à une possibilité de structure raisonnable.

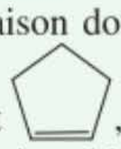
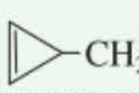
Solution

• La formule moléculaire C_5H_8 correspond à un degré d'insaturation égal à 2. De ce fait, toutes les molécules en C_5H_8 devront contenir une combinaison de liaisons π et de cycles donnant, pour total, 2. Examinons tour à tour les trois ensembles de données :

(a) Quatre bandes sont mentionnées pour le spectre IR. Celles à 1650 et 3100 cm^{-1} correspondent de toute évidence à des mouvements d'élongation C=C (alcène) et C–H (alcénylique). Les bandes à 910 et 1000 cm^{-1} suggèrent fortement la présence d'un groupe $–CH=CH_2$ terminal (paragraphe 11.8). Le spectre de RMN laisse entrevoir deux signaux dans un rapport d'intensité 1 : 3. Comme la molécule contient au total huit hydrogènes, cette information signifie qu'il doit y avoir deux groupes d'hydrogènes, un contenant deux et l'autre six hydrogènes. Le signal propre à deux hydrogènes, à savoir le triplet à δ = 2,79, semble dû à une entité $–CH_2–$, couplée à deux hydrogènes voisins sur des atomes de carbones à proximité immédiate. Le signal des six hydrogènes se situe dans la fourchette 4,8-6,2 ppm, ce qui est typique d'hydrogènes alcényliques et qui évoque donc la présence de deux groupes $–CH=CH_2$. En combinant ces fragments, on obtient la structure $CH_2=CH–CH_2–CH=CH_2$.

(b) Les données IR sont pratiquement identiques à celles en (a), ce qui implique la présence d'une entité $–CH=CH_2$. Le spectre de RMN fait état d'un signal propre à cinq hydrogènes à champ fort et d'un signal intégrant pour trois hydrogènes dans la région alcénylique. Le signal des trois

hydrogènes est compatible avec un $-CH=CH_2$, ce qui nous laisse un fragment C_3H_5 avec des signaux RMN dans la région propre aux alcanes. La molécule doit dès lors contenir un cycle pour justifier le deuxième degré d'insaturation. La seule réponse possible est donc 

(c) Les données IR se limitent à des bandes pour C=C et C–H (alcényle), sans autres informations quant aux absorptions en dessous de 1000 cm^{-1}. On se penche à nouveau davantage sur le spectre de RMN, lequel laisse entrevoir deux signaux, celui à champ fort étant trois fois plus intense que celui à champ faible. La molécule doit contenir six hydrogènes alkyliques et deux hydrogènes alcényliques. Il n'est pas possible de construire une molécule répondant à la formule correcte et qui contiendrait plus d'une liaison double, de sorte qu'un cycle doit nécessairement être présent. L'option la plus évidente serait  , avec  en guise de deuxième possibilité. Cette dernière formule est moins vraisemblable car son spectre de RMN devrait contenir un triplet net pour le groupe $-CH_3$, ce qui n'est pas mentionné dans les données.

Exercice 11-26

Essayez par vous-même

Proposez une structure pour un autre composé répondant à la formule moléculaire C_5H_8. Son spectre IR, cependant, ne présente pas une seule absorption dans la région comprise entre 1600 et 2500 cm^{-1}.

En résumé, le degré d'insaturation est égal à la somme des nombres de cycles et de liaisons π dans une molécule. Le calcul de ce paramètre permet d'élucider plus facilement les structures à partir des données spectroscopiques.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Dans ce chapitre, nous avons examiné trois autres méthodes auxquelles font appel les chimistes organiciens pour déterminer la structure d'une molécule : le calcul, à partir d'une formule moléculaire, du degré d'insaturation, la spectroscopie infrarouge (IR), ainsi que la spectrométrie de masse (SM). La spectrométrie de masse est la principale méthode permettant de trouver la formule moléculaire d'un composé. Le degré d'insaturation nous indique quel est le nombre total de cycles et de liaisons π d'une molécule. Les spectres IR aident à identifier la présence de liaisons caractéristiques propres à de nombreux groupes fonctionnels. Combinées aux spectres de RMN, ce genre d'informations suffit habituellement pour élucider la structure d'une molécule. Dans des chapitres ultérieurs, nous aborderons encore deux autres techniques : la spectroscopie ultraviolette (UV), qui fournit des renseignements au sujet des liaisons multiples (π).

Nous avons également examiné les alcènes, une classe de composés caractérisés par la présence d'une double liaison carbone-carbone. Dans les chapitres 7 et 9, nous avions appris que les alcènes peuvent être synthétisés à partir des halogénoalcanes ou des alcools, à la suite de réactions d'élimination. Dans ce chapitre-ci, nous avons réexaminé ces réactions de manière plus approfondie. Nous avons vu que la structure de la base conditionne le type de produit qui émergera des réactions E2 des halogénoalcanes. De même, c'est la structure de l'alcool soumis à une déshydratation acido-catalysée qui détermine le mécanisme impliqué et la facilité de la réaction. Dans le chapitre suivant, nous aborderons les réactions des alcènes, afin de comprendre comment leur structure insaturée conditionne leur comportement chimique et en quels produits il est possible de les convertir.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

11.27. Les vitesses relatives, lors de réactions E2, du bromoéthane, du 2-bromopropane et du 2-bromo-2-méthylpropane avec de l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol à 25°C (à des concentrations identiques en substrat et base), sont les suivantes :

CH_3CH_2Br, 1 ; $CH_3CHBrCH_3$, 5 ; $(CH_3)_3CBr$, 40

Expliquez ces résultats de manière qualitative.

SOLUTION

Toute réaction E2 est un processus se déroulant en une seule étape. De ce fait, sa vitesse dépend exclusivement de l'énergie d'activation de cette étape, qui, à son tour, est tributaire de l'énergie de l'état de transition E2 (paragraphe 11.6). De surcroît, si une quelconque autre réaction vient concurrencer le processus E2, la vitesse observée de l'élimination sera diminuée au prorata des molécules de substrat qui auront préféré

réagir selon la voie parasite. Ainsi, par exemple, on se rappellera que le bromoéthane, qui est un halogénure primaire, réagit surtout avec l'éthoxyde, qui est un nucléophile basique non encombré, selon un mécanisme S_N2 (paragraphe 7.9). Si on compare à ceci le cas du 2-bromopropane, qui est un substrat secondaire, on constate deux choses : (1) l'encombrement stérique plus marqué dans le 2-bromopropane interfère avec la substitution, ce qui réduit la compétition selon le mécanisme S_N2 et (2) l'état de transition E2, qui ressemble à l'éthène dans le cas du bromoéthane, chute dans l'échelle d'énergie avec le 2-bromopropane puisque cette fois il ressemble au propène qui est un alcène plus stable. Ces deux arguments peuvent être extrapolés au cas du 2-bromo-2-méthylpropane, qui est un halogénure tertiaire, puisque (1) le mécanisme S_N2 est gravement entravé du point de vue stérique et (2) l'état de transition E2 ressemble maintenant au 2-méthylpropène, qui est un alcène encore plus stable. Bien qu'ici des processus unimoléculaires soient envisageables, en présence de concentrations modérées ou élevées en base forte le substrat tertiaire réagit préférentiellement selon la voie E2.

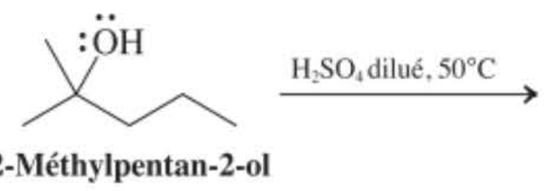
11.28. La déshydratation, par catalyse acide, du 2-méthylpentan-2-ol (H_2SO_4 dilué, 50 °C) fournit deux produits, dont l'un est majoritaire. L'analyse élémentaire révèle que tous deux ne contiennent que du carbone et de l'hydrogène dans un rapport 1 : 2 et la SM à haute résolution fournit une masse égale à 84,0940 pour les ions moléculaires de ces deux composés. Les données spectroscopiques relatives à ces composés sont les suivantes :

1. Produit majoritaire : IR : 1660 et 3080 cm^{-1} ; RMN du ^1H : δ = 0,91 ppm (t, J = 7Hz, 3 H), 1,60 ppm (s, 3H), 1,70 ppm (s, 3 H), 1,98 ppm (quin, J = 7Hz, 2 H) et 5,08 ppm (t, J = 7Hz, 1 H).
2. Produit minoritaire : IR : 1640 et 3090 cm^{-1} ; RMN du ^1H : δ = 0,92 ppm (t, J = 7Hz, 3 H), 1,40 ppm (sex, J = 7Hz, 2 H), 1,74 ppm (s, 3 H), 2,02 ppm (t, J = 7Hz, 2 H) et 4,78 ppm (s, 2 H).

Déduire les structures de ces deux produits, proposer des mécanismes justifiant leur formation et examiner pourquoi le produit majoritaire se forme de manière prépondérante.

SOLUTION

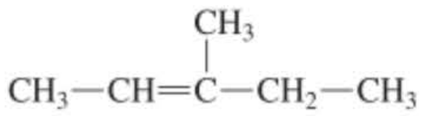
On commence par écrire la structure de la molécule mise en jeu (nomenclature des alcools, paragraphe 8.1) et on examine ce que l'on sait au sujet d'une telle réaction :



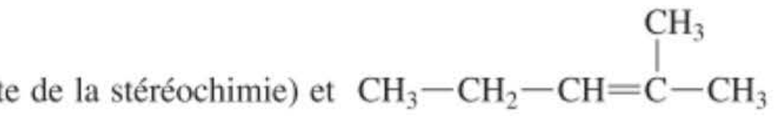
2-Méthylpentan-2-ol

Il s'agit ici d'une réaction acido-catalysée, impliquant un alcool tertiaire (paragraphe 11.7). Même si on en sait suffisamment à ce sujet pour imaginer ce qui pourrait se passer, tentons tout d'abord d'interpréter les spectres, de manière à vérifier si la réponse est compatible avec nos prévisions.

Les deux composés ont la même formule moléculaire de sorte que ce sont des isomères. L'analyse élémentaire fournit la formule brute CH_2. La masse exacte de CH_2 est 12,000 + 2(1,00783) = 14,01566. Or, les données de la SM indiquent que la formule moléculaire est $6(CH_2) = C_6H_{12}$, parce que 84,0940/14,01566 = 6. En ce qui concerne le produit majoritaire, les pics à 1660 et 3080 cm^{-1} dans le spectre IR se situent dans les fourchettes propres aux fréquences d'élongation des liaisons C=C et C–H des alcènes (1620-1680 et 3050-3150 cm^{-1}, tableau 11.3). Armés de cette information, on examine le spectre de RMN en se focalisant sur les signaux situés dans la région caractéristique des hydrogènes alcényliques, δ = 4,6-5,7 ppm (tableau 10.2 et paragraphe 11.4). De fait, on en trouve un à δ = 5,08 ppm. L'information qui apparaît juste après la position du déplacement chimique (t, J = 7Hz, 1H) nous indique que le signal est fragmenté en un triplet avec une constante de couplage de 7Hz et que son intensité intégrée relative correspond à un hydrogène. Le reste du spectre laisse entrevoir trois signaux intégrant chacun pour 3 H ; il est assez souvent raisonnable de supposer que les signaux simples avec des intensités de 3 entre δ = 0 et 4 ppm traduisent la présence de groupes méthyle, tant qu'une autre information ne vient pas contredire cette hypothèse. Deux parmi ces groupes méthyle sont des singulets, le troisième apparaissant sous forme de triplet. Enfin, un signal intégrant pour 2 H à δ = 1,98 ppm est fragmenté en cinq lignes. En supposant que c'est un groupe CH_2 qui est à l'origine de ce dernier signal, nous nous trouvons en présence des fragments suivants à assembler en une structure moléculaire : CH=C, 3 CH_3 et CH_2. La somme des atomes contenus dans ces fragments est C_6H_{12}, ce qui correspond à la formule moléculaire du produit, indiquant par là que nous sommes sur la bonne piste. Il n'y a qu'un nombre limité de manières de connecter ces fragments en une structure plausible :



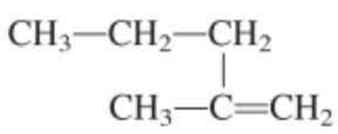
(en ne tenant pas compte de la stéréochimie) et



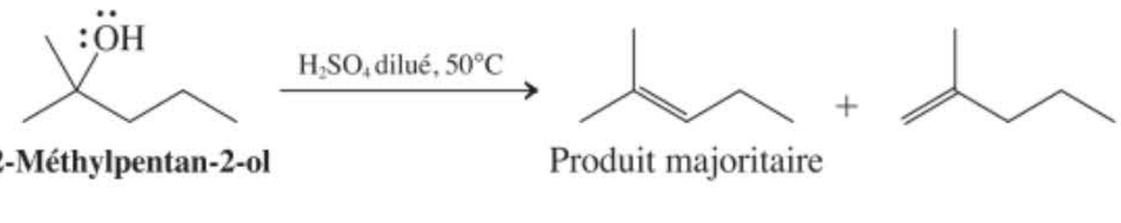
On peut, soit raisonner en termes de mécanisme pour déterminer quelle est la bonne structure, soit se tourner à nouveau vers la spectroscopie. À l'aide des motifs de fragmentation du spectre de RMN, la décision est vite prise : d'après la règle N + 1 (paragraphe 10.7), on sait que, dans les conditions idéales, un signal de RMN sera fragmenté par N hydrogènes voisins en N + 1 lignes. Dans la première structure, l'hydrogène alcénylique a pour voisin un groupe CH_3 et devrait, dès lors, apparaître sous forme de 3+1 = 4 lignes, c'est-à-dire un quadruplet. Le spectre réel montre ce signal en tant que triplet. Qui plus est,

cette structure contient trois méthyle mais ceux-ci ont, respectivement, 0, 1 et 2 hydrogènes voisins, ce qui fait qu'ils devraient apparaître sous forme d'un singulet, d'un doublet et d'un triplet, chose que le spectre réel ne laisse à nouveau pas entrevoir. Par contre, ça colle pour la deuxième structure : l'hydrogène alcénylique a deux voisins, ce qui corrobore la fragmentation observée de type triplet et deux parmi les trois groupes CH_3 sont situés sur carbone alcénylique et n'ont pas d'hydrogène voisin, ce qui fait qu'ils apparaissent sous forme de singulets. En réfléchissant du point de vue purement chimique, on se rend compte que cette structure correcte a la même connectivité carbonée que celle du substrat mis en oeuvre, tandis que l'autre structure aurait nécessité, si elle s'était formée, un réarrangement.

En se penchant à présent sur le produit minoritaire, on suit la même démarche : à nouveau, le spectre IR montre une élongation C=C d'un alcène (à 1640 cm^{-1}) et une élongation C—H alcénylique à 3090 cm^{-1}. Le spectre de RMN contient un singulet à $\delta = 4{,}78$, intégrant pour 2 H : deux hydrogènes alcényliques. Il laisse également entrevoir deux signaux propres à des méthyles, de même que deux autres encore intégrant chacun pour 2 H. On a, dès lors, 2 CH_3, 2 CH_2 et 2 H alcényliques, ce qui donne à nouveau comme somme, C_6H_{12} (en comptant les deux carbones alcényliques). S'il est bien vrai que de nombreuses combinaisons sont concevables à ce stade, l'information apportée par les motifs de fragmentation en RMN nous permet de trouver rapidement la réponse. L'un des groupes CH_3 est un singulet, ce qui implique qu'il doit être attaché à un carbone dépourvu d'hydrogène. Si on se réfère aux fragments disponibles, ce dernier carbone ne peut être qu'un carbone alcénylique. On a donc l'entité $CH_3—\mathbf{C}=C$, dans laquelle le carbone en gras ne porte *pas* d'hydrogène. C'est, pourquoi, à la suite du processus d'élimination, les hydrogènes alcényliques doivent tous deux être attachés à *l'autre* carbone alcénylique : $CH_3–\underset{|}{C}=\mathbf{CH_2}$. Les fragments restants ne peuvent être attachés à cette entité que d'une seule façon, ce qui aboutit à la structure finale :

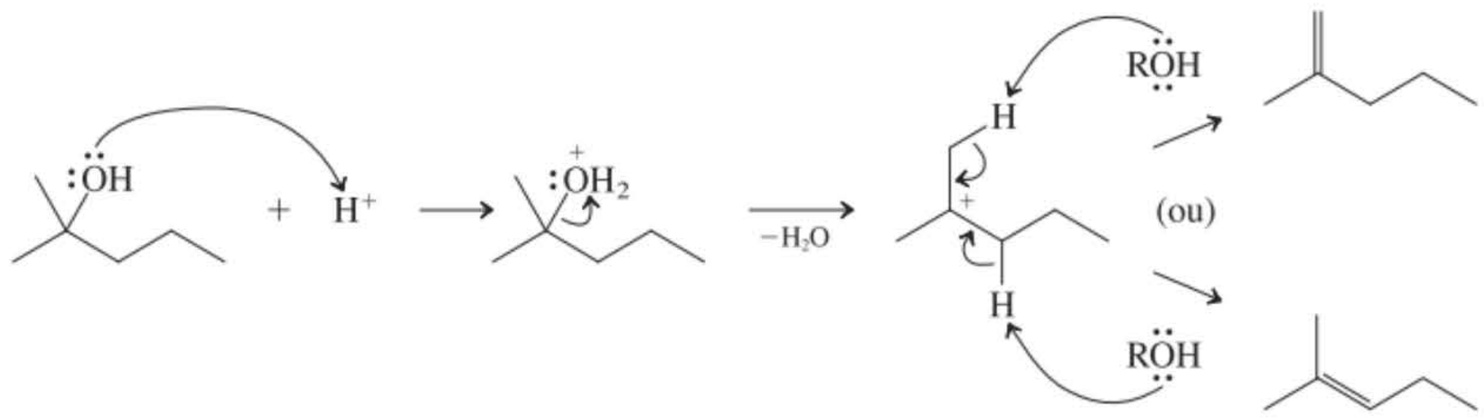


On peut donc compléter comme suit l'équation qui a été amorcée au début de ce problème :



2-Méthylpentan-2-ol Produit majoritaire

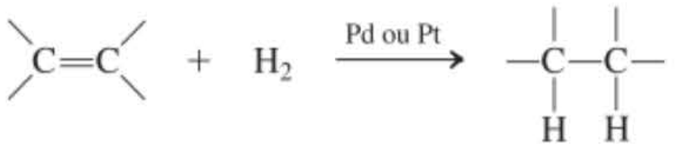
Ce résultat est-il en accord avec ce que nous savons de la réactivité chimique ? Examinons le mécanisme de cette réaction (paragraphe 11.7). La déshydratation d'un alcool secondaire ou tertiaire dans des conditions acides débute par la protonation de l'atome d'oxygène, ce qui génère un bon groupe sortant potentiel (l'eau). L'éjection du groupe sortant aboutit à un carbocation, duquel l'enlèvement d'un proton porté par un atome de carbone voisin (le plus vraisemblablement par une seconde molécule d'alcool jouant le rôle de base de Lewis) aboutit à un alcène. Au total, il s'agit d'un mécanisme E1 :



Le produit majoritaire est celui qui présente la double liaison la plus substituée, c'est-à-dire l'alcène le plus stable du point de vue thermodynamique (paragraphes 11.5 et 11.7), ce qui est typique des déshydratations E1.

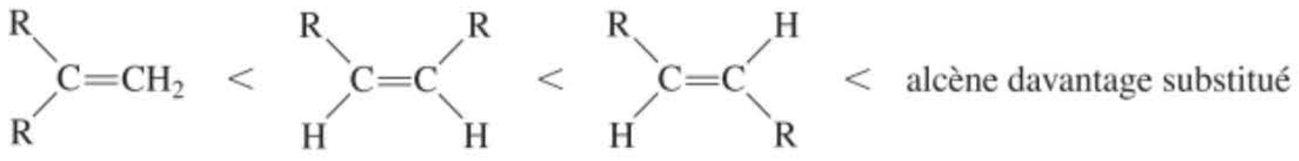
Nouvelles réactions

1. Hydrogénation des alcènes (paragraphe 11.5)



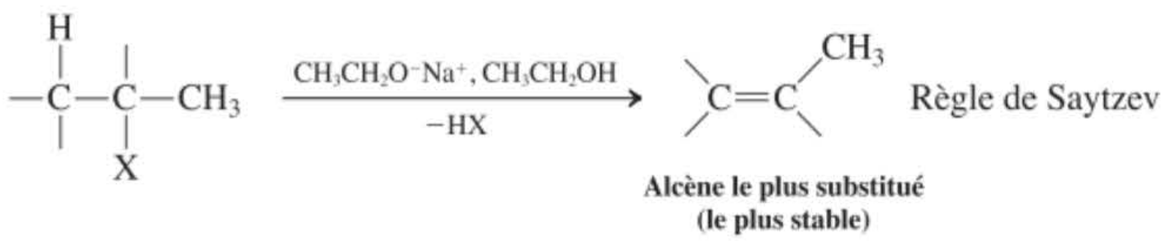
$\Delta H° \sim -125$ kJ mol^{-1}

Ordre de stabilité de la double liaison

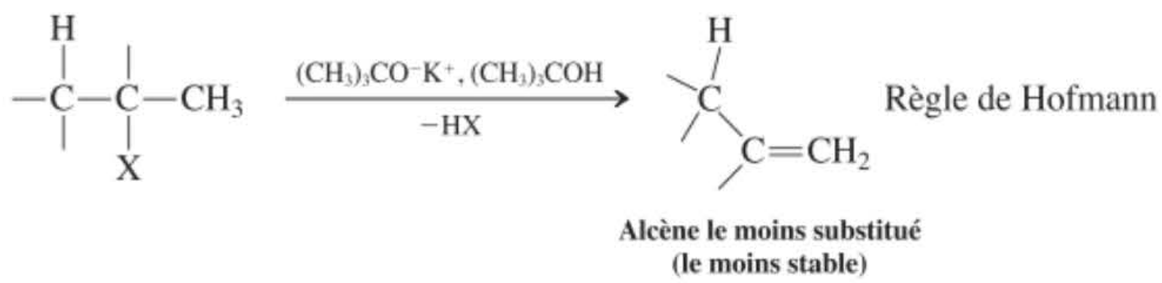


Préparation des alcènes

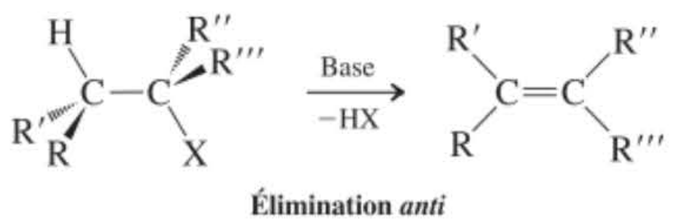
2. À partir des halogénoalcanes, E2 avec une base non encombrée (paragraphe 11.6)



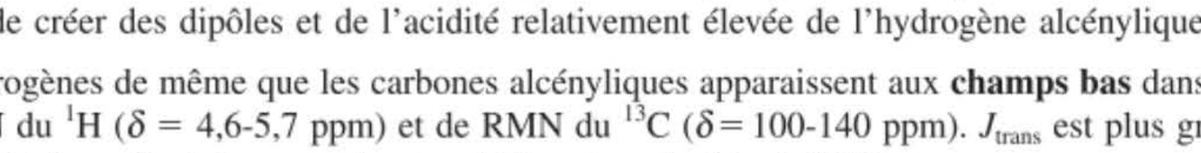
3. À partir des halogénoalcanes, E2 avec une base encombrée (paragraphe 11.6)



4. Stéréochimie de la réaction E2 (paragraphe 11.6)



5. Déshydratation des alcools (paragraphe 11.7)



Concepts importants

1. Les **alcènes** sont des molécules **insaturées.** Leurs noms IUPAC dérivent de ceux des alcanes, la chaîne la plus longue qui contient la double liaison étant la souche. Les **isomères relatifs à la double liaison** comprennent les arrangements **terminaux, internes, cis** et **trans.** Les alcènes tri- et tétrasubstitués sont nommés d'après le **système *E,Z,*** dans lequel interviennent les règles de priorité *R,S.*

2. La double liaison se compose d'une partie σ et d'une partie π. La première résulte du recouvrement* de deux lobes de carbones hybridés en sp^2, tandis que l'autre partie est le résultat de l'interaction** des deux orbitales p restantes. La **liaison** π est plus faible (~ 272 kJ mol^{-1}) que la liaison σ (~ 452 kJ mol^{-1}) mais elle est suffisamment forte pour permettre l'existence d'isomères cis et trans stables.

3. Le groupe fonctionnel des alcènes est plan ; par ailleurs, l'**hybridation sp^2** est responsable de la possibilité de créer des dipôles et de l'acidité relativement élevée de l'hydrogène alcénylique.

4. Les hydrogènes de même que les carbones alcényliques apparaissent aux **champs bas** dans les spectres de RMN du ^1H (δ = 4,6-5,7 ppm) et de RMN du ^{13}C (δ = 100-140 ppm). J_{trans} est plus grand que J_{cis}, $J_{géminé}$ est très petit et $J_{allylique}$ qui est variable est, malgré tout, faible.

5. La stabilité relative des alcènes isomères peut être établie grâce à la comparaison de leurs **chaleurs d'hydrogénation.** Elle diminue parallèlement à la substitution décroissante ; les isomères trans sont plus stables que leurs isomères cis.

6. L'élimination au sein des halogénoalcanes (et des autres dérivés alkylés) peut suivre la **règle de Saytzev** (base non encombrée, formation de l'alcène interne) ou la **règle de Hofmann** (base encombrée, formation de l'alcène terminal). Parmi les produits, les alcènes trans prédominent toujours sur les alcènes cis. L'élimination est **stéréospécifique,** telle que l'impose l'état de transition *anti.*

---

* N. d. tr. : Ce recouvrement est *axial*.

** N. d. tr. : Cette interaction consiste en un recouvrement *latéral*.

7. La **déshydratation** des alcools en présence d'un acide fort aboutit d'ordinaire à un mélange de produits dans lequel l'alcène le plus stable est le constituant majoritaire.

8. La **spectroscopie infrarouge** mesure les **excitations vibrationnelles.** L'énergie de la radiation incidente se situe dans la zone allant de 4 à 40 kJ mol^{-1} (λ ~ 2,5-16,7 µm ; $\tilde{\nu}$, 600-4000 cm^{-1}). Certains groupes fonctionnels donnent lieu à des pics caractéristiques qui reflètent des élongations, des déformations angulaires et autres modes de vibrations ainsi que des combinaisons de ceux-ci. De plus, chaque molécule montre dans son spectre infrarouge un profil caractéristique, appelé l'« **empreinte digitale** ».

9. Les alcanes donnent lieu à des bandes IR caractéristiques des liaisons C–H dans la zone s'étendant de 2840 à 3000 cm^{-1}. L'absorption d'élongation C═C des alcènes se situe dans la fourchette 1620-1680 cm^{-1}, et celle de la liaison C–H alcénylique aux alentours de 3100 cm^{-1}. Les déformations angulaires se traduisent parfois par des pics très intéressants en dessous de 1500 cm^{-1}. Les alcools se caractérisent d'ordinaire grâce au large pic dû à l'élongation O–H entre 3200 et 3650 cm^{-1}.

10. **La spectrométrie** de masse est une technique qui ionise les molécules et qui trie ensuite magnétiquement les ions qui en résultent selon leur masse moléculaire. Étant donné que le faisceau ionisant est très énergétique, les molécules ionisées **se scindent** également en des fragments plus petits, qui sont séparés et enregistrés : le tout constitue le **spectre de masse** dudit composé. La présence de certains éléments (tels que Cl, Br) peut être détectée par leurs profils isotopiques. La présence, dans ces spectres de masse, de signaux traduisant des ions de fragmentation particuliers permet de déduire la structure d'une molécule.
Les résultats de la spectrométrie de masse à haute résolution permettent, grâce aux valeurs **exactes des masses**, de déterminer les formules moléculaires.

11. Le **degré d'insaturation** (nombre de cycles + nombre de liaisons π) se calcule à partir de la formule moléculaire grâce à l'équation :

$$\text{Degré d'insaturation} = (H_{sat} - H_{réel})/2$$

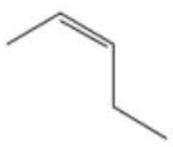
où $H_{sat} = 2n_C + 2 - n_X + n_N$ (on ne tient pas compte de l'oxygène ni du soufre).

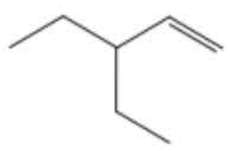
Problèmes

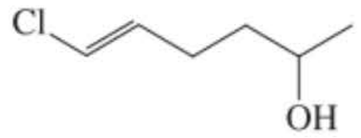
29. Écrire les structures des molécules dont les noms suivent :

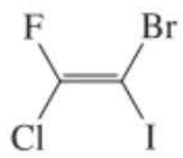
(a) 4,4-Dichloro-*trans*-oct-2-ène
(b) (*Z*)-4-Bromo-2-iodopent-2-ène
(c) 5-Méthyl-*cis*-hex-3-én-1-ol
(d) (*R*)-1,3-Dichlorocycloheptène
(e) (*E*)-3-Méthoxy-2-méthylbut-2-én-1-ol

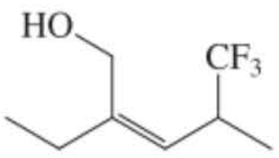
30. Nommer chacune des molécules suivantes en accord avec le système de nomenclature de l'IUPAC.

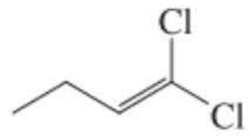
(a) 

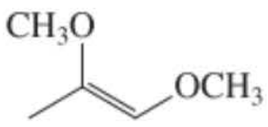
(b) 

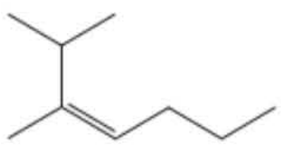
(c) 

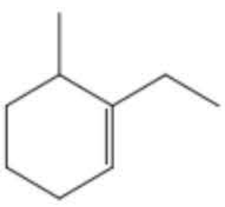
(d) 

(e) 

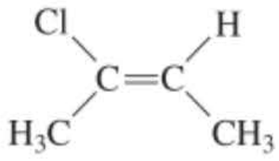
(f) 

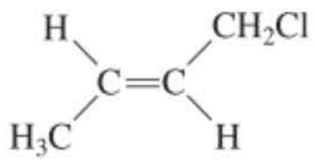
(g) 

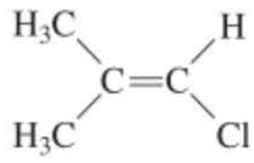
(h) 

(i) 

31. Nommez chacun des composés ci-dessous. Faire appel à des descripteurs cis/trans et/ou *E/Z*, si besoin est, pour préciser la stéréochimie.

(a) 

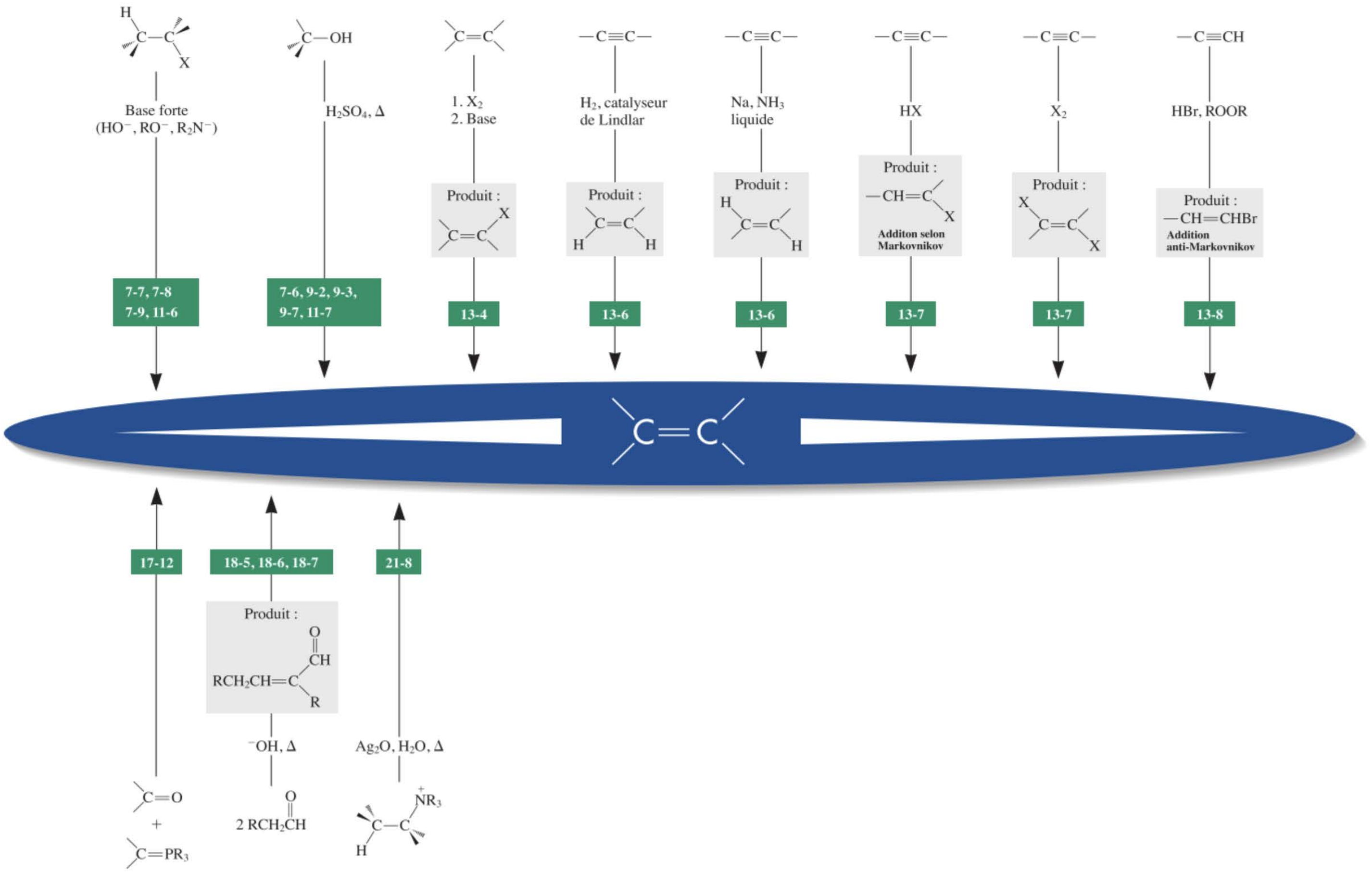
(b) 

(c) 

32. Dans chacune des paires de composés suivants, lequel est caractérisé par le moment dipolaire le plus élevé ? Le point d'ébullition le plus élevé ? (**a**) *cis*- ou *trans*-1,2-difluoroéthène ; (**b**) *Z*- ou *E*-1,2-difluoropropène ; (**c**) *Z*- ou *E*-2,3-difluorobut-2-ène.

33. Dessinez les structures de chacun des composés suivants, classer ceux-ci par ordre d'acidité et encerclez, dans chacun de ceux-ci, le (les) hydrogène(s) le (les) plus acide(s) : cyclopentane, cyclopentanol, cyclopentène, 3-cyclopentén-1-ol.

Préparation des alcènes — Numéro du paragraphe



34. Déterminer les structures de chacune des molécules suivantes d'après les spectres de RMN du ^1H A à E. Lorsque la possibilité se présente, prendre en considération l'aspect stéréochimique.

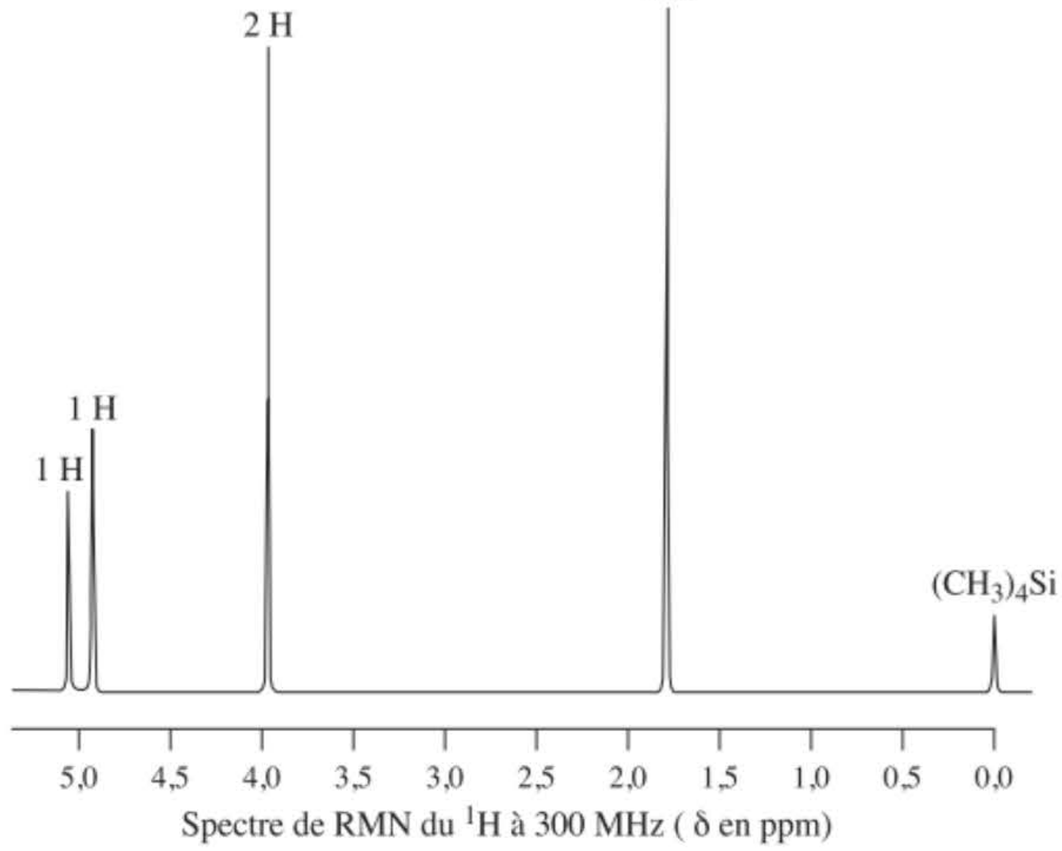
(a) C_4H_7Cl, spectre de RMN A ;

(b) $C_5H_8O_2$, spectre de RMN B ;

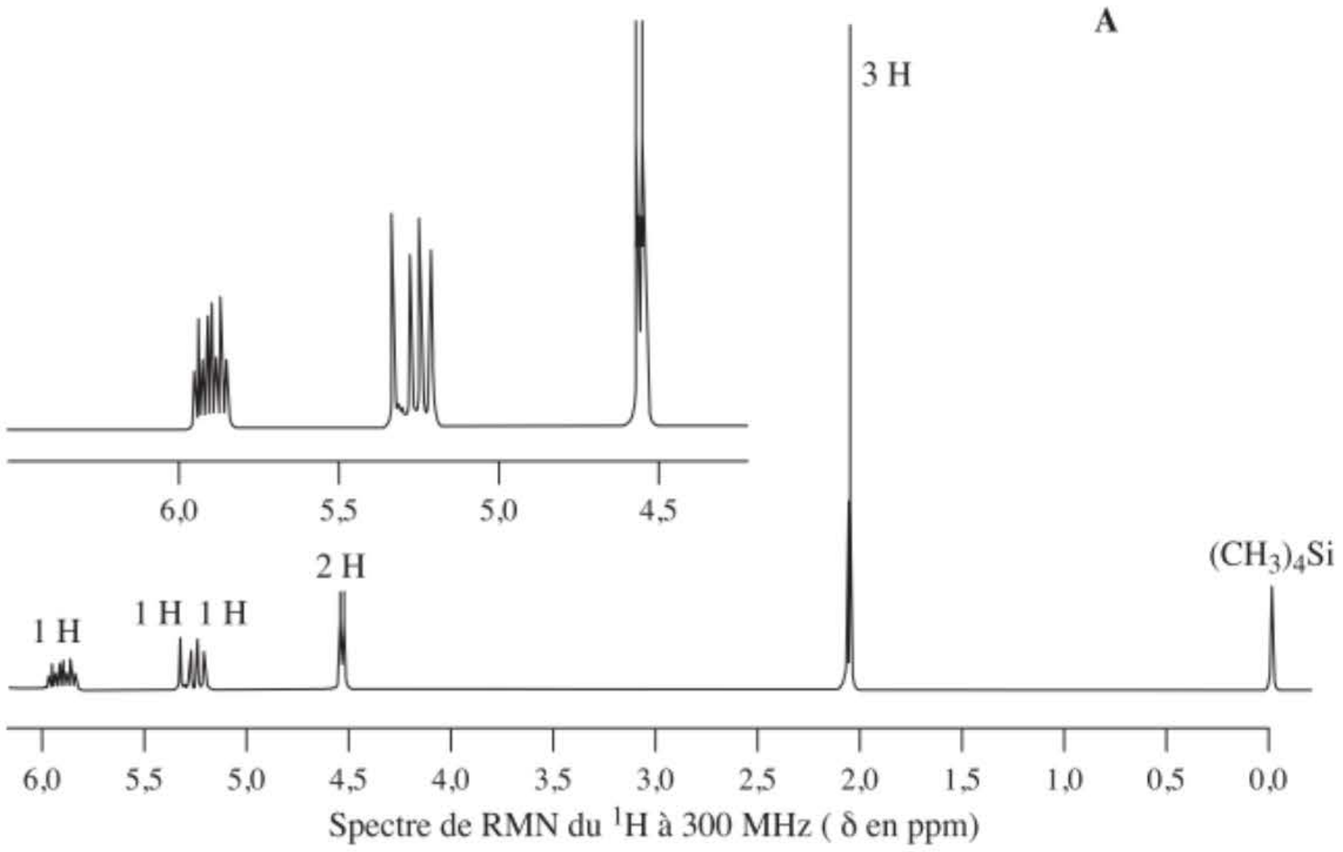
(c) C_4H_8O, spectre de RMN C ;

(d) une autre molécule répondant à la formule C_4H_8O, spectre de RMN D (page suivante) ;

(e) $C_3H_4Cl_2$, spectre de RMN E (page suivante).

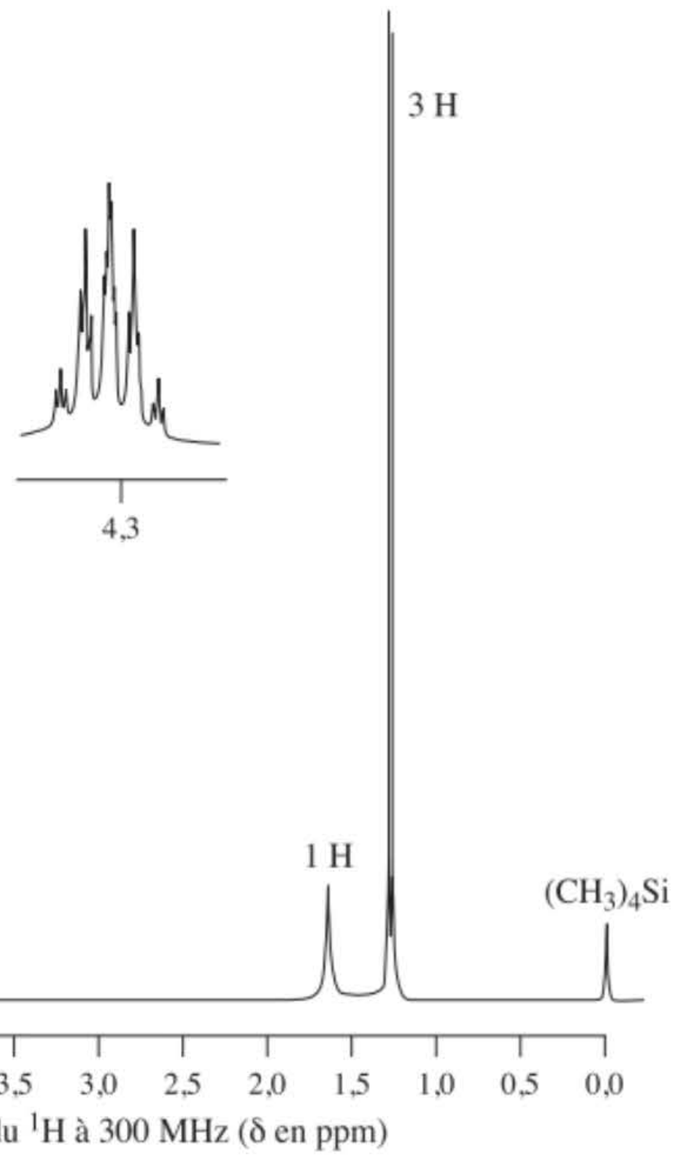


A Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)



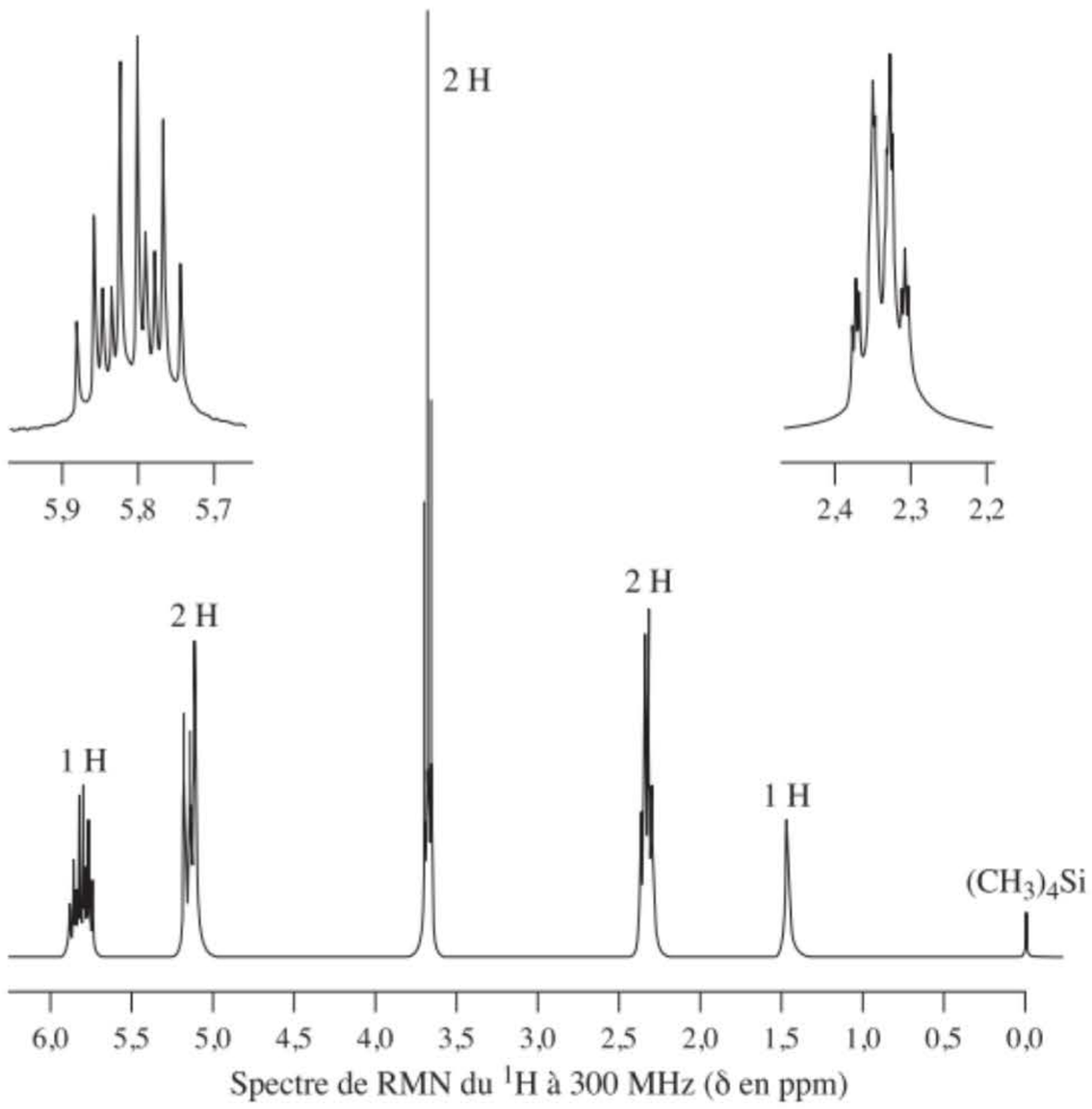
Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

B

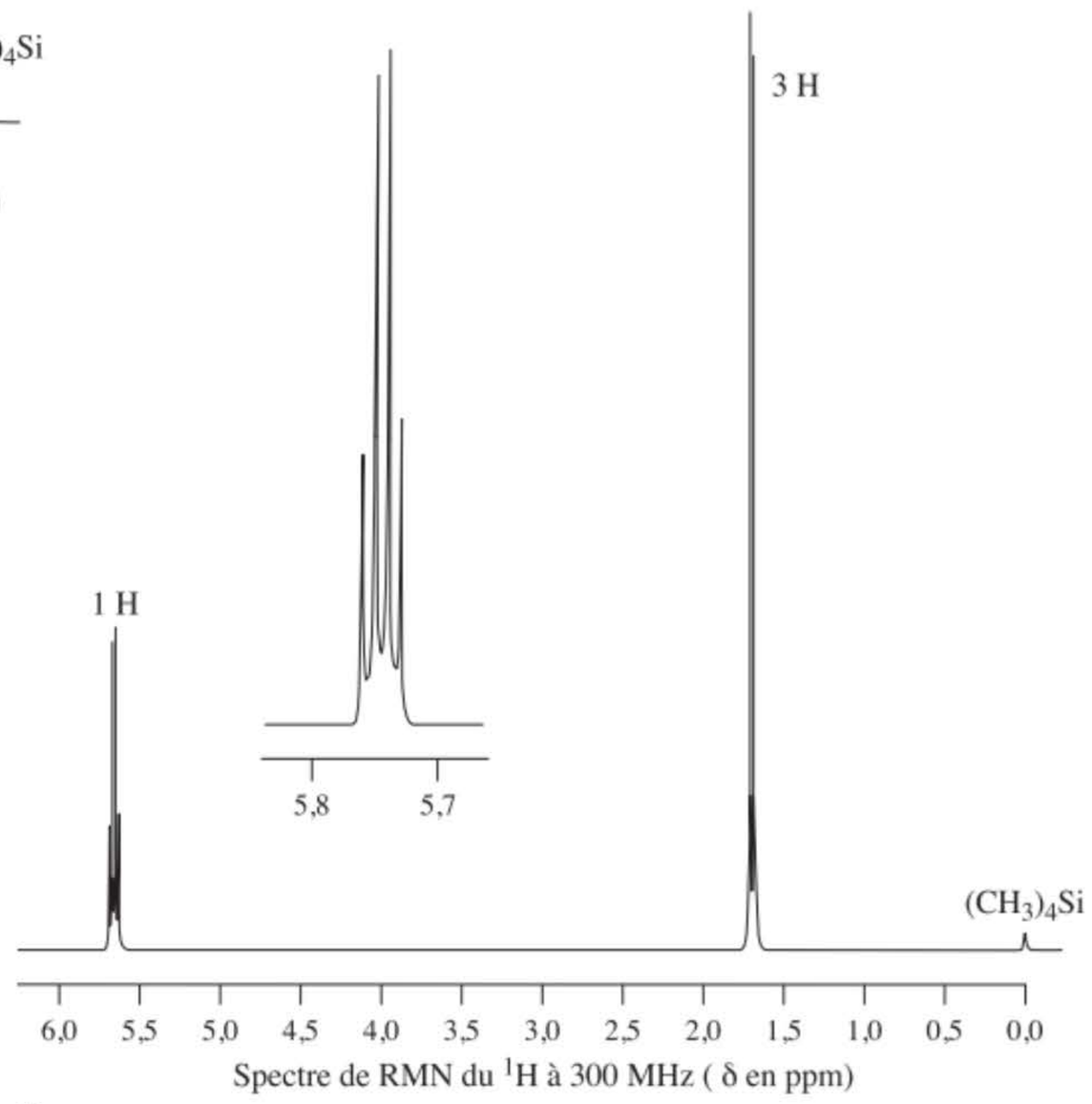


Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

C



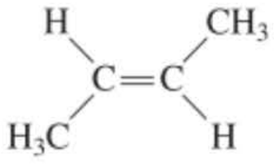
D

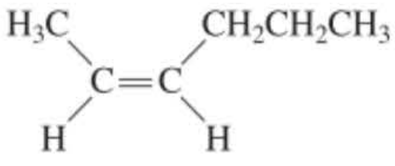
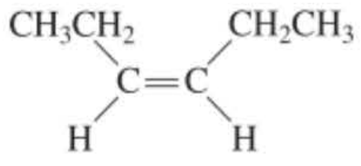


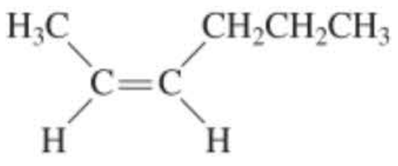
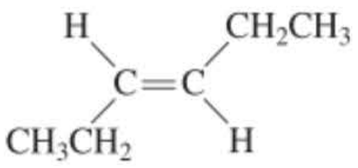
E

35. Expliquer en détail les profils de fragmentation dans le spectre de RMN du ^{1}H D. En cartouche se trouvent représentées deux régions agrandies cinq fois.

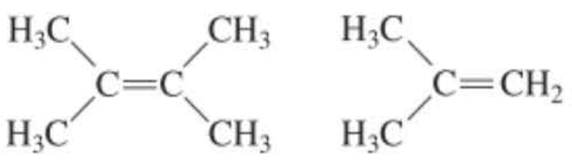
36. Pour chacune des paires d'alcènes ci-après, indiquer si la mesure des moments dipolaires pourrait être suffisante à elle seule pour distinguer ces composés les uns des autres. Lorsque c'est possible, prédire quel composé présenterait le moment dipolaire le plus important.

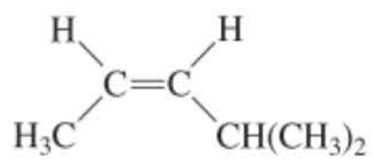
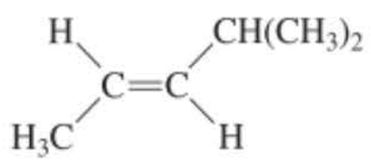
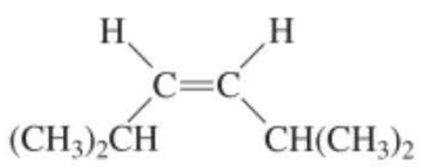
(a)  et $CH_3CH_2CH{=}CH_2$

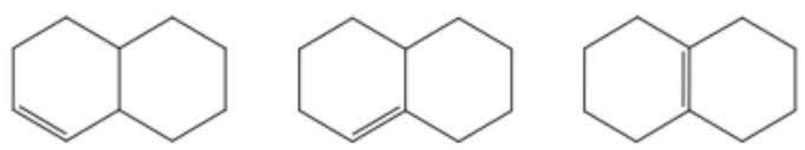
(b)  et 

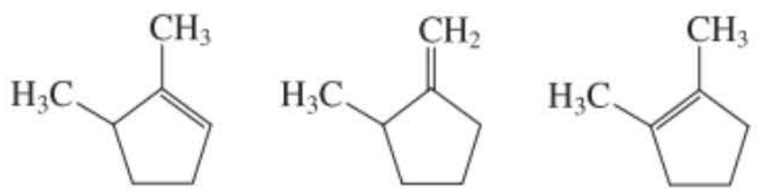
(c)  et 

37. Réécrire chacun des groupes suivants d'alcènes dans l'ordre de stabilité croissante de la double liaison et de la chaleur d'hydrogénation croissante.

(a) $CH_2{=}CH_2$ 

(b)   

(c) 

(d) 

(e) 

38. Écrire les structures du plus grand nombre possible d'alcènes simples qui, à la suite d'une hydrogénation catalytique avec H_2 sur Pt, donneront comme produit **(a)** du 2-méthylbutane ; **(b)** du 2,3-diméthylbutane ; **(c)** du 3,3-diméthylpentane ; **(d)** du 1,1,4-triméthylcyclohexane. Chaque fois que vous aurez trouvé plus d'un alcène en guise de réponse, classer ces alcènes par ordre de stabilité.

39. Lorsqu'on fait réagir le 2-bromobutane avec de l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol, on obtient trois produits E2. Quels sont-ils ? Prévoir leurs proportions relatives.

40. Quelle est la caractéristique structurale fondamentale qui permet de faire la distinction entre les halogénoalcanes qui fournissent plus d'un stéréo-isomère lors de l'élimination E2 (par exemple, le 2-bromobutane, cf. problème 39) et ceux qui ne donnent lieu qu'à la formation exclusive d'un seul isomère (par exemple, le 2-bromo-3-méthylpentane, cf. paragraphe 11.6) ?

41. Écrire la formule du(des) produit(s) majoritaire(s) le(s) plus vraisemblable(s) résultant de la réaction de chacun des halogénoalcanes suivants avec de l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol ou du *tert*-butoxyde de potassium dans du 2-méthylpropan-2-ol (*tert*-butanol).
(a) Chlorométhane ; **(b)** 1-bromopentane ; **(c)** 2-bromopentane ; **(d)** 1-chloro-1-méthylcyclohexane ; **(e)** (1-bromoéthyl)cyclopentane ; **(f)** (2*R*,3*R*)-2-chloro-3-éthylhexane ; **(g)** (2*R*,3*S*)-2-chloro-3-éthylhexane ; **(h)** (2*S*,3*R*)-2-chloro-3-éthylhexane.

42. En se basant sur les données du problème d'intégration 11.27, prédire dans quelle mesure la vitesse de la réaction E2 entre le 1-bromopropane et l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol serait comparable à celles des trois substrats dont il est question dans ce problème (dans les mêmes conditions de réaction).

43. Dessiner les projections de Newman des quatre stéréo-isomères du 2-bromo-3-méthylpentane dans les conformations requises pour réaliser une élimination E2. (Voir les structures apparaissant sous le titre « Stéréospécificité lors de la réaction E2 du 2-bromo-3-méthylpentane » à la page 466.) Ces conformations réactionnelles sont-elles en même temps les conformations les plus stables ? Expliquer.

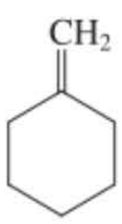
44. En se référant à la réponse au problème 38 du chapitre 7, prédire (qualitativement) quelles seront les proportions relatives d'alcènes isomères qui se formeront lors des réactions d'élimination présentées.

45. En se référant aux réponses relatives au problème 30 du chapitre 9, prédire (qualitativement) les rendements respectifs de tous les alcènes formés au cours de chaque réaction.

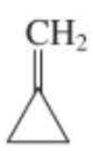
46. Comparer et examiner les différences entre les produits majoritaires qui résulteront de la déshydrohalogénation du 2-chloro-4-méthylpentane avec **(a)** de l'éthoxyde de sodium dans de l'éthanol et **(b)** du *tert*-butoxyde de potassium dans du 2-méthylpropan-2-ol (*tert*-butanol). Écrire le mécanisme chaque fois impliqué. Puis examiner la réaction du 4-méthylpentan-2-ol avec H_2SO_4 concentré à 130 °C et comparer le(s) produit(s) obtenu(s) (de même que le mécanisme responsable) à ceux qui résultent des déshydrohalogénations en (a) et (b). (**Indication :** la déshydratation fournit comme produit majoritaire une molécule qui n'est pas observée lors des déshydrohalogénations.)

47. En se référant au problème 59 du chapitre 7, écrire la structure de l'alcène dont vous suspectez la formation comme produit majoritaire lors d'une élimination E2 ayant trait à chacun des stéroïdes chlorés présentés.

48. Le 1-méthylcyclohexène est plus stable que le méthylènecyclohexane (A, dans la marge), alors que le méthylènecyclopropane (B) est plus stable que le 1-méthylcyclopropène. Expliquer.

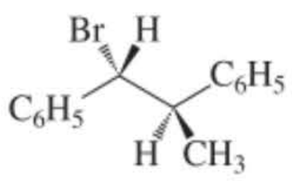


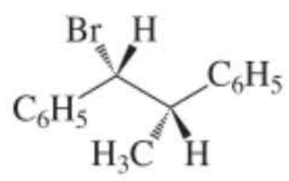
A



B

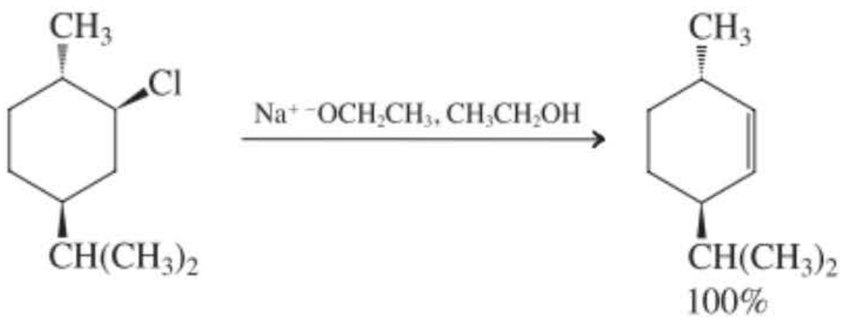
49. Écrire les produits résultant d'une élimination bimoléculaire à partir de chacun des isomères halogénés suivants.

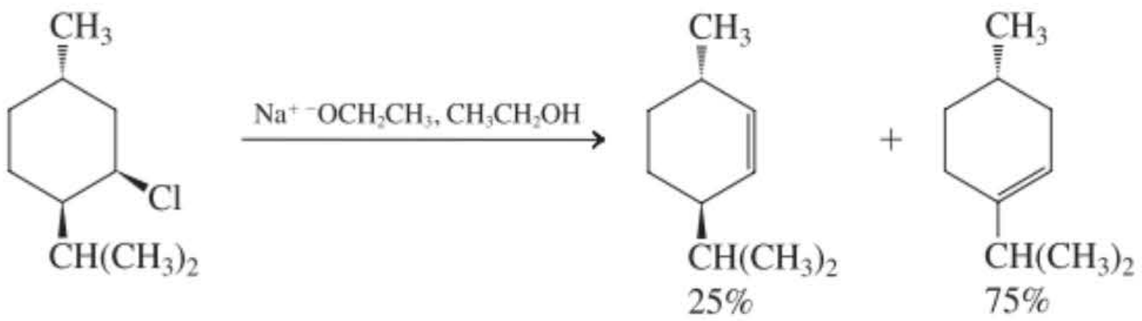
(a) 

(b) 

L'un de ces composés subit une élimination cinquante fois plus rapidement que l'autre. Quel est ce composé ? Pourquoi ? (**Indication :** cf. problème 41.)

50. Expliquer en détail les différences qui existent entre les mécanismes aboutissant aux deux résultats expérimentaux suivants.





51. Les formules moléculaires de certains composés, de même que leurs données spectrales (en ppm) en RMN du ^{13}C sont présentées ci-dessous. Le type de carbone, tel qu'il est révélé en modalité DEPT, est précisé dans chaque cas. Déduire la structure de chacune de ces molécules. **(a)** C_4H_6 : 30,2 (CH_2), 136,0 (CH) ; **(b)** C_4H_6O : 18,2 (CH_3), 134,9 (CH), 153,7 (CH), 193,4 (CH) ; **(c)** C_4H_8 : 13,6 (CH_3), 25,8 (CH_2), 112,1 (CH_2), 139,0 (CH) ; **(d)** $C_5H_{10}O$: 17,6 (CH_3), 25,4 (CH_3), 58,8 (CH_2), 125,7 (CH), 133,7 ($C_{quaternaire}$) ; **(e)** C_5H_8 : 15,8 (CH_2), 31,1 (CH_2), 103,9 (CH_2), 149,2 ($C_{quaternaire}$) ; **(f)** C_7H_{10} : 25,2 (CH_2), 41,9 (CH), 48,5 (CH_2), 135,2 (CH). (**Indication :** ce spectre-ci est difficile. La molécule possède une double liaison. Combien de cycles doit-elle avoir ?)

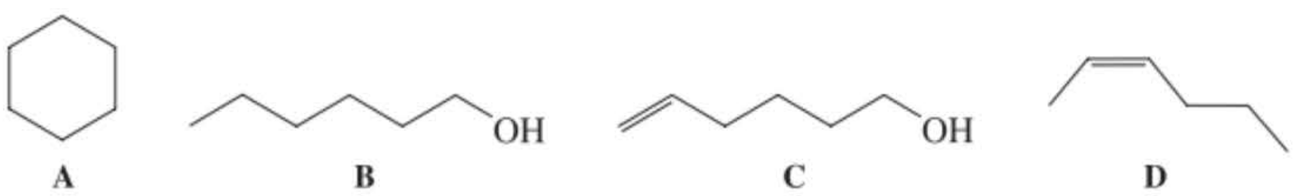
52. On donne ci-après les données résultant des spectres de RMN du ^{13}C ordinaires et en modalité DEPT pour divers composés dont la formule moléculaire est C_5H_{10}. Déduire la structure de chacune de ces molécules. **(a)** 25,3 (CH_2) ; **(b)** 13,3 (CH_3), 17,1 (CH_3), 25,5 (CH_3), 118,7 (CH), 131,7 ($C_{quaternaire}$) ; **(c)** 12,0 (CH_3), 13,8 (CH_3), 20,3 (CH_2), 122,8 (CH), 132,4 (CH).

53. En se basant sur la loi de Hooke, doit-on s'attendre à ce que les bandes IR relatives aux liaisons C–X des halogénoalcanes courants (X = Cl, Br, I) apparaissent à des nombres d'ondes plus grands ou plus petits que ceux qui sont typiques des liaisons entre le carbone et des éléments plus légers (par exemple, l'oxygène) ?

54. Convertir chacune des fréquences IR suivantes en micromètres.

(a) 1720 cm^{-1} (C=O) **(b)** 1650 cm^{-1} (C=C) **(c)** 3300 cm^{-1} (O—H)
(d) 890 cm^{-1} (pliure d'un alcène) **(e)** 1100 cm^{-1} (C—O) **(f)** 2260 cm^{-1} (C≡N)

55. Faire correspondre chacune des structures suivantes avec les données IR qui leur correspondent le mieux. Abréviations : w, faible ; m, moyen, s, fort ; br, large. **(a)** 905 (s), 995 (m), 1040 (m), 1640 (m), 2850-2980 (s), 3090 (m), 3400 (s, br) cm^{-1} ; **(b)** 2840 (s), 2930 (s) cm^{-1} ; **(c)** 1665 (m), 2890-2990 (s), 3030 (m) cm^{-1} ; **(d)** 1040 (m), 2810-2930 (s), 3300 (s, br) cm^{-1}.



A **B** **C** **D**

56. Un chercheur entre dans le local de stockage des produits chimiques et désire se procurer un bromopentane déterminé. Il voit trois bouteilles sur l'étagère, avec l'inscription $C_5H_{11}Br$, mais leurs étiquettes sont tombées. L'appareil de RMN est hors d'usage, de sorte qu'il conçoit l'expérience suivante afin de déterminer qui est quoi dans chaque bouteille : un échantillon du contenu de chaque bouteille sera traité

par NaOH dans de l'éthanol aqueux, puis on déterminera le spectre IR de chaque produit (ou mélange de produits). Voici les résultats qu'il a obtenus :

(i) Isomère $C_5H_{11}Br$ de la bouteille A $\xrightarrow{NaOH}$ bandes IR à 1660, 2850–3020, et 3350 cm^{-1}

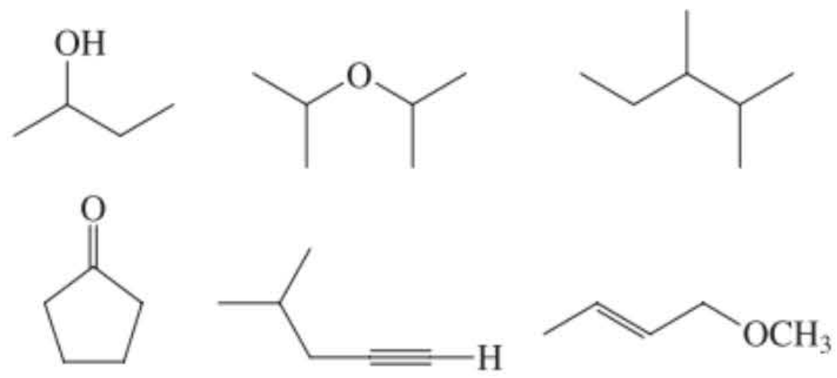
(ii) Isomère $C_5H_{11}Br$ de la bouteille B $\xrightarrow{NaOH}$ bandes IR à 1670 et 2850–3020 cm^{-1}

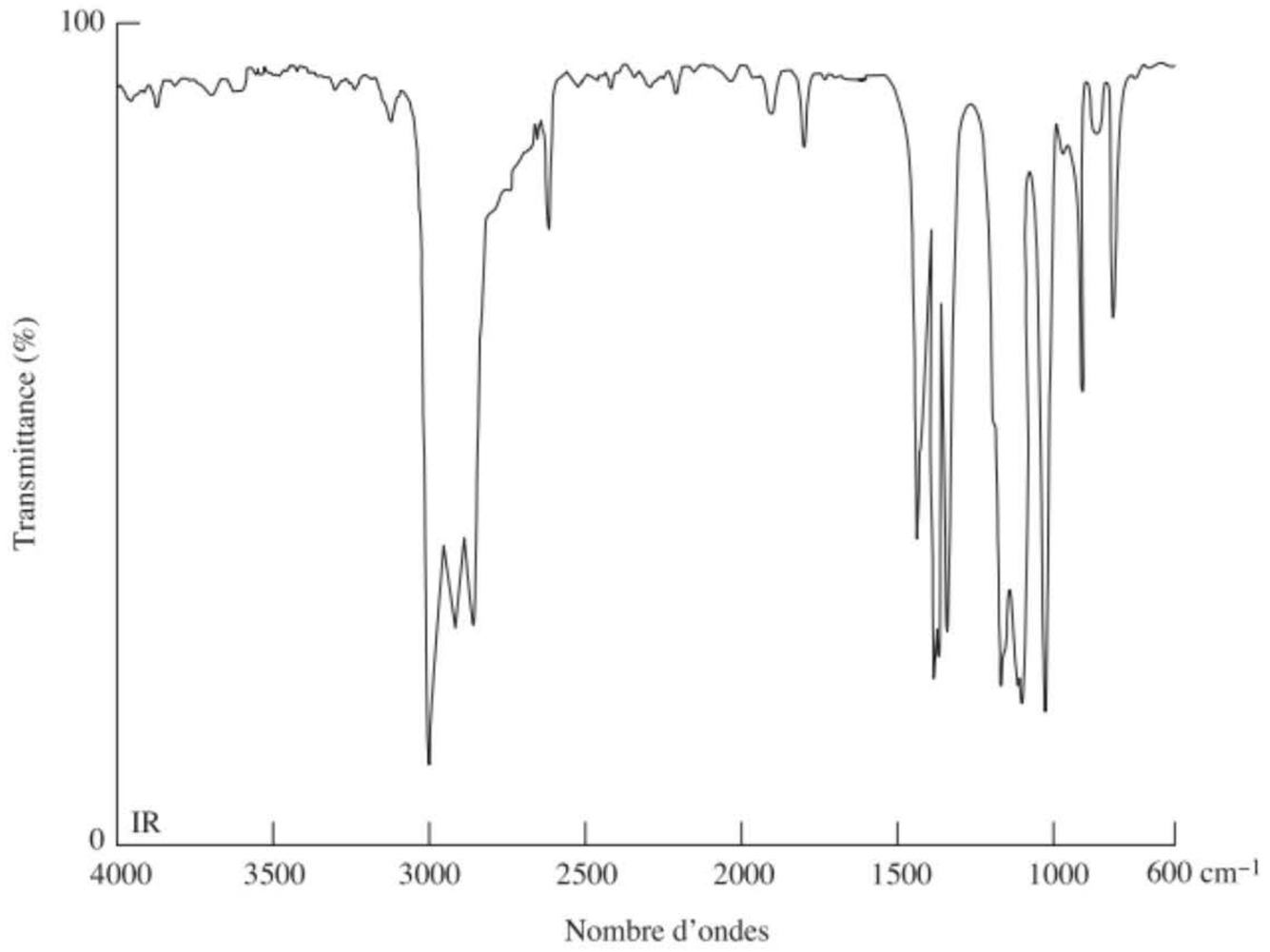
(iii) Isomère $C_5H_{11}Br$ de la bouteille C $\xrightarrow{NaOH}$ bandes IR à 2850–2960 et 3350 cm^{-1}

(a) Quelles informations vous apportent ces données à propos de chaque produit (ou mélange de produits) ?

(b) Proposer une structure pour les contenus de chaque bouteille.

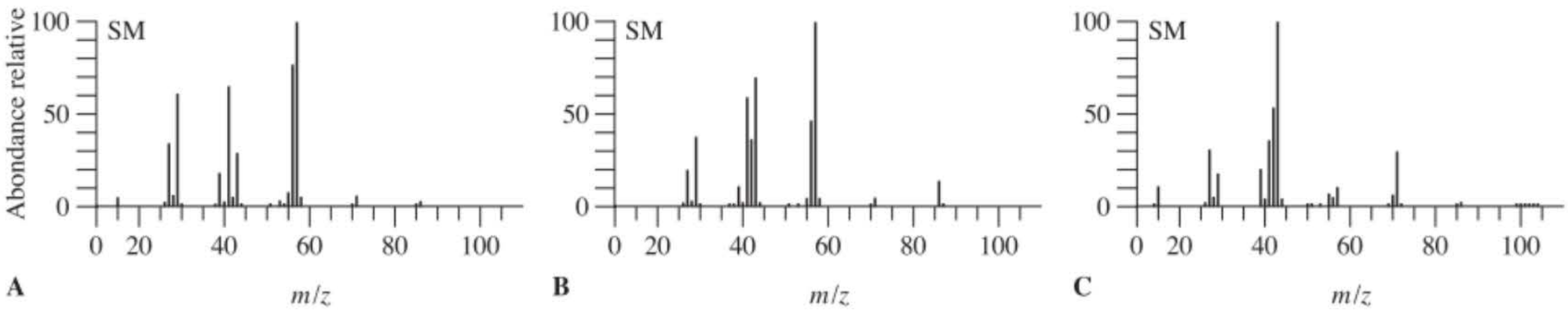
57. Un composé organique a donné le spectre IR F. Dans l'ensemble des structures présentées ici, choisissez celle qui correspond le mieux au spectre.





F

58. Aux trois composés que sont l'hexane, le 2-méthylpentane et le 3-méthylpentane, correspondent les trois spectres de masse présentés ci-dessous. En se basant sur le diagramme de fragmentation, faire correspondre à chaque substance le spectre qui convient le mieux à sa structure.

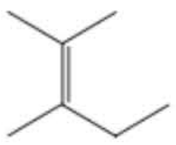


59. Expliquer l'origine du plus grand nombre de pics possibles dans le spectre de masse du 1-bromopropane (figure 11.24).

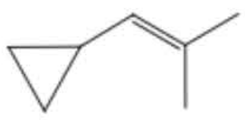
60. Le tableau suivant reprend des données choisies dans les spectres de masse de trois alcools isomères répondant à la formule $C_5H_{12}O$. En se basant sur les positions et sur les intensités de ces pics, proposer des structures pour chacun des trois isomères. Un tiret signifie que le pic est très faible, voire même entièrement absent.

Intensités relatives des pics			
m/z	**Isomère A**	**Isomère B**	**Isomère C**
88 M^+	—	—	—
87 $(M - 1)^+$	2	2	—
73 $(M - 15)^+$	—	7	55
70 $(M - 18)^+$	38	3	3
59 $(M - 29)^+$	—	—	100
55 $(M - 15 - 18)^+$	60	17	33
45 $(M - 43)^+$	5	100	10
42 $(M - 18 - 28)^+$	100	4	6

61. Déterminer les formules moléculaires correspondant à chacune des structures suivantes. Pour chaque structure, calculer, à partir de la formule moléculaire, le nombre de degrés d'insaturation et évaluer si vos calculs sont en accord avec les structures présentées.

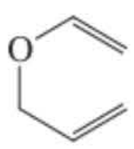
(a) 

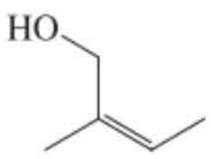
(b) 

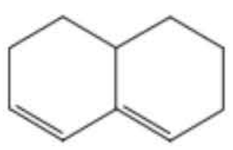
(c) 

(d) 

(e) 

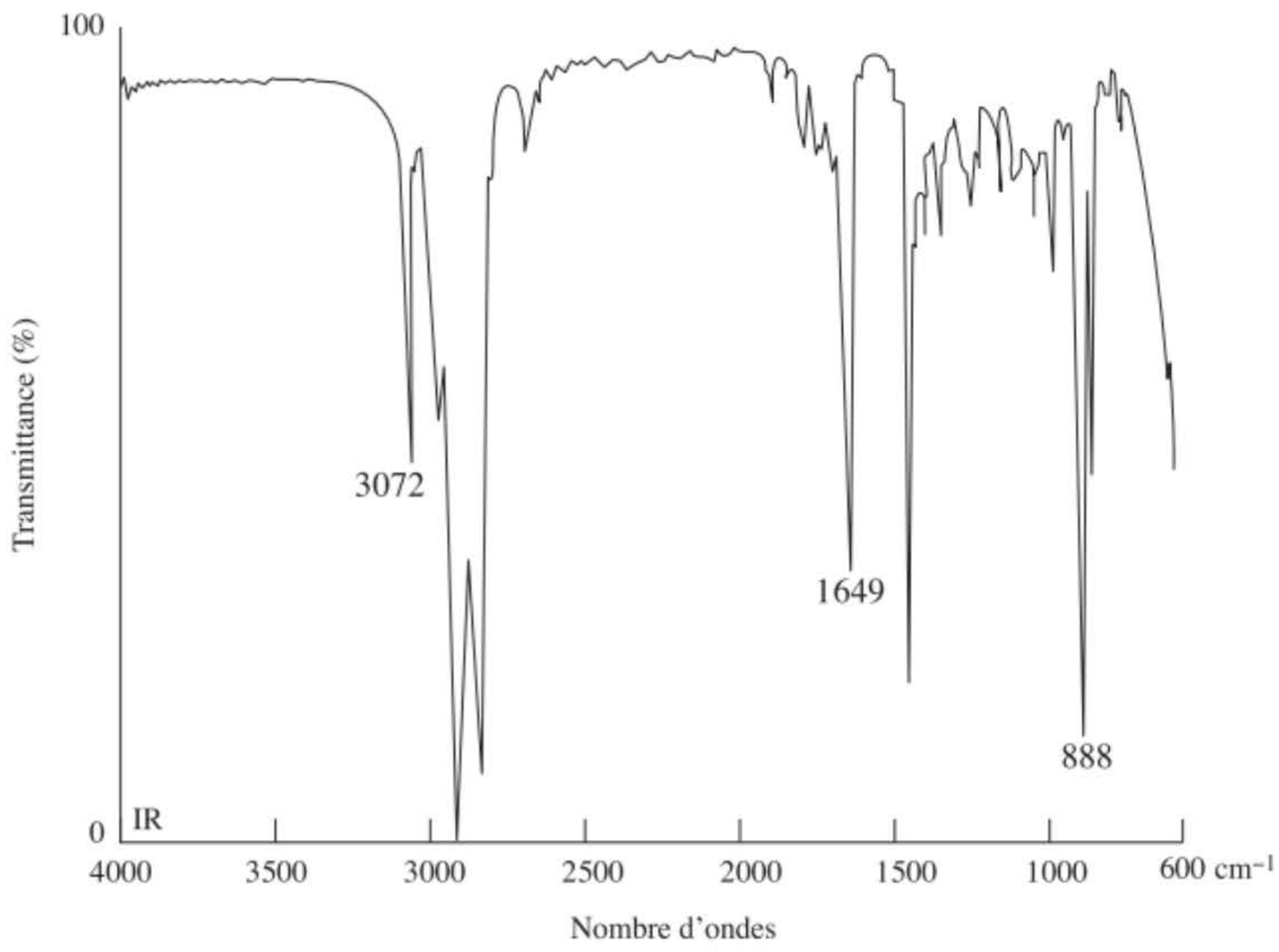
(f) 

(g) 

(h) 

62. Calculer le degré d'insaturation qui correspond à chacune des formules moléculaires suivantes.
(a) C_7H_{12}; **(b)** $C_8H_7NO_2$; **(c)** C_6Cl_6; **(d)** $C_{10}H_{22}O_{11}$; **(e)** $C_6H_{10}S$; **(f)** $C_{18}H_{28}O_2$.

63. Un hydrocarbure répondant à la masse moléculaire exacte 96,0940 est caractérisé par les données spectroscopiques suivantes: RMN du ^1H, δ = 1,3 ppm (m, 2 H), 1,7 ppm (m, 4 H), 2,2 ppm (m, 4 H) et 4,8 ppm (quin, J = 3 Hz, 2 H); RMN du ^{13}C, δ = 26,8, 28,7, 35,7, 106,9 et 149,7 ppm. Le spectre IR est présenté ci-dessous (spectre G). Par hydrogénation, ce composé se transforme en un produit dont la masse moléculaire exacte est 98,1096. Proposer une structure pour ce composé, qui soit compatible avec toutes ces données.



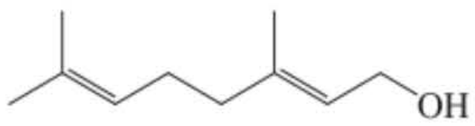
G

* N. d. tr. : Ce surnom «ballon de Bucky» rappelle sans nul doute le nom courant donné à cette famille de composés en forme de ballon de football : les «buckminsterfullérènes», en l'honneur de l'architecte Buckminster Fuller qui réalisa la construction de dômes géodésiques constitués de l'assemblage d'hexagones et de pentagones.

** N. d. tr. : le nom IUPAC de cette molécule est extrêmement compliqué.

64. La presse scientifique relatait en 1990 l'isolement d'une nouvelle variété de carbone moléculaire, C_{60}. L'assemblage des atomes de carbone donne à cette substance l'aspect d'un ballon de football. Cette molécule a reçu le surnom de «ballon de Bucky»* (il n'est pas nécessaire d'en connaître le nom IUPAC**). L'hydrogénation de ce composé produit un hydrocarbure de formule moléculaire $C_{60}H_{36}$. Quel est le degré d'insaturation de C_{60} ? De $C_{60}H_{36}$? Le résultat de l'hydrogénation apporte-t-il des limites au nombre de liaisons π et de cycles dans le «ballon de Bucky» ? (Le cas du C_{60} sera réexaminé dans l'encadré 15.1.)

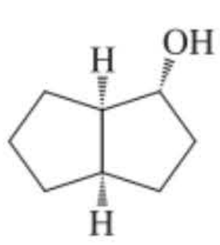
65. DÉFI Vous venez d'être nommé président de la célèbre compagnie de parfum «Sasenbon». Désirant commercialiser un nouvel article faisant fureur, vous avez jeté votre dévolu sur une bouteille dont l'étiquette porte uniquement la mention $C_{10}H_{20}O$ et qui contient un liquide exhalant une exquise odeur de rose. Vous désirez en savoir plus de sorte que vous décidez d'élucider la structure de cette molécule. Qu'en concluez-vous en vous basant sur les renseignements suivants ? (1) RMN du ^1H : signaux très nets à $\delta = 0{,}94$ ppm (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1,63 ppm (s, 3 H), 1,71 ppm (s, 3 H), 3,68 ppm (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 5,10 ppm (t, $J = 6$ Hz, 1 H) ; les 8 H restants donnent lieu à des absorptions qui se chevauchent dans la fourchette δ = 1,3-2,2 ppm. (2) RMN du ^{13}C (avec découplage du ^1H) : δ = 60,7 ppm, 125,0 ppm, 130,9 ppm ; sept autres signaux sont à des champs supérieurs à $\delta = 40$ ppm. (3) IR : $\tilde{\nu} = 1640$ et 3350 cm^{-1}. (4) L'oxydation à l'aide de PCC tamponné (paragraphe 8.6) fournit un composé dont la formule moléculaire est $C_{10}H_{18}O$. Les spectres de ce nouveau composé montrent les modifications suivantes par rapport à la molécule de départ : RMN du ^1H : le signal à $\delta = 3{,}68$ ppm a disparu, mais un nouveau signal est observé à $\delta = 9{,}64$ ppm ; RMN du ^{13}C : le signal à $\delta = 60{,}7$ ppm a disparu, mais est remplacé par un autre à $\delta = 202{,}1$ ppm ; IR : disparition du signal à $\tilde{\nu} = 3350$ cm^{-1}, mais nouveau pic à $\tilde{\nu} = 1728$ cm^{-1}. (5) L'hydrogénation fournit un composé de formule $C_{10}H_{22}O$, identique à celui qui se forme lors de l'hydrogénation d'un produit naturel qui s'appelle le géraniol (voir dans la marge).



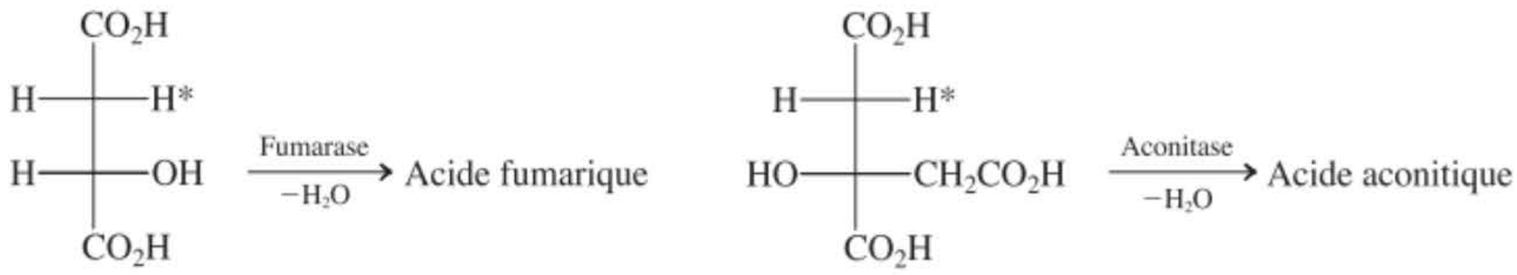
Géraniol

66. En se servant des informations contenues dans le tableau 11.4, attribuer chaque ensemble de signaux IR ci-dessous au composé naturel adéquat repris dans la liste suivante : camphre ; menthol ; ester chrysanthémique ; épiandrostérone. Vous retrouverez les structures de ces produits naturels dans le paragraphe 4.7. **(a)** 3355 cm^{-1} ; **(b)** 1630, 1725, 3030 cm^{-1} ; **(c)** 1730, 3410 cm^{-1} ; **(d)** 1738 cm^{-1}.

67. DÉFI Identifier les composés marqués A, B, C à partir des informations données ci-après et expliquer les transformations chimiques auxquelles on assiste. La réaction de l'alcool présenté dans la marge avec le chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle dans la pyridine aboutit à A ($C_{15}H_{20}O_3S$). La réaction de A avec le diisopropylamidure de lithium (LDA, paragraphe 7.8) engendre un produit unique, B (C_8H_{12}), qui présente, dans son spectre de RMN du ^1H, un multiplet à environ $\delta = 5{,}6$ ppm qui intègre pour deux protons. Si, cependant, A est traité par NaI avant sa réaction avec le LDA, on assiste à la formation de deux produits : B ainsi qu'un isomère, C, dont le spectre de RMN révèle la présence d'un multiplet à $\delta = 5{,}2$ ppm qui n'intègre que pour un seul proton.

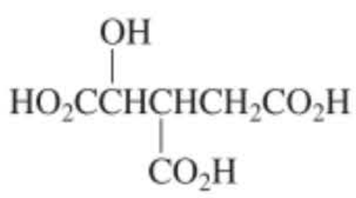


68. DÉFI Le *cycle de l'acide citrique* *** consiste en une série de réactions biochimiques qui jouent un rôle central dans le métabolisme cellulaire. Le cycle comprend des réactions de déshydratation de l'acide malique et de l'acide citrique, aboutissant aux acides fumarique et aconitique, respectivement (ce sont tous des noms courants). Ces deux déshydratations se réalisent rigoureusement selon des mécanismes d'élimination *anti* catalysés par des enzymes.



Acide malique **Acide citrique**

(a) Lors de chaque déshydratation, seul l'hydrogène identifié par un astérisque est enlevé, en même temps que le groupe —OH du carbone sous-jacent. Écrire les structures des acides fumarique et aconitique tels qu'ils sont formés dans ces réactions. S'assurer de ce que la stéréochimie de chaque produit soit clairement indiquée. **(b)** Spécifier la stéréochimie de chacun de ces produits, en employant soit la notation cis-trans, soit le système *E*,*Z* selon ce qui convient. **(c)** L'acide isocitrique (présenté dans la marge) est également déshydraté par l'aconitase. Combien de stéréo-isomères peuvent-ils exister pour l'acide isocitrique ? En se rappelant que cette réaction se déroule via une élimination *anti,* écrire la structure d'un stéréo-isomère de l'acide isocitrique qui donnera, lors de sa déshydratation, le même isomère de l'acide aconitique que celui qui est formé à partir de l'acide citrique. Désigner les carbones chiraux de cet isomère de l'acide isocitrique en faisant appel à la notation *R*,*S*.

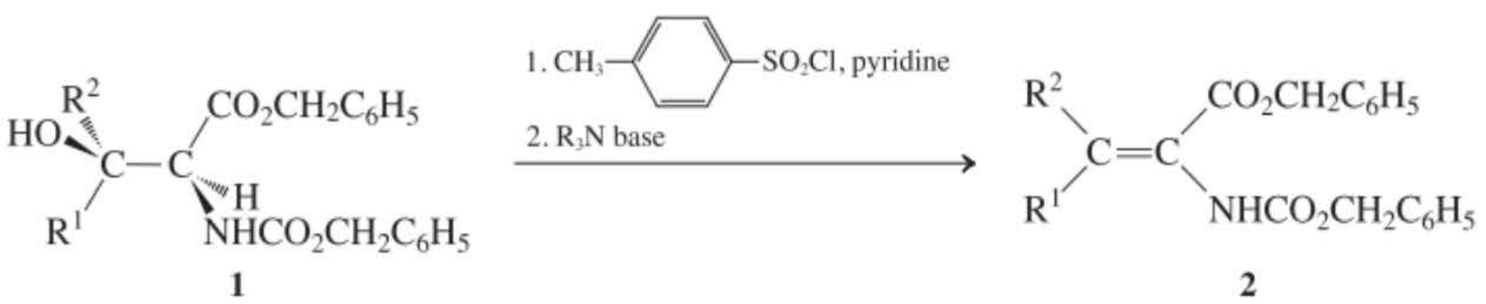


Acide isocitrique

*** N. d. tr. : Ce cycle est également appelé le *cycle de Krebs*, en hommage à son découvreur, Sir Hans Adolf Krebs, prix Nobel de physiologie et médecine 1953.

Problème pour équipes

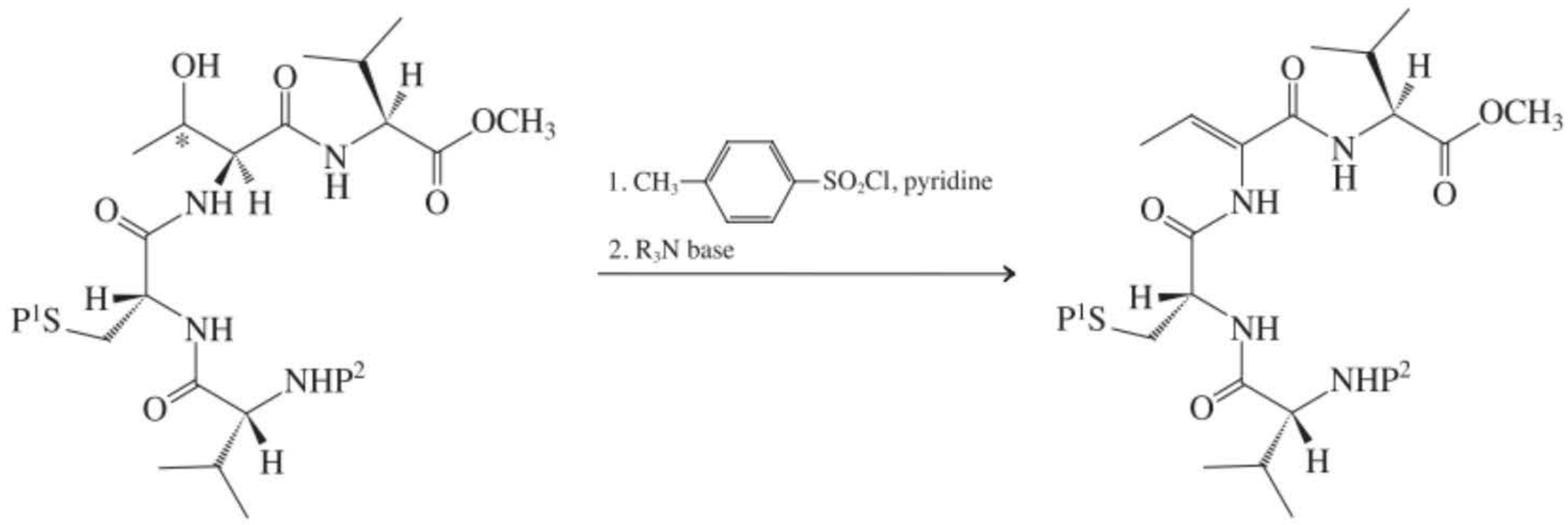
69. Les données suivantes laissent entrevoir que la déshydratation de certains dérivés d'acides aminés est stéréospécifique.



1 **2**

	R^1	R^2
a	CH_3	H
b	H	CH_3
c	$CH(CH_3)_2$	H
d	H	$CH(CH_3)_2$

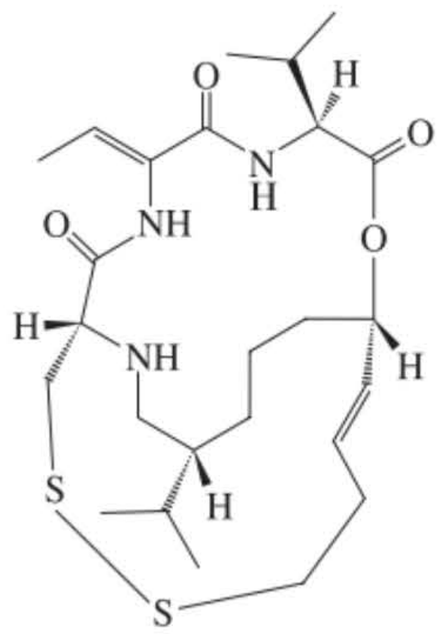
Partagez-vous le travail d'analyse de ces données en vue de déterminer la nature de ces éliminations stéréo-controlées. Attribuer la configuration absolue (*R*,*S*) aux composés **1a** à **1d** et la configuration *E*, *Z* aux composés **2a** à **2d**. Dessinez la projection de Newman de la conformation active de chaque composé mis en oeuvre (**1a** à **1d**). Votre équipe est ensuite invitée à appliquer la compréhension de ces informations en vue de déterminer la configuration absolue non précisée du stéréocentre (marqué d'un astérisque) dans le composé **3**, lequel a été déshydraté de manière à fournir le composé **4**, qui est un intermédiaire dans la voie de synthèse menant au composé **5**, un médicament antitumoral.



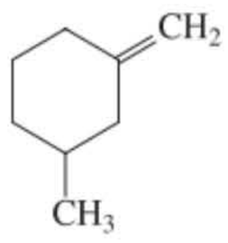
3

(P^1 et P^2 sont des groupes protecteurs)

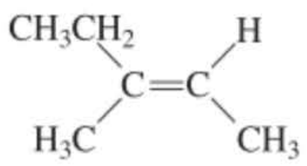
4



5



A



B

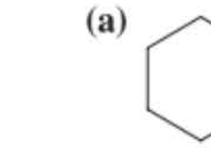
Problèmes préprofessionnels

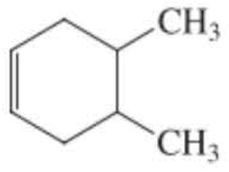
70. Quelle est la formule brute du composé A (voir dans la marge) ?
(a) C_8H_{14} ; **(b)** C_8H_{16} ; **(c)** C_8H_{12} ; **(d)** C_4H_7

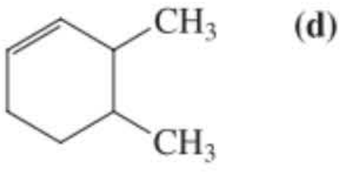
71. Quel est le degré d'insaturation du cyclobutane ?
(a) Zéro ; **(b)** un ; **(c)** deux ; **(d)** trois

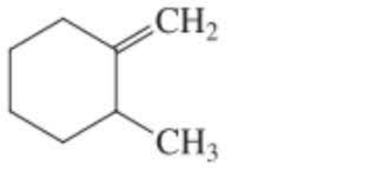
72. Quel est le nom IUPAC du composé B (voir dans la marge) ?
(a) (*E*)-2-Méthylpent-3-ène ; **(b)** (*E*)-3-méthylpent-2-ène ; **(c)** (*Z*)-2-méthylpent-3-ène ;
(d) (*Z*)-3-méthylpent-2-ène

73. Laquelle parmi les molécules suivantes devrait avoir la chaleur d'hydrogénation la plus faible ?

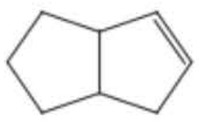
(a) 

(b) 

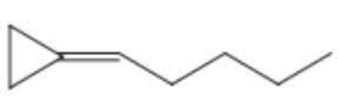
(c) 

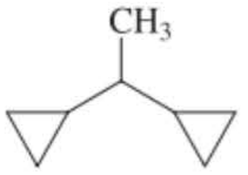
(d) 

74. Un certain hydrocarbure contenant huit carbones s'est avéré présenter deux degrés d'insaturation mais aucune bande d'absorption dans son spectre IR à 1640 cm^{-1}. La structure la plus plausible pour ce composé est :

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

[Interlude]

Résolution de problèmes en chimie organique

Après près du tiers du cours de chimie organique de l'année derrière vous, faisons le point quant à votre capacité de résoudre des problèmes et envisageons les remèdes possibles aux difficultés que vous pourriez avoir rencontrées. Voici le plan de cet interlude :

Comprendre la question

Types de problèmes en chimie organique

Une approche générale à la résolution des problèmes : la stratégie « QCIP »

Résoudre des problèmes qui demandent « quelque chose »

- ***Nomenclature***
- ***Acidité***
- ***Énergie***
- ***Stabilité***
- ***Spectroscopie***

Résoudre des problèmes qui demandent « Comment » et/ou « Pourquoi »

- ***Quel est le produit d'une réaction ?***
- ***Comment le produit se forme-t-il ?***
- ***De quel(s) réactif(s) avez-vous besoin pour convertir une molécule en telle autre ?***

Comprendre la question

Sans aucun doute, ce que disent les étudiants le plus souvent lorsqu'ils viennent nous trouver durant la journée est « Je ne comprends pas ! » Lorsque qu'on leur demande de préciser de quoi il s'agit, on se rend compte que, fréquemment, c'est la *question* elle-même qu'ils ne comprennent pas, plutôt que la manière d'aboutir à la solution. En fait, il s'agit ici d'une situation courante lors des cours de sciences en général. Les examens ne visent pas à tester le savoir de nos étudiants. Ils ont également pour but d'évaluer leur aptitude à comprendre le contenu d'une question écrite et à réorganiser celle-ci de manière à être capable de la résoudre.

Types de problèmes en chimie organique

De quelle sorte de question s'agit-il ? En simplifiant à l'extrême, on peut considérer qu'il existe deux sortes de questions en chimie organique. En déterminant dans quelle catégorie une question donnée doit être classée, on effectue là une démarche primordiale qui permettra de comprendre et de définir ce qui vous est véritablement demandé.

La question « Quoi »

- Quel est le nom IUPAC ?
- Quel est l'acide le plus fort ?
- Calculer le ΔH° et déterminer de quel côté l'équilibre est déplacé.
- Quelle est la conformation la plus stable ?
- Interpréter les spectres suivants d'une molécule et suggérer une structure plausible pour celle-ci.

Ce sont toutes des questions du type « Quoi ». On vous demande (1) de retrouver les informations voulus et (2) de les appliquer dans une situation relativement peu compliquée. Comme nous le verrons bientôt, les approches pour résoudre les questions « Quoi » sont habituellement assez directes (ce qui ne signifie *pas* nécessairement qu'elles soient faciles).

La question « Comment » ou « Pourquoi »

Qu'en est-il du second type de question ? Il s'agit de questions qui se focalisent sur une ou plusieurs réactions chimiques dans l'une ou l'autre des perspectives suivantes :

- Quel est le produit ?
- Selon quel mécanisme celui-ci s'est-il formé ?
- De quel(s) réactif(s) avez-vous besoin pour convertir telle molécule en telle autre ?

On pourrait croire que ce sont des questions du type « Quoi », alors qu'en réalité elles sont plus en rapport avec « Comment » et « Pourquoi » diverses choses se passent en chimie organique. Ici, une approche plus sophistiquée est habituellement requise. *Bien souvent, vous pourrez reconnaitre une question « Comment » ou « Pourquoi » en vous demandant : « Y a-t-il quelque chose qui se passe ? » Si la réponse est oui, il est alors fort probable que l'on vous demande « Comment » ou « Pourquoi ».*

Avant d'aborder quelques exemples, examinons quelle devrait être la meilleure approche générale pour résoudre les problèmes.

Une approche générale pour résoudre les problèmes : la stratégie « QCIP »

Réussir en chimie organique implique du temps, de l'engagement et beaucoup de travail. Il faut aussi acquérir une certaine habileté pour résoudre les problèmes. Pour gagner ce défi, voici la meilleure façon de résoudre pas à pas un problème :

- ***Q***ue demande-t-on dans le problème posé ?

  Lisez attentivement l'énoncé du problème et ne vous lancez pas dans une résolution hâtive avant d'être sûr d'avoir bien compris *toutes* les données. Ce n'est pas clair ? Relisez la question lentement et à haute voix. Cherchez des mots-clefs qui caractérisent le type de problème. Demande-t-on simplement une information (Quoi ?) ou vous invite-t-on à travailler sur un concept plus évolué (Comment ? Pourquoi ?) ?

- ***C***omment commencer la résolution du problème ?

  Quel est votre point de départ ? Vers où devez-vous aller ? Réfléchir à ces deux questions afin d'évaluer ce que vous avez à faire. Par exemple, pour imaginer quel sera le produit d'une réaction, vous devrez identifier à la fois les caractéristiques structurales intéressantes du (des) substrat(s) (comme les groupes fonctionnels) et la nature chimique du réactif qui est appelé à agir sur lui (eux) (électrophile ? nucléophile ? agent oxydant ou réducteur ?). Évaluez d'une manière générale ce qui *pourrait* arriver.

- ***I***nformation requise ?

  Avez-vous oublié quelque chose de crucial, comme l'identité d'un réactif ? Ou êtes-vous peu certain d'un détail qui pourrait être important, comme le caractère primaire, secondaire ou tertiaire d'un carbone appelé à réagir ? *Allez voir ce qu'il en est* – dans ce livre, dans vos notes, ou bien demandez – *avant* de vous lancer trop avant dans la résolution du problème. Lorsque vous solutionnez un problème de manière incorrecte à cause d'une information erronée, vous serez obligé de « détricoter » tout ce travail inutile en plus d'avoir à retrouver la bonne voie. En plein stress au moment de l'examen, vous risqueriez de tout confondre !

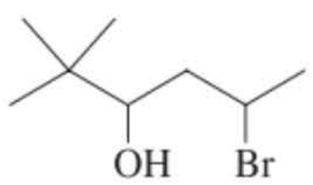
- ***P***rocéder en toute logique – pas de raccourcis !

  Ne sautez pas des étapes en formulant la solution d'un problème ! Soyez scrupuleux dans les précisions : écrire soigneusement chaque structure, si nécessaire dans sa forme de Lewis ; montrer le mouvement des électrons à l'aide de flèches ; placer les flèches allant des substrats aux produits en indiquant les réactifs nécessaires ; griffonnez sur une feuille de brouillon (la chimie organique est très visuelle, de sorte que même une structure incorrecte, lorsqu'elle est dessinée, peut vous donner un déclic qui vous poussera à écrire la bonne). Exercez-vous à résoudre les problèmes devant vos camarades. Enfin, mettez à profit les divers processus que vous avez appris pour vous permettre d'aboutir à la réponse voulue.

Résolution de problèmes où on demande « Quoi ? »

• ***Nomenclature :*** De tels problèmes visent à vous demander de donner un nom à une structure ou de dessiner la structure qui correspond à un nom. Par exemple :

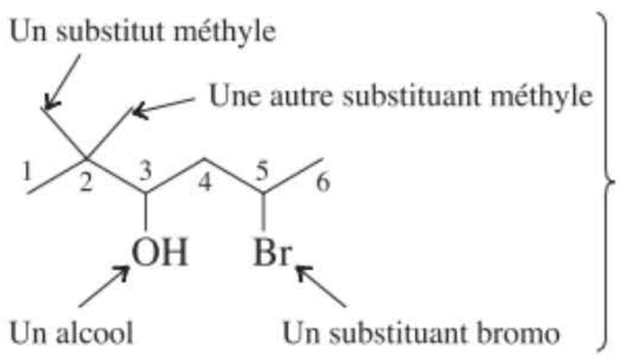
Problème I.1 Donnez le nom IUPAC de la molécule présentée ci-dessous.



Votre **Q**uoi est clair : nommer cette molécule.

Comment commencer ? Avant de pouvoir donner un nom à une structure, il faut en examiner la connexité et (éventuellement) la stéréochimie.

Information requise ? Vous devrez connaitre les règles relatives au choix d'une chaîne (ou d'un cycle) parental(e), de sa numérotation et de la nomenclature des substituants. Ainsi, ici :



Examen de la structure :
1. Six carbones sur la chaîne la plus longue.
2. Quatre substituants (identifiés, voir à gauche).
3. La fonction hydroxyle a la priorité sur les autres et définit le numérotage de la chaîne parentale.

Procéder, étape par étape. Appliquer les règles de nomenclature : (1) Il s'agit d'un « hexanol ». (2) Le numérotage doit commencer à l'extrémité la plus proche du groupe OH (dont la priorité est supérieure). (3) Placer les substituants par ordre alphabétique pour construire le nom (« di » ne compte pas, c'est un terme multiplicatif du « méthyl »).

Réponse : **5-Bromo-2,2-diméthylhexan-3-ol**

• ***Acidité :***

Problème I.2 Quel est l'acide le plus fort, CH_3NH_2 ou CH_3OH ?

À nouveau, un **Q**uoi très clair.

Comment commencer ? Lorsqu'on vous demande d'évaluer la force d'un acide, examinez sa base conjuguée. *La base conjuguée la plus stable* (sur base de l'électronégativité, de même que des effets stabilisateurs inductifs et par résonance) *correspond à l'acide le plus fort* (paragraphe 2.2).

Donc, dessinez toutes les bases conjuguées possibles en enlevant un proton (H^+) de tout site possible dans chaque molécule :

$$^{-}\!:CH_2NH_2 \qquad CH_3NH\!:^{-} \qquad ^{-}\!:CH_2OH \qquad CH_3O\!:^{-}$$

Quelle est la base conjuguée la plus stable ? Ces quatre espèces présentent une charge négative sur trois atomes différents : C, N et O. En quoi ces atomes diffèrent-ils ?

Information requise ? Ces trois atomes diffèrent quant à leur électronégativité : O > N > C (tableau 1.2). Plus un atome est électronégatif, mieux il attire à lui les électrons. C'est l'atome le plus électronégatif qui, dès lors, stabilise le mieux la paire électronique excédentaire (et la charge négative qui l'accompagne) dans la base conjuguée correspondante.

Enfin, ***p***rocéder en toute logique : (1) L'oxygène est l'atome le plus électronégatif du trio, de sorte qu'avec la paire électronique (et la charge négative) sur O, $CH_3O\!:^{-}$ est la plus stable des quatre bases conjuguées ci-dessus. (2) Avec cette conclusion, **CH_3OH** doit être l'acide le plus fort et c'est l'hydrogène porté par l'oxygène qui doit être le plus acide des quatre hydrogènes présents.

• ***Énergie :*** La variation d'énergie est un des paramètres fondamentaux qui gouvernent les réactions chimiques. Rompre des liaisons exige de l'énergie. Former des liaisons libère de l'énergie. ΔH° = (apport d'énergie) – (sortie d'énergie). L'équilibre est favorisé dans le sens de la réaction pour lequel ΔG° est négatif, ce qui correspond souvent à un ΔH° négatif (du moins lorsque ΔS° est petit).

Problème I.3 À l'hydrogénation des alcènes correspond typiquement un $\Delta H°$ égal à -125 kJ mol^{-1}. Laquelle, parmi les assertions suivantes, est toujours vraie ? (**a**) Lorsqu'on ajoute H_2 à un alcène, on assiste toujours à une réaction rapide ; (**b**) la réaction d'un alcène avec H_2 est exothermique ; (**c**) tous les alcènes réagissent aussi facilement avec H_2.

Quoi ? Il s'agit ici de trois questions du type vrai-faux. Vous devez donc considérer chaque affirmation individuellement.

(a) ***Q***uestion préalable : la faisabilité énergétique (thermodynamique) détermine-t-elle nécessairement la rapidité à laquelle une réaction est censée se dérouler ?

Information : non. Qu'en est-il ? Allez revoir les aspects cinétiques, de même que les énergies d'activation (paragraphes 3.3 et 11.5). D'où la réponse : faux.

(b) ***Q***uestion préalable : qu'est-ce que l'exothermicité ? ***I***nformation : une réaction exothermique est caractérisée par un $\Delta H°$ négatif (paragraphe 2.1). D'où la réponse : vrai. Ce qui est dit est exact.

(c) ***Q***uestion préalable : *lisez attentivement* ! Le texte indique « *aussi* facilement », ce qui signifie, si cette assertion est vraie, que l'hydrogénation de *tous* les alcènes sera caractérisée par la même valeur de $\Delta H°$. ***I***nformation : examinez la figure 11.12. Ce n'est pas le cas. D'où la réponse : faux. La seule vraie assertion est donc celle reprise en (b).

• ***Stabilité :***

Problème I.4 Classez les quatre hydrocarbures isomères suivants selon un ordre décroissant de stabilité : **(a)** 1-cyclopropylpentane ; **(b)** *cis*-1éthyl-2-propylcyclopropane ; **(c)** éthylcyclohexane ; (**d**) *cis*-1,4-diméthylcyclohexane.

Que demande-t-on dans ce problème ? D'établir un ordre approximatif de contenu énergétique pour ces quatre molécules afin d'estimer leurs stabilités relatives.

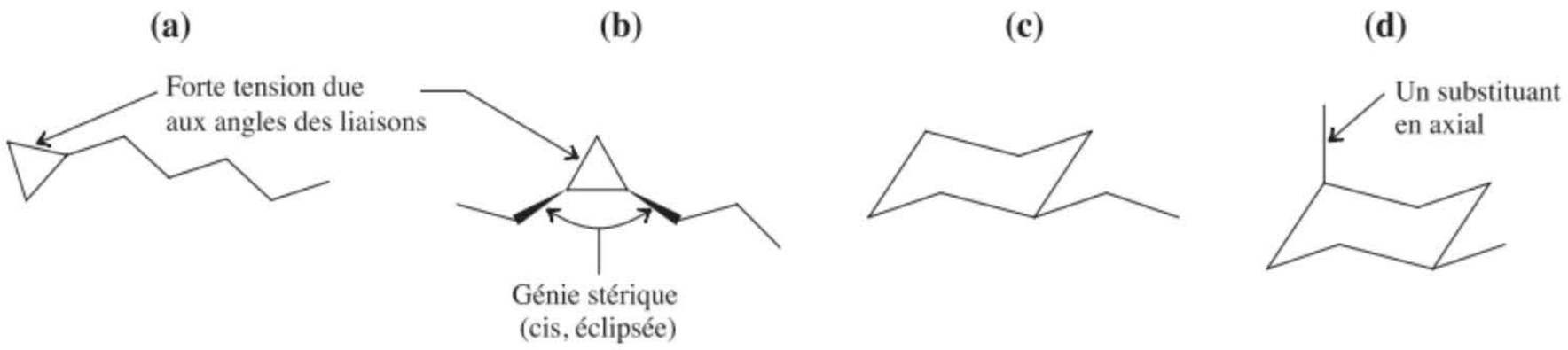
Comment commencer ? En dessinant soigneusement les structures de ces composés, il sera plus facile de reconnaitre les caractéristiques qui peuvent stabiliser ou déstabiliser chaque hydrocarbure par rapport aux autres. On aura remarqué que ce problème inclut une connaissance de la nomenclature, chaque nom devant en effet être converti en une structure. Enfin, pour que la comparaison soit plausible, nous devons dessiner, chaque fois, la conformation la plus stable possible de ces hydrocarbures.

(a) **(b)** **(c)** **(d)**



Information : Moins une structure est énergétique, plus celle-ci est stable. Toute gêne stérique augmente le contenu énergique, bref diminue la stabilité (paragraphe 2.8). Ainsi, une conformation décalée est plus stable qu'une éclipsée ; *anti* est plus stable que *gauche* ; équatorial est plus stable que axial (paragraphe 4.4). Dans chaque cas, l'option la plus stable présente moins de gêne stérique. Prendre aussi en considération d'autres effets déstabilisateurs (comme la tension due aux angles des liaisons).

(a) **(b)** **(c)** **(d)**



Procédez, étape par étape. Comme on le montre ci-dessus, on identifie les caractéristiques structurales qui affectent la stabilité. Quelle en est l'importance relative ? Trouvez l'information quantitative : la tension due aux angles des liaisons dans les cyclopropanes est le plus important facteur déstabilisant (115,4 kJ mol^{-1} ; paragraphe 4.2). Puis vient l'éclipse obligée en (b), qui est pour le moins aussi mauvaise que les quelque 20,5 kJ mol^{-1} de la conformation la plus énergétique du butane (figure 2.13). Les cyclohexanes ne souffrent pas de la tension due aux angles de liaisons, mais (d) ne peut éviter la présence d'un substituant en axial (7,1 kJ mol^{-1}, tableau 4.3). Avec ces données à l'esprit, il suffit d'appliquer la logique. Contenu énergétique le plus élevé = composé le moins stable. L'ordre de stabilité est, dès lors : (c) le plus stable, puis (d) ; puis (a) et, finalement, (b) le moins stable. (S'il le fallait, vous pourriez même fournir des différences d'énergie approximatives en additionnant les incréments énergétiques propres à chaque composé).

• ***Spectroscopie*** : La spectroscopie est l'outil le plus performant dont disposent les chimistes pour déterminer la structure d'un composé organique. Résoudre les problèmes de spectroscopie revient pratiquement à identifier et à combiner les pièces d'un puzzle afin de construire «l'image finale». Comme pour les autres sortes de puzzles, il y a des règles stratégiques que vous apprendrez à employer.

Problème I.5 Quelle est la structure d'une molécule dont voici les données spectroscopiques : RMN du ^{1}H, δ = 1,30 (large s, 1 H), 3,89 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,49 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) ppm ; IR, 1670 (faible), 3310 (fort, large) cm^{-1} ; SM m/z = 88 ($M^{+\bullet}$). C'est un ***Q***uoi sans détour.

Commencez par reconnaitre ce que chaque type de spectre révèle. Idéalement, on voudrait savoir :

(a) la composition (formule moléculaire), que celle-ci soit donnée ou à partir de la spectrométrie de masse.

(b) les groupes fonctionnels qui sont présents, à partir du spectre infrarouge.

(c) le nombre et la localisation des hydrogènes à partir du spectre de RMN du ^{1}H.

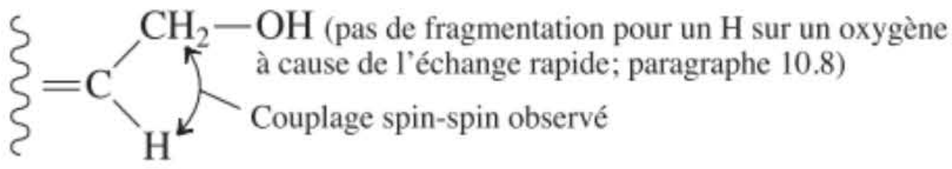
Informations :

(a) La composition de la molécule n'est pas donnée. Vous avez les données de masse, la masse moléculaire valant 88, et vous pourriez essayer, aléatoirement, de trouver les combinaisons d'atomes courants qui aboutiraient à une masse moléculaire de 88, mais ce serait inefficace. Laissez cette information de côté pour l'instant et tournez-vous vers les spectres IR et de RMN du ^{1}H.

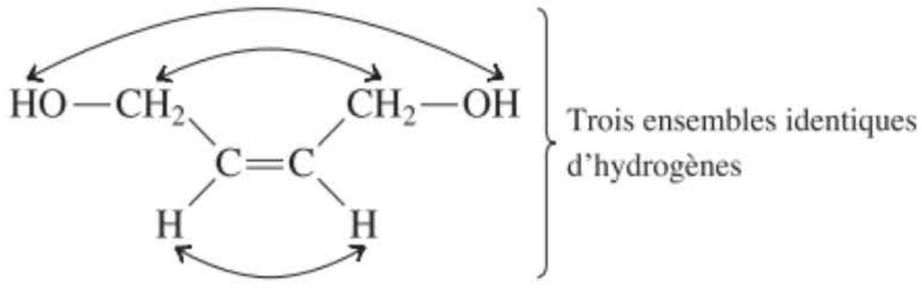
(b) Le spectre IR permet de diagnostiquer la présence d'un groupe fonctionnel OH en raison de l'absorption forte et large à 3310 cm $^{-1}$; l'absorption plus faible à 1670 cm^{-1} suggère la présence d'une double liaison C=C (paragraphe 11.8).

(c) En ce qui concerne à présent le spectre de RMN du ^{1}H : le large singulet à δ = 1,30 ppm est probablement dû à l'hydrogène du OH (paragraphe 10.8). Le signal à δ = 5,49 ppm révèle la présence d'un hydrogène alcénylique. Enfin, à δ = 3,89 ppm, on a le signal de deux hydrogènes manifestement déblindés par un groupe OH voisin (tableau 10.2).

Procédez logiquement, étape par étape. Nous disposons de quelques fragments moléculaires – les «pièces de notre puzzle». Comment les assembler ? Ces pièces sont un OH — manifestement attaché à un CH_2 —, ainsi qu'une double liaison porteuse d'un hydrogène : C=CH. Sur la base des intégrations et des couplages spin-spin des signaux en RMN du ^{1}H (le H acénylique est scindé en un triplet et le $C\underline{H}_2OH$ en un doublet, de sorte qu'ils doivent être voisins ; paragraphe 10.7), nous devons avoir une sous-structure du type suivant :



Ceci n'est manifestement pas une molécule entière. Qui plus est, si on fait la somme des masses atomiques, on n'obtient que 44. Manifestement, des atomes manquent, mais il n'y a pas d'autres signaux dans le spectre de RMN du ^{1}H. Que faire ? La masse moléculaire de cette sous-structure nous apporte une indication majeure : c'est exactement la moitié de la valeur observée pour la molécule entière. Dès lors, ladite molécule est symétrique : elle contient un autre ensemble d'atomes d'hydrogène (et de carbone et d'oxygène) dans un environnement identique à celui de la sous-structure déjà identifiée. Ce raisonnement nous conduit à la structure que voici :



Cette réponse s'accorde-t-elle avec les données ? La composition est $C_4H_8O_2$, ce qui donne une masse de 48 + 8 + 32 = 88. Le spectre IR correspond bien. Qu'en est-il du spectre de RMN du ^{1}H ? Les intégrations fournies étaient 1 H, 2 H et 1 H, suggérant une molécule avec seulement quatre hydrogènes, mais nous avons vu plus haut que cette interprétation était erronée. On se rappellera, en effet, que les intégrations en RMN ne nous donnent que des nombres *relatifs* d'atomes d'hydrogène dans chaque environnement (paragraphe 10.6). Les valeurs données ci-avant représentent la moitié des nombres réels d'hydrogènes qui sont responsables de chaque signal. Il n'est pas si rare de rencontrer un problème spectroscopique impliquant une molécule organique simple dotée d'une telle symétrie, de sorte que vous devez être conscient de l'éventualité d'une telle possibilité.

À ce stade, nous avons établi que toutes les données concordent avec notre structure. Y a-t-il une alternative ? La réponse est oui, puisqu'il y a l'isomère trans. Cependant, un examen attentif du paragraphe 11.8 révèle que les alcènes trans présentent une étroite vibration de déformation angulaire à 970 cm^{-1} en IR. Étant donné qu'une telle bande n'a pas été signalée, notre réponse reste la meilleure possible.

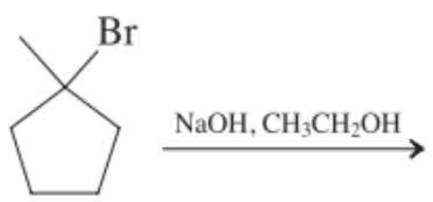
Une remarque pour terminer : le problème aurait été bien plus facile à résoudre si on nous avait donné la composition moléculaire. Même une masse moléculaire exacte, obtenue à l'aide d'un spectromètre de masse à haute résolution, aurait été utile (paragraphe 11.9) : pour cette molécule, la masse exacte de 88,0524 nous aurait appris que sa formule devait être $C_4H_8O_2$ (en additionnant les masses atomiques du tableau 11.5), ce qui s'oppose à d'autres alternatives avec une masse proche de 88, comme $C_4H_{12}N_2$ (88,1002) ou $C_5H_{12}O$ (88,0889).

Résolution de problèmes où on demande « Comment ? » et/ou « Pourquoi ? »

Tournons-nous à présent vers le deuxième type de questions. Celles-ci ont trait à des réactions chimiques : le processus grâce auxquels les molécules *se modifient*.

• **Quel est le produit de telle réaction ?** Même si vous avez mémorisé tout ce dont vous êtes capable, vous serez toujours obligé de devoir reconnaitre quel est le type de réaction impliqué et d'appliquer le mécanisme ad hoc pour en arriver à déduire la structure du produit. Ce genre de question est rarement simplement un « Quoi ? ». Considérons, par exemple, la question suivante (qui est un simulacre d'examen) et voyons comment il faut la résoudre :

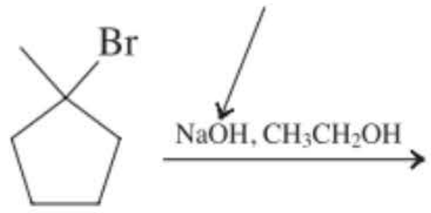
Problème I.6 (5 points) Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) de la réaction suivante.



À première vue, il s'agit ici d'un simple problème du type « Quoi ». Mais est-ce bien le cas ? Voyons.

Comment débuter ? Identifier la molécule organique de départ ainsi que le réactif, c'est-à-dire voyez à quelle catégorie de composés ils appartiennent. Voyez si ceci vous mène à la solution.

Hydroxyde — un bon nucléophile —, songez-vous immédiatement à une substitution nucléophile ?



Halogénoalcane

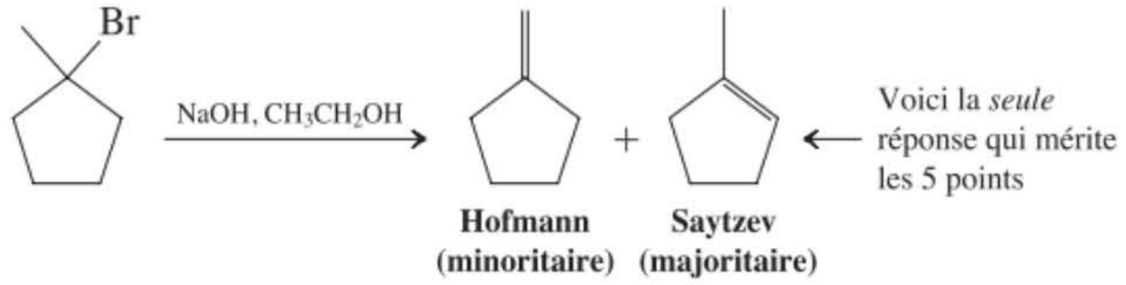
Songez-vous à écrire  en guise de réponse puis à passer à la question suivante ?

Si c'est le cas, vous aurez perdu une bonne part de ces 5 points.

N'allez pas trop vite ! Réexaminez le substrat. Il est *tertiaire* et ^-OH est également une *base forte*.

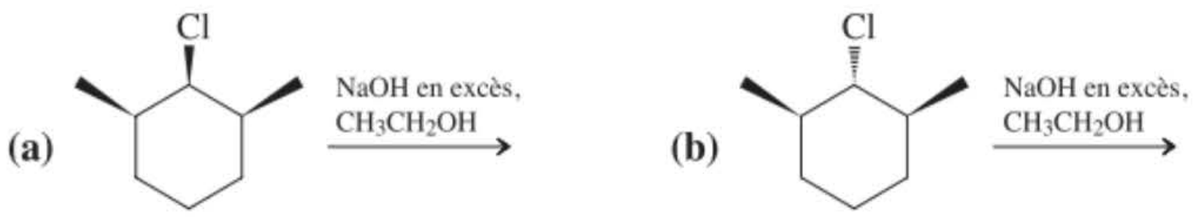
Information : le tableau 7.4 vous indique *comment* une réaction entre un substrat tertiaire et une base forte se déroule : via une élimination, selon le mécanisme E2. Mais ce n'est pas encore tout. Plus d'un isomère peut se former. On décrit dans le paragraphe 11.6 les aspects régiochimiques de l'élimination : les bases non encombrées (comme l'hydroxyde) fournissent l'alcène le plus stable (règle de Saytzev).

À présent, enfin, vous pouvez ***p***rocéder à la résolution :



• **Comment ce produit se forme-t-il ? Pourquoi ? Expliquer !** Ceci revient à dire « Écrire le mécanisme ». Si vous n'abordez pas le mécanisme d'une réaction, vous n'aurez jamais répondu à une question du type « Comment » ou « Pourquoi » et vous n'aurez jamais non plus « expliqué » quoi que ce soit au sujet d'une réaction chimique. Les étapes individuelles d'une réaction sont les *mots* du langage de la chimie organique – le vocabulaire en somme. Quoi qu'il en soit, vous avez besoin d'une *grammaire* afin d'assembler correctement ces mots. Les mécanismes constituent cette grammaire.

Problème I.7 Parmi les deux réactions (a) et (b) ci-dessous, laquelle sera la plus rapide ? Quel en est le produit ? Expliquer.

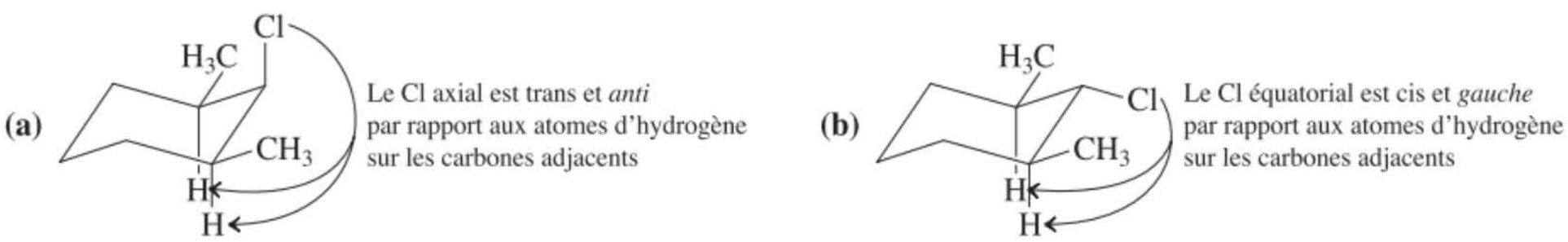


Que demande-t-on ? « *Expliquer* ». Et voici votre réplique : il s'agit d'un problème de *mécanisme*.

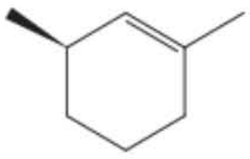
Comment débuter ? Conne dans l'exemple précédent, il faut caractériser les substrats : il s'agit ici de chloroalcanes *secondaires,* avec en outre une gêne stérique sur le carbone adjacent. À nouveau, le réactif est à la fois un puissant nucléophile et une base forte.

Information : une substitution par S_N2 est peu probable ; comme dans le problème I.6, une E2 semble plus favorable (tableau 7.4). Quoi d'autre ?

Procédez en toute logique : servez-vous de l'énoncé en guise de guide vers la résolution. *Pourquoi* ces deux réactions devraient-elles se dérouler à des vitesses différentes ? En quoi ces substrats diffèrent-ils ? Réponse : du point de vue de leur stéréochimie. De ce fait, réécrivez ces deux substrats sous forme de cyclohexanes en conformation chaise afin d'y voir plus clair :

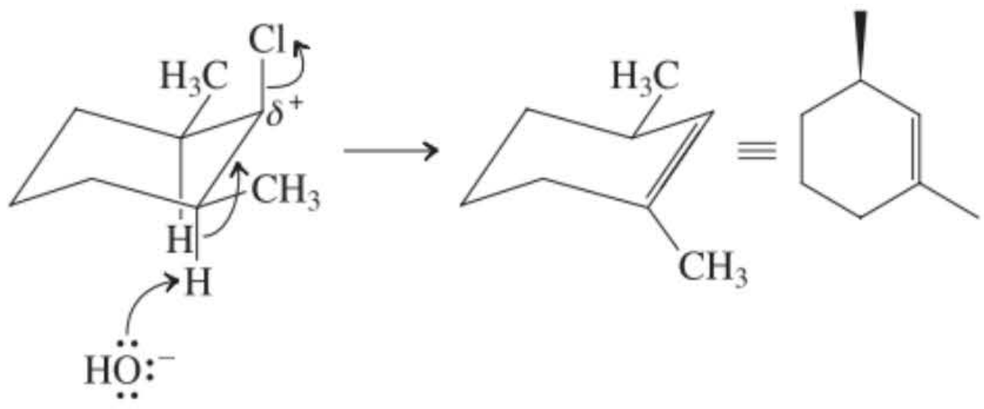


Le mécanisme E2 se déroule plus facilement à partir d'une géométrie qui aligne de manière *anti* le groupe sortant et l'atome d'hydrogène à arracher (au niveau d'un atome de carbone adjacent ; paragraphe 11.6). Seul le substrat impliqué dans la réaction (a) est capable de donner cet arrangement. La transformation (a) sera de ce fait la plus rapide, et cette élimination fournira l'alcène cyclique

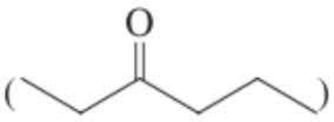


en guise de produit majoritaire.

Si on vous demandait de fournir un mécanisme précis pour cette transformation, basez votre réponse sur l'***i***nformation relative aux processus E2 (paragraphe 7.7 et figure 7.8). L'atome de carbone portant le Cl est polarisé δ^+. La réaction se déroule en une seule étape, à la suite du mouvement simultané de trois paires d'électrons. La première provient de l'ion hydroxyde, c'est-à-dire la base qui attaque l'atome d'hydrogène qui est en β par rapport au groupe sortant. La seconde émane de la liaison C—H qui se rompt et se déplace vers l'atome carbone δ^+ pour former la nouvelle liaison π. La troisième quitte la molécule de substrat avec l'ion chlorure qui s'éjecte (c'est le groupe sortant). En se servant de flèches incurvées pour décrire ces mouvements d'électrons, cela donne :



• De quel(s) réactif(s) avez-vous besoin pour effectuer la conversion d'une molécule donnée en une autre bien précise ? La synthèse exige que vous maîtrisiez votre vocabulaire des réactions de manière à ce que vous sachiez si, et exactement comment, une sorte de composé peut être transformée en une autre. Les tableaux indiquant les voies réactionnelles qui précèdent, dans bon nombre de chapitres, les problèmes annexés à la fin de ceux-ci, sont conçus pour vous aider à organiser votre étude dans cette optique. L'analyse rétrosynthétique (paragraphe 8.9) vous aidera également à concevoir des solutions aux problèmes de synthèse.

Problème I.8 Concevoir une synthèse de l'hexan-3-one () à partir de n'importe quelles molécules, pourvu que celles-ci ne contiennent pas plus de trois carbones.

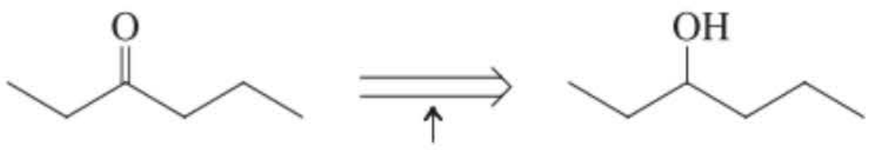
Que vous demande-t-on dans ce problème ? En réalité : plusieurs choses. Le produit est une cétone, de sorte que vous devrez créer ce groupe fonctionnel. Il contient six carbones, et vous ne pouvez partir que de molécules en contenant trois (au maximum), de sorte que vous devrez former (au moins) une liaison carbone-carbone. Vous devrez également décider de quels types de substrats vous voulez partir et de quelles réactions vous vous servirez. C'est pas mal de boulot !

Comment débuter ? (1) Vous devez obtenir une cétone. Connaissez-vous des réactions qui génèrent des cétones ?

Information. (1) Jusqu'ici, on ne connait qu'une réaction, à savoir celle qui permet d'oxyder un alcool secondaire avec un réactif à base de chrome(VI). (Voir paragraphe 8.6).

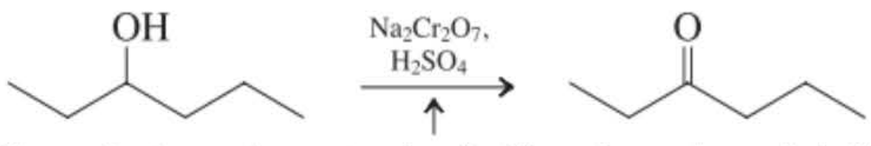
Procédé. (1) Rétrosynthétiquement, on sait que la cétone doit *provenir d'un* alcool secondaire (ci-dessous à gauche). Une réaction concrète qui fournit cette cétone est montrée ci-dessous à droite. Ce doit être l'étape finale de votre réponse :

Analyse rétrosynthétique



Cette flèche signifie « provient de »

Étape finale de la synthèse (sens direct)



Soyez sûrs de mentionner tous les réactifs voulus au-dessus de la flèche de la réaction

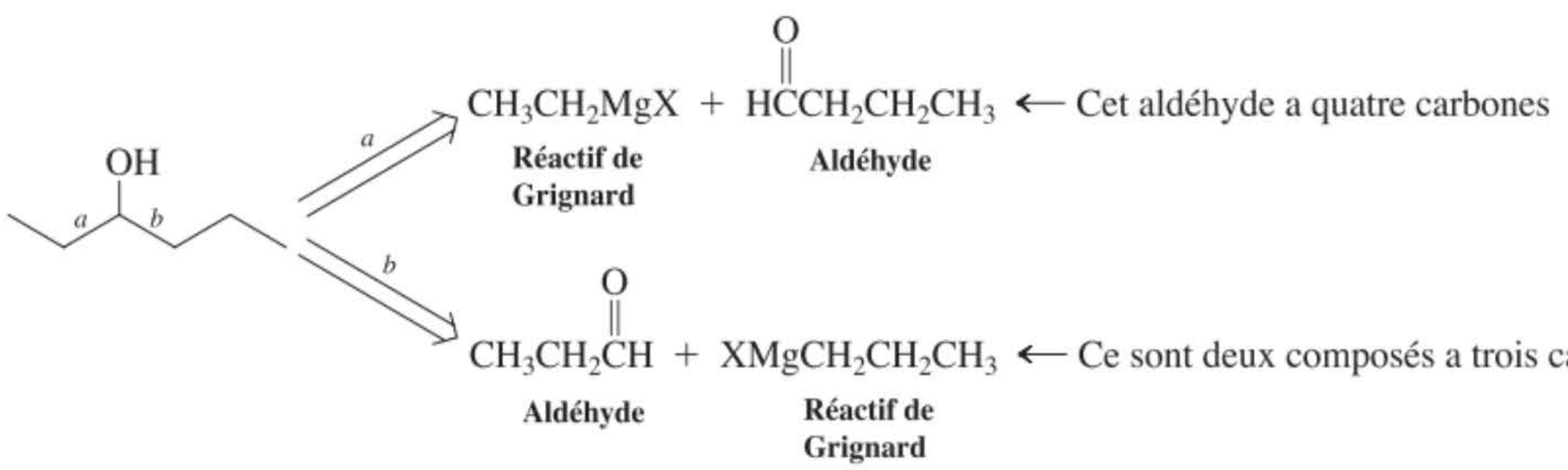
Que vous demande-t-on ensuite ? Vous êtes à présent confronté à un nouveau problème de synthèse : préparer le substrat de départ pour *cette* réaction, à savoir l'hexan-3-ol. Il s'agit d'un alcool secondaire.

Comment débuter ? (2) Demandez-vous, y a-t-il des méthodes qui permettent de synthétiser des alcools secondaires ?

Information. (2) Il y a deux manières : la réduction d'une cétone avec un hydrure (paragraphe 8.6) et l'addition d'un réactif de Grignard à un aldéhyde (paragraphe 8.8).

Procédé. (2) Testez ces deux options quant à leur faisabilité. La réduction d'une cétone n'est pas une méthode utile ici, parce que la cétone qu'il faudrait réduire pour obtenir l'hexan-3-ol est précisément celle que l'on cherche à synthétiser, en l'occurrence l'hexan-3-one. On tournerait donc en rond. En se penchant vers la deuxième possibilité, examinons les combinaisons possibles de réactifs de Grignard et d'aldéhydes qui nous donneraient de l'hexan-3-ol. En réfléchissant de manière rétrosynthétique, on se rend compte que deux combinaisons existent puisqu'on peut construire la liaison carbone-carbone à gauche du carbone portant d'hydroxyle (liaison *a*) ou bien à droite de celui-ci (liaison *b*) :

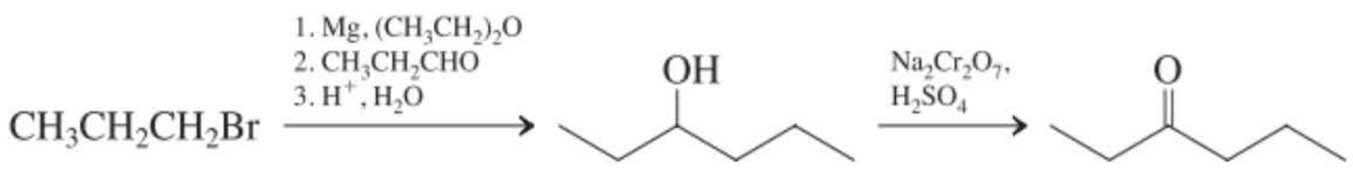
Analyse rétrosynthétique de l'hexan-3-ol : les deux options



← Cet aldéhyde a quatre carbones

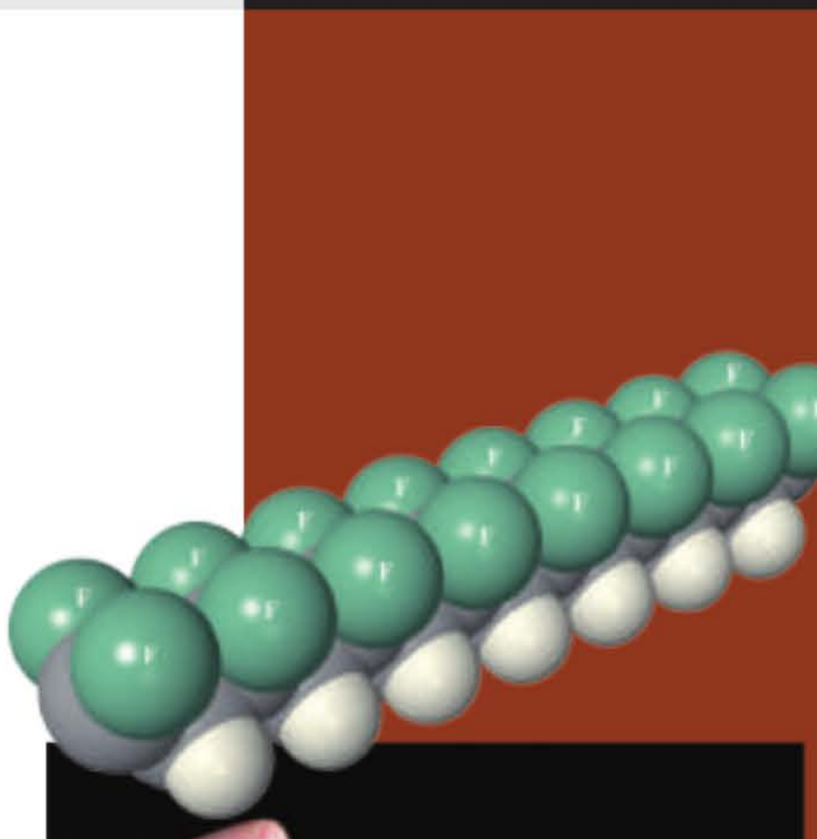
← Ce sont deux composés a trois carbones

On pourrait construire la liaison *a*, mais l'un des substrats est un aldéhyde à quatre carbones. Puisqu'on ne peut faire intervenir que des composés de départ avec trois carbones au maximum, nous devrions synthétiser au préalable cet aldéhyde à partir de molécules plus petites. Par contre, on pourrait construire la liaison *b* à partir de deux entités à trois carbones, toujours selon une réaction de Grignard. Le réactif de Grignard voulu serait ici créé à partir d'un halogénoalcane, tel le 1-bromopropane et de magnésium (paragraphe 8.7). À présent, on peut résumer le schéma de synthèse complet comme suit :



CHAPITRE DOUZE

Les réactions des alcènes



Les appareils électroniques modernes (par exemple, l'iPhone présenté sur la photo) fonctionnent grâce à des batteries qui peuvent être rechargées des milliers de fois. La polymérisation du 1,1-difluoroéthène fournit une membrane de haute performance (le polyfluorure de vinylidène) qui permet aux charges de circuler entre les diverses cellules individuelles des batteries lithium-ion, tout en protégant celles-ci des courts-circuits internes avec les conséquences catastrophiques que cela entraînerait. Les batteries Li-ion avec polymères offrent d'importants avantages (en poids et en capacité d'énergie) par rapport aux batteries précédentes, à base de nickel ou Li-ion simples. On les emploie de plus en plus dans des appareils électroniques sophistiqués comme les téléphones cellulaires et les ordinateurs de dernière génération. Des recherches visent à les introduire dans les véhicules hybrides.

Jetez un coup d'œil autour de vous dans la pièce où vous êtes. Pouvez-vous imaginer à quel point elle serait différente si on y enlevait tous les matériaux qui sont composés de polymères (ainsi que tout ce qui est en plastique) ? De fait, les polymères ont radicalement modifié la société moderne. La chimie des alcènes sous-tend les procédés qui nous permettent de produire des polymères différant par leur structure, leur résistance, leur élasticité et leurs applications. Dans les derniers paragraphes de ce chapitre, nous allons examiner les méthodes qui sont mises à profit pour obtenir de telles substances. Ces méthodes ne constituent, toutefois, qu'un sous-ensemble des divers types de réactions que les alcènes peuvent subir. Les réactions d'addition représentent la classe la plus importante : elles aboutissent à des produits saturés. Grâce aux additions, on peut profiter du fait que le groupe fonctionnel alcénique « ponte » *deux* carbones, ce qui revient à pouvoir modifier la structure moléculaire à ces deux niveaux. Heureusement pour nous, la plupart des additions à la liaison π sont exothermiques : il est certain qu'elles auront lieu pour autant qu'une voie mécanistique puisse être trouvée.

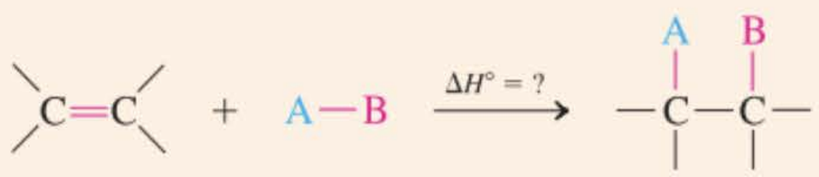
Au-delà de la simple aptitude à réaliser des additions sur des doubles liaisons, des caractéristiques supplémentaires donnent à ce type de réactions davantage encore d'utilité et de polyvalence. De nombreux alcènes présentent une stéréochimie bien définie (*E* ou *Z*) et, comme nous allons le voir ci-après, *une bonne part de leurs réactions d'additions se déroulent d'une manière tout à fait particulière du point de vue stéréochimique.* La combinaison de ces faits et la prise de conscience que les additions à des alcènes dissymétriques peuvent également se dérouler de manière régiosélective, nous amène à penser que nous disposons ainsi d'un moyen de contrôler dans une large mesure l'évolution d'une réaction d'addition sur un alcène et par conséquent d'influencer la structure du produit qui se formera. Des raffinements extrêmes ont été apportés à ces réactions contrôlées durant les années 1990 et, notamment, en ce qui concerne la synthèse de médicaments énantiomériquement purs (voir les encadrés 5.4 et 12.2, ainsi que le paragraphe 12.2). Le processus d'hydrogénation sera tout d'abord décrit, en se focalisant sur les détails de l'activation catalytique. Après quoi, la plus vaste classe de réactions d'addition sera abordée, celle où interviennent des électrophiles, parmi lesquels on retrouvera des protons, des halogènes ainsi que des ions métalliques. D'autres additions, qui complètent notre répertoire de synthèse, apparaîtront également : l'hydroboration, diverses réactions d'oxydation (qui peuvent éventuellement mener à la rupture complète de la double liaison), ainsi que des réactions radicalaires. Chacune de ces transformations nous conduit dans une direction différente ; le résumé des réactions et le schéma des diverses voies possibles, tels qu'ils sont présentés à la fin de ce chapitre, nous donnent une perspective générale des interconversions réalisables à partir et vers cette classe de composés polyvalents.

12-1 Pourquoi assiste-t-on à des réactions d'addition ? La faisabilité thermodynamique

La liaison π carbone–carbone est relativement faible et les caractéristiques chimiques des alcènes sont, pour une grande part, régies par sa réactivité. La réaction la plus courante est l'**addition** d'un réactif A–B, ce qui donne naissance à un composé saturé. Au cours de ce processus, la liaison A–B est rompue et A de même que B forment des liaisons simples avec deux carbones. C'est pourquoi, la

faisabilité thermodynamique de réaliser cette réaction dépend de la force de la liaison π, de l'énergie de dissociation, DH°_{A-B}, ainsi que des forces des liaisons nouvellement formées de A et B.

Schéma général de l'addition à la double liaison d'un alcène



Pour rappel, il est possible d'*évaluer* le ΔH° de pareilles réactions en retranchant la somme des énergies des liaisons formées de celle des liaisons rompues (paragraphe 3.4):

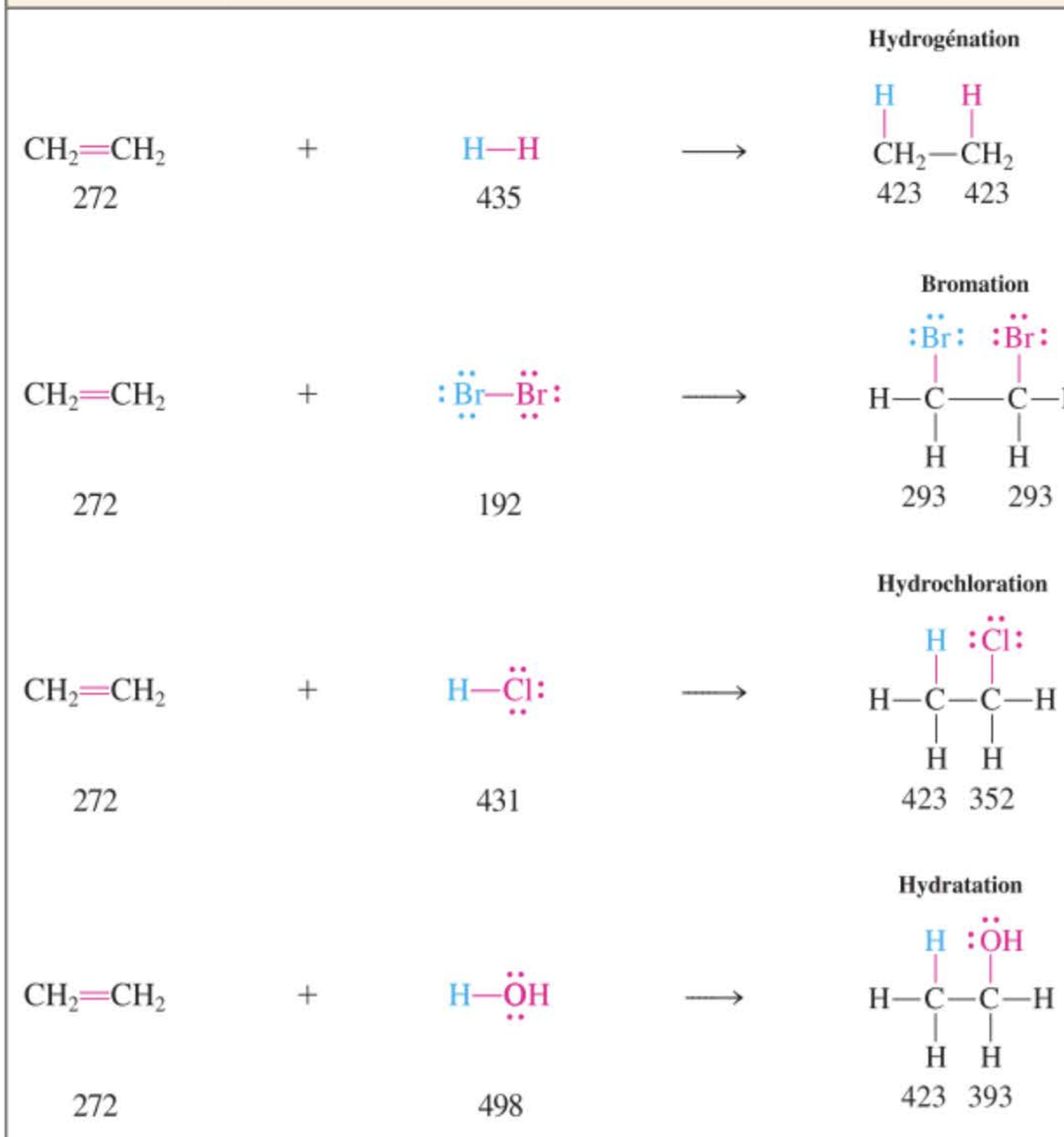
$$\Delta H^\circ = (DH^\circ_{\text{liaison }\pi} + DH^\circ_{A-B}) - (DH^\circ_{C-A} + DH^\circ_{C-B})$$

où C signifie carbone.

Le tableau 12.1 donne les valeurs des DH° (obtenues en faisant appel aux données des tableaux 3.1 et 3.4 et en assimilant l'énergie de la liaison π à 272 kJ mol^{-1}) ainsi que les valeurs estimées des

Tableau 12-1 Valeurs estimées des ΔH° (en kJ mol^{-1}) pour des additions à l'éthène[a]





[a] Ces valeurs ne sont que des estimations: elles ne tiennent pas compte des modifications des énergies des liaisons σ C–C et C–H qui accompagnent le changement d'hybridation.

$\Delta H°$ relatives à divers types d'additions à l'éthène. Dans tous ces exemples, la somme des énergies des liaisons formées dépasse, parfois notoirement, celle des liaisons rompues. Dès lors, du point de vue thermodynamique, *les additions aux alcènes aboutiront aux produits avec une libération d'énergie.*

Exercice 12-1

Calculer le $\Delta H°$ relatif à l'addition de H_2O_2 à l'éthène, ce qui fournit de l'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol) ($DH°_{HO–OH}$ = 205 kJ mol^{-1}).

12-2 L'hydrogénation catalytique

La plus simple des réactions sur la double liaison est la saturation de celle-ci par de l'hydrogène. Il a déjà été question de cette transformation dans le paragraphe 11.5 en rapport avec l'utilisation des chaleurs d'hydrogénation pour estimer la stabilité relative de divers alcènes substitués. L'hydrogénation requiert un catalyseur, qui peut être soit homogène, soit hétérogène, selon que celui-ci est soluble ou non dans le mélange réactionnel.

L'hydrogénation se réalise à la surface des catalyseurs hétérogènes

L'hydrogénation d'un alcène en un alcane, malgré son caractère exothermique, ne se réalisera pas comme telle, même aux températures élevées. On peut chauffer de l'éthène et de l'hydrogène, en phase gazeuse, à 200°C durant des périodes prolongées sans que l'on puisse déceler aucun changement. Par contre, dès qu'on y ajoute un catalyseur, l'hydrogénation se déclenche même à la température ambiante et se poursuit à une vitesse soutenue. Les catalyseurs sont, dans la plupart des cas, des matériaux insolubles tels que le palladium (par exemple, dispersé sur du carbone, Pd-C), le platine (catalyseur d'Adams*, PtO_2, qui est transformé en platine métallique à l'état colloïdal en présence d'hydrogène) et le nickel (finement dispersé, comme dans une préparation appelée nickel Raney**, Ra-Ni).

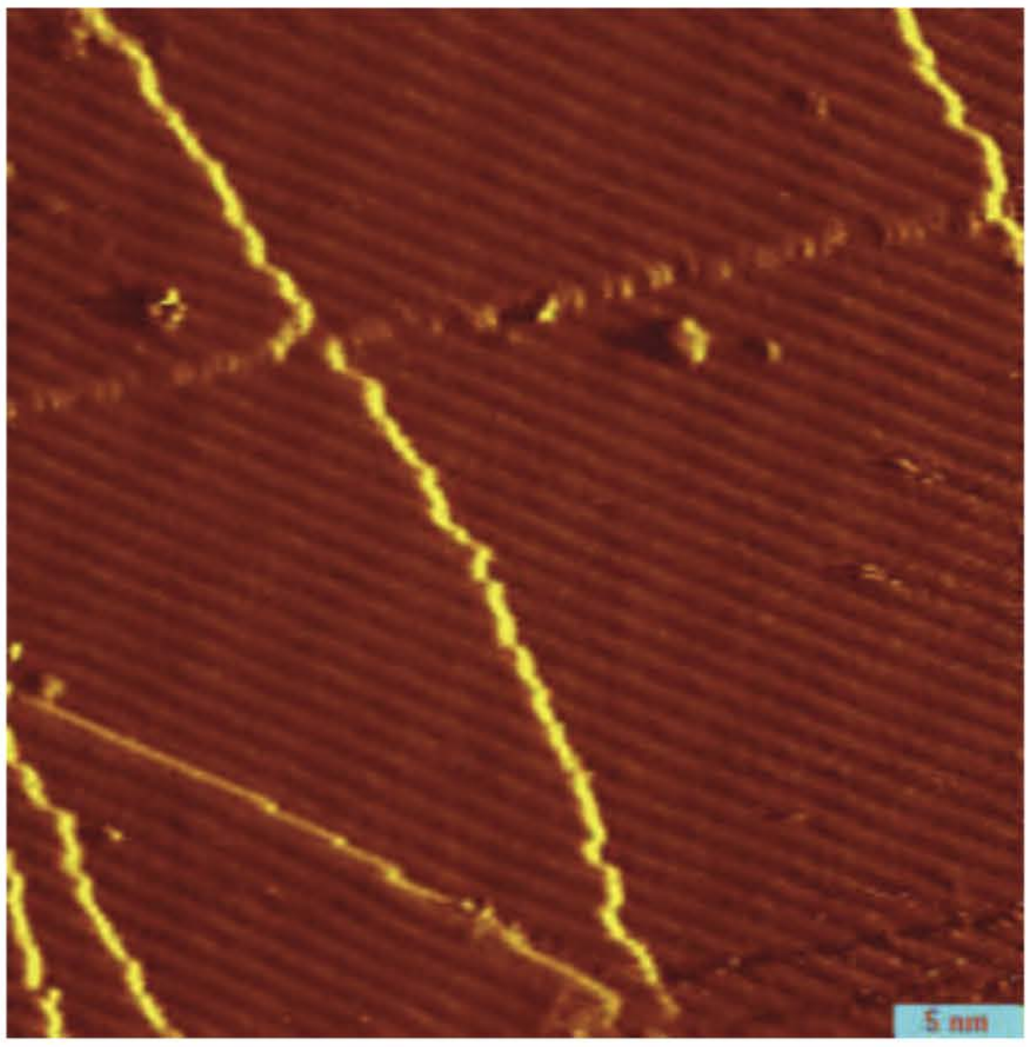


Image obtenue à l'aide d'un microscope à balayage (à effet tunnel), montrant la surface d'un catalyseur à base de platine. La résolution est à l'échelle atomique (le barreau en bas à droite représente 5 nm = 50 Å). Vous pouvez admirer les rangées parallèles extrêmement bien ordonnées d'atomes de Pt (en brun). Les « diagonales » en jaune correspondent à des ressauts sur cette surface, et c'est principalement à ce niveau que se déroule l'activité catalytique. *(Avec l'obligeance du professeur Gabor A. Somorjai et du Dr Feng Tao, Université de Californie à Berkeley).*

* Professeur Roger Adams, 1889-1971, Université de l'Illinois à Urbana-Champaign.
** Dr Murray Raney, 1885-1966, Raney Catalyst Company, South Pittsburg, Tennessee.

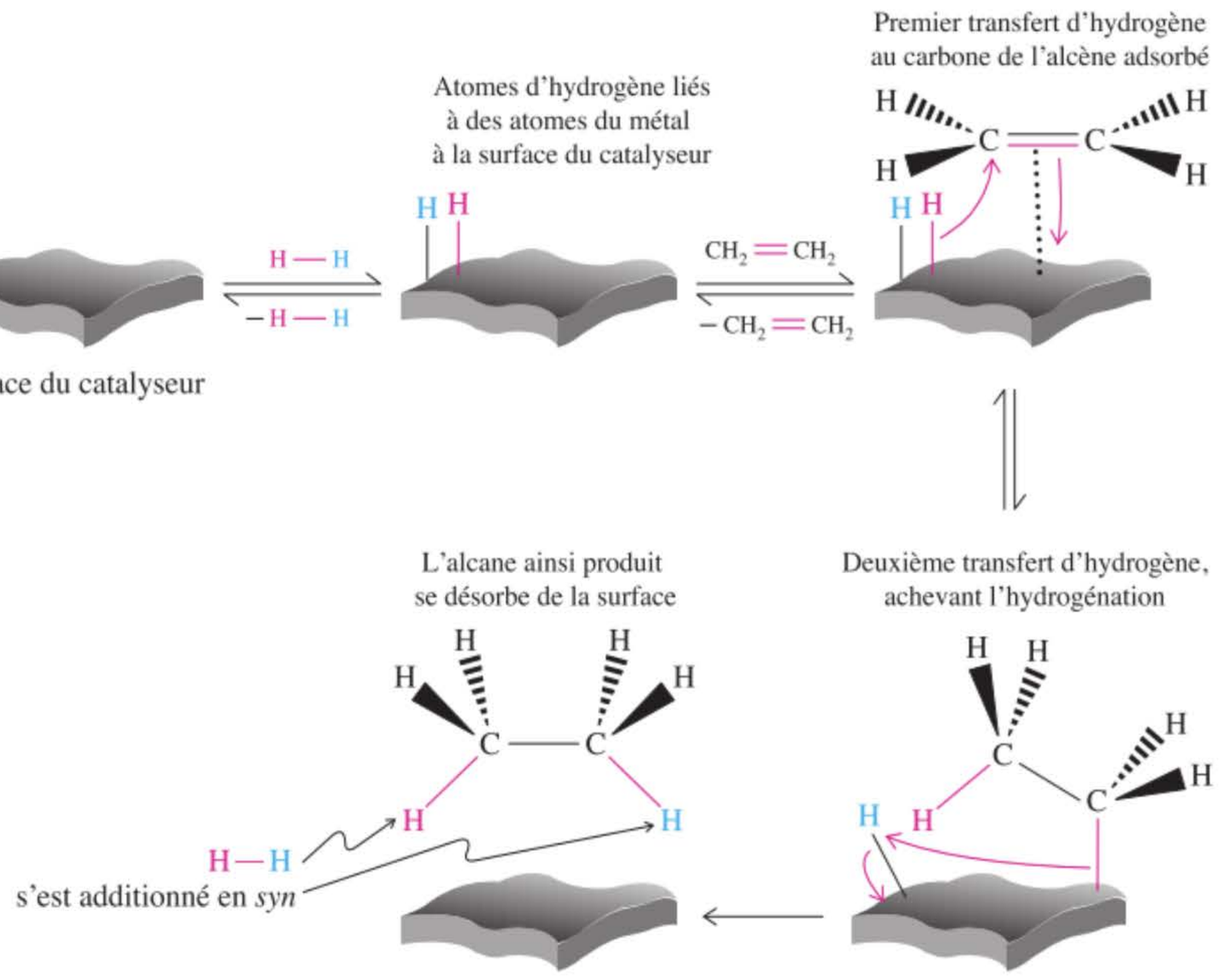


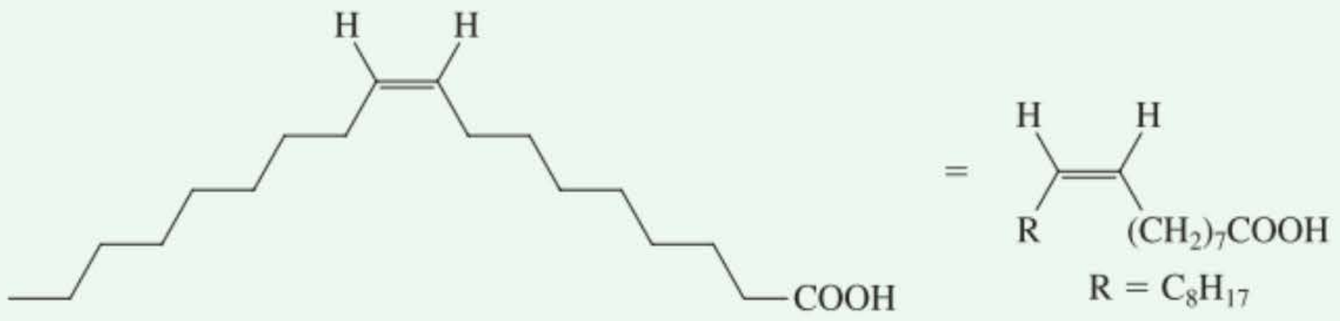
Figure 12-1 Lors de l'hydrogénation catalytique de l'éthène aboutissant à la production d'éthane, les hydrogènes se fixent à la surface du catalyseur et sont ensuite délivrés aux carbones de l'alcène qui est adsorbé à la surface dudit catalyseur.

Le rôle principal du catalyseur consiste à activer l'hydrogène de manière à créer une liaison entre ledit hydrogène et le métal à la surface du catalyseur (figure 12.1). En l'absence du métal, la rupture thermique de la solide liaison H–H est énergétiquement inabordable. Les solvants couramment employés lors de pareilles hydrogénations sont, entre autres, le méthanol, l'éthanol, l'acide acétique ainsi que l'acétate d'éthyle.

Exercice 12-2

Mise en pratique des concepts : isomérisation cis/trans dans des conditions d'hydrogénation des alcènes

Lors de l'hydrogénation catalytique de la double liaison cis de l'acide oléique, qui est un acide gras naturel, on observe la formation d'un peu d'isomère trans. Expliquer.



Acide oléique

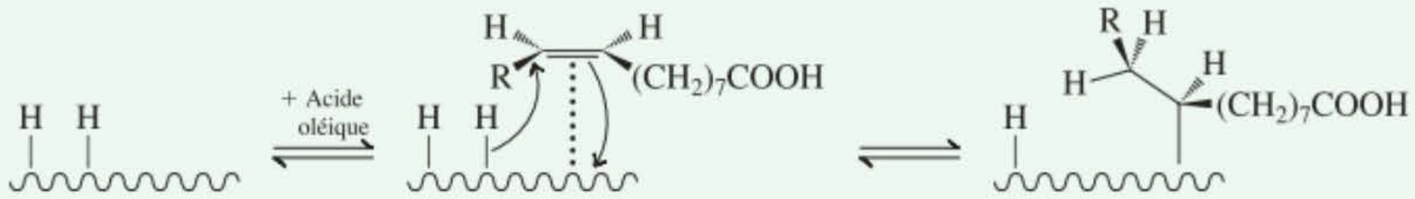
Stratégie

Examiner le mécanisme dans la figure 12.1. Rechercher une voie réactionnelle qui pourrait (1) permettre une rotation au niveau de la liaison entre les carbones doublement liés à l'origine, suivie (2) de la régénération d'une double liaison avec une configuration trans.

Solution

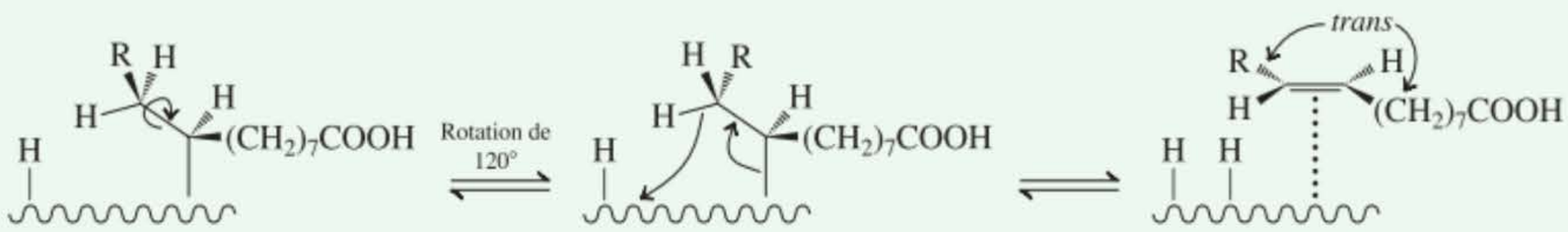
• Le mécanisme présente deux caractéristiques intéressantes dans le cas de ce problème. Tout d'abord, chacune des trois premières étapes est *réversible*. Deuxièmement, les deux atomes d'hydrogène s'additionnent aux carbones de la double liaison d'origine *un par un*. Voyons comment nous pourrions tirer profit de ces caractéristiques pour définir une voie aboutissant à une isomérisation.

• Détailler le mécanisme, en commençant par la fixation de l'alcène à la surface du catalyseur. (**Attention :** Ne combinez *pas* les étapes ! Chaque étape, dans tout mécanisme, *quel qu'il soit*, doit être écrite séparément. Autrement, vous risquez de perdre un intermédiaire crucial.) Le mécanisme, jusqu'à l'addition du premier hydrogène est le suivant :



Intermédiaire au stade d'un seul transfert de H

• En accord avec la description générale de la figure 12.1, nous savons ce qui se passe ensuite : le deuxième hydrogène vient s'accrocher et, à la suite de ce transfert, le produit hydrogéné [c'est-à-dire l'acide stéarique, $CH_3(CH_2)_{16}COOH$] est libéré. On remarquera toutefois que cette dernière étape est irréversible. Dès que ce produit est formé, il n'est plus possible de revenir en arrière, c'est-à-dire à un alcène, qu'il soit cis ou trans. De ce fait, la voie d'isomérisation cis-trans ne peut impliquer que les espèces dont il a été question dans le mécanisme ci-dessus. Examiner attentivement l'intermédiaire issu à la suite d'un premier transfert d'hydrogène. Il présente une *liaison simple* entre les deux anciens carbones alcéniques, laquelle est conformationnellement flexible (paragraphe 2.8). En effectuant une rotation de 120° et en *inversant* le transfert d'hydrogène qui a mené à cette espèce, on obtient un alcène avec une double liaison trans :



• Lorsque cet alcène se détache de la surface du catalyseur, l'isomérisation est achevée. Cette transformation correspond exactement à ce qui se passe lors de l'hydrogénation partielle des huiles végétales, ce qui se fait dans l'industrie pour obtenir de la margarine et autres graisses partiellement saturées. Dans ces produits, les doubles liaisons trans – ce qu'on appelle les **acides gras *trans*** – donnent lieu à divers effets nuisibles pour la santé, lesquels seront décrits de manière plus détaillée dans l'encadré 19.3

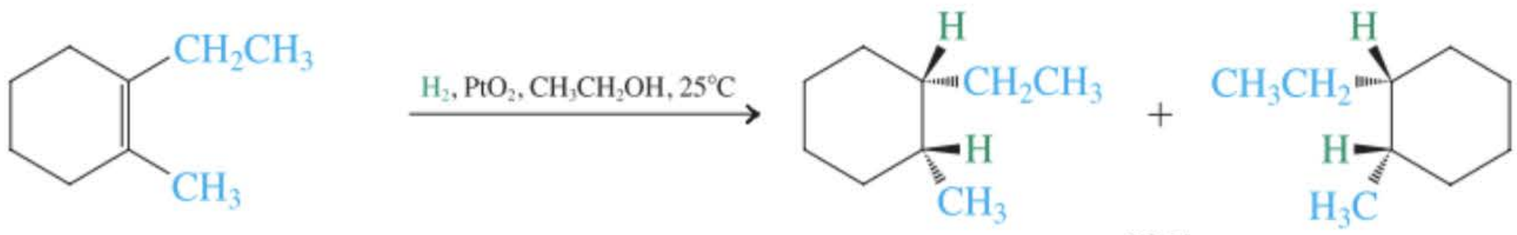
Exercice 12-3

Essayez par vous-même

Lors de l'hydrogénation catalytique du 3-méthylbut-1-ène, on observe la formation d'un peu de 2-méthylbut-2-ène. Expliquer.

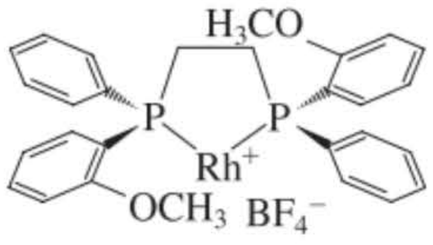
L'hydrogénation est stéréospécifique

Une caractéristique importante de l'hydrogénation est sa *stéréospécificité*. Les deux atomes d'hydrogène s'additionnent du même côté de la double liaison **(addition *syn*).** Par exemple, le 1-éthyl-2-méthylcyclohexène se laisse hydrogéner en présence de platine et donne spécifiquement naissance au *cis*-1-éthyl-2-méthylcyclohexane. L'addition de l'hydrogène peut se réaliser au niveau du plan moléculaire de l'alcène, avec une probabilité égale côté pile ou côté face. Il en résulte que les deux stéréocentres seront générés fifty-fifty en tant qu'image et image spéculaire, de sorte que le produit sera un mélange racémique.



1-Éthyl-2-méthylcyclohexène

***cis*-1-Éthyl-2-méthylcyclohexane (Racémique)**

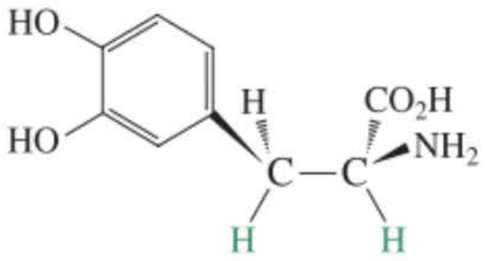


Rh-(*R*,*R*)-DIPAMP$^+$ BF_4^-

Des catalyseurs chiraux permettent de réaliser des hydrogénations énantiosélectives

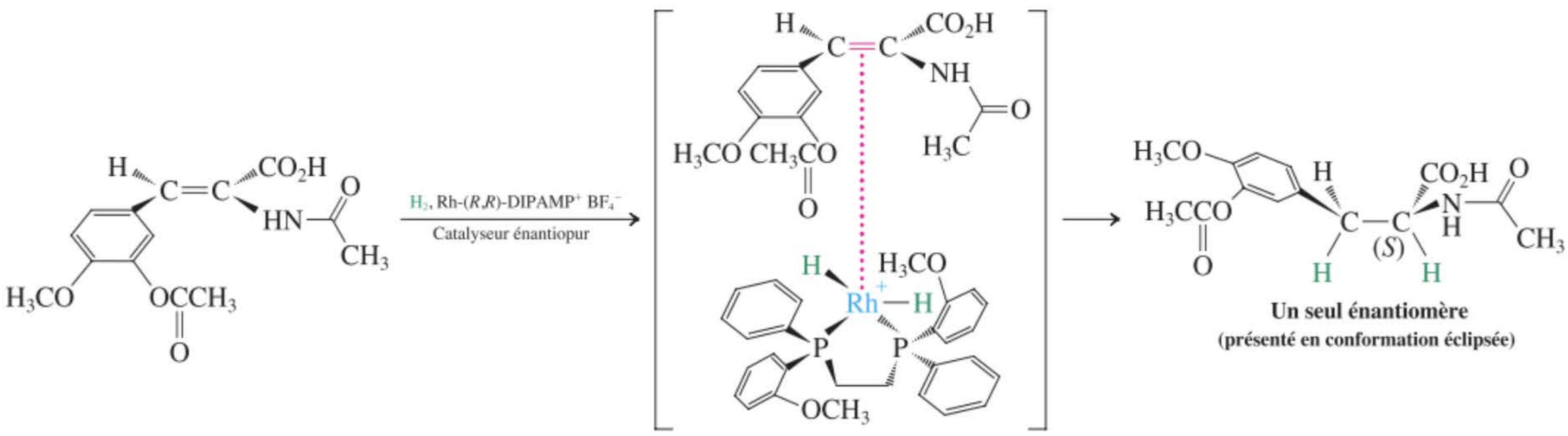
Lorsqu'un encombrement stérique empêche l'hydrogénation de se réaliser sur l'une des faces d'une double liaison, l'addition aura lieu exclusivement au niveau de la face *la moins encombrée*. Ce principe a été mis en œuvre pour mettre au point *des hydrogénations énantiosélectives*, dites aussi hydrogénations *asymétriques*. Ces procédés font intervenir des catalyseurs homogènes (c'est-à-dire solubles), consistant en un métal tel que du rhodium ainsi que d'un *ligand phosphine chiral énantiopur*, qui se lie à ce métal. Comme exemple typique, il y a le complexe entre le Rh et le diphosphine (*R*,*R*)-DIPAMP (voir dans la marge). Après coordination de la double liaison de l'alcène et d'une molécule de H_2 au rhodium, l'hydrogénation se réalise selon une addition *syn*, exactement comme dans le cas de la catalyse avec des métaux insolubles. Cependant ici, les groupes volumineux asymétriquement disposés dans le ligand chiral empêchent l'hydrogène de s'additionner sur l'une des faces de la double liaison, ce qui aboutit à la formation d'un seul parmi les deux produits d'hydrogénation possibles (voir aussi l'encadré 5.4).

Cette approche s'est avérée être une méthode très valable permettant de synthétiser des composés énantiomériquement purs, et notamment des médicaments. Ainsi, la synthèse industrielle de la L-Dopa (voir dans la marge), un médicament employé pour traiter la maladie de Parkinson, fait intervenir, lors d'une étape déterminante, l'hydrogénation asymétrique de l'alcène présenté ci-après afin d'obtenir exclusivement le stéréo-isomère *S* du produit de réduction.



L-Dopa

(présenté en conformation éclipsée)



L'hydrogène est transféré de Rh vers une seule des faces de la double liaison

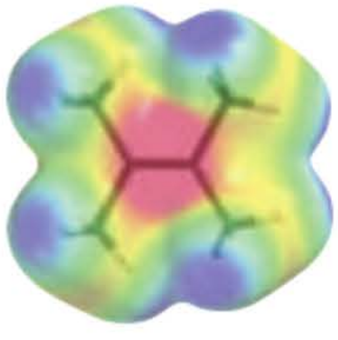
Un seul énantiomère

(présenté en conformation éclipsée)

Exercice 12-4

L'hydrogénation catalytique du (*S*)-2,3-diméthylpent-1-ène fournit un seul produit optiquement actif. Identifier ce produit et expliquer le résultat ainsi observé. (**Indication :** l'addition de H_2 (1) crée-t-elle un nouveau stéréocentre ou (2) affecte-t-elle l'une ou l'autre des liaisons autour du stéréocentre déjà présent ?)

En résumé, l'hydrogénation de la double liaison des alcènes nécessite un catalyseur. Cette réaction se réalise de manière stéréospécifique via une addition *syn* et, lorsqu'un choix se présente, a lieu du côté le moins encombré de la molécule. Ce principe est à la base de recherches visant à réaliser des hydrogénations énantiosélectives à l'aide de catalyseurs chiraux.



12-3 Le caractère nucléophile de la liaison π : addition électrophile de la part des halogénures d'hydrogène

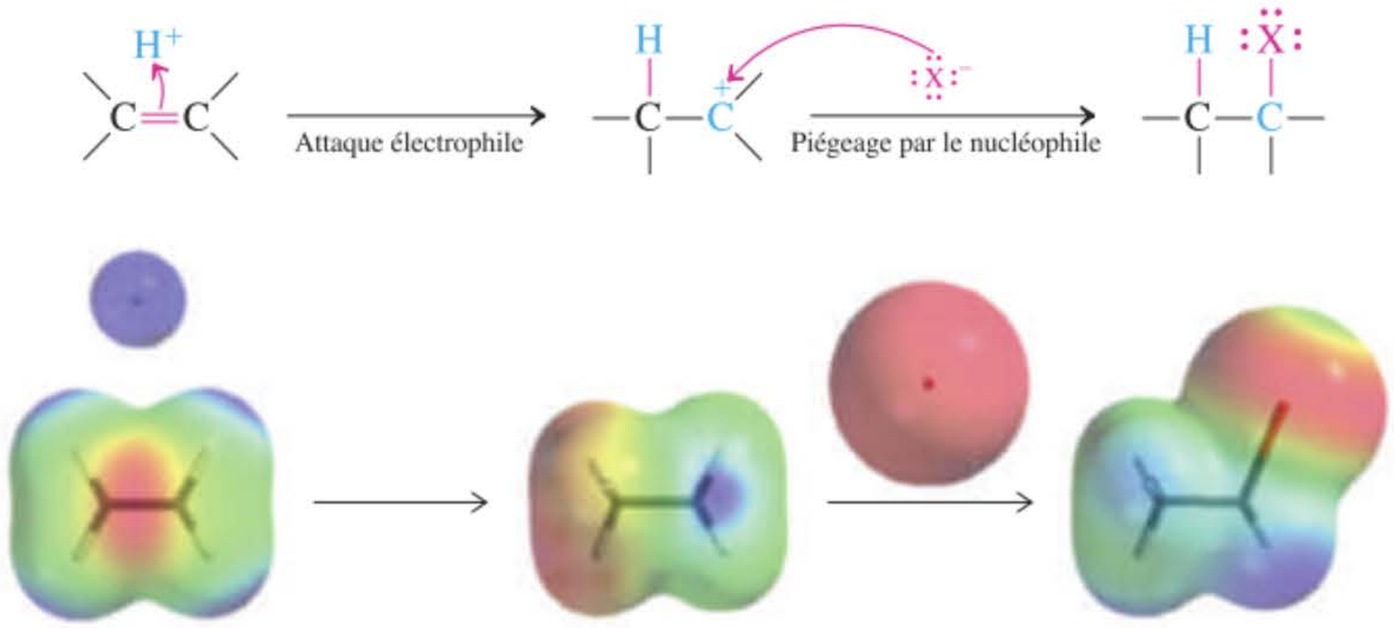
Comme on l'a déjà signalé précédemment, les électrons π appartenant à une double liaison ne sont pas aussi fermement attachés que ceux d'une liaison σ. Le nuage électronique π situé au-dessus et en dessous du plan moléculaire de l'alcène est polarisable et sujet à l'attaque par des espèces déficientes en électrons, comme c'est le cas pour les paires électroniques libres des bases typiques de Lewis. La densité électronique relativement élevée de la double liaison du 2,3-diméthylbutène se voit clairement (en rouge) dans le profil de potentiel électrostatique apparaissant dans la marge. Dans les

paragraphes qui vont suivre, nous examinerons diverses réactions entre la liaison π nucléophile des alcènes et toute une série d'électrophiles. Comme dans l'hydrogénation, la double liaison est modifiée par addition, mais selon des mécanismes différents. Ces transformations, que l'on appelle des *additions électrophiles,* peuvent être régiosélectives et stéréospécifiques. Commençons par le plus simple de tous les électrophiles, le proton.

L'attaque électrophile par des protons fournit des carbocations

Le proton d'un acide fort peut s'additionner à une double liaison pour engendrer un carbocation. L'état de transition relatif à ce processus est le même que celui qui avait été formulé dans l'étape de déprotonation de la réaction E1 (figure 7.7). Lorsqu'un bon nucléophile est présent, et en particulier aux basses températures, le carbocation est intercepté de manière à fournir le produit résultant d'une **addition électrophile** à la double liaison. Ainsi, par exemple, le traitement des alcènes par des halogénures d'hydrogène aboutit aux halogénoalcanes correspondants. La version de ce schéma général, avec profils de potentiels électrostatiques, montre comment se déroule le flux de densité électronique au cours d'une telle réaction.

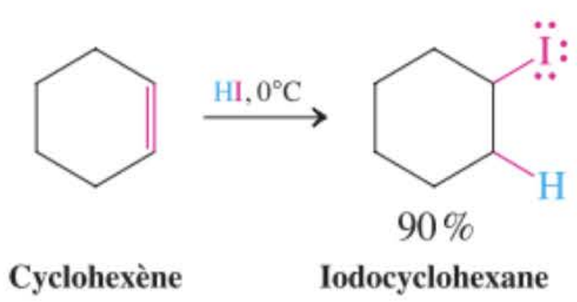
Schéma général de l'addition électrophile de H–X aux alcènes



Bien que dans bon nombre de mécanismes, on écrit H^+ en tant qu'espèce réactive, il faut reconnaître qu'en solution ledit proton est normalement lié à une base de Lewis, telle que X^- dans cet exemple.

Lors de la première étape, une paire électronique se déplace de la liaison π (orange-rouge dans l'image ci-dessus à gauche) vers le proton électrophile (violet) de manière à former une nouvelle liaison σ. L'image du carbocation obtenu à la suite de cette étape (au centre) montre que la déficience électronique est à présent localisée sur le carbone cationique. Ensuite, on montre l'addition de l'ion halogénure négatif (et, de ce fait, rouge). Dans l'halogénoalcane qui en résulte en guise de produit, la polarité de la nouvelle liaison C–X donne lieu à une couleur orange-rouge (voir tout à droite), due à l'halogène fortement négativé (δ^-), et à toute une gamme de couleurs allant du vert-bleu au violet dans le reste de la molécule, indiquant la répartition du caractère δ^+ parmi le restant des atomes.

Dans une expérience typique, l'halogénure d'hydrogène, à l'état gazeux, — qui peut être HCl, HBr ou HI — est amené à barboter dans l'alcène pur ou en solution. Ou bien, on l'ajoute à l'alcène, étant dissous dans un solvant, tel que l'acide acétique. Le parachèvement avec de l'eau fournit l'halogénoalcane avec un rendement élevé.



Cyclohexène **Iodocyclohexane**

Exercice 12-5

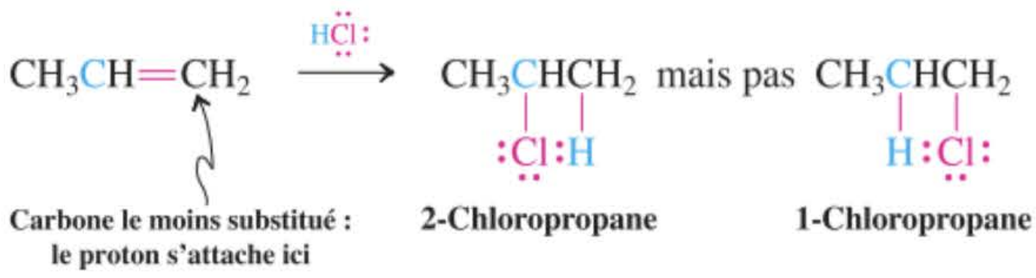
Écrire deux mécanismes, étape par étape, pour l'addition de HI au cyclohexène présentée ci-dessus. Dans la première addition, faire intervenir un proton libre en guise d'électrophile. Dans la seconde, faire intervenir HI non dissocié lors de l'étape d'addition électrophile. S'assurer de bien inclure toutes les flèches incurvées nécessaires pour décrire le mouvement des paires électroniques.

Régiosélectivité lors des additions électrophiles : la règle de Markovnikov

Les additions de HX aux alcènes dissymétriques sont-elles régiosélectives ? Pour répondre à cette question, considérons la réaction du propène avec le chlorure d'hydrogène. Deux produits sont possibles : le 2-chloropropane et le 1-chloropropane. Et cependant, le seul produit que l'on voit se former est le 2-chloropropane.

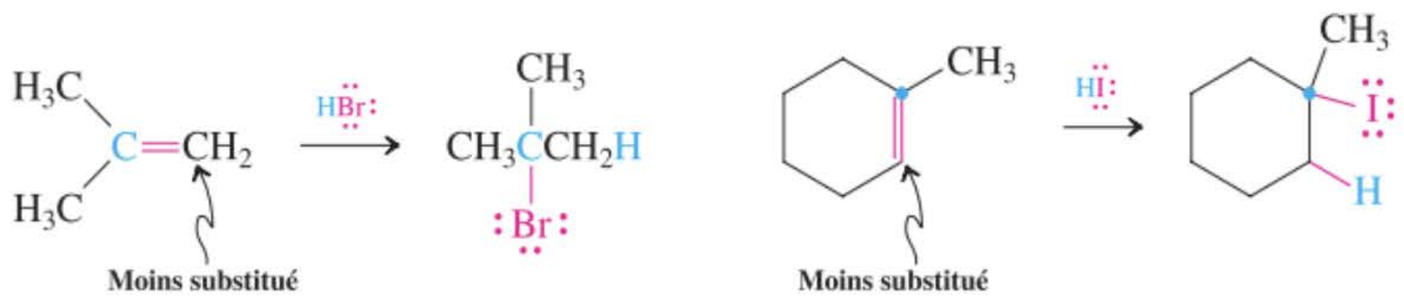
RÉACTION

Régiosélectivité lors de l'addition électrophile au propène



De même, la réaction du 2-méthylpropène avec le bromure d'hydrogène donne uniquement le 2-bromo-2-méthylpropane, tout comme le 1-méthylcyclohexène se combine avec HI pour aboutir exclusivement au 1-iodo-1-méthylcyclohexane.

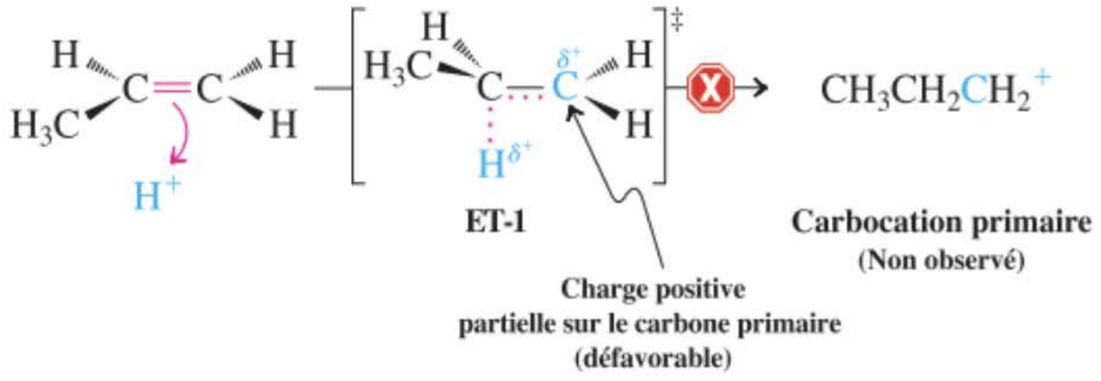
Deux autres exemples d'additions régiosélectives



On remarquera, à partir de ces exemples que, lorsque les atomes de carbone concernés par la double liaison ne sont pas identiquement substitués, *le proton issu de l'halogénure d'hydrogène se fixe sur le carbone le moins substitué.* Il en résulte que l'halogène, quant à lui, doit alors se lier au carbone le plus substitué. Cette observation, qui obéit à ce que l'on appelle la **règle de Markovnikov** *, peut s'expliquer en termes de ce que nous savons à propos du mécanisme des additions électrophiles des protons aux alcènes. *La clef est la stabilité relative des carbocations qui résultent de telles additions.*

Considérons l'hydrochloration du propène. La régiosélectivité de la réaction est déterminée par la première étape, au cours de laquelle le proton attaque le système π pour engendrer un carbocation intermédiaire. La formation du carbocation est l'étape limitante de vitesse ; dès l'instant où il est généré, la réaction avec le chlorure se réalise rapidement. Examinons plus en détail la manière dont cette première étape — qui est cruciale — se déroule. Le proton peut attaquer l'un ou l'autre des deux atomes de carbone sertissant la double liaison. L'addition au carbone interne aboutit au cation propyle, c'est-à-dire à un carbocation primaire.

Protonation du propène en C2, sur le carbone le plus substitué (ne se fait pas)

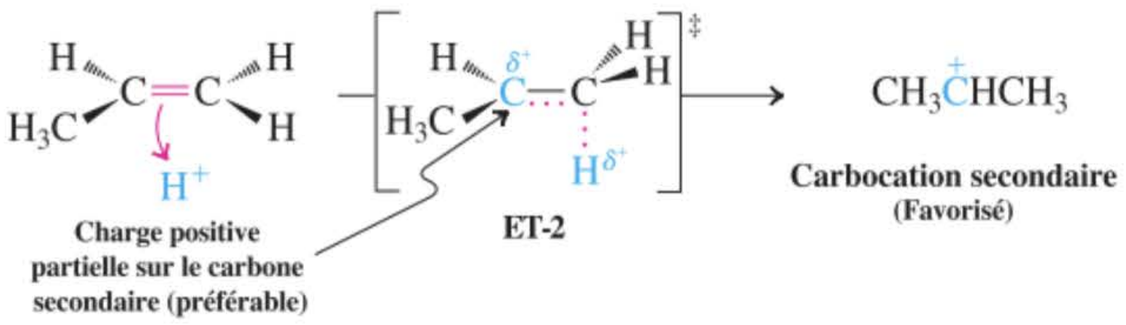


Par contre, la protonation du carbone terminal entraîne la formation du cation 1-méthyléthyle (isopropyle), c'est-à-dire d'un carbocation secondaire.

---

* Le professeur Vladimir V. Markovnikov, 1838-1904, formula sa règle en 1869 à l'Université de Moscou.

Protonation du propène en C1, sur le carbone le moins substitué



MÉCANISME

Comme on le sait, un carbocation primaire est trop instable pour être un intermédiaire de réaction raisonnable en solution. Par contre, les cations secondaires se forment relativement facilement. En outre, il est à noter que les états de transition relatifs aux deux modalités possibles d'addition montrent l'apparition progressive de la charge positive sur, respectivement, un carbone primaire ou secondaire. *C'est pourquoi, les énergies et donc les stabilités des états de transition reflèteront les énergies des cations auxquels ceux-ci aboutissent*. L'énergie de l'état de transition (et, donc, l'énergie d'activation) aboutissant au cation secondaire est plus faible, ce qui signifie que ce cation doit se former beaucoup plus vite. La figure 12.2 est un diagramme d'énergie potentielle montrant les deux voies en compétition. On voit qu'il s'agit d'états de transition tardifs, dont les énergies ressemblent étroitement à celles des cations produits.

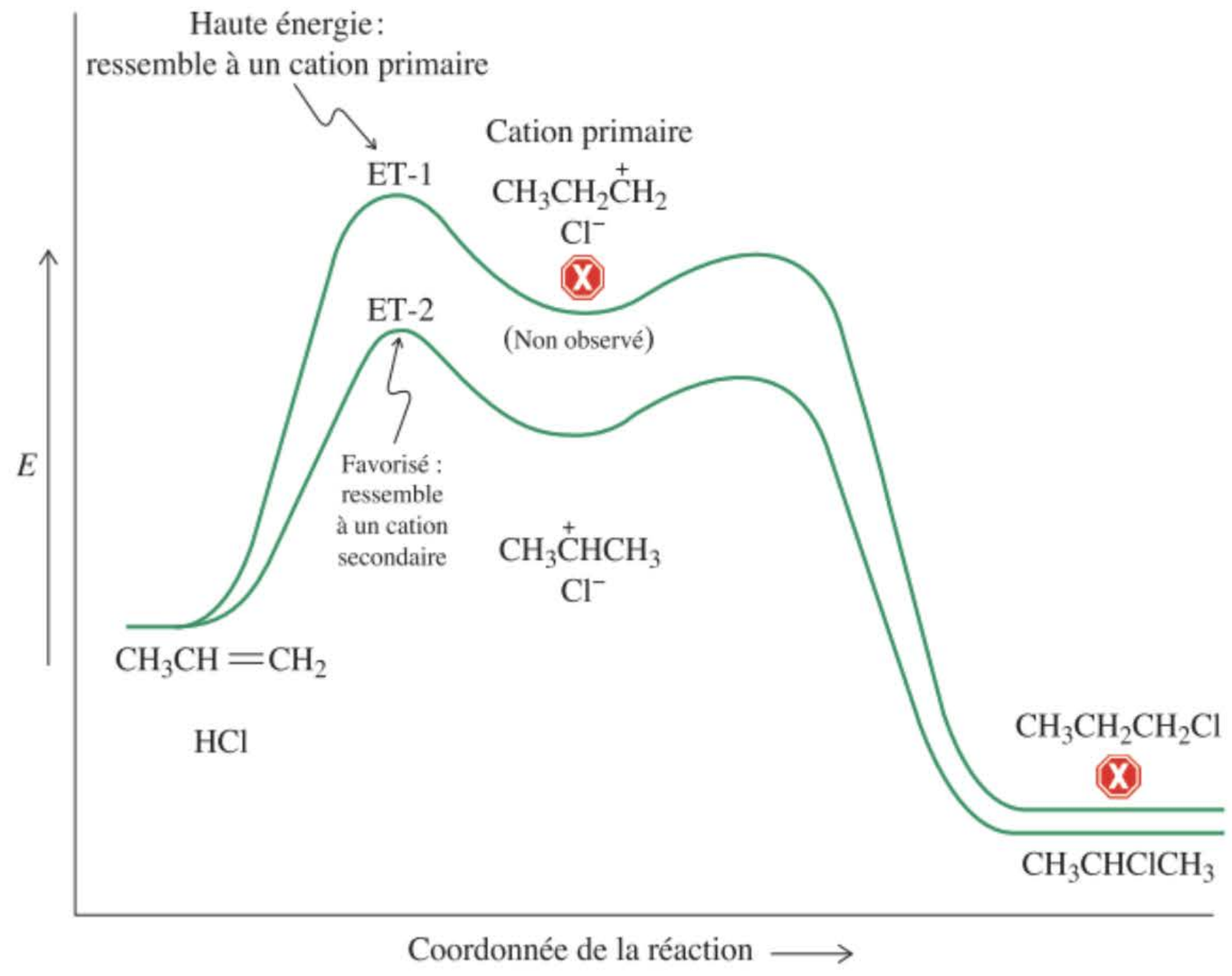


Figure 12-2 Diagramme d'énergie potentielle relatif aux deux manières possibles d'additionner HCl au propène. L'état de transition 1 (ET-1), qui aboutit au cation propyle primaire, lequel est plus énergétique, est moins favorisé que l'état de transition 2 (ET-2) qui fournit le cation 1-méthyléthyle (isopropyle).

Cette analyse étant faite, la règle empirique de Markovnikov peut être reformulée comme suit : HX s'additionne aux alcènes dissymétriques d'une manière telle que *la protonation initiale aboutisse au carbocation le plus stable.* Dans le cas d'alcènes qui sont substitués de manière similaire au niveau des deux carbones sp^2, on doit s'attendre à des mélanges de produits, parce que des carbocations de stabilité comparable sont formés. Comme c'était le cas lors des autres réactions impliquant des carbocations (par ex., S_N1, paragraphe 7.3), chaque fois qu'une addition sur un alcène achiral engendre un produit chiral, celui-ci est obtenu sous forme d'un mélange racémique.

Exercice 12-6

Prédire le résultat de l'addition de HBr à **(a)** l'hex-1-ène ; **(b)** le *trans*-pent-2-ène ; **(c)** le 2-méthylbut-2-ène ; **(d)** le 4-méthylcyclohexène. Combien d'isomères peuvent-ils se former dans chaque cas ?

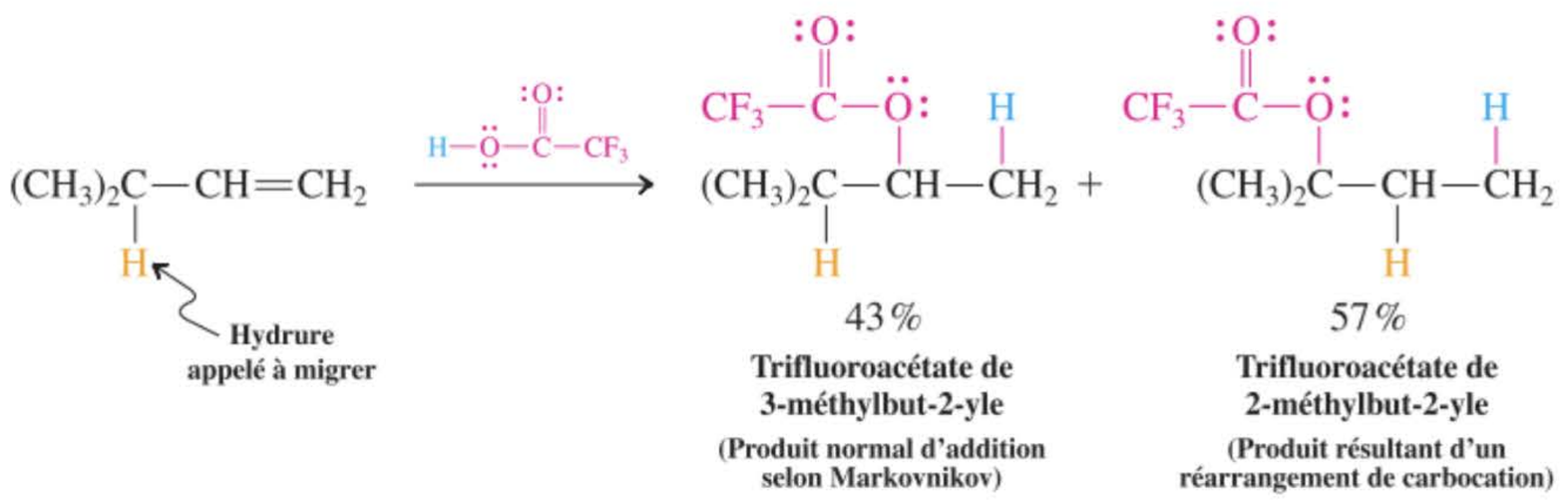
Exercice 12-7

Esquisser un diagramme d'énergie potentielle relatif à la réaction (c) de l'exercice 12.6.

Réarrangements possibles de carbocations à la suite de l'addition électrophile

En l'absence d'un bon nucléophile, il arrive que des réarrangements se produisent à la suite de l'addition d'un électrophile sur la double liaison d'un alcène (paragraphe 9.3). De tels réarrangements sont particulièrement fréquents lors d'additions électrophiles d'acides dont les bases conjuguées sont des nucléophiles médiocres. L'acide trifluoroacétique, CF_3CO_2H, en est un exemple. Sa base conjuguée, en l'occurrence l'ion trifluoroacétate, est beaucoup moins nucléophile que les ions halogénure. De ce fait, l'ajout d'acide trifluoroacétique au 3-méthylbut-1-ène ne fournit que 43 % du produit d'addition normal selon Markovnikov. Le produit majoritaire résulte d'une migration d'hydrure qui permet de convertir le cation secondaire initial en un cation tertiaire plus stable avant que le trifluoroacétate ne s'y soit fixé.

L'addition de l'acide trifluoroacétique au 3-méthylbut-1-ène



Exercice 12-8

Proposer un mécanisme détaillé, étape par étape, justifiant l'issue de la réaction décrite ci-avant. Se reporter, si nécessaire, au paragraphe 9.3.

L'ampleur des réarrangements de carbocations est difficile à évaluer à l'avance. Cela dépend de la structure de l'alcène, du solvant, de la force et de la concentration du nucléophile, ainsi que de la température. En général, les réarrangements sont plus importants lorsqu'on opère avec des acides forts dont le contre-ion est peu nucléophile.

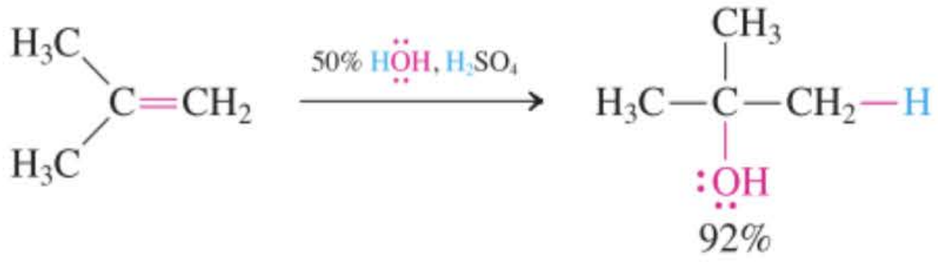
En résumé, les additions des halogénures d'hydrogène aux alcènes sont des réactions électrophiles dont la première étape est la protonation de la double liaison aboutissant à un carbocation. Le piégeage consécutif dudit carbocation par l'halogénure fournit le produit final. La règle de Markovnikov permet de prévoir la régiosélectivité de l'hydrohalogénation donnant lieu aux halogénoalcanes. Comme avec toutes les réactions impliquant des carbocations, des réarrangements peuvent se produire s'il n'y a pas de bons nucléophiles.

12-4 La synthèse des alcools par hydratation électrophile : le contrôle thermodynamique d'une réaction

Jusqu'ici, nous avons envisagé l'attaque des doubles liaisons par un proton, suivie par la fixation sur le carbocation intermédiaire de son contre-ion halogénure. D'autres nucléophiles peuvent-ils intervenir ? Lorsqu'un alcène est mis en présence d'une solution *aqueuse* d'un acide dont le contre-ion est faiblement nucléophile, tel que l'acide sulfurique, c'est *l'eau* qui joue le rôle du nucléophile piégeant et qui intercepte le carbocation formé lors de la protonation initiale. Lors de cette réaction considérée dans son ensemble, les éléments de l'eau se sont additionnés à la double liaison : on a réalisé une **hydratation électrophile**. Cette addition obéit à la règle de Markovnikov, en ce sens que H^+ se fixe sur le carbone le moins substitué, tandis que le groupe OH aboutit au carbone le plus substitué. Étant donné que l'eau est un mauvais nucléophile, des réarrangements de carbocations peuvent survenir lors des réactions d'hydratation.

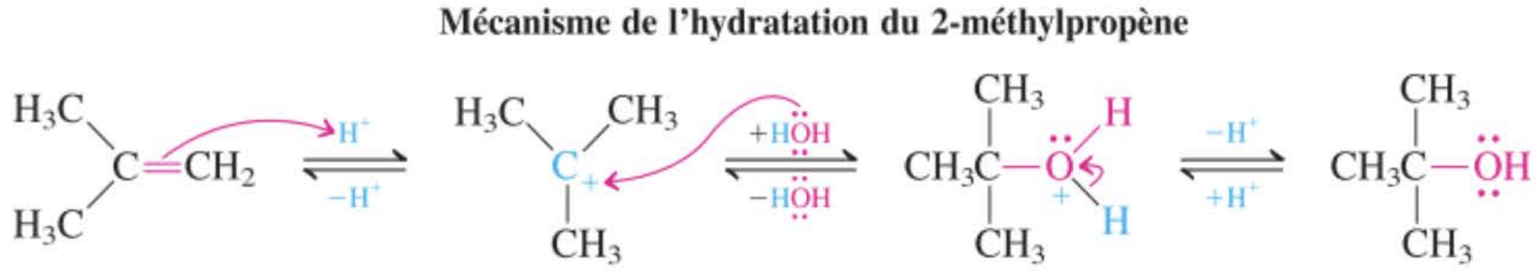
Ce processus d'addition est l'inverse de l'élimination d'eau à partir des alcools catalysée par les acides (déshydratation, paragraphe 11.7) et son mécanisme est le même mais à l'envers, comme l'illustre l'hydratation du 2-méthylpropène, qui est une réaction importante dans l'industrie parce qu'elle aboutit au 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique).

Exemple d'hydratation électrophile



2-Méthylpropène **2-Méthylpropan-2-ol**

Mécanisme de l'hydratation du 2-méthylpropène

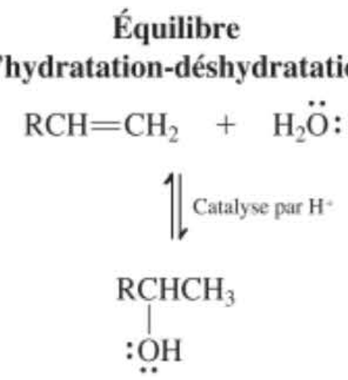




L'hydratation des alcènes et la déshydratation des alcools sont des processus constituant les deux pendants d'un équilibre

Dans le mécanisme d'hydratation des alcènes, *toutes les étapes sont réversibles.* Le proton agit uniquement en tant que catalyseur et n'est pas consommé dans la réaction. Effectivement, en l'absence de l'acide, l'hydratation ne se produirait pas ; les alcènes sont stables dans l'eau neutre. En présence d'un acide, par contre, un équilibre s'établit entre l'alcène et l'alcool. Cet équilibre peut être déplacé vers l'alcool en réalisant la réaction à de basses températures et en présence d'un grand excès d'eau. Par contre, nous avons vu (paragraphe 11.7) que lorsqu'on traite un alcool par de l'acide *concentré,* on favorise la déshydratation et ce, tout particulièrement aux températures élevées.

Équilibre d'hydratation-déshydratation



$$\text{Alcool} \underset{\text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_2\text{O en excès, basse température}}{\overset{\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ conc., température élevée}}{\rightleftharpoons}} \text{alcène} + \text{H}_2\text{O}$$

Exercice 12-9

Lorsqu'on traite le 2-méthylpropène avec une quantité catalytique d'acide sulfurique deutérié (D_2SO_4) dans D_2O, on obtient $(CD_3)_3COD$. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

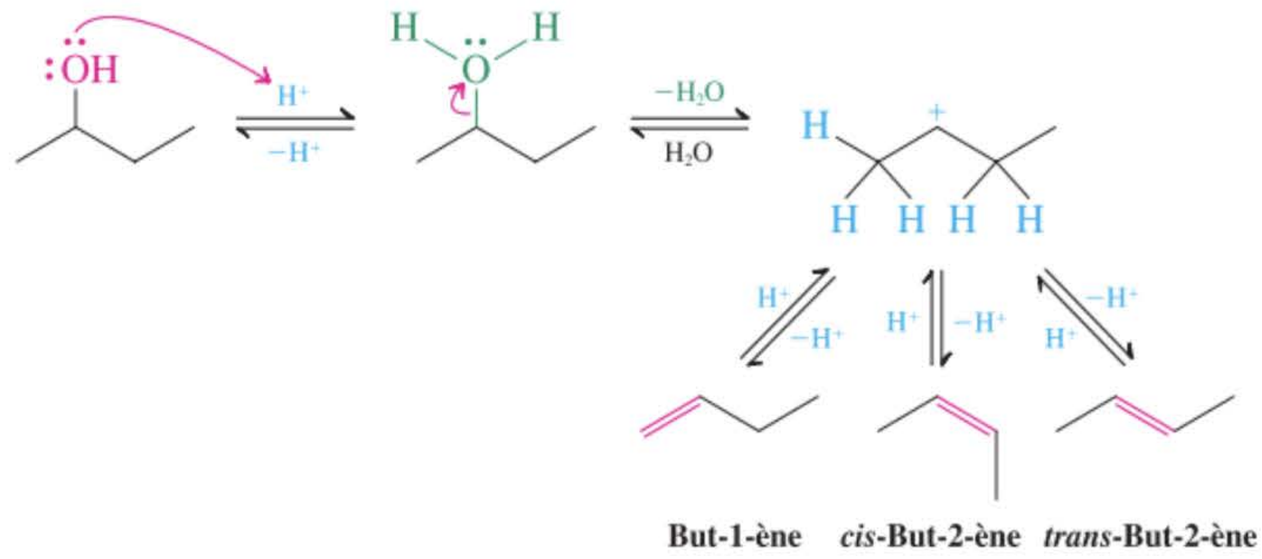
La réversibilité de la protonation d'un alcène explique l'existence de divers alcènes en équilibre

On a expliqué dans le paragraphe 11.7 pourquoi la déshydratation des alcools par catalyse acide fournit des mélanges d'alcènes dans lesquels les isomères les plus stables prédominent. Les réarrangements de carbocations en équilibre sont en partie responsables de ces résultats. Quoi qu'il en soit, il existe une autre voie réactionnelle : la **protonation réversible** des alcènes formés dans un premier temps à la suite d'un mécanisme E1.

Réexaminons la déshydratation du butan-2-ol. La perte d'eau à partir de l'alcool protonné donne naissance au carbocation but-2-yle. L'éjection d'un proton au niveau de ce cation peut alors fournir l'un ou l'autre parmi trois produits observés : le but-1-ène, le *cis*-but-2-ène ou le *trans*-but-2-ène. Le rapport initial de ces isomères est contrôlé par les énergies relatives des états de transition aboutissant à eux : il est sous *contrôle cinétique* (paragraphe 2.1). Cependant, dans ces conditions opératoires fortement acides, un proton peut se réadditionner à la double liaison. Comme cela a été dit précédemment, cette addition sera extrêmement régiosélective (règle de Markovnikov) et régénérera le même carbocation secondaire que celui qui avait été formé lors de la déshydratation initiale. Étant

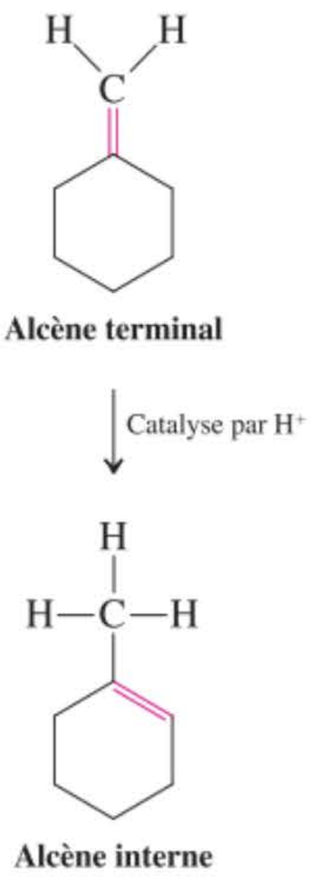
donné que ce cation peut à nouveau perdre un proton pour engendrer n'importe lequel des mêmes trois alcènes isomères, l'effet global net sera une *interconversion* desdits isomères en un *mélange en équilibre,* dans lequel l'isomère le plus stable du point de vue thermodynamique sera le constituant majoritaire. Un tel système est dès lors un exemple d'une réaction qui est sous *contrôle thermodynamique* (paragraphe 2.1).

Contrôle thermodynamique de la déshydratation par catalyse acide du butan-2-ol

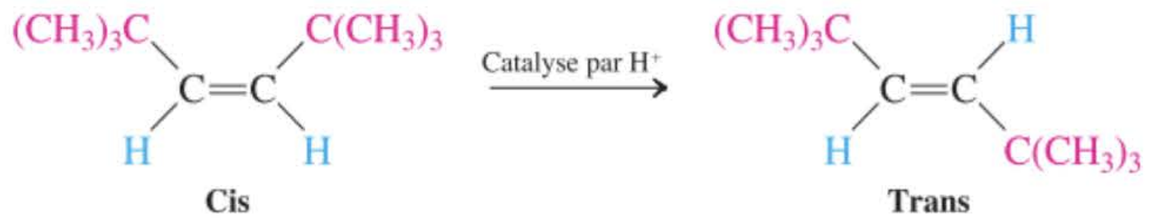


But-1-ène ***cis*-But-2-ène** ***trans*-But-2-ène**

Grâce à cet enchaînement de réactions, les alcènes les moins stables peuvent être convertis par voie catalytique en leurs isomères plus stables (voir ci-dessous et dans la marge).



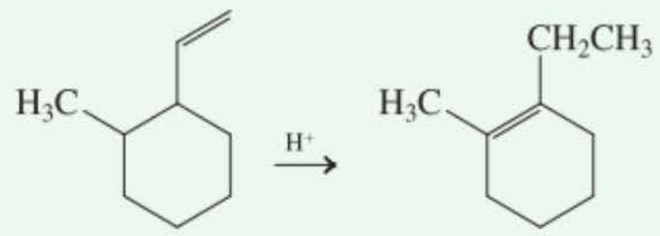
Conversion, par catalyse acide, d'alcènes en équilibre



Cis **Trans**

Exercice 12-10

Écrire un mécanisme rendant compte du réarrangement suivant. Quelle est la force motrice de cette réaction ?

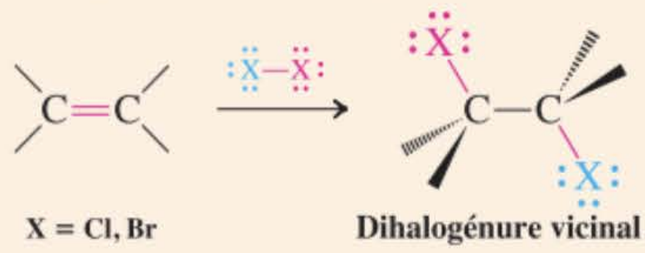


En résumé, le carbocation qui se forme lors de l'addition d'un proton à un alcène peut être piégé par l'eau, ce qui fournit un alcool. Cette réaction est l'inverse de la synthèse d'un alcène par déshydratation d'un alcool. La protonation réversible des alcènes en présence d'un acide permet d'interconvertir ceux-ci, aboutissant ainsi à la formation d'un mélange d'isomères en équilibre, sous contrôle thermodynamique.

12-5 Addition électrophile des halogènes aux alcènes

Des réactifs qui ne semblent pas contenir des atomes électrophiles peuvent également attaquer les doubles liaisons de manière électrophile. L'halogénation des alcènes en est un exemple : cette réaction consiste à additionner deux atomes d'halogène à la double liaison, ce qui fournit un dihalogénure vicinal. Ces composés sont employés comme solvants pour le nettoyage à sec (détachants des graisses) ou comme additifs pour essence (antidétonants). La réaction marche mieux avec le chlore et le brome. Le fluor s'additionne trop violemment (souvent de manière explosive) aux alcènes et, d'autre part, la formation de diiodure est pratiquement thermoneutre, de sorte qu'elle ne se réalise pas d'ordinaire.

Schéma général de l'halogénation des alcènes



X = Cl, Br — Dihalogénure vicinal

Exercice 12-11

Calculer (comme dans le tableau 12.1) les valeurs de $\Delta H°$ relatives à l'addition de F_2 et de I_2 à l'éthène. (Pour le $DH°_{X2}$, cf. paragraphe 3.5).

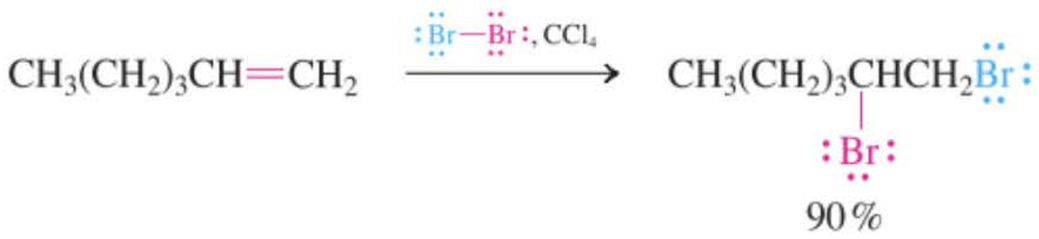
L'addition du brome est particulièrement facile à reconnaître parce que les solutions de brome, qui sont rouges, subissent immédiatement une décoloration en présence d'un alcène. Ce phénomène est parfois mis à profit pour identifier la présence d'une insaturation.

Les halogénations s'effectuent le mieux à la température ambiante ou bien, à froid, dans des solvants halogénés inertes tels que le tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone).



L'addition du brome à un alcène se traduit par la décoloration quasi immédiate de la goutte rouge brunâtre du Br_2 qui est introduite en guise de réactif-test.

Addition électrophile de Br_2 à l'hex-1-ène



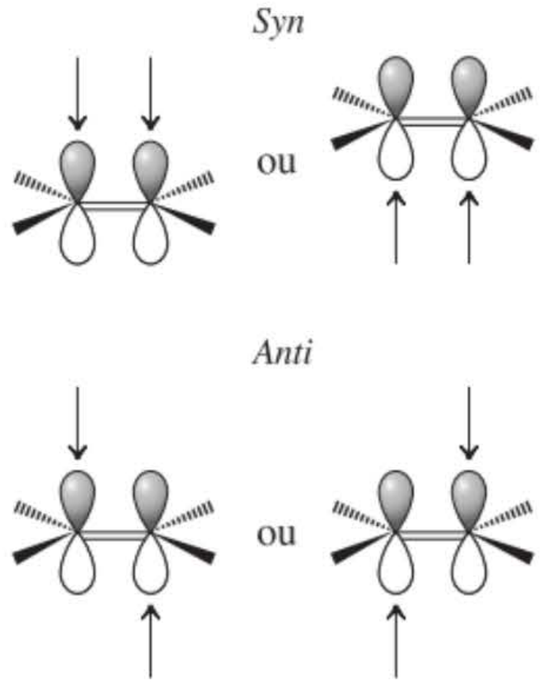
Hex-1-ène — 1,2-Dibromohexane

Les additions d'halogènes aux doubles liaisons peuvent paraître similaires aux hydrogénations. En fait, le mécanisme de ces réactions est tout à fait différent, comme le révèle la stéréochimie de la bromation ; ces mêmes arguments valent pour les autres halogènes.

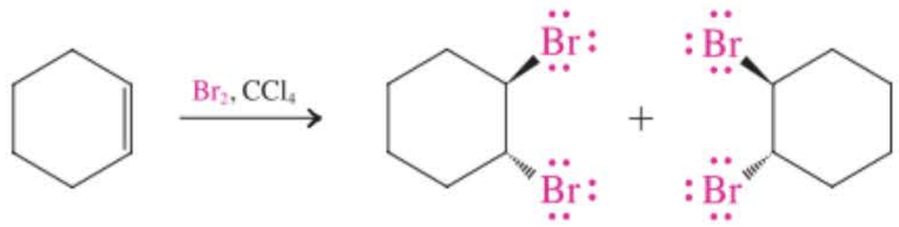
La bromation se réalise selon une addition *anti*

Quelle est la stéréochimie de la bromation ? Les deux atomes de brome s'additionnent-ils du même côté de la double liaison (comme dans l'hydrogénation catalytique) ou sur des côtés opposés ? Examinons la bromation du cyclohexène. Une double addition du même côté fournirait du *cis*-1,2-dibromocyclohexane ; l'alternative aboutirait au *trans*-1,2-dibromocyclohexane. C'est la seconde alternative qui émerge de l'expérience : on observe uniquement l'**addition *anti*.** Comme l'addition *anti* au niveau des deux atomes de carbone réactionnels peut se réaliser avec une probabilité égale selon deux voies possibles – mais dans n'importe lequel des cas, par au-dessus et en dessous de la liaison π –, le produit est racémique.

Deux topologies lors d'additions aux alcènes



Bromation *anti* du cyclohexène



83 %

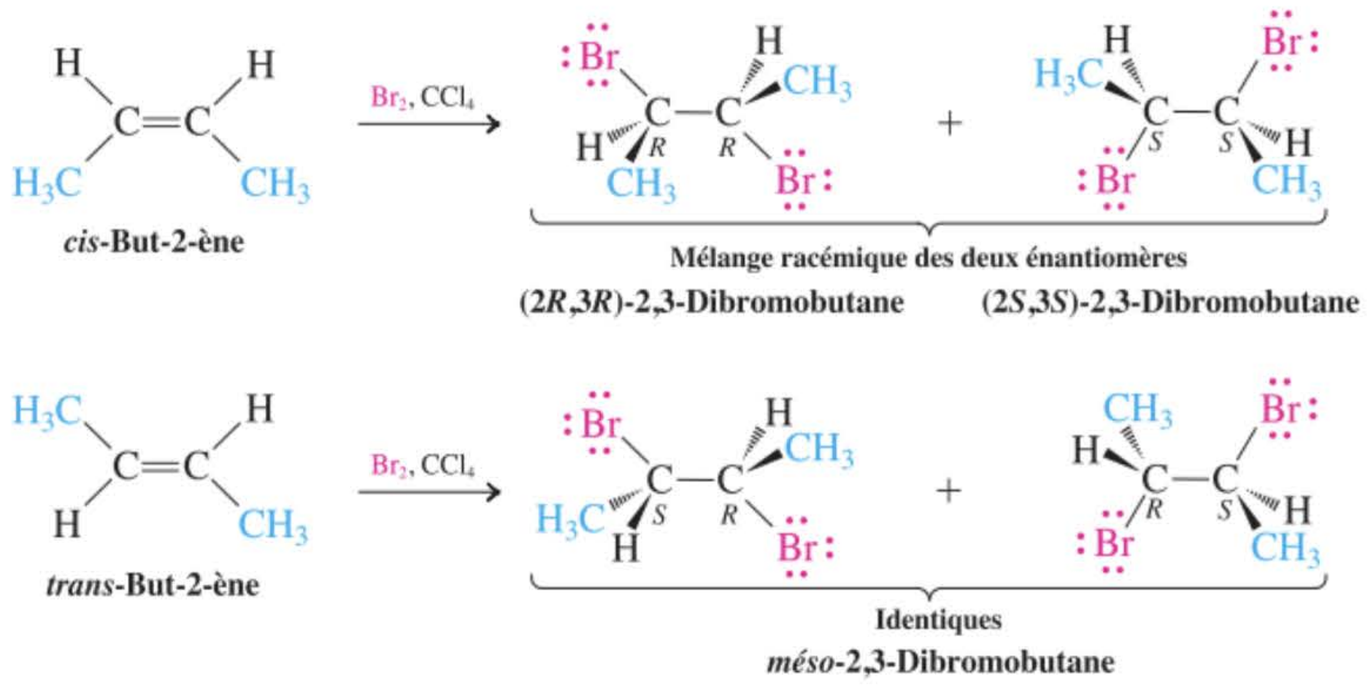
Mélange racémique de *trans*-1,2-dibromocyclohexane



Avec les alcènes acycliques, la réaction est également nettement stéréospécifique. Ainsi, par exemple, le *cis*-but-2-ène se laisse bromer pour fournir un mélange racémique de (2*R*,3*R*)- et (2*S*,3*S*)-2,3-dibromobutane, tandis que le *trans*-but-2-ène aboutit au diastéréo-isomère méso.

RÉACTION

Bromation stéréospécifique du but-2-ène



La formation d'ions bromonium cycliques explique la stéréochimie de la réaction

Comment le brome est-il à même d'attaquer la double liaison riche en électrons malgré qu'il ne semble pas contenir de centre électrophile ? La réponse doit être recherchée dans la polarisabilité de la liaison Br–Br, qui est encline à subir une rupture hétérolytique lors de la réaction avec un nucléophile. Le nuage électronique π de l'alcène est nucléophile et attaque une extrémité de la molécule de brome avec éjection simultanée du deuxième atome de brome sous forme d'un ion bromure, comme dans un processus de type S_N2. Quel produit émergera-t-il de cette réaction ? On pourrait s'attendre à un carbocation, par analogie avec les additions de protons dont il a été question dans les paragraphes 12.3 et 12.4. En fait, l'existence d'un carbocation intermédiaire est incompatible avec la stéréospécificité observée. Ainsi par exemple, si la première étape de l'addition du brome au cyclohexène fournissait un carbocation, l'ion bromure libéré lors de ce processus serait capable d'attaquer le carbone chargé positivement d'un côté ou l'autre du cycle, ce qui aboutirait à un mélange de *cis*- et de *trans*-1,2-dibromocyclohexanes. Or, comme on l'a signalé ci-avant, *seul* le produit trans est obtenu. Comment peut-on expliquer ce résultat ?

La stéréochimie de la bromation s'explique si on suppose que l'attaque initiale du brome sur la double liaison donne naissance à un **ion bromonium** cyclique, dans lequel le brome ponte les deux atomes de carbone concernés par la double liaison originale de manière à former un cycle à trois pièces (figure 12.3). La structure de cet ion est rigide et il ne peut être attaqué par l'ion bromure que par le côté opposé au brome. Le cycle à trois pièces est, dès lors, ouvert de manière stéréospécifique [ceci est à comparer avec l'ouverture nucléophile du cycle des oxacyclopropanes (paragraphe 9.9)]. Le groupe sortant est le brome du pont. En présence d'ions bromonium symétriques, l'attaque est tout aussi probable au niveau de l'un ou l'autre atome de carbone, ce qui fournit le mélange racémique des produits (ou le composé méso) tel qu'on l'observe expérimentalement.

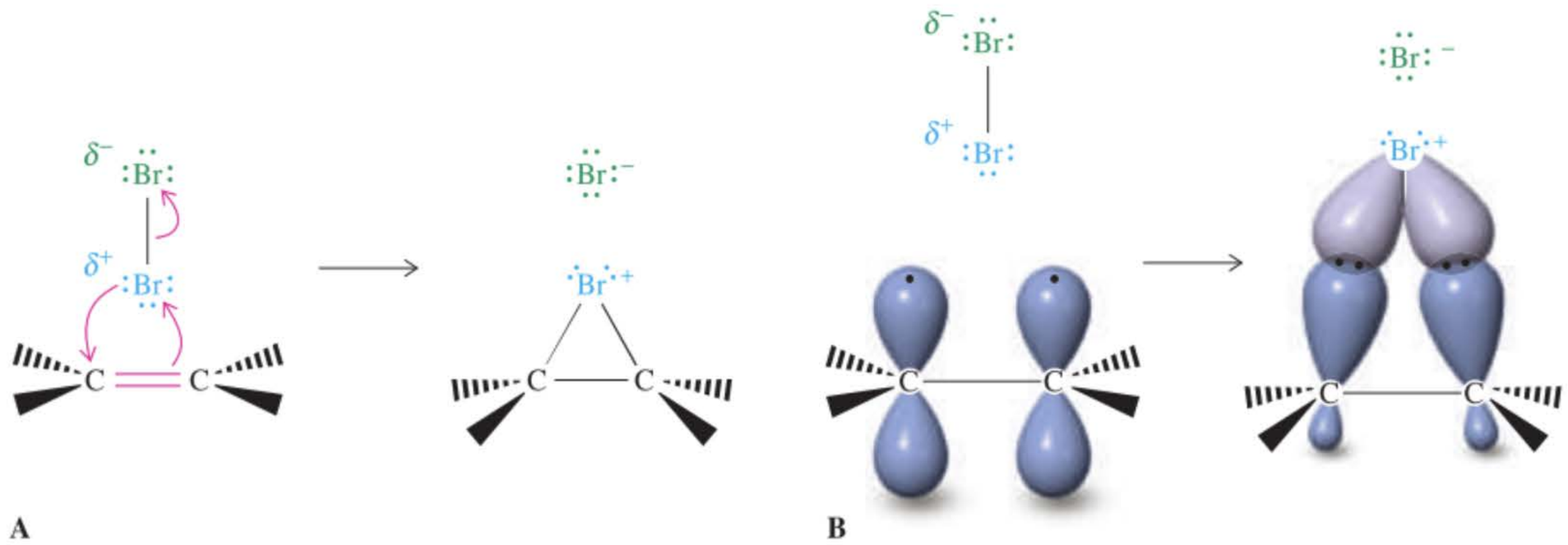
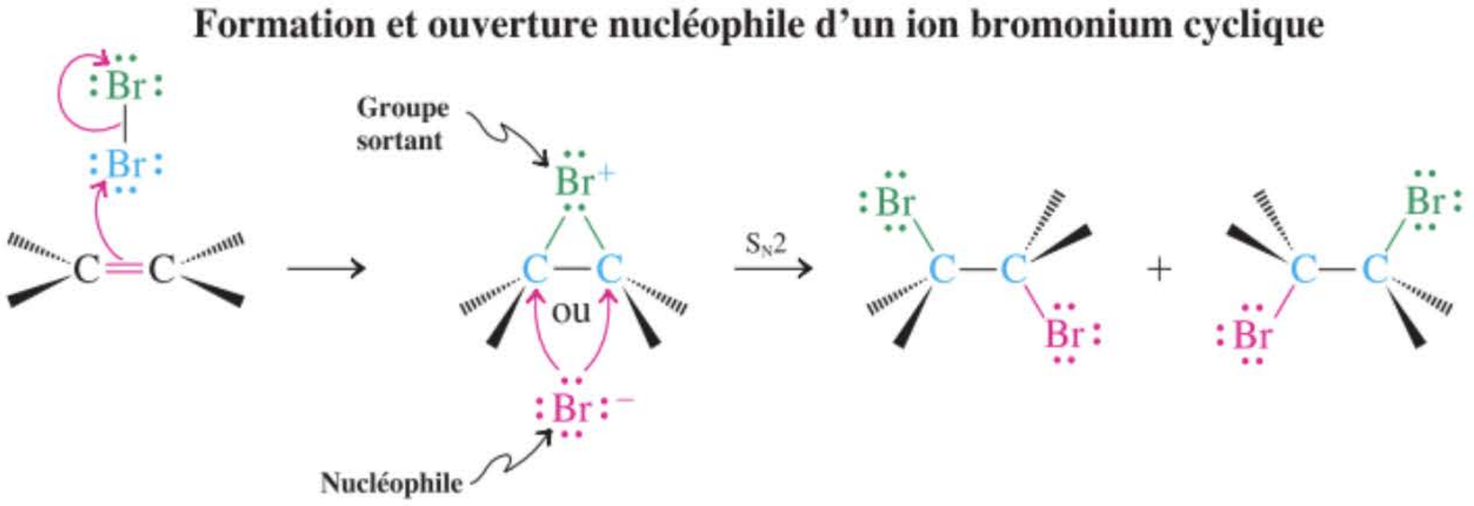


Figure 12-3 (A) Représentation du mouvement des électrons lors de la formation de l'ion bromonium cyclique. L'alcène (en rouge) joue le rôle d'un nucléophile de façon à éjecter l'ion bromure (en vert) présent dans le brome. La molécule de brome se comporte comme si elle était fortement polarisée, un atome ressemblant à un cation brome, l'autre à un anion bromure. (B) Représentation en termes d'orbitales moléculaires de la formation de l'ion bromonium.

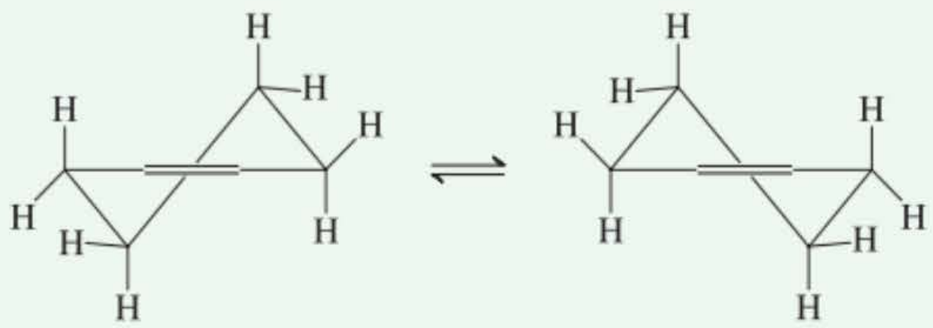
Formation et ouverture nucléophile d'un ion bromonium cyclique



MÉCANISME

Exercice 12-12

Dessiner l'intermédiaire qui apparaît lors de la bromation du cyclohexène, en se servant de la représentation conformationnelle présentée ci-après. Montrer pourquoi le produit est un racémique. Que peut-on dire à propos de la conformation initiale du produit ?



Basculement conformationnel chez le cyclohexène

Il ne faut pas confondre l'halogénation des alcènes avec celle des *alcanes* (paragraphes 3.4 à 3.8). L'addition aux alcènes implique un mécanisme lors duquel un nucléophile (la liaison π de l'alcène) interagit avec une espèce électrophile (comme du Cl_2 ou du Br_2 à l'état moléculaire) via un mouvement de paires électroniques. L'halogénation des *alcanes* est un processus radicalaire qui exige une étape d'amorçage pour créer des atomes d'halogène. Typiquement, cette étape exige de la chaleur, de la lumière ou encore la présence d'un amorceur de radicaux (comme un peroxyde) et se déroule selon un mécanisme impliquant le mouvement d'électrons célibataires.

En résumé, les halogènes s'additionnent, en tant qu'électrophiles, aux alcènes, ce qui fournit des dihalogénures vicinaux et ce qui produit, en guise d'intermédiaires, des ions halogénium pontés. Ceux-ci subissent une ouverture stéréospécifique par les ions halogénure éjectés lors de l'étape initiale, ce qui fournit au total un produit d'addition *anti* à la double liaison. Nous allons voir par la suite que d'autres issues stéréochimiques sont possibles, selon l'électrophile ajouté.

12-6 Généralisation de l'addition électrophile

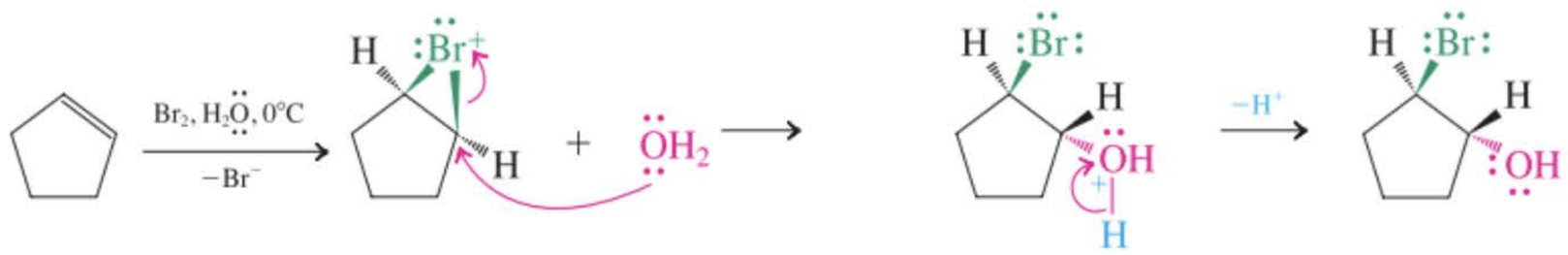
De nombreuses combinaisons « électrophile-nucléophile » sont capables de s'additionner aux doubles liaisons au cours de réactions dont résulte une large gamme de produits très intéressants. Dans ce paragraphe, nous allons passer en revue certaines parmi les plus importantes de ces réactions, en commençant par l'addition des halogènes (la source électrophile) en présence d'eau (le nucléophile). Les produits, en l'occurrence des 2-halogénoalcools, aussi appelés halohydrines, sont largement employés dans l'industrie et en synthèse. Ce sont en particulier des intermédiaires importants dans la synthèse des oxacyclopropanes (époxydes, paragraphe 9.9).

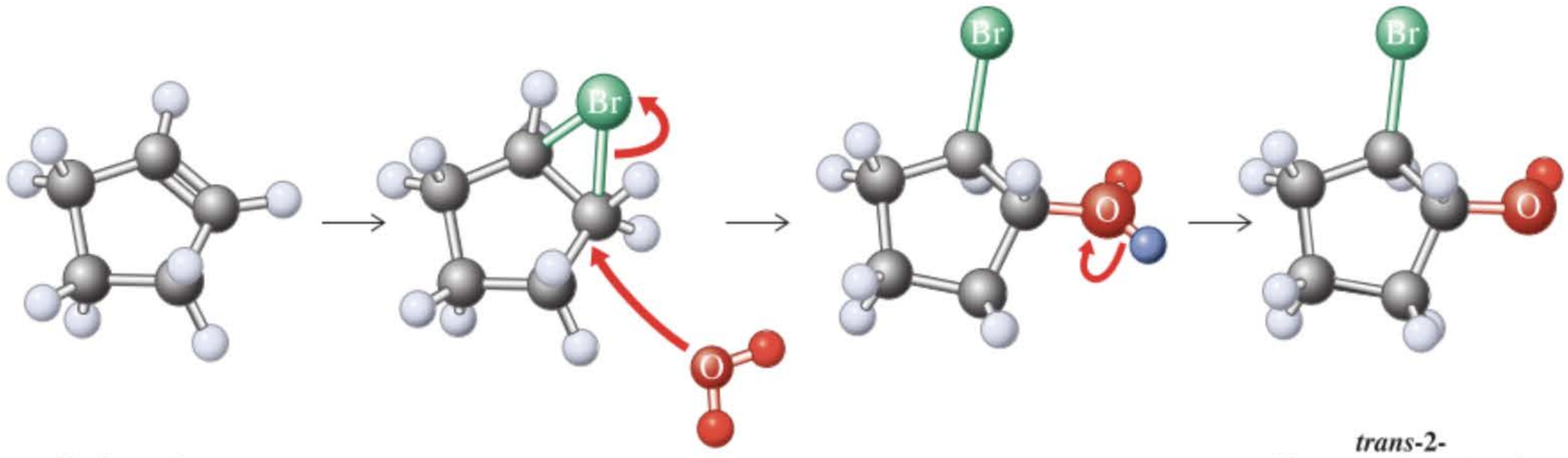
L'ion bromonium peut être piégé par d'autres nucléophiles

La création d'un ion bromonium lors des bromations des alcènes suggère que, en présence d'autres nucléophiles, l'on puisse assister à une compétition avec le bromure vis-à-vis du piégeage de l'intermédiaire. Ceci est effectivement possible. Ainsi, la bromation du cyclopentène dans l'eau en guise de solvant aboutit exclusivement au bromoalcool vicinal (nom courant : bromhydrine). Dans ce cas-ci, l'ion bromonium est attaqué par l'eau qui est présente en large excès. Le résultat net de la transformation est l'addition *anti* de Br et OH à la double liaison. L'autre produit formé est HBr. Les chlo-

roalcools correspondants (chlorhydrines) peuvent être préparés à partir de chlore en solution aqueuse via un ion chloronium intermédiaire.

Synthèse d'un bromoalcool (d'une bromhydrine)



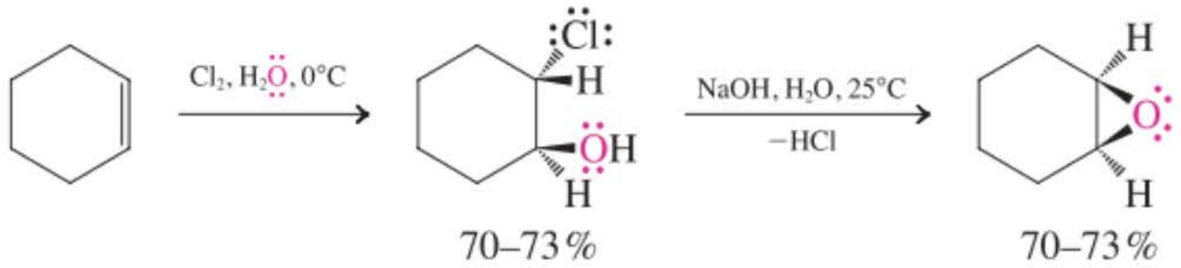


Exercice 12-13

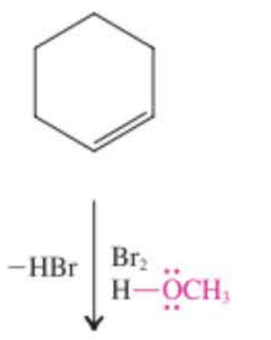
Représenter le produit auquel on devrait s'attendre lors de la réaction **(a)** du *trans*-but-2-ène et **(b)** du *cis*-pent-2-ène avec le chlore en solution aqueuse. Indiquer clairement la stéréochimie.

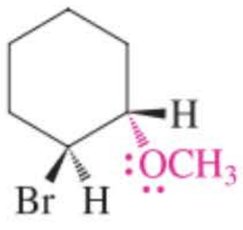
Les halogénoalcools vicinaux subissent, en présence d'une base, des fermetures intramoléculaires aboutissant à des cycles du type oxacyclopropane (paragraphe 9.9) et sont, dès lors, des intermédiaires importants en synthèse organique.

Formation d'un oxacyclopropane à partir d'un alcène et via un halogénoalcool



Synthèse d'un halogénoéther vicinal





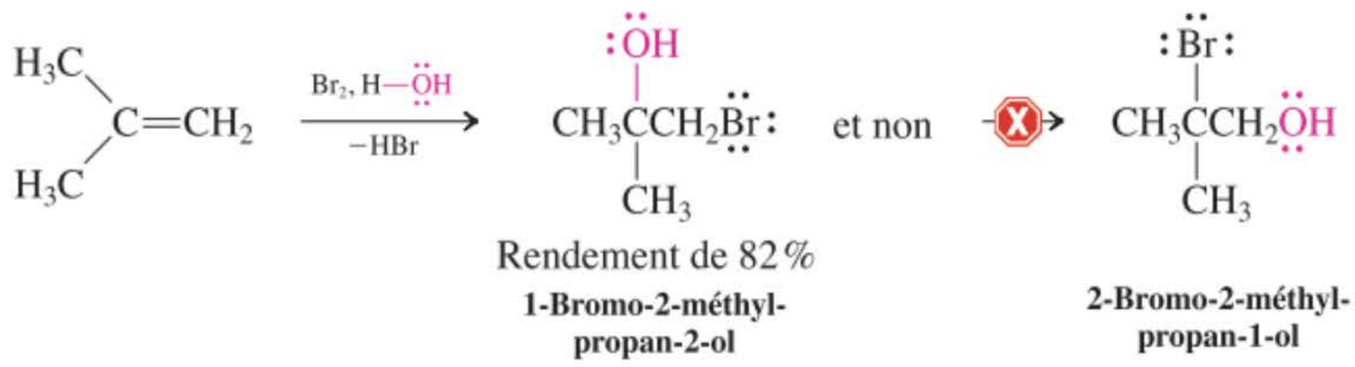
76 %

***trans*-1-Bromo-2-méthoxy-cyclohexane**

Si, dans ces halogénations, on emploie, comme solvant, un alcool à la place de l'eau, on assiste à la formation des halogénoéthers vicinaux correspondants comme on le montre dans la marge.

L'ouverture de l'ion halogénium peut être régiosélective

En contraste avec les dihalogénations, les additions panachées aux doubles liaisons peuvent soulever des problèmes régiochimiques. L'addition de Br et de OH (ou de OR) à une double liaison dissymétrique est-elle sélective ? La réponse est affirmative. Par exemple, le 2-méthylpropène est transformé par le brome aqueux exclusivement en 1-bromo-2-méthylpropan-2-ol, aucune molécule de l'autre régio-isomère, le 2-bromo-2-méthylpropan-1-ol, n'étant formée.

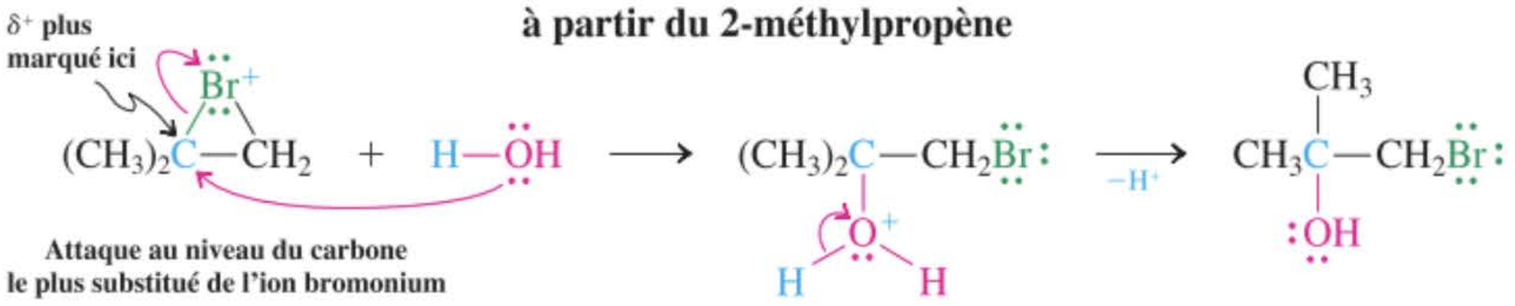


Dans le produit, il appert que l'halogène électrophile se trouve toujours lié au carbone le moins substitué de la double liaison originale, de sorte que le nucléophile a dû, quant à lui, s'attacher par la suite au centre carboné le plus substitué.

Comment expliquer cela ? La situation ressemble fort à l'ouverture nucléophile, par catalyse acide, du cycle des oxacyclopropanes (paragraphe 9.9), lors de laquelle l'intermédiaire contient, au niveau du cycle à trois pièces, un oxygène protonné. Dans les deux types de réactions, *le nucléophile attaque le carbone le plus substitué du cycle, parce que ce carbone est plus positivement polarisé que l'autre.*

Pour rappel :
Nucléophile – rouge
Électrophile – bleu
Groupe sortant – vert

Ouverture régiosélective de l'ion bromonium formé à partir du 2-méthylpropène

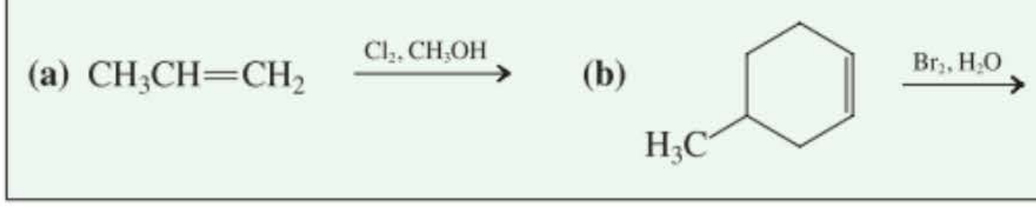


MÉCANISME

Une règle simple et rapide consiste à dire que les additions électrophiles de réactifs dissymétriques de ce type s'effectuent selon un sens régiochimique du type Markovnikov, l'entité électrophile apparaissant sur le carbone le moins substitué de la double liaison. On assiste à la formation de mélanges uniquement lorsque les deux carbones ne sont pas suffisamment différenciés [cf. partie (b) de l'exercice 12.14].

Exercice 12-14

Quel(s) est(sont) le(s) produit(s) des réactions suivantes ?



Exercice 12-15

Mise en pratique des concepts : mécanisme de l'addition électrophile aux alcènes

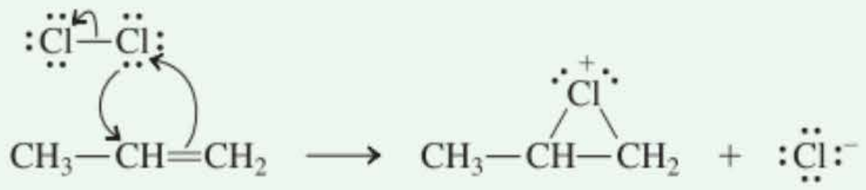
Écrire un mécanisme pour la réaction présentée dans l'exercice 12.14 (a).

Stratégie

Ce problème-ci est tout à fait similaire à l'exemple donné à la page précédente. On a simplement remplacé le brome par du chlore.

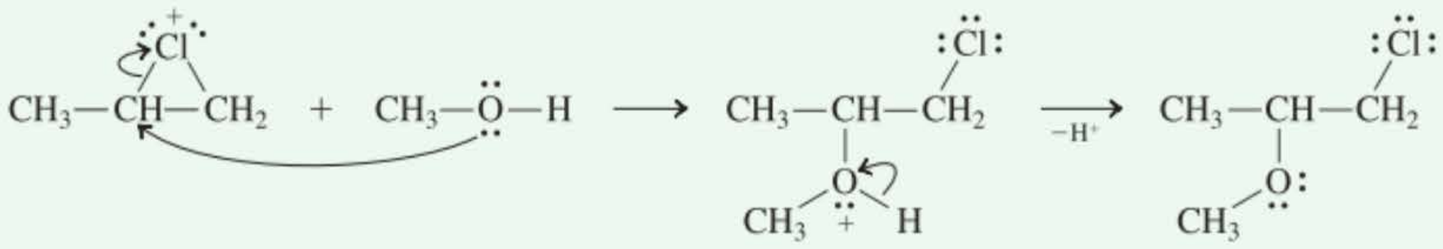
Solution

• La réaction première de la liaison π de l'alcène avec une molécule de Cl_2 donne naissance à un ion *chloronium* cyclique :



• Cette espèce n'est pas symétrique : en particulier, des deux carbones qui sont liés au chlore positif, c'est l'interne (le secondaire) qui est le plus positivement polarisé. L'attaque nucléophile par le solvant, en l'occurrence le méthanol, se fera donc préférentiellement sur ce carbone-là.

La perte subséquente d'un proton à partir de l'ion oxonium qui en résulte permet à la réaction de s'achever :



Exercice 12-16

Essayez par vous-même

Écrire un mécanisme pour la réaction présentée dans l'exercice 12.14 (b). [**Attention :** La présence du groupe méthyle sur le cycle du cyclohexane exerce un effet stéréochimique important (en comparaison avec les autres exemples de ce paragraphe) ! **Indication** : L'addition initiale de l'halogène à la liaison π de l'alcène peut se faire soit sur la même face du cycle qui contient le groupe méthyle, soit sur la face opposée. À combien d'isomères vous attendez-vous à la suite de cette addition ?]

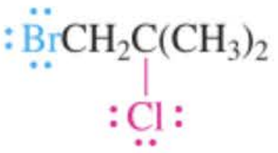
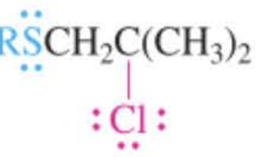
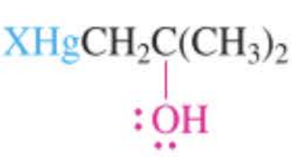
Exercice 12-17

Quel alcène serait un bon précurseur pour obtenir un mélange racémique de (2*R*,3*R*)- et (2*S*,3*S*)-2-bromo-3-méthoxypentane ? À quels autres produits isomères devrait-on s'attendre lors des réactions proposées ?

De manière générale, les alcènes peuvent subir des réactions d'addition stéréo- et régiospécifiques avec des réactifs du type A–B, dans lesquels la liaison A–B est polarisée de manière telle que A joue le rôle d'un électrophile (A^+) et B celui d'un nucléophile (B^-). On montre dans le tableau 12.2 la manière dont de tels réactifs s'additionnent au 2-méthylpropène.

Tableau 12-2 Les réactifs A—B qui s'additionnent aux alcènes par attaque électrophile



Nom	Structure	Produit d'addition 2-méthylpropène
Chlorure de brome		
Bromure de cyanogène		
Chlorure d'iode		
Chlorures de sulfényle		
Sels mercuriques		

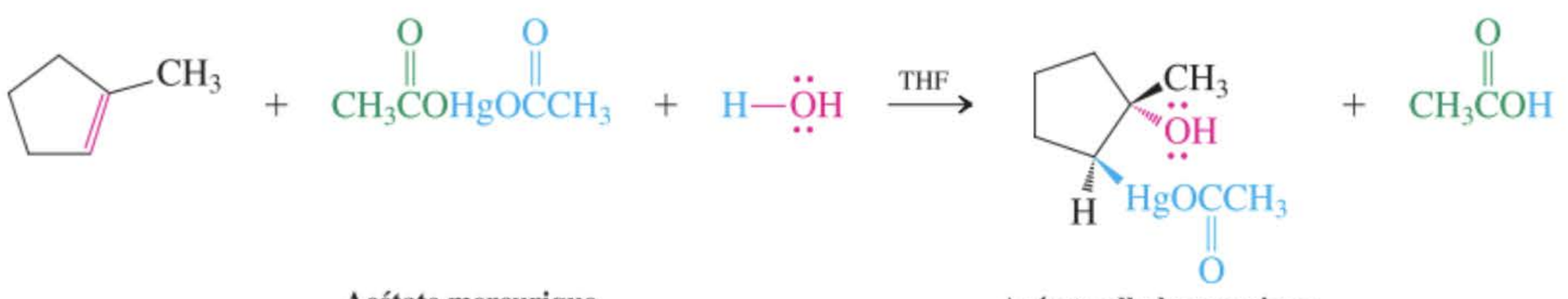
[a] X signifie ici acétate.

En résumé, les ions halogénium font l'objet d'ouvertures de cycle à la fois stéréospécifiques et régiosélectives selon un mécanisme qui est très similaire à l'ouverture nucléophile des oxacyclopropanes protonnés. Les ions halogénium peuvent être piégés par des ions halogénure, de l'eau ou des alcools, ce qui fournit, respectivement, des dihalogénoalcanes, des halogénoalcools ou des halogénoéthers vicinaux. Le schéma de l'addition électrophile peut s'appliquer à n'importe quel réactif A–B, pour autant que celui-ci contienne une liaison polarisée ou polarisable.

12-7 L'oxymercuration-démercuration : une addition électrophile hors du commun

Le dernier exemple du tableau 12.2 représente l'addition électrophile d'un sel mercurique à un alcène. Cette réaction est appelée une **mercuration** et le composé qui en résulte est un dérivé alkylmercurique dans lequel le mercure peut être enlevé lors d'une étape ultérieure. Une séquence réactionnelle particulièrement utile, qu'on appelle **oxymercuration-démercuration,** fait appel à de l'acétate mercurique en guise de réactif. Lors de la première étape (oxymercuration), l'alcène est traité par ce composé chimique en présence d'eau, ce qui fournit le produit d'addition correspondant.

Oxymercuration

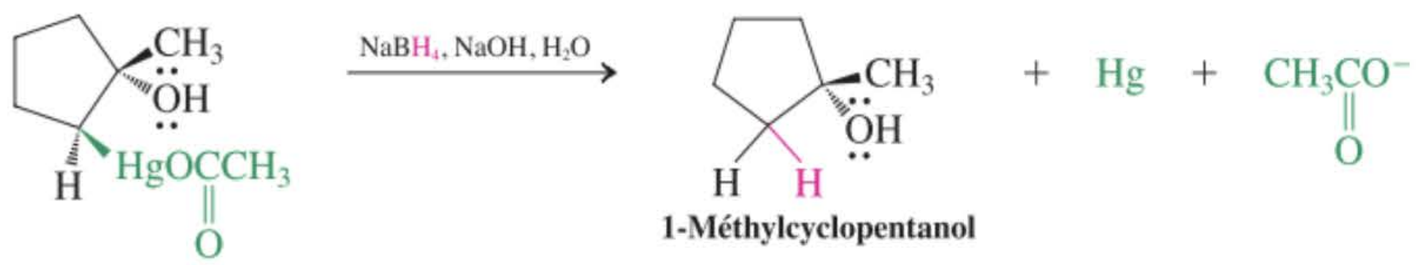


Acétate mercurique — **Acétate alkylmercurique**



Au cours de la démercuration subséquente, le substituant comprenant le mercure peut être remplacé par de l'hydrogène lors d'un traitement par du borohydrure de sodium en milieu basique. Le résultat global est l'hydratation de la double liaison, ce qui fournit un alcool.

Démercuration



1-Méthylcyclopentanol

L'oxymercuration est, en général, stéréospécifique : l'addition est du type *anti.* Elle est également régiosélective. Ceci implique un mécanisme analogue à celui des réactions d'addition électrophile dont il a déjà été question. On peut considérer que le réactif mercurique se dissocie dans un premier temps en une espèce contenant le cation mercure et en un ion acétate. Le cation attaque alors la double liaison de l'alcène, ce qui engendre un ion mercurinium, dont la structure est probablement similaire à celle d'un ion bromonium cyclique. L'eau, qui est présente dans le milieu réactionnel, attaque ensuite le carbone le plus substitué (cf. règle de Markovnikov), ce qui donne, en guise d'intermédiaire, de l'acétate alkylmercurique, lequel est enfin réduit par le borohydrure de sodium (remplacement du mercure par de l'hydrogène, c'est-à-dire démercuration). Le mécanisme de la réaction de réduction est complexe et n'est pas encore bien compris. Ce n'est pas un processus stéréospécifique.

L'alcool obtenu après démercuration est le même que celui qui résulterait de l'hydratation selon Markovnikov (paragraphe 12.4) du substrat mis en œuvre. Toutefois, l'oxymercuration-démercuration est une alternative intéressante à l'hydratation par catalyse acide, parce qu'aucun carbocation n'y est impliqué ; c'est pourquoi, *l'oxymercuration-démercuration n'est pas sujette aux réarrangements que l'on rencontre couramment lorsqu'on opère en milieu acide* (paragraphe 12.3). L'usage de ce procédé est cependant limité par le coût du mercure et par sa toxicité, qui exige de l'écarter soigneusement du produit et de l'évacuer de manière sécuritaire.

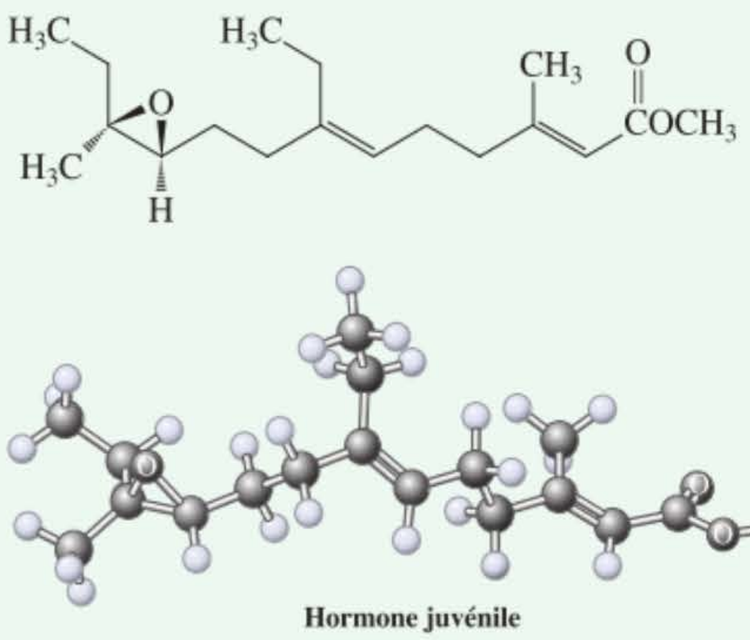
ENCADRÉ 12-1

Analogues de l'hormone juvénile servant à combattre les maladies transmises par les insectes

L'hormone juvénile (HJ) est une substance qui contrôle la métamorphose des insectes. Elle est produite par le papillon de nuit mâle qui s'attaque à la soie sauvage, *Hyalophora cecropia L.*, et sa présence empêche la maturation des larves d'insectes. En présence de l'hormone juvénile, la métamorphose des insectes est bloquée au stade de pupe: ainsi, les moustiques exposés à l'HJ ne peuvent se développer en adultes capables de piquer et de produire des œufs. De ce fait, l'HJ est un moyen potentiel de combattre les maladies véhiculées par des moustiques, comme le paludisme, la fièvre jaune ou le virus du Nil occidental. Cette hormone est cependant instable et difficile à isoler. Sa synthèse chimique est également problématique. De ce fait, les chimistes ont cherché à trouver des analogues de cette molécule qui seraient plus stables, tout aussi actifs du point de vue biologique et faciles à synthétiser.

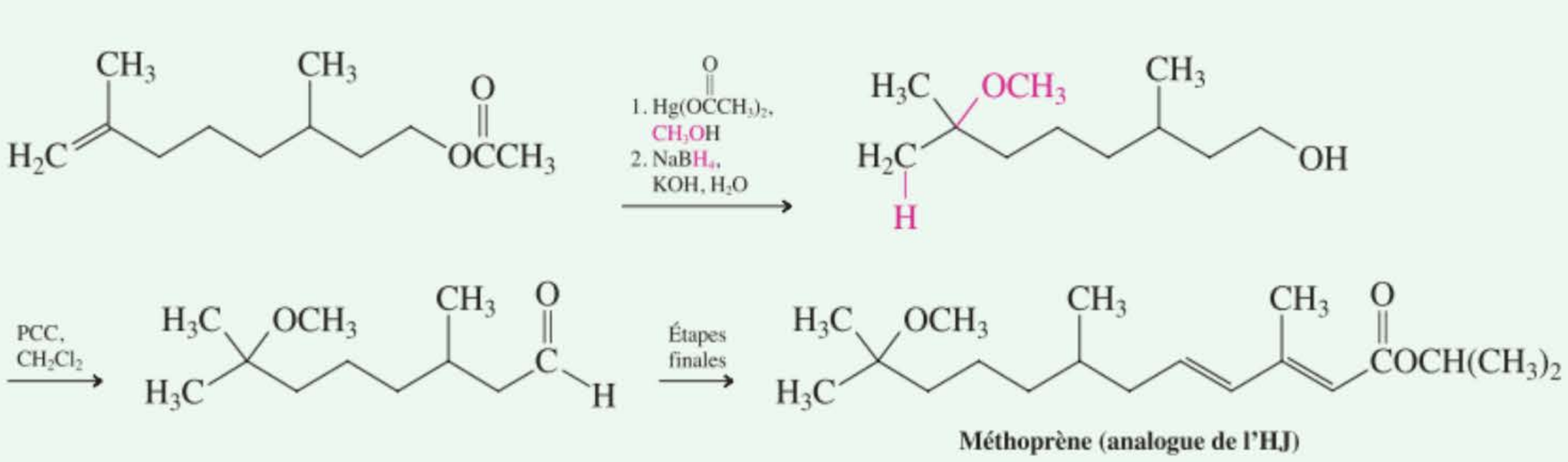


L'hormone juvénile bloque le développement des moustiques au stade de pupe, ce que montre la photo. Les pupes de moustiques vivent dans l'eau et respirent l'air en surface grâce à une paire de tubules qu'elles possèdent sur leur dos.



Hormone juvénile

Le méthoprène est un composé synthétique qui présente toutes ces caractéristiques intéressantes. Sa synthèse fait intervenir diverses réactions qui ont déjà été entrevues, dont l'oxymercuration-démercuration aboutissant à un éther méthylique tertiaire, l'hydrolyse d'un ester (paragraphe 8.5), ainsi que l'oxydation d'un alcool primaire au PCC en vue d'obtenir un aldéhyde (paragraphe 8.6). Alors que les tentatives antérieures visant à obtenir des analogues de l'HJ n'ont abouti qu'à des composés très peu actifs, le méthoprène s'est avéré être plus de 1 000 fois plus actif que l'HJ vis-à-vis de toutes sortes d'insectes nuisibles. Le méthoprène est efficace contre les puces, les moustiques, les fourmis rouges et il est commercialisé sous plusieurs marques. On peut l'employer à l'intérieur pour éliminer les cafards, ce qui permet de diminuer l'usage intempestif des insecticides conventionnels. S'il est bien vrai que cette substance est incapable de tuer les insectes parvenus à maturité, les œufs que ces insectes déposent sont incapables de se développer jusqu'au stade d'adulte. Disposer du méthoprène en granulés aux endroits où les moustiques se reproduisent empêche ces individus de survivre au-delà du stade de pupe. Le méthoprène est peu toxique pour les vertébrés et, au contraire des insecticides chlorés comme le DDT (encadré 3.2), il ne persiste pas dans l'environnement. Suffisamment stable pour rester efficace pendant quelques semaines après avoir été appliquée, ladite molécule se dégrade sous l'action des rayons solaires en générant de petites molécules inoffensives. Voilà pourquoi le méthoprène et autres analogues de l'HJ sont devenus des outils très importants pour éradiquer la peste.

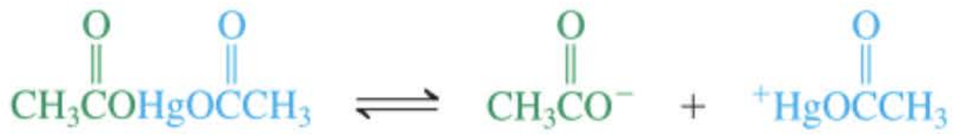


Méthoprène (analogue de l'HJ)

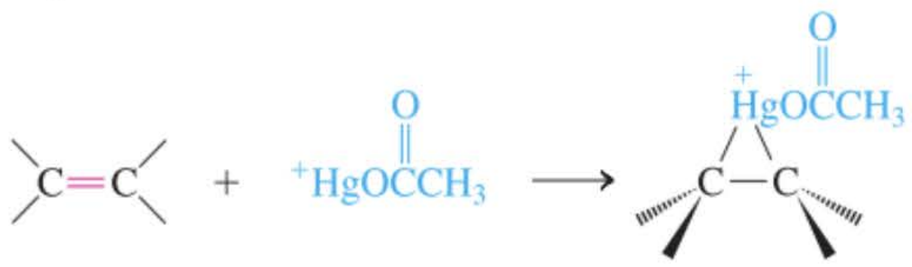
Mécanisme de l'oxymercuration-démercuration

MÉCANISME

Étape 1. Dissociation

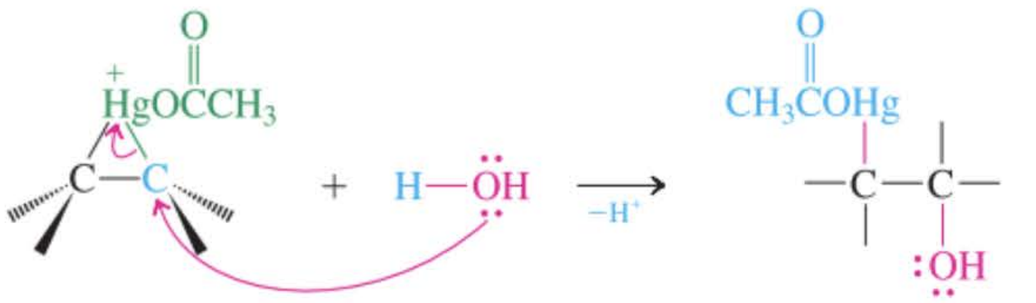


Étape 2. Attaque électrophile



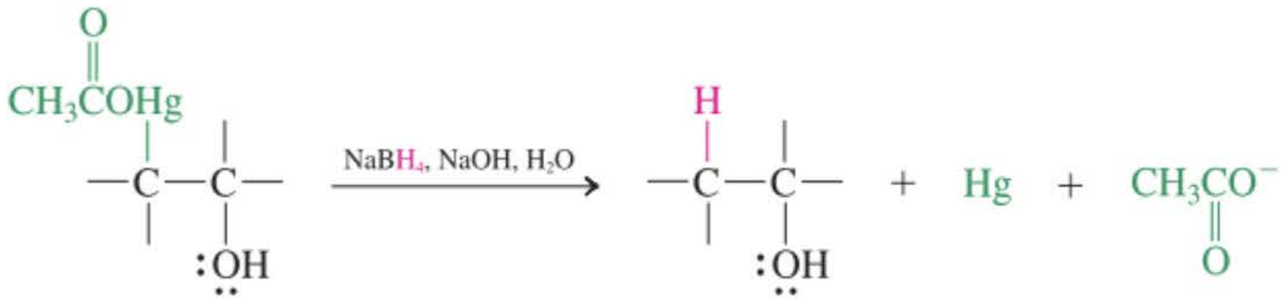
Ion mercurinium

Étape 3. Ouverture nucléophile (en accord avec la régiosélectivité de Markovnikov)



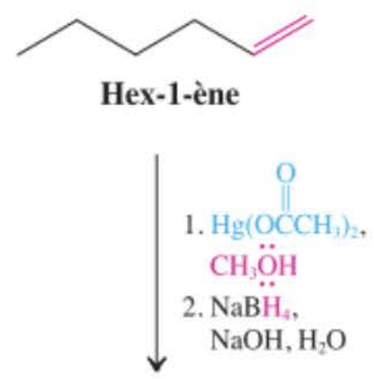
Acétate alkylmercurique

Étape 4. Réduction



Lorsque l'oxymercuration d'un alcène est exécutée dans un solvant alcoolique, la démercuration aboutit à un éther, comme on le montre dans la marge.

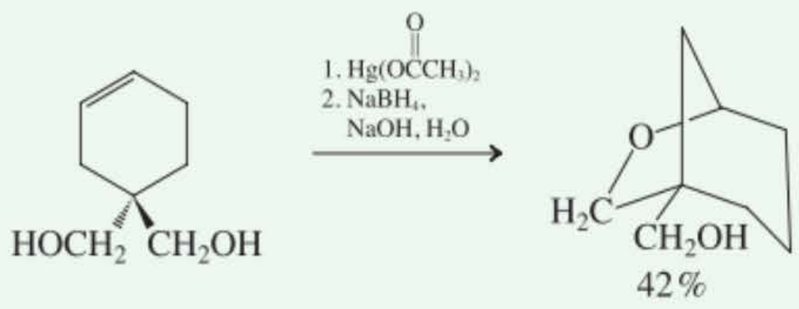
Synthèse d'un éther par oxymercuration-démercuration



Exercice 12-18

Mise en pratique des concepts : se heurter à un problème difficile

Expliquer le résultat ci-dessous.

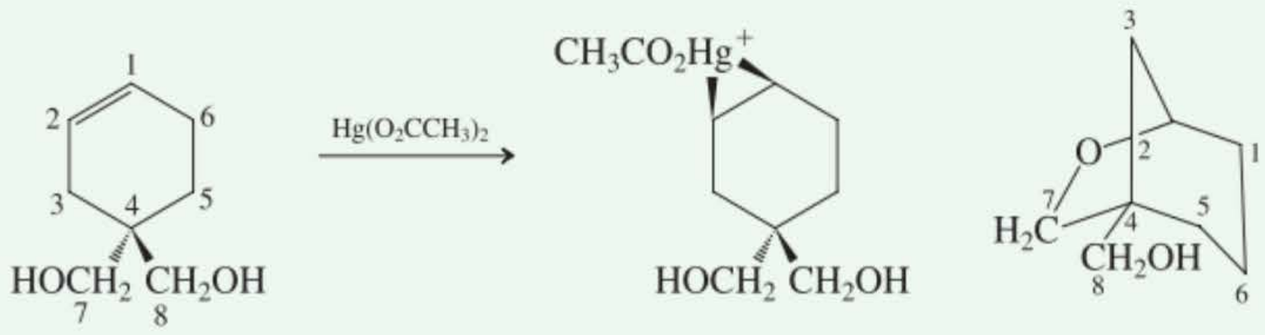


Stratégie

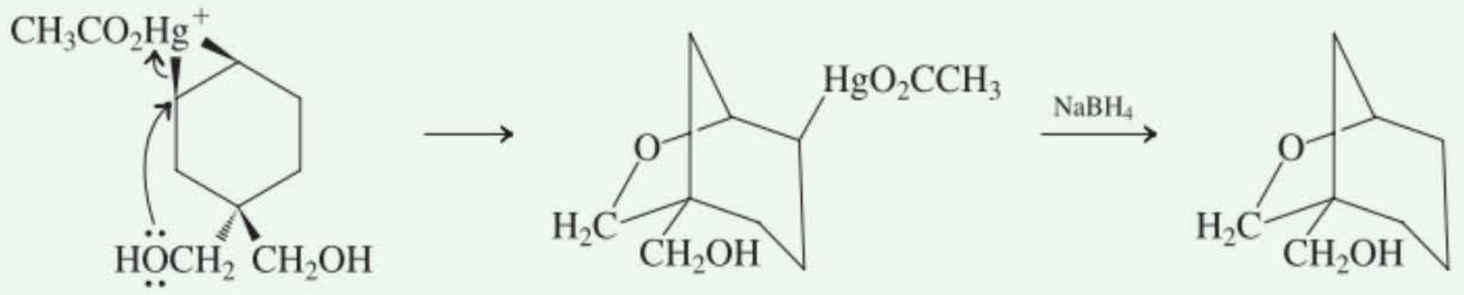
Commençons par examiner l'apparente non-ressemblance existant entre la structure du substrat et celle du produit. Notre tâche se simplifie grandement si on numérote les atomes dudit substrat et si on tente ensuite d'identifier les atomes qui correspondent dans le produit. Ceci permet alors d'en arriver à *penser en termes de mécanismes*. De la sorte, on peut envisager le déroulement des diverses étapes du processus en contrôlant où tout cela mène.

Solution

• Il y a tout d'abord la mercuration de la double liaison :



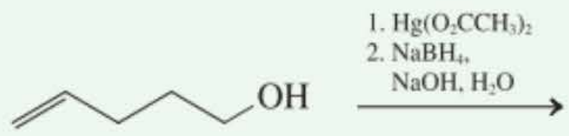
• Dans tous les exemples qui précèdent, l'étape suivante faisait intervenir une molécule de solvant (eau ou alcool), laquelle fournissait un atome d'oxygène nucléophile apte à s'additionner à l'un des carbones de l'ion mercurinium, ce qui ouvrait le cycle. Dans le cas présent, par contre, on peut voir que c'est un atome d'oxygène qui était *déjà présent dans le substrat* (en C7) qui va devoir s'attacher à un des carbones (C2) de la double liaison d'origine pour aboutir au produit voulu. Un tel processus est un exemple de formation *intramoléculaire* d'une liaison. Après enlèvement du mercure par $NaBH_4$, on en arrive au produit final :



Exercice 12-19

Essayez par vous-même

La réaction ci-dessous aboutit à un produit cyclique qui est un isomère du substrat de départ. Proposer une structure pour celui-ci. (**Indication** : penser via un mécanisme. Commencer par l'attaque électrophile qui s'impose, puis faire intervenir un atome nucléophile déjà présent dans ce substrat en vue de compléter la réaction d'addition. **Attention :** il faut veiller à obtenir la bonne régiosélectivité. Se baser sur les exemples présentés dans ce chapitre pour vous guider.



En résumé, l'oxymercuration-démercuration représente un procédé de synthèse très utile pour convertir des alcènes de manière régiosélective (en suivant la règle de Markovnikov) en alcools ou en éthers. On ne transite pas par des carbocations et, dès lors, on n'assiste pas à des réarrangements.

12-8 L'hydroboration-oxydation : une manière de réaliser une hydratation anti-Markovnikov stéréospécifique

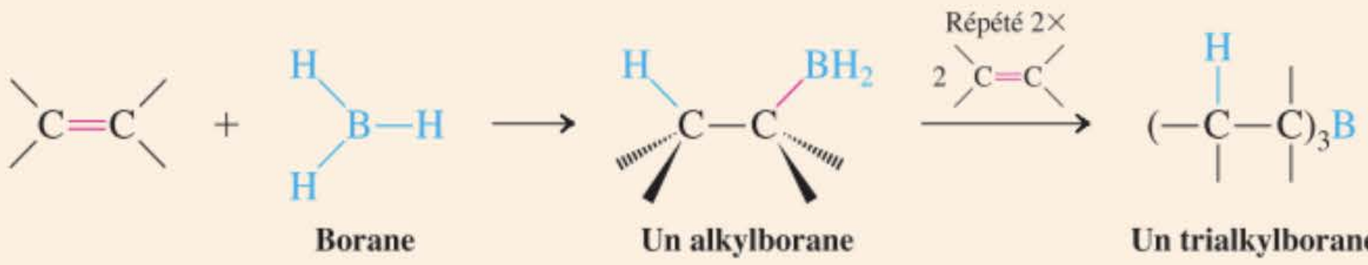
Jusqu'ici dans ce chapitre, nous avons décrit deux manières d'ajouter les éléments de l'eau aux alcènes de manière à obtenir des alcools. Une troisième méthode, complémentaire, existe. Dans ce paragraphe, on traite d'une réaction qui, d'après son mécanisme, semble se situer quelque part entre l'hydrogénation et l'addition électrophile : l'hydroboration des doubles liaisons. Les alkylboranes qui en résultent peuvent ensuite être oxydés en alcools.

La liaison bore–hydrogène s'additionne sur le flanc des doubles liaisons

Le borane, BH_3, s'additionne aux doubles liaisons, en l'absence de toute activation catalytique, selon une réaction qui a été appelée **hydroboration** par l'auteur de sa découverte, H.C. Brown *.

RÉACTION

Schéma général de l'hydroboration des alcènes

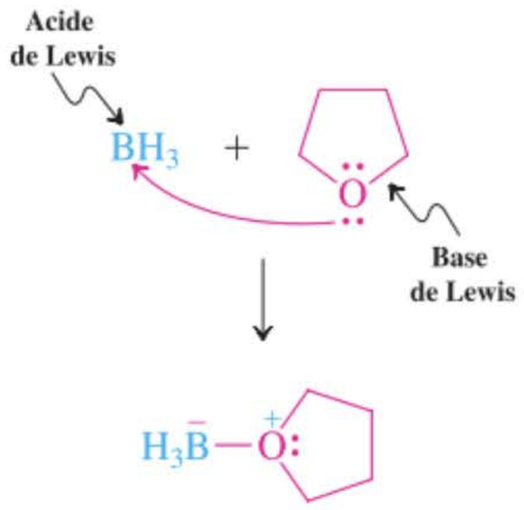


* Professeur Herbert C. Brown, (1912-2004), Université Purdue, West Lafayette, Indiana, prix Nobel de chimie 1979.

Le borane (qui, comme tel, existe sous la forme d'un dimère, B_2H_6) est disponible dans le commerce en solution éthérée ou dans de l'oxacyclopentane (tétrahydrofuranne, THF). Dans ces solutions, le borane forme un complexe acide-base, au sens de Lewis, avec l'oxygène de l'éther (voir paragraphes 2.2 et 9.5) et cet assemblage permet au bore d'acquérir un octet d'électrons (pour la représentation orbitalaire de BH_3, cf. figure 1.17).

Comment l'entité B–H s'additionne-t-elle à la liaison π? Comme la liaison π est riche en électrons et que le borane est pauvre en électrons, on peut raisonnablement imaginer que, dans un premier temps, un complexe acide-base du type Lewis – semblable à un ion bromonium (figure 12.3) – se forme en faisant participer l'orbitale *p* vide de BH_3. Après quoi, l'un des hydrogènes est transféré, par l'entremise d'un état de transition à quatre centres, vers un des carbones de l'alcène, tandis que le bore se déplace vers l'autre carbone. La stéréochimie de l'addition est du type *syn*. Chacune des trois liaisons B–H peut réagir de la sorte.

Dans l'alkylborane ainsi obtenu, le bore est à nouveau électrodéficient. Les profils de potentiels électrostatiques qui apparaissent dans le schéma mécanistique ci-dessous (à une échelle qui rend plus visibles les changements de colorations) montrent bien que le bore est, à l'origine dans le borane, une espèce électrodéficiente (en bleu), puis que dans le complexe il est enrichi en densité électronique (rouge) et qu'enfin il reperd la densité électronique gagnée en aboutissant au produit final (bleu).



Complexe borane–THF

Mécanisme de l'hydroboration

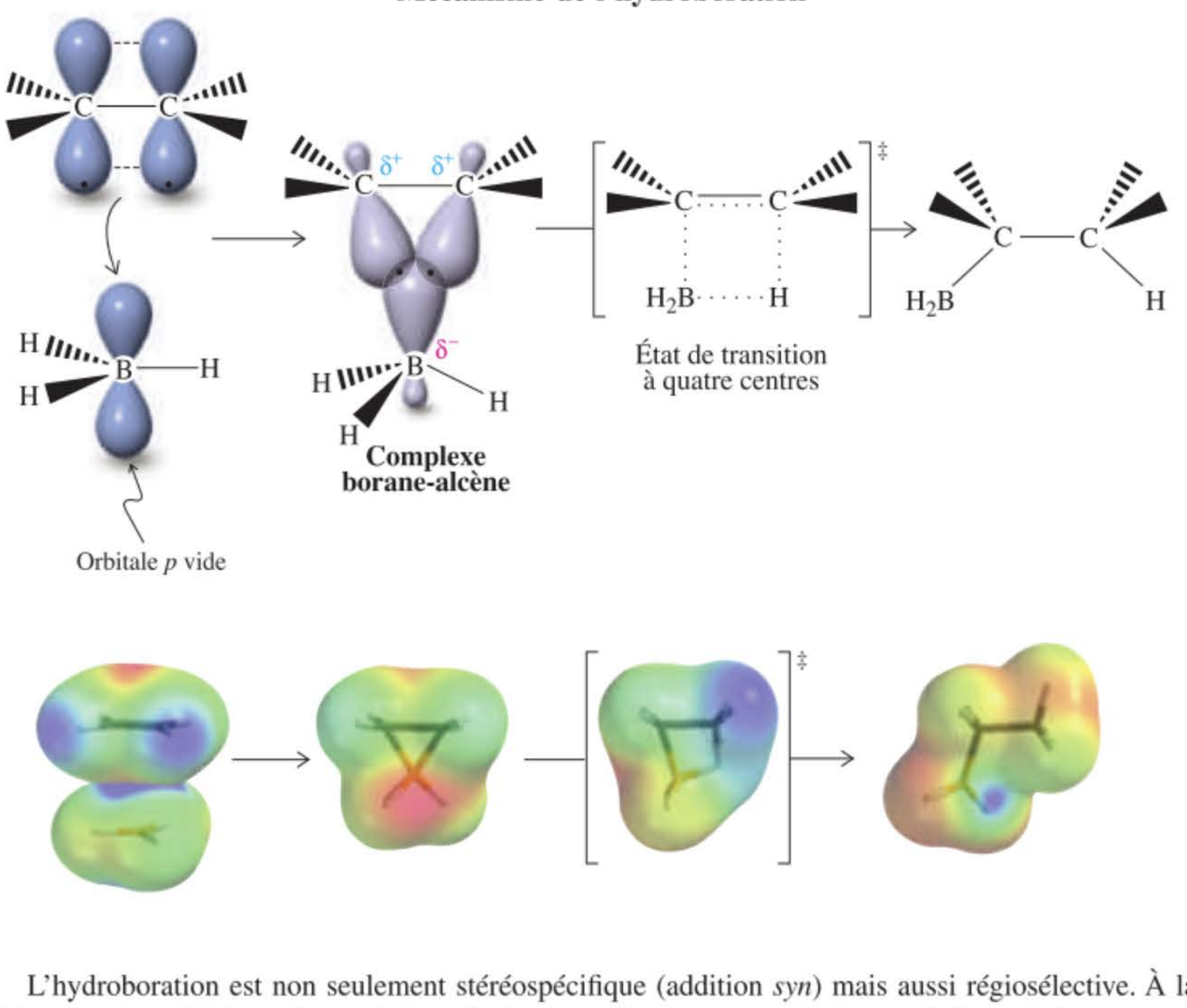




Schéma général de l'hydroboration régiosélective

$$3\ RCH{=}CH_2 \ + \ BH_3$$

Carbone le moins encombré

RCH_2CH_2, CH_2CH_2R, B, CH_2CH_2R

L'hydroboration est non seulement stéréospécifique (addition *syn*) mais aussi régiosélective. À la différence des additions électrophiles décrites précédemment, ce sont essentiellement des facteurs stériques et non électroniques qui contrôlent la régiosélectivité : le bore se lie au carbone le moins encombré (le moins substitué). La réactivité des trialkylboranes qui résultent de ces hydroborations présente à nos yeux un intérêt tout particulier, comme on l'explique dans le paragraphe suivant.

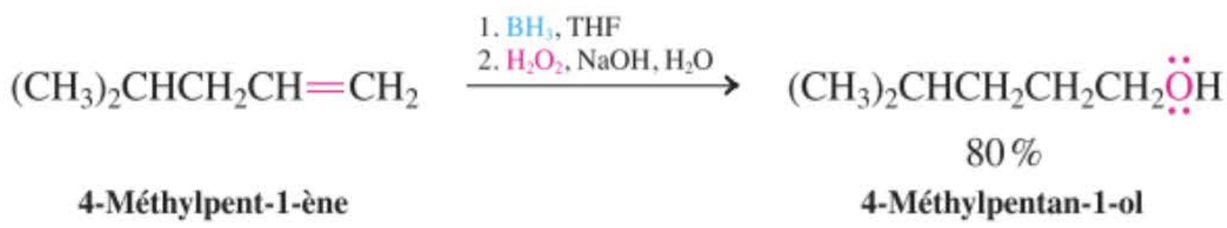
L'oxydation des alkylboranes fournit des alcools

Les trialkylboranes peuvent être oxydés par une solution aqueuse basique de peroxyde d'hydrogène en alcools dans lesquels la fonction hydroxyle a pris la place de l'atome de bore. Le résultat global de cette séquence en deux temps, l'**hydroboration-oxydation,** est qu'il y a eu addition des éléments de l'eau à une double liaison. Au contraire des hydratations décrites dans les paragraphes 12.4 et 12.7, celles-ci, qui impliquent la participation du bore, se déroulent avec une régiosélectivité inverse : ici, le groupe OH aboutit au carbone le *moins* substitué, c'est pourquoi on dit que l'on réalise des **additions anti-Markovnikov.**

RÉACTION

Schéma général de l'hydroboration–oxydation



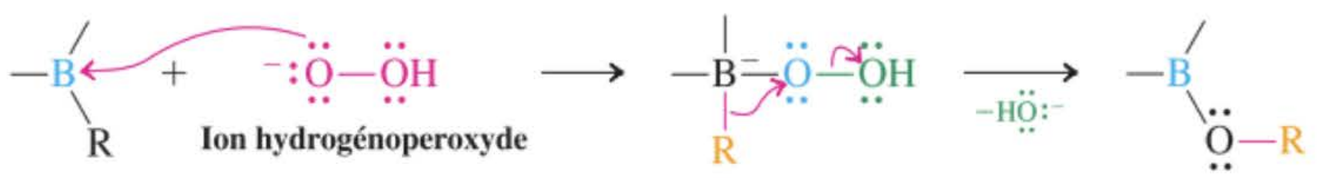


4-Méthylpent-1-ène — **4-Méthylpentan-1-ol**

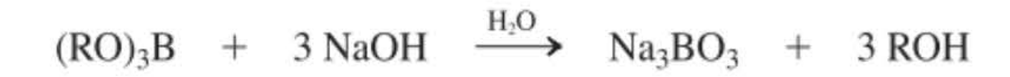
Le mécanisme de l'oxydation des alkylboranes se conçoit comme suit : l'ion hydrogénoperoxyde, qui est nucléophile, attaque l'atome de bore qui est déficient en électrons. Le composé qui en résulte subit un réarrangement lors duquel un groupe alkyle migre avec sa paire électronique – et ce, avec *rétention* de configuration – vers l'atome d'oxygène voisin et expulse de ce fait un ion hydroxyde lors de ce processus.

MÉCANISME

Mécanisme de l'oxydation d'un alkylborane

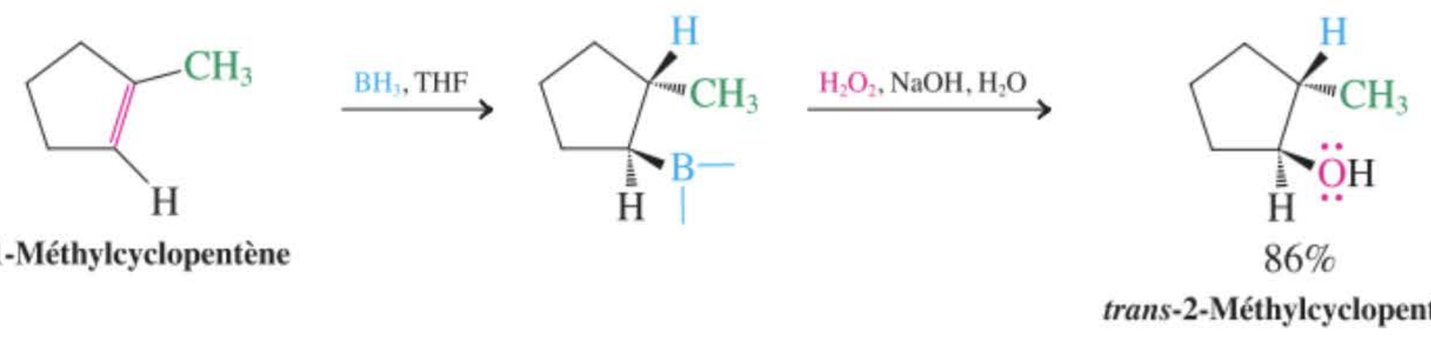


Ce schéma réactionnel se répète jusqu'à ce que les trois groupes alkyle aient tous migré vers des atomes d'oxygène, ce qui donne finalement lieu à la formation d'un borate de trialkyle, $(RO)_3B$. Cet ester inorganique est ensuite hydrolysé, en présence de base, en l'alcool et en borate de sodium.



Étant donné que l'addition du borane aux doubles liaisons est aussi sélective, l'oxydation subséquente de ces dérivés permet de synthétiser des alcools à partir d'alcènes et ce, de manière stéréospécifique et régiosélective. La régiosélectivité anti-Markovnikov observée lors de la séquence hydroboration-oxydation complète celle de l'hydratation acido-catalysée et de l'oxymercuration-démercuration. En outre, l'hydroboration, de même que l'oxymercuration, se déroule sans l'intervention de carbocations. De ce fait, *il n'y a jamais de réarrangements.*

Synthèse stéréospécifique et régiosélective d'un alcool par hydroboration-oxydation



1-Méthylcyclopentène — 86% — ***trans*-2-Méthylcyclopentanol**

Exercice 12-20

Donner la formule des produits résultant de l'hydroboration-oxydation **(a)** du propène et **(b)** du (*E*)-3-méthylpent-2-ène. Indiquer clairement la stéréochimie.

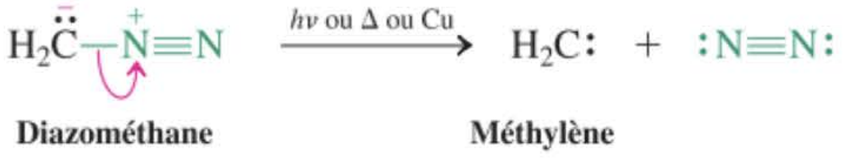
En résumé, l'hydroboration-oxydation constitue une autre méthode permettant d'hydrater les alcènes. L'addition initiale se réalise en *syn* et de manière régiosélective, le bore se dirigeant vers le carbone le moins encombré. L'oxydation des alkylboranes avec du peroxyde d'hydrogène en milieu basique fournit des alcools anti-Markovnikov et ce, avec rétention de configuration du groupe alkyle.

12-9 Mise à profit du diazométhane ou de carbènes dans la synthèse de cyclopropanes

Les cyclopropanes sont des molécules très intéressantes à synthétiser. L'étude de leurs structures extrêmement tendues (paragraphe 4.2) est fascinante, comme l'est leur présence dans divers composés d'origine naturelle (paragraphe 4.7). Il est très facile de produire des cyclopropanes en additionnant des espèces fort réactives appelées **carbènes** à la liaison double des alcènes. La structure générale d'un carbène est R_2C:, où l'atome de carbone central ne possède qu'un sextet d'électrons. Ainsi, bien que neutres, les carbènes présentent une déficience en électrons, ce qui les rend électrophiles vis-à-vis des alcènes.

Le diazométhane forme du méthylène, lequel transforme les alcènes en cyclopropanes

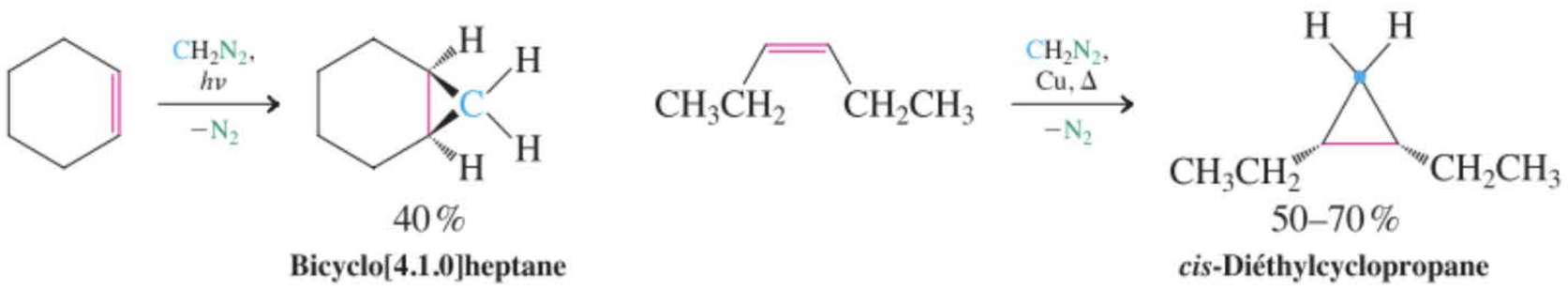
Le **diazométhane**, CH_2N_2, est une substance très particulière. C'est un gaz jaune, très toxique et capable d'exploser. Il se décompose sous l'action de la lumière, de la chaleur ou d'un catalyseur métallique (comme le cuivre) en perdant de l'azote. Il en résulte l'apparition d'une entité très réactive appelée **méthylène**, H_2C:, qui est le plus simple des carbènes.



Diazométhane **Méthylène**

Lorsque du méthylène est ainsi généré en présence de composés contenant des doubles liaisons, une addition a lieu, laquelle fournit des cyclopropanes. Ce type de processus est habituellement stéréospécifique, car on assiste à une rétention de la configuration originale de la double liaison.

L'addtion d'un méthylène à des doubles liaisons



40 %
Bicyclo[4.1.0]heptane

50–70 %
***cis*-Diéthylcyclopropane**

Exercice 12-21

Le diazométhane est le membre le plus simple d'une classe de *composés diazo*, encore appelés *diazoalcanes*, $R_2C{=}N_2$. Lorsque le composé diazo A, en solution dans de l'heptane, est irradié à –78°C, on obtient un hydrocarbure répondant à la formule C_4H_6, montrant trois signaux en spectroscopie de RMN du ^1H et deux signaux en RMN du ^{13}C, tous situés dans la région aliphatique. Proposer une structure pour ce composé.

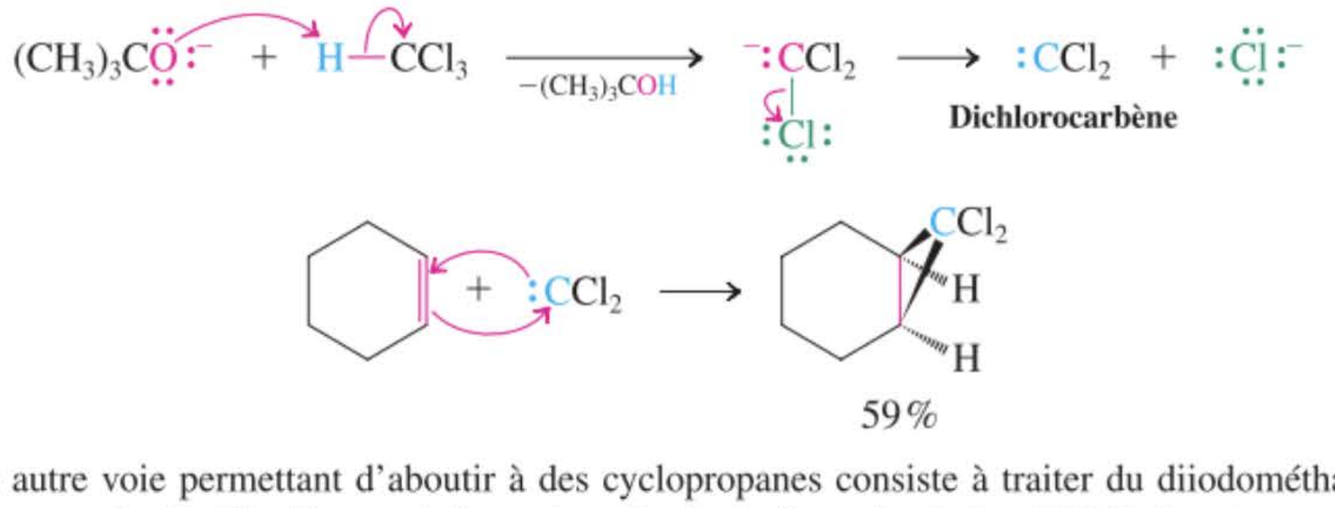


A

Les carbènes ou carbénoïdes halogénés fournissent également des cyclopropanes

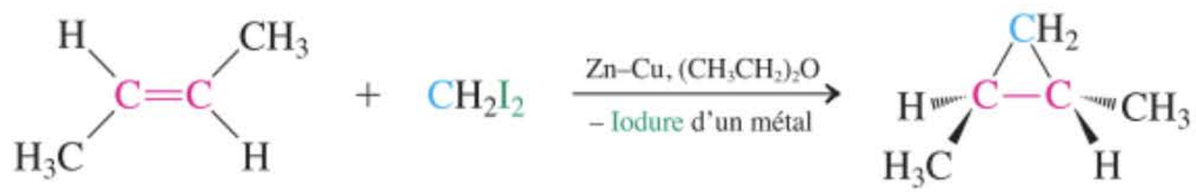
Il est tout aussi possible de synthétiser des cyclopropanes en faisant intervenir des carbènes halogénés, lesquels dérivent d'halogénométhanes. Ainsi, par exemple, lorsqu'on traite le trichlorométhane (chloroforme) par une base forte, on assiste à une curieuse réaction d'élimination au cours de laquelle tant le proton que le groupe sortant sont éjectés à partir du même carbone. Le produit, en l'occurrence du dichlorocarbène, fournit des cyclopropanes lorsqu'il est généré en présence d'alcènes.

Création de dichlorocarbène à partir de chloroforme et piégeage de celui-ci par du cyclohexène

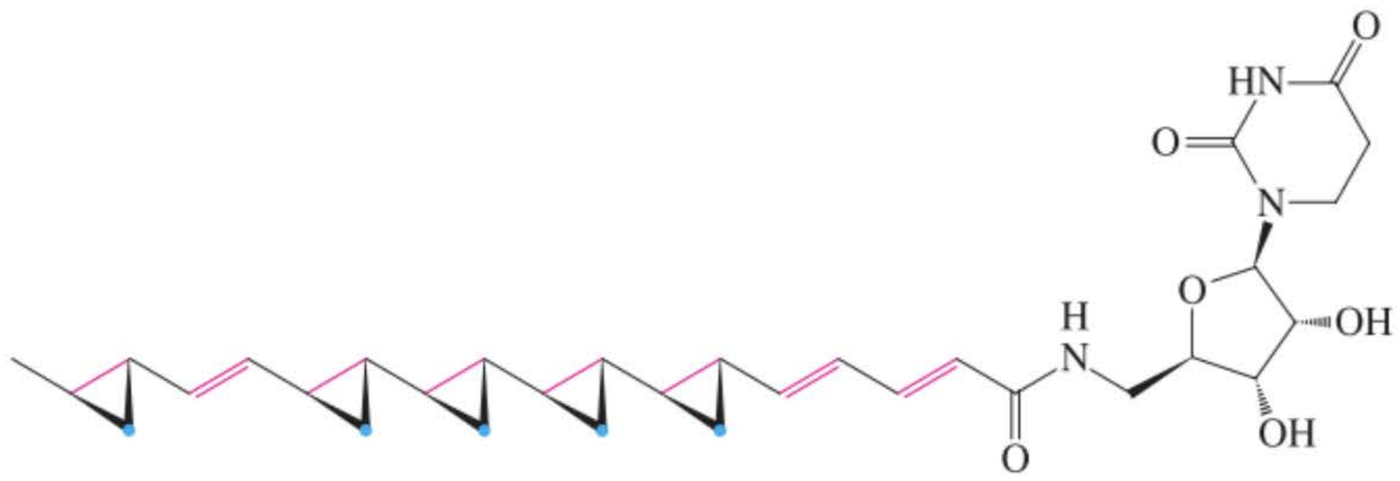


Une autre voie permettant d'aboutir à des cyclopropanes consiste à traiter du diiodométhane par du zinc en poudre (habituellent activé par du cuivre), de façon à générer ICH_2ZnI, qu'on appelle le **réactif de Simmons-Smith***. Une telle espèce est un exemple de **carbénoïde**, c'est-à-dire de substance apparentée aux carbènes, car, comme le font les carbènes, elle permet de transformer de manière stéréospécifique les alcènes en cyclopropanes. L'emploi du réactif de Simmons-Smith lors de la synthèse des cyclopropanes contourne les dangers manifestes liés aux manipulations de diazométhane.

L'emploi du réactif de Simmons-Smith en vue de synthétiser un cyclopropane



Un exemple impressionnant de l'emploi du réactif de Simmons-Smith lors de la synthèse de produits naturels concerne une substance antifongique très active et très curieuse, à savoir le FR-900848. Cette molécule, isolée en 1990 lors de la fermentation d'un bouillon de culture contenant du *Streptoverticillium fervens*, a été synthétisée en laboratoire pour la première fois en 1996. Sa caractéristique la plus frappante est la présence d'un résidu d'acide gras qui contient cinq cyclopropanes, dont quatre sont contigus et qui tous ont été créés grâce à des cyclopropanations de Simmons-Smith.



FR-900848

En résumé, le diazométhane est un intermédiaire fort utile en synthèse car, étant une source de méthylène, il permet de former des cyclopropanes à partir d'alcènes. Des carbènes halogénés, qui résultent de la déshydrohalogénation des halogénométhanes, de même que le réactif de Simmons-Smith, qui est un carbénoïde issu de la réaction du diiodométhane avec du zinc, transforment également les alcènes en cyclopropanes. L'addition de carbènes à des alcènes diffère des autres réactions d'addition parce que, ici, *un atome de carbone unique* vient se lier aux *deux* carbones alcényliques.

12-10 Synthèse d'oxacyclopropanes : époxydation à l'aide d'acides peroxycarboxyliques

Dans ce paragraphe, on va voir de quelle manière un agent d'oxydation électrophile est capable d'annexer un unique atome d'*oxygène* de manière à le connecter aux deux carbones de la double liaison. Ceci aboutit à la formation d'oxacyclopropanes, lesquels pourront, à leur tour, être transformés en diols vicinaux *anti*. Dans les paragraphes 12.11 et 12.12, nous présenterons des méthodes qui

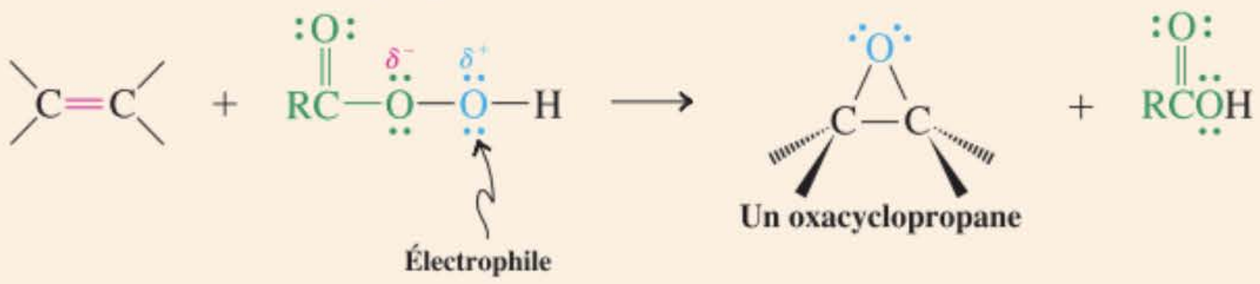
* Le Dr Howard E. Simmons (1929-1997) et le Dr Ronald D. Smith (né en 1930) ont travaillé chez E. I. du Pont de Nemours à Wilmington, Delaware.

permettent d'attacher des atomes d'oxygène à *chaque* carbone alcénique. Ceci aboutira à des diols vicinaux *syn* si la double liaison n'est que partiellement rompue ou à des composés carbonylés si elle est totalement rompue.

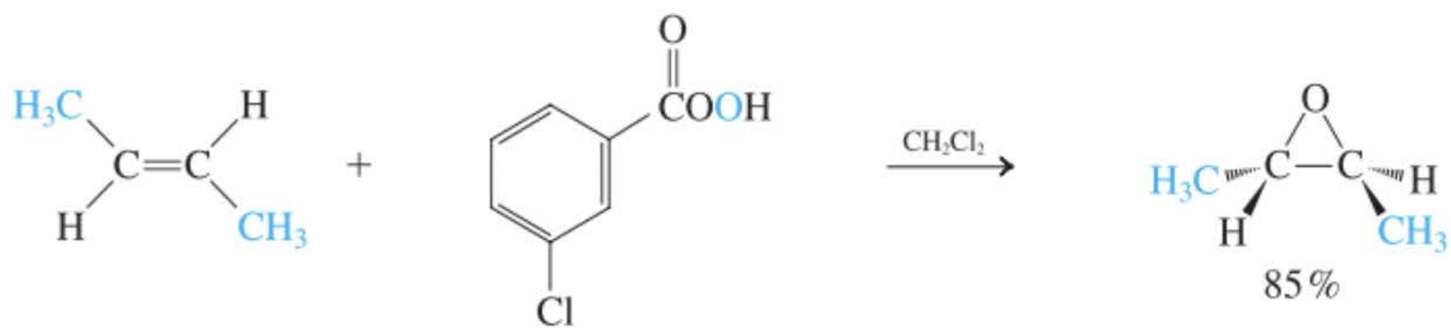
Les acides peroxycarboxyliques annexent des atomes d'oxygène aux doubles liaisons

Le groupe OH des acides peroxycarboxyliques, RCOOH, contient un oxygène *électrophile*. Ces composés réagissent avec les alcènes en additionnant cet oxygène à la double liaison de manière à former des oxacyclopropanes. L'autre produit de la réaction est un acide carboxylique. Cette transformation présente beaucoup d'intérêt puisque, comme on le sait, les oxacyclopropanes constituent des intermédiaires de synthèse dont les possibilités sont variées (paragraphe 9.9). Elle se réalise à la température ambiante dans un solvant inerte tel que le chloroforme, le dichlorométhane ou le benzène. Cette réaction est couramment appelée une **époxydation,** un terme qui provient d'*époxyde,* lequel est un ancien nom courant des oxacyclopropanes. Un acide peroxycarboxylique qui est très en vogue dans les laboratoires de recherche est l'acide *méta*-chloroperoxybenzoïque (MCPBA). À plus grande échelle et, notamment dans l'industrie, le MCPBA, qui est sensible aux chocs, a été remplacé par le monoperoxyphtalate de magnésium (MMPP).

Schéma général de la formation d'un oxacyclopropane : époxydation d'une double liaison



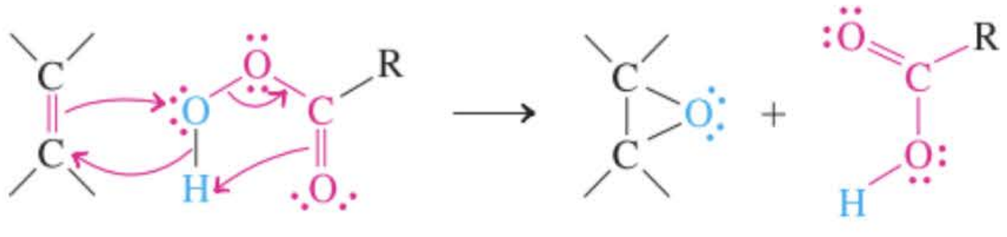
Le transfert de l'oxygène se réalise de manière stéréospécifique, à savoir en *syn,* de sorte que la stéréochimie de l'alcène de départ est conservée dans le produit. Ainsi, par exemple, le *trans*-but-2-ène fournit le *trans*-2,3-diméthyloxacyclopropane ; inversement, le *cis*-but-2-ène donne le *cis*-2,3-diméthyloxacyclopropane.



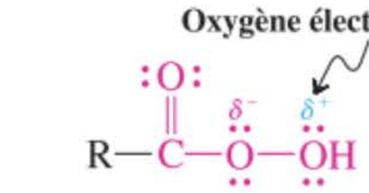
trans-But-2-ène — Acide *méta*-chloroperoxybenzoïque (MCPBA) — *trans*-2,3-Diméthyloxacyclopropane

Quel est le mécanisme de cette oxydation ? Il ressemble mais n'est pas tout à fait identique au mécanisme de l'halogénation électrophile (paragraphe 12.5). On peut concevoir un état de transition cyclique dans lequel le proton de l'acide peroxycarboxylique est transféré à son propre groupe carbonyle en même temps que l'oxygène électrophile s'additionne à la liaison π. Ceci aboutit à l'éjection d'une molécule d'acide carboxylique, qui est un bon groupe sortant. Formellement, la paire électronique π de l'alcène participe à la formation d'une des liaisons avec l'oxygène annexé, tandis que la paire d'électrons concernée par le lien O–H en cours de rupture forme l'autre liaison.

Mécanisme de la formation d'oxacyclopropane



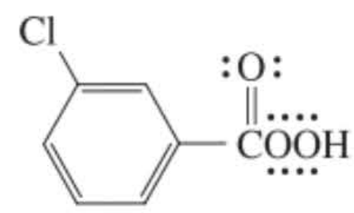
Acides peroxycarboxyliques



Un acide peroxycarboxylique

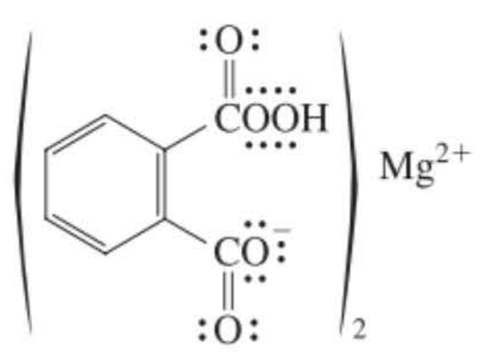


Acide peroxyéthanoïque (peracétique)



Acide *méta*-chloroperoxybenzoïque (MCPBA)





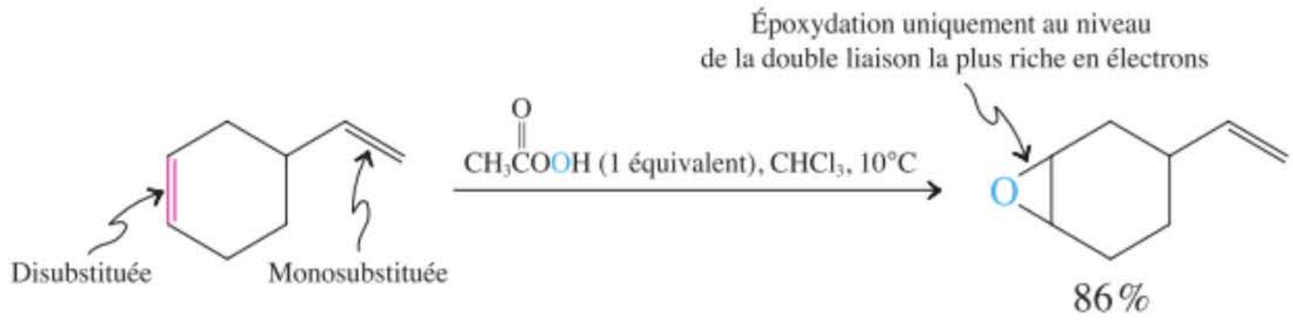
Monoperoxyphtalate de magnésium (MMPP)



Exercice 12-22

Ébaucher une synthèse (comportant un minimum d'étapes) du *trans*-2-méthylcyclohexanol à partir du cyclohexène. (**Indication :** réviser les réactions des oxacyclopropanes dans le paragraphe 9.9.)

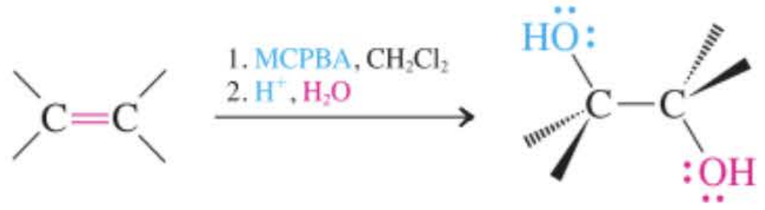
En accord avec ce mécanisme électrophile, la réactivité des alcènes vis-à-vis des acides peroxycarboxyliques augmente de pair avec un accroissement du nombre de substituants alkyle, ce qui permet des oxydations sélectives. Par exemple,



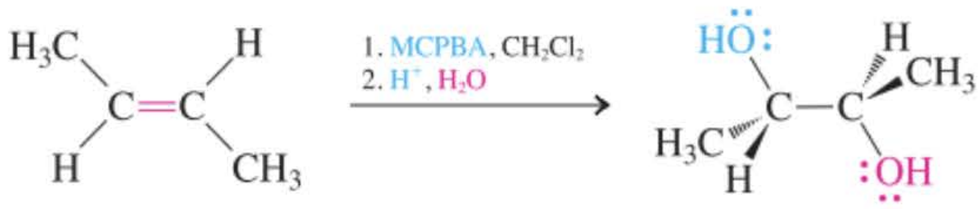
L'hydrolyse des oxacyclopropanes fournit les produits d'une dihydroxylation en *anti* d'un alcène

Le traitement des oxacyclopropanes par de l'eau en présence d'une quantité catalytique d'acide ou de base provoque l'ouverture du cycle (paragraphe 9.9), ce qui aboutit aux diols vicinaux correspondants. Au cours de cette réaction, l'eau (ou l'hydroxyde) attaque, en qualité de nucléophile, le côté opposé à l'oxygène du cycle à trois pièces, de sorte que le résultat global de la séquence oxydation-hydrolyse constitue une **dihydroxylation en *anti*** d'un alcène. De cette manière, le *trans*-but-2-ène donne le *méso*-butane-2,3-diol, tandis que le *cis*-but-2-ène fournit le mélange racémique des énantiomères 2*R*,3*R* et 2*S*,3*S*.

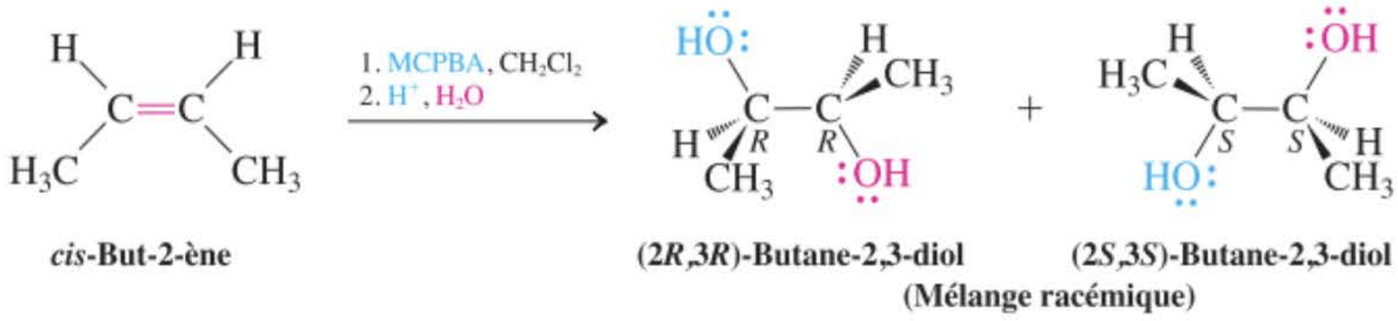
Schéma général de la formation d'un diol vicinal *anti* à partir des alcènes



Synthèse des isomères du butane 2,3-diol



***trans*-But-2-ène** — ***méso*-Butane-2,3-diol**



***cis*-But-2-ène** — **(2*R*,3*R*)-Butane-2,3-diol** + **(2*S*,3*S*)-Butane-2,3-diol** — **(Mélange racémique)**

Exercice 12-23

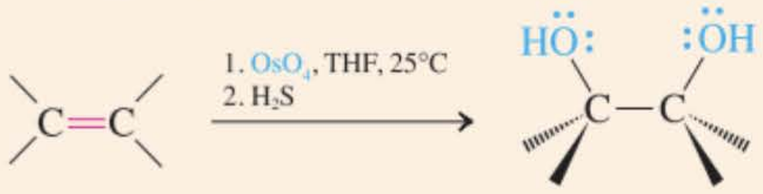
Donner la structure des produits que l'on obtiendra lors du traitement des alcènes suivants par du MCPBA, puis par une solution aqueuse d'acide. **(a)** Hex-1-ène ; **(b)** cyclohexène ; **(c)** *cis*-pent-2-ène ; **(d)** *trans*-pent-2-ène.

En résumé, les acides peroxycarboxyliques délivrent des atomes d'oxygène qui permettent de convertir les alcènes en oxacyclopropanes (époxydation). Les réactions d'oxydation-hydrolyse à l'aide d'acides peroxycarboxyliques fournissent des diols vicinaux selon une stéréospécificité *anti*.

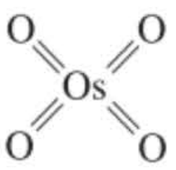
12-11 Synthèse de *syn*-diols vicinaux par oxydation à l'aide de tétroxyde d'osmium

Le tétroxyde d'osmium réagit avec les alcènes selon un processus en deux étapes qui aboutit à la formation des diols vicinaux correspondants avec une stéréospécificité *syn*. Une telle réaction est donc complémentaire vis-à-vis de la séquence époxydation-hydrolyse (décrite dans le paragraphe précédent), laquelle impliquait une sélectivité *anti*.

Schéma général de la dihydroxylation vicinale en *syn* à l'aide de tétroxyde d'osmium

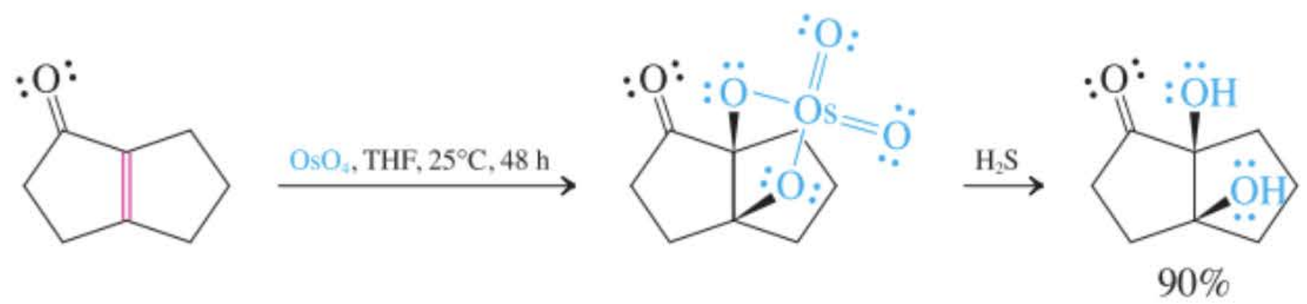


RÉACTION



Tétroxyde d'osmium

La réaction aboutit initialement à un ester cyclique que l'on peut isoler, mais qui est habituellement hydrolysé en milieu réducteur, par H_2S ou par de l'hydrogénosulfite, $NaHSO_3$. Par exemple,



Quel est le mécanisme de cette transformation ? La première étape de la réaction de la liaison π avec le tétroxyde d'osmium constitue une addition concertée (paragraphe 6.4) au cours de laquelle trois paires électroniques se déplacent simultanément de manière à former un ester cyclique contenant du Os(VI). Ce processus peut être considéré comme étant une attaque électrophile dirigée vers l'alcène, puisqu'il y a une fuite nette de deux électrons de l'alcène au profit du métal qui subit une réduction [Os(VIII) $\longrightarrow$ Os(VI)]. Pour des raisons stériques, le produit ne peut se former que selon une attaque qui introduit les deux atomes d'oxygène du *même* côté de la double liaison, c'est-à-dire en *syn*. Cet intermédiaire n'est normalement pas isolé : il est plutôt converti en diol libre grâce à un parachèvement réducteur.

Mécanisme de l'oxydation des alcènes à l'aide de tétroxyde d'osmium

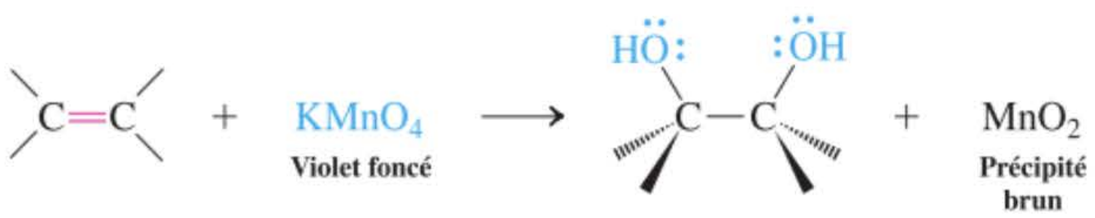
MÉCANISME



Cependant, OsO_4 est coûteux et extrêmement toxique ; de ce fait, le procédé a été modifié et il est actuellement suggéré de ne plus employer que des quantités catalytiques de tétroxyde d'osmium, mais avec des quantités stœchiométriques de peroxyde d'hydrogène en tant qu'agent oxydant, de manière à réoxyder l'osmium réduit.

Jadis, on employait du permanganate de potassium, $KMnO_4$, pour réaliser la dihydroxylation vicinale en *syn* des alcènes. Ce réactif agit selon un mécanisme semblable à celui relatif à OsO_4 mais il est en fait moins employé en synthèse parce qu'il a tendance à donner de moins bons rendements en diols à cause d'oxydations plus poussées. Cependant, les solutions de permanganate de potassium, qui sont colorées en violet foncé, permettent de déceler la présence d'alcènes : à la suite de la réaction, le réactif violacé se décolore immédiatement et on observe l'apparition d'un précipité brun, dû à MnO_2 qui est son produit de réduction.

Test au permanganate de potassium pour déceler les doubles liaisons d'un alcène



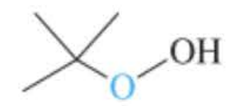
ENCADRÉ 12-2

Dihydroxylation et oxacyclopropanation énantiosélectives lors de la synthèse de médicaments antitumoraux

Dans les années 1990, des modifications importantes ont été apportées quant à la manière de synthétiser de nouveaux médicaments. Auparavant, la plupart des méthodes disponibles pour préparer des molécules chirales sous une forme énantiomériquement pure n'étaient pas applicables aux synthèses à l'échelle industrielle. En général, on réalisait la synthèse de mélanges racémiques, beaucoup moins onéreux à obtenir, malgré que bien souvent seul un des énantiomères de pareils mélanges possédait l'activité recherchée (voir encadré 5.4). Lorsqu'une molécule était intéressante du point de vue médical et financier, de tels mélanges étaient résolus par les méthodes classiques (paragraphe 5.8). Cependant, les progrès fondamentaux dans la conception de la catalyse ont permis de changer cette situation. Parmi les exemples les plus frappants, on citera une série de réactions d'oxydation de doubles liaisons – tout à fait énantiosélectives – mises au point par K.B. Sharpless (voir encadré 5.4). Le premier exemple de telles réactions est une variante de l'oxacyclopropanation dont il a été question dans le paragraphe 12.10, mais appliquée spécifiquement aux alcools prop-2-ényliques (allyliques).

Quoi qu'il en soit, à la place d'un acide peroxycarboxylique, le réactif est de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence d'isopropoxyde de titane(IV). Lors de cette «époxydation de Sharpless», le rôle de l'auxiliaire chiral est assuré par un ester diéthylique de l'acide tartrique (encadré 5.3). Le (+)-(2*R*, 3*R*)-tartrate de diéthyle et son image spéculaire, le (–)-(2*S*,3*S*) tartrate de diéthyle sont tous deux des produits commerciaux. L'un délivre son oxygène sur une face de la double liaison, l'autre sur l'autre face, opposée, comme on le montre ci-dessous, ce qui fournit l'un ou l'autre énantiomère du produit (un oxacyclopropane), avec un excès énantiomérique élevé (paragraphe 5.2). Cette réaction fonctionne parfaitement parce que le tétraisopropoxyde de Ti échange ses quatre alkoxydes avec les quatre hydroxydes dérivés d'autres composants du mélange: deux en provenance du tartrate, un de l'hydroperoxyde et un dernier de l'alcool allylique. Lorsque tous ceux-ci sont assemblés autour du métal central, l'état de transition ressent au mieux l'influence stéréocontrôlante de l'auxiliaire chiral.

Réactif d'oxacyclopropanation de Sharpless



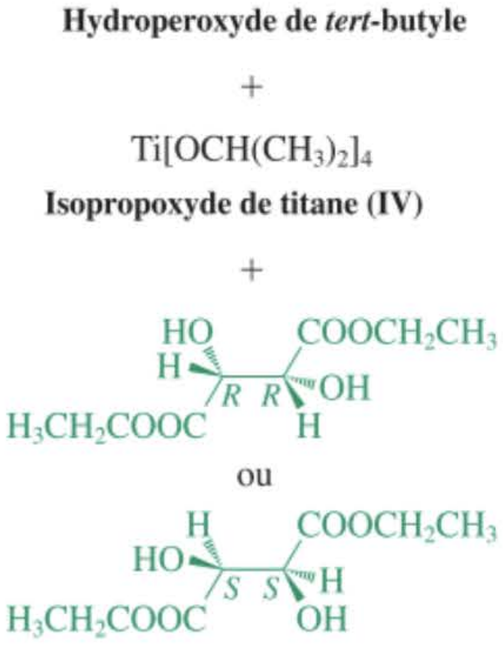
Hydroperoxyde de *tert*-butyle

+

$Ti[OCH(CH_3)_2]_4$

Isopropoxyde de titane (IV)

+

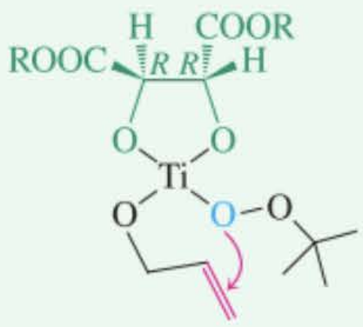


ou

Tartrate de diéthyle (ligand)



État de transition pour le *R*,*R*-tartrate

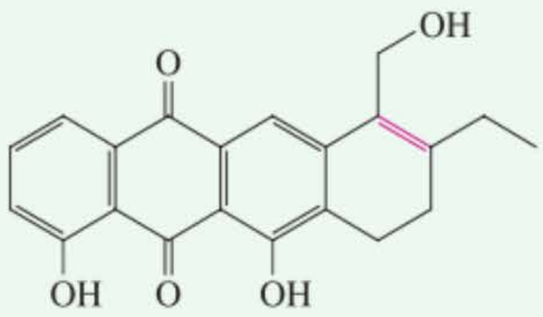


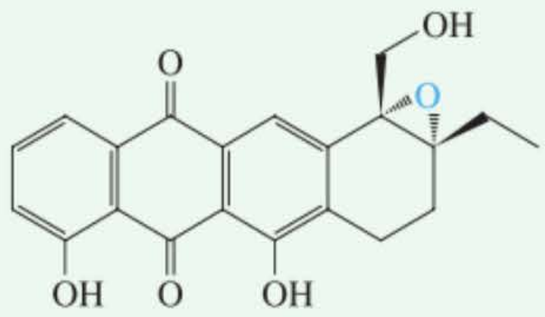
Le rôle du ligand de coordination, chiral, est d'offrir une poche dans laquelle le substrat ne peut entrer que dans une seule orientation spatiale bien précise. À ce titre, cela ressemble à bon nombre d'enzymes, les catalyseurs biologiques qui fonctionnent pratiquement de la même façon (voir encadré 5.5 et chapitre 26). En l'absence d'un ligand chiral, on assisterait à la formation d'un mélange racémique.

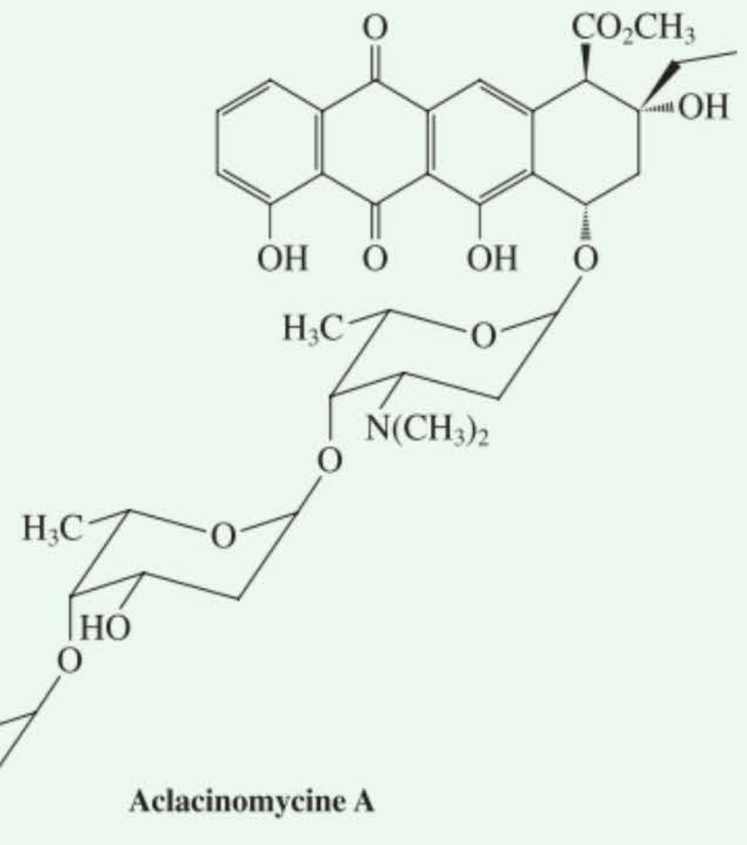
L'oxacyclopropanation énantiosélective de Sharpless a été mise à profit lors de la synthèse de nombreux blocs de construction chiraux et énantiomériquement purs, dans le cadre de la synthèse de médicaments importants. En guise d'exemple, il y a l'étape-clef d'une voie de synthèse menant à un puissant médicament antitumoral, en l'occurrence l'aclacinomycine A (voir aussi l'encadré 7.1), décrite en haut de la page suivante.

Sharpless a appliqué ce même principe (faisant appel à un métal central qui puisse maintenir un groupe chiral orienteur à proximité d'un substrat alcénique) lors d'une variante énantiosélective de la dihydroxylation des alcènes catalysée par OsO_4 (paragraphe 12.11). Ici, la chiralité de l'auxiliaire est due à une amine dérivant d'une famille d'alcaloïdes naturels appelée *cinchonine* (paragraphe 25.8). Une de ces amines est la dihydroquinine, qui est additionnée sous une forme dimère (grâce à un lien particulier), comme on le montre à la page 537. En guise d'oxydant stœchiométrique (paragraphe 12.11), on emploie du Fe^{3+} [sous forme de $K_3Fe(CN)_6$] à la place de H_2O_2.

Cette méthode a été appliquée par E.J. Corey (paragraphe 8.9) à la synthèse énantiosélective de l'ovalicine, qui appartient à une classe de médicaments assurant ce que l'on appelle l'*antiangioge-*



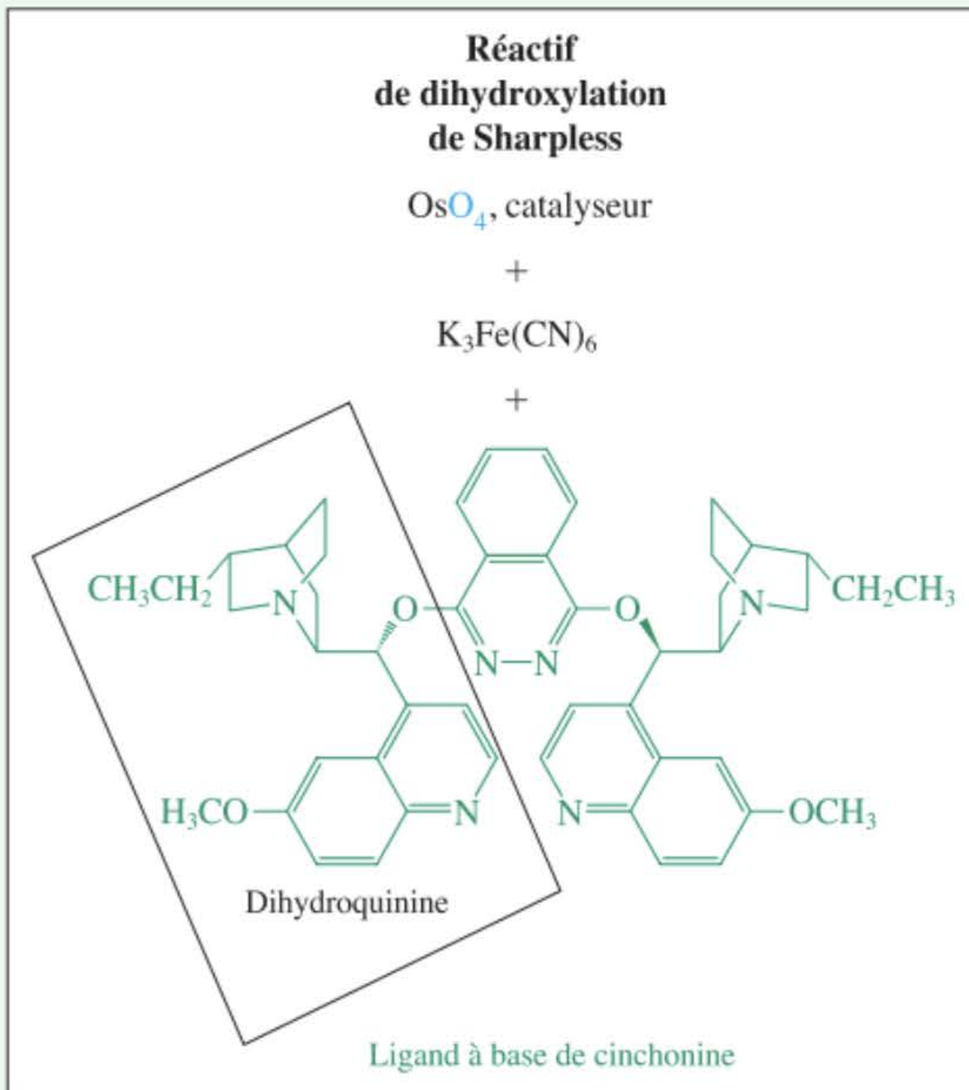




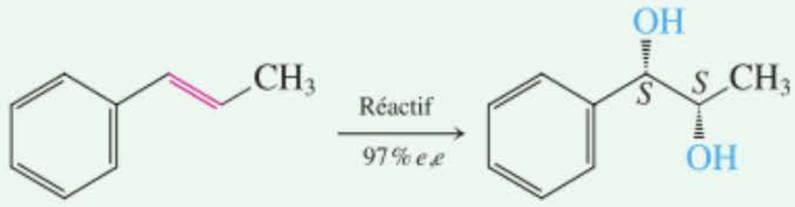
Aclacinomycine A

nèse : ils inhibent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et sont dès lors capables d'empêcher l'irrigation sanguine des tumeurs solides. La clef de la voie synthétique de Corey est la dihydroxylation énantiosélective en *syn* du dérivé achiral de cyclohexène présenté ci-dessous. Un dérivé synthétique de l'ovalicine vient d'être découvert, à savoir le TNP-470, lequel présente une activité intense vis-à-vis de l'antiangiogenèse. De surcroît, cette substance est chimiquement stable, dénuée de toute toxicité, ne présente pas d'effets allergisants et se prête à une administration per os. Divers tests préliminaires ont révélé l'efficacité du TNP-470 vis-à-vis de tumeurs chez les animaux. Depuis 2004, des essais cliniques visent à établir la possibilité de traiter, chez l'humain, des cancers de la poitrine, du cerveau, du col de l'utérus, du foie, de la prostate, de même que le sarcome de Kaposi (cf. SIDA), des lymphomes et des leucémies. Malheureusement, comme c'est souvent le cas lors de l'évaluation des médicaments, les essais cliniques ont été suspendus, dans le cas présent en raison d'effets secondaires neurologiques. Ces problèmes ont été résolus en attachant des chaines de polymères, à l'extrémité chlorée de la molécule et, dès 2009, les chercheurs espéraient pouvoir mettre leur nouveau médicament sur le marché.

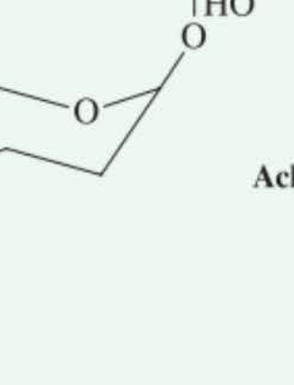
Réactif de dihydroxylation de Sharpless



Ligand à base de cinchonine

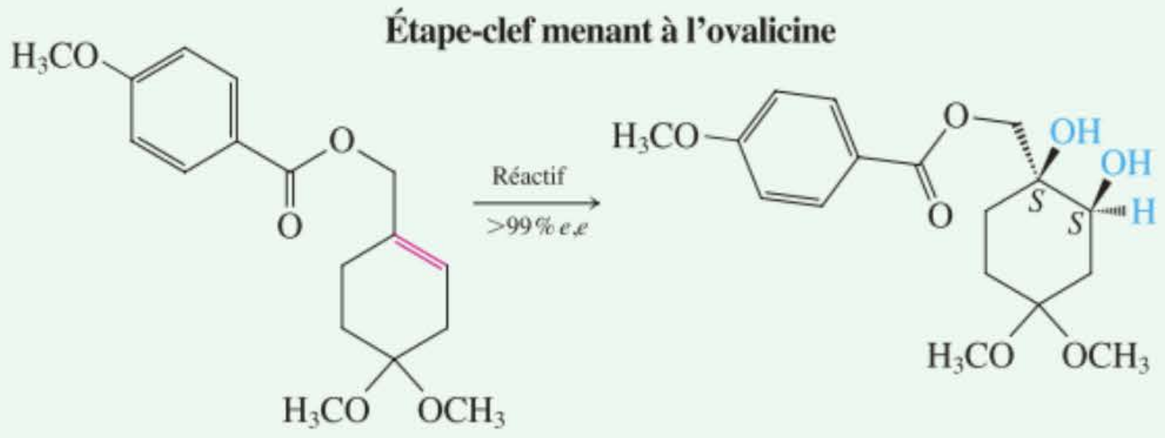


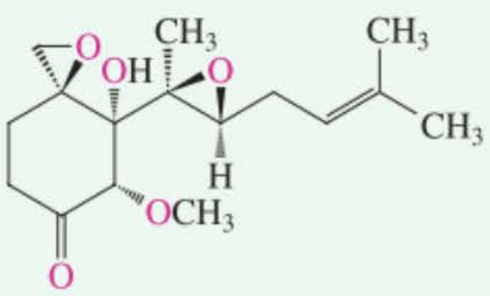
État de transition



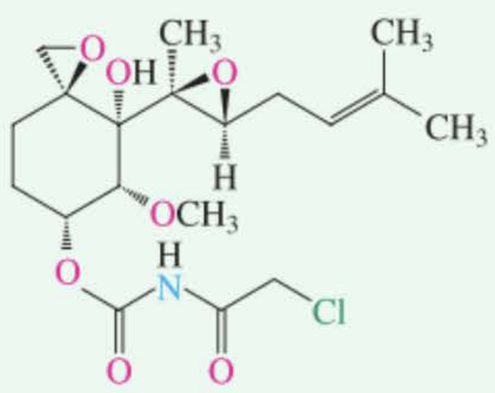
Ligand à base de cinchonine

Étape-clef menant à l'ovalicine





(−)-Ovalicine



TNP-470



L'ozone est un gaz bleuté qui peut être condensé en un liquide bleu foncé, très instable. C'est un bactéricide très puissant, employé de ce fait (cf. ozoniseurs) pour désinfecter l'eau des piscines et autres endroits de cures thermales.

Exercice 12-24

Les conséquences stéréochimiques de la dihydroxylation vicinale des alcènes en *syn* sont complémentaires vis-à-vis de celles de la dihydroxylation en *anti*. Représenter les produits (en indiquant leur stéréochimie) qui résultent de la dihydroxylation vicinale en *syn* des *cis*- et *trans*-but-2-ènes.

En résumé, le tétroxyde d'osmium, en quantité stœchiométrique ou bien en quantité catalytique en association avec un deuxième agent oxydant, transforme les alcènes en *syn*-1,2-diols. Une réaction similaire à l'aide de permanganate de potassium (solution violette) s'accompagne d'une décoloration, ce qui constitue un test analytique simple pour déceler la présence de doubles liaisons.

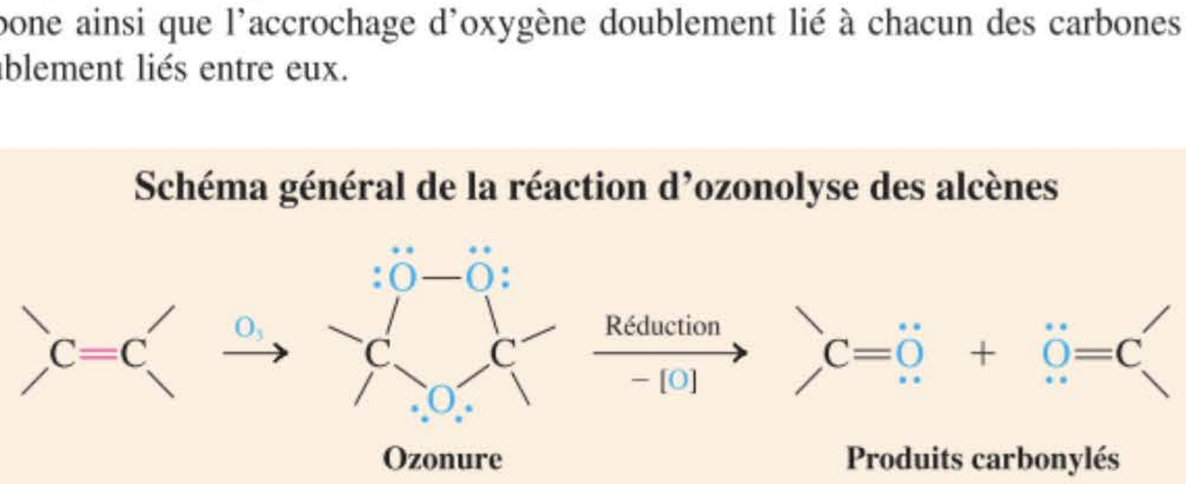
12-12 Le clivage oxydatif des alcènes : l'ozonolyse

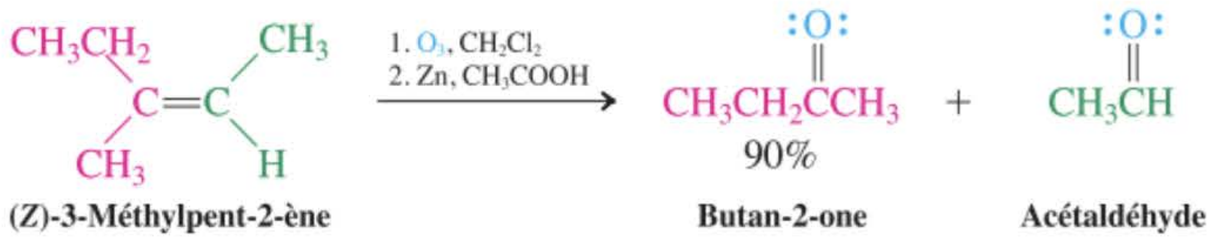
Alors que l'oxydation des alcènes par le tétroxyde d'osmium rompt uniquement la liaison π, d'autres réactifs peuvent tout aussi bien casser en plus la liaison σ. L'**ozonolyse,** à savoir une réaction avec de l'ozone, est la méthode la plus générale et la plus douce de clivage oxydatif des alcènes, aboutissant à des composés carbonylés.

L'ozone, O_3, est produit au laboratoire par un appareil qu'on appelle un *ozoniseur*, dans lequel la décharge d'un arc électrique génère de l'ozone, à raison de 3 à 4 %, dans un courant d'oxygène sec. Le mélange gazeux est amené à barboter dans une solution contenant l'alcène dans du méthanol ou dans du dichlorométhane. Le premier intermédiaire que l'on puisse isoler est une espèce appelée **ozonure,** qui est directement réduite lors d'une étape subséquente par divers traitements, tels que la mise en contact avec du zinc dans de l'acide acétique ou encore la réaction avec du sulfure de diméthyle. Le résultat global de la séquence ozonolyse-réduction est la scission de la molécule au niveau de la double liaison carbone–carbone ainsi que l'accrochage d'oxygène doublement lié à chacun des carbones qui étaient à l'origine doublement liés entre eux.

RÉACTION

Schéma général de la réaction d'ozonolyse des alcènes



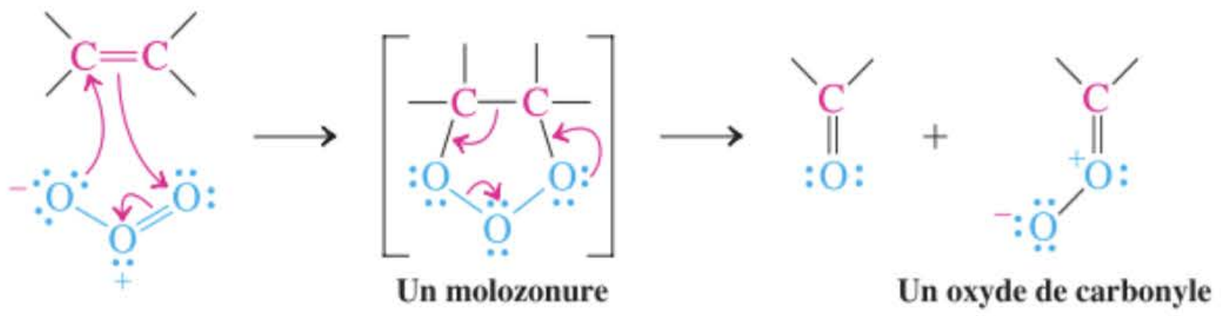


Le mécanisme de l'ozonolyse implique, dans un premier temps, l'addition électrophile de l'ozone à la double liaison, c'est-à-dire une transformation qui fournit ce que l'on appelle un **molozonure.** Lors de cette réaction, comme dans diverses autres réactions déjà présentées, six électrons se déplacent selon un processus concerté, dans un état de transition cyclique. Le molozonure est instable et se fragmente en une entité carbonylée et en un oxyde de carbonyle via un autre réarrangement cyclique où six électrons entrent en jeu. La recombinaison des deux fragments aboutit, comme on le montre, à l'ozonure.

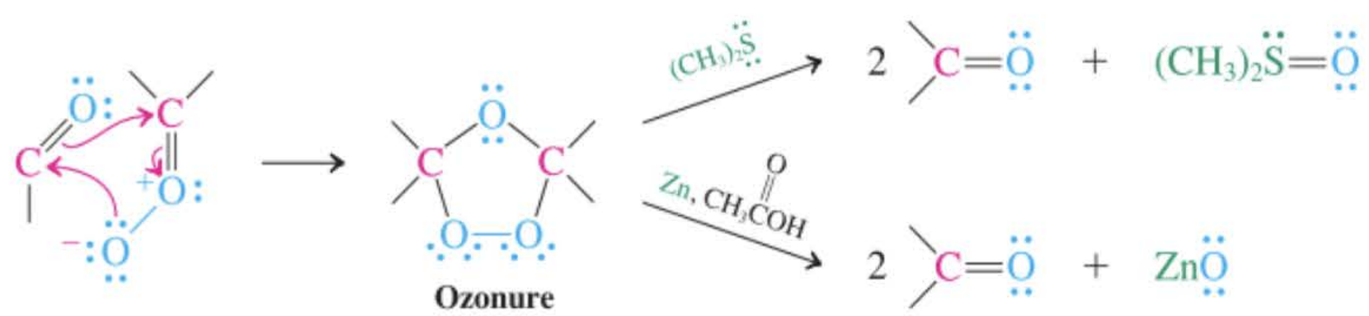
MÉCANISME

Mécanisme de l'ozonolyse

Étape 1. Formation du molozonure suivie de sa fragmentation

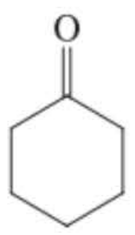


Étape 2. Formation de l'ozonure et réduction de celui-ci



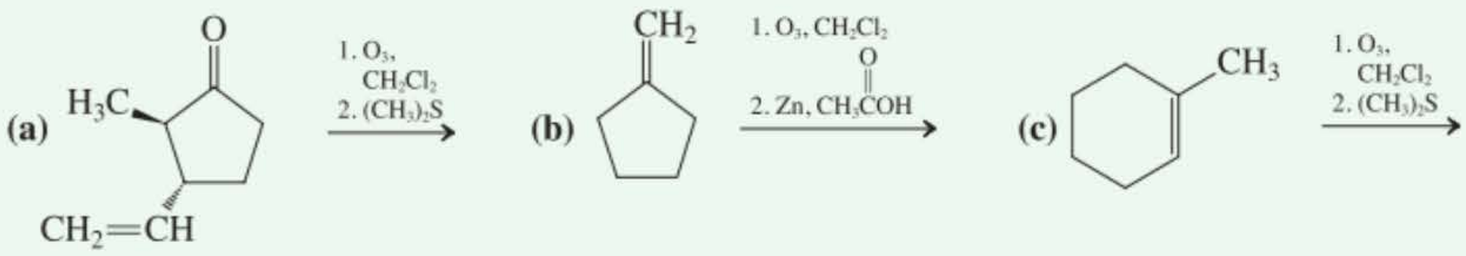
Exercice 12-25

Un hydrocarbure inconnu de formule moléculaire $C_{12}H_{20}$ présente, dans son spectre de RMN du ^1H, un multiplet complexe de signaux entre 1,0 et 2,2 ppm. L'ozonolyse de ce composé donne naissance à deux équivalents de cyclohexanone, dont la structure est présentée dans la marge. Quelle est la structure de ce composé inconnu ?



Exercice 12-26

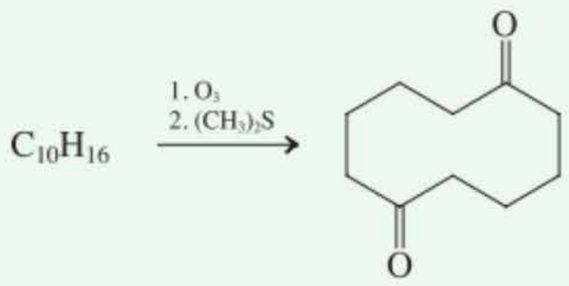
Donner les produits des réactions suivantes.



Exercice 12-27

Mise en pratique des concepts : déduire la structure d'un substrat d'ozonolyse

Quelle est la structure du produit de départ suivant.



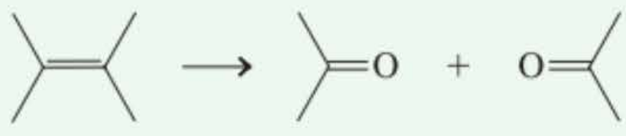
Stratégie

On commence par *compter les atomes*. En quoi la formule moléculaire de ce produit est-elle comparable à celle du substrat de départ ? Puis *considérer la réaction*. De quelle sorte de réaction s'agit-il et quelle est la transformation que celle-ci réalise ? En rassemblant ces éléments d'information, vous devriez pouvoir reconstruire le substrat de départ.

Solution

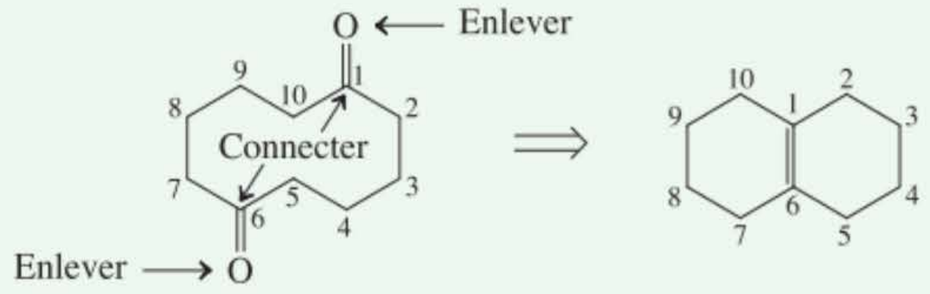
• La formule moléculaire du produit est $C_{10}H1_6O_2$, identique à celle de la molécule de départ, hormis deux atomes d'oxygène en plus. Cette information simplifie le problème : comment ces oxygènes ont-ils été introduits ? Peut-on imaginer de refaire cette réaction à l'envers en vue d'identifier la structure originelle ?

• Il s'agit d'une réaction d'ozonolyse, qui correspond à la transformation globale suivante



c'est-à-dire l'addition de deux atomes d'oxygène, venus s'insérer dans la structure d'origine, ce qui correspond exactement au changement de formule moléculaire observé dans ce problème.

• Pour reconstruire la molécule de départ, il suffit donc d'ôter les deux atomes d'oxygène et de connecter les deux carbones carbonyliques par une double liaison.



À première vue, ceci semble plus facile à dire qu'à faire, étant donné la façon dont le produit dicarbonylé a été dessiné. Cependant, si on numérote les carbones comme on le montre et si on se rappelle que les liaisons simples carbone-carbone permettent aux molécules d'être flexibles, c'est-à-dire d'adopter de multiples conformations, on se doit de constater qu'il n'est pas si difficile de connecter ces deux atomes.

Exercice 12-28

Essayez par vous-même

Suggérer une structure pour une substance qui, après ozonolyse suivie d'un traitement par $(CH_3)_2S$, fournit, en guise de seul produit, $CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_2CHO$. (**Indication** : commencer par réécrire cette formule avec ses liaisons de manière à voir clairement quelle est la structure de ce produit et combien d'atomes de carbone il y a).

En résumé, l'ozonolyse suivie de réduction fournit des aldéhydes et des cétones. Quant au mécanisme, les réactions présentées dans les paragraphes 12.10 à 12.12 sont apparentées en ce sens qu'elles impliquent toutes une attaque initiale de la liaison π par un agent oxydant qui est électrophile, suivie de la rupture de ladite liaison. Par contre, au contraire des séquences réactionnelles présentées dans les deux paragraphes 12.10 et 12.11, ici l'ozonolyse implique une rupture à la fois de la liaison π et de la liaison σ.

Dans ce paragraphe, tous les radicaux et atomes libres sont représentés en vert, comme dans le chapitre 3.

12-13 Additions radicalaires : formation d'un produit selon la règle anti-Markovnikov

Dans ce paragraphe, il est question d'un autre mode de réactivité de la double liaison : l'addition radicalaire. En contraste avec les réactifs électrophiles, qui consomment, lors de leur addition, les deux électrons de la liaison π, un radical libre n'a besoin que d'un électron pour former une liaison, de sorte qu'il y a création d'un radical alkyle. Cette différence mène à la formation de produits anti-Markovnikov (voir aussi l'hydroboration-oxydation, paragraphe 12.8).

RÉACTION

Le bromure d'hydrogène peut s'additionner aux alcènes d'une manière anti-Markovnikov : un changement de mécanisme

Addition de HBr selon Markovnikov

$CH_3CH_2CH{=}CH_2$
(Récemment distillé)

↓ HBr, 24 h

$CH_3CH_2\underset{\displaystyle :\ddot{\underset{\displaystyle |}{Br}}:}{\underset{|}{C}}HCH_2H$

90 %

Produit Markovnikov
(selon un mécanisme *ionique*)

Lorsque du but-1-ène récemment distillé est soumis à l'action du bromure d'hydrogène, on observe manifestement une addition selon Markovnikov aboutissant au 2-bromobutane. Ce résultat est en accord avec le mécanisme ionique de l'addition électrophile dont il a été question au paragraphe 12.3. Curieusement, la même réaction, lorsqu'elle est exécutée avec un échantillon de but-1-ène qui a été quelque peu exposé à l'air, se déroule beaucoup plus rapidement et donne un résultat tout à fait différent. Dans ce cas-ci, on isole du 1-bromobutane, formé par addition anti-Markovnikov.

Ce changement provoqua une confusion considérable lors des débuts de la chimie des alcènes, étant donné que si un chercheur obtenait tel produit résultant de l'hydrobromation, un autre obtenait un produit tout différent ou un mélange, à la suite d'une réaction apparemment identique. Le mystère a été résolu par Kharasch* dans les années 1930, lorsqu'il a découvert que les coupables – responsables des additions anti-Markovnikov – étaient des radicaux libres provenant de peroxydes, ROOR, présents dans les échantillons d'alcènes qui avaient été stockés en présence d'air.

* Professor Morris S. Kharasch (1895 –1957), University of Chicago.

Le mécanisme de la réaction d'addition, dans ces conditions, ne correspond pas à une séquence ionique ; en fait, il s'agit ici d'une **réaction en chaîne par radicaux libres** dont la vitesse est bien plus importante. La raison est que les énergies d'activation des étapes diverses des réactions radicalaires sont très petites [cf. l'halogénation radicalaire des alcanes (paragraphe 3.4)]. Voilà pourquoi, en présence de radicaux, l'hydrobromation anti-Markovnikov dépasse tout simplement en vitesse le processus d'addition habituel. Les étapes d'amorçage comprennent, tout d'abord, la rupture homolytique de la liaison RO–OR qui est faible ($DH°$ ~ 163 kJ mol^{-1}) et ensuite, la réaction du radical alkoxyle qui en résulte avec le bromure d'hydrogène. La force motrice de cette seconde étape (exothermique) est la formation de la liaison O–H qui est forte. L'atome de brome ainsi généré amorce la propagation de la chaîne en attaquant la double liaison. Un des électrons π se combine avec l'électron non apparié de l'atome de brome, de manière à former la liaison carbone–brome. L'autre électron π reste sur le carbone et donne ainsi naissance à un radical.

L'attaque réalisée par l'atome d'halogène est *régiosélective,* puisqu'elle crée le radical secondaire qui est relativement plus stable, plutôt que le radical primaire. Ce résultat fait penser aux additions ioniques du bromure d'hydrogène (paragraphe 12.3), sauf que les rôles du proton et du brome sont inversés. Dans le mécanisme ionique, un proton attaque en premier lieu de manière à engendrer le carbocation le plus stable, qui est ensuite piégé par l'ion bromure. *Dans le mécanisme radicalaire, un atome de brome constitue l'espèce réactionnelle* et il y a création du centre radicalaire le plus stable. Ce dernier réagit dans un deuxième temps avec HBr en lui soustrayant un hydrogène, ce qui régénère un atome de brome qui permet à la chaîne de se propager. Ces deux étapes de propagation sont exothermiques, de sorte que la réaction se déroule rapidement. Comme d'habitude, la terminaison est provoquée par des combinaisons de radicaux ou par certains autres processus qui écartent les entités responsables de la propagation de la chaîne (paragraphe 3.4).

Addition anti-Markovnikov de HBr

$CH_3CH_2CH{=}CH_2$
(Mis en contact avec de l'oxygène)

↓ HBr, 4 h

$CH_3CH_2\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}HCH_2\ddot{Br}:$
65%
Produit anti-Markovnikov
(selon un mécanisme *radicalaire*)

Mécanisme de l'hydrobromation radicalaire

MÉCANISME

Étapes d'amorçage

$$RO{-}OR \xrightarrow{\Delta} 2\,RO\cdot \qquad \Delta H° \sim +163 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$RO\cdot + H{:}Br{:} \xrightarrow{\Delta} ROH + {:}Br\cdot \qquad \Delta H° \sim -71 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Étapes de propagation

$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 + \cdot Br{:} \longrightarrow CH_3CH_2\dot{C}H{-}CH_2Br: \qquad \Delta H° \sim -21 \text{ kJ mol}^{-1}$$
Radical secondaire

$$CH_3CH_2\dot{C}HCH_2Br + H{:}Br{:} \longrightarrow CH_3CH_2\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}HCH_2Br: + {:}Br\cdot \qquad \Delta H° \sim -48 \text{ kJ mol}^{-1}$$

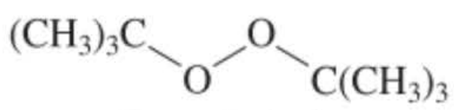
Les additions radicalaires sont-elles généralisables ?

Mis en présence d'alcènes, *le chlorure d'hydrogène de même que l'iodure d'hydrogène ne donnent pas les produits d'addition anti-Markovnikov*. Dans chacun des deux cas, l'une des étapes de la propagation est endothermique et, de ce fait, si lente que la réaction en chaîne s'arrête. Ainsi donc, HBr est *le seul* halogénure d'hydrogène qui s'additionne aux alcènes dans des conditions radicalaires pour fournir des produits anti-Markovnikov. Les additions de HCl et de HI se déroulent uniquement selon des mécanismes ioniques, ce qui donne lieu à des produits normaux, c'est-à-dire Markovnikov, que l'on se trouve en présence de radicaux ou non. Il existe cependant d'autres réactifs qui provoquent des additions radicalaires avec les alcènes. Comme exemples, on citera les thiols.

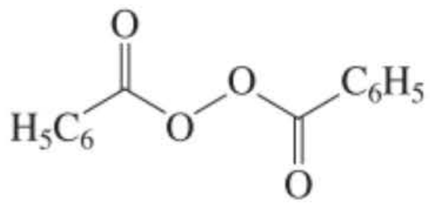
Addition radicalaire d'un thiol à un alcène

$$CH_3CH{=}CH_2 + CH_3CH_2\ddot{S}H \xrightarrow{ROOR} CH_3\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}HCH_2\ddot{S}CH_2CH_3$$

Éthanethiol — **Sulfure d'éthyle et de propyle**



Peroxyde de bis (1,1-diméthyléthyle) (Peroxyde de di-*tert*-butyle)



Peroxyde de dibenzoyle

Dans cet exemple, le radical alkoxyle amorceur arrache un hydrogène au soufre, ce qui génère $CH_3CH_2\ddot{S}\cdot$, lequel attaque ensuite la double liaison. Le peroxyde de bis (1,1-diméthyléthyle) [peroxyde de di-*tert*-butyle] ainsi que le peroxyde de dibenzoyle sont des amorceurs employés classiquement dans ces réactions d'addition radicalaire. Ces molécules sont disponibles dans le commerce.

Exercice 12-29

L'irradiation ultraviolette d'un mélange d'oct-1-ène et de diphénylphosphine, $(C_6H_5)_2PH$, donne lieu à la formation, par addition radicalaire, de 1-(diphénylphosphino)octane. Écrire un mécanisme plausible pour cette réaction.

$$(C_6H_5)_2PH + H_2C{=}CH(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow{h\nu} (C_6H_5)_2P{-}CH_2{-}CH_2(CH_2)_5CH_3$$

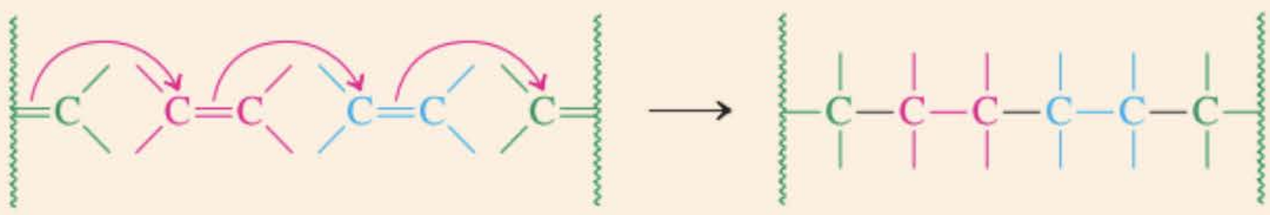
Tout comme dans le cas de l'hydroboration (paragraphe 12.8), les additions anti-Markovnikov sont très utiles en synthèse organique parce que les produits qui en résultent sont complémentaires de ceux obtenus lors des additions ioniques. Ce type de contrôle régiochimique constitue un trait saillant qui a marqué le développement de nouvelles méthodes de synthèse.

En résumé, les amorceurs de radicaux libres modifient le mécanisme de l'addition de HBr aux alcènes : de ionique qu'il était, ce mécanisme devient radicalaire. La conséquence de ce changement est qu'on assiste à une régiosélectivité anti-Markovnikov. D'autres espèces, plus particulièrement les thiols mais pas HCl ni HI, sont capables de réaliser des réactions similaires.

12-14 Dimérisation, oligomérisation et polymérisation des alcènes

Est-ce que les molécules d'alcènes peuvent réagir entre elles ? Cela est effectivement possible, mais uniquement en présence d'un catalyseur approprié tel que, par exemple, un acide, un radical libre, une base ou un métal de transition. Lors de cette réaction, les centres insaturés de l'alcène monomère (*monos,* grec, seul ; *meros,* grec, partie) sont reliés de manière à former des dimères, des trimères, des **oligomères** (*oligos,* grec, peu, petit) et finalement, des **polymères** (*polymeres,* grec, d'un grand nombre de parties), à savoir des substances d'une grande importance dans l'industrie.

Polymérisation



Monomères **Polymère**

Les carbocations attaquent les liaisons π

Le traitement du 2-méthylpropène par de l'acide sulfurique dilué à chaud fournit deux dimères : le 2,4,4-triméthylpent-1-ène et le 2,4,4-triméthylpent-2-ène. Cette transformation a pu se réaliser parce que le 2-méthylpropène peut être protonné dans les conditions de la réaction, ce qui aboutit au cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle). Cette espèce est alors en mesure d'attaquer la double liaison, riche en électrons, du 2-méthylpropène, ce qui se traduit par la formation d'une nouvelle liaison carbone–carbone. L'addition électrophile obéit à la règle de Markovnikov en ce sens qu'elle donne naissance au carbocation le plus stable. La déprotonation subséquente dans chacune des deux directions fournit un mélange de deux produits, tel qu'on l'observe effectivement.

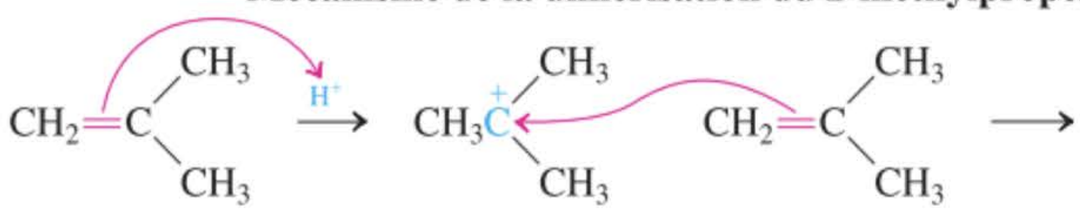


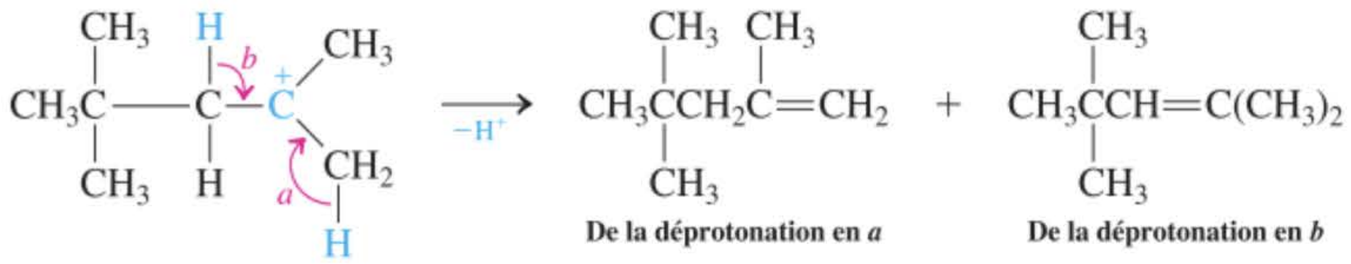
Dimérisation du 2-méthylpropène

$$CH_2{=}C(CH_3)_2 + CH_2{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow{H^+} CH_3C(CH_3)_2CH_2C{=}CH_2 + CH_3C(CH_3)CH{=}C(CH_3)_2$$

2,4,4-Triméthylpent-1-ène **2,4,4-Triméthylpent-2-ène**

Mécanisme de la dimérisation du 2-méthylpropène

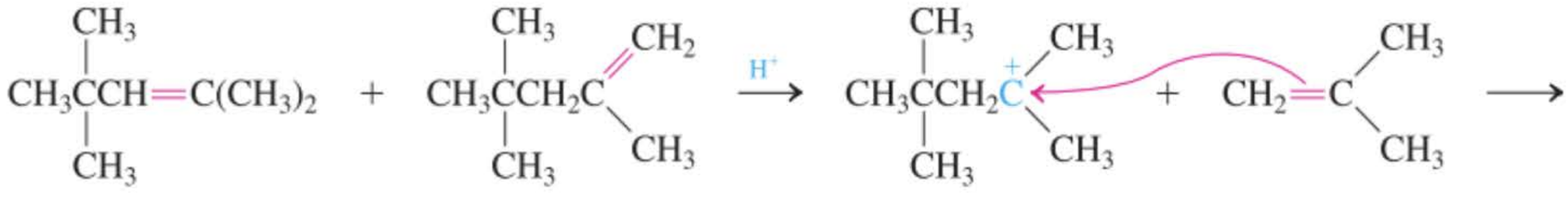


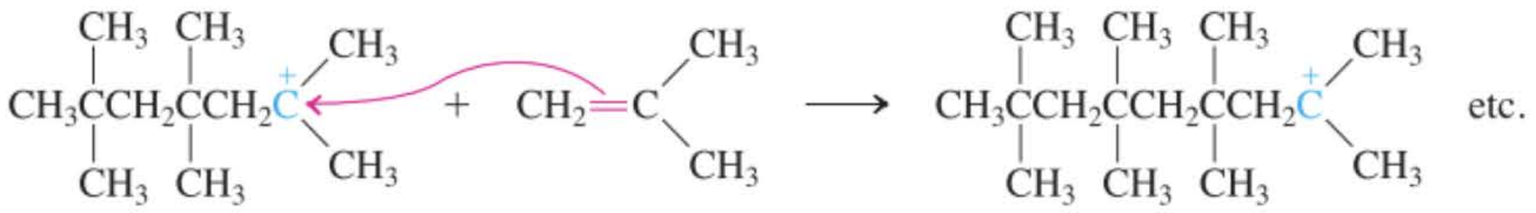


Des attaques réitérées peuvent aboutir à une oligomérisation, voire à une polymérisation

Les deux dimères du 2-méthylpropène ont tendance à réagir davantage avec l'alcène de départ. Par exemple, lorsque le 2-méthylpropène est traité par un acide minéral dans des conditions plus drastiques, on assiste à la formation de trimères, tétramères, pentamères et ainsi de suite en raison de l'attaque électrophile répétée de la double liaison par les carbocations intermédiaires. Ce processus, qui aboutit à des chaînes d'alcanes de longueur modérée est appelé **oligomérisation.**

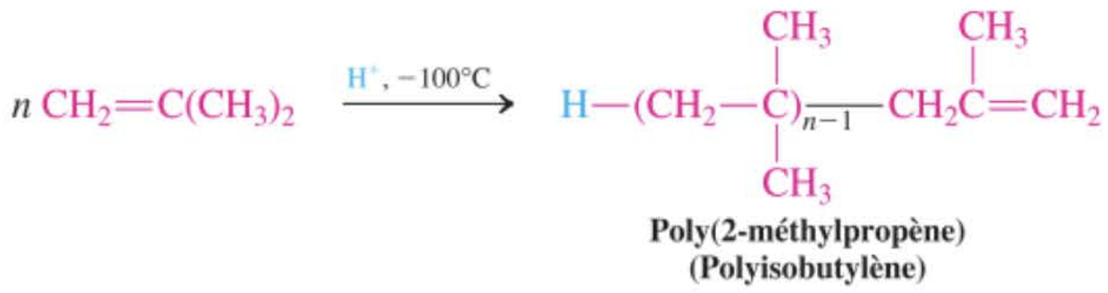
Oligomérisation des dimères du 2-méthylpropène





L'oligomérisation se poursuit pour aboutir à des polymères contenant de nombreuses sous-unités. Pour contrôler la température de ces réactions fortement exothermiques, pour minimiser les processus E1 (voir la note au bas de la page 337) et pour maximiser la longueur du polymère, les réactions sont réalisées dans l'industrie en refroidissant continuellement le système.

Polymérisation du 2-méthylpropène





Ce vêtement extraordinaire, conçu par le styliste Paco Rabanne, d'origine espagnole, n'aurait pas pu exister sans la découverte des polymères synthétiques.

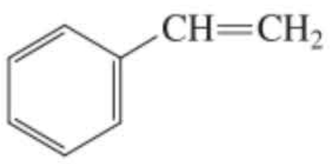
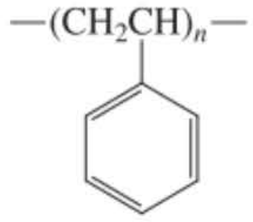
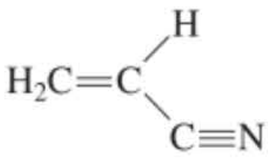
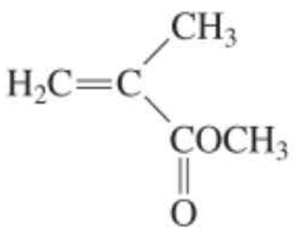
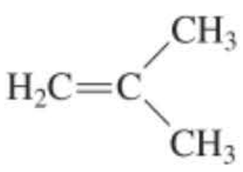
En résumé, la présence de catalyseurs acides amène les alcènes à s'additionner entre eux et on assiste à la formation, à la suite de ce processus, de dimères, de trimères, d'oligomères (contenant plusieurs sous-unités) et finalement de polymères, lesquels sont constitués de nombreuses sous-unités alcéniques.

12-15 La synthèse des polymères

Nombre d'alcènes représentent des monomères qui conviennent pour la polymérisation. La polymérisation revêt une extrême importance dans l'industrie chimique parce que de nombreux polymères ont des propriétés appréciées telles que la robustesse, l'inertie vis-à-vis de nombreux produits chimiques, l'élasticité, la transparence ainsi que la résistance électrique et thermique.

S'il est bien vrai que la production de polymères a aggravé les problèmes de pollution – bon nombre d'entre eux n'étant pas biodégradables –, lesdits polymères ont des utilités très diverses et

Tableau 12-3 Polymères courants et leurs monomères

Monomère	Structure	Polymère (nom courant)	Structure	Usages
Éthène	$H_2C{=}CH_2$	Polyéthylène	$-(CH_2CH_2)_n-$	Emballages alimentaires, sacs plastiques
Chloroéthène (chlorure de vinyle)	$H_2C{=}CHCl$	Polychlorure de vinyle (PVC)	$-(CH_2CH)_n-$ (Cl)	Tuyaux, matériaux de construction en vinyle
Tétrafluoroéthène	$F_2C{=}CF_2$	Téflon	$-(CF_2CF_2)_n-$	Ustensiles de cuisine où l'aliment n'attache pas
Éthénylbenzène (styrène)		Polystyrène		Mousses de remplissage
Propènenitrile (acrylonitrile)		Orlon	$-(CH_2CH)_n-$ (CN)	Vêtements, textiles synthétiques
2-Méthylpropénoate de méthyle (métacrylate de méthyle)		Plexiglas	$-(CH_2C(CH_3))_n-$ (CO_2CH_3)	Vitres résistant aux chocs
2-Méthylpropène (isobutylène)		Elastol	$-(CH_2C(CH_3))_n-$ (CH_3)	Agent de nettoyage pour marées noires

apparaissent sous forme de fibres synthétiques, de films, de tuyaux, de peintures, d'articles moulés, etc. Les polymères sont également de plus en plus employés pour recouvrir les implants en médecine. Des noms comme polyéthylène, polychlorure de vinyle (PVC), Téflon, polystyrène, Orlon et Plexiglas (cf. tableau 12.3) sont devenus des mots connus de tous.

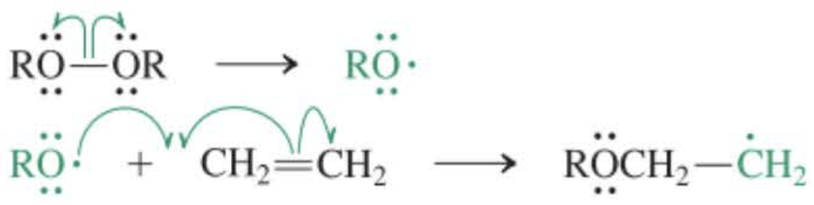
Les polymérisations catalysées par les acides, telle que celle qui a été décrite pour le poly(2-méthylpropène), sont effectuées avec H_2SO_4, HF ou BF_3 en guise d'amorceurs. Comme elles se réalisent via des carbocations intermédiaires, on les appelle aussi des *polymérisations cationiques.* Comme autres mécanismes de polymérisation, citons les mécanismes *radicalaires, anioniques* ou *catalysés par un métal.*

Les polymérisations radicalaires ont abouti à des matériaux de grande valeur industrielle

Un exemple de **polymérisation radicalaire** est celle de l'éthène en présence d'un peroxyde organique sous de fortes pressions et à des températures élevées. La réaction se déroule selon un mécanisme qui, dans ses étapes initiales, ressemble à celui de l'addition radicalaire aux alcènes (paragraphe 12.13). Le peroxyde amorceur se scinde en radicaux alkoxyle qui entament la polymérisation en s'additionnant à la double liaison de l'éthène. Le radical alkyle ainsi engendré attaque la double liaison d'une autre molécule d'éthène, fournissant ainsi un autre centre radicalaire et ainsi de suite. La terminaison de la polymérisation peut se faire par dimérisation, dismutation du radical ou encore par d'autres réactions qui piègent les radicaux (paragraphe 3.4).

Mécanisme de la polymérisation radicalaire de l'éthène

Étapes d'amorçage



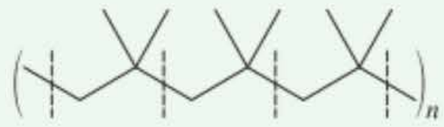
ENCADRÉ 12-3

Des polymères comme agents de nettoyage des marées noires

Le poly(2-méthylpropène) (polyisobutylène) est le constituant principal d'un produit appelé Elastol qui s'est avéré extrêmement efficace comme agent de nettoyage des marées noires. Lorsqu'on disperse de l'Elastol sur une nappe de pétrole, les chaînes dudit polymère, qui normalement sont étroitement associées entre elles, se démêlent et se mélangent au pétrole. Celui-ci se retrouve ainsi accroché par le polymère sous la forme d'une natte visqueuse que l'on peut écumer de la surface de l'eau. L'Elastol est capable d'absorber 100 fois son volume de pétrole léger à lourd. Une caractéristique particulièrement intéressante de cette méthode de dépollution est que le pétrole peut être récupéré à partir du polymère en faisant passer le mélange au travers d'un type particulier de pompe. L'Elastol est tout aussi efficace pour décontaminer les nappes phréatiques, notamment pour y enlever des polluants environnementaux comme certains hydrocarbures aromatiques et le MTBE (oxyde de méthyle et de *tert*-butyle), lequel remplace actuellement le plomb afin d'améliorer l'indice d'octane de l'essence. L'Elastol a fait preuve de son efficacité lors d'une marée noire dans le port de New Haven dans le Connecticut, lors de contaminations du fleuve Potomac ou de la rivière Neches (Texas), ainsi que près d'oléoducs en Sibérie. L'Elastol s'est également avéré utile pour nettoyer en toute sécurité les oiseaux et autres animaux victimes des marées noires. En particulier, il se fixe et enlève sélectivement les contaminants pétroliers sans affecter les huiles naturelles sécrétées par la peau de ces animaux.

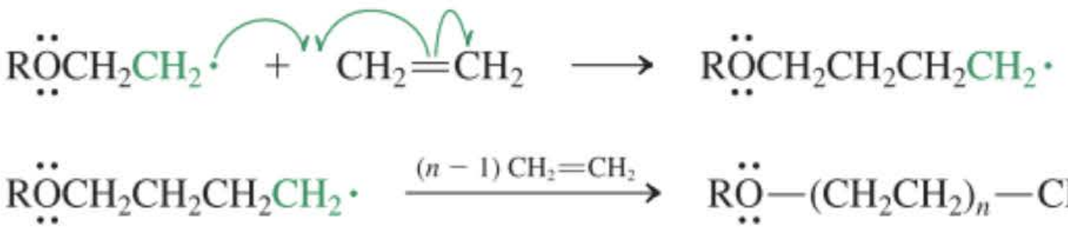


Ce pingouin est la victime de notre économie basée sur le pétrole : voici les résultats d'une marée noire sur les côtes d'Afrique du Sud.



Poly(2-méthylpropène)
(Polyisobutylène)

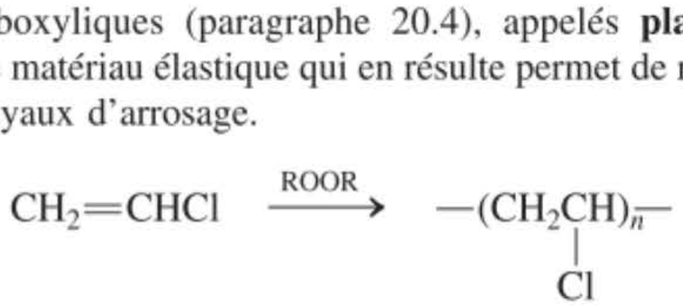
Étapes de propagation



MÉCANISME

Le **polyéthène** (polyéthylène) produit de cette manière ne présente pas, comme on pourrait s'y attendre, une structure linéaire. Des *ramifications* se créent à la suite de l'arrachement d'un hydrogène ou l'autre, tout au long de la chaîne en croissance, par un autre centre radicalaire suivi du développement d'une nouvelle chaîne au niveau du radical qui vient de prendre naissance. Le poids moléculaire moyen du polyéthène vaut presque 1 million.

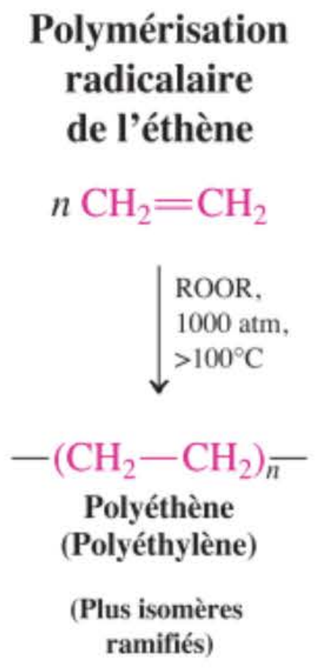
Le **polychloroéthène** (polychlorure de vinyle, PVC) est fabriqué selon une polymérisation radicalaire du même type. Fait intéressant, la réaction est régiosélective. Le peroxyde amorceur, de même que les chaînes radicalaires intermédiaires s'additionnent uniquement à l'extrémité non substituée du monomère, parce que le centre radicalaire qui se forme juste à côté du chlore est relativement stable. Dès lors, le PVC présente une *structure tête à queue* très régulière dont le poids moléculaire excède 1,5 million. Bien que le PVC en lui-même soit assez dur et cassant, il peut être assoupli grâce à l'adjonction d'esters carboxyliques (paragraphe 20.4), appelés **plastifiants** (*plastikos,* grec, qui concerne le modelage). Le matériau élastique qui en résulte permet de réaliser le similicuir, les housses plastiques ainsi que les tuyaux d'arrosage.



Polychloroéthène
(Polychlorure de vinyle)

On a associé l'exposition aux vapeurs de chloroéthène (chlorure de vinyle) à l'incidence d'une forme rare de cancer du foie (angiocarcinome). L'Administration de la sécurité professionnelle et de la santé* a établi des limites relatives à l'exposition d'un homme à ces substances : un ouvrier travaillant huit heures par jour ne peut être exposé, en moyenne, à plus de 1 ppm de ces vapeurs.

Polymérisation radicalaire de l'éthène

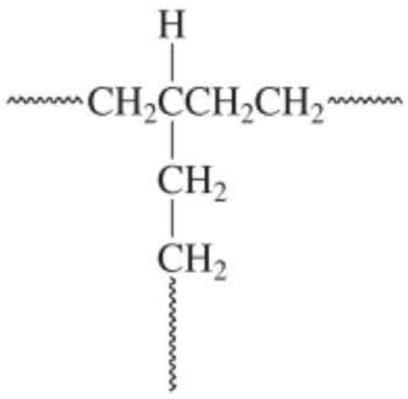


Polyéthène
(Polyéthylène)

(Plus isomères ramifiés)

* N. d. tr. : Il s'agit d'un organisme américain, l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA).

Réticulation dans le polyéthène (polyéthylène)



Un composé à base de fer, $FeSO_4$, est employé en présence de peroxyde d'hydrogène pour effectuer la polymérisation radicalaire du propènenitrile (acrylonitrile). Le **polypropènenitrile** (polyacrylonitrile) – $(CH_2CHCN)_n$ –, également connu sous le nom d'Orlon, sert à fabriquer des fibres textiles. Des polymérisations semblables d'autres monomères fournissent le Téflon et le Plexiglas.

Exercice 12-30

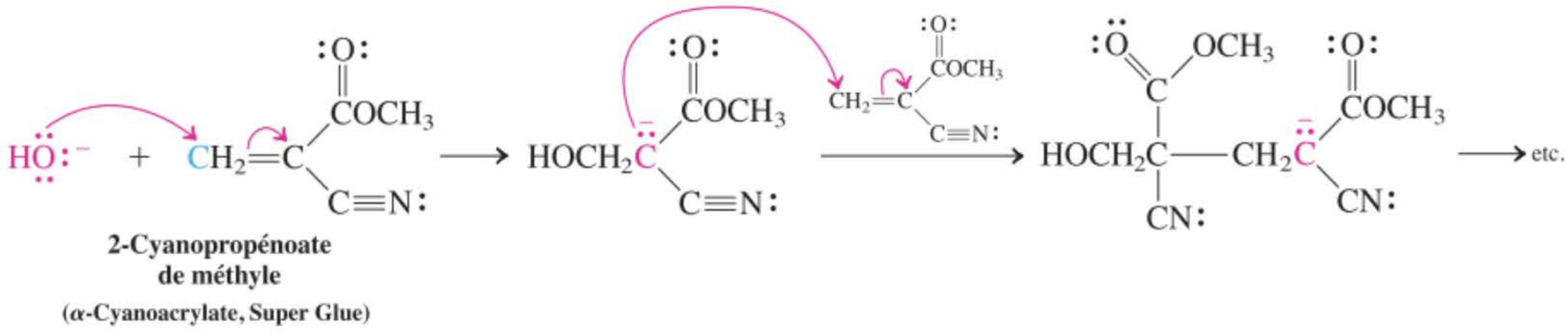
Les feuillets d'emballage, « Saran Wrap », sont fabriqués par copolymérisation radicalaire entre le 1,1-dichloroéthène et le chloroéthène. Proposer une structure pour ce polymère. Note : il s'agit ici d'une « copolymérisation », c'est-à-dire que les deux monomères alternent dans le polymère obtenu.

Les polymérisations anioniques doivent être amorcées par des bases

Les **polymérisations anioniques** sont amorcées par des bases fortes telles que les alkyllithiens, les amidures, de l'hydroxyde ou des alkoxydes. Ainsi, par exemple, le 2-cyanopropénoate de méthyle (α-cyanoacrylate de méthyle) se polymérise rapidement, même en présence d'infimes traces d'hydroxyde. Lorsqu'on étend ce produit sur deux surfaces à coller, il s'y forme un film extrêmement solide qui scelle les deux pièces ensemble. C'est pour cette raison que les préparations de ce monomère se vendent dans le commerce sous le nom de Super Glue.

Qu'est-ce qui explique cette facilité de polymérisation ? Lorsque la base attaque le groupe méthylène de l'α-cyanoacrylate, il y a création d'un carbanion dont la charge négative est située juste à côté des groupes nitrile et ester, lesquels groupes sont tous deux fortement électroattracteurs. L'anion se trouve stabilisé parce que les atomes d'azote et d'oxygène polarisent leurs liaisons multiples dans le sens $^{\delta+}C{\equiv}N^{\delta-}$ et $^{\delta+}C{=}O^{\delta-}$, et parce qu'ainsi la charge peut être délocalisée par résonance.

Polymérisation anionique de la Super Glue (α-cyanoacrylate de méthyle)



2-Cyanopropénoate de méthyle
(α-Cyanoacrylate, Super Glue)

Les polymérisations par catalyse métallique donnent lieu à la formation de chaînes extrêmement régulières

Une importante **polymérisation catalysée par un métal** est celle qui est amorcée par les catalyseurs de Ziegler-Natta *. Ceux-ci sont préparés typiquement à partir de tétrachlorure de titane et d'un trialkylaluminium, tel que le triéthylaluminium, $Al(CH_2CH_3)_3$. Ce système permet de polymériser des alcènes, et tout particulièrement l'éthène, sous des pressions relativement faibles, avec une facilité et une efficacité remarquables.

Nous n'allons pas examiner ici le mécanisme d'une telle polymérisation. Deux caractéristiques de la polymérisation de Ziegler-Natta se doivent toutefois d'être signalées : la régularité avec laquelle les chaînes d'alcanes substitués sont construites à partir des éthènes substitués, comme le propène et, d'autre part, le caractère extrêmement linéaire desdites chaînes. Les polymères qui en résultent présentent une densité et une résistance bien supérieures par rapport à ceux que l'on obtient par polymérisation radicalaire. Ce contraste est illustré par les propriétés du polyéthène (polyéthylène) selon qu'il est obtenu par l'une ou l'autre méthode. La réticulation qui a lieu au cours de la polymérisation radicalaire de l'éthène se traduit par la formation d'un matériau flexible et transparent *(polyéthylène de basse densité)* utilisé dans les sacs d'emballages alimentaires, tandis que la méthode de Ziegler-Natta produit un plastique dur, résistant aux produits chimiques *(polyéthylène de haute densité)* qui peut être moulé de manière à en faire des récipients.

---

* Professeur Karl Ziegler, 1898-1973, Institut Max Planck pour la recherche appliquée à l'industrie houillère, Mülheim (Allemagne), prix Nobel de chimie 1963 ; professeur Giulio Natta, 1903-1979, Institut polytechnique de Milan, prix Nobel de chimie 1963.

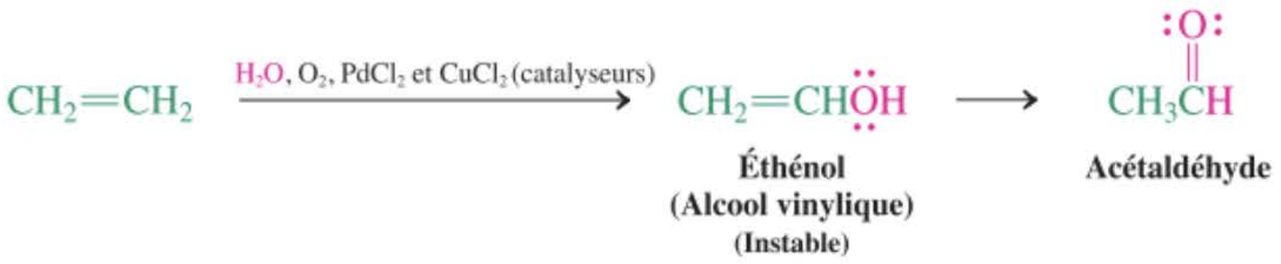
En résumé, les alcènes sont sensibles à l'attaque par des carbocations, des radicaux, des anions ainsi que des métaux de transition et donnent naissance à des polymères. En principe, tout alcène peut jouer le rôle de monomère. Les intermédiaires se forment généralement en accord avec les règles qui régissent la stabilité des charges ou des centres radicalaires.

12-16 L'éthène : une molécule fondamentale dans l'industrie chimique

Dans ce paragraphe, l'éthène servira de modèle type pour étudier l'importance des alcènes dans l'industrie chimique. Ce monomère est important parce qu'il permet de produire du polyéthène. Des millions de tonnes de ce polymère sont produites chaque année aux États-Unis. Actuellement, la source principale de l'éthène est la pyrolyse du pétrole ou d'hydrocarbures tels que l'éthane, le propane, d'autres alcanes ainsi que des cycloalcanes provenant du gaz naturel (paragraphe 3.3).

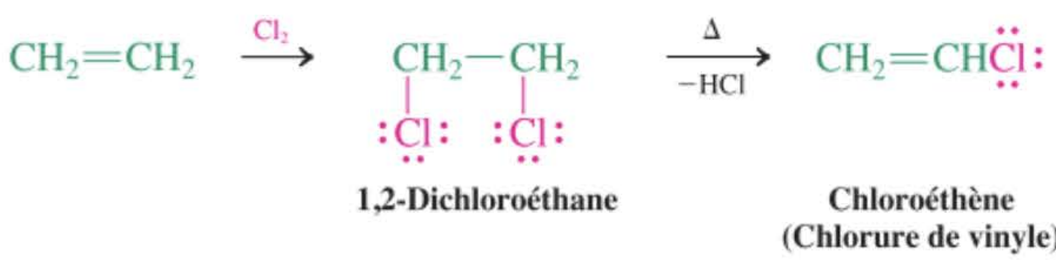
Mis à part son emploi direct en tant que monomère, l'éthène est le réactif de départ qui permet de synthétiser un bon nombre d'autres produits chimiques industriels. Ainsi, par exemple, l'acétaldéhyde est obtenu en faisant réagir l'éthène avec de l'eau en présence d'un catalyseur à base de palladium(II), d'air et de $CuCl_2$. Le produit initialement formé, l'éthénol (alcool vinylique) est instable et se réarrange spontanément en l'aldéhyde correspondant (cf. chapitres 13 et 18). La conversion catalytique de l'éthène en acétaldéhyde est également connue sous le nom de *procédé Wacker**.

Le procédé Wacker



Le chloroéthène (chlorure de vinyle) est préparé à partir d'éthène selon un processus séquentiel de chloration-déshydrochloration. Dans ces conditions, l'ajout de Cl_2 fournit du 1,2-dichloroéthane, lequel est transformé en chloroéthène par élimination de HCl..

Synthèse du chloroéthène (chlorure de vinyle)



L'oxydation de l'éthène par l'oxygène en présence d'argent fournit l'oxacyclopropane (oxyde d'éthylène), dont l'hydrolyse aboutit à l'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol) (paragraphe 9.11). L'hydratation de l'éthène donne de l'éthanol (paragraphe 9.11).



En résumé, l'éthène représente une source précieuse permettant d'obtenir diverses matières premières importantes dans l'industrie, en particulier des monomères, de l'éthanol et de l'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol).

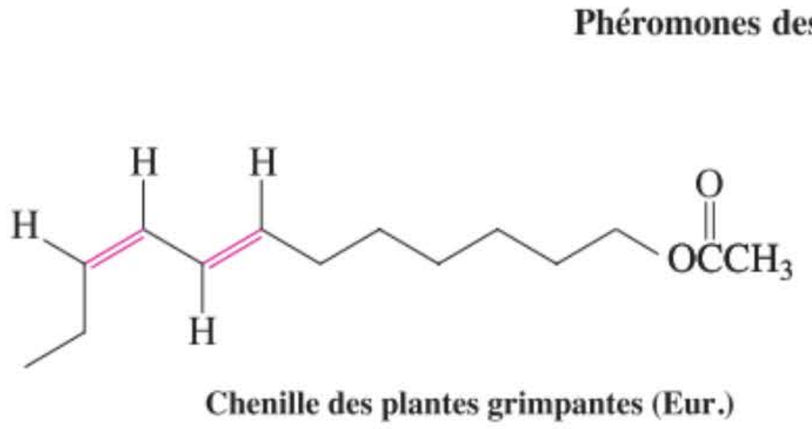
---

* Dr. Alexander Wacker, 1846-1922, Wacker Chemical Company, Munich, Allemagne.

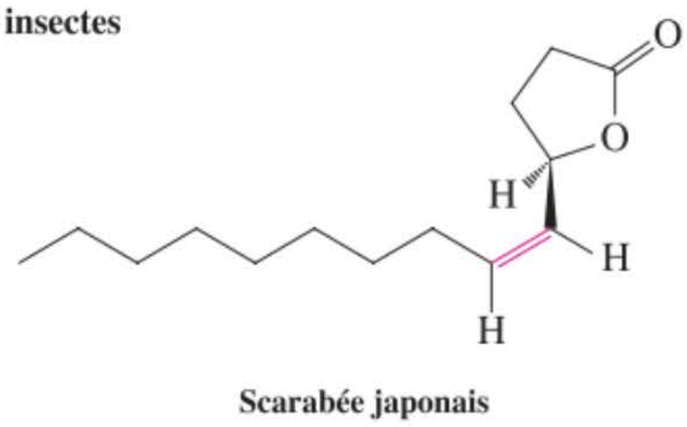
12-17 Les alcènes dans la nature : les phéromones des insectes

Nombre de produits naturels contiennent des liaisons π ; il a déjà été question de certains d'eux, dans les paragraphes 4.7 et 9.11. On décrit dans le présent paragraphe, avec plus de détails, un groupe particulier d'alcènes naturels, les **phéromones des insectes** (*pherein,* grec, porter ; *hormon,* grec, stimuler).

Phéromones des insectes



Chenille des plantes grimpantes (Eur.)

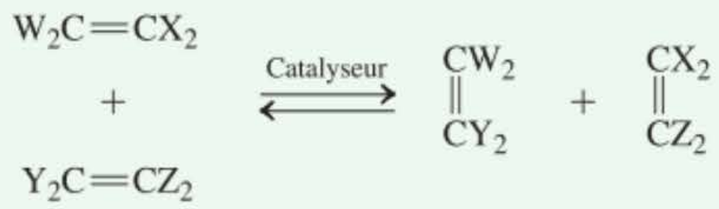


Scarabée japonais

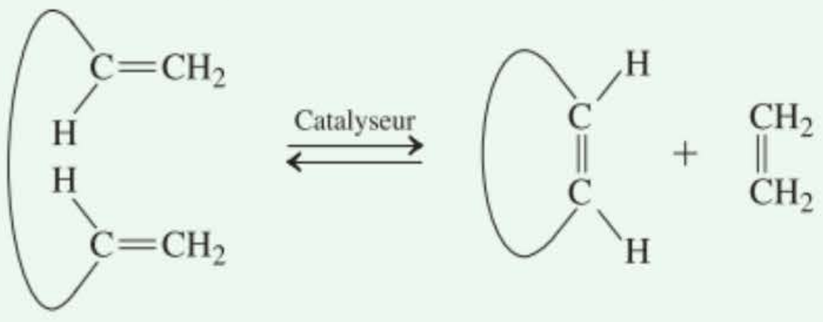
ENCADRÉ 12-4

Mise à profit de métathèses (catalysées par des métaux) chez les alcènes pour construire des cycles moyens et grands

L'un des exemples les plus surprenants de la catalyse par des métaux est la métathèse chez les alcènes, c'est-à-dire une réaction chimique au cours de laquelle deux alcènes échangent leurs atomes de carbone doublement liés, comme on le montre dans le schéma suivant :



L'équilibre de ce procédé réversible peut être déplacé dans un sens ou l'autre en écartant continuellement l'un des quatre composés qui y interviennent (principe de Le Chatelier). Cette idée a été mise à profit pour construire des cycles moyens ou grands qu'il serait autrement difficile d'obtenir en raison de facteurs entropiques et tensionnels défavorables. L'exemple ci-dessous montre une cyclisation se réalisant à partir d'un composé acyclique comportant des doubles liaisons terminales. Il en résulte, en guise de produits, un alcène cyclique et de l'éthène, lequel, étant un gaz, quitte immédiatement le milieu réactionnel, ce qui a pour effet de déplacer l'équilibre dans le sens de la cyclisation.



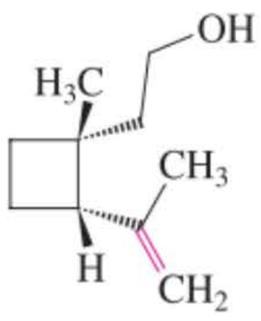
La synthèse de la ciguatoxine par Hirama* est une application extraordinaire, récente, de réactions de métathèse. La ciguatoxine est produite par des micro-organismes marins associés aux algues et cette substance s'accumule dans les quelque 400 espèces de poissons des récifs coralliens des mers chaudes. La ciguatoxine est 100 fois plus toxique que la brevetoxine (la toxine des « marées rouges », cf. paragraphe 9.5) et est responsable de la plupart des empoisonnements chez les personnes se nourrissant de produits de la mer. Chaque année, plus de 20000 personnes tombent malades de la sorte et se plaignent de troubles gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et neurologiques pouvant déclencher des paralysies, voire un coma ou la mort.

Les infimes quantités de ciguatoxine que contiennent les poissons sont beaucoup trop faibles pour déceler un goût ou une odeur particulière à ces aliments. De ce fait, il s'est avéré indispensable de synthétiser cette molécule pour pouvoir mettre au point des méthodes analytiques sensibles. Cette molécule contient 13 éthers cycliques et 30 stéréocentres. La synthèse d'une telle substance a exigé 12 années d'efforts incroyables, après quoi il fut possible d'assembler deux molécules polycycliques, l'une avec cinq et l'autre avec sept cycles accolés. Enfin, il restait à fermer le cycle F (à neuf pièces) selon une réaction de métathèse alcénique.

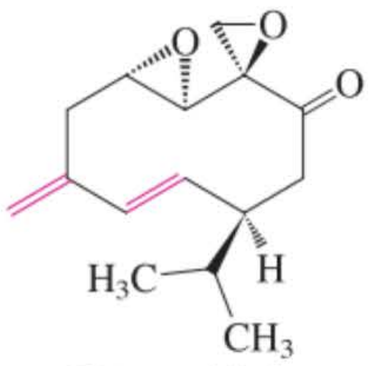


Le mérou corallien peut devenir extrêmement toxique lorsque la ciguatoxine s'accumule dans sa chair.

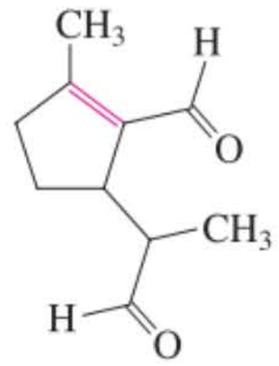
* Professeur Masahiro Hirama, né en 1948, université de Tohoku, Japon.



Anthonome mâle du cotonnier



Blatte américaine



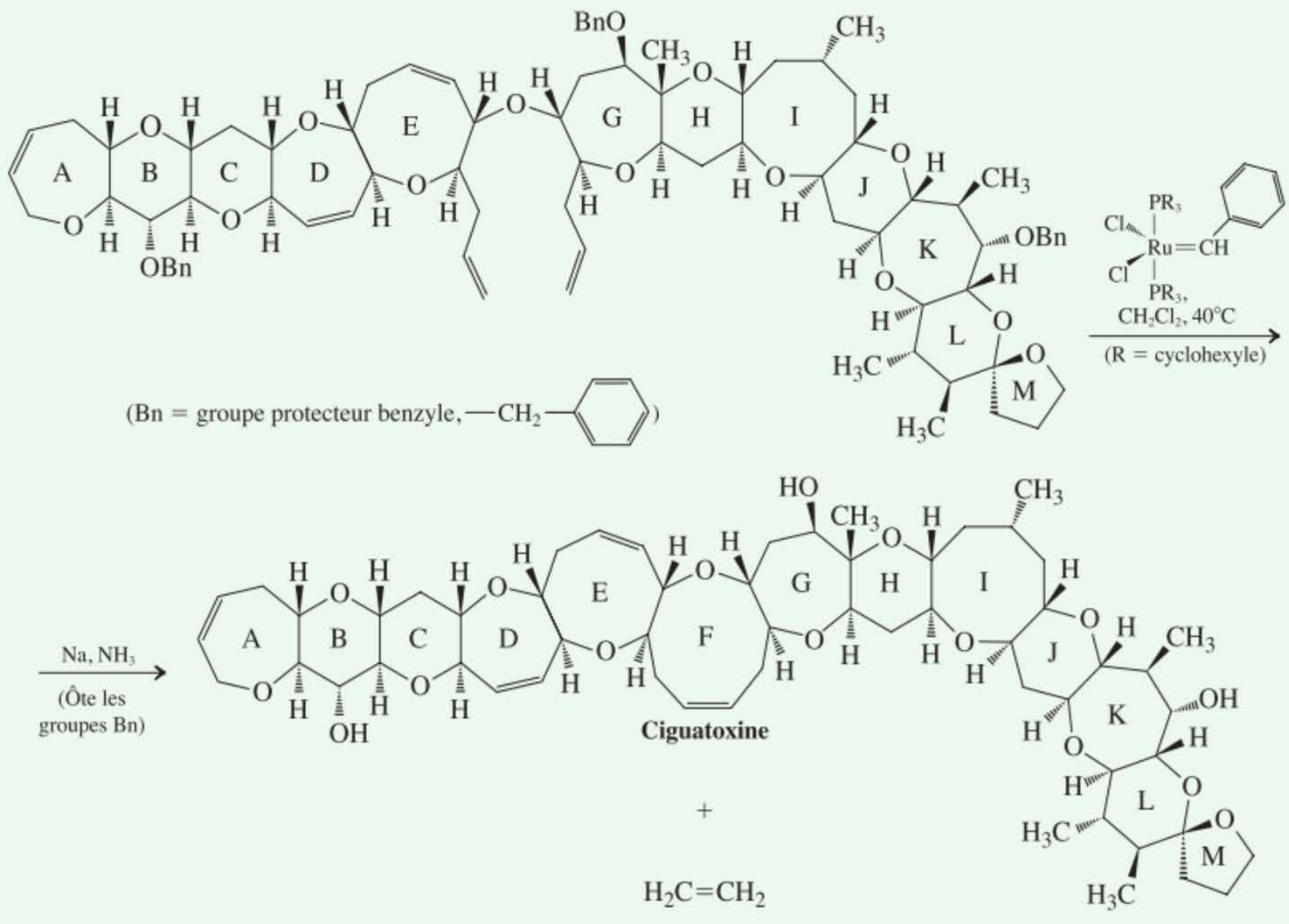
(Les deux énantiomères)

Phéromone de défense des larves des scarabées chrysomélides



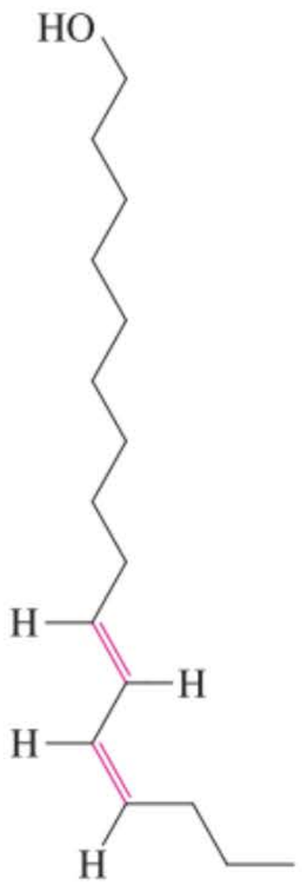
Ce piège à phéromones vise à écarter les mâles des mites des pois (*Cydia nigricana*) de la circulation.

Les phéromones sont des substances chimiques servant à la communication au sein d'espèces vivantes. Il existe des phéromones sexuelles, de pistage, d'alarme, de défense… pour n'en citer que quelques-unes. De nombreuses phéromones des insectes sont de simples alcènes ; on les isole en extrayant certaines parties de l'insecte et en séparant le mélange de produits qui en résulte à l'aide de techniques chromatographiques. Bien souvent, on ne peut isoler que d'infimes quantités du com-



Le catalyseur, mis au point par Grubbs*, contient un atome de ruthénium lié par une double liaison à du carbone, ce qui est un exemple de ce que l'on appelle un complexe métal-carbène. Ces complexes ont été imaginés par Chauvin† pour réaliser les métathèses alcéniques. Depuis, Grubbs et Schrock‡ ont préparé des carbènes stables à base, respectivement de Ru et de Mo, lesquels permettent de catalyser ces métathèses de manière parfaitement contrôlée. Les métathèses alcéniques constituent de nos jours une méthode tout à fait fiable et largement employée pour construire des cycles moyens ou grands.

* Professeur Robert H. Grubbs, né en 1942, California Institute of Technology, prix Nobel de chimie 2005.
† Professeur Yves Chauvin, né en 1930, Institut Français du Pétrole, Rueil-Malmaison, France, prix Nobel de chimie 2005.
‡ Professeur Richard R. Schrock, né en 1945, Massachusetts Institute of Technology, prix Nobel de chimie 2005.



Bombykol

posé bioactif, auquel cas le chimiste organicien de synthèse est appelé à jouer un rôle très important dans la conception et la réalisation de la synthèse totale. Fait intéressant, l'activité spécifique d'une phéromone dépend souvent de la configuration autour de la double liaison (par ex., *E* ou *Z*) de même que de la configuration absolue de chacun des centres chiraux qui sont présents (*R*,*S*) *et* de la composition des mélanges d'isomères. Ainsi par exemple, la phéromone sexuelle du bombyx mâle du ver à soie, le (10-*trans*,12-*cis*)-hexadéca-10,12-dién-1-ol, qu'on appelle le bombykol, est 10 milliards de fois plus active pour solliciter une réponse que ne l'est l'isomère-(10-*cis*,12-*trans*) et 10 *trillions* de fois plus que le composé-(10-*trans*,12-*trans*).

La recherche dans le domaine des phéromones fournit une occasion importante d'en arriver à contrôler la peste (voir aussi l'hormone juvénile, encadré 12.1). Des quantités infimes de phéromones sexuelles seraient suffisantes, par hectare de terre, pour dérouter les insectes mâles quant à la localisation de leurs femelles. Ces phéromones pourraient ainsi servir de leurres dans des pièges de manière à éliminer efficacement les insectes sans devoir pulvériser les cultures avec de grandes quantités d'autres produits chimiques. Il est évident que les chimistes organiciens vont, dans les années à venir, réaliser des progrès importants dans ce domaine avec la collaboration des biologistes spécialisés dans le domaine des insectes.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Nous avons vu dans le chapitre 11 que dans les doubles liaisons des alcènes, la liaison π est plus faible que la liaison σ. De ce fait, d'un point de vue général, toute addition sur ces liaisons doubles, impliquant le remplacement d'une liaison π par une liaison σ, ne peut qu'être énergétiquement favorable. Nous avons également constaté que, bien que la liaison C=C soit non polaire, la densité électronique y est plus marquée que dans une liaison simple. Ces deux caractéristiques sous-tendent toute la réactivité de la fonction alcène. Ainsi, la double liaison des alcènes joue le rôle d'un nucléophile et la plupart de ses réactions sont amorcées par l'attaque de ses électrons π par un électrophile.

Dans ce chapitre, nous avons remarqué que la chimie des alcènes se subdivise en plusieurs catégories, comprenant des réactions avec des électrophiles tout simples, comme le proton, ce qui fournit des carbocations, lesquels aboutissent au produit final d'addition à la suite de la fixation d'un nucléophile. Ces processus ressemblent fort aux réactions acido-basiques dont il a été question dans le chapitre 2. Les alcènes subissent également des réactions dont le déroulement suit des voies plus compliquées, impliquant bien souvent la formation de cycles. Des règles de régio- et de stéréosélectivité interviennent, variables selon le mécanisme sous-jacent, étant entendu que le concept d'interaction entre un électrophile et un nucléophile est presque toujours présent.

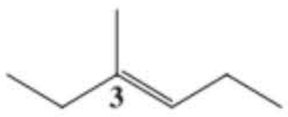
Les notions propres à la chimie des alcènes resteront en grande partie extrapolables aux liaisons triples carbone-carbone. Dans le chapitre 13, nous examinerons le comportement des alcynes et nous admettrons que, de fait, une bonne part de leur comportement chimique est une prolongation directe de la réactivité des alcènes à des systèmes contenant deux liaisons π.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

12.31. Comparer et mettre en exergue les différences existant entre les réaction d'addition de chacun des réactifs suivants avec le (*E*)-3-méthylhex-3-ène : H_2 (catalysée par PtO_2), HBr, H_2SO_4 aqueux dilué, Br_2 dans CCl_4, acétate mercurique dans H_2O et B_2H_6 dans du THF. Prendre en considération la régiochimie et la stéréochimie. Lesquelles, parmi ces réactions, pourraient servir à synthétiser des alcools ? En quoi les alcools qui en résultent différeront-ils ?

SOLUTION

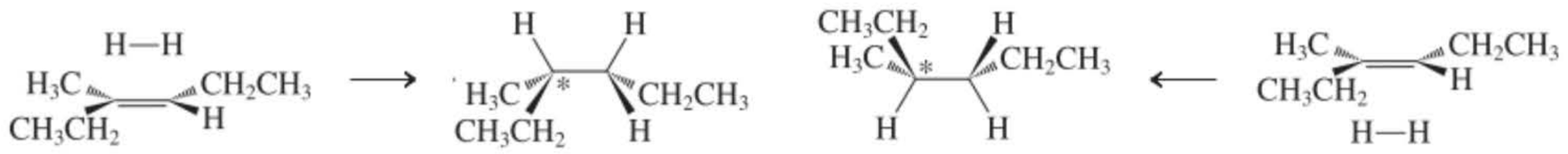
Il nous faut tout d'abord identifier la structure du substrat mis en œuvre. On se rappellera (paragraphe 11.1) que la désignation « *E* » décrit le stéréo-isomère dans lequel les deux groupes de priorité supérieure (selon les critères de Cahn-Ingold-Prelog, paragraphe 5.3) sont situés sur des côtés opposés par rapport à la double liaison (c.-à-d. en *trans* l'un vis-à-vis de l'autre). Dans le 3-méthylhex-3-ène, les deux groupes éthyle sont de priorité supérieure. Les réactions se feront donc au départ du composé présenté dans la marge.



Examinons à présent le comportement de cet alcène vis-à-vis de notre liste de réactifs. Dans chaque cas, il sera nécessaire de choisir entre deux modalités différentes – tant régiochimiques que stéréochimiques – d'addition. Cette situation est prévisible du fait que l'alcène de départ est substitué différemment à chaque carbone, ce qui est une caractéristique régiochimique, et parce qu'il présente une stéréochimie bien définie (*E*). Pour répondre à de telles questions *tout à fait* correctement, il est essentiel de prendre en considération le *mécanisme* de chaque réaction, c'est-à-dire de *raisonner* d'un point de vue mécanistique.

Ainsi, l'addition de H_2 avec PtO_2 comme catalyseur est un exemple d'hydrogénation catalytique. Étant donné qu'un même type d'atome (de l'hydrogène) se lie à chacun des carbones alcéniques, la régiochimie n'intervient pas. La stéréochimie, par contre, entre en jeu. L'hydrogénation catalytique est une addition *syn*, au cours de laquelle les deux atomes se fixent sur la même face de la liaison π de l'alcène (paragraphe 12.2).

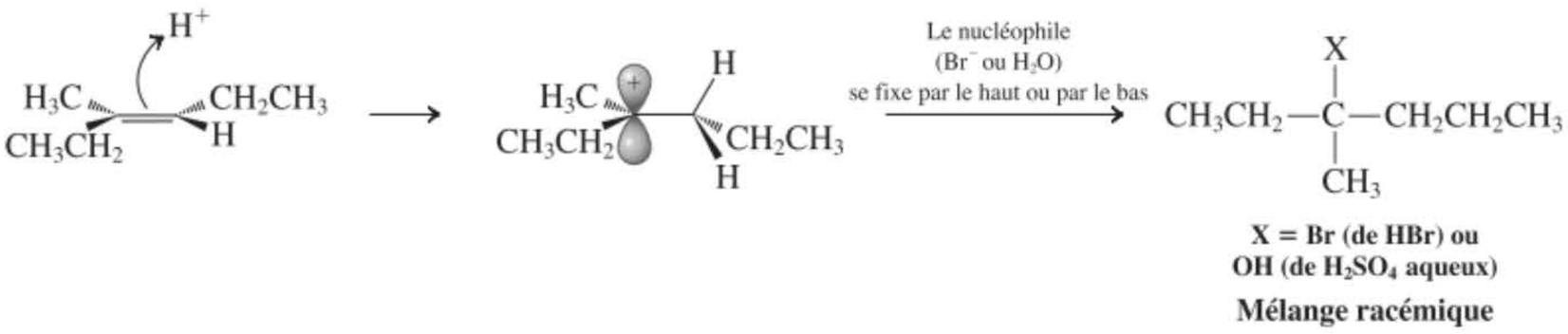
Si on positionne l'alcène dans un plan perpendiculaire au plan de la page (figure 12.1), l'addition se fera 50 % des fois via le haut et 50 % des fois via le bas :



Mélange racémique

L'addition crée un stéréocentre (indiqué par un astérisque dans chacun des deux produits au centre du schéma) ; dès lors, chaque molécule de produit est chirale (paragraphe 5.1). Étant donné que les produits se forment en quantités égales, on obtient nécessairement un mélange racémique de (*R*)- et (*S*)-3-méthylhexane.

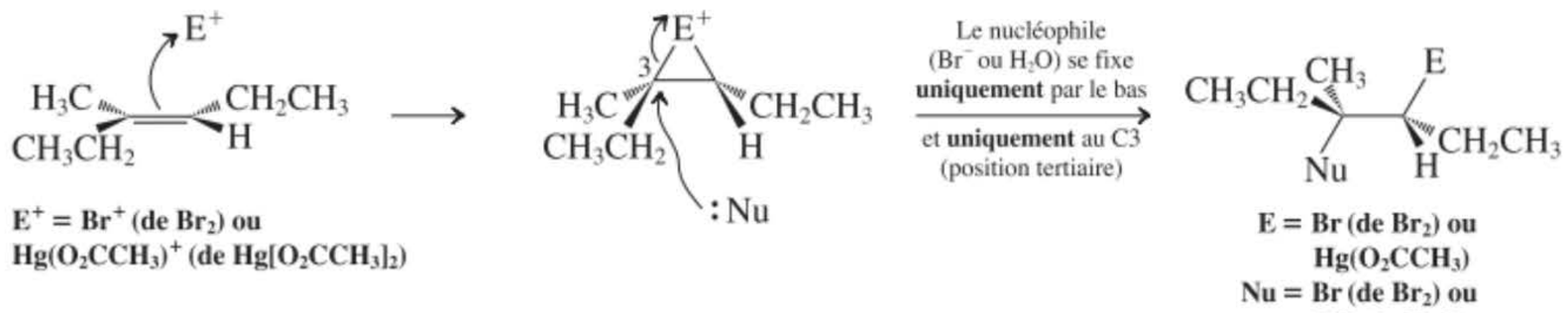
Les deux réactions suivantes, avec HBr et avec H_2SO_4 aqueux, débutent avec l'addition du H^+ électrophile (paragraphes 12.3 et 12.4). Ces processus engendrent des carbocations et devront suivre l'impératif régiochimique connu sous le nom de règle de Markovnikov : l'addition consistera en l'attache du H^+ au carbone alcénylique le moins substitué de manière à fournir le carbocation le plus stable. Ce dernier est ensuite piégé par n'importe quel nucléophile disponible, Br^- dans le cas de HBr et H_2O dans le cas de H_2SO_4 aqueux. Ces deux étapes se déroulent sans aucune stéréosélectivité et, du fait que le carbocation formé est déjà tertiaire, on ne peut assister à un réarrangement vers un carbocation plus stable. On a, dès lors, le résultat suivant :



X = Br (de HBr) ou
OH (de H_2SO_4 aqueux)

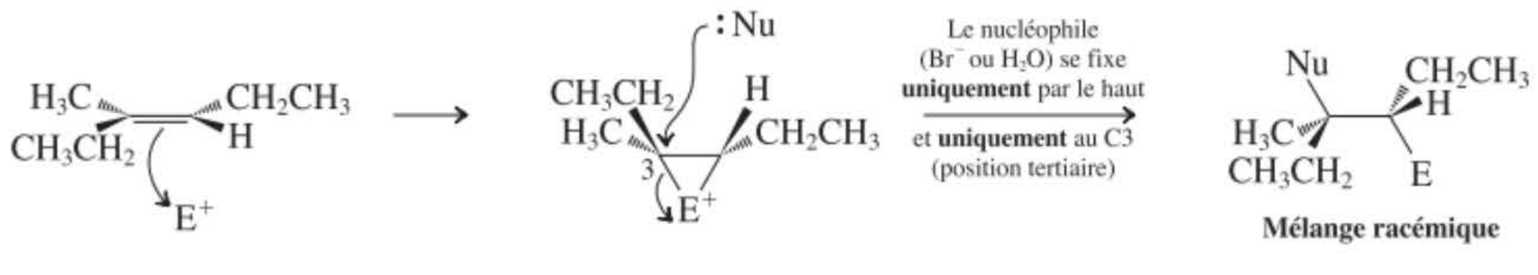
Mélange racémique

Puis viennent deux exemples d'additions d'électrophiles qui forment des intermédiaires cationiques pontés : un ion bromonium cyclique dans le premier cas (paragraphe 12.5) et un ion mercurinium cyclique dans le second (paragraphe 12.7). Les additions vont dès lors obéir à une stéréospécificité de type *anti*, puisque l'ion cyclique ne peut être attaqué que du côté opposé à la position de l'électrophile constituant le pont (figure 12.3). Avec Br_2, des atomes identiques s'additionnent aux deux carbones alcéniques, de sorte que la régiochimie n'est pas à prendre en considération. Dans le cas de l'oxymercuration, le nucléophile est l'eau, laquelle viendra se fixer au carbone alcénique le plus substitué puisque ce dernier ressemble à un carbocation tertiaire. La stéréochimie intervient aussi puisque l'addition de l'électrophile a lieu avec autant de probabilité via le haut ou via le bas et que des stéréocentres sont créés. De sorte qu'on a



E^+ = Br^+ (de Br_2) ou
$Hg(O_2CCH_3)^+$ (de $Hg[O_2CCH_3]_2$)

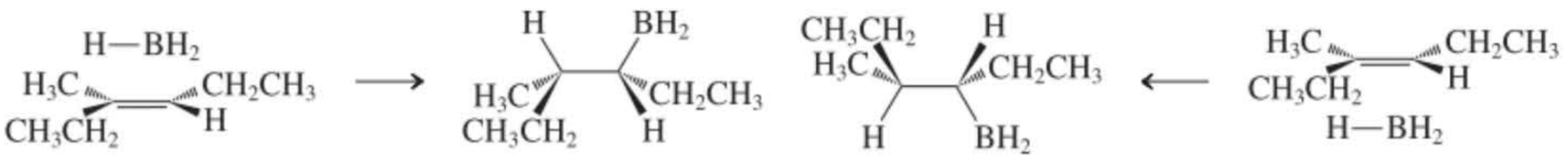
E = Br (de Br_2) ou
$Hg(O_2CCH_3)$
Nu = Br (de Br_2) ou
OH (de H_2O)



Mélange racémique

On assiste à la formation de quantités équivalentes – un mélange racémique – des deux produits chiraux en relation d'énantiomérie.

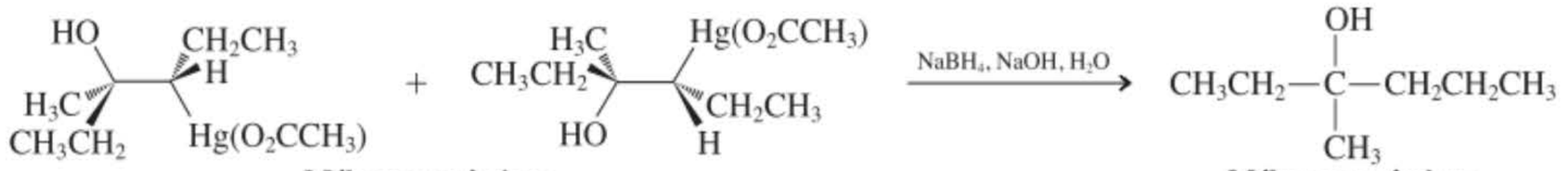
Venons-en enfin à l'hydroboration. Il faut à nouveau envisager la régiosélectivité ainsi que la stéréosélectivité. Comme pour l'hydrogénation, la stéréochimie est *syn* ; mais au contraire des additions électrophiles précédentes, la régiochimie est anti-Markovnikov : le bore s'attache au carbone alcénique le *moins* substitué :



Mélange racémique

Pour la simplicité, on ne montre que l'addition d'une seule des liaisons B-H. Le schéma ressemble fort à celui de l'hydrogénation mais, à cause de la nature asymétrique du réactif, les carbones alcéniques sont tous deux transformés en stéréocentres.

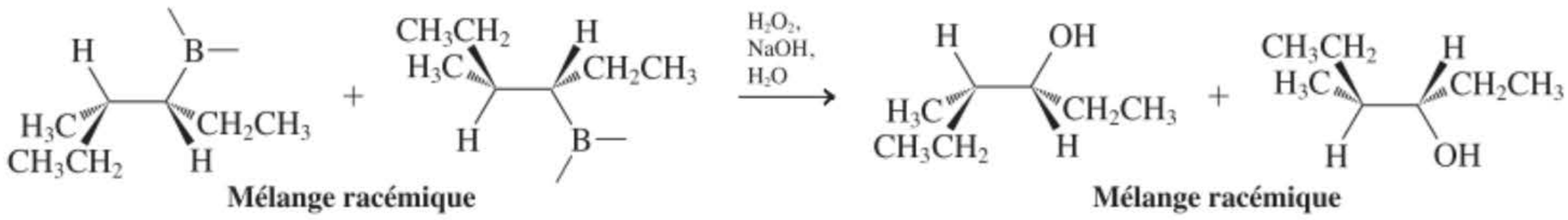
Parmi ces six réactions, trois conviennent pour la synthèse d'alcools : l'hydratation acido-catalysée, l'oxymercuration (après réduction de la liaison C–Hg par $NaBH_4$) et l'hydroboration (avec oxydation de la liaison C–B par H_2O_2). Comparer l'alcool obtenu par hydratation (voir plus haut) à celui qui résulte de la démercuration du produit d'oxymercuration :



Mélange racémique **Mélange racémique**

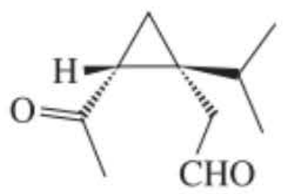
Ce sont les mêmes. Si un réarrangement s'était produit au cours de l'hydratation, cette issue aurait pu être différente (paragraphe 9.3).

L'oxydation du produit d'hydroboration fournit un alcool différent, régio-isomère, avec deux stéréocentres mais également sous forme d'un mélange racémique (les atomes de bore sont présentés sans les groupes alkyle supplémentaires) :



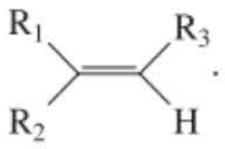
Mélange racémique **Mélange racémique**

12.32. Le thujène, que l'on retrouve dans de nombreuses huiles essentielles, est un monoterpène (paragraphe 4.7) qui répond à la formule moléculaire $C_{10}H_{16}$. Diverses caractéristiques chimiques et spectroscopiques de ce terpène sont données ci-après. Quelles informations au sujet de la structure du thujène ces données apportent-elles ? (1) Le thujène réagit instantanément avec un équivalent de $KMnO_4$ en solution aqueuse. La couleur pourpre disparaît et il se forme un précipité brun. Si on ajoute trop de $KMnO_4$, celui-ci ne se décolore plus. (2) L'hydroboration-oxydation du thujène fournit un composé $C_{10}H_{18}O$, appelé *alcool thujylique*, dont le spectre de RMN du ^1H montre un signal à δ = 3,40 ppm (intégrant pour 1 H). (3) L'oxymercuration-démercuration du thujène donne naissance à un alcool différent, $C_{10}H_{18}O$, dont le spectre de RMN du ^1H ne laisse entrevoir aucun signal à des champs plus faibles que δ = 3 ppm. (4) L'ozonolyse du thujène fournit

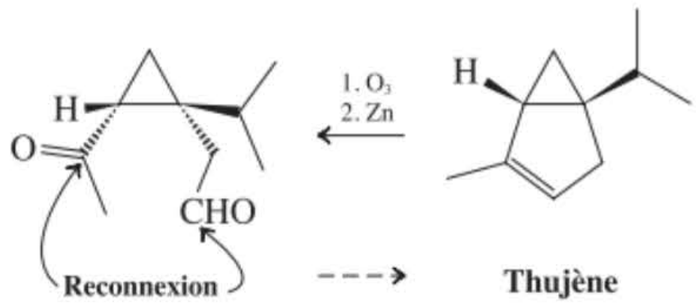


SOLUTION

D'après la formule moléculaire, on peut dire d'emblée que le thujène possède trois degrés d'insaturation (paragraphe 11.11) : $[(2 \times 10 + 2) - 16]/2 = 6/2 = 3$. (1) Le fait que le thujène ne réagit qu'avec un équivalent de $KMnO_4$ signifie qu'une seule parmi ces insaturations est une liaison π (paragraphe 12.11), les deux autres devant correspondre à des cycles. (2) Le spectre de RMN de l'alcool thujylique n'est compatible qu'avec un alcool secondaire : 

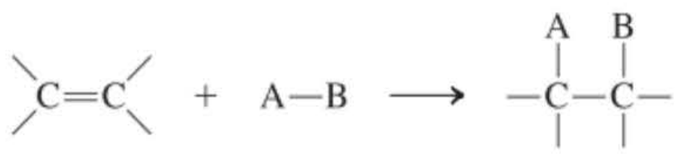
, parce que le signal situé dans la fourchette δ = 3 à 4 ppm n'intègre que pour un seul hydrogène. (3) Par contre, le produit d'oxymercuration ne montre en RMN aucun signal dans cette région, ce qui veut dire que cette molécule ne peut pas avoir d'hydrogène sur le carbone porteur du HO. En d'autres mots, il doit donc s'agir d'un alcool tertiaire. Regroupés, ces trois éléments d'information indiquent que le thujène possède deux cycles ainsi qu'une double liaison trisubstituée, 

. Le résultat de l'ozonolyse complète notre idée, puisqu'on obtient un produit à dix carbones. En fait, ce produit est tout simplement le thujène dont la fonction alcénique a été rompue en deux entités C=O distinctes, l'une étant un aldéhyde et l'autre une cétone. En raisonnant à l'envers, on obtient

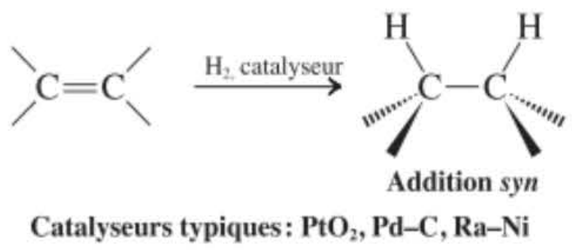


Nouvelles réactions

1. Schéma général de l'addition aux alcènes (paragraphe 12.1)



2. Hydrogénation (paragraphe 12.2)

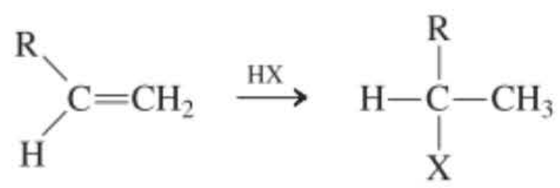


Addition *syn*

Catalyseurs typiques : PtO_2, Pd–C, Ra–Ni

Additions électrophiles

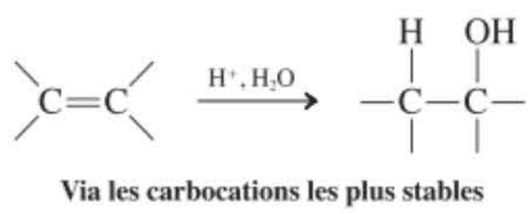
3. Hydrohalogénation (paragraphe 12.3)



Régiospécifique
(Règle de Markovnikov)

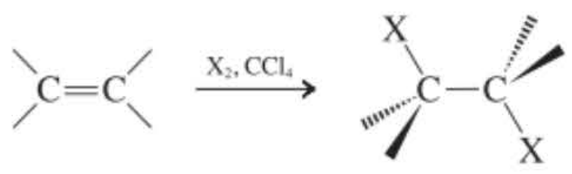
Via les carbocations les plus stables

4. Hydratation (paragraphe 12.4)



Via les carbocations les plus stables

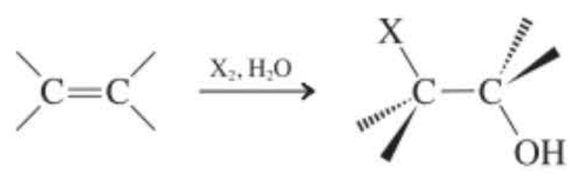
5. Halogénation (paragraphe 12.5)



Stéréospécifique (*anti*)

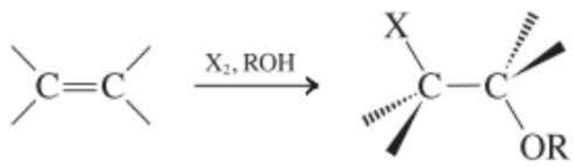
X_2 = Cl_2 ou Br_2, mais pas I_2

6. Synthèse des halogénoalcools vicinaux (paragraphe 12.6)



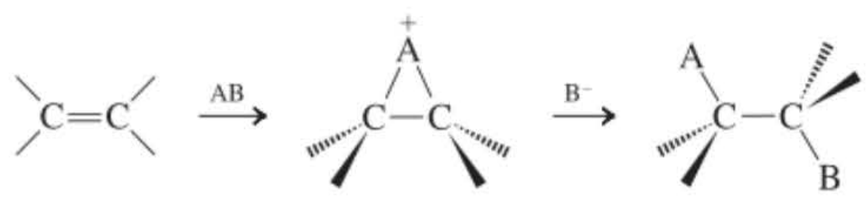
OH se fixe sur le carbone le plus substitué

7. Synthèse des halogénoéthers vicinaux (paragraphe 12.6)



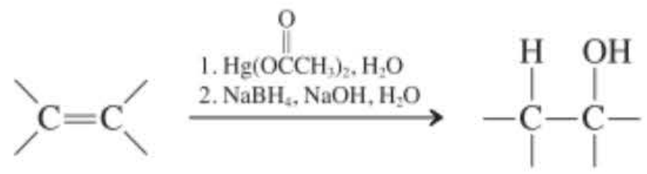
OR se fixe sur le carbone le plus substitué

8. Généralisation des additions électrophiles (paragraphe 12.6, tableau 12.2)



A = électropositif, B = électronégatif
B se fixe sur le carbone le plus substitué

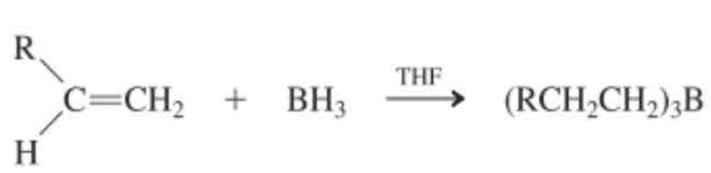
9. Oxymercuration-démercuration (paragraphe 12.7)



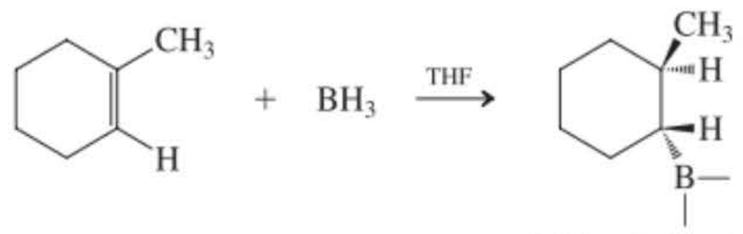
L'addition initiale est *anti*, via un ion mercurinium

OH ou OR se fixent sur le carbone le plus substitué

10. Hydroboration (paragraphe 12.8)

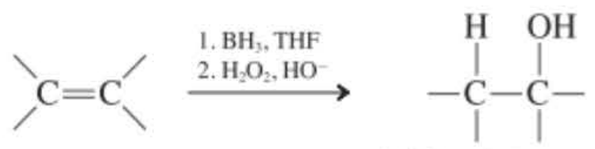


B se fixe sur le carbone le moins substitué **Régiospécifique**



Stéréospécifique (*syn*) et anti-Markovnikov

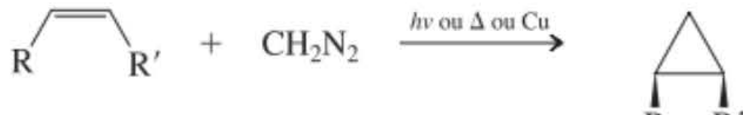
11. Hydroboration-oxydation (paragraphe 12.8)



Stéréospécifique (*syn*) et anti-Markovnikov

OH se fixe sur le carbone le moins substitué

12. Addition de carbène en vue de synthétiser des cyclopropanes (paragraphe 12.9)
À l'aide de diazométhane :



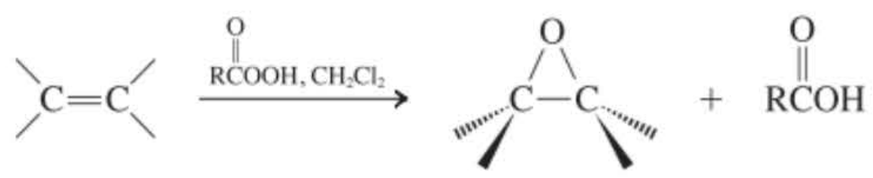
Stéréospécifique

Autres sources de carbènes ou de carbénoïdes :



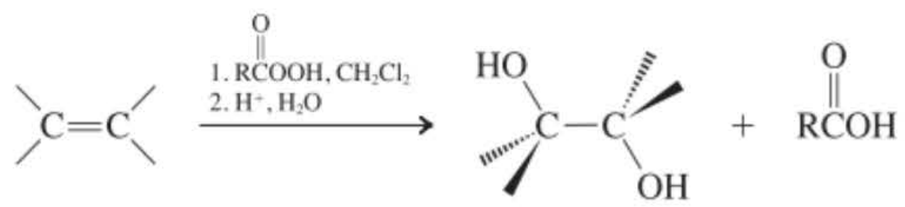
Oxydation

13. Formation d'oxacyclopropanes (paragraphe 12.10)

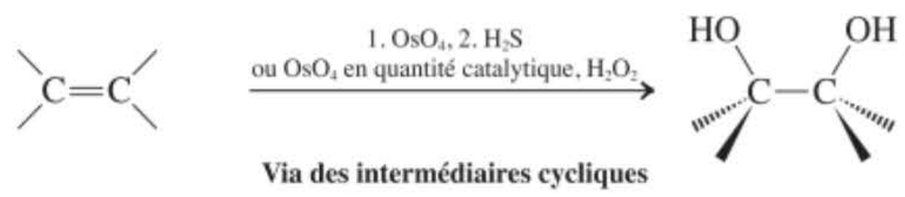


Stéréospécifique (*syn*)

14. Dihydroxylation vicinale en *anti* (paragraphe 12.10)

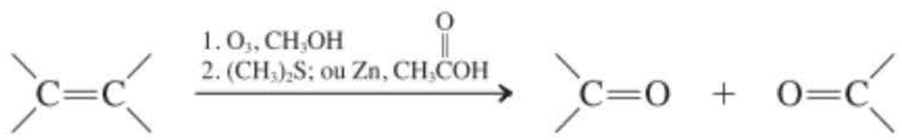


15. Dihydroxylation vicinale en *syn* (paragraphe 12.11)



Via des intermédiaires cycliques

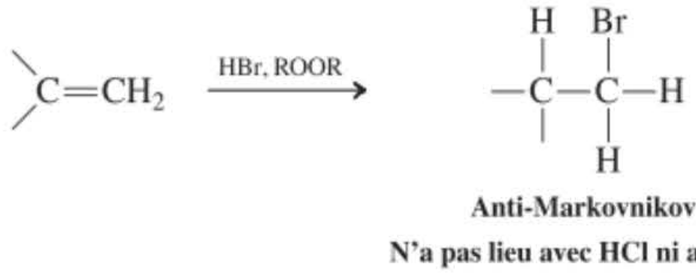
16. Ozonolyse (paragraphe 12.12)



Via des molozonides et des ozonides en guise d'intermédiaires

Additions radicalaires

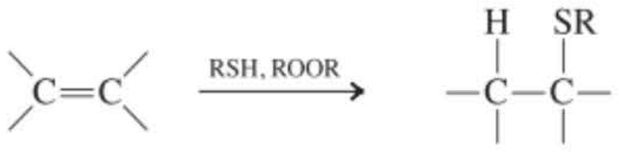
17. Hydrobromation radicalaire (paragraphe 12.13)



Anti-Markovnikov

N'a pas lieu avec HCl ni avec HI

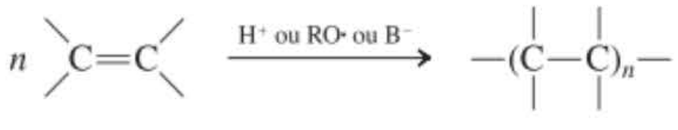
18. Autres additions radicalaires (paragraphe 12.13)



Anti-Markovnikov

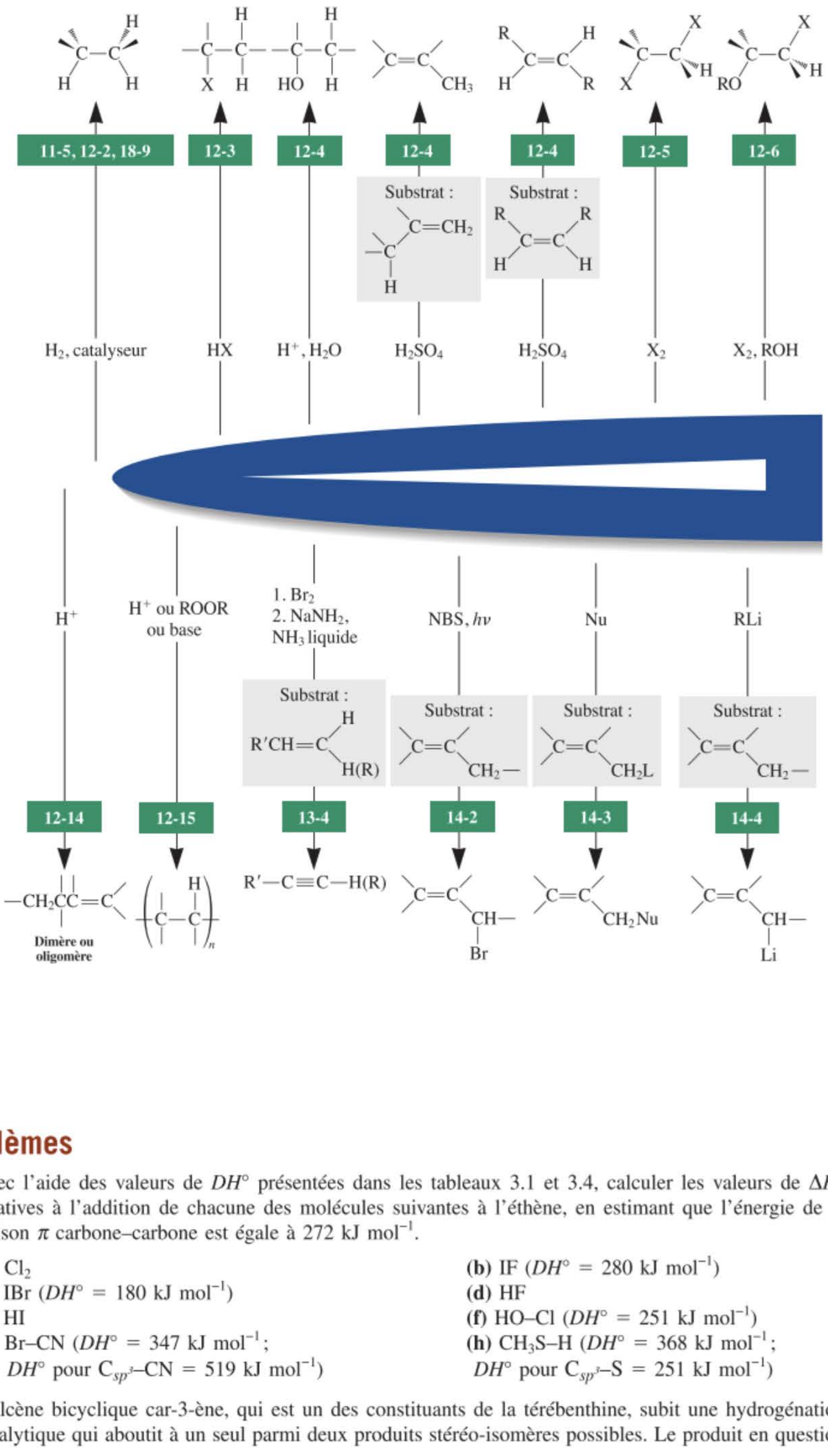
Monomères et polymères

19. Dimérisation, oligomérisation et polymérisation (paragraphes 12.14 et 12.15)



Concepts importants

1. La réactivité de la double liaison se manifeste lors de réactions d'**addition** qui sont exothermiques et qui aboutissent à des produits **saturés**.
2. L'**hydrogénation** des alcènes est extrêmement lente sauf si on ajoute un **catalyseur** qui est capable de rompre la solide liaison H–H. Les catalyseurs efficaces sont le palladium dispersé sur du carbone, le platine (sous forme de PtO_2) et le nickel Raney. L'addition de l'hydrogène est stériquement contrôlée : la face la moins encombrée de la double liaison la moins substituée est en général celle qui est préférentiellement attaquée.
3. Tout comme une base de Lewis, la liaison π est sensible à l'attaque par un acide ou par des **électrophiles** tels que H^+, X_2 et Hg^{2+}. Si l'intermédiaire initial est un **carbocation** libre, c'est le carbocation le plus substitué qui se forme. Ou bien, un **ion onium cyclique** est engendré, lequel est amené à subir une ouverture nucléophile de son cycle au niveau du carbone le plus substitué. Le premier cas aboutit à un contrôle régiochimique (**règle de Markovnikov**), tandis que le second est caractérisé par un contrôle à la fois régiochimique et stéréochimique.
4. De par son mécanisme, l'**hydroboration** semble se situer entre l'hydrogénation et l'addition électrophile. La première étape implique la formation d'un complexe entre la liaison π et le bore qui est déficient en électrons, et la deuxième concerne un transfert concerté de l'hydrogène vers le carbone. L'**hydroboration-oxydation** aboutit à une **hydratation anti-Markovnikov** d'un alcène.
5. Les **carbènes** et autres carbénoïdes sont très utiles lorsqu'il s'agit de synthétiser des **cyclopropanes** à partir d'alcènes.
6. Les **acides peroxycarboxyliques** peuvent être considérés comme des entités contenant un atome d'oxygène électrophile qui peut être transféré aux alcènes, ce qui engendre des **oxacyclopropanes**. Un tel processus est souvent appelé une *époxydation*.
7. Le tétroxyde d'osmium se comporte vis-à-vis des alcènes comme un oxydant électrophile ; au cours de la réaction, l'étage d'oxydation du métal est réduit de deux unités. L'addition se déroule d'une manière concertée via des états de transition cycliques impliquant six électrons, ce qui aboutit à des diols vicinaux *syn*.
8. L'**ozonolyse** suivie d'une réduction fournit des composés carbonylés qui dérivent de la rupture de la double liaison.
9. Lors des **additions radicalaires** aux alcènes, l'amorceur s'additionne à la liaison π de manière à créer le radical le plus substitué. Cette méthode permet d'hydrobromer des alcènes d'une façon anti-Markovnikov, et il en va de même lors de l'addition de thiols et de certains halogénométhanes.
10. Les alcènes réagissent avec eux-mêmes à la suite d'un amorçage par des espèces chargées, des radicaux libres ou certains métaux de transition pour former des **polymères.** L'attaque initiale de la double liaison fournit un intermédiaire réactionnel qui perpétue la formation de la liaison carbone–carbone.

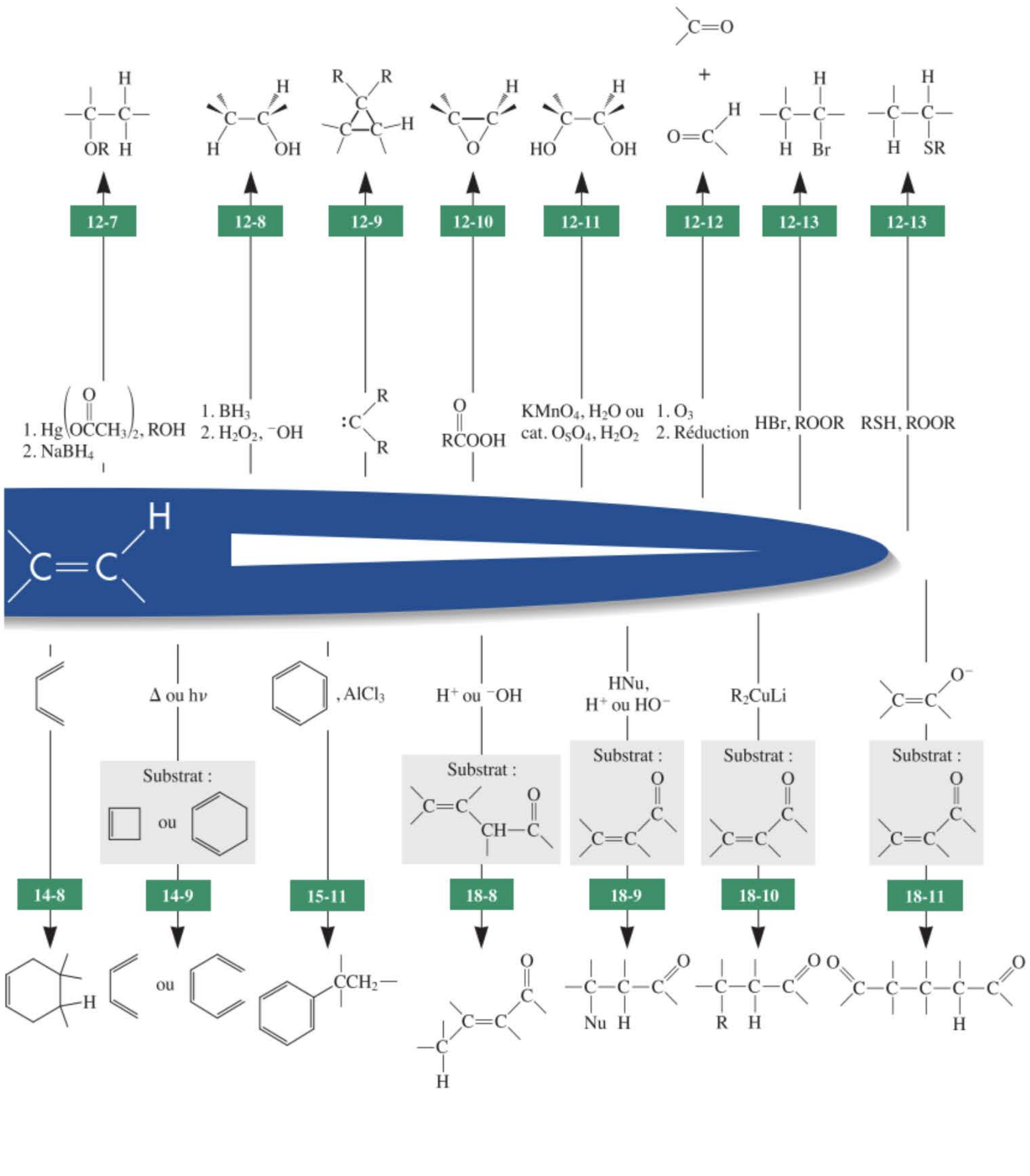


Problèmes

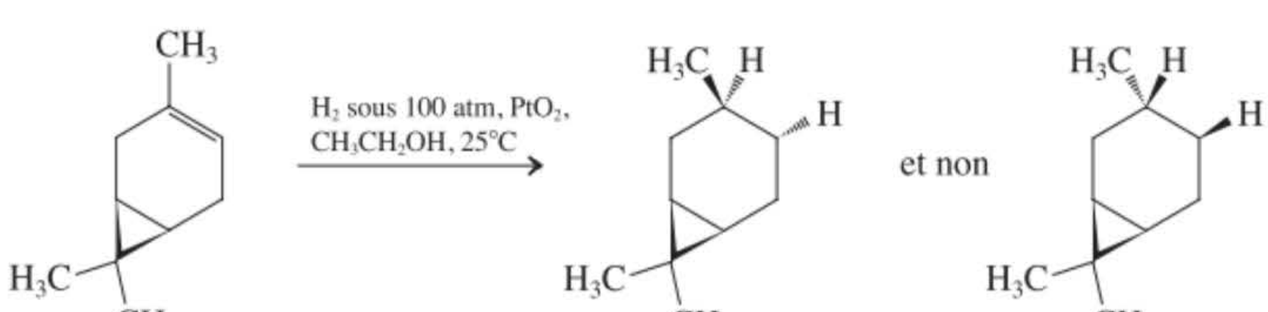
33. Avec l'aide des valeurs de $DH°$ présentées dans les tableaux 3.1 et 3.4, calculer les valeurs de $\Delta H°$ relatives à l'addition de chacune des molécules suivantes à l'éthène, en estimant que l'énergie de la liaison π carbone–carbone est égale à 272 kJ mol^{-1}.

(a) Cl_2
(b) IF ($DH°$ = 280 kJ mol^{-1})
(c) IBr ($DH°$ = 180 kJ mol^{-1})
(d) HF
(e) HI
(f) HO–Cl ($DH°$ = 251 kJ mol^{-1})
(g) Br–CN ($DH°$ = 347 kJ mol^{-1} ; $DH°$ pour C_{sp^3}–CN = 519 kJ mol^{-1})
(h) CH_3S–H ($DH°$ = 368 kJ mol^{-1} ; $DH°$ pour C_{sp^3}–S = 251 kJ mol^{-1})

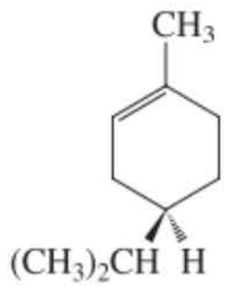
34. L'alcène bicyclique car-3-ène, qui est un des constituants de la térébenthine, subit une hydrogénation catalytique qui aboutit à un seul parmi deux produits stéréo-isomères possibles. Le produit en question

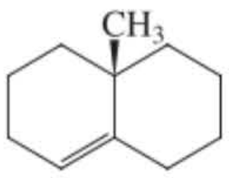


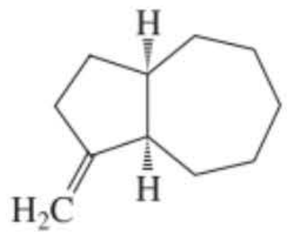
est couramment appelé *cis*-carane, indiquant par là que le groupe méthyle et le cyclopropane se trouvent du même côté par rapport au cycle du cyclohexane. Proposer une explication permettant de justifier cette issue stéréochimique.



35. Écrire le produit majoritaire auquel on doit s'attendre lors de l'hydrogénation catalytique de chacun des alcènes suivants. Montrer clairement et expliquer la stéréochimie des molécules qui en résultent.

(a) 

(b) 

(c) 

36. Doit-on s'attendre à ce que l'hydrogénation catalytique d'un alcène cyclique dont le cycle est petit, tel que le cyclobutène, soit plus ou moins exothermique que celle du cyclohexène ? (**Indication :** du cyclobutane ou du cyclobutène, lequel présente le plus de tension angulaire ?)

37. Écrire la structure du produit majoritaire attendu lors de la réaction de chaque alcène avec (1) du HBr exempt de peroxydes et (2) du HBr en présence de peroxydes.
(a) Hex-1-ène ; **(b)** 2-méthylpent-1-ène ; **(c)** 2-méthylpent-2-ène ; **(d)** *(Z)*-hex-3-ène ; **(e)** cyclohexène.

38. Indiquer la structure du produit d'addition de Br_2 à chaque alcène du problème 37. Attacher une attention toute particulière à la stéréochimie.

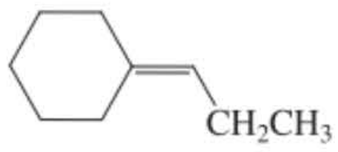
39. Quel alcool obtiendrait-on à la suite du traitement de chaque alcène du problème 37 par une solution aqueuse d'acide sulfurique ? Certains de ces alcènes engendreraient-ils un produit différent lors d'une oxymercuration-démercuration ? Lors d'une hydroboration-oxydation ?

40. Indiquer les réactifs et les conditions opératoires qui seraient nécessaires pour réaliser chacune des transformations suivantes et commenter la faisabilité thermodynamique de celles-ci.
(a) Cyclohexanol → cyclohexène ; **(b)** cyclohexène → cyclohexanol ;
(c) chlorocyclopentane → cyclopentène ; **(d)** cyclopentène → chlorocyclopentane.

$(CH_3)_2CHCH{=}CHCO_2CH_3$
Ester méthylique de l'acide 4-méthylpent-2-énoïque

41. Dans le problème 51 du chapitre 6, une stratégie a été présentée pour la synthèse d'un acide aminé appelé (2*S*,3*S*)-3-hydroxyleucine, à partir d'un stéréo-isomère bien précis d'acide 2-bromo-3-hydroxy-4-méthylpentanoïque. L'addition de brome et d'eau à l'ester méthylique de l'acide 4-méthylpent-2-énoïque (voir dans la marge) fournit l'ester correspondant de l'acide 2-bromo-3-hydroxy-4-méthylpentanoïque. **(a)** Quel stéréo-isomère de l'ester insaturé, le cis ou le trans, est nécessaire pour que cette addition aboutisse au stéréo-isomère voulu du produit ? **(b)** Cette stratégie peut-elle fournir le bromoalcool en tant qu'énantiomère unique ou non ? Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

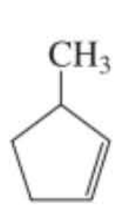
42. Formuler le(s) produit(s) au(x)quel(s) on doit logiquement s'attendre au cours de chacune des réactions suivantes. Indiquer clairement la stéréochimie.

(a) 

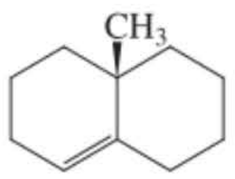
(b) *trans*-Hept-3-ène $\xrightarrow{Cl_2}$

(c) 1-Éthylcyclohexène $\xrightarrow{Br_2,\ H_2O}$

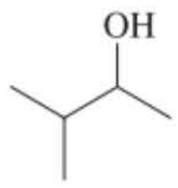
(d) Produit de (c) $\xrightarrow{NaOH,\ H_2O}$

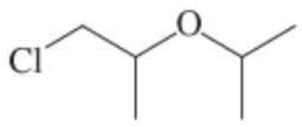
(e) 

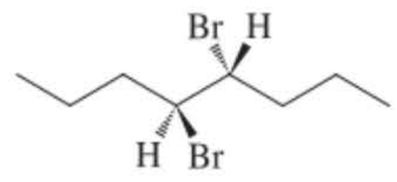
(f) *cis*-But-2-ène $\xrightarrow{Br_2,\ Na^+N_3^-\ \text{en excès}}$

(g) 

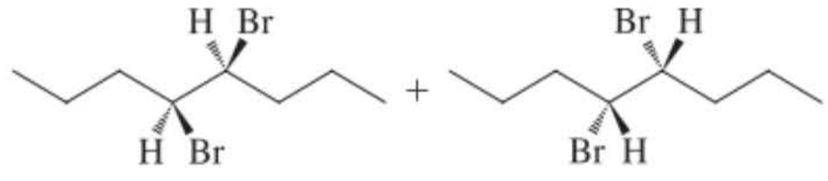
43. Montrer comment on pourrait synthétiser chacune des molécules suivantes à partir d'un alcène (au choix) dont la structure est appropriée.

(a) 

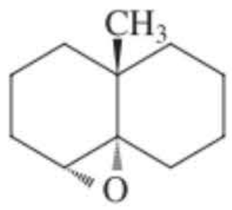
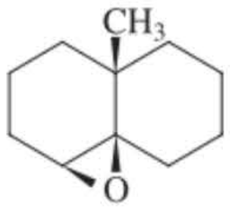
(b) 

(c) 

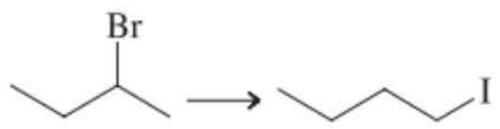
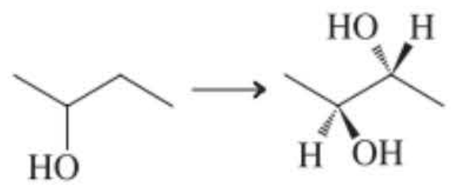
(isomère *méso* — 4*R*,5*S*)

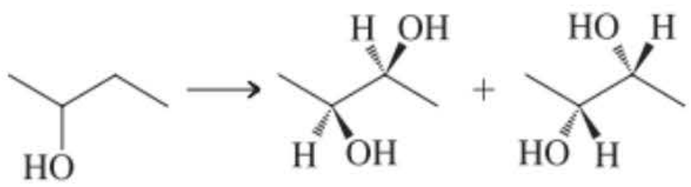
(d) 

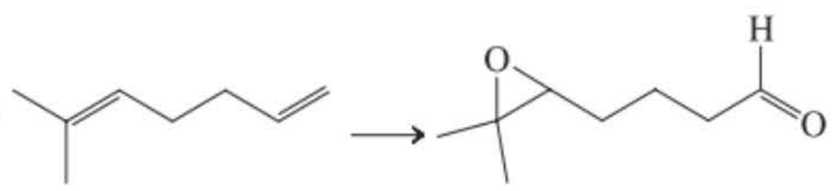
(mélange racémique des isomères 4*R*,5*R* et 4*S*,5*S*)

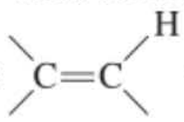
(e)  **(f)**  (Ceci est plus subtil. **Indication :** cf. paragraphe 12-6.)

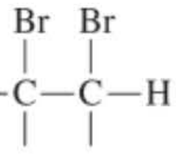
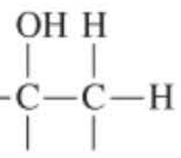
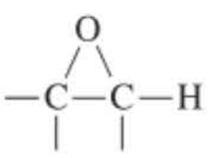
44. Proposer des méthodes efficientes pour réaliser chacune des transformations suivantes. La plupart de celles-ci comportent plus d'une étape.

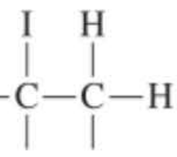
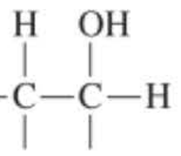
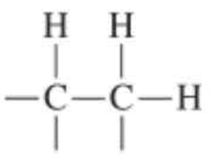
(a)  **(b)**  (isomère *méso*—2*R*,3*S*)

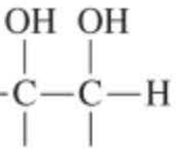
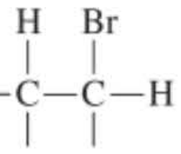
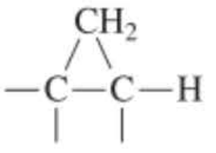
(c)  (mélange racémique des isomères 2*R*,3*R* et 2*S*,3*S*)

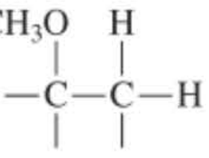
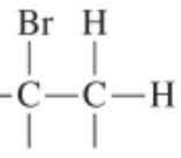
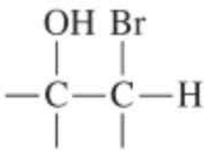
(d) 

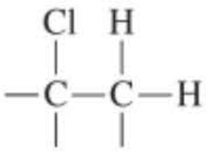
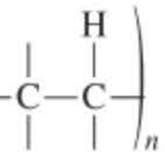
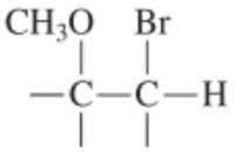
45. Récapitulation des réactions. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles des pages 556-557, proposer un réactif pour convertir l'alcène de formule générale  en chacun des types suivants de composés.

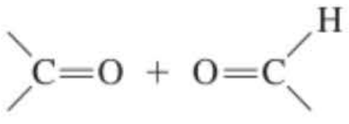
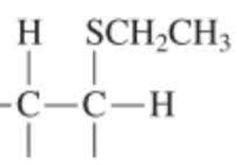
(a)  **(b)**  (produit Markovnikov) **(c)** 

(d)  **(e)**  (produit anti-Markovnikov) **(f)** 

(g)  **(h)**  (produit anti-Markovnikov) **(i)** 

(j)  **(k)**  (produit Markovnikov) **(l)** 

(m)  **(n)**  (polymère) **(o)** 

(p)  **(q)**  (produit anti-Markovnikov)

46. Écrire le produit auquel il faudra s'attendre lors de la réaction du 2-méthylpent-1-ène avec chacun des réactifs suivants.

(a) H_2, PtO_2, CH_3CH_2OH **(b)** D_2, Pd–C, CH_3CH_2OH **(c)** BH_3, THF puis NaOH + H_2O_2
(d) HCl **(e)** HBr **(f)** HBr + peroxydes
(g) HI + peroxydes **(h)** H_2SO_4 + H_2O **(i)** Cl_2
(j) ICl **(k)** Br_2 + CH_3CH_2OH **(l)** CH_3SH + peroxydes

(m) MCPBA, CH_2Cl_2 **(n)** OsO_4, puis H_2S **(o)** O_3, puis Zn + $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$

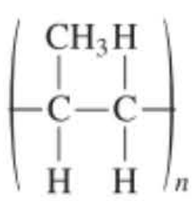
(p) $Hg(O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3)_2 + H_2O$, puis $NaBH_4$ **(q)** H_2SO_4 en quantité catalytique + chaleur

47. Quels seront les produits de la réaction du (*E*)-3-méthylhex-3-ène avec chacun des réactifs du problème 46 ?

48. Écrire le produit auquel il faudra s'attendre lors de la réaction du 1-éthylcyclopentène avec chacun des réactifs du problème 46.

49. Écrire des mécanismes détaillés, étape par étape, pour les réactions en (**c**), (**e**), (**f**), (**h**), (**j**), (**k**), (**m**), (**n**), (**o**) et (**p**) du problème 46.

50. Quel alcène monomère fournit le polymère suivant ?



51. Donner la formule du produit majoritaire auquel on doit logiquement s'attendre lors de la réaction du 3-méthylbut-1-ène avec chacun des réactifs suivants. Expliquer à l'aide d'un mécanisme l'apparition de ces différents produits.

(a) H_2SO_4 aqueux à 50 % ; **(b)** $Hg(O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3)_2$ dans H_2O, puis $NaBH_4$;

(c) BH_3 dans THF, puis NaOH et H_2O_2.

52. Répondre à la question du problème 51 pour le cyclohexyléthène.

53. Donner la formule du produit majoritaire auquel on doit logiquement s'attendre lors de la réaction du monoperoxyphtalate de magnésium (MMPP) avec chaque alcène. Dans chaque cas, donner également la structure de la molécule formée lors de l'hydrolyse par un acide dilué du produit initial.

(a) Hex-1-ène ; **(b)** (*Z*)-3-éthylhex-2-ène ; **(c)** (*E*)-3-éthylhex-2-ène ;
(d) (*E*)-hex-3-ène ; **(e)** 1,2-diméthylcyclohexène.

54. Donner la formule du produit majoritaire auquel on doit logiquement s'attendre lors de la réaction de OsO_4, suivi par H_2S, avec chaque alcène du problème 53.

55. Donner la formule du produit majoritaire auquel on doit logiquement s'attendre lors de la réaction de CH_3SH, en présence de peroxydes, avec chaque alcène du problème 53.

56. Proposer un mécanisme pour la réaction de CH_3SH, amorcée par des peroxydes, avec l'hex-1-ène.

57. Écrire le produit auquel on devrait s'attendre si on réalisait les réactions suivantes.

(a) (*E*)-Pent-2-ène + $CHCl_3 \xrightarrow{KOC(CH_3)_3,\ (CH_3)_3COH}$

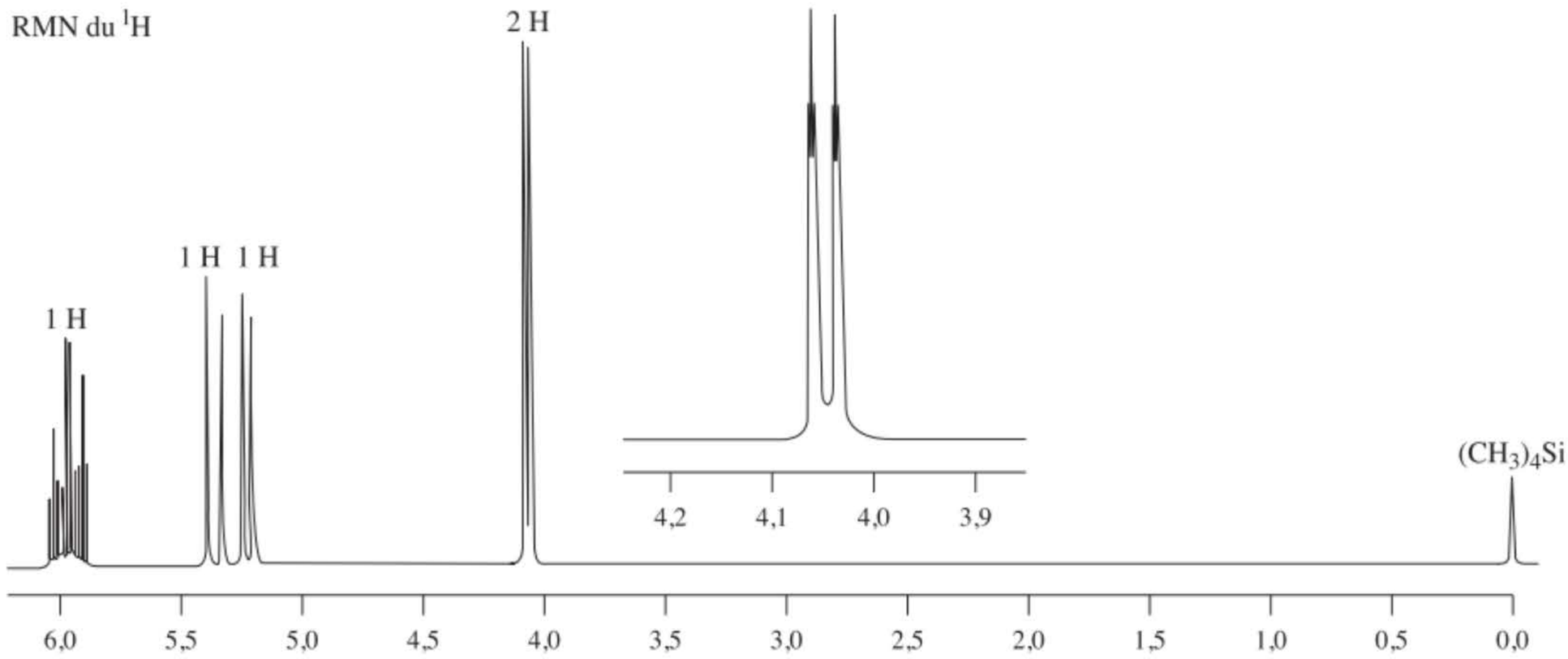
(b) 1-Méthylcyclohexène + $CH_2I_2 \xrightarrow{Zn\text{-}Cu,\ (CH_3CH_2)_2O}$

(c) Propène + $CH_2N_2 \xrightarrow{Cu,\ \Delta}$

(d) (*Z*)-1,2-Diphényléthène + $CHBr_3 \xrightarrow{KOC(CH_3)_3,\ (CH_3)_3COH}$

(e) (*E*)-Penta-1,3-diène + 2 $CH_2I_2 \xrightarrow{Zn\text{-}Cu,\ (CH_3CH_2)_2O}$

(f) $CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_2CHN_2 \xrightarrow{h\nu}$

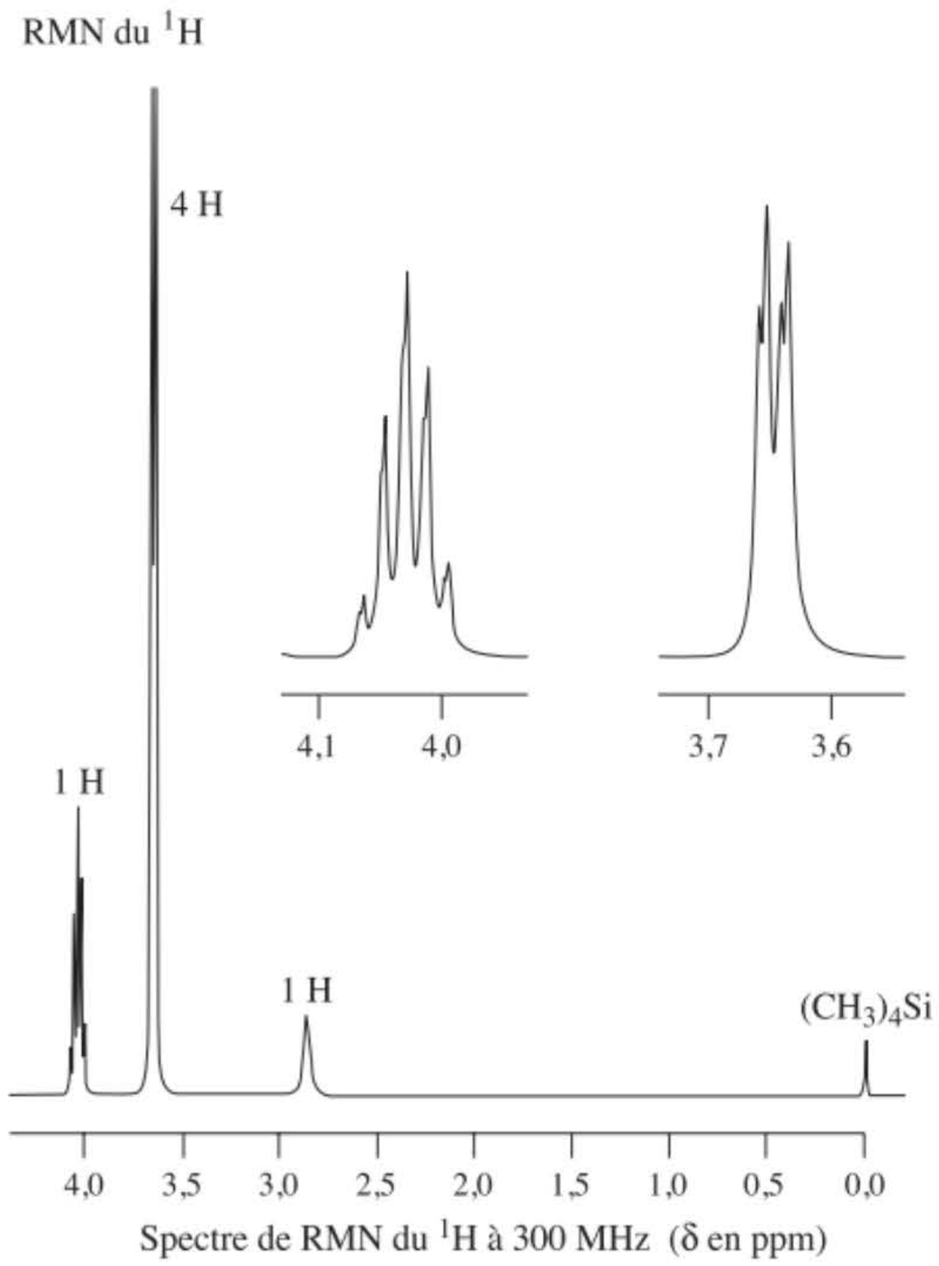


Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

A

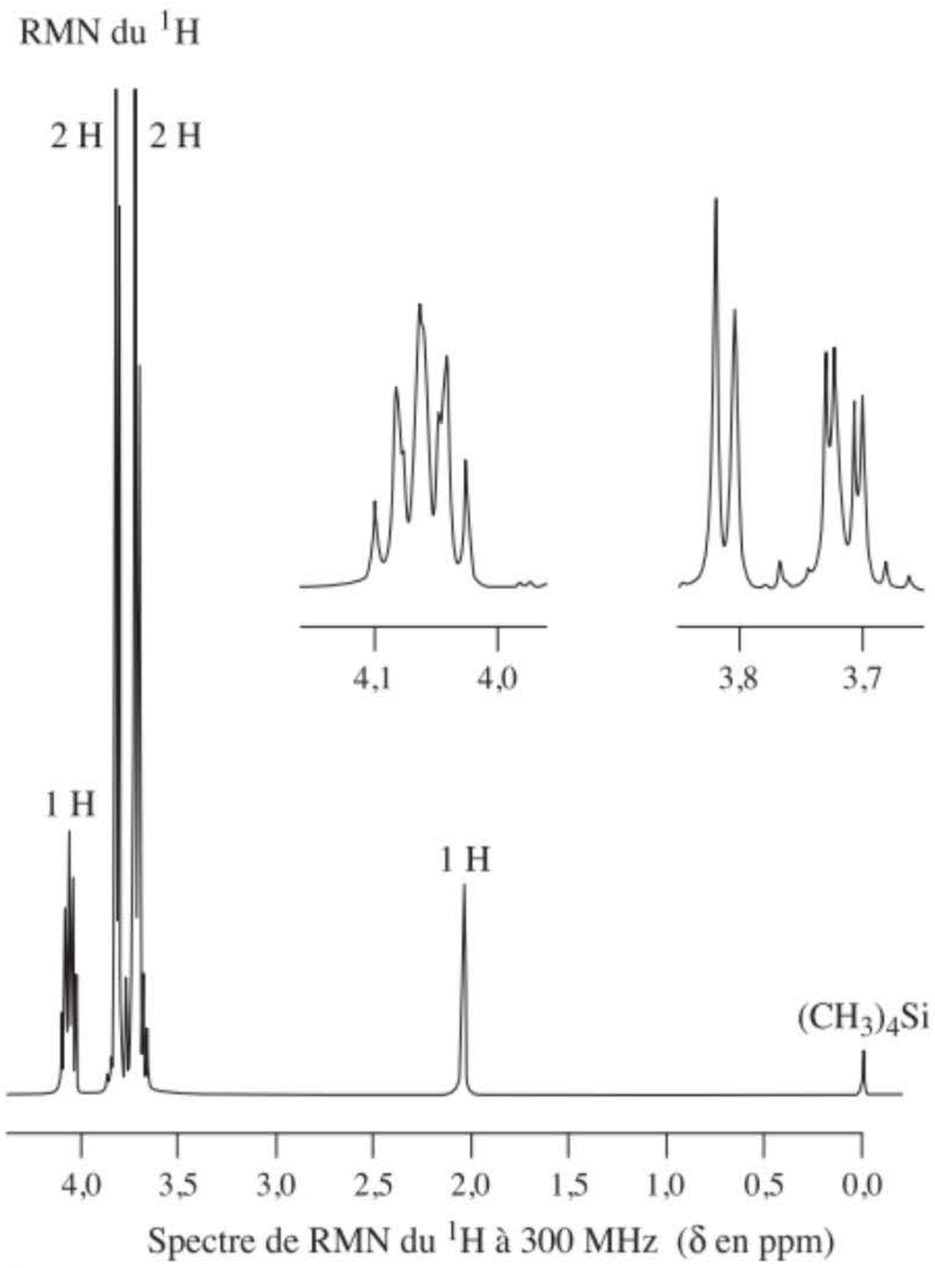
58. Le spectre de RMN du ^{1}H (A) correspond à une molécule dont la formule est C_3H_5Cl. Ce composé laisse entrevoir des bandes IR significatives à 730 (cf. problème 53 du chapitre 11), 930, 980, 1630 et 3090 cm^{-1}. **(a)** Déduire la structure de la molécule. **(b)** Attribuer chaque signal de RMN à l'hydrogène ou au groupe d'hydrogènes qui lui ont donné naissance. **(c)** Le «doublet» à δ = 4,05 ppm est caractérisé par J = 6 Hz. Ceci est-il en accord avec les attributions établies en (b) ? **(d)** Lorsque ce «doublet» est agrandi cinq fois, il devient un doublet de triplets (en cartouche dans le spectre A) avec $J \sim 1$ Hz pour les couplages du triplet. Quelle est l'origine de cette fragmentation en triplet ? Cela est-il logique à la lumière des attributions établies en (b) ?

59. La réaction de C_3H_5Cl (problème 58, spectre A) avec Cl_2 dans H_2O donne naissance à deux produits, répondant tous deux à la formule $C_3H_6Cl_2O$, dont les spectres sont présentés en B et C. La réaction de l'un ou l'autre de ces composés avec KOH fournit le même produit, C_3H_5ClO (spectre D, page suivante). Les cartouches montrent des agrandissements de certains des multiplets. Le spectre IR (D) laisse entrevoir des bandes à 720 et 1260 cm^{-1} et l'absence de tous signaux entre 1600 et 1800 cm^{-1} et entre 3200 et 3700 cm^{-1}. **(a)** Déduire les structures des composés donnant naissance aux spectres B, C et D. **(b)** Pourquoi la réaction du composé chloré de départ avec Cl_2 dans H_2O aboutit-elle à deux produits isomères ? **(c)** Écrire des mécanismes expliquant la formation du produit C_3H_5ClO à partir des deux isomères $C_3H_6Cl_2O$.



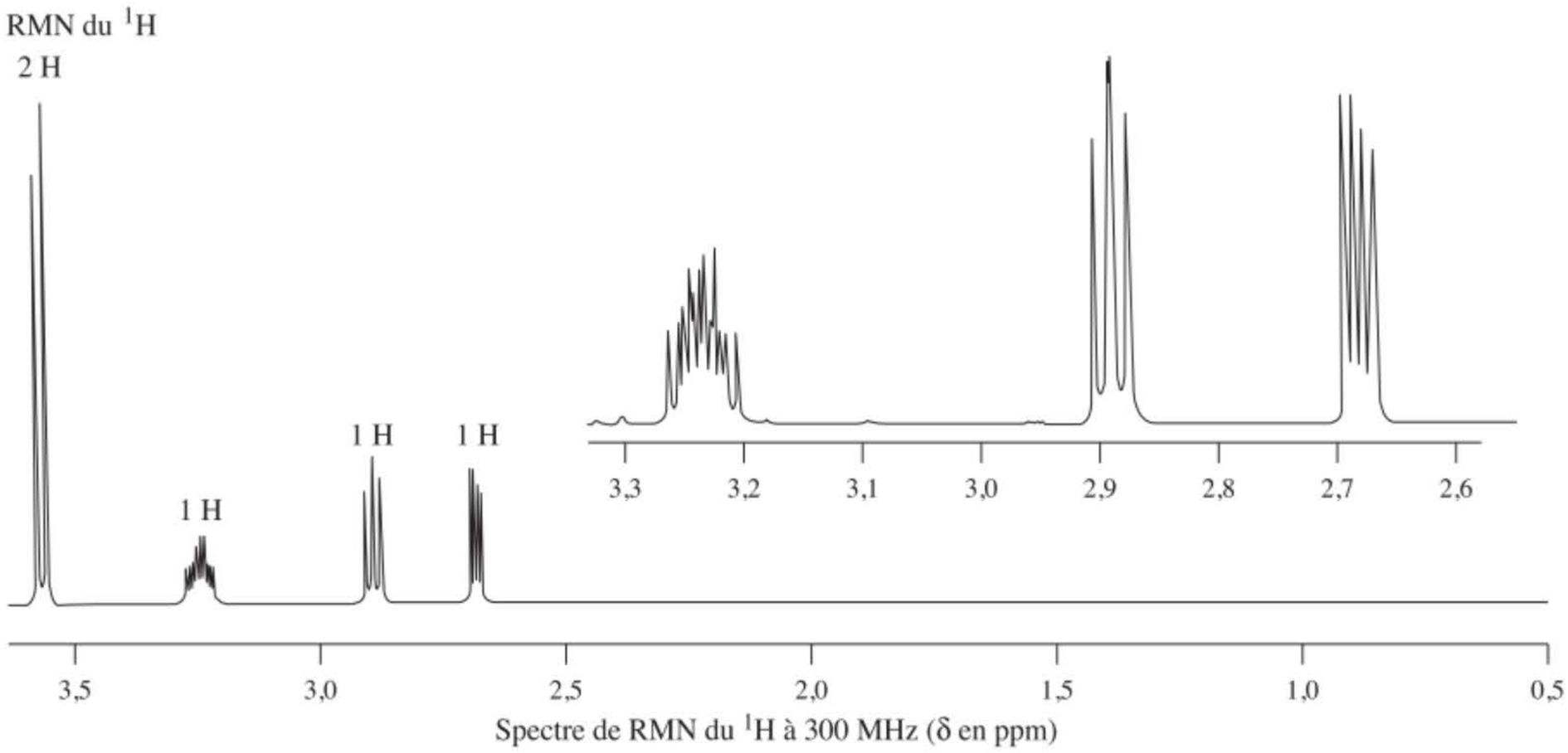
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

B



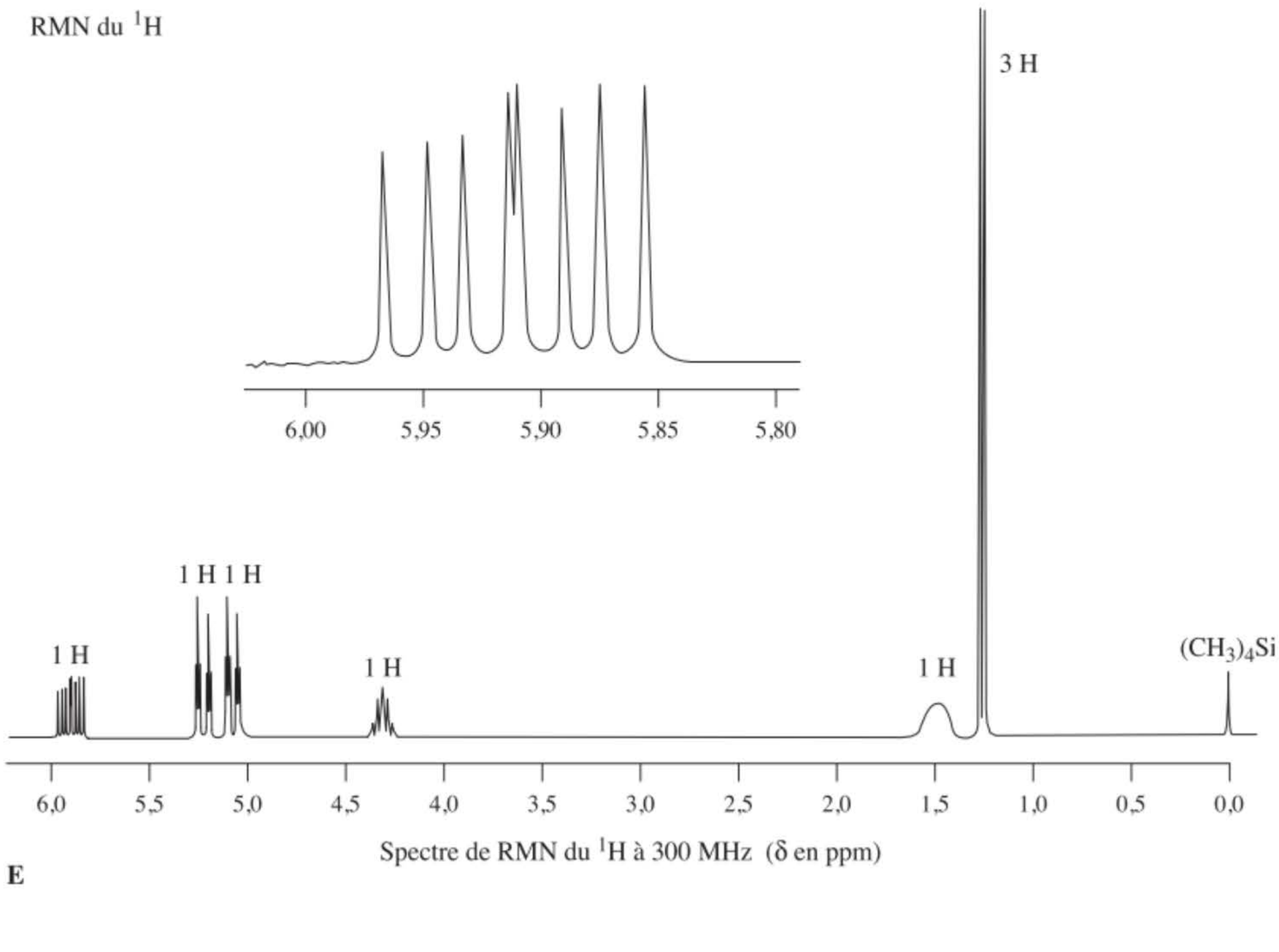
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

C



Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

D



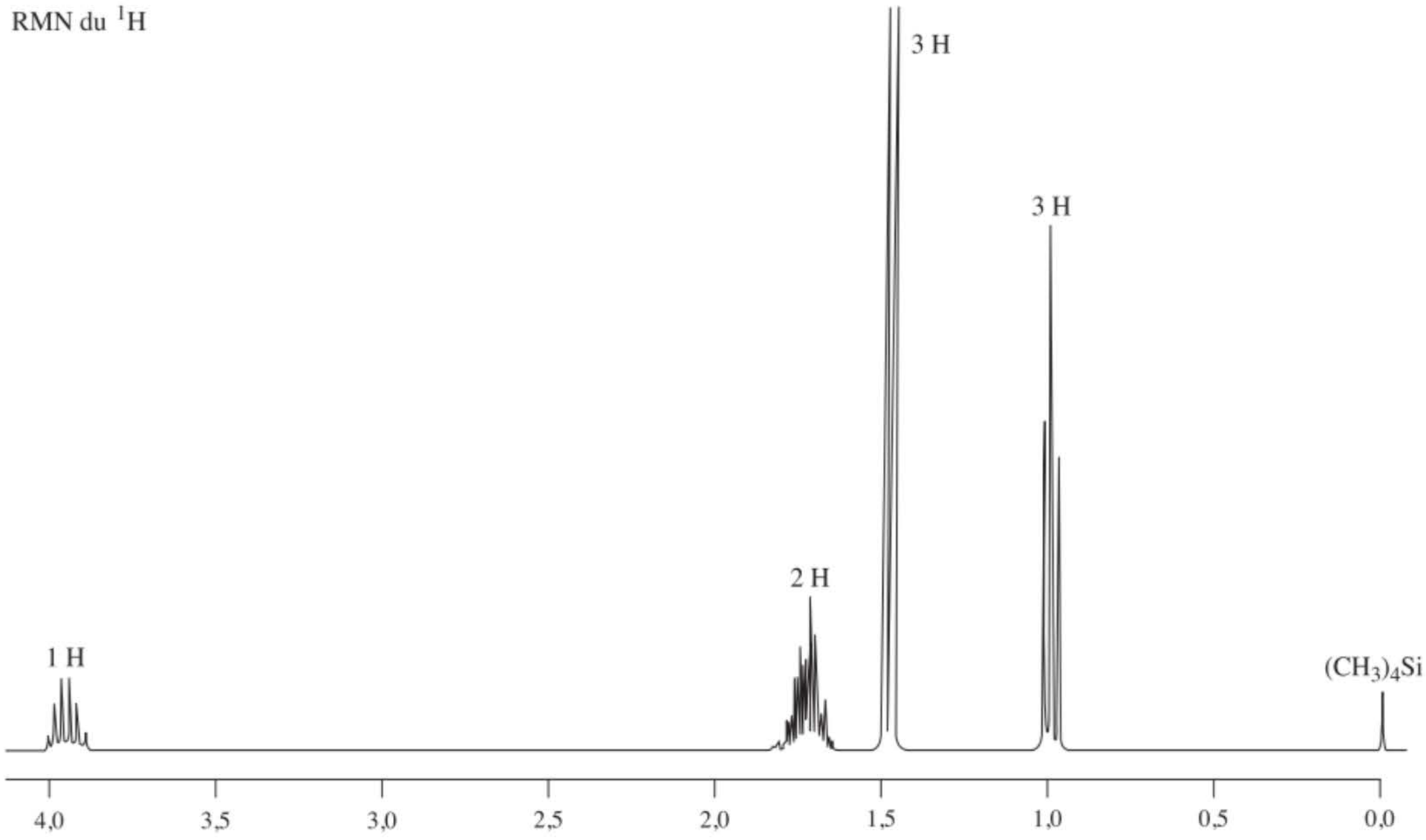
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

E

60. Le spectre de RMN du ^{1}H (E) correspond à une molécule dont la formule est C_4H_8O. Son spectre IR révèle des bandes importantes à 945, 1015, 1665, 3095 et 3360 cm^{-1}. **(a)** Déterminer la structure de cette molécule. **(b)** Attribuer à qui il sied chaque signal de RMN et IR. **(c)** Expliquer les profils de fragmentation des signaux apparaissant à δ = 1,3, 4,3 et 5,9 ppm (voir le cartouche représentant un agrandissement par un facteur de dix).

61. La réaction du composé auquel correspond le spectre E avec $SOCl_2$ produit un chloroalcane, C_4H_7Cl, dont le spectre de RMN est presque identique au spectre E, sauf que le large signal à δ = 1,5 ppm y est absent. Le spectre IR du composé E laisse entrevoir des bandes à 700 (problème 53, chapitre 11), 925, 985, 1640 et 3090 cm^{-1}. Par traitement avec H_2O sur PtO_2, on obtient C_4H_9Cl (spectre F, page suivante). Dans le spectre IR du composé F, toutes les bandes hormis celle aux alentours de 700 cm^{-1} ont disparu. Identifier ces deux molécules.

RMN du ^1H



Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

F

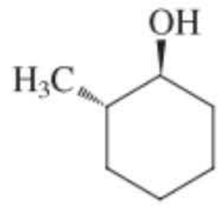
62. Les spectres de masse des deux composés décrits dans le problème 61 laissent entrevoir deux pics d'ions moléculaires, écartés de deux unités de masse, dans un rapport d'intensité d'environ 3 : 1. Expliquer.

63. Donner la structure d'un alcène qui fournirait les composés carbonylés suivants à la suite d'une ozonolyse complétée par une réduction à l'aide de $(CH_3)_2S$.

(a) CH_3CHO uniquement **(b)** CH_3CHO et CH_3CH_2CHO **(c)** $(CH_3)_2C{=}O$ et $H_2C{=}O$

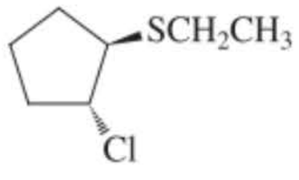
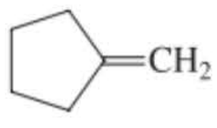
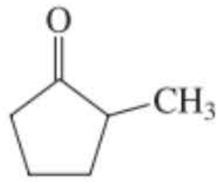
(d) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ et CH_3CHO **(e)** Cyclopentanone et CH_3CH_2CHO

64. **DÉFI** Planifier des synthèses de chacun des composés suivants, en faisant appel aux techniques de l'analyse rétrosynthétique. Des substrats de départ possibles sont indiqués entre parenthèses. Néanmoins, d'autres alcanes ou alcènes simples peuvent être choisis comme produits de départ, pour autant que l'on puisse inclure au moins une étape qui forme une liaison carbone–carbone dans chaque synthèse.

(a) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HCH_3$ (propène) **(b)** $CH_3CH_2CH_2\underset{\underset{Cl}{|}}{C}HCH_2CH_2CH_3$ (propène, à nouveau) **(c)**  (cyclohexène)

65. Montrer comment il serait possible de transformer le cyclopentane en chacune des molécules suivantes.

(a) *cis*-1,2-Dideutériocyclopentane **(b)** *trans*-1,2-Dideutériocyclopentane

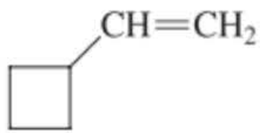
(c)  **(d)**  **(e)** 

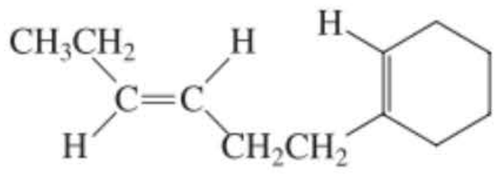
(f) 1,2-Diméthylcyclopentène **(g)** *trans*-1,2-Diméthylcyclopentane-1,2-diol

66. Donner le(s) produit(s) majoritaire(s) attendu(s) lors de chacune des réactions suivantes.

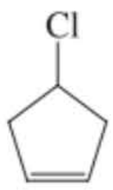
(a) $CH_3OCH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{1. } Hg(OCCH_3)_2,\ CH_3OH;\ \text{2. } NaBH_4,\ CH_3OH}$

(b) $H_2C{=}C(CH_3)CH_2OH \xrightarrow{\text{1. } CH_3COOH,\ CH_2Cl_2;\ \text{2. } H^+,\ H_2O}$

(c)  $\xrightarrow{\text{HI conc.}}$

(d)  $\xrightarrow{\text{1. } O_3 \text{ en excès, } CH_2Cl_2;\ \text{2. } (CH_3)_2S}$

(e) $H_3C(H)C{=}C(H)CH_2CH_3 \xrightarrow{BrCN}$

(f)  $\xrightarrow{\text{1. } OsO_4,\ THF;\ \text{2. } NaHSO_3}$

(g) $CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{HF en quantité catalytique}}$

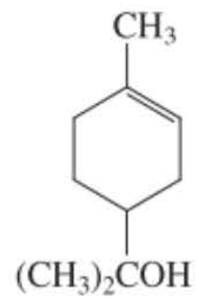
(h) $CH_2{=}CHNO_2 \xrightarrow{\text{KOH en quantité catalytique}}$

(**Suggestion :** Représenter les structures de Lewis du groupe NO_2.)

67. Le (*E*)-hept-5-én-1-ol réagit avec les réactifs suivants et fournit les produits dont les formules sont données ci-après. Déterminer les structures de ceux-ci et expliquer leur formation à l'aide de mécanismes détaillés. **(a)** HCl, $C_7H_{14}O$ (pas de Cl !) ; **(b)** Cl_2, $C_7H_{13}ClO$ (IR : 740 cm^{-1} ; pas de bandes entre 1600 et 1800 cm^{-1} ni entre 3200 et 3700 cm^{-1}).

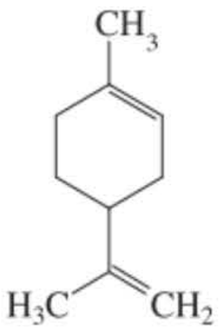
68. Lorsqu'un alcène cis est soumis, en présence d'un peu de I_2, à l'action de la chaleur ou de la lumière, il s'isomérise en partie en alcène trans. Proposer un mécanisme détaillé qui rende compte de cette observation.

69. Le traitement de l'α-terpinéol (chapitre 10, problème 60) par une solution aqueuse d'acétate mercurique suivi d'une réduction par le borohydrure de sodium aboutit principalement à un isomère du composé de départ ($C_{10}H_{18}O$) plutôt qu'au produit d'hydratation. Cet isomère est le composant principal de l'essence d'eucalyptus et est appelé, comme il convient, eucalyptol. Il est employé couramment comme aromatisant et masqueur de goût dans le cas de préparations pharmaceutiques présentant un goût repoussant, en raison de son agréable saveur parfumée. Déduire la structure de l'eucalyptol en se basant sur un mécanisme chimique plausible et sur les données suivantes de RMN du ^{13}C avec découplage du proton. (**Indication :** le spectre IR ne laisse entrevoir aucune bande entre 1600 et 1800 cm^{-1} ni entre 3200 et 3700 cm^{-1} !)



α-Terpinéol

$\xrightarrow{\text{1. } Hg(OCCH_3)_2,\ H_2O;\ \text{2. } NaBH_4,\ H_2O}$ eucalyptol, $C_{10}H_{18}O$; RMN du ^{13}C : δ = 22,8, 27,5, 28,8, 31,5, 32,9, 69,6, et 73,5 ppm



Limonène

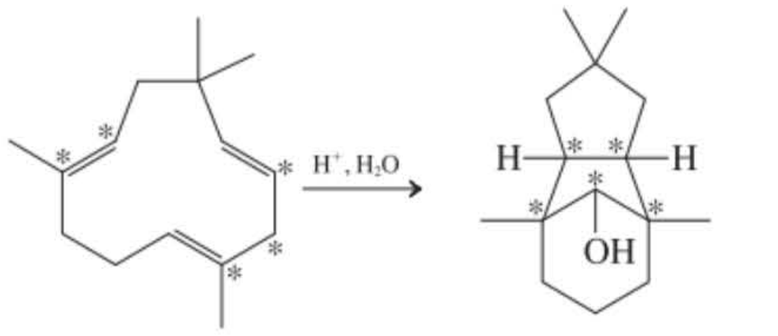
70. Tant le borane que le MCPBA réagissent avec une grande sélectivité avec des molécules telles que le limonène, qui contiennent des doubles liaisons dans des environnements très différents. Prédire les produits qui résulteront de la réaction du limonène avec **(a)** un équivalent de BH_3 dans THF, suivi d'un traitement par une solution aqueuse de H_2O_2 en milieu basique et **(b)** avec un équivalent de MCPBA dans CH_2Cl_2. Expliquer les réponses présentées.

71. L'essence de marjolaine contient une substance agréable, d'odeur citronnée, $C_{10}H_{16}$ (composé G). À la suite d'une ozonolyse, G engendre deux produits. L'un d'eux, H, répond à la formule $C_8H_{14}O_2$ et peut être synthétisé indépendamment de la manière suivante :

$H_3C(H_3C)C{=}CHCH_2Br \xrightarrow{\text{1. Mg, } (CH_3CH_2)_2O;\ \text{2. } H_2C\text{—}CHCH_3\ (\text{époxyde})} C_8H_{16}O$ (**I**) $\xrightarrow{PCC,\ CH_2Cl_2} C_8H_{14}O$ (**J**) $\xrightarrow{\text{1. } BH_3,\ THF;\ \text{2. } H_2O_2,\ NaOH;\ \text{3. PCC, } CH_2Cl_2}$ **H**

À partir de cette information, proposer des structures plausibles pour les composés G, H, I et J.

72. DÉFI L'humulène et l'alcool de l'α-caryophyllène sont des constituants terpéniques des extraits d'œillets. La première molécule se convertit en la deuxième par hydratation en catalyse acide et ce, en une seule étape. Écrire un mécanisme. (**Indication :** suivre rétrosynthétiquement les atomes de carbone marqués d'un astéristique. Le mécanisme comprend des cyclisations induites par des carbocations ainsi que des migrations d'hydrogènes et de groupes alkyle.)

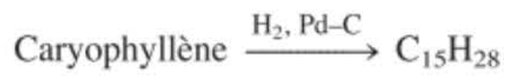


Humulène **Alcool de l'α-caryophyllène**

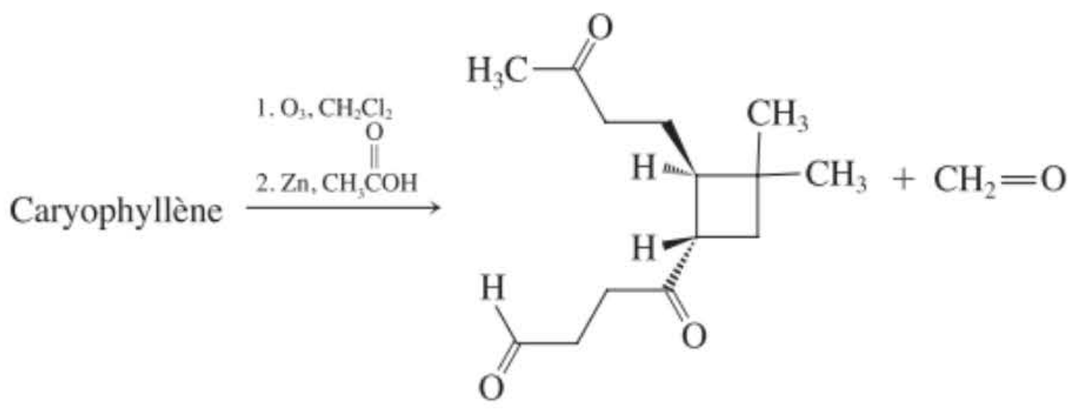
73. Prédire le(s) produit(s) de l'ozonation de l'humulène (problème 72), suivie de leur réduction par du zinc dans de l'acide acétique. Si vous ne connaissiez pas la structure de l'humulène (présentée ci-dessus), l'identité de ces produits d'ozonolyse vous permettrait-elle de déterminer sans ambiguïté la structure en question ?

74. DÉFI Le caryophyllène ($C_{15}H_{24}$) est un sesquiterpène insolite qui nous est familier parce qu'il est le responsable principal de l'odeur des clous de girofle. Déterminer sa structure à partir des renseignements ci-dessous. [**Attention :** cette structure est tout à fait différente de celle de l'alcool de l'α-caryophyllène (cf. problème 72).]

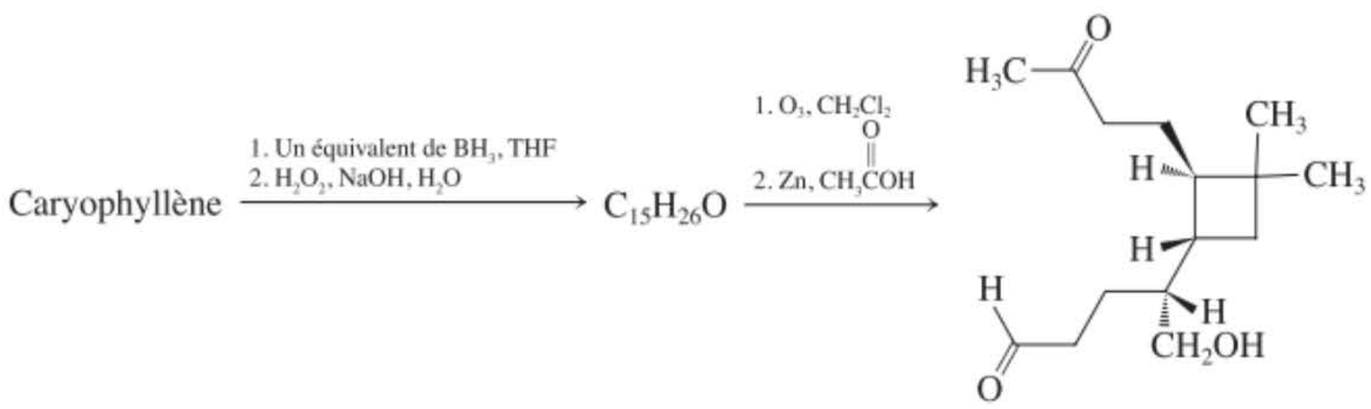
Réaction 1



Réaction 2



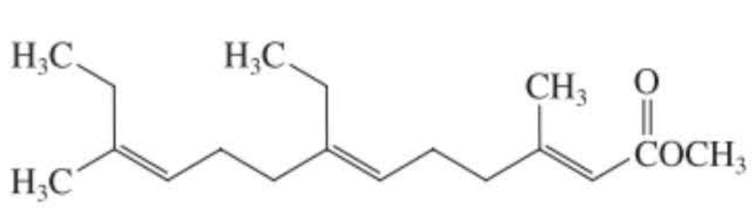
Réaction 3



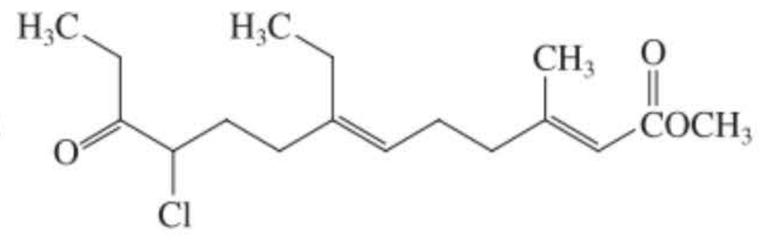
Un isomère, l'isocaryophyllène, donne les mêmes produits que le caryophyllène lors de l'hydrogénation et de l'ozonolyse. L'hydroboration-oxydation de l'isocaryophyllène aboutit à un produit ($C_{15}H_{26}O$) isomère de celui qui est présenté dans la réaction 3 ; néanmoins, l'ozonolyse transforme ce composé ($C_{15}H_{26}O$) en les mêmes produits finals présentés. En quoi diffèrent le caryophyllène et son isomère ?

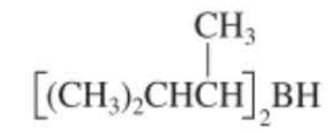
75. L'hormone juvénile (HJ, encadré 12.1) a, comme telle, été synthétisée de diverses manières. Deux molécules ayant servi de point de départ pour sa synthèse sont présentées ci-dessous. Proposer des achèvements aboutissant à la synthèse de l'hormone juvénile, en partant de chacun de ces substrats. La synthèse en (a) doit être stéréospécifique. Toujours en (a), il faut remarquer que la double liaison entre C-10 et C-11 est la plus réactionnelle vis-à-vis des réactifs électrophiles.

(a)

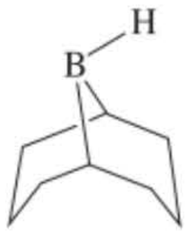


(b)





Bis(1,2-diméthylpropyl) borane (Disiamylborane)

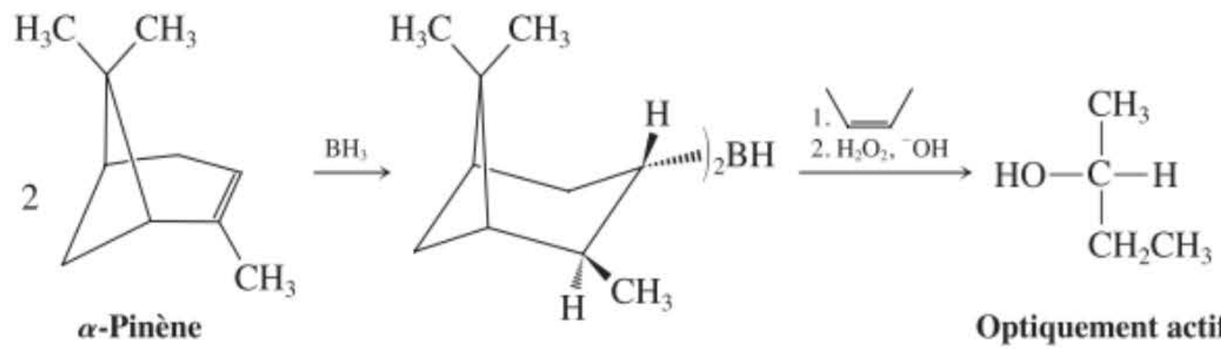


9-BBN

Problème pour équipes

76. La sélectivité de l'hydroboration augmente au prorata du caractère volumineux du borane mis en réaction.

(a) Par exemple, le pent-1-ène se laisse sélectivement hydroborer en présence de *cis*- et de *trans*-pent-2-ène lorsqu'il est traité par du bis (1,2-diméthylpropyl)borane (disiamylborane) ou par du 9-borabicyclo [3.3.1] nonane, 9-BBN. Partagez-vous le travail de formulation de la structure de l'alcène de départ requis pour préparer ces deux réactifs volumineux incluant du bore. Réalisez des modèles pour visualiser les caractéristiques de ces réactifs qui font qu'ils présentent une action sélective.
(b) Lors d'un essai énantiosélectif de préparation d'alcools secondaires, deux équivalents d'un énantiomère de l'α-pinène sont traités par BH_3. Le réactif boré qui en résulte est traité par du *cis*-but-2-ène puis par du peroxyde d'hydrogène en milieu basique, ce qui fournit du butan-2-ol optiquement actif.



α-Pinène **Optiquement actif**

À l'aide de vos diverses boîtes de modèles, réalisez un modèle moléculaire de l'α-pinène et du réactif boré qui en résulte. Discutez des paramètres qui conditionnent l'énantiosélectivité de cette réaction d'hydroboration-oxydation. Outre le butan-2-ol, quels produits résulteront de l'étape d'oxydation ?

Problèmes préprofessionnels

77. Un composé chiral, C_5H_8, fournit, à la suite d'une simple hydrogénation catalytique, un composé achiral, C_5H_{10}. Quel est le meilleur nom qui conviendrait pour ce composé chiral ? **(a)** 1-Méthylcyclobutène ; **(b)** 3-méthylcyclobutène ; **(c)** 1,2-diméthylcyclopropène ; **(d)** cyclopentène.

78. Un chimiste a fait réagir 300 g de but-1-ène avec du Br_2 en excès (dans CCl_4) à 25°C. Il a isolé 418 g de 1,2-dibromobutane. Quel est le rendement en % ? (Masses atomiques : C = 12,0 ; H = 1,00 ; Br = 80,0.)

(a) 26 ; **(b)** 36 ; **(c)** 46 ; **(d)** 56 ; **(e)** 66.

79. Le *trans*-hex-3-ène et le *cis*-hex-3-ène diffèrent d'une des manières suivantes. Laquelle ? **(a)** Produits d'hydrogénation ; **(b)** produits d'ozonolyse ; **(c)** produits de l'addition de Br_2 dans CCl_4 ; **(d)** produits d'hydroboration-oxydation ; **(e)** produits de combustion.

80. Quel intermédiaire réactionnel est censé être impliqué dans la réaction suivante ?

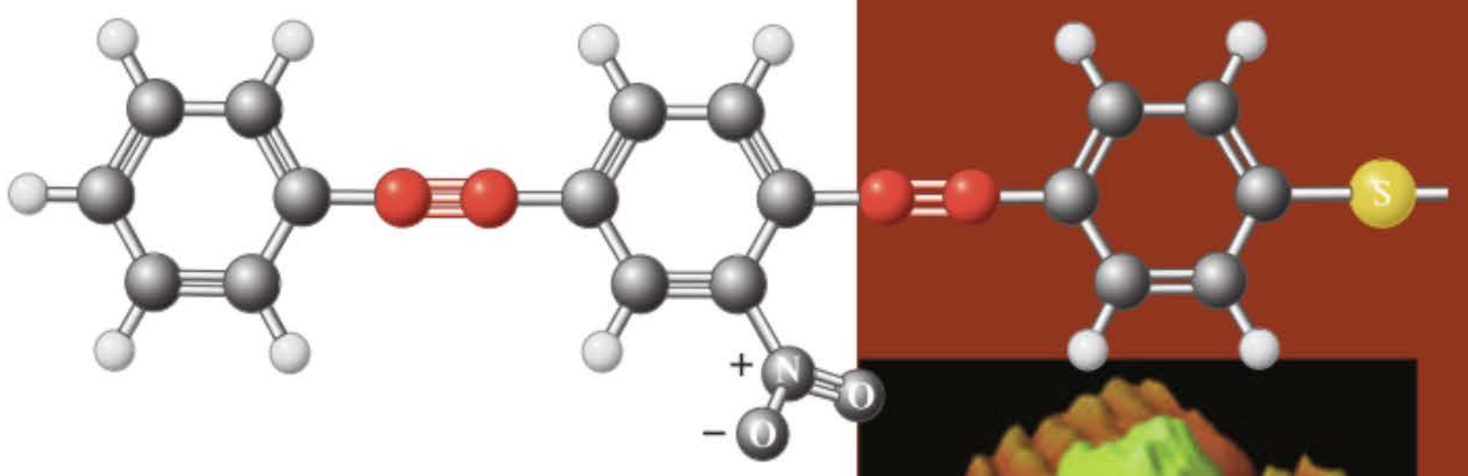
$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow{HBr,\ ROOR} RCH_2CH_2Br$$

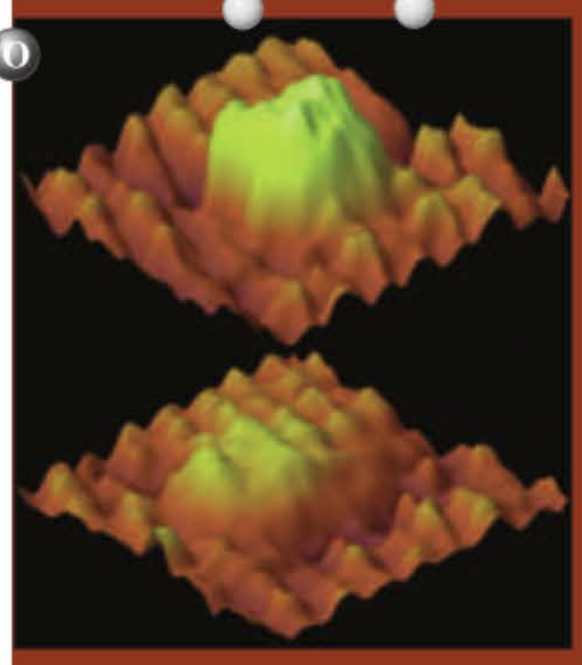
(a) Un radical ; **(b)** un carbocation ; **(c)** un oxacyclopropane ; **(d)** un ion bromonium.

81. Lorsque le pent-1-ène est traité par de l'acétate mercurique, puis par du borohydrure de sodium, quel composé parmi les suivants constituera-t-il le produit final ? **(a)** Pent-1-yne ; **(b)** pentane ; **(c)** pentan-1-ol ; **(d)** pentan-2-ol.

Les alcynes

La liaison triple carbone-carbone





La microscopie à balayage par effet tunnel (STM, *Scanning tunneling microscopy*), est une méthode indirecte qui permet de visualiser des atomes et des molécules fixés sur une surface solide. Le dialcyne dont la structure est présentée ci-dessus émet dans l'image STM du haut une lueur brillante parce qu'il se trouve dans une conformation qui le rend conducteur du courant électrique. Par contre, dans l'image du bas, une modification conformationnelle a « éteint » sa conductivité, de sorte que la molécule s'est « assombrie ». De telles molécules constituent des prototypes en tant qu'« interrupteurs moléculaires ». Ces substances sont sur le point de révolutionner le secteur des composants électroniques des ordinateurs.

On ne sera pas surpris de savoir que les alcynes, à savoir les composés pourvus de liaison(s) triple(s) carbone-carbone, sont caractérisés par des propriétés similaires à celles des alcènes, leurs homologues à liaison(s) double(s). Nous allons voir dans ce chapitre que, au même titre que les alcènes, les alcynes sont très souvent utilement employés dans divers appareillages modernes. Ainsi par exemple, le polymère qui dérive du composé parent qu'est l'éthyne (HC≡CH), peut être confectionné sous forme de feuillets conducteurs de l'électricité, lesquels interviennent dans certaines piles légères. L'éthyne est également une substance dont le contenu énergétique est assez élevé, ce qui est mis à profit dans les chalumeaux oxyacétyléniques. Divers alcynes, tant naturels que synthétiques, sont utilisés en pharmacie pour leur activité antibactérienne, antiparasitaire, voire antifongique.

$$-C\equiv C-$$

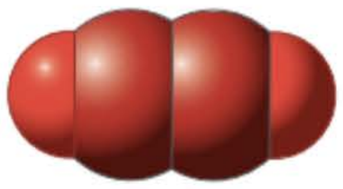
Une liaison triple dans un alcyne

Étant donné que le groupe fonctionnel –C≡C– contient deux liaisons π (qui sont perpendiculaires entre elles ; cf. figure 1.21), sa réactivité ressemble fort à celle de la liaison double. Ainsi, par exemple, tout comme les alcènes, les alcynes sont riches en électrons et sensibles à l'attaque par les électrophiles. Une bonne part des alcènes qui servent de monomères pour la production de textiles synthétiques, d'élastiques et de plastiques sont préparés grâce à des réactions d'addition électrophile sur l'éthyne et autres alcynes. Les alcynes peuvent être préparés par des réactions d'élimination similaires à celles qui sont employées pour générer des alcènes et, de même, ils sont plus stables lorsque la liaison multiple est interne plutôt que terminale. Une autre caractéristique intéressante est que les hydrogènes alcynyliques sont beaucoup plus acides que leurs pendants alcényliques ou alkyle, de sorte qu'ils peuvent être aisément déprotonnés par des bases fortes. Les anions alcynyliques qui en résultent sont des réactifs nucléophiles de grand intérêt en synthèse.

On commencera par décrire les règles de nomenclature des alcynes, puis on en examinera leurs caractéristiques structurales. Les paragraphes suivants auront pour objet la description des paramètres spectroscopiques, des méthodes de synthèse des alcynes et des propriétés chimiques des membres de cette classe de composés. On terminera en examinant les applications industrielles des alcynes ainsi que leurs caractéristiques physiologiques.

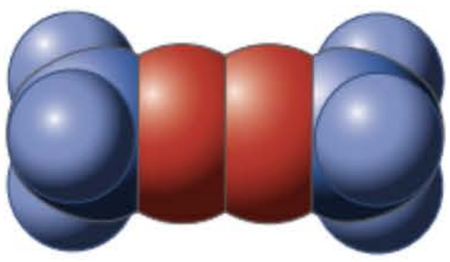
Noms courants d'alcynes

$HC{\equiv}CH$



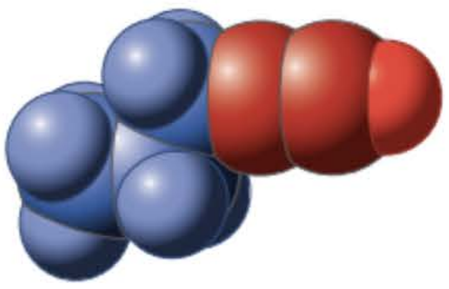
Acétylène

$CH_3C{\equiv}CCH_3$



Diméthylacétylène

$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$

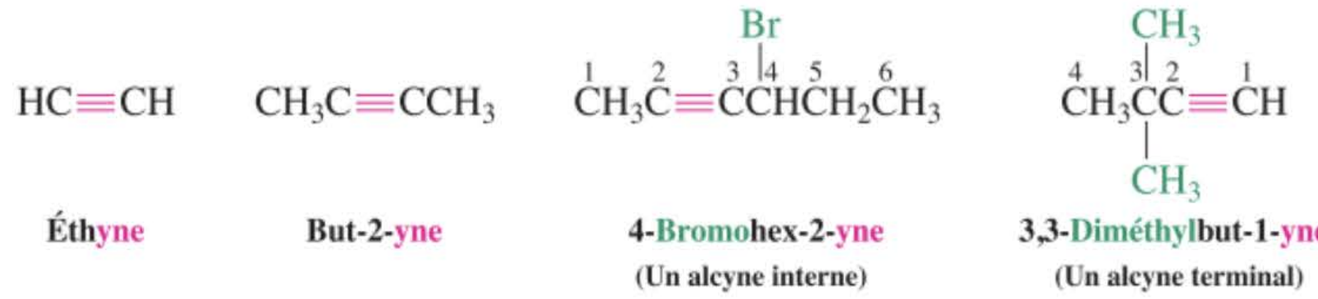


Propylacétylène

13-1 La nomenclature des alcynes

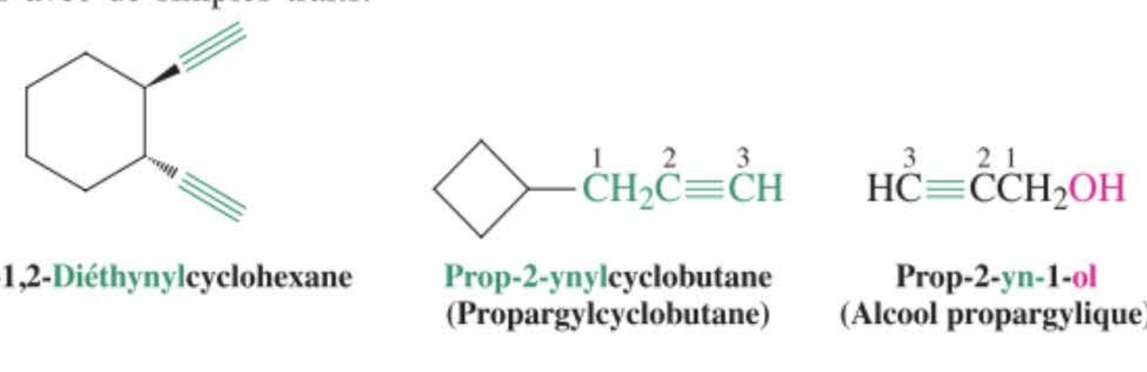
Le groupe fonctionnel caractéristique des **alcynes** est une liaison triple carbone–carbone. La formule générale des alcynes est C_nH_{2n-2}, la même que celle des cycloalcènes. Des noms courants sont encore employés pour de nombreux alcynes. Ils comprennent le mot *acétylène,* qui est le nom courant du plus petit alcyne, C_2H_2. Les autres alcynes sont ainsi traités comme ses dérivés, par exemple les alkylacétylènes.

Les règles IUPAC de nomenclature des alcènes (paragraphe 11.1) s'appliquent également aux alcynes, étant entendu que le suffixe *-ène* est remplacé par **-yne.** La position de la triple liaison dans la chaîne principale est indiquée par un nombre.

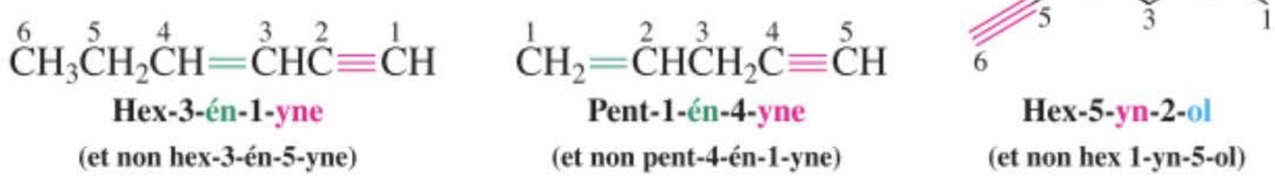


Les alcynes dont la structure générale est RC≡CH sont **terminaux,** tandis que ceux qui répondent à la structure RC≡CR′ sont **internes.**

Les substituants comportant une liaison triple sont appelés des groupes **alcynyle.** Ainsi, le substituant dont la structure est –C≡CH est appelé **éthynyle**; son homologue $-CH_2C{\equiv}CH$ est le **prop-2-ynyle** (propargyle). De même que les alcanes et les alcènes, les alcynes peuvent être représentés par des formules avec de simples traits.



Dans la nomenclature IUPAC, un hydrocarbure contenant à la fois une double et une triple liaison est appelé un **alcényne.** La chaîne est numérotée à partir de l'extrémité la plus proche de l'un ou l'autre de ces deux groupes fonctionnels. Lorsque la liaison double et la liaison triple sont à des distances égales au niveau des extrémités, on attribue à la liaison *double* le plus petit indice localisateur. Les alcynes contenant une fonction hydroxyle sont appelés des **alcynols.** Il est à noter que la dernière lettre *e* de -ène dans -ényne et de -yne dans -ynol est élidée. Lorsqu'une telle chaîne est numérotée, le groupe OH est prioritaire tant par rapport à la double qu'à la triple liaison.

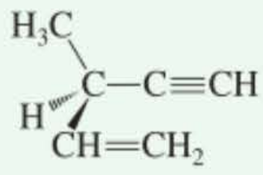


Exercice 13-1

Donner les noms IUPAC de

(a) tous les alcynes répondant à la formule C_6H_{10};

(b)



(c) tous les butynols. Ne pas oublier d'inclure et de désigner les stéréo-isomères.

13-2 Propriétés et liaisons au sein des alcynes

La nature de la liaison triple aide à expliquer les propriétés physiques et chimiques des alcynes. En termes d'orbitales moléculaires, nous allons voir que les carbones sont hybridés en *sp* et que les quatre orbitales *p* contenant un seul électron forment deux liaisons π perpendiculaires entre elles.

Les alcynes sont relativement peu polaires

Les alcynes sont caractérisés par des points d'ébullition très semblables à ceux des alcènes et des alcanes correspondants. L'éthyne a un comportement insolite en ce sens que cette molécule n'a pas de point d'ébullition sous la pression atmosphérique ; en fait, elle sublime à –84°C. Le propyne (p.éb. –23,2°C) et le but-1-yne (p.éb. 8,1°C) sont des gaz, tandis que le but-2-yne est tout juste liquide (p.éb. 27°C) à la température ambiante. Les alcynes de taille moyenne sont des liquides que l'on peut distiller. Il faut être prudent lorsqu'on manipule des alcynes : ils polymérisent très facilement, souvent de manière violente. L'éthyne explose sous pression mais peut être transporté sous forme pressurisée dans des bonbonnes à gaz qui contiennent de la propanone (acétone) ainsi qu'une matière de remplissage de nature poreuse (ponce).

Énergies de dissociation des liaisons C–C

$HC{\equiv}CH$

$DH^\circ = 958$ kJ mol^{-1}

$H_2C{=}CH_2$

$DH^\circ = 724$ kJ mol^{-1}

$H_3C{-}CH_3$

$DH^\circ = 377$ kJ mol^{-1}

L'éthyne est une molécule linéaire avec des liaisons courtes et solides

Dans l'éthyne, les deux carbones sont hybridés en *sp* (figure 13.1A). Une des orbitales hybrides de chaque carbone se recouvre avec de l'hydrogène tandis qu'une liaison σ entre les deux atomes de carbone se forme à la suite du recouvrement mutuel des deux hybrides *sp* restants. Les deux orbitales *p* sur chaque carbone, qui sont perpendiculaires entre elles, contiennent chacune un électron. Ces deux ensembles se recouvrent de manière à former deux liaisons π perpendiculaires (figure 13.1B). Étant donné que ces liaisons π sont diffuses, la distribution des électrons dans une liaison triple ressemble à un nuage en forme de manchon cylindrique (figure 13.1C). Il résulte de cette hybridation et des deux interactions π que la force d'une liaison triple est élevée, de l'ordre de 958 kJ mol^{-1}, ce qui dépasse de loin la force des liaisons carbone-carbone doubles ou simples (voir dans la marge). Toutefois, comme c'était le cas chez les alcènes, les liaisons π des alcynes sont beaucoup plus faibles que la composante σ de la liaison triple, et ceci est une caractéristique qui conditionne grandement la réactivité chimique de ces composés. L'énergie de dissociation de la liaison C–H des alcynes terminaux est également assez importante : 548 kJ mol^{-1}.

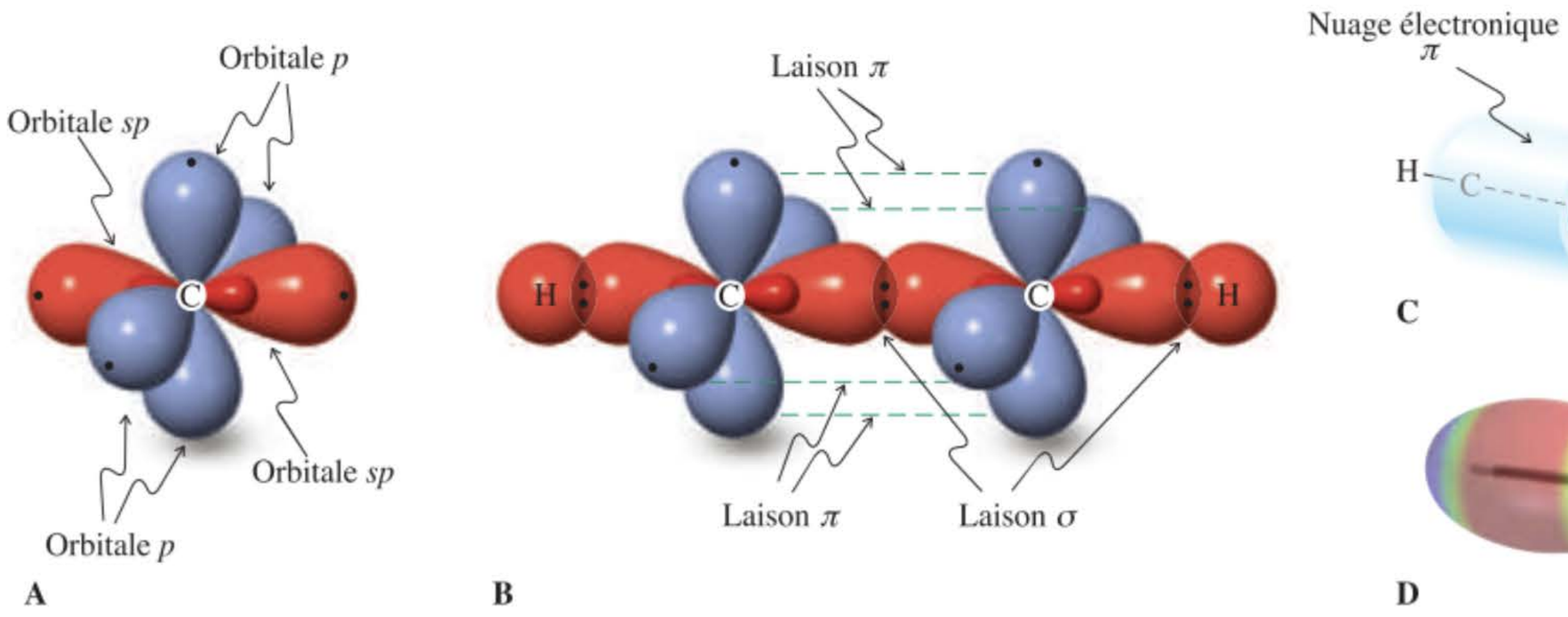


Figure 13-1 (A) Représentation, en termes d'orbitales moléculaires, d'un carbone hybridé en *sp*, montrant les deux orbitales *p* qui sont perpendiculaires. (B) La liaison triple dans l'éthyne : les orbitales de deux fragments CH hybridés en *sp* se recouvrent de manière à créer une liaison σ et deux liaisons π. (C) Les deux liaisons π forment un nuage électronique cylindrique se présentant comme un manchon autour de l'axe moléculaire de l'éthyne. (D) Le profil de potentiel électrostatique laisse entrevoir l'anneau de forte densité électronique (en rouge) qui entoure la partie centrale de l'axe moléculaire.

Étant donné que, dans l'éthyne, les deux atomes de carbone sont hybridés en *sp*, la structure de cette molécule est linéaire (figure 13.2). La longueur de la liaison carbone–carbone vaut 1,20 Å, ce qui est plus court que celle d'une double liaison (1,33 Å, figure 11.1). La liaison carbone–hydrogène est également courte à cause du degré de caractère *s* relativement important dans les hybrides *sp* mis en œuvre pour s'attacher à l'hydrogène. Les électrons dans ces orbitales (de même que dans les liaisons qu'elles forment en réalisant des recouvrements avec d'autres orbitales) résident relativement près du noyau et produisent des liaisons plus courtes (et plus fortes).

1,203 Å

$H{-}C{\equiv}C{-}H$

1,061 Å 180°

Une molécule en ligne

Figure 13-2 La structure moléculaire de l'éthyne.

Les alcynes sont des composés à haut contenu énergétique

La triple liaison des alcynes est caractérisée par une concentration de quatre électrons π dans un volume d'espace relativement restreint. La répulsion qui existe entre ces électrons a pour conséquence de rendre les deux liaisons π assez fragiles et de conférer aux alcynes un contenu énergétique important. À cause de cette propriété, les alcynes réagissent en de nombreuses occasions en libérant une quantité considérable d'énergie. Outre le fait qu'il est susceptible de se décomposer de manière explosive, l'éthyne est caractérisé par une chaleur de combustion égale à 1300 kJ mol^{-1}. Comme le montre



La combustion de l'éthyne (acétylène) permet d'atteindre les hautes températures nécessaires pour réaliser les soudures.

l'équation de la combustion de l'éthyne, cette énergie est distribuée entre seulement trois molécules de produits, une d'eau et deux de CO_2, ce qui porte celles-ci à de très hautes températures (>2500°C), permettant ainsi de réaliser des soudures avec des chalumeaux oxyacétyléniques.

Combustion de l'éthyne

$$HC{\equiv}CH + 2{,}5\ O_2 \longrightarrow 2\ CO_2 + H_2O \qquad \Delta H° = -1300\ \text{kJ mol}^{-1}$$

Comme cela a été dit lors de l'étude de la stabilité des alcènes (paragraphe 11.5), les chaleurs d'hydrogénation permettent également de mesurer facilement les stabilités relatives de divers alcynes isomères. En présence des catalyseurs habituels (platine ou palladium sur charbon actif), les deux isomères du butyne additionnent deux équivalents molaires d'hydrogène, ce qui aboutit à la formation de butane. Tout comme c'était le cas pour les alcènes, l'hydrogénation de l'alcyne interne libère moins d'énergie, ce qui signifie que le but-2-yne est plus stable que le but-1-yne. C'est l'hyperconjugaison qui explique la plus grande stabilité de l'alcyne interne par rapport à l'alcyne terminal.

$$CH_3CH_2C{\equiv}CH + 2\ H_2 \xrightarrow{\text{Catalyseur}} CH_3CH_2CH_2CH_3 \qquad \Delta H° = -292{,}2\ \text{kJ mol}^{-1}$$

$$CH_3C{\equiv}CCH_3 + 2\ H_2 \xrightarrow{\text{Catalyseur}} CH_3CH_2CH_2CH_3 \qquad \Delta H° = -272{,}1\ \text{kJ mol}^{-1}$$

Exercice 13-2

Les chaleurs d'hydrogénation des butynes sont-elles compatibles avec le fait que les alcynes sont des composés à haut contenu énergétique ? Expliquer. (**Indication :** comparer ces valeurs aux chaleurs d'hydrogénation des doubles liaisons des alcènes.)

Les alcynes terminaux sont remarquablement acides

Dans le paragraphe 2.2, nous avons vu que la force d'un acide H–A augmente au prorata de l'électronégativité, c'est-à-dire du pouvoir électroattracteur de l'atome A. L'électronégativité d'un atome est-elle toujours la même, quel que soit l'environnement structural ? La réponse est non : l'électronégativité varie selon l'hybridation. Les électrons dans des orbitales *s* sont plus fortement attirés par un noyau atomique que ne le sont des électrons appartenant à des orbitales *p*. Par conséquent, un atome présentant des orbitales hybrides avec une bonne part de caractère *s* (par ex. *sp*, avec 50 % de caractère *s* et 50 % de caractère *p*) sera légèrement plus électronégatif que le même atome avec des orbitales hybrides moins riches en *s* (sp^3, 25 % de caractère *s* et 75 % de caractère *p*). Cet effet est bien visible dans les profils de potentiels électrostatiques de l'éthane, de l'éthène et de l'éthyne (voir ci-dessous). La polarisation de plus en plus positive des atomes d'hydrogène se traduit par des colorations de plus en plus bleues, tandis que, dans cette série, les atomes de carbone sont de plus en plus riches en densité électronique (rouge). Le caractère *s* relativement important des orbitales hybrides du carbone des alcynes terminaux rend ceux-ci plus acides que les alcanes et les alcènes. Le pK_a de l'éthyne, par exemple, vaut 25, ce qui est remarquablement bas en comparaison avec celui de l'éthène et de l'éthane.

Stabilités relatives des alcynes

$RC{\equiv}CH < RC{\equiv}CR'$

Plus stable

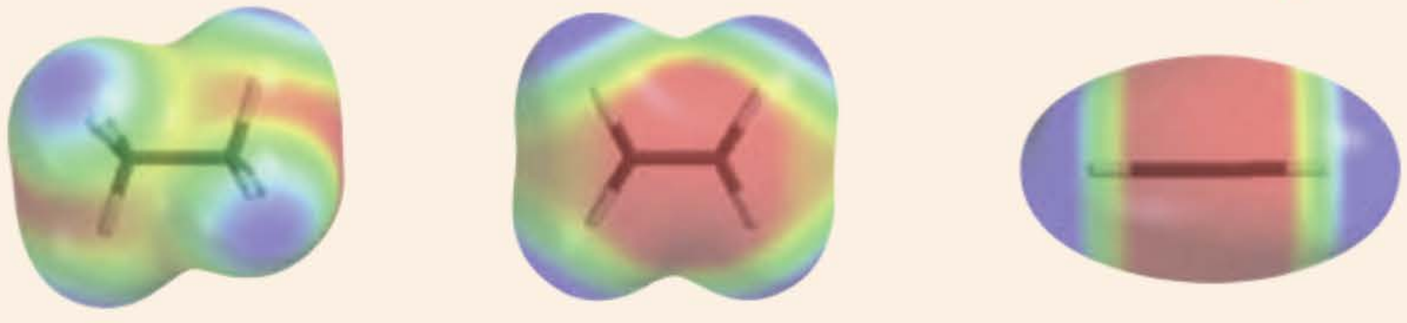
Schéma général de la déprotonation des alc-1-ynes

$$RC{\equiv}C{-}H + :\bar{B} \longrightarrow RC{\equiv}C:^- + HB$$

Acidités relatives des alcanes, des alcènes et des alcynes

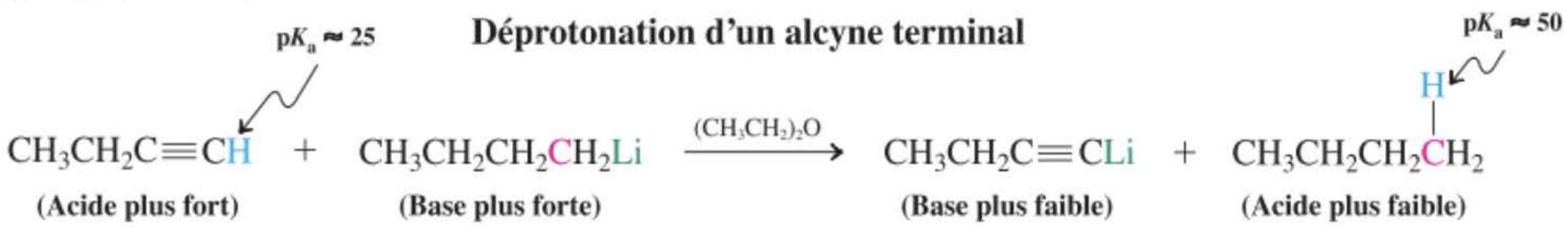
	$H_3C{-}CH_3$	<	$H_2C{=}CH_2$	<	$HC{\equiv}CH$
Hybridation :	sp^3		sp^2		sp
pK_a :	**50**		**44**		**25**

Acidité croissante



Une telle propriété s'avère utile, parce qu'il est possible d'employer des bases fortes telles que l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide, les alkyllithiens et les réactifs de Grignard, pour déprotonner les alcynes terminaux en leurs **anions alcynyle** correspondants. Ces espèces réagissent en tant que bases et en tant que nucléophiles, comme le font les autres carbanions (paragraphe 13.5).

Déprotonation d'un alcyne terminal



Exercice 13-3

Mise en pratique des concepts : la déprotonation des alcynes

Quelle est la constante d'équilibre $K_{éq}$, relative à la réaction acide-base présentée ci-dessus ? Cette valeur explique-t-elle pourquoi ladite réaction est écrite avec seulement une flèche dirigée vers la droite, impliquant ainsi qu'elle est « irréversible » ?

Stratégie

Rappelez-vous la relation qui existe entre les valeurs des pK_a et les constantes de dissociation des acides. Mettez à profit cette information pour déterminer la valeur de $K_{éq}$.

Solution

• Le pK_a est le logarithme négatif de la constante de dissociation de l'acide. La dissociation de l'alcyne est dès lors caractérisée par un $K_a \approx 10^{-25}$, ce qui est très défavorable, du moins en comparaison avec les acides plus familiers. D'autre part, le butyllithium est la base conjuguée du butane dont le $K_a \approx 10^{-50}$. En tant qu'acide, le butane est plus faible, à raison de 25 ordres de grandeur, que l'alcyne terminal. Bref, le butyllithium est une base beaucoup plus forte en comparaison avec l'anion alcynyle.

• Le $K_{éq}$ de la réaction s'obtient en divisant le K_a de l'acide de gauche par le K_a de l'acide de droite : $10^{-25}/10^{-50} = 10^{25}$. La réaction est donc *très* favorable dans la direction gauche-droite, à tel point qu'on peut la considérer comme étant pratiquement irréversible. (**Attention :** se baser sur le bon sens pour éviter des erreurs fatales lors de la résolution des problèmes acide-base, comme se tromper quant au sens dans lequel l'équilibre est déplacé. **Indication** : lors d'une réaction acide-base, le sens le plus favorable est celui qui transforme la paire acide le plus fort/base la plus forte vers la paire acide le plus faible/base la plus faible.)

Exercice 13-4

Essayez par vous-même

Il a été question précédemment de bases fortes autres que celles dont on vient de parler ci-dessus à propos de la déprotonation des alcynes. Le *tert*-butoxyde de potassium et le diisopropylamidure de lithium (LDA) en sont deux exemples. L'un ou l'autre de ces composés (ou les deux) est-il adéquat pour obtenir un anion éthynyle à partir de l'éthyne ? Justifier votre réponse en termes de valeurs de pK_a.

En résumé, le mode d'hybridation caractéristique sous-jacent à l'existence d'une liaison triple dans un alcyne régit ses caractéristiques physiques et électroniques. Il est responsable de la force des liaisons, de la structure linéaire des alcynes et de l'acidité relativement exaltée des hydrogènes alcynyliques. En outre, les alcynes sont des composés très énergétiques. Les isomères internes sont plus stables que leurs pendants terminaux, comme le montrent les chaleurs relatives d'hydrogénation.

13-3 Spectroscopie des alcynes

Les hydrogènes (de même que les carbones) alcényliques sont déblindés et donnent lieu à des signaux de RMN à des champs relativement bas en comparaison avec ceux des alcanes saturés (paragraphe 11.4). Par contre, les hydrogènes alcynyliques accusent des déplacements chimiques, à des champs relativement élevés, beaucoup plus proches de ceux relatifs aux alcanes. De même, les carbones hybridés en *sp* absorbent dans une fourchette se situant entre celles relatives aux alcènes et aux alcanes. Par ailleurs, les alcynes – surtout s'ils sont terminaux – sont très facilement identifiés par spectroscopie infrarouge. Enfin, la spectrométrie de masse représente un outil fort efficace pour identifier et élucider la structure des alcynes.

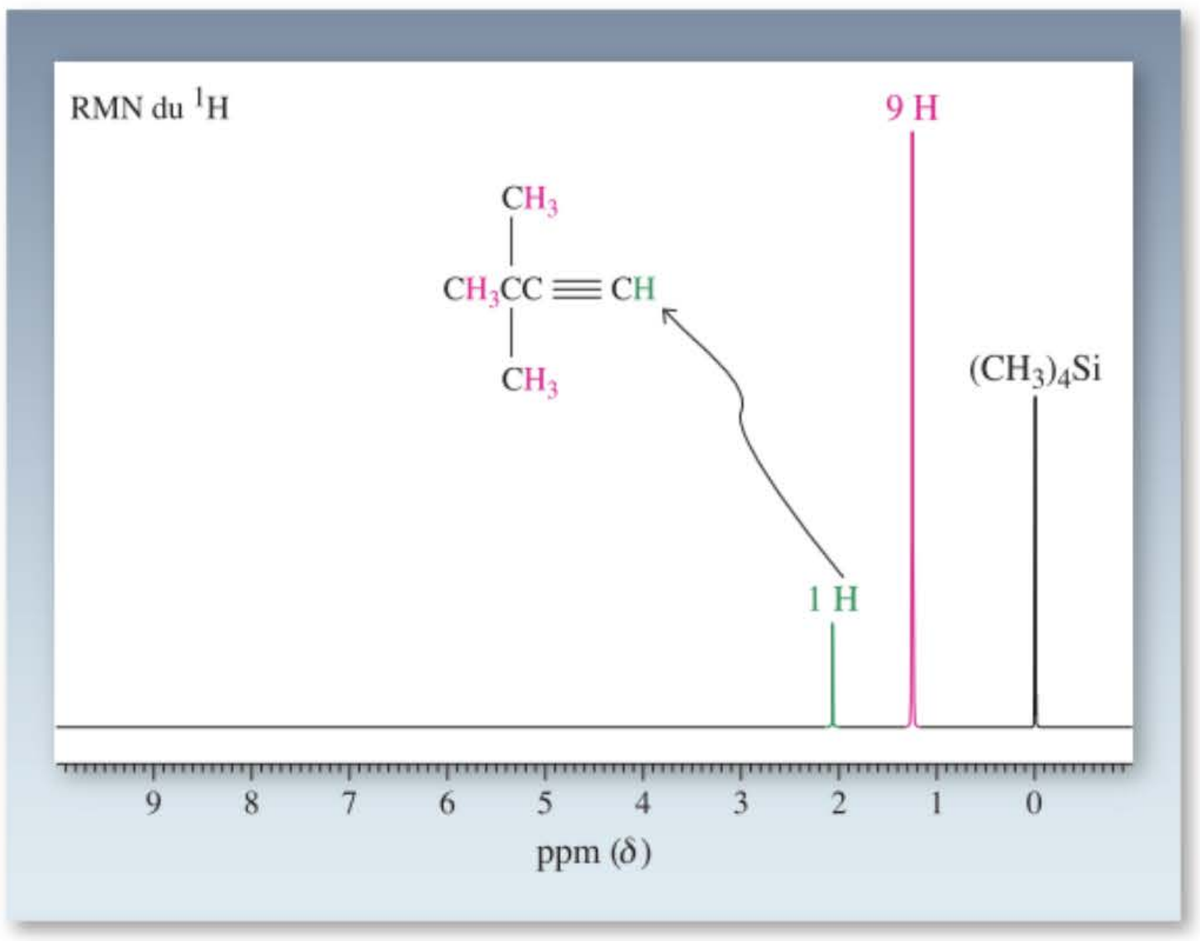


Figure 13-3 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du 3,3-diméthylbut-1-yne, montrant la position à un champ plus élevé (δ = 2,06 ppm) du signal dû à l'hydrogène alcynylique.

Les absorptions en RMN des hydrogènes alcynyliques présentent un blindage caractéristique

Au contraire des hydrogènes alcényliques, qui sont déblindés et se traduisent par des absorptions en RMN du ^{1}H à δ = 4,6-5,7 ppm, les protons liés à des atomes de carbone hybridés en *sp* se situent à des valeurs de δ comprises entre 1,7 et 3,1 ppm (cf. tableau 10.2). Ainsi, par exemple, dans le spectre de RMN du 3,3-diméthylbut-1-yne, l'hydrogène alcynylique absorbe à δ = 2,06 ppm (figure 13.3).

Pourquoi l'hydrogène d'un alcyne terminal est-il aussi blindé ? Au même titre que les électrons π d'un alcène, ceux qui appartiennent à une liaison triple entament un mouvement circulaire lorsque ledit alcyne est soumis à un champ magnétique extérieur (figure 13.4). Par contre, la distribution cylindrique de ces électrons (figure 13.1C) fait que la principale direction de ce mouvement est perpendiculaire à celui des

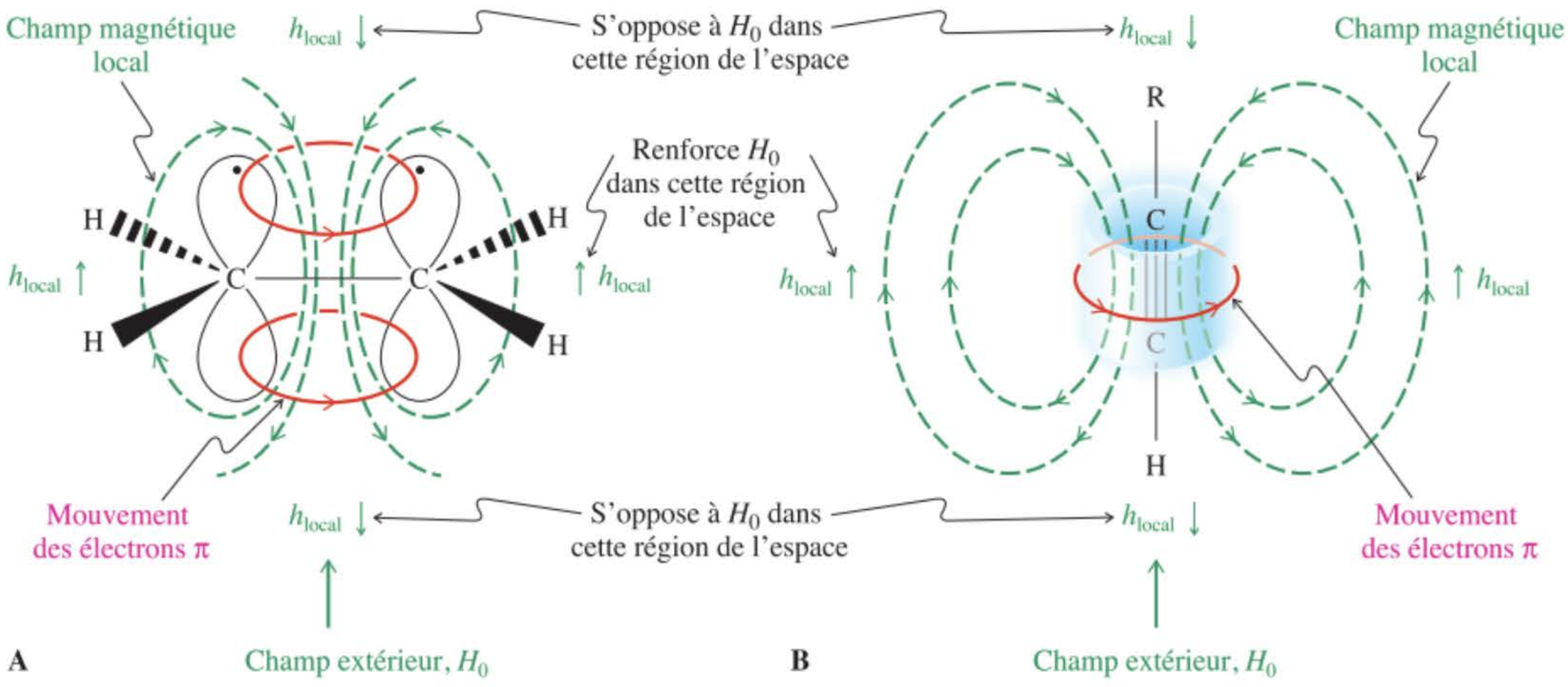


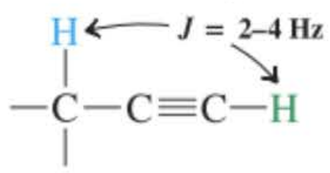
Figure 13-4 Le courant électronique en présence d'un champ magnétique extérieur engendre des champs magnétiques locaux qui provoquent les déplacements chimiques caractéristiques des hydrogènes alcényliques et alcynyliques. (A) Les hydrogènes alcényliques sont situés dans une région de l'espace où h_{local} renforce H_0. De ce fait, le champ à appliquer pour provoquer la résonance doit être moins intense, de sorte que ces protons sont relativement déblindés. (B) Le courant électronique dans un alcyne engendre un champ local qui s'oppose à H_0 dans la région de l'espace occupée par l'hydrogène alcynylique. Il est, de ce fait, nécessaire d'appliquer un champ plus intense pour permettre à ce noyau de résonner, à cause de cet effet de blindage.

alcènes et que le champ magnétique local engendré *s'oppose* à H_0 dans le voisinage de l'hydrogène alcynylique. Il en résulte un intense effet de *blindage* qui compense la tendance déblindante du carbone hybridé en *sp*, lequel est électroattracteur. Voilà pourquoi on observe un déplacement chimique à un champ relativement élevé.

La liaison triple transmet le couplage spin-spin

Le groupe fonctionnel alcyne transmet si bien le couplage que l'hydrogène terminal est scindé par les autres hydrogènes via la triple liaison, même s'ils sont séparés de lui par trois carbones. Ceci constitue un autre exemple de couplage à longue portée. Les constantes de couplage sont petites et varient de 2 à 4 Hz environ. La figure 13.5 montre le spectre de RMN du pent-1-yne. L'hydrogène alcynylique absorbe à δ = 1,94 ppm et se présente sous la forme d'un triplet (J = 2,5 Hz) en raison du couplage avec les deux hydrogènes équivalents en C3, qui, pour leur part, se présentent à δ = 2,16 ppm. Ces derniers, à leur tour, donnent lieu à un doublet de triplets, reflétant ainsi leur couplage avec les deux hydrogènes en C4 (J = 6 Hz) ainsi qu'avec celui en C1 (J = 2,5 Hz).

Couplage à longue distance chez les alcynes



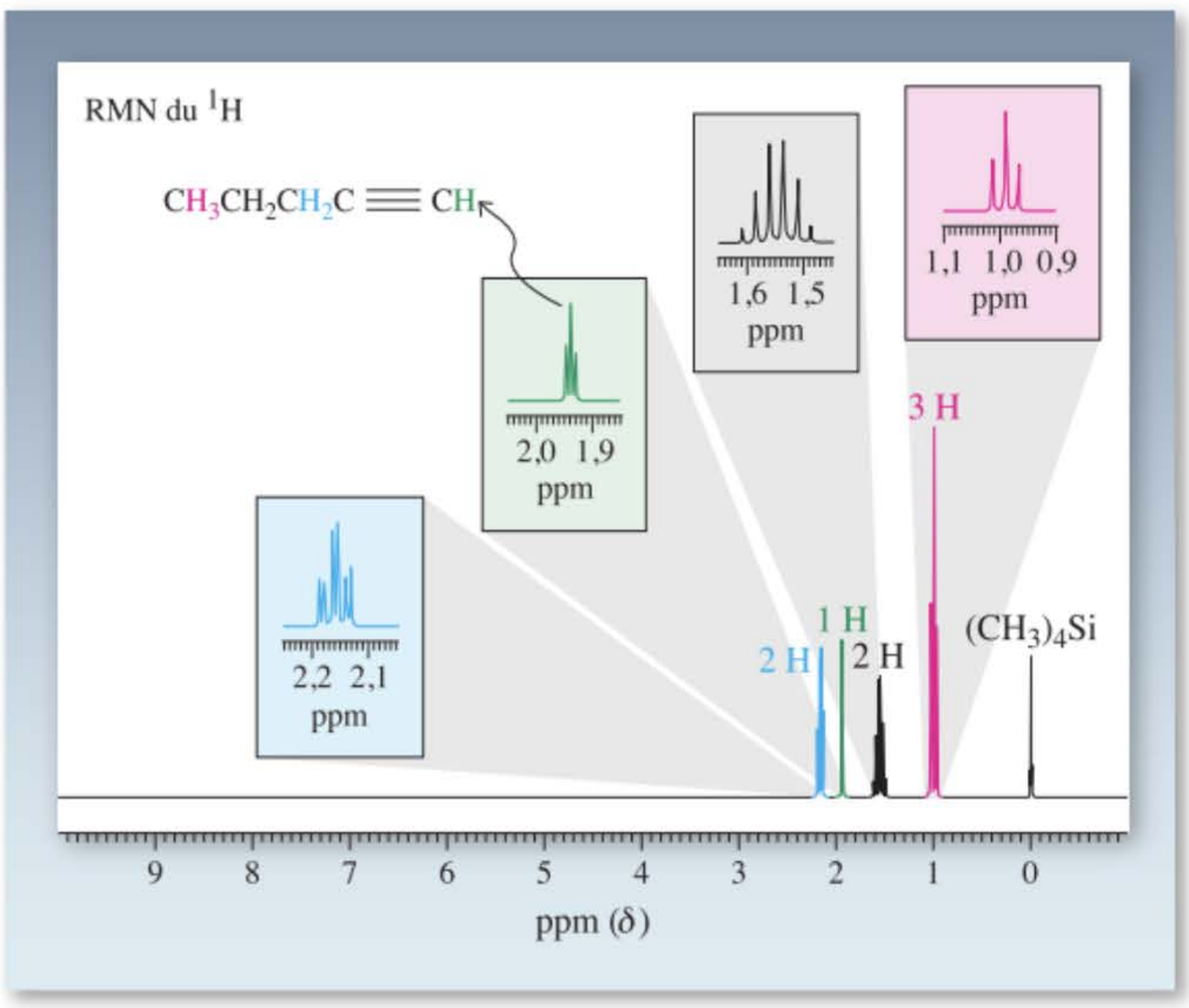


Figure 13-5 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du pent-1-yne, montrant le couplage entre l'hydrogène alcynylique (en vert) et les hydrogènes propargyliques (en bleu).

Exercice 13-5

Mise en pratique des concepts : prédire un spectre de RMN

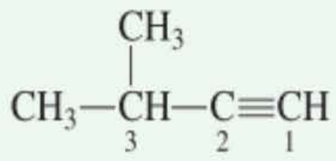
Prédire le profil de fragmentation du premier ordre que l'on observera dans le spectre de RMN du ^{1}H du 3-méthylbut-1-yne.

Stratégie

Commencez par écrire la structure de cette molécule. Puis identifiez les groupes d'hydrogènes qui sont à une distance de couplage l'un de l'autre, tant à proximité immédiate qu'à plus longue portée. Enfin, faites intervenir les informations relatives aux valeurs approximatives des constantes de couplage (ainsi que la règle N+1) pour imaginer les profils de fragmentations attendus.

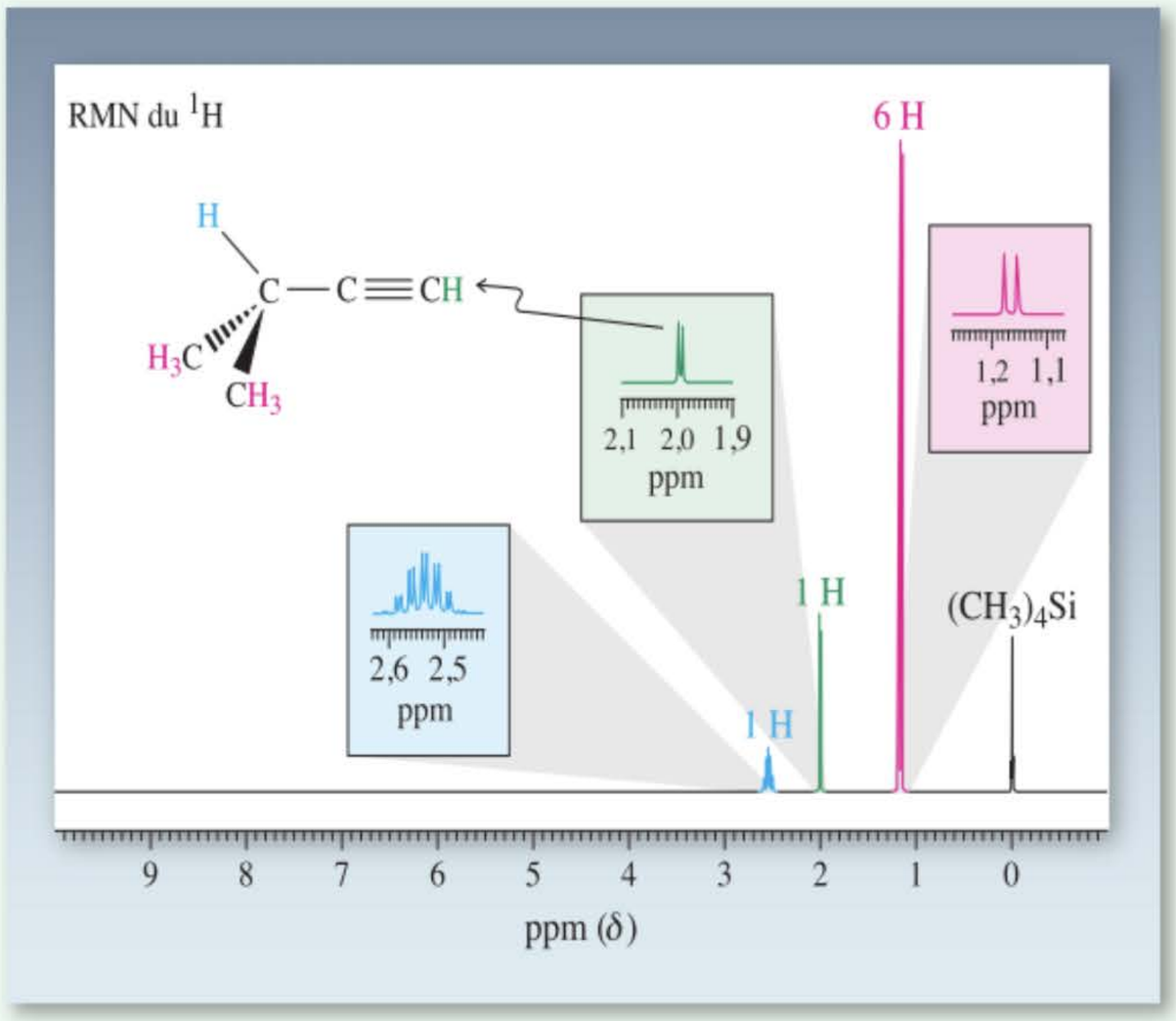
Solution

• La structure de cette molécule est



• Les deux groupes méthyle sont équivalents et donneront un signal qui sera fragmenté sous forme d'un doublet par l'unique atome d'hydrogène en C3 (N + 1 = 2 lignes). La constante de couplage (J) propre à cette fragmentation sera dans la zone des 6 à 8 Hz, caractéristique des systèmes saturés (paragraphe 10.7).

• L'hydrogène alcynylique –C≡CH fait l'objet d'un couplage à longue distance avec le même H en C3, ce qui le fait également apparaître sous forme d'un doublet, mais avec un *J* plus petit, de l'ordre de 3 Hz. Enfin, le signal pour l'hydrogène en C3 se présente sous une forme tourmentée, en raison de la fragmentation (6 à 8 Hz) occasionnée par les groupes méthyle, ce qui donne un septuplet ($N + 1 = 7$ lignes) dont chaque ligne subit une nouvelle fragmentation (3 Hz) en un doublet par le H alcynylique. Les intensités des lignes périphériques de ce signal (un septuplet dédoublé) sont si faibles (cf. tableaux 10.4 et 10.5) qu'elles sont à peine visibles. (**Attention :** lorsqu'on interprète des spectres de RMN du ^{1}H, il faut être conscient de l'intensité très faible des lignes extrêmes dans le cas de signaux fortement fragmentés. En fait, il est prudent de supposer que de tels signaux comportent plus de lignes que ce qui est visible à première vue.)



Exercice 13-6

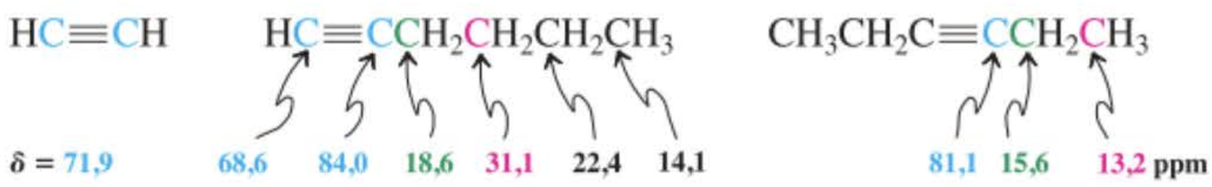
Essayez par vous-même

Prédire le profil de fragmentation du premier ordre que l'on observera dans spectre de RMN du ^{1}H du pent-2-yne.

En RMN du ^{13}C, les déplacements chimiques des carbones alcynyliques sont différents de ceux relatifs aux alcanes et aux alcènes

La spectroscopie de RMN du carbone-13 est également très utile pour élucider la structure des alcynes. En effet, les carbones triplement liés des alcynes substitués par des groupes alkyle absorbent dans la zone étroite de δ = 65-95 ppm, qui est tout à fait à l'écart des déplacements chimiques des atomes de carbone des alcanes (δ = 5-45 ppm) et des alcènes (δ = 100-150 ppm) analogues (cf. tableau 10.6).

Déplacements chimiques typiques des alcynes en RMN du ^{13}C



Les alcynes terminaux donnent lieu à deux absorptions infrarouges caractéristiques

La spectroscopie infrarouge est d'une grande utilité pour identifier les alcynes terminaux. Des bandes d'élongation caractéristiques apparaissent, pour l'hydrogène alcynylique, dans la région 3260-3330 cm^{-1} et, pour la liaison triple C≡C, dans la fourchette 2100-2260 cm^{-1}. Il y a aussi une absorption caracté-

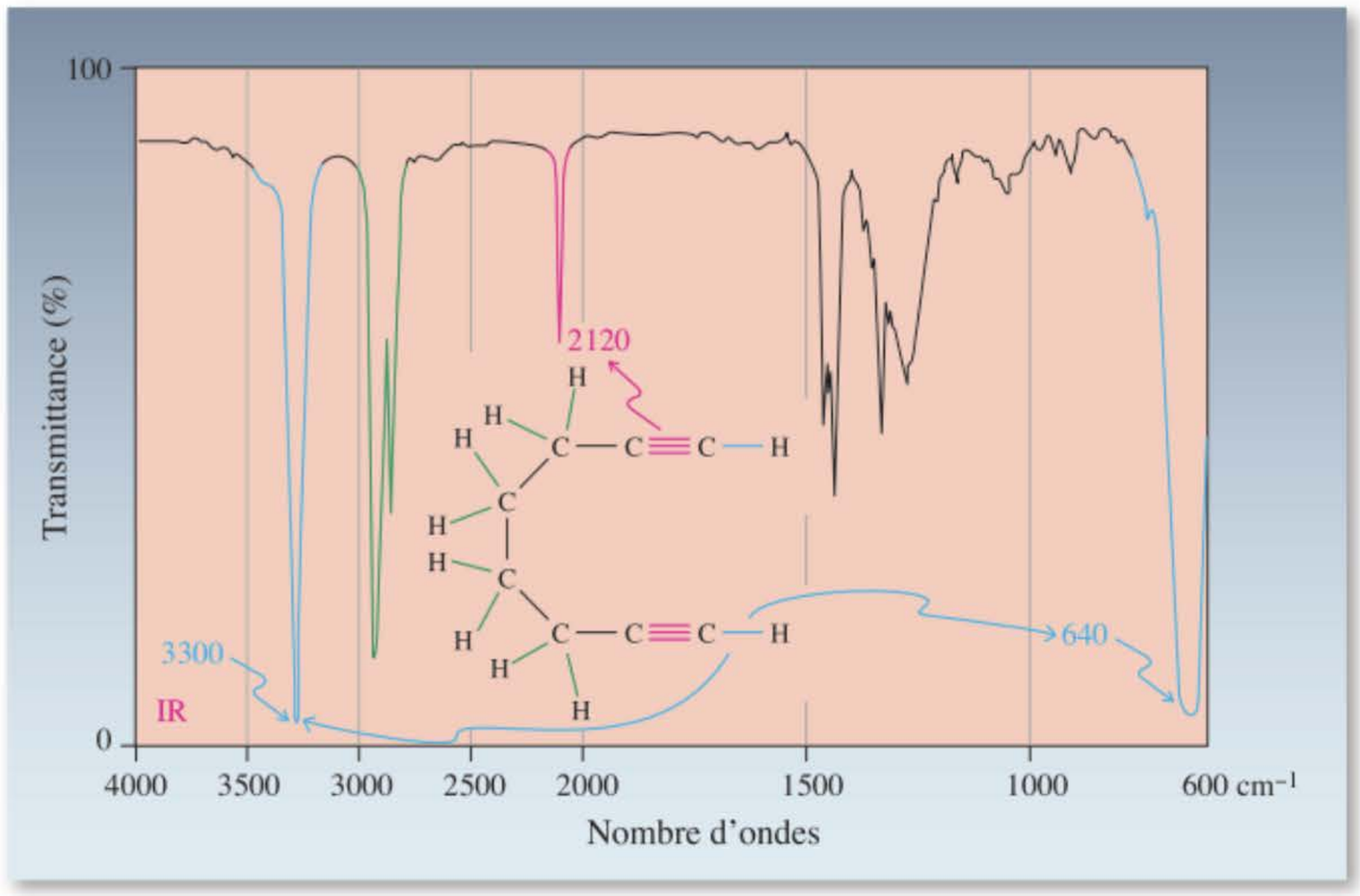


Figure 13-6
Spectre IR de l'octa-1,7-diyne :
$\tilde{\nu}_{\text{élongation } C_{sp}-H} = 3300\ \text{cm}^{-1}$;
$\tilde{\nu}_{\text{élongation } C\equiv C} = 2120\ \text{cm}^{-1}$;
$\tilde{\nu}_{\text{déformation angulaire } C_{sp}-H} = 640\ \text{cm}^{-1}$.

ristique de déformation angulaire $\tilde{\nu}_{C_{sp}-H}$ à 640 cm^{-1} (cf. figure 13.6). De telles données sont tout particulièrement intéressantes lorsque les spectres de RMN du ^1H sont compliqués et difficiles à interpréter. Par contre, la bande caractérisant la vibration d'élongation C≡C des alcynes internes est souvent très peu marquée (comme c'est le cas pour les alcènes internes, cf. paragraphe 11.8), ce qui rend la spectroscopie IR beaucoup moins valable pour caractériser de tels systèmes.

En spectrométrie de masse, la fragmentation des alcynes crée des cations qui sont stabilisés par résonance

Les spectres de masse des alcynes, au même titre que ceux des alcènes, laissent le plus souvent entrevoir des ions moléculaires remarquables. Bref, les mesures à haute résolution peuvent révéler les formules moléculaires et donc la présence de deux degrés d'insaturation provenant de l'existence d'une liaison triple.

En outre, on observe une scission au niveau de la liaison concernant les deux carbones situés au-delà de la triple liaison, car cela aboutit à des cations qui sont stabilisés par résonance. Ainsi, par exemple, le spectre de masse de l'hept-3-yne (figure 13.7) laisse entrevoir un pic important, dû à un ion moléculaire à $m/z = 96$ ainsi que d'autres pics résultant de la perte d'un fragment méthyle (scission

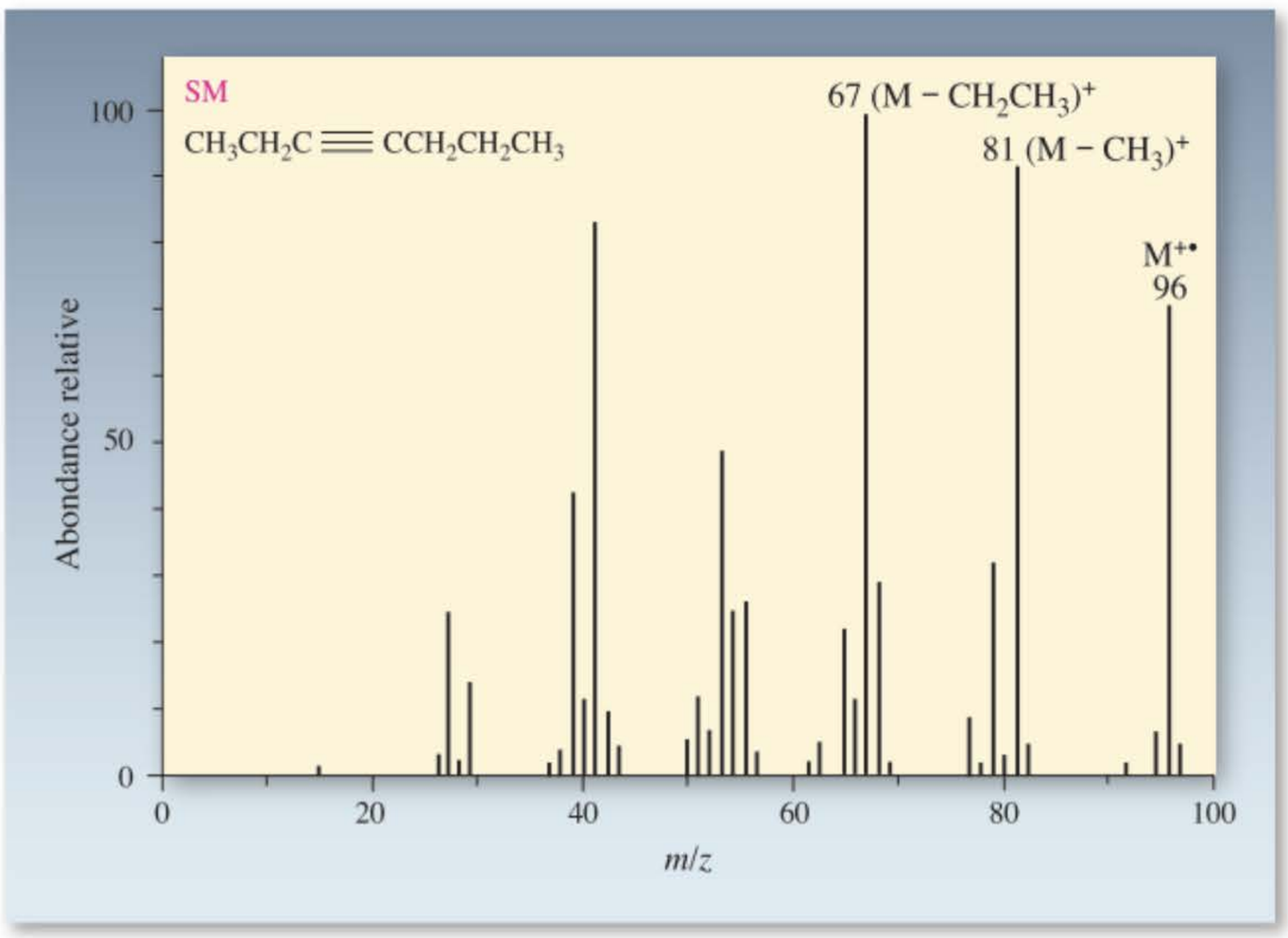
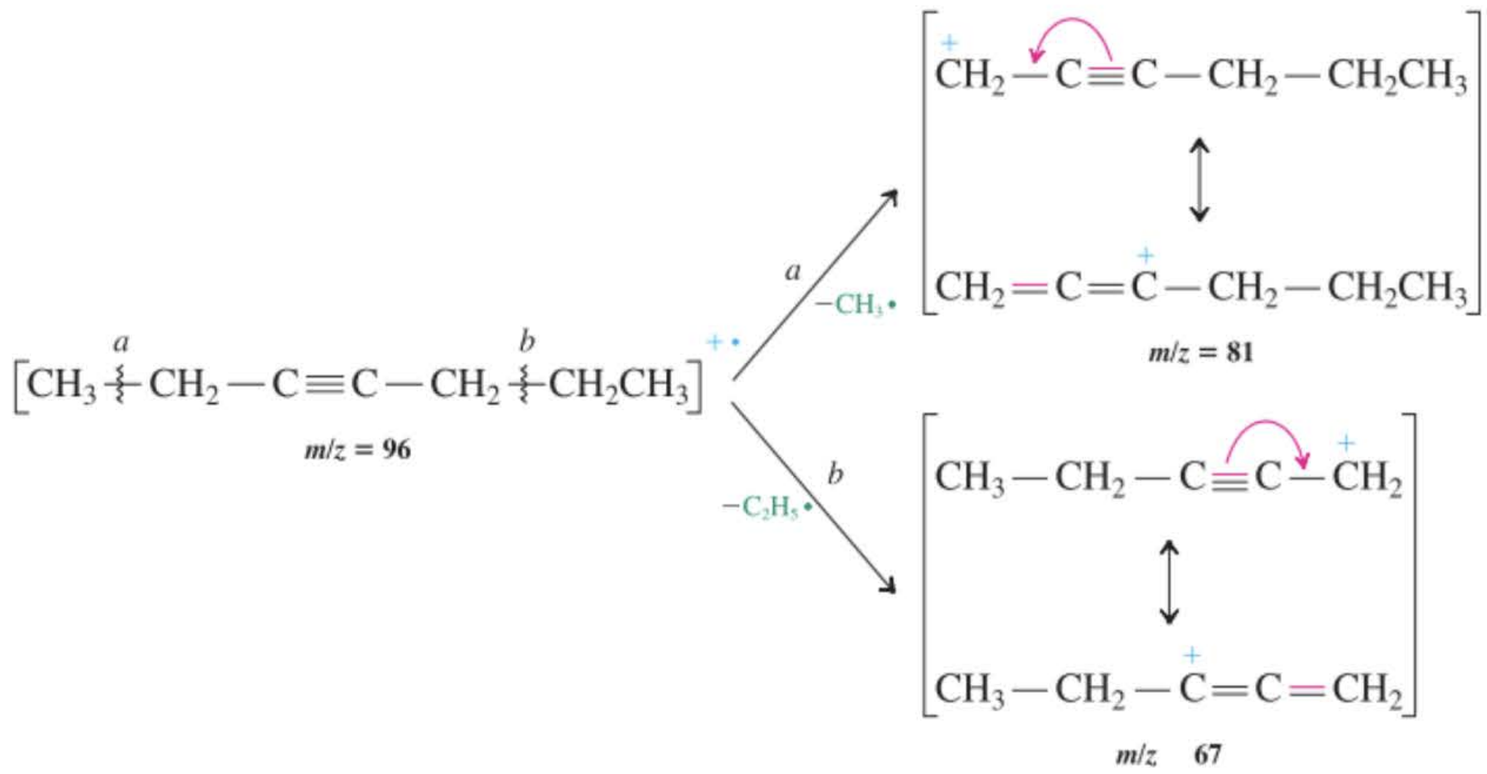


Figure 13-7 Spectre de masse de l'hept-3-yne, montrant $M^{+\bullet}$ à $m/z = 96$, ainsi que d'importants fragments à $m/z = 67$ et 81 provenant de la scission au niveau des liaisons C1–C2 et C5–C6.

a) et d'un fragment éthyle (scission *b*), aboutissant à deux cations différents, stabilisés, à $m/z = 81$ et 67 (pic de base), respectivement :

Fragmentation d'un alcyne en spectrométrie de masse



Malheureusement, dans les conditions très énergétiques dans lesquelles se déroule la spectrométrie de masse, une migration de la triple liaison peut avoir lieu. De ce fait, une telle fragmentation n'est pas absolument fort utile pour identifier la position de la triple liaison dans un alcyne à plus longue chaîne.

En résumé, le nuage cylindrique π qui entoure la liaison triple carbone–carbone induit des champs magnétiques locaux qui se traduisent par des déplacements chimiques RMN relatifs aux hydrogènes alcynyliques à des champs plus élevés que dans le cas des protons alcényliques. Un couplage à longue distance s'observe en présence d'une liaison C≡C. La spectroscopie infrarouge fournit un complément d'information très utile, en plus des données de la RMN, parce qu'elle laisse entrevoir des bandes caractéristiques traduisant la présence de liaisons C≡C et ≡C–H d'alcynes terminaux. En spectrométrie de masse, les alcynes se fragmentent de manière à créer des cations stabilisés par résonance.

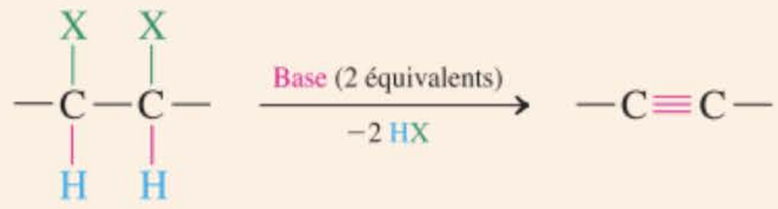
13-4 La préparation des alcynes par double élimination

Les deux méthodes fondamentales mises à profit pour préparer les alcynes sont la double élimination à partir des 1,2-dihalogénoalcanes et l'akylation des anions alcynyle. Ce paragraphe-ci se focalise sur la première méthode, qui constitue une voie de synthèse des alcynes à partir des alcènes. Il sera question de la seconde méthode dans le paragraphe 13.5, méthode qui transforme des alcynes terminaux en alcynes internes de structure plus complexe.

Les alcynes sont préparés à partir des dihalogénoalcanes par élimination

Comme il en a été question au paragraphe 11.6, les alcènes peuvent être préparés par des réactions E2 à partir des halogénoalcanes. L'application de ce principe à la synthèse des alcynes suggère que le traitement des dihalogénoalcanes vicinaux par deux équivalents d'une base forte devrait aboutir à une double élimination de manière à fournir une liaison triple.

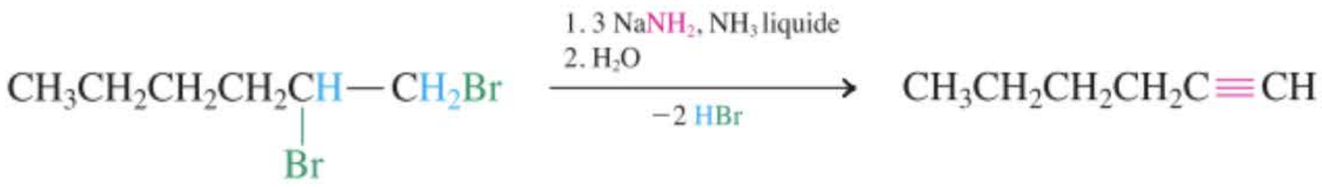
Schéma général de la double élimination au niveau des dihalogénoalcanes qui engendre des alcynes



Dihalogénoalcane vicinal

De fait, l'adjonction de 1,2-dibromohexane (obtenu par bromation de l'hex-1-ène, paragraphe 12.5) à de l'amidure de sodium dans de l'ammoniac liquide, suivie de l'évaporation du solvant et d'un parachèvement aqueux, fournit du hex-1-yne.

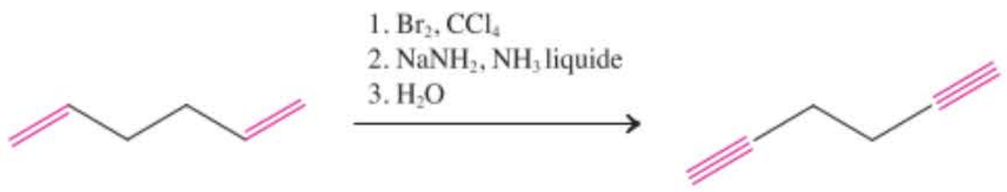
Exemple d'une double déshydrohalogénation aboutissant à un alcyne



Trois équivalents de $NaNH_2$ sont nécessaires lors de la préparation d'un alcyne terminal parce que, lorsque ce dernier apparaît, son hydrogène terminal acide (paragraphe 13.2) protonne immédiatement une quantité équivalente de base. Les éliminations dans l'ammoniac liquide sont habituellement exécutées au point d'ébullition de ce solvant, c'est-à-dire à –33°C.

Comme les dihalogénoalcanes vicinaux sont faciles à obtenir à partir des alcènes (par halogénation), cette séquence d'**halogénation-double déshydrohalogénation** constitue un moyen commode pour transformer des alcènes en alcynes correspondants.

Halogénation–double déshydrohalogénation dans la synthèse des alcynes



Hexa-1,5-diène **Hexa-1,5-diyne**

Exercice 13-7

Illustrer l'emploi de la séquence halogénation-double déshydrohalogénation lors de la synthèse des alcynes suivants : **(a)** pent-2-yne ; **(b)** oct-1-yne ; **(c)** 2-méthylhex-3-yne.

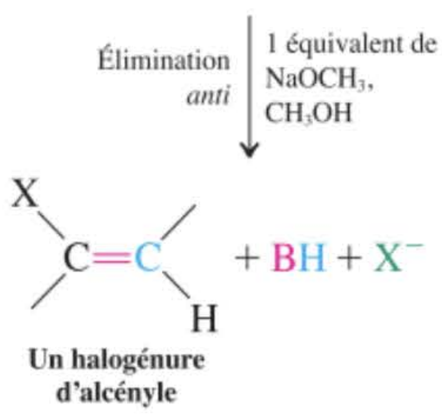
Les halogénoalcènes sont des intermédiaires dans la synthèse des alcynes par élimination

La déshydrohalogénation des dihalogénoalcanes se déroule en transitant par des halogénoalcènes intermédiaires, encore appelés **halogénures d'alcényle**. Bien qu'il soit en principe possible d'obtenir des mélanges d'halogénoalcènes *E* et *Z*, on observe que, dans le cas de dihalogénoalcanes vicinaux diastéréo-isomériquement purs, seul un produit est formé parce que l'élimination se réalise de manière stéréospécifique, à savoir en *anti* (paragraphe 11.6).

Exercice 13-8

Donner la structure du bromoalcène impliqué lors de la bromation-double déshydrobromation du *cis*-but-2-ène en but-2-yne. Faire de même pour l'isomère trans. (**Indication :** se référer au paragraphe 12.5 pour obtenir des informations utiles et employer des modèles moléculaires.) Attention à la stéréochimie !

Projection de Newman



Un halogénure d'alcényle

La stéréochimie de l'halogénoalcène intermédiaire est sans conséquence quant à l'issue de la réaction de formation de l'alcyne. Les halogénoalcènes *E* et *Z* subissent tous deux une élimination en présence de base, laquelle élimination aboutit au même alcyne.

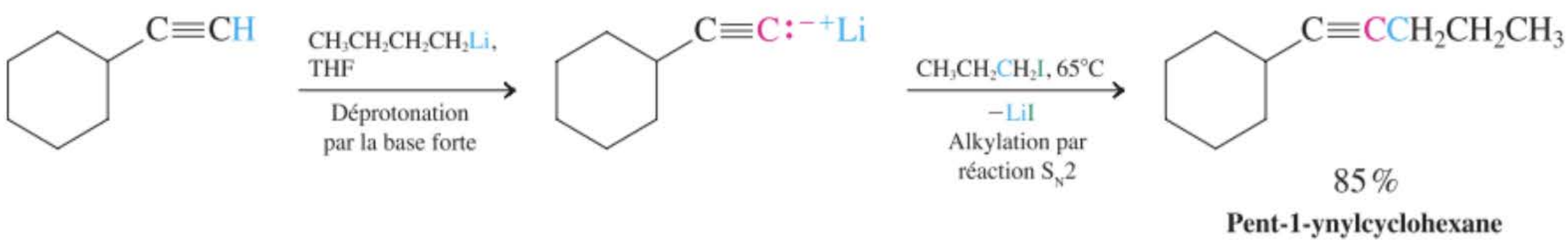
En résumé, les alcynes peuvent être synthétisés à partir de dihalogénoalcanes vicinaux par double élimination. Des halogénures d'alcényle sont des intermédiaires obligés, ceux-ci étant formés de manière stéréospécifique au cours de la première élimination.

13-5 La préparation des alcynes par alkylation des anions alcynyle

Les alcynes peuvent également être préparés à partir d'autres alcynes. La réaction des anions alcynyle terminaux avec des agents alkylants, tels que les halogénoalcanes primaires, les oxacyclopropanes, les aldéhydes ou les cétones, ont pour résultat la formation d'une liaison carbone–carbone. Comme on le sait (cf. paragraphe 13.2), de tels anions sont aisément préparés à partir des alcynes terminaux par déprotonation à l'aide de bases fortes (le plus souvent des alkyllithiens, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou des réactifs de Grignard). L'alkylation par les halogénoalcanes primaires s'ef-

fectue typiquement dans l'ammoniac liquide ou dans des solvants de type éther. Un tel processus sort de l'ordinaire, parce que les composés organométalliques alkylés sont d'habitude inertes en présence d'halogénoalcanes. Les anions alcynyle constituent, par contre, une exception.

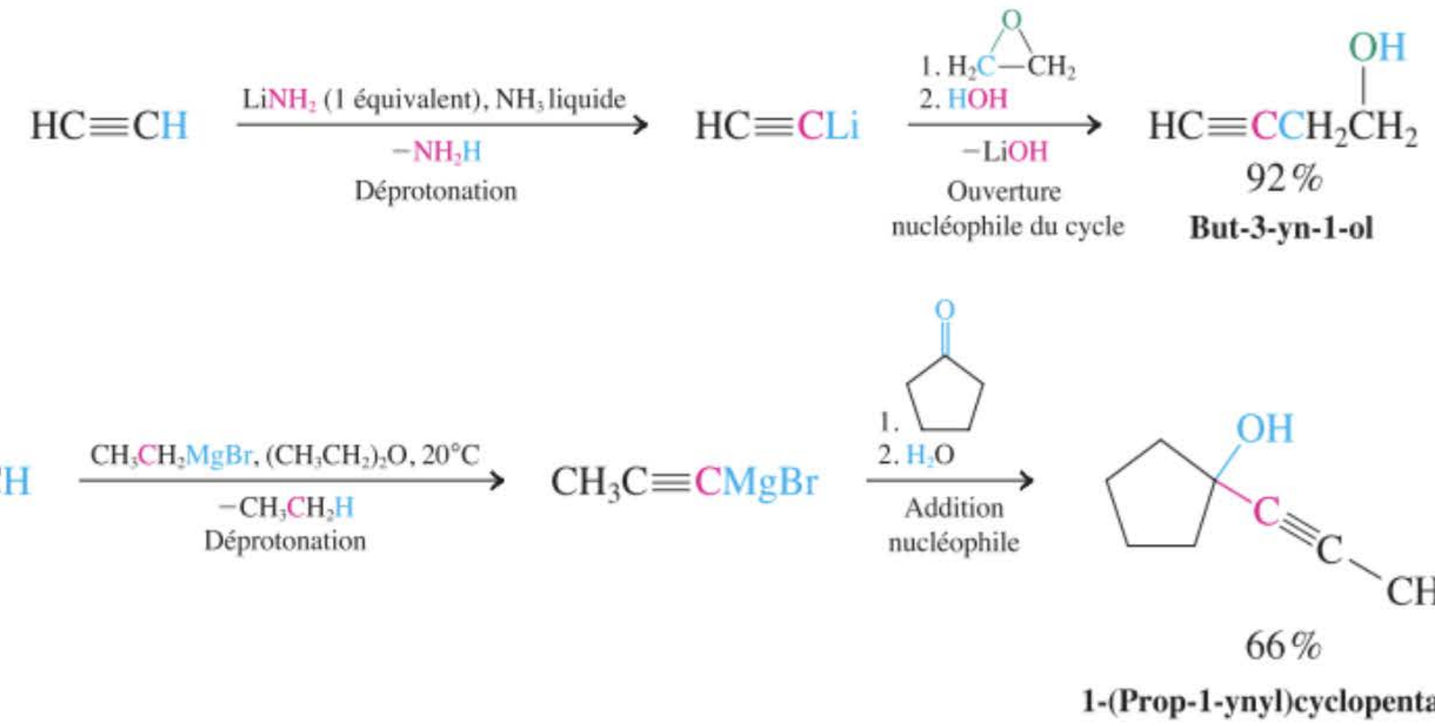
Alkylation d'un anion alcynyle



Les tentatives d'alkylation des anions alcynyle par des halogénures secondaires ou tertiaires aboutissent à des produits E2 en raison du caractère fortement basique du nucléophile (revoir, pour rappel, le paragraphe 7.8). L'éthyne lui-même peut être alkylé de manière séquentielle via la formation sélective du monoanion, ce qui fournit des dérivés mono- et dialkylés.

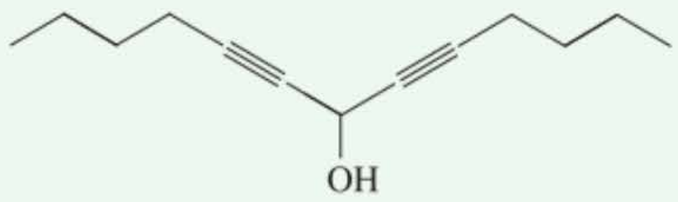
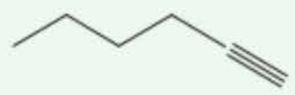
Les réactions des anions alcynyle avec les oxacyclopropanes ou avec les composés carbonylés se déroulent de la même manière que les transformations analogues des autres réactifs organométalliques (paragraphes 8.8 et 9.9).

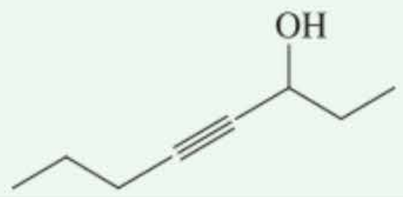
Réactions des anions alcynyle



Exercice 13-9

Suggérer des procédés de synthèses efficaces et avec le moins d'étapes possible des composés suivants. (**Conseil :** revoir le paragraphe 8.9.)

(a)  à partir de 

(b)  à partir de l'éthyne

Exercice 13-10

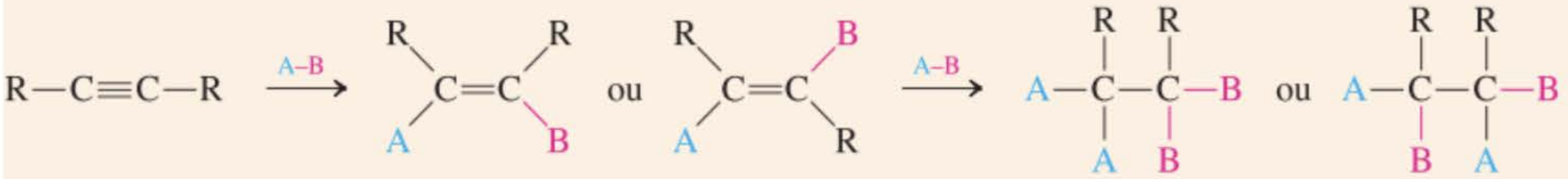
Le but-3-yn-2-ol est une matière première importante dans l'industrie pharmaceutique. Ce composé est le point de départ de la synthèse de diverses substances intéressantes en médecine, à savoir des alcaloïdes (paragraphe 25.8), des stéroïdes (paragraphe 4.7), des prostaglandines (encadré 11.1, paragraphe 19.13), de même que les vitamines E (paragraphe 22.9) et K. Proposer une méthode de synthèse courte du but-3-yn-2-ol, basée sur les principes exposés dans ce paragraphe-ci.

En résumé, les alcynes peuvent être également préparés à partir d'autres alcynes par alkylation à l'aide d'halogénoalcanes primaires, d'oxacyclopropanes ou de composés carbonylés. L'éthyne lui-même peut être alkylé, étape par étape.

13-6 Réduction des alcynes : la réactivité relative des deux liaisons π

Après avoir examiné comment il est possible de synthétiser des alcynes, tournons-nous vers les réactions caractéristiques de la liaison triple. À bien des égards, le comportement réactionnel des alcynes ressemble à celui des alcènes, excepté en ce qui concerne la disponibilité des *deux* liaisons π parce que l'une est, en général, plus réactive que l'autre. Ainsi, les alcynes peuvent subir des additions, telles que l'hydrogénation ainsi que des attaques électrophiles.

Schéma général de l'addition de réactifs A–B aux alcynes

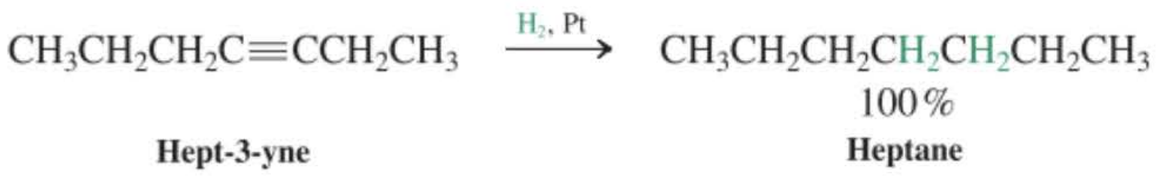


Deux nouvelles réactions d'addition d'hydrogène seront introduites dans ce paragraphe : l'hydrogénation totale ou partielle des alcynes ainsi que la réduction par le sodium avec fourniture séquentielle d'électron, ce qui aboutit, respectivement, à des alcènes cis et trans.

Il est possible de synthétiser des alcènes cis par hydrogénation catalytique

Les alcynes peuvent être hydrogénés dans les mêmes conditions que celles qui prévalaient lors de l'hydrogénation des alcènes. Classiquement, du platine ou du palladium sur du charbon actif est maintenu en suspension dans la solution contenant l'alcyne, et le mélange est soumis à l'action d'une atmosphère d'hydrogène. Dans ces conditions, la liaison triple est complètement saturée.

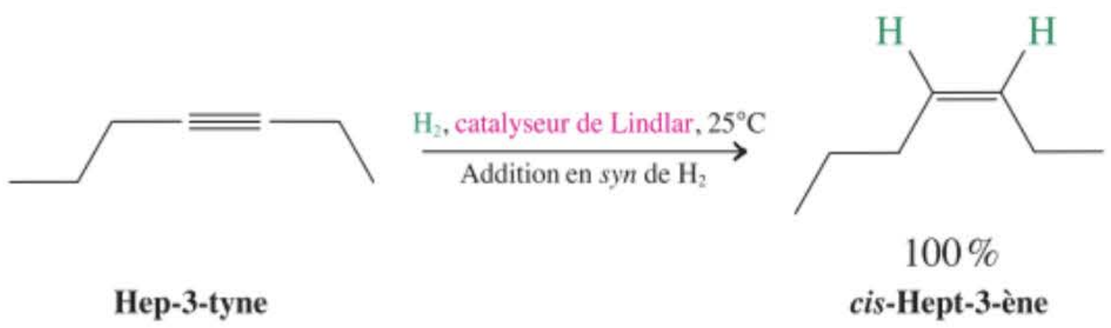
Hydrogénation totale des alcynes



Hept-3-yne **Heptane**

L'hydrogénation est un processus qui se déroule pas à pas, ce qui signifie que la réaction peut être stoppée au stade intermédiaire où l'alcène est formé en employant des catalyseurs modifiés, tel le **catalyseur de Lindlar***. Ce catalyseur consiste en du palladium qui a été précipité sur du carbonate de calcium et traité par de l'acétate de plomb et de la quinoléine. La surface métallique du catalyseur de Lindlar se réarrange en une configuration moins active que celle du palladium sur du carbone de sorte que seule la première liaison π de l'alcyne est hydrogénée. Comme dans le cas de l'hydrogénation catalytique des alcènes (paragraphe 12.2), l'addition de l'hydrogène se fait en *syn*, de sorte que cette méthode permet de synthétiser des alcènes cis à partir des alcynes de manière stéréosélective.

Hydrogénation avec le catalyseur de Lindlar



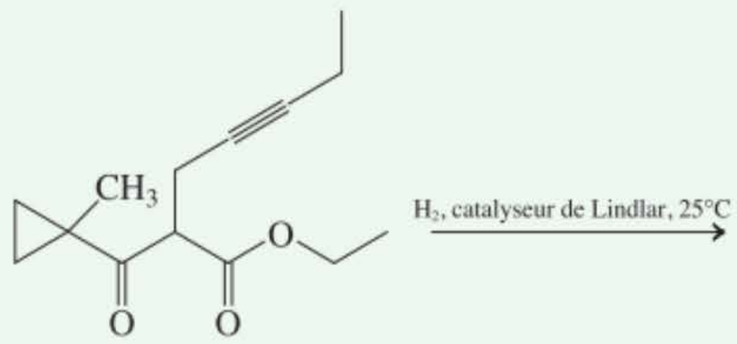
Hep-3-tyne ***cis*-Hept-3-ène**

Catalyseur de Lindlar : 5 % Pd–$CaCO_3$, $Pb(OCCH_3)_2$, Quinoléine

* Dr Herbert H.M. Lindlar, né en 1909, Hoffman La Roche et Co. S.A., Bâle.

Exercice 13-11

Écrire la structure du produit qui émergera logiquement de la réaction suivante.



Exercice 13-12

L'industrie des parfums consomme massivement des substances naturelles telles que celles que l'on peut isoler des extraits de rose ou de jasmin. Dans bon nombre de cas, les quantités d'essences odorantes que l'on peut obtenir par extraction des produits naturels sont si faibles qu'il est indispensable de les synthétiser. Le cas des composés odoriférants des violettes en est un exemple : il s'agit du (2*E*,6*Z*)-nona-2,6-dién-1-ol et de l'aldéhyde correspondant. Dans la synthèse à grande échelle de ce composé, un des intermédiaires importants est le (*Z*)-hex-3-én-1-ol, dont la préparation industrielle constitue un « secret jalousement gardé ». Proposer un plan de synthèse de ce composé à partir de but-1-yne, en faisant appel aux méthodes décrites dans ce paragraphe-ci ainsi que dans les paragraphes précédents.



Certains parfums sont devenus des stars (de gauche à droite) : Jean-Paul Gaultier (Ma Dame), Paris Hilton (Fairy Dust), Armani Privé (Oranger Alhambra) et Jeanne Lanvin (Eau de parfum).

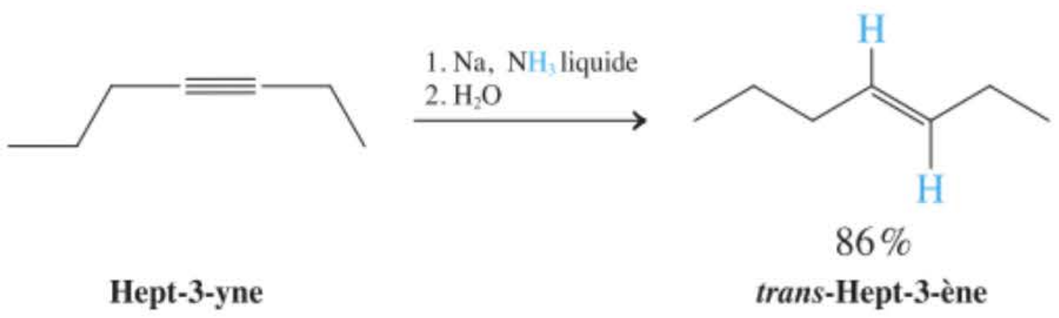
Disposant ainsi d'une méthode permettant d'élaborer des alcènes cis, on peut se demander : est-il possible de modifier la réduction des alcynes de manière à n'engendrer que des alcènes trans ? La réponse est affirmative, avec un agent de réduction différent et via un mécanisme différent.

Les réductions avec double transfert séquentiel d'un électron permettent de transformer les alcynes en alcènes trans

Si, au lieu d'employer de l'hydrogène activé par des catalyseurs, on fait appel au *sodium métallique* dissous dans l'ammoniac liquide comme réactif pour réduire les alcynes, on obtient des alcènes trans en guise de produits. Ainsi de la sorte, l'hept-3-yne est réduit en *trans*-hept-3-ène. Au contraire de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide qui fonctionne en tant que base forte, le sodium élémentaire dans l'ammoniac liquide joue le rôle d'un puissant donneur d'électron (c'est-à-dire d'agent réducteur).



Réduction d'un alcyne à l'aide d'un métal dissous



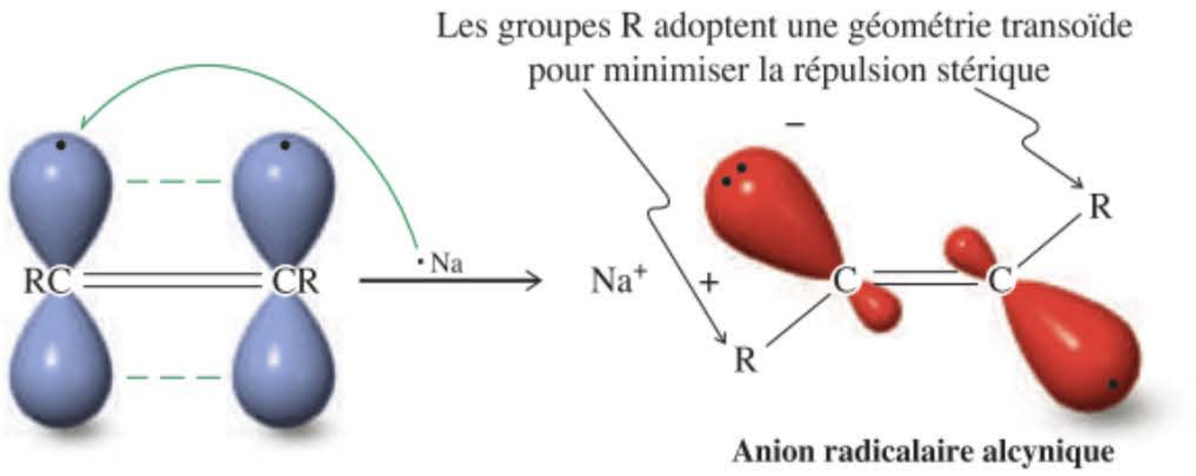
Hept-3-yne — ***trans*-Hept-3-ène**

Dans la première étape du mécanisme de cette réduction, l'infrastructure π de la triple liaison accepte un électron pour donner naissance à un anion radicalaire. Cet anion est alors protonné (étape 2) par le solvant (l'ammoniac), ce qui donne un radical alcényle qui est réduit davantage (étape 3) en acceptant un autre électron et en devenant un anion alcényle. Cette espèce est à nouveau protonnée (étape 4), de manière à produire un alcène qui est stable vis-à-vis d'une réduction plus poussée. La stéréochimie trans de l'alcène final s'instaure au cours des deux premières étapes du mécanisme, avec une préférence pour le radical alcényle trans, qui est moins encombré stériquement. Dans les conditions réactionnelles (NH_3 liquide, –33°C), le deuxième transfert d'un électron a lieu plus rapidement que l'interconversion trans-cis du radical. Typiquement, ce type de réduction fournit plus de 98 % d'alcène trans stéréochimiquement pur.

Mécanisme de la réduction des alcynes par le sodium dans l'ammoniac liquide

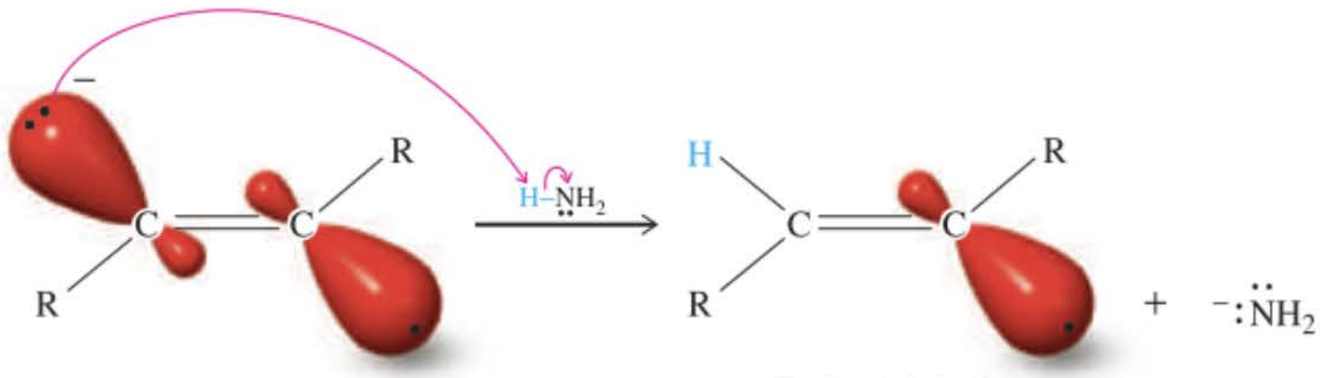
MÉCANISME

Étape 1. Transfert d'un électron



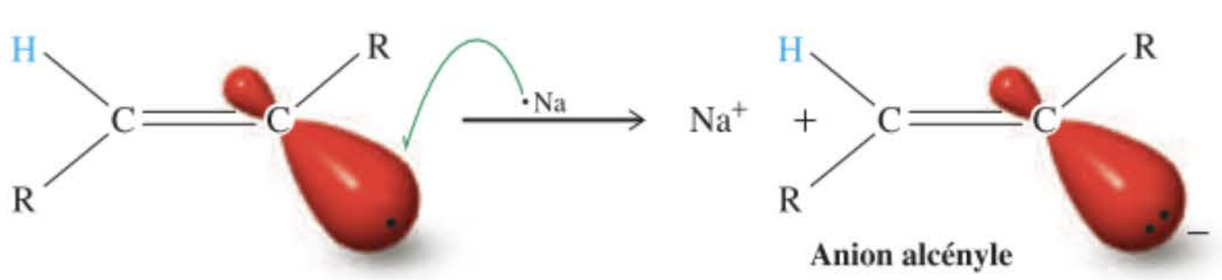
A

Étape 2. Première protonation



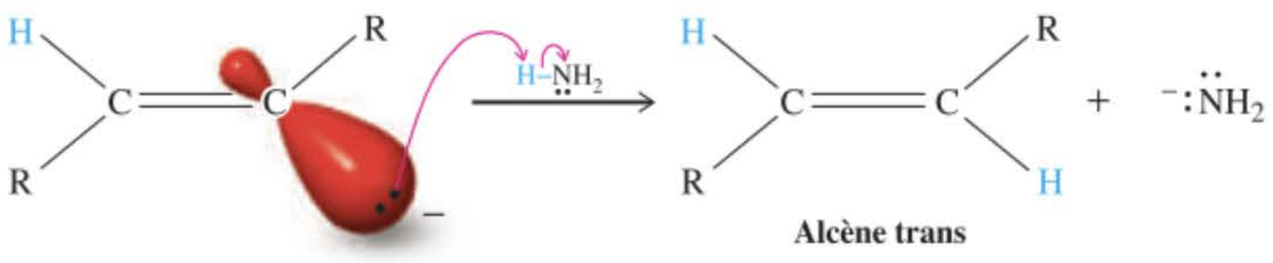
B

Étape 3. Deuxième transfert d'un électron



C

Étape 4. Deuxième protonation

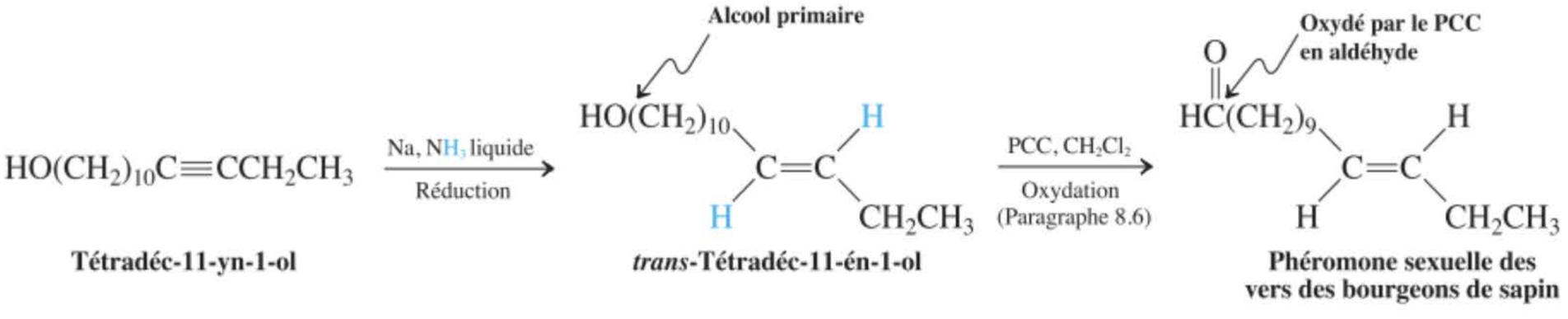


D

L'équation ci-dessous illustre l'application des réductions par double transfert électronique lors de la synthèse de la phéromone sexuelle des vers des bourgeons de sapin, lesquels détruisent massivement les forêts d'épicéas et autres arbres analogues d'Amérique du Nord. Des leurres de phéromones sont employés sur des centaines de sites aux États-Unis et au Canada dans le cadre d'une stratégie intégrée visant à éradiquer ces parasites dévastateurs (paragraphe 12.17). La réaction la plus cruciale est la réduction du tétradéc-11-yn-1-ol en l'alcénol trans correspondant. Une oxydation subséquente en aldéhyde complète la synthèse.



Un ver des bourgeons de sapin, un grave fléau.



Tétradéc-11-yn-1-ol

***trans*-Tétradéc-11-én-1-ol**

Phéromone sexuelle des vers des bourgeons de sapin

Exercice 13-13

Mise en pratique des concepts : sélectivité lors de la réduction

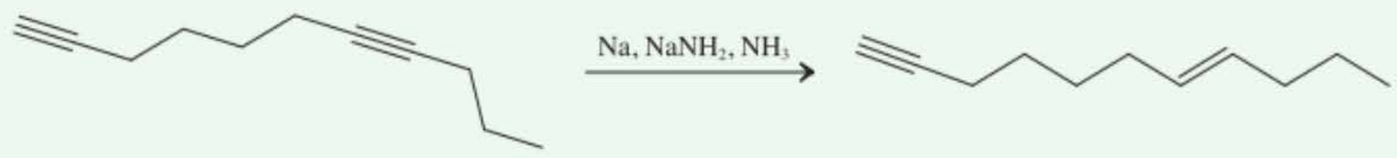
Lorsque l'undéca-1,7-diyne (11 carbones) est traité par un mélange de sodium *et* d'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide, on constate que seule la liaison interne est réduite car on obtient du *trans*-undéc-7-én-1-yne. Expliquer. (**Indication :** Selon vous, quelle réaction doit avoir lieu entre l'amidure de sodium et un alcyne terminal ? Pour information, le pK_a de NH_3 vaut 35).

Stratégie

On commence par examiner les fonctions qui sont présentes dans le substrat et ce, au vu du contexte des conditions expérimentales. Écrire aussi l'équation relative à cette réaction.

Solution

• L'équation est



• Ces conditions sont fortement réductrices (Na), mais également très *basiques* ($NaNH_2$). Nous avons appris dans ce chapitre (cf. *supra*) que le pK_a d'un hydrogène alcynique terminal vaut environ 25. L'amidure de sodium, qui est la base conjuguée de l'ammoniac, un acide extrêmement faible, va donc facilement déprotonner l'alcyne terminal, en produisant un anion alcynique, $RC{\equiv}C{:}^-$.

• La réduction par le sodium dissous dans l'ammoniac implique un tranfert électronique sur la triple liaison. Cependant, la charge négative qui se trouve sur l'alcyne *terminal* déprotonné repousse tout électron qui serait censé venir s'y adjoindre, ce qui rend donc cette triple liaison particulière insensible vis-à-vis de la réduction. De ce fait, seule la triple liaison interne sera réduite et deviendra un alcène trans.

Exercice 13-14

Essayez par vous-même

Quel serait le résultat du traitement de l'undéca-2,7-diyne par un mélange de sodium et d'amidure de sodium en excès dans l'ammoniac liquide ? Expliquez les différences qu'il y a entre ce résultat-ci et celui de l'exercice 13.13.

En résumé, le comportement réactionnel des alcynes ressemble fort à celui des alcènes, mis à part le fait que les alcynes possèdent deux liaisons π qui, toutes deux, peuvent être saturées par des réactions d'addition. L'hydrogénation de la première liaison π, qui fournit des alcènes cis, se réalise au mieux en faisant appel au catalyseur de Lindlar. Les alcynes peuvent aussi être transformés en alcènes trans lorsqu'on les traite par du sodium dans l'ammoniac liquide, processus qui implique deux réductions monoélectroniques successives.

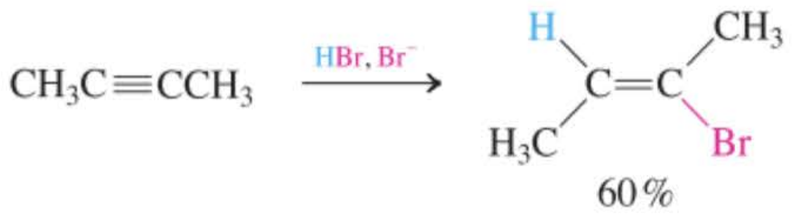
13-7 Réactions d'addition électrophile sur des alcynes

En tant que centre à forte densité électronique, la liaison triple peut être facilement attaquée par des électrophiles. Nous allons, dans ce paragraphe, examiner les résultats de trois réactions de ce type : l'addition d'halogénures d'hydrogène, les réactions avec les halogènes ainsi que l'hydratation. L'hydratation est catalysée par les ions mercure(II). Comme dans le cas des additions électrophiles sur les alcènes dissymétriques (paragraphe 12.3), les transformations concernant les alcynes terminaux obéissent à la règle de Markovnikov : l'électrophile se fixe sur l'atome de carbone terminal (le moins substitué).

L'addition d'halogénures d'hydrogène aboutit à la formation d'halogénoalcènes et de dihalogénoalcanes géminés

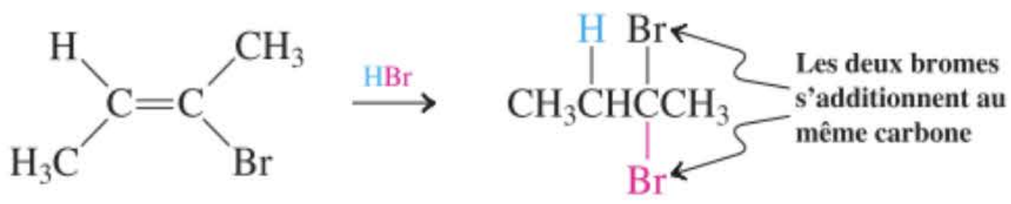
L'ajout de bromure d'hydrogène à du but-2-yne fournit le (*Z*)-2-bromobutène. Le mécanisme est analogue à celui de l'addition des halogénures d'hydrogène aux alcènes (paragraphe 12.3).

Addition d'un halogénure d'hydrogène à un alcyne interne



(Z)-2-Bromobutène

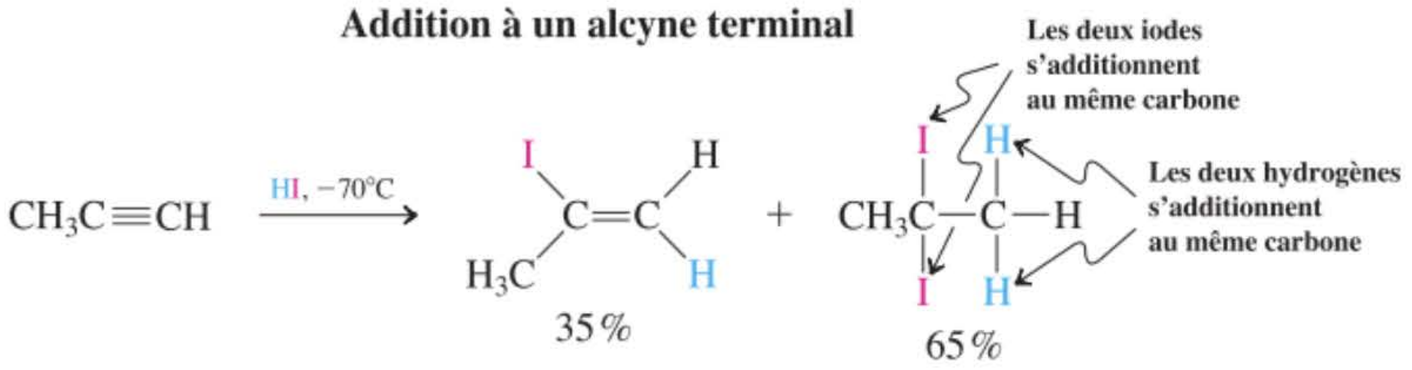
La stéréochimie de ce type d'addition est bien souvent (mais pas toujours) *anti*, particulièrement en présence d'un excès d'ions bromure. Lorsqu'on ajoute une autre molécule de bromure d'hydrogène au bromoalcène, on obtient le dihalogénoalcane **géminé** de manière régiosélective, à savoir en accord avec la règle de Markovnikov.



2,2-Dibromobutane

L'addition des halogénures d'hydrogène à des alcynes terminaux se déroule également en accord avec la règle de Markovnikov.

Addition à un alcyne terminal



Il est, en général, difficile de limiter de telles réactions à l'addition d'une seule molécule de HX.

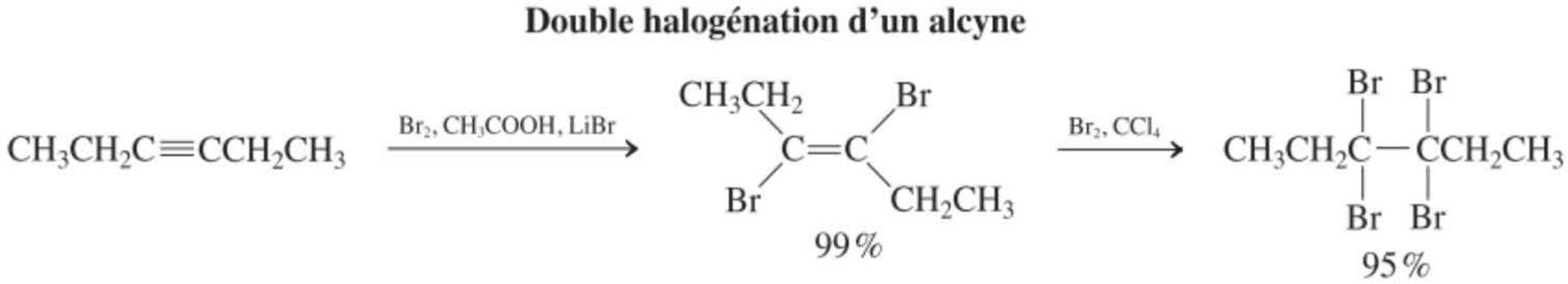
Exercice 13-15

Écrire, étape par étape, le mécanisme de la double addition de HBr sur le but-2-yne aboutissant à du 2,2-dibromobutane. Montrer clairement la structure de l'intermédiaire formé au cours de chaque étape.

L'halogénation peut également se réaliser une ou deux fois

L'addition électrophile des halogènes aux alcynes se déroule via des dihalogénoalcènes vicinaux qui sont des intermédiaires isolables résultant d'une première addition en *anti*. Une nouvelle réaction subséquente avec l'halogène aboutit à des tétrahalogénoalcanes. Ainsi, par exemple, l'halogénation de l'hex-3-yne fournit le (*E*)-dihalogénoalcène attendu de même que le tétrahalogénoalcane.

Double halogénation d'un alcyne



Hex-3-yne **(*E*)-3,4-Dibromohex-3-ène** **3,3,4,4-Tétrabromohexane**

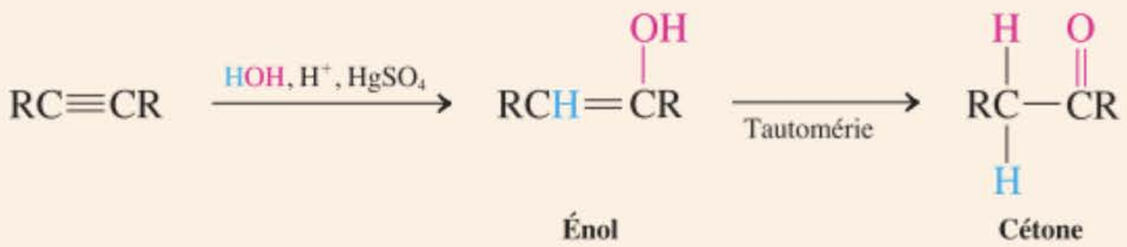
Exercice 13-16

Donner les produits résultant de l'addition d'une et de deux molécules de Cl_2 au but-1-yne.

L'hydratation des alcynes catalysée par des ions mercuriques aboutit à la formation de cétones

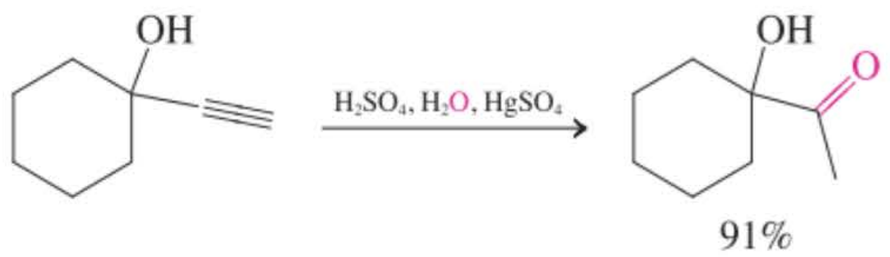
Par analogie avec l'hydratation des alcènes, l'eau peut s'additionner aux alcynes dans le sens prévu par la règle de Markovnikov, ce qui aboutit à des alcools — plus précisément des **énols**, dans lesquels le groupe hydroxyle est attaché à un carbone sertissant une double liaison. Comme cela a été dit dans le paragraphe 12.16, les énols se réarrangent spontanément en leurs composés carbonylés isomères. Un tel réarrangement, qu'on appelle **tautomérie**, permet à deux isomères de s'interconvertir grâce au déplacement simultané d'un proton et d'une double liaison. On dit que l'énol se **tautomérise** en composé carbonylé et les deux espèces sont qualifiées de **tautomères** (*tauto*, grec, le même ; *meros*, grec, partie). Nous examinerons de plus près la tautomérie dans le chapitre 18, lors de l'étude du comportement des composés carbonylés. De cette manière, les alcynes sont en fin de compte transformés en cétones. La réaction est catalysée par les ions Hg(II).

Schéma général de l'hydratation des alcynes



L'hydratation obéit à la règle de Markovnikov : les alcynes terminaux fournissent des méthylcétones.

Hydratation d'un alcyne terminal

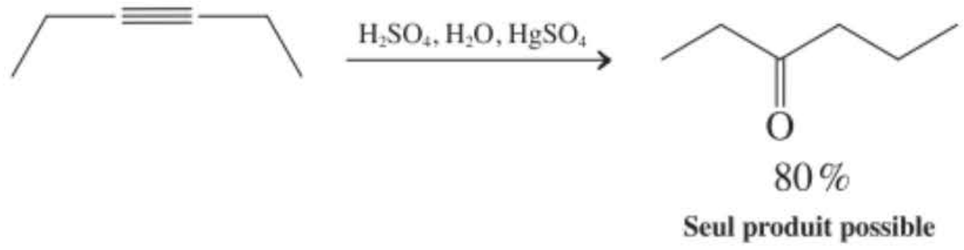


Exercice 13-17

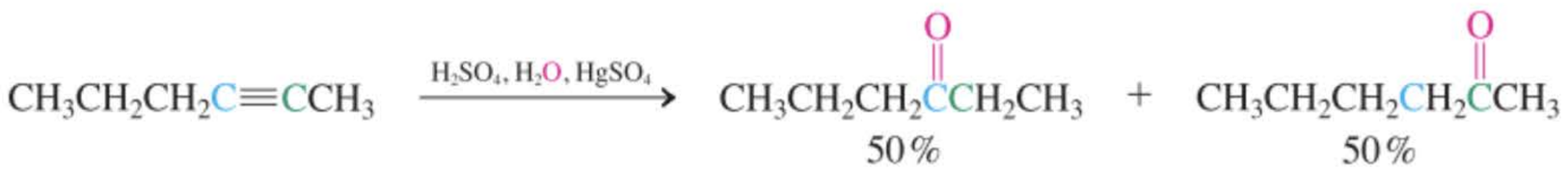
Écrire la structure de l'énol intermédiaire dans le cas de la réaction ci-dessus.

Les alcynes internes qui sont symétriques ne donnent naissance qu'à un seul composé carbonylé ; les systèmes dissymétriques, quant à eux, donnent lieu à la formation d'un mélange de cétones.

Hydratation des alcynes internes



Exemple d'hydratation d'un alcyne interne qui aboutit à un mélange de deux cétones



Exercice 13-18

Donner la formule des produits qui résulteront de l'hydratation catalysée par des ions mercuriques de **(a)** l'éthyne ; **(b)** le propyne ; **(c)** le but-1-yne ; **(d)** le but-2-yne ; **(e)** le 2-méthylhex-3-yne.

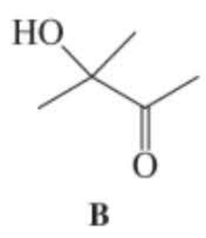
Exercice 13-19

Mise en pratique des concepts : l'emploi des alcynes en synthèse

Proposer un schéma de synthèse qui permette de transformer le composé A en B (voir dans la marge). [**Indication :** prendre en considération une voie qui transite par l'alcool alcynylique $(CH_3)_2CC{\equiv}CH$.]



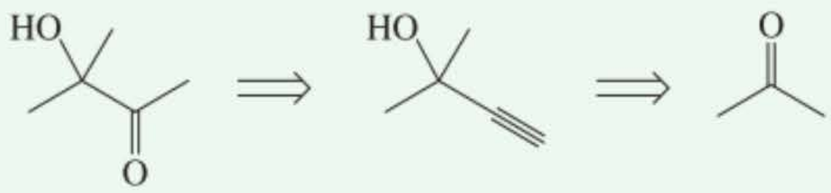
A



B

Stratégie

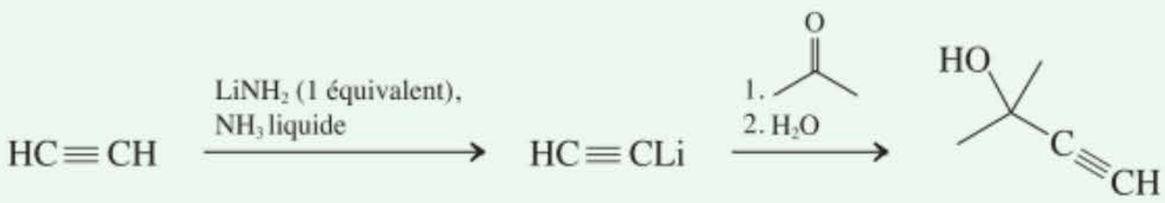
L'indication fournie nous permet d'analyser rétrosynthétiquement le problème comme suit :



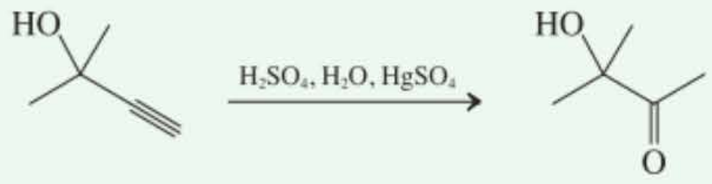
Examinons ce que nous avons appris jusqu'ici dans ce chapitre et qui pourrait nous être utile. On a vu dans ce paragraphe comment il était possible de transformer des alcynes en cétones par hydratation catalysée par des ions mercuriques. Le paragraphe 13.5 a introduit une nouvelle stratégie de formation de liaisons carbone-carbone grâce à la mise en œuvre d'anions alcynyle. Au départ de la cétone à trois carbones A (qui est de l'acétone), notre première tâche consiste à y additionner une entité alcynyle à deux carbones. En se référant au paragraphe 13.5, on peut faire intervenir plusieurs méthodes pour transformer l'éthyne en l'anion correspondant, notamment l'emploi d'amidure.

Solution

• L'adjonction de l'anion obtenu à de l'acétone fournit l'alcool intermédiaire voulu :



• Enfin, l'hydratation de la fonction alcynique terminale, comme cela a été illsutré à la page précédente pour le dérivé cyclohexylique, permet d'achever la synthèse :



Exercice 13-20

Essayez par vous-même

Proposez une synthèse du *trans*-hex-3-ène à partir de but-1-yne.

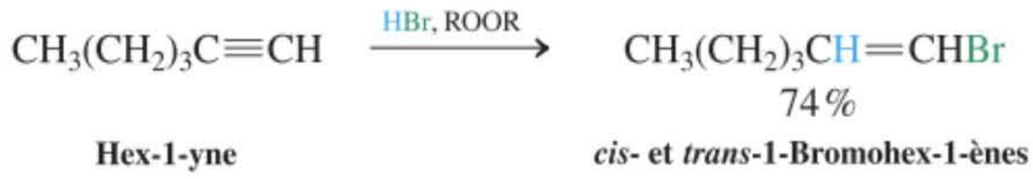
En résumé, les alcynes sont capables de réagir avec des électrophiles tels que les halogénures d'hydrogène et les halogènes une ou deux fois de suite. Les alcynes terminaux se transforment en suivant la règle de Markovnikov. L'hydratation catalysée par des ions mercuriques aboutit à la formation d'énols, lesquels s'isomérisent en cétones grâce à un processus qu'on appelle la tautomérie.

13-8 Additions anti-Markovnikov aux liaisons triples

Dans ce paragraphe-ci, on se propose de décrire deux méthodes permettant de réaliser des additions aux alcynes terminaux selon une modalité anti-Markovnikov (cf. paragraphes 12.8 et 12.13 en ce qui concerne les doubles liaisons).

L'addition radicalaire de HBr fournit des 1-bromoalcènes

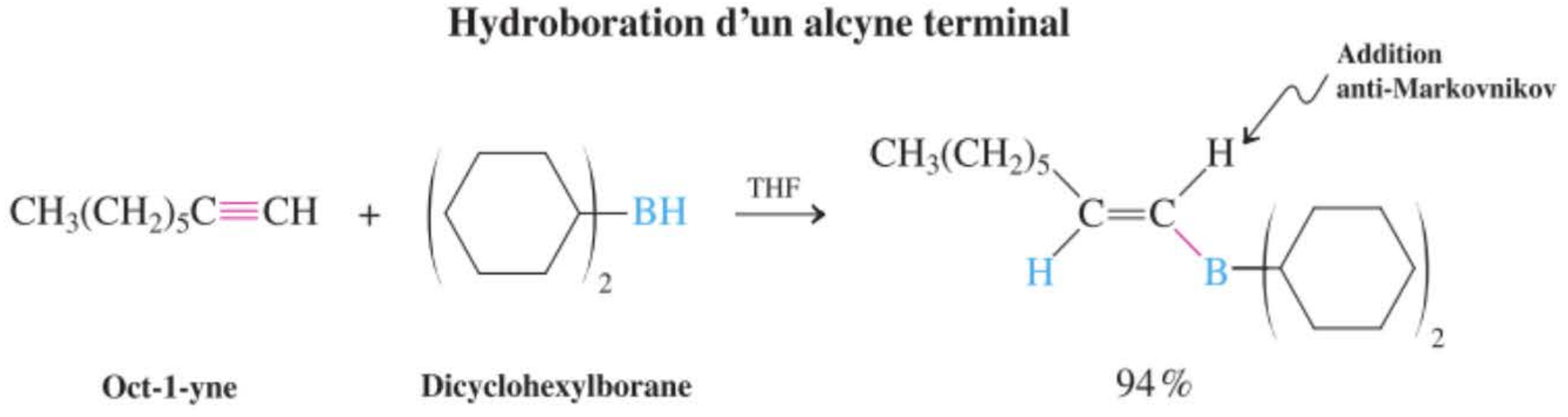
Comme dans le cas des alcènes, le bromure d'hydrogène peut s'additionner aux liaisons triples selon un mécanisme radicalaire — et de manière anti-Markovnikov — si on opère en présence de lumière ou d'autres amorceurs de radicaux libres. On constate que les additions se font tant en *syn* qu'en *anti*.



L'hydroboration-oxydation des alcynes terminaux aboutit à des aldéhydes

Les alcynes terminaux sont hydroborés de façon régiosélective, à savoir selon la modalité anti-Markovnikov, le bore attaquant le carbone le moins encombré. Cependant, avec le borane lui-même, cette réaction aboutit à l'hydroboration des deux liaisons π. Pour pouvoir stopper la réaction au stade de l'alcénylborane, on emploie des boranes encombrés, qui sont moins réactionnels, tels que le dicyclohexylborane.

Hydroboration d'un alcyne terminal

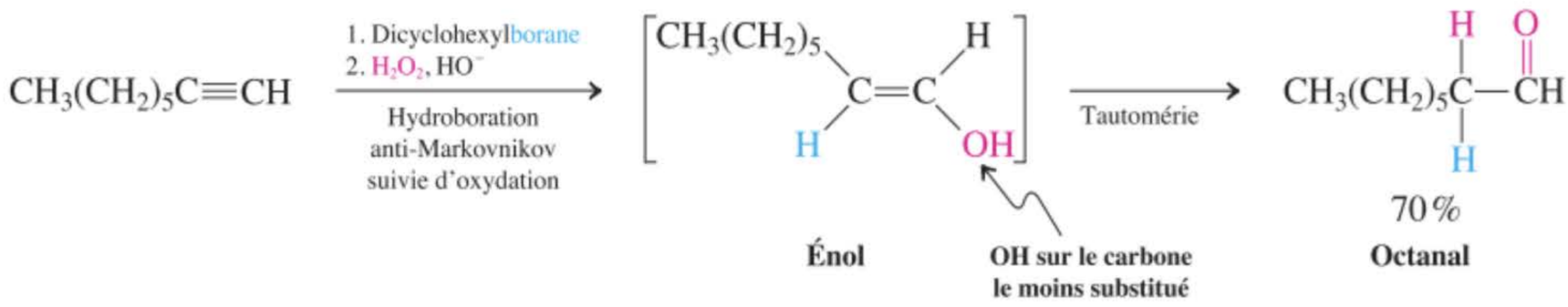


Exercice 13-21

Le dicyclohexylborane est préparé par une réaction d'hydroboration. Quels sont les réactifs à mettre en présence pour réaliser cette préparation ?

De même que les alkylboranes (paragraphe 12.8), les alcénylboranes peuvent être oxydés en alcools correspondants, à savoir dans le cas présent en énols terminaux qui se réarrangent spontanément en aldéhydes.

Hydroboration–oxydation d'un alcyne terminal



Exercice 13-22

Donner les produits qui résulteront de l'hydroboration-oxydation **(a)** de l'éthyne ; **(b)** du prop-1-yne ; **(c)** du but-1-yne.

Exercice 13-23

Planifier une voie de synthèse de la molécule présentée ci-dessous à partir de 3,3-diméthylbut-1-yne.



En résumé, HBr en présence de peroxydes donne lieu à des additions anti-Markovnikov aux alcynes terminaux, ce qui fournit des 1-bromoalcènes. L'hydroboration-oxydation à l'aide de boranes stériquement encombrés aboutit à la formation intermédiaire d'énols qui se tautomérisent finalement en aldéhydes.

13-9 Propriétés chimiques des halogénures d'alcényle

Nous avons déjà rencontré des halogénoalcènes en tant qu'intermédiaires à la fois lors de la préparation des alcynes par double déshydrohalogénation et lors de l'addition des halogénures d'hydrogène aux liaisons triples. Les halogénures d'alcényle, comme on les appelle aussi, sont devenus de plus en plus importants ces dernières années en tant qu'intermédiaires de synthèse, en raison des développements de la chimie organométallique. Ces composés ne suivent toutefois pas les mécanismes auxquels nous avons été habitués avec les halogénoalcanes (chapitres 6 et 7). Il est question de leur réactivité dans ce paragraphe.

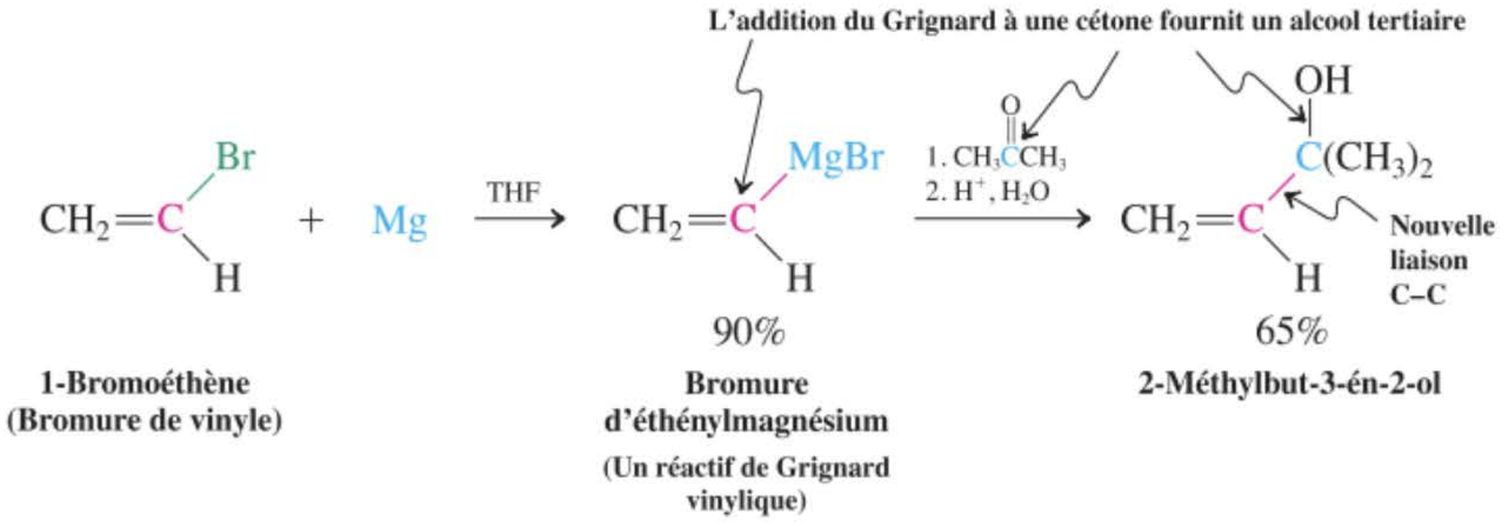
Les halogénures d'alcényle ne subissent pas de réactions S_N2 ou S_N1

Au contraire des halogénoalcanes, les halogénures d'alcényle sont relativement inertes vis-à-vis des nucléophiles. S'il est bien vrai que nous avons vu qu'en présence de bases fortes, les halogénures d'alcényle subissent des réactions d'élimination aboutissant à des alcynes, ces mêmes composés ne réagissent pas avec les bases faibles ni avec des nucléophiles relativement peu basiques tels que l'iodure. De même, les réactions S_N1 n'ont normalement pas lieu parce que les cations alcényle qui apparaîtraient en guise d'intermédiaires sont des espèces très énergétiques.



Les halogénures d'alcényle, par contre, peuvent réagir pour former, de manière transitoire, des organométalliques alcényliques (voir exercice 11.6). Ces espèces donnent accès à divers alcènes substitués de manière particulière.

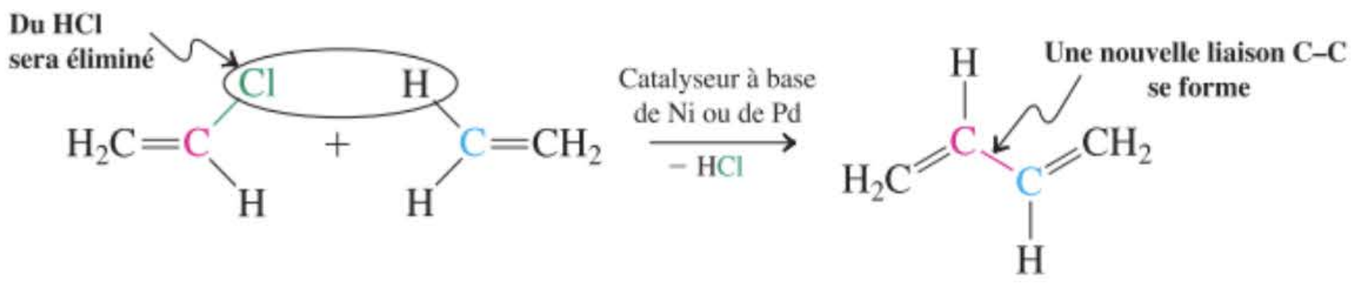
Utilité des organométalliques alcényliques en synthèse



Lors de la réaction de Heck, des catalyseurs métalliques permettent de coupler des halogénures d'alcényle à des alcènes

En présence de complexes solubles de métaux tels que Ni et Pd, les halogénures d'alcényle forment avec les alcènes une liaison carbone-carbone, ce qui aboutit à des diènes. Lors de ce processus, appelé la **réaction de Heck***, il y a libération d'une molécule d'halogénure d'hydrogène.

La réaction de Heck



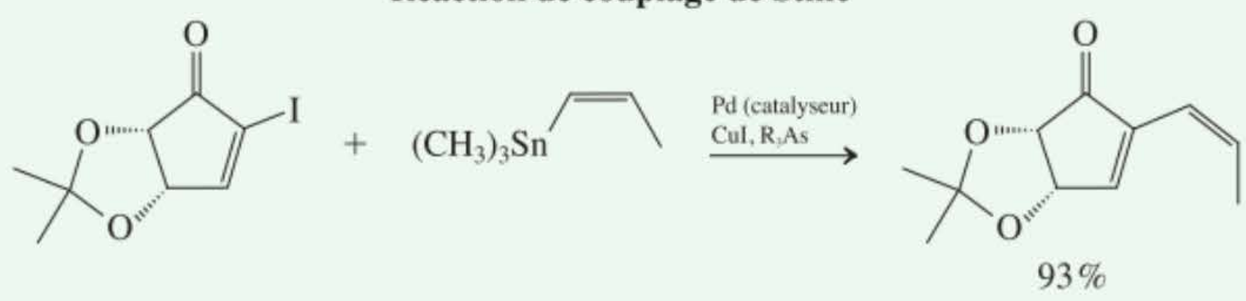
* Professeur Richard F. Heck, né en 1931, Université du Delaware, prix Nobel de chimie 2010.

ENCADRÉ 13-1

Réactions de couplage (catalysées par des métaux) de Stille, Suzuki et Sonogashira

Trois autres modalités de couplages, les réactions de Stille, Suzuki et Sonogashira* élargissent encore davantage les possibilités de créer des liaisons grâce à la catalyse par des métaux de transition. Tous ces procédés font appel à du palladium ou à du nickel en guise de catalyseur. Les différences se situent plutôt au niveau de la nature et de la fonctionnalité des substrats mis en œuvre. Lors du couplage de Stille, le Pd catalyse le couplage direct entre un halogénure et un composé alcénylétain :

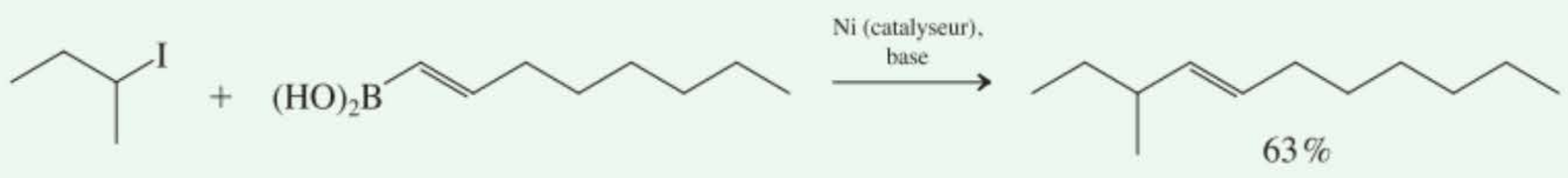
Réaction de couplage de Stille



L'iodure de cuivre (I), de même qu'un ligand à base d'arsenic (R_3As), facilitent grandement ce procédé aussi efficace. Le produit présenté a ensuite été transformé en un produit fortement apparenté à un produit naturel (d'origine microbienne) qui a la propriété d'inhiber un facteur associé aux réponses immunitaires et inflammatoires. Ce même facteur affecte également l'activation du VIH ainsi que les processus de mort cellulaire qui sont bloqués en cas de cancer.

Dans la réaction de Suzuki, l'étain est remplacé par le bore. Ces réactions-ci revêtent une importance et un impact différents.

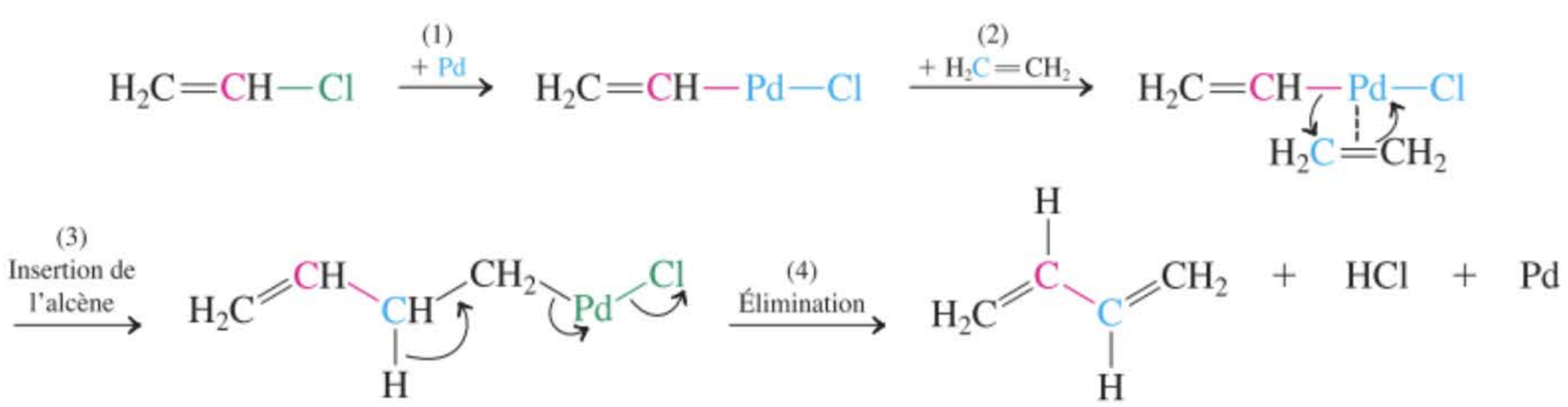
Réaction de couplage de Suzuki



* Professeur John K. Stille, 1930-1990, Université de l'État du Colorado ;
Professeur Akira Suzuki, né en 1930, Université Kurashiki, Japon, prix Nobel de chimie 2010 ;
Professeur Kenkichi Sonogashira, né en 1931, Université de la ville d'Osaka, Japon.

De même que lors d'autres couplages catalysés par des métaux de transition (voir encadré 8.3), l'assemblage des fragments autour du catalyseur précède la formation de la liaison carbone-carbone. Dans un mécanisme simplifié de la réaction de Heck, on peut concevoir que la réaction débute par une interaction entre le métal et l'halogénure d'alcényle aboutissant à un halogénure d'alcénylmétal (1). L'alcène se complexe ensuite au métal (2) et s'insère de lui-même dans la liaison carbone-métal, ce qui se traduit par la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone (3). Enfin, l'élimination de HX, selon une modalité ressemblant aux E2, fournit le produit diénique et libère le catalyseur métallique (4).

Mécanisme de la réaction de Heck

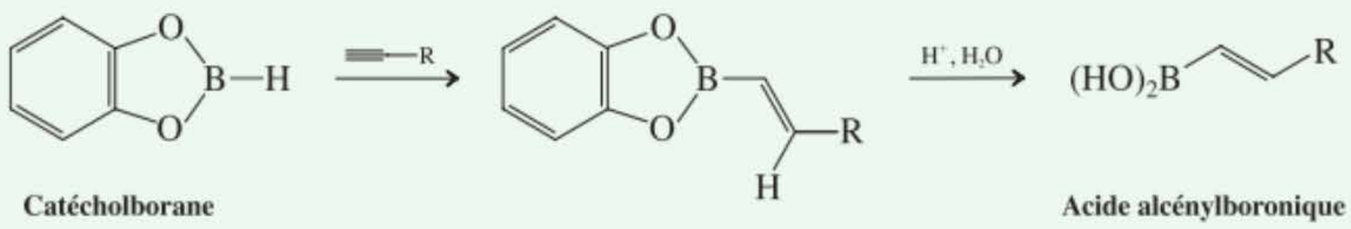


Le grand engouement vis-à-vis de la réaction de Heck résulte de sa polyvalence et de son efficacité. En particulier, ce procédé n'exige qu'une quantité infime de catalyseur en comparaison avec la quantité de substrat que l'on peut traiter. Classiquement, il suffit d'engager 1 % d'acétate de palladium en présence d'un ligand de type phosphine (R_3P).

En particulier, les couplages de Suzuki réussissent en présence l'halogénoalcanes primaires et secondaires, lesquels sont de médiocres substrats pour les réactions de Stille. Dans l'exemple ci-dessous, Ni donne de meilleurs résultats que Pd.

Le substrat à base de bore (qui est un **acide boronique**) est obtenu de manière efficiente en réalisant une hydroboration d'un alcyne terminal à l'aide d'un réactif spécial, en l'occurrence un catécholborane :

Préparation d'un acide alcénylboronique

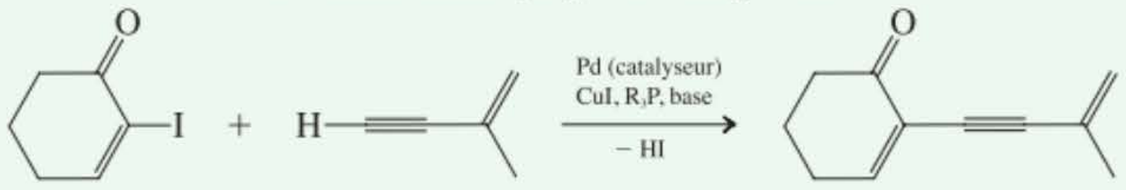


Catécholborane **Acide alcénylboronique**

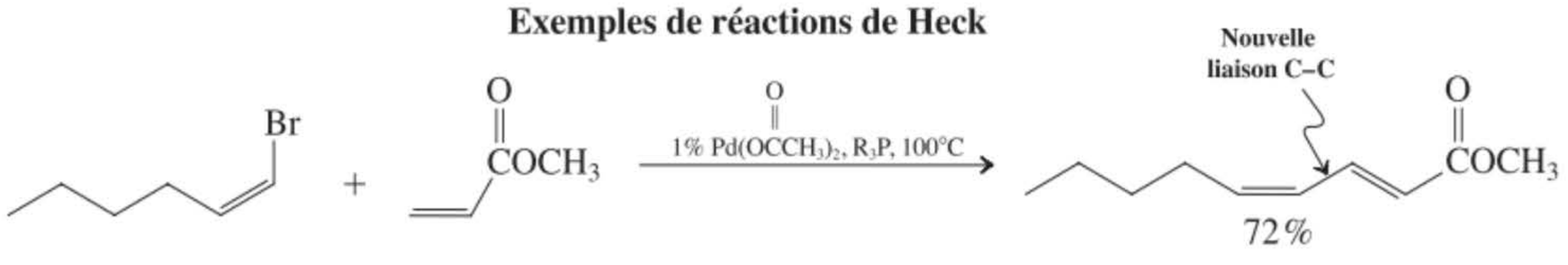
Dans l'industrie, les acides boroniques sont préparés en très grandes quantités car les couplages de Suzuki sont devenus des procédés auxquels on a souvent recours. Les acides boroniques sont stables et plus faciles à manipuler que les composés organiques à base d'étain, qui sont toxiques et exigent d'énormes précautions.

Enfin, la réaction de Sonogashira est une fin en soi, car c'est la méthode de choix pour accrocher une entité alcényle à un substrat alcynyle. Comme dans le procédé Stille, on emploie Pd, CuI, ainsi que des ligands dérivés d'éléments du groupe de l'azote. Cependant, il ne faut pas faire intervenir d'étain. Les alcynes terminaux réagissent directement. La base ajoutée enlève ensuite le sous-produit qu'est HI.

Réaction de couplage de Sonogashira



Exemples de réactions de Heck



Exercice 13-24

Écrire un mécanisme détaillé, étape par étape, pour le premier des deux exemples de réactions de Heck ci-dessus.

En résumé, les halogénures d'alcényle sont inertes vis-à-vis des substitutions nucléophiles mais peuvent être transformés en alcényllithiens ou en réactifs de Grignard alcényliques, ce qui permet de créer des liaisons carbone-carbone, au même titre qu'en présence de catalyseurs tels que Ni et Pd (métaux de transition).

13-10 L'éthyne comme produit de base dans l'industrie chimique

L'éthyne était autrefois l'un des quatre ou cinq produits de base principaux dans l'industrie chimique et ce, pour deux raisons : les réactions d'addition à l'une des deux liaisons π engendrent des alcènes qui sont des monomères très utiles (paragraphe 12.15) et, d'autre part, il possède un important contenu calorifique. Son usage industriel a cependant décliné en raison de la disponibilité de produits peu coûteux tels que l'éthène, le propène, le butadiène et autres hydrocarbures dérivant de la technologie du pétrole. Néanmoins, on estime qu'au XXIe siècle, les réserves de pétrole auront diminué à un point tel que d'autres sources d'énergie devront être développées. Le charbon constitue une telle source. On ne connaît actuellement aucun procédé qui permette de transformer directement le charbon en les alcènes mentionnés ci-dessus ; l'éthyne, par contre, peut être produit à partir de charbon et d'hydrogène ou à partir de coke (un résidu de la houille obtenu après en avoir éliminé les substances volatiles) et de pierre à chaux via la formation de carbure de calcium. En conséquence, cet alcyne pourrait à nouveau devenir un jour un produit de départ important dans l'industrie chimique.



Une démonstration spectaculaire de la violence de la combustion de l'éthyne, généré par l'adjonction d'eau à du carbure de calcium.

La production d'éthyne à partir du charbon exige des températures très élevées

Le contenu énergétique élevé de l'éthyne nécessite, pour sa production, l'emploi de méthodes coûteuses en énergie. Un des procédés de fabrication de l'éthyne à partir du charbon implique l'emploi d'hydrogène dans un réacteur à arc à des températures de plusieurs milliers de degrés Celsius.

$$\text{Charbon} + H_2 \xrightarrow{\Delta} \underset{\textbf{33 \% de conversion}}{HC{\equiv}CH} + \text{sels non volatils}$$

La plus ancienne préparation à grande échelle de l'éthyne transite par le carbure de calcium. En chauffant vers 2000°C de la pierre à chaux (oxyde de calcium) et du coke, on obtient le produit désiré de même que du monoxyde de carbone.

$$\underset{\textbf{Coke}}{3\,C} + \underset{\textbf{Chaux}}{CaO} \xrightarrow{2000\,^{\circ}C} \underset{\textbf{Carbure de calcium}}{CaC_2} + CO$$

Le carbure de calcium est ensuite traité par de l'eau à la température ordinaire, ce qui donne de l'éthyne et de l'hydroxyde de calcium.

$$CaC_2 + 2\,H_2O \longrightarrow HC{\equiv}CH + Ca(OH)_2$$

L'éthyne est une source de monomères de grand intérêt dans l'industrie

La chimie de l'éthyne subit un développement commercial important vers les années 1930-1940, dans les laboratoires de la Badische Anilin und Sodafabriken (BASF) à Ludwigshafen, en Allemagne. On y faisait réagir l'éthyne sous pression avec du monoxyde de carbone, des composés carbonylés, des alcools ou des acides en présence de catalyseurs de manière à obtenir toute une série de matières premières intéressantes qui pouvaient servir à réaliser d'autres transformations chimiques. Par exemple, le carbonylnickel catalyse l'addition du monoxyde de carbone et de l'eau à l'éthyne, ce qui engendre de l'acide propénoïque (acrylique). De même, lorsque l'éthyne est mis en présence d'alcools ou d'amines à la place de l'eau, on assiste à la formation des dérivés correspondants de l'acide carboxylique. Tous ces produits constituent des monomères très précieux (cf. paragraphe 12.15).

Chimie industrielle de l'éthyne

$$HC{\equiv}CH + CO + H_2O \xrightarrow{Ni(CO)_4,\ 100\ atm,\ >250^{\circ}C} \underset{\textbf{Acide propénoïque (Acide acrylique)}}{H_2C{=}CHCOOH}$$

La polymérisation de l'acide propénoïque (acrylique) et de ses dérivés aboutit à des produits dont l'utilité est considérable. Les esters polymérisés (**polyacrylates**) sont des matériaux résistants, élastiques et flexibles qui ont remplacé le caoutchouc naturel (cf. paragraphe 14.10) dans maintes applications. Le polyacrylate d'éthyle sert à fabriquer des joints, des valves d'étanchéité et autres pièces servant au montage des automobiles. D'autres polyacrylates se retrouvent dans les prothèses, les dentiers, etc.

L'addition de formaldéhyde à l'éthyne se réalise avec grande efficacité quand on emploie de l'acétylure de cuivre en guise de catalyseur.

$$HC{\equiv}CH + CH_2{=}O \xrightarrow{Cu_2C_2\text{–}SiO_2,\ 125°C,\ 5\ atm} HC{\equiv}CCH_2OH \text{ ou } HOCH_2C{\equiv}CCH_2OH$$

Prop-2-yn-1-ol (Alcool propargylique) — **But-2-yne-1,4-diol**

Les alcools résultant de cette dernière réaction d'addition sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique. Ainsi, le but-2-yne-1,4-diol est un précurseur dans la production de l'oxacyclopentane (tétrahydrofuranne, l'un des solvants les plus fréquemment employés lorsqu'on fait réagir des Grignards ou des organolithiens) : on sature la triple liaison par hydrogénation, puis on réalise une déshydratation par catalyse acide.

Synthèse de l'oxacyclopentane (tétrahydrofuranne)

$$HOCH_2C{\equiv}CCH_2OH \xrightarrow{\text{Catalyseur, } H_2} HO(CH_2)_4OH \xrightarrow[-H_2O]{H_3PO_4,\ pH\ 2,\ 260\text{–}280°C,\ 90\text{–}100\ atm}$$



99 %

Oxacyclopentane (Tétrahydrofuranne, THF)

Bon nombre de procédés ont été mis au point dans lesquels des réactifs du type $^{\delta+}A - B^{\delta-}$ s'additionnent à la liaison triple en présence d'un catalyseur. Ainsi, par exemple, l'addition catalysée de chlorure d'hydrogène donne du chloroéthène (chlorure de vinyle), tandis que celle de cyanure d'hydrogène produit du propènenitrile (acrylonitrile).

Réactions d'addtion à l'éthyne

$$HC{\equiv}CH + HCl \xrightarrow{Hg^{2+},\ 100\text{–}200°C} H_2C{=}CHCl$$

Chloroéthène (Chlorure de vinyle)

$$HC{\equiv}CH + HCN \xrightarrow{Cu^{+},\ NH_4Cl,\ 70\text{–}90°C,\ 1{,}3\ atm} H_2C{=}CHCN$$

80–90 %

Propènenitrile (Acrylonitrile)



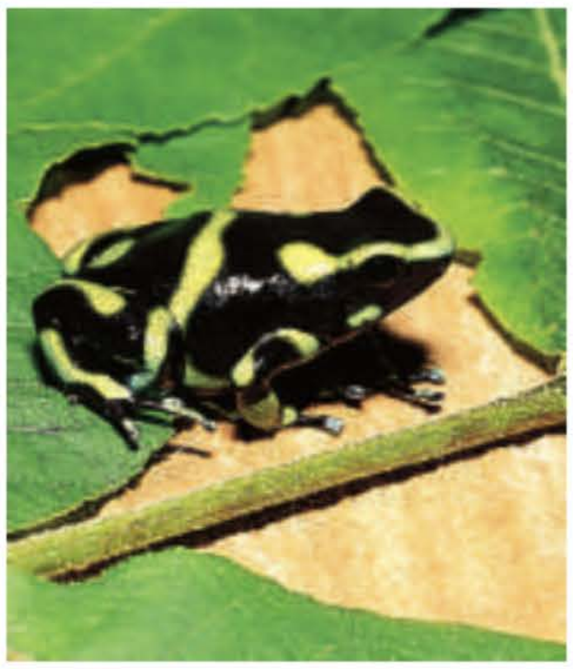
De nombreuses pièces courantes, comme les canalisations pour égouts ou les tuyaux d'arrosage, sont en polychlorure de vinyle.

Les polymères qui contiennent au moins 85 % de propènenitrile (acrylonitrile) sont appelés des **fibres acryliques**. Plus de 2,5 millions de tonnes de telles fibres sont produites chaque année dans le monde. Celles-ci trouvent des applications dans le vestimentaire (Orlon), les tapis et les matériaux d'isolation. Les copolymères constitués d'acrylonitrile et de 10 à 15 % de chlorure de vinyle sont des retardateurs de feu et sont employés dans la confection des pyjamas pour enfants.

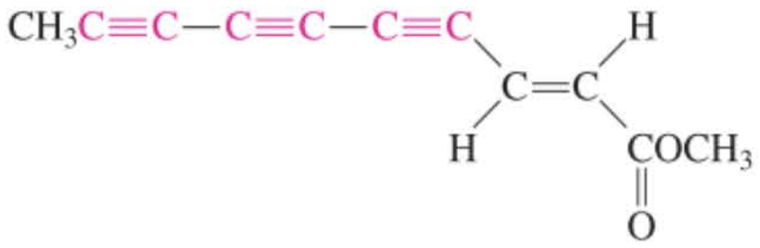
En résumé, l'éthyne fut autrefois – et redeviendra peut-être à nouveau – une matière première de grande valeur industrielle en raison de sa capacité de réagir avec bon nombre de substrats pour fournir des monomères intéressants ainsi que d'autres composés contenant des groupes fonctionnels. Cet alcyne peut être synthétisé à partir de charbon et d'hydrogène à haute température ou peut être libéré à partir de carbure de calcium, par hydrolyse. Parmi les réactions industrielles de l'éthyne, citons la carbonylation, l'addition de formaldéhyde ainsi que des réactions d'addition avec HX.

13-11 Alcynes naturels et alcynes physiologiquement actifs

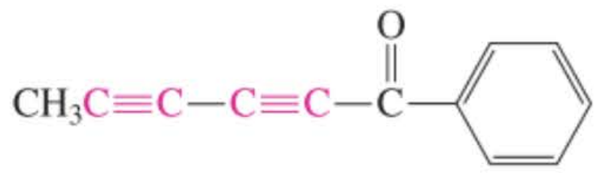
Bien que les alcynes ne soient pas très répandus dans la nature, on en rencontre dans certaines plantes et autres organismes. La première substance de ce type à être isolée (en 1826) est un ester qui se trouve dans la matricaire ou petite camomille. Plus d'un millier de composés de ce genre sont actuellement connus et certains d'entre eux sont physiologiquement actifs. Par exemple, certaines éthynylcétones naturelles, telle la capilline, isolée de l'huile essentielle du chrysanthème, présentent une activité fongicide.



Grenouille « poison de flèches ».

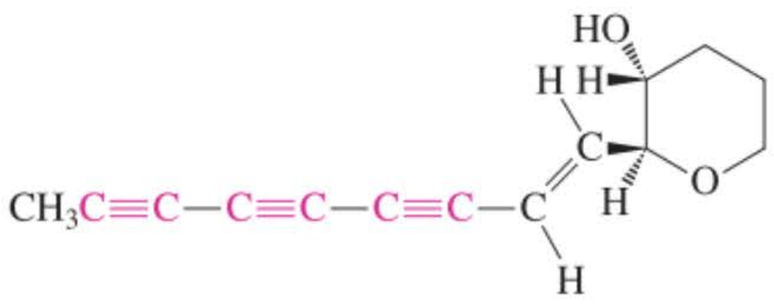


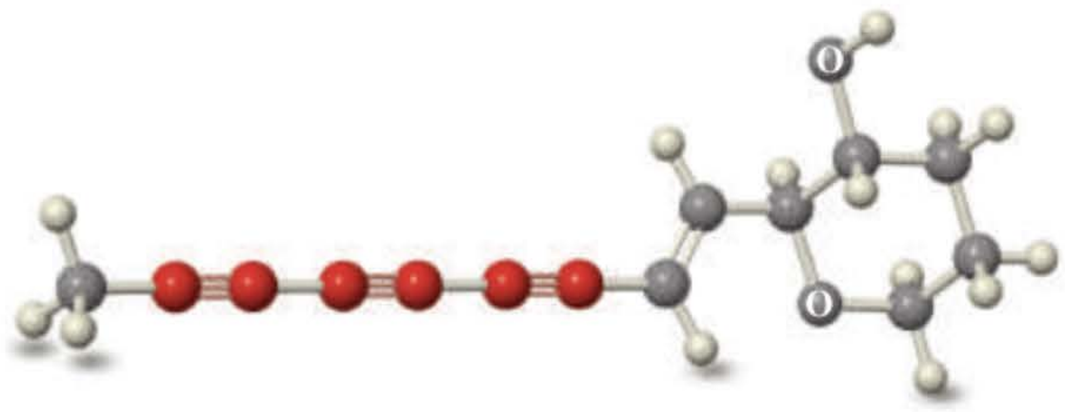
Ester isolé de la matricaire



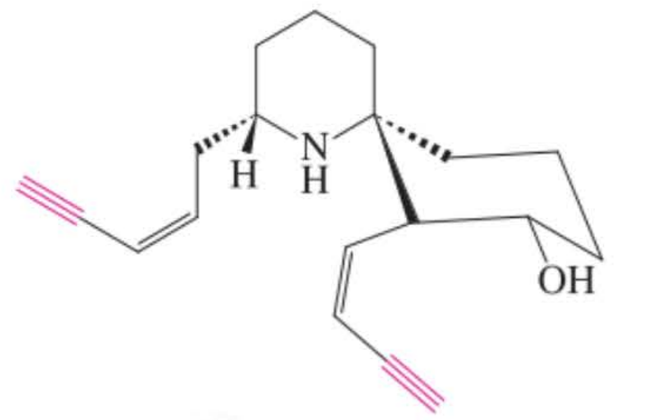
Capilline
(Antifongique)

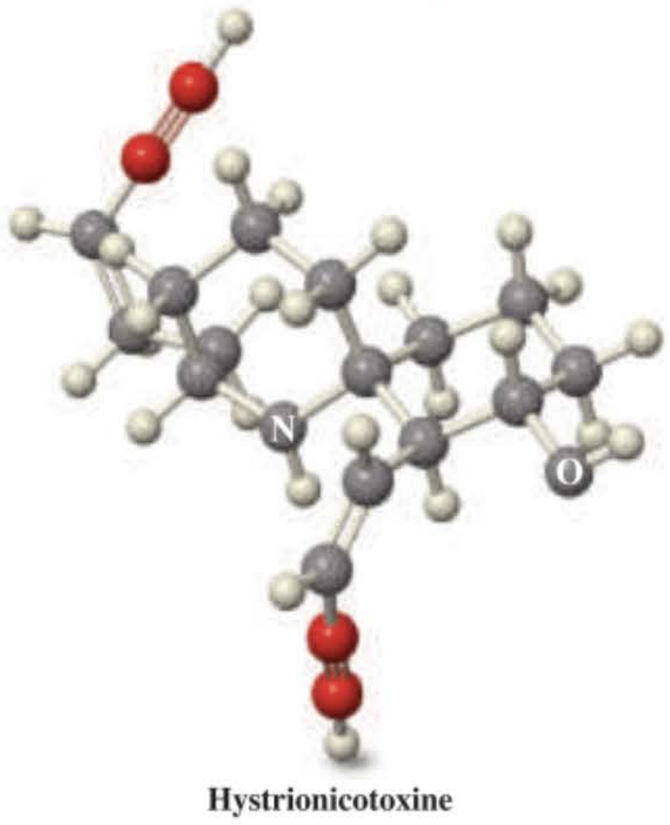
L'ichthyothéréol est un alcyne qui est le composant actif d'un poison employé par les indiens du bassin inférieur de l'Amazone pour enduire les pointes des flèches. Il provoque des convulsions chez les mammifères. Dans l'hystrionicotoxine, on remarque la présence de deux groupes fonctionnels « ényne ». Il s'agit de l'une des substances isolées de la peau de la « grenouille poison de flèches » qui est une espèce fortement colorée appartenant au genre *Dendrobates*. Cette grenouille sécrète un tel composé et d'autres analogues comme venins ou comme irritants des muqueuses et se défend ainsi vis-à-vis des mammifères et des reptiles. La biosynthèse de ces entités alcyniques n'est pas encore bien comprise.





Ichthyothéréol
(Un convulsivant)

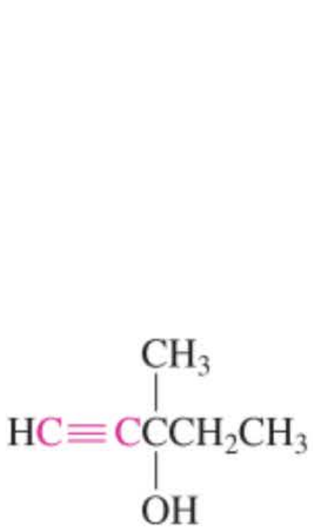




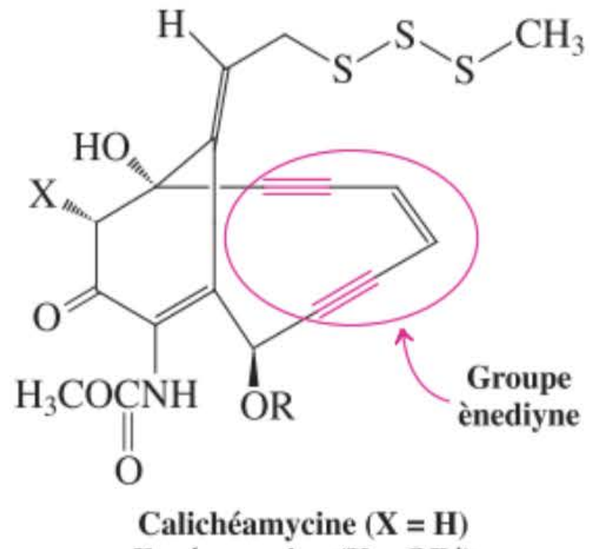
Hystrionicotoxine

De nombreux médicaments ont été modifiés par synthèse de manière à contenir des fragments alcyniques, parce que de tels composés sont bien souvent plus facilement résorbés par l'organisme et, tout en étant moins toxiques, sont plus actifs que les alcènes ou alcanes correspondants. Ainsi, par exemple, le 3-méthylpent-1-yn-3-ol est un hypnotique qui peut être dispensé sans prescription médicale et d'autres alcynols sont tout aussi efficaces.

Des groupes fonctionnels très réactifs tels que ènediyne (– C≡C – CH=CH – C≡C –) et trisulfure (RSSSR) caractérisent une catégorie d'agents naturels découverts dans les dernières années 1980, tels que la calichéamycine et l'espéramycine, qui jouissent de propriétés antibiotiques et antitumorales.



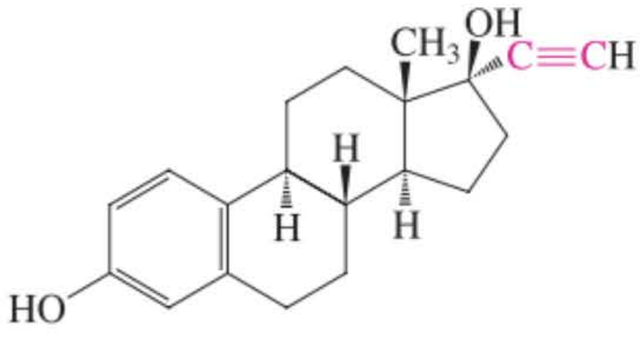
3-Méthylpent-1-yn-3-ol
(Hypnotique)



Calichéamycine (X = H)

Espéramycine (X = OR′)
R et R′ sont des glucides (chapitre 24)

Les éthynylestrogènes, tel le 17-éthynylestradiol, sont bien plus efficaces dans le contrôle des naissances que ne le sont les hormones naturelles (cf. paragraphe 4.7). La trémorine est un diaminoalcyne qui induit les symptômes caractéristiques de la maladie de Parkinson : spasmes et mouvements incontrôlés. Fait intéressant, un homologue cyclique de la trémorine agit comme myorelaxant et contrecarre, de ce fait, l'effet de la trémorine. Des composés qui annihilent les effets physiologiques d'autres composés sont appelés des **antagonistes** (*antagonizesthai,* grec, lutter contre). Enfin, des analogues éthynylés de l'amphétamine ont été préparés dans le but d'obtenir des stimulants du système nerveux central qui soient plus actifs, aient un effet plus spécifique et provoquent moins de dépendance.



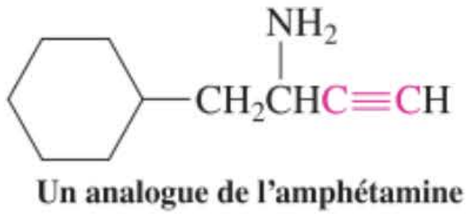
17-Éthynylestradiol



Trémorine



Antagoniste de la trémorine



Un analogue de l'amphétamine
(Stimulant du système nerveux central)

En résumé, l'entité alcynique se retrouve dans maintes substances naturelles ou synthétiques qui manifestent un certain type d'activité physiologique.

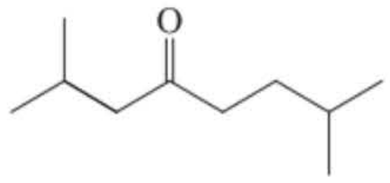
OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Comme cela a été dit à la fin du chapitre précédent, une bonne part des réactions occasionnées par les alcynes ne sont qu'une extrapolation de ce que l'on sait déjà à propos des alcènes. Les réactions d'addition se déroulent dans des conditions très ressemblantes, en obéissant aux mêmes règles régio- et stéréochimiques. Des réactifs comme les halogénures d'hydrogène ou des halogènes peuvent s'additionner une ou deux fois. Cependant, l'addition des éléments de l'eau à l'une des liaisons π nous emmène ailleurs : l'alcénol (ou en plus court l'énol) qui en résulte subit un réarrangement (tautomérie), bref devient un aldéhyde ou une cétone. Enfin, les alcynes terminaux donnent lieu à une forme de réactivité qui n'existait pas chez les alcènes (ni chez les alcanes) : l'hydrogène de l'entité –C≡C–H est anormalement acide. Par déprotonation, il se forme un anion nucléophile qui est capable de former de nouvelles liaisons carbone-carbone lors de réactions avec divers groupes fonctionnels possédant des atomes de carbone électrophiles.

Dans le chapitre suivant, nous allons examiner des composés qui contiennent plusieurs doubles liaisons, dont certains ont été obtenus grâce au procédé de Heck, qui est une nouvelle réaction organométallique qui vient d'être décrite. Les mêmes principes dont il a été continuellement question dans les chapitres 11 à 13 continueront à prévaloir en ce qui concerne le comportement des nouveaux systèmes envisagés.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

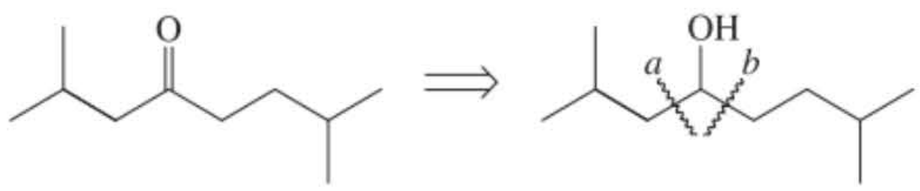
13.25. Proposer une méthode de synthèse efficace de la 2,7-diméthyloctan-4-one, en se servant de substrats organiques ne contenant pas plus de quatre atomes de carbone.



2,7-Diméthyloctan-4-one

SOLUTION

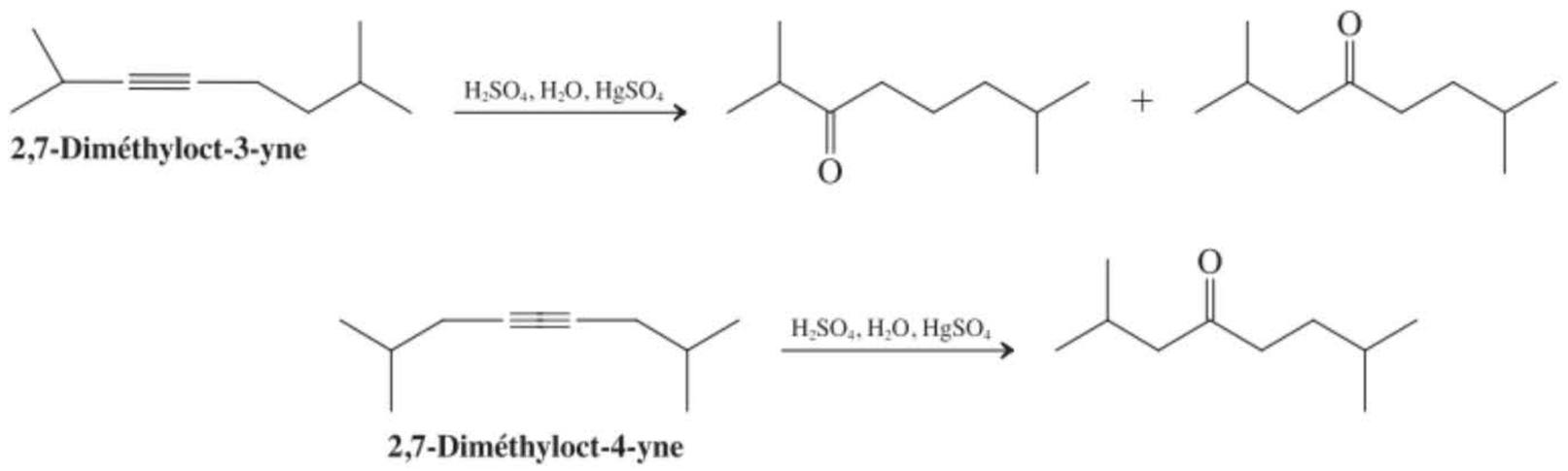
On commence par analyser le problème de manière rétrosynthétique (paragraphe 8.9). Quelles sont les méthodes dont nous disposons pour obtenir des cétones ? On peut oxyder des alcools (paragraphe 8.6). Est-ce la solution applicable au problème posé ? Si on examine l'alcool qui doit servir de précurseur, on peut concevoir la synthèse de celui-ci par l'adjonction d'un réactif organométallique approprié à un aldéhyde de manière à former la liaison *a* ou la liaison *b* (paragraphe 8.9) :



Molécule ciblée **Précurseur à fonction alcool**

Faisons à présent le décompte des atomes de carbone des diverses entités qu'il faudrait mettre en présence pour réaliser chacune de ces deux voies de synthèse. Pour réaliser la liaison *a*, il est nécessaire d'ajouter un réactif organométallique à quatre carbones à un aldéhyde à six carbones. L'autre possibilité, la confection de la liaison *b*, implique l'intervention de deux entités à cinq carbones. Or, pour rappel, il a été précisé que ne pouvaient être engagées que des entités contenant au maximum quatre carbones. De ce fait, aucune des deux options précédentes ne convient. Réexaminons toutefois la voie *a* (et non la voie *b*). Voyez-vous pourquoi ? La voie *b* exige la construction préalable de deux entités à cinq carbones, tandis que la voie *a* implique la formation de seulement un composé à six carbones à partir de fragments contenant quatre carbones ou moins.

Considérons à présent une deuxième méthode de synthèse des cétones, fondamentalement différente, à savoir l'hydratation des alcynes (paragraphe 13.7). Deux précurseurs aboutissant à la molécule ciblée sont possibles : le 2,7-diméthyloct-3-yne et le 2,7-diméthyloct-4-yne. Toutefois, comme on le montre ci-après, seule la deuxième molécule, l'alcène *symétrique*, se laisse hydrater en fournissant une seule cétone, quel que soit le sens initial de l'addition.

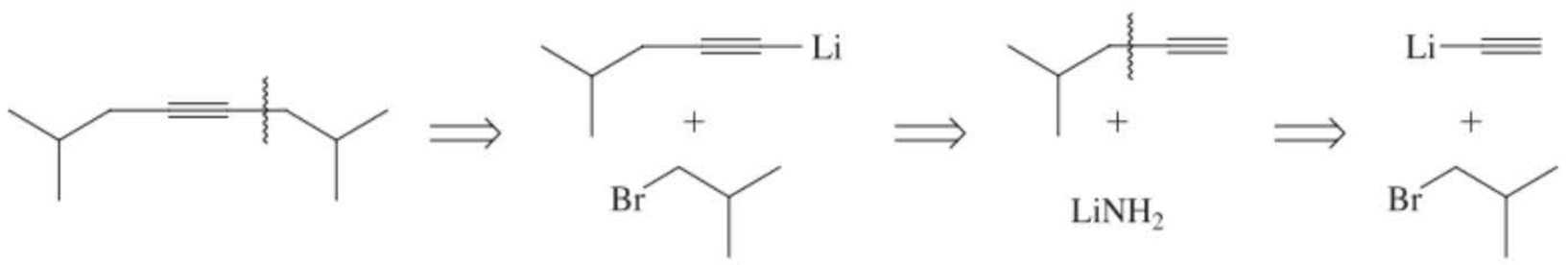


2,7-Diméthyloct-3-yne

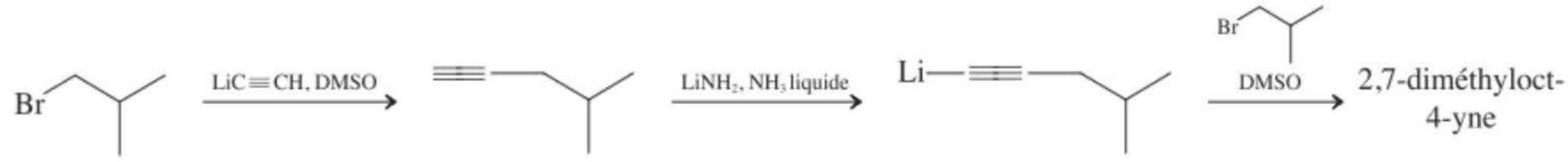
2,7-Diméthyloct-4-yne

Le 2,7-diméthyloct-4-yne semblant ainsi être le précurseur tout désigné, continuons à rechercher comment il serait possible de synthétiser cette molécule à partir de substrats contenant moins de quatre carbones.

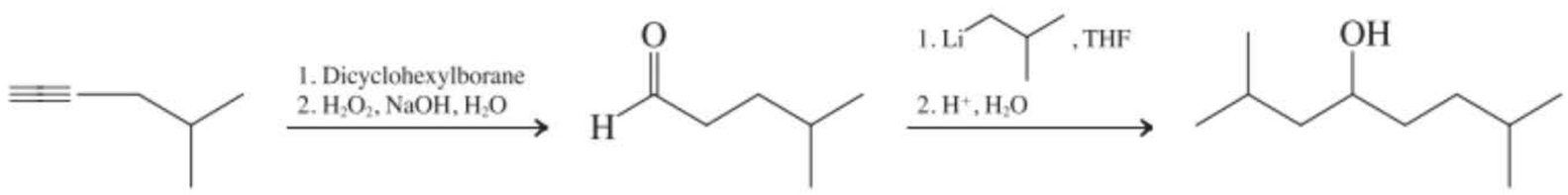
L'alkylation des alcynes terminaux (paragraphe 13.5) nous offre une méthode de formation de liaisons qui divise la molécule en trois fragments appropriés, comme le montre l'analyse suivante :



Il s'ensuit le plan de synthèse suivant :

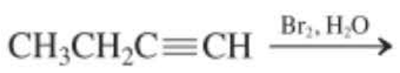


S'il est bien vrai que cette synthèse à trois étapes soit la réponse la plus adéquate, il existe une autre approche, apparentée, qui dérive de l'hypothèse antérieure ayant trait à la synthèse des cétones via les alcools. Celle-ci transite également par un alcyne. La construction de la liaison *a* dans la molécule ciblée, présentée précédemment, implique l'addition d'un réactif organométallique à un aldéhyde à six carbones, lequel, à son tour, peut être produit par hydroboration-oxydation (paragraphe 13.8) de l'alcyne terminal présenté dans le schéma précédent.



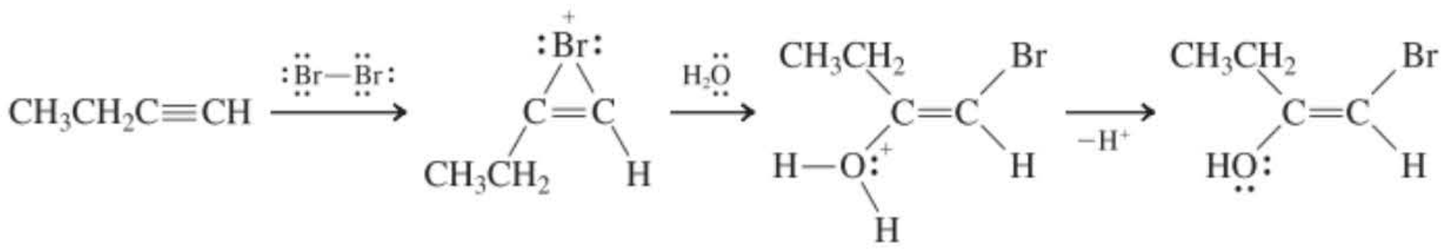
L'oxydation de cet alcool à l'aide d'un réactif à base de Cr(VI) (paragraphe 8.6) complète une synthèse qui est juste un peu plus longue que celle – la meilleure – qui a été décrite en premier lieu.

13.26. Quel est le produit qui émergera de la réaction de l'alcyne terminal suivant avec du brome en solution aqueuse ?

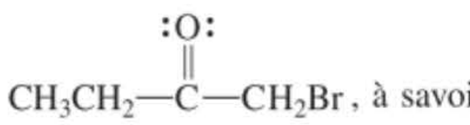


SOLUTION

Ce problème doit être envisagé sous l'angle de son mécanisme. Le brome s'additionne aux liaisons π en formant un ion bromonium cyclique, lequel est amené à s'ouvrir en présence de tout nucléophile disponible. Lors des réactions similaires des alcènes (paragraphes 12.5 et 12.6), l'attaque nucléophile est dirigée vers l'atome de carbone le plus substitué de l'alcène, en l'occurrence celui qui est porteur de la plus grande charge positive partielle. En suivant, dans le cas présent, cette analogie avec, en guise de nucléophile, l'eau, nous pouvons raisonnablement écrire les étapes suivantes d'un mécanisme :



Le produit qui émerge de cette séquence réactionnelle est un énol, lequel, comme on l'a vu (paragraphe 13.8), est instable et se tautomérise rapidement en un composé carbonylé. Dans ce cas-ci, le produit ultime est



, à savoir une bromocétone.

Nouvelles réactions

1. Acidité des alc-1-ynes (paragraphe 13.2)

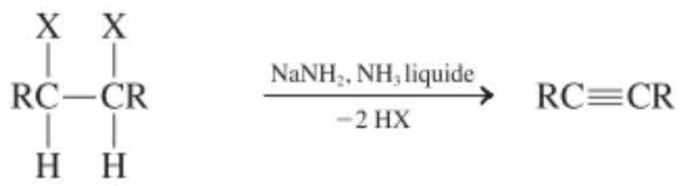


pK_a ~ 25

Base (B): $NaNH_2$–NH_3 liquide ; RLi–$(CH_3CH_2)_2O$; RMgX–THF

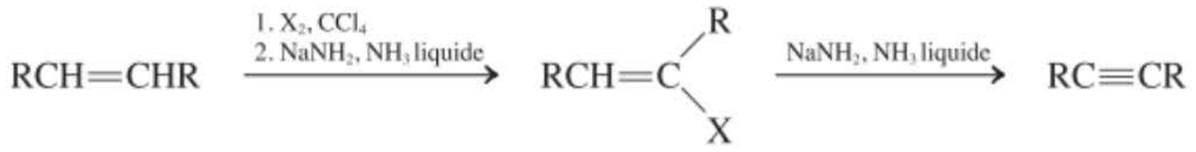
Préparation des alcynes

2. Double élimination à partir des dihalogénoalcanes (paragraphe 13.4)



Dihalogénoalcane vicinal

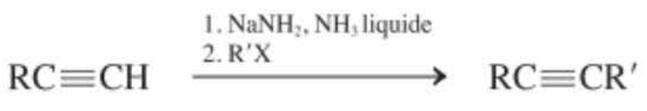
3. À partir des alcènes par halogénation-déshydrohalogénation (paragraphe 13.4)



Halogénure d'alcényle intermédiaire

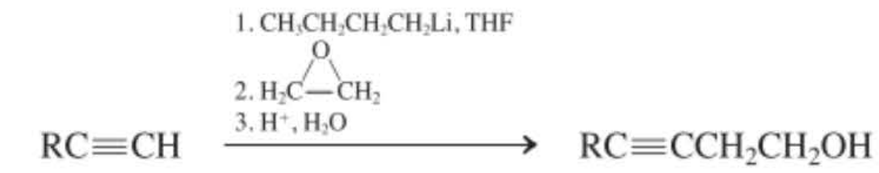
Transformation des alcynes en d'autres alcynes

4. Alkylation des anions alcynyle (paragraphe 13.5)



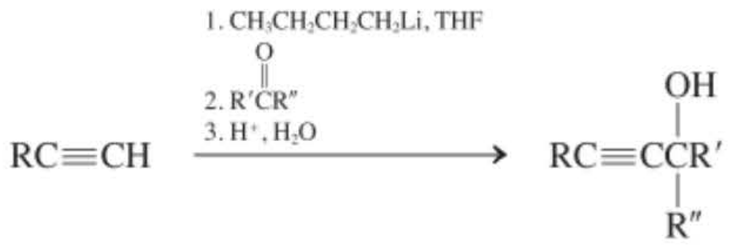
Réaction S_N2 : R′ doit être primaire

5. Alkylation avec l'oxacyclopropane (paragraphe 13.5)



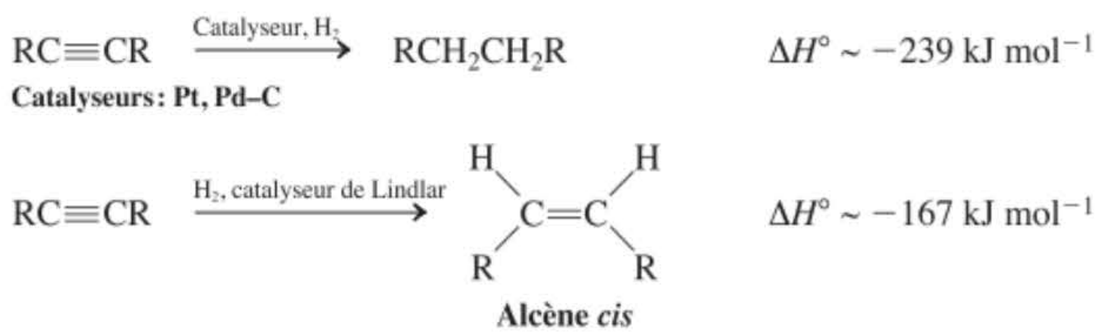
L'attaque a lieu au niveau du carbone le moins substitué lorsque l'oxacyclopropane est dissymétrique

6. Alkylation avec les composés carbonylés (paragraphe 13.5)



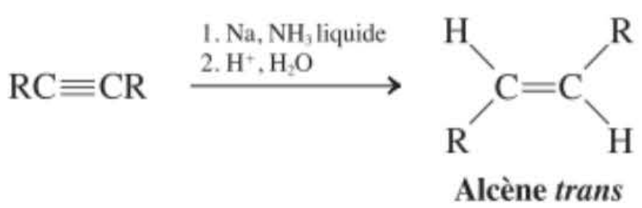
Réactions des alcynes

7. Hydrogénation (paragraphe 13.6)



Alcène *cis*

8. Réduction par le sodium dans l'ammoniac liquide (paragraphe 13.6)

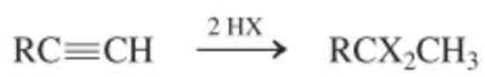


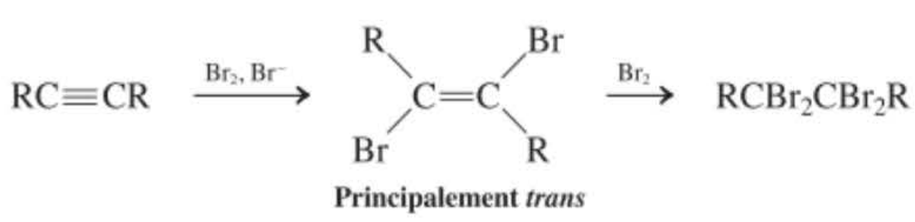
Alcène *trans*

9. Additions électrophiles (et Markovnikov) : hydrohalogénation, halogénation et hydratation (paragraphe 13.7)

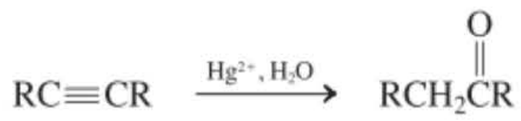


Dihalogénoalcane géminé





Principalement *trans*



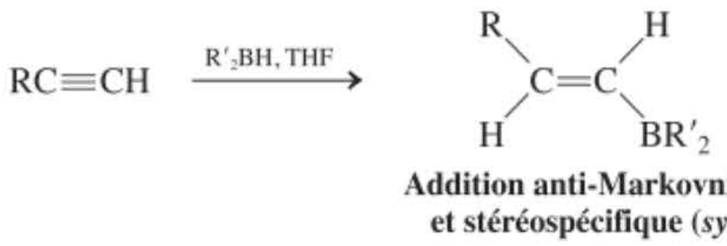
10. Addition radicalaire de bromure d'hydrogène (paragraphe 13.8)



Anti-Markovnikov

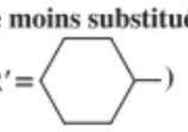
Le Br se fixe sur le carbone le moins substitué

11. Hydroboration (paragraphe 13.8)

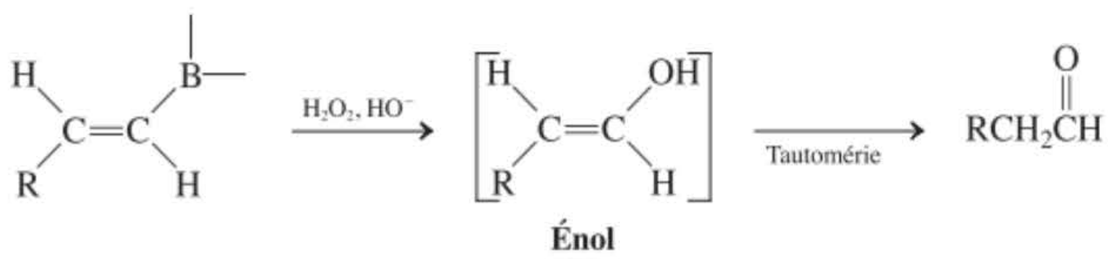


Addition anti-Markovnikov et stéréospécifique (*syn*)

B se fixe sur le carbone le moins substitué

Dicyclohexylborane (R′ =  **)**

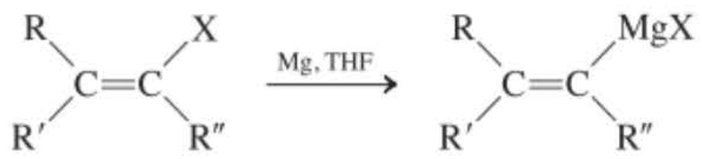
12. Oxydation des alcénylboranes (paragraphe 13.8)



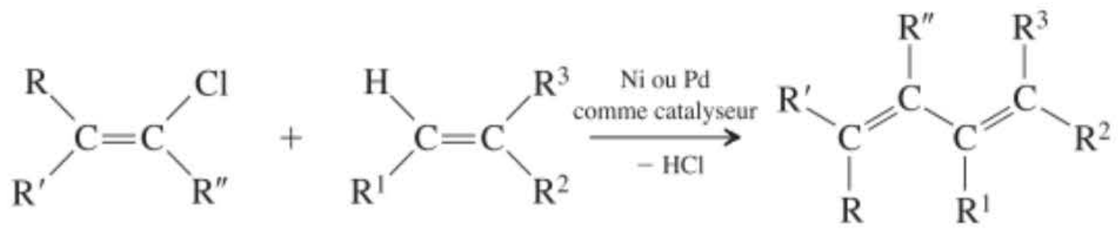
Énol

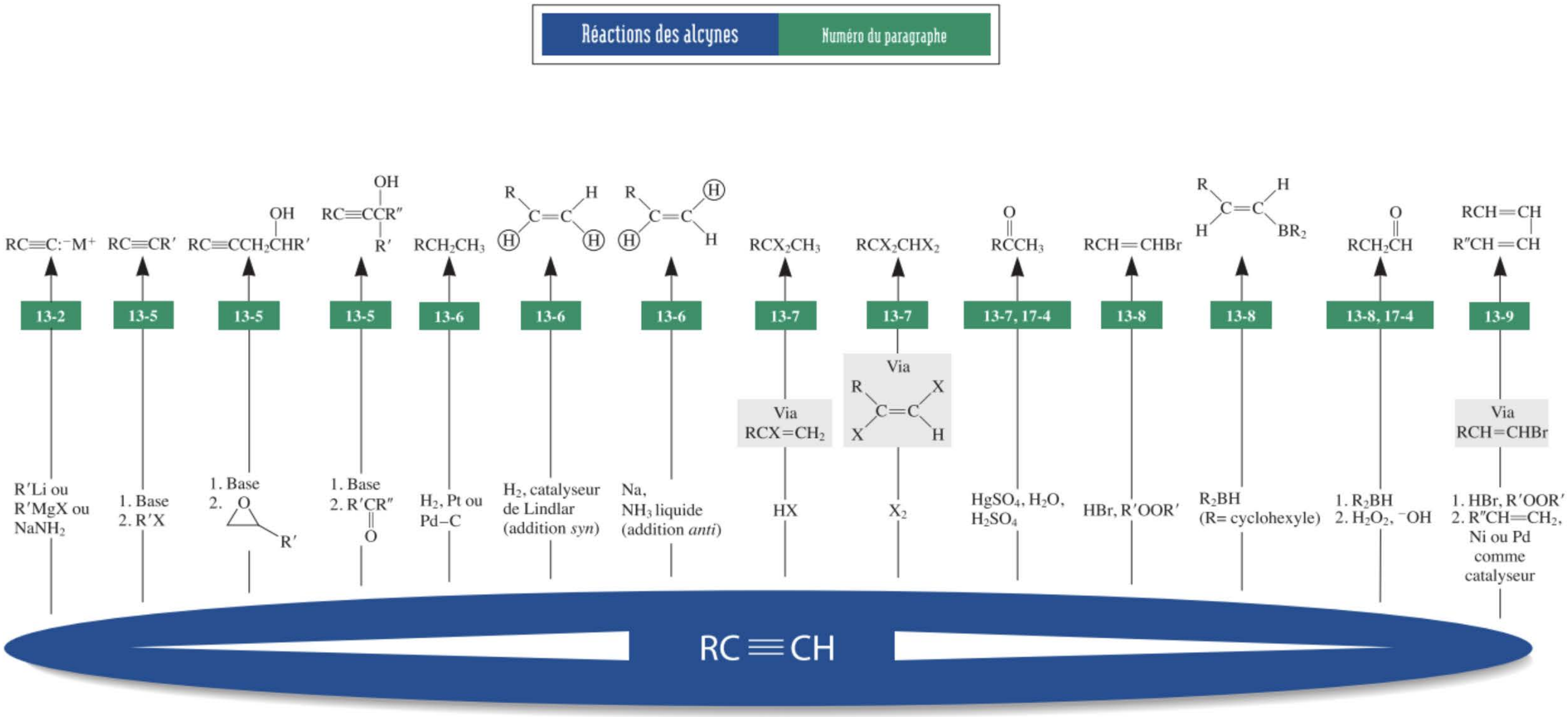
Réactifs organométalliques

13. Organométalliques alcényliques (paragraphe 13.9)



14. Réaction de Heck (paragraphe 13.9)




Réactions des alcynes
Numéro du paragraphe
RC≡C:⁻M⁺
RC≡CR′
RC≡CCH₂CHR′
OH
RC≡CCR″
R′
RCH₂CH₃
RCX₂CH₃
RCX₂CHX₂
RCCH₃
O
RCH=CHBr
RCH₂CH
RCH=CH
R″CH=CH
13-2
13-5
13-5
13-5
13-6
13-6
13-6
13-7
13-7
13-7, 17-4
13-8
13-8
13-8, 17-4
13-9
R′Li ou R′MgX ou NaNH₂
1. Base 2. R′X
1. Base 2. O R′
1. Base 2. R′CR″ O
H₂, Pt ou Pd–C
H₂, catalyseur de Lindlar (addition syn)
Na, NH₃ liquide (addition anti)
Via RCX=CH₂
HX
Via
X₂
HgSO₄, H₂O, H₂SO₄
HBr, R′OOR′
R₂BH (R= cyclohexyle)
1. R₂BH 2. H₂O₂, ⁻OH
Via RCH=CHBr
1. HBr, R′OOR′ 2. R″CH=CH₂, Ni ou Pd comme catalyseur
RC≡CH

Concepts importants

1. Les règles de **nomenclature des alcynes** sont essentiellement les mêmes que celles qui ont été formulées pour les alcènes. Les molécules qui contiennent à la fois des liaisons doubles et des liaisons triples sont appelées des **alcénynes,** la double liaison recevant le plus petit indice localisateur si toutes deux sont positionnées de manière équivalente. Les groupes hydroxyle sont prioritaires lors du numérotage des alcools alcynyliques (**alcynols**).
2. La **structure électronique** de la liaison triple révèle deux liaisons π, perpendiculaires entre elles ainsi qu'une liaison σ formée par le recouvrement de deux orbitales hybrides *sp*. L'énergie de la liaison triple s'élève à environ 958 kJ mol^{-1} ; celle de la liaison C–H alcynylique vaut 548 kJ mol^{-1}. Les liaisons triples forment des **structures linéaires** en ce qui concerne les autres atomes qui leur sont attachés, avec des courtes liaisons C–C (1,20 Å) et C–H (1,06 Å).
3. Le caractère *s* marqué du carbone d'un alcyne terminal rend l'hydrogène qui lui est lié relativement **acide** ($pK_a \sim 25$).
4. Le **déplacement chimique** de l'hydrogène alcynylique est faible (δ = 1,7-3,1 ppm) comparé à celui des hydrogènes alcényliques en raison de l'effet de blindage dû à un courant électronique induit autour de l'axe de la molécule et provoqué par le champ magnétique extérieur. La liaison triple permet les couplages à longue distance. La **spectroscopie IR** laisse entrevoir la présence des liaisons C≡C et ≡C – H des alcynes terminaux grâce à des bandes situées, respectivement, à 2100-2260 cm^{-1} et 3260-3330 cm^{-1}.
5. La réaction d'**élimination** relative aux dihalogénoalcanes vicinaux se déroule de manière régiosélective et stéréospécifique et aboutit à des halogénures d'alcényle.
6. La **dihydrogénation** sélective des alcynes en ***syn*** est réalisable avec le catalyseur de Lindlar, dont la surface est moins active que le palladium sur carbone et qui, de ce fait, n'hydrogène pas les alcènes. L'**hydrogénation** sélective en ***anti*** est possible avec du sodium métallique dissous dans l'ammoniac liquide parce que les alcènes ne peuvent être réduits davantage par transfert d'électrons. La stéréochimie est contrôlée par la plus grande stabilité d'un radical alcényle disubstitué en trans en guise d'intermédiaire.
7. Les alcynes subissent généralement les mêmes réactions d'addition que les alcènes. Ces réactions peuvent se produire deux fois de suite. L'hydratation des alcynes est particulière. Elle exige un catalyseur à base de Hg(II) et le produit initialement formé, un **énol**, se réarrange en une cétone par **tautomérie**.
8. Pour bloquer l'**hydroboration** des alcynes terminaux au stade intermédiaire d'alcénylborane, on emploie des dialkylboranes modifiés et tout particulièrement du dicyclohexylborane. L'oxydation des alcénylboranes qui en résultent produit des énols qui sont instables et qui se réarrangent par **tautomérie** en composés carbonylés.
9. La **réaction de Heck** accroche des alcènes à des halogénures d'alcényle selon un processus catalysé par des métaux.

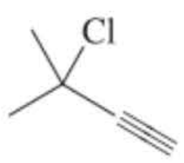
Problèmes

27. Écrire les structures des molécules dont les noms suivent.

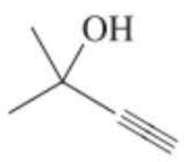
(a) 1-Chlorobut-1-yne **(b)** (*Z*)-4-Bromo-3-méthylpent-3-èn-1-yne **(c)** Hex-4-yn-1-ol

28. Nommer chacun des composés suivants d'après le système IUPAC de nomenclature.

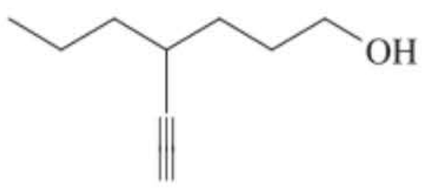
(a)



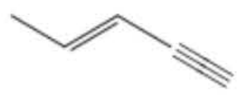
(b)



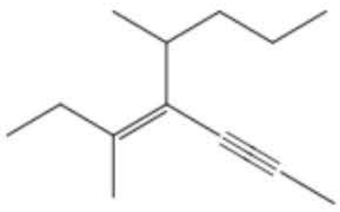
(c)



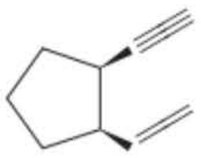
(d)



(e)



(f)



29. Comparer les énergies de la liaison C–H dans l'éthane, l'éthène et l'éthyne. Concilier ces données avec l'hybridation, la polarité et l'acidité de l'hydrogène dans chacune de ces liaisons.

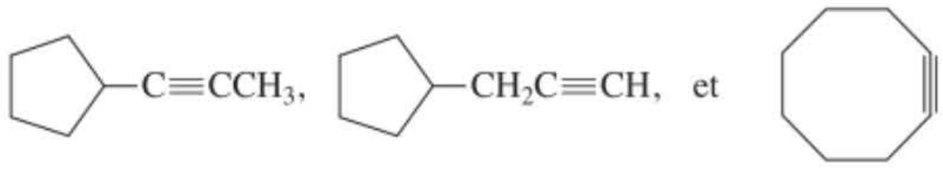
30. Comparer les liaisons C2–C3 dans le propane, le propène et le propyne. Y aura-t-il une différence en ce qui concerne soit la longueur, soit l'énergie de la liaison ? Si oui, comment varient ces paramètres ?

31. Prédire l'ordre des acidités dans la série suivante d'espèces cationiques : $CH_3CH_2NH_3^+$, $CH_3CH{=}NH_2^+$, $CH_3C{\equiv}NH^+$. (**Indication :** chercher une analogie avec les hydrocarbures [paragraphe 13.2].)

32. Les chaleurs de combustion de trois composés répondant à la formule C_5H_8 sont présentées ci-après : cyclopentène, DH_{comb} = –4297 kJ mol^{-1} ; penta-1,4-diène, DH_{comb} = –4360 kJ mol^{-1} et pent-1-yne, DH_{comb} = –4402 kJ mol^{-1}. Expliquer ces différences en termes de stabilités relatives et de forces des liaisons.

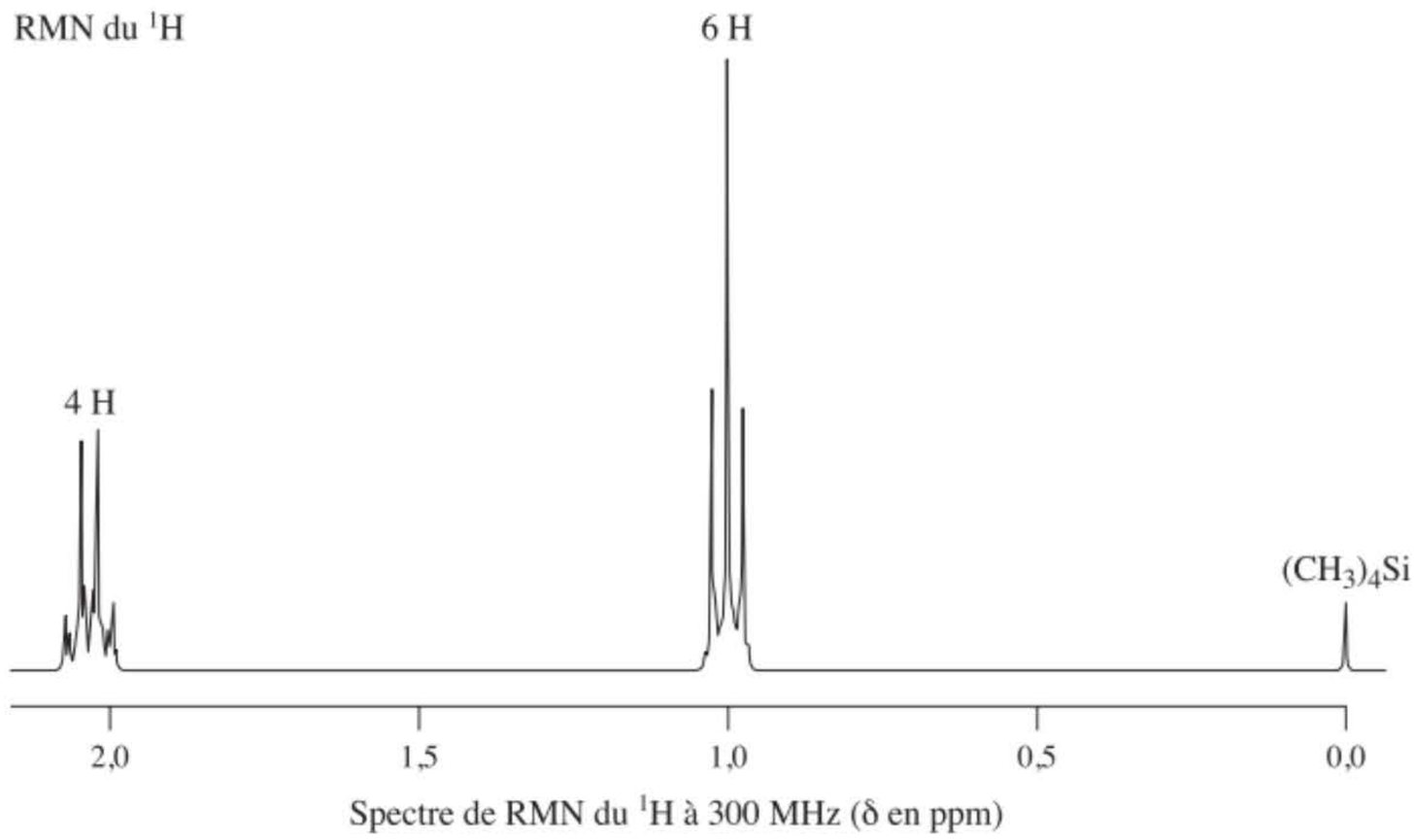
33. Classer les composés suivants par ordre de stabilité décroissante.

(a) Hept-1-yne et hept-3-yne

(b)  et

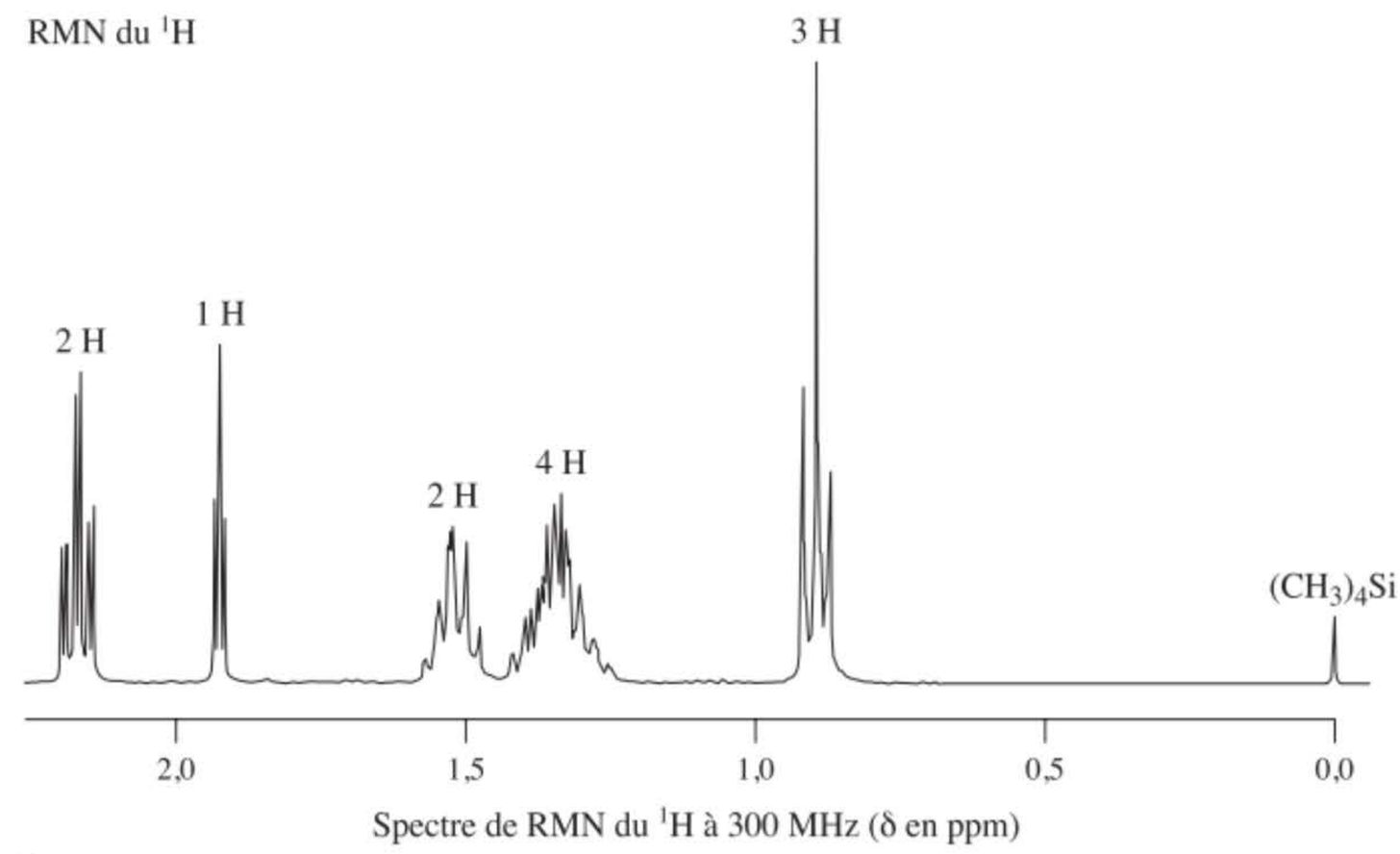
(**Conseil :** réaliser un modèle de la troisième structure. Y a-t-il quelque chose de particulier en ce qui concerne la triple liaison de ce composé ?)

34. Déduire la structure de chacun des composés suivants. **(a)** Formule moléculaire C_6H_{10} ; spectre de RMN A ; pas de bandes IR marquées entre 2100 et 2300 cm^{-1} ni entre 3250 et 3350 cm^{-1}. **(b)** Formule moléculaire C_7H_{12} ; spectre de RMN B ; bandes IR vers 2120 et 3330 cm^{-1}. **(c)** La composition révèle, outre de l'oxygène, 71,41 % de carbone, 9,59 % d'hydrogène, avec une masse moléculaire valant très exactement 84,0584 ; spectres de RMN et IR C. Le cartouche dans le spectre de RMN C présente une meilleure résolution des signaux situés entre 1,6 et 2,4 ppm.



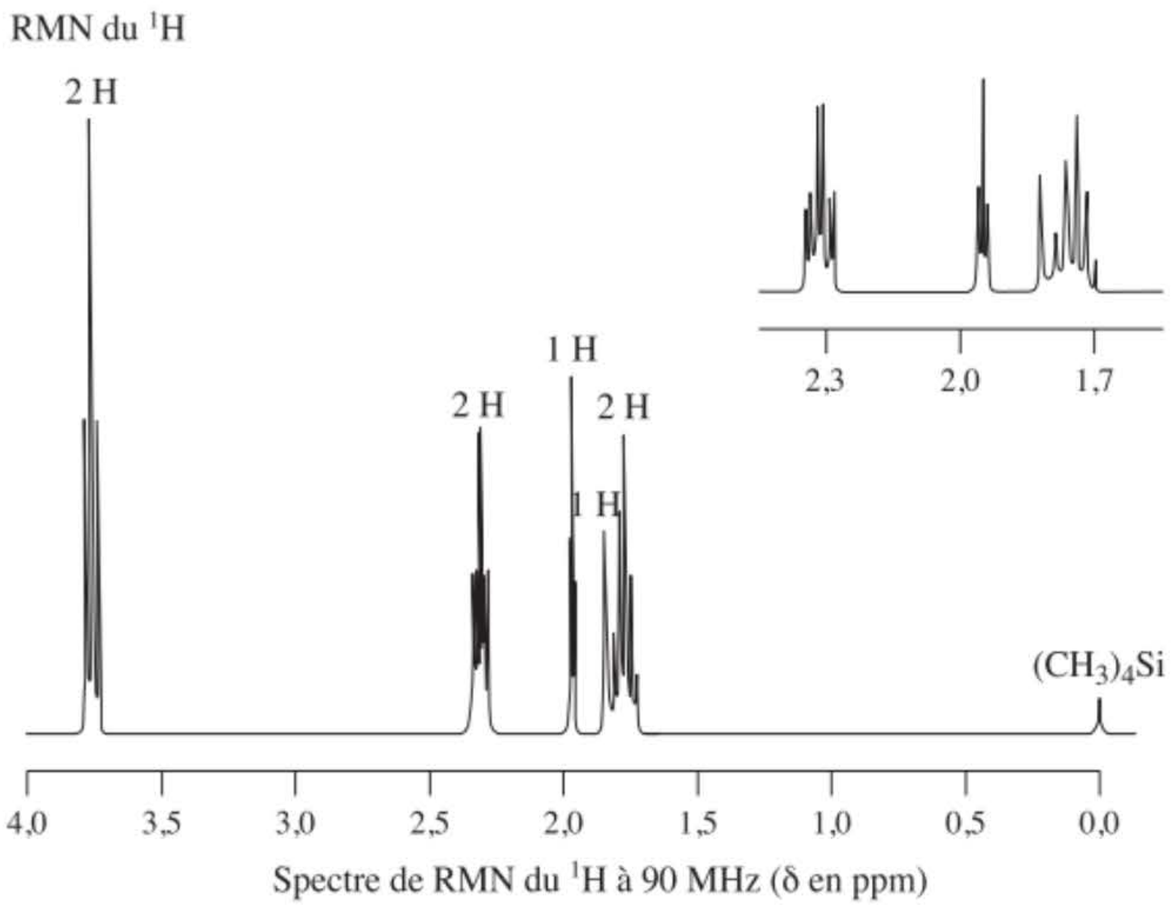
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

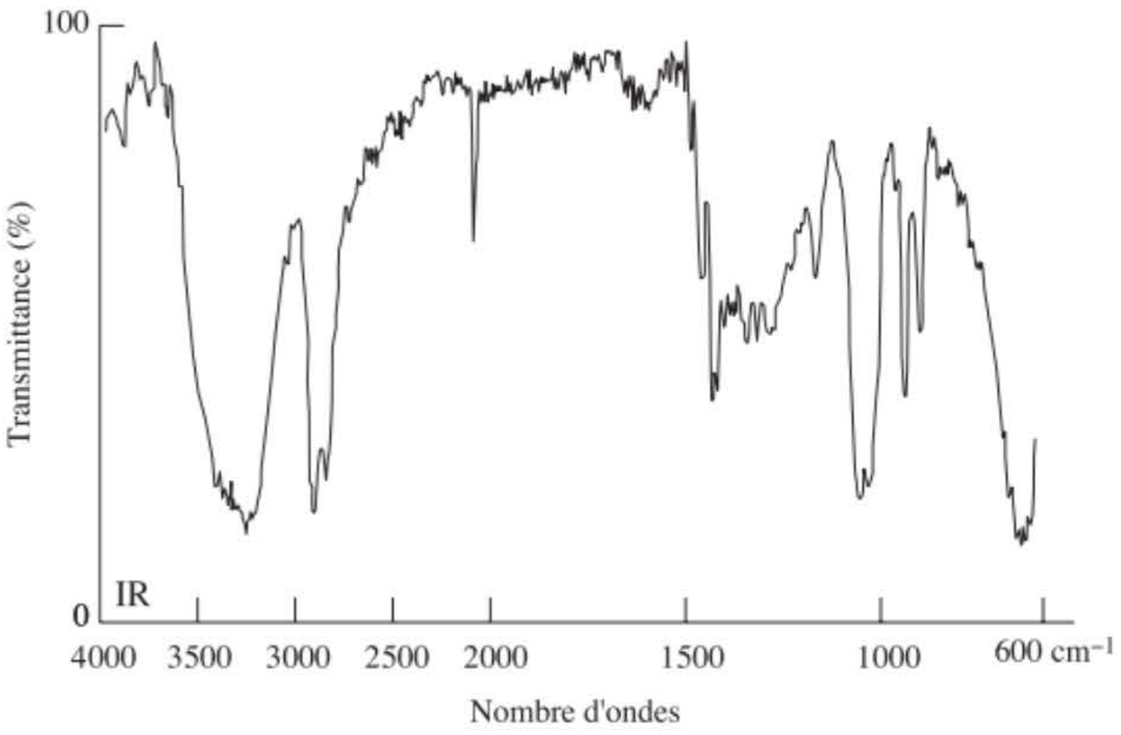
A



Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

B





C

35. Le spectre IR du nona-1,8-diyne laisse entrevoir une bande intense et effilée à 3300 cm^{-1}. Quelle est l'origine de cette absorption ? Lorsque le nona-1,8-diyne est traité par $NaNH_2$, puis par D_2O, on assiste à l'incorporation de deux atomes de deutérium, la molécule restant à part cela inchangée. Le spectre IR révèle que le pic à 3300 cm^{-1} a disparu, mais un autre apparaît à présent à 2580 cm^{-1}. **(a)** Quel est le produit de cette réaction ? **(b)** Quelle nouvelle liaison est responsable de l'absorption IR à 2580 cm^{-1} ? **(c)** En faisant intervenir la loi de Hooke, calculer la position approximative à laquelle cette nouvelle bande devrait être attendue, compte tenu de la structure de la molécule d'origine et de son spectre IR. On supposera que k et f sont restés inchangés.

36. Écrire le(s) produit(s) auquel(auxquels) on doit s'attendre lors de chacune des réactions suivantes.

(a) $CH_3CH_2CH(CH_3)CHClCH_2Cl \xrightarrow{3\ NaNH_2,\ NH_3\ liquide}$

(b) $CH_3OCH_2CH_2CH_2CHBrCHBrCH_3 \xrightarrow{2\ NaNH_2,\ NH_3\ liquide}$

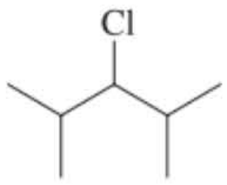
(c) *méso*-$CH_3CH(CH_3)CH_2CHClCHClCH_2CH(CH_3)CH_3 \xrightarrow[(1\ équivalent),\ CH_3OH]{NaOCH_3}$

(d) (4*R*,5*R*)-$CH_3CH(CH_3)CH_2CHClCHClCH_2CH(CH_3)CH_3 \xrightarrow[(1\ équivalent),\ CH_3OH]{NaOCH_3}$

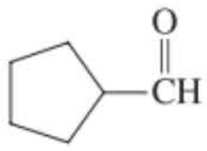
37. **(a)** Écrire le produit attendu lors de la réaction de l'oct-3-yne avec Na dans NH_3 liquide. **(b)** Lorsque la même réaction est réalisée avec le cyclooctyne (problème 33b), le produit est le *cis*-cyclooctène et non le *trans*-cyclooctène. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

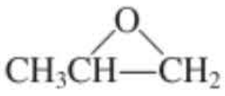
38. Écrire le produit majoritaire qui résultera de la réaction du prop-1-ynyllithium, $CH_3C{\equiv}C^-Li^+$, avec chacune des molécules suivantes dans le THF.

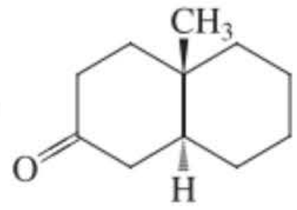
(a) CH_3CH_2Br

(b) 

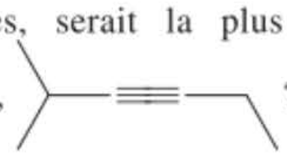
(c) Cyclohexanone

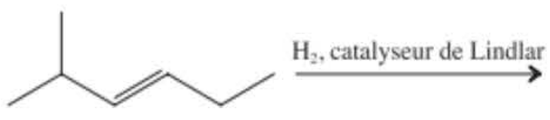
(d) 

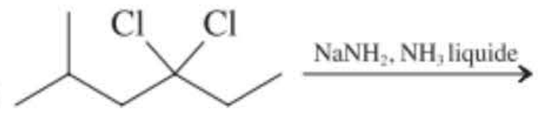
(e) 

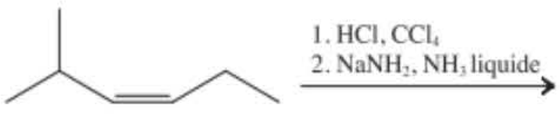
(f) 

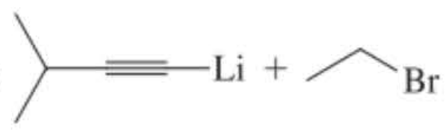
39. Écrire le mécanisme et le produit final de la réaction du propyn-1-yllithium avec le *trans*-2,3-diméthyloxacyclopropane.

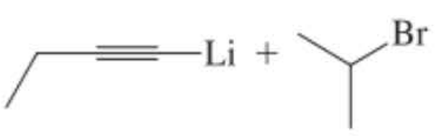
40. Laquelle, parmi les méthodes suivantes, serait la plus appropriée pour synthétiser, avec un rendement élevé, le 2-méthylhex-3-yne,  ?

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

41. Proposer des synthèses plausibles de chacun des alcynes suivants, en appliquant utilement les principes de l'analyse rétrosynthétique. Chaque groupe fonctionnel alcyne présent dans la molécule ciblée doit provenir d'une molécule *séparée* qui peut être n'importe quel composé à deux carbones (par exemple, éthyne, éthène, éthanal, etc.)

(a)

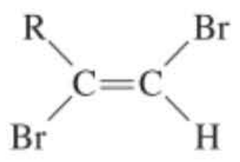
(b)

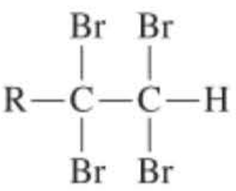
(c)

(d) $(CH_3)_3CC{\equiv}CH$ [Prudence! Qu'est-ce qui ne va pas dans $(CH_3)_3CCl$ + $^-:C{\equiv}CH$?]

42. Représenter la structure du (*R*)-4-deutériohex-2-yne. Proposer un rétroprécurseur S_N2 approprié de ce composé.

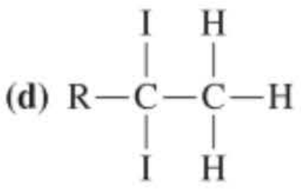
43. **Récapitulation des réactions**. Sans consulter les voies réactionnelles de la page 598, proposez des réactifs pour transformer l'alcyne de type $RC{\equiv}CH$ en chacun des composés suivants.

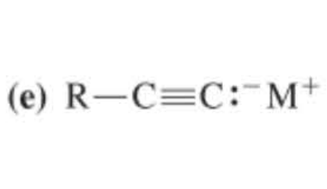
(a) 

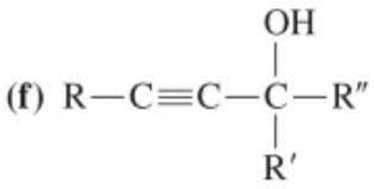
(b) 

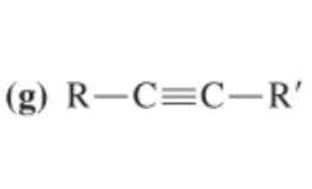
(c) 

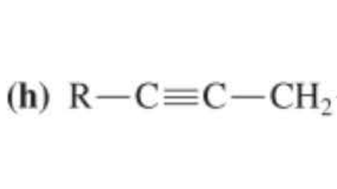
(produit Markovnikov)

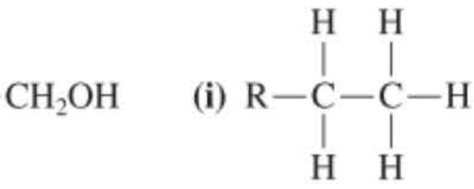
(d) 

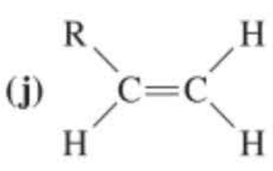
(e) 

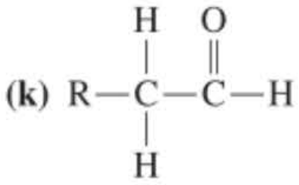
(f) 

(g) 

(h) 

(i) 

(j) 

(k) 

(produit anti-Markovnikov)

44. Écrire le produit majoritaire attendu lors de la réaction du propyne avec chacun des réactifs suivants.

(a) D_2, Pd–$CaCO_3$, $Pb(O_2CCH_3)_2$, quinoléine ;

(b) Na, ND_3 ; **(c)** 1 équivalent de HI ; **(d)** 2 équivalents de HI ; **(e)** 1 équivalent de Br_2 ;

(f) 1 équivalent de ICl ; **(g)** 2 équivalents de ICl ; **(h)** H_2O, $HgSO_4$, H_2SO_4 ;

(i) dicyclohexylborane, puis NaOH, H_2O_2.

45. Quels seront les produits des réactions du dicyclohexyléthyne avec les réactifs du problème 44 ?

46. Écrire les structures des tautomères énoliques qui sont censés se former initialement lors des réactions du propyne et du dicyclohexyléthyne avec du dicyclohexylborane, suivies par NaOH et H_2O_2 [problèmes 44 (i) et 45 (i)].

47. Écrire les produits des réactions de vos deux premières réponses du problème 45 avec chacun des réactifs suivants.

(a) H_2, Pd-C, CH_3CH_2OH ; **(b)** Br_2, CCl_4 ; **(c)** BH_3, THF, puis NaOH, H_2O_2 ;

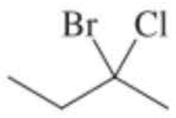
(d) MCPBA, CH_2Cl_2 ; **(e)** OsO_4 puis H_2S.

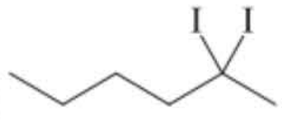
48. Proposer diverses synthèses du *cis*-hept-3-ène, en partant de chacune des molécules suivantes. Indiquer dans chaque cas si la voie proposée aboutira au composé voulu sous forme d'un produit final majoritaire ou minoritaire.

(a) 3-Chloroheptane ; **(b)** 4-chloroheptane ; **(c)** 3,4-dichloroheptane ;

(d) heptan-3-ol ; **(e)** heptan-4-ol ; **(f)** *trans*-hept-3-ène ; **(g)** hept-3-yne.

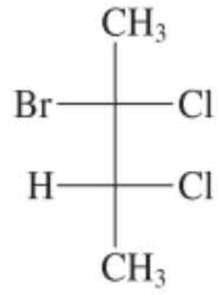
49. Proposer des synthèses valables de chacune des molécules suivantes, en engageant au moins une fois un alcyne lors de chaque séquence réactionnelle.

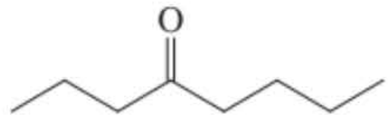
(a) 

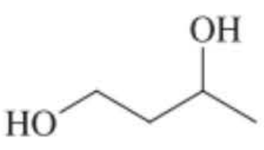
(b) 

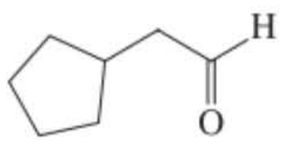
(c) *méso*-2,3-Dibromobutane

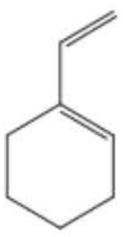
(d) Mélange racémique de (2*R*,3*R*)- et de (2*S*,3*S*)-2,3-dibromobutane

(e) 

(f) 

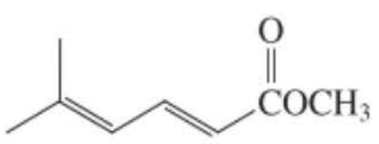
(g) 

(h) 

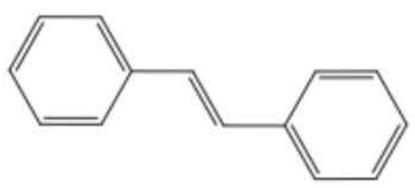
(i) 

50. Montrer comment la réaction de Heck pourrait être mise à profit pour synthétiser chacune des molécules suivantes.

(a)

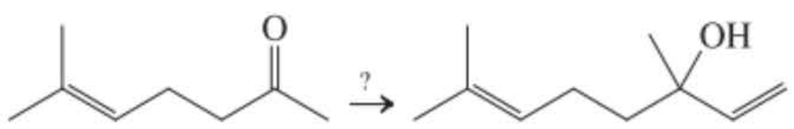


(b)



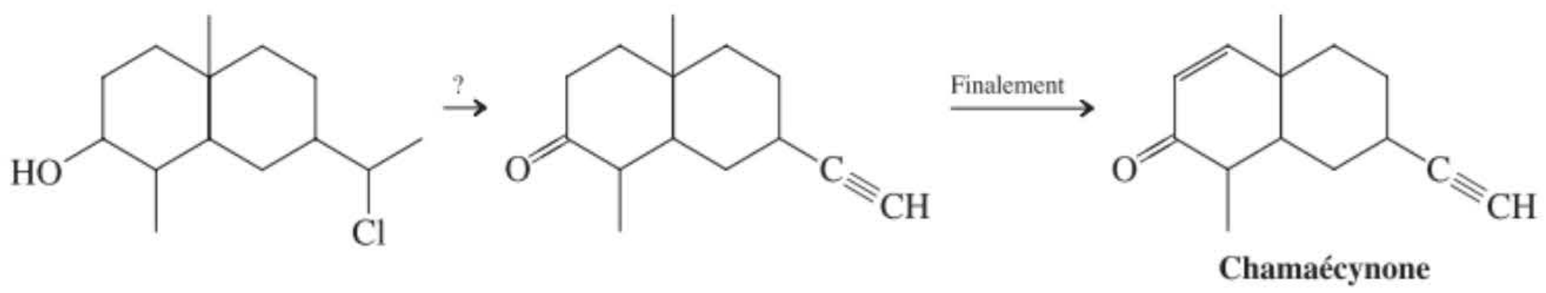
51. Proposer une structure acceptable pour le carbure de calcium, CaC_2, en se basant sur sa réactivité chimique (paragraphe 13.10). Quel nom plus systématique pourrait-on donner à ce composé ?

52. Proposer *deux synthèses différentes* du linalol, un terpène isolé de l'essence de cannelle, de sassafras et des fleurs d'oranger. Le réactif de départ est la cétone à huit carbones présentée ci-dessous et les deux carbones surnuméraires nécessaires dans les deux synthèses doivent provenir de l'éthyne.



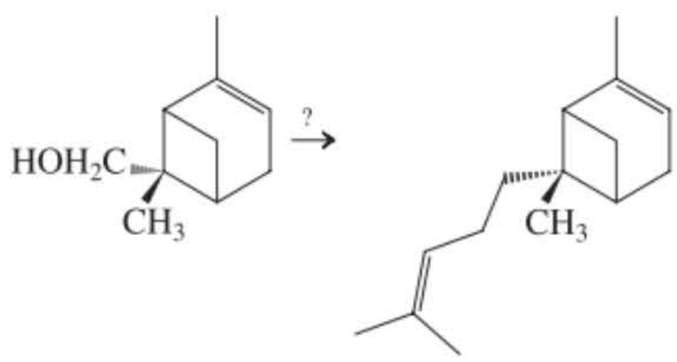
Linalol

53. La synthèse de la chamaécynone, l'huile essentielle d'un arbre tropical, implique la transformation d'un chloroalcool en une cétone alcynylique. Proposer une stratégie de synthèse visant à réaliser cette tâche.



Chamaécynone

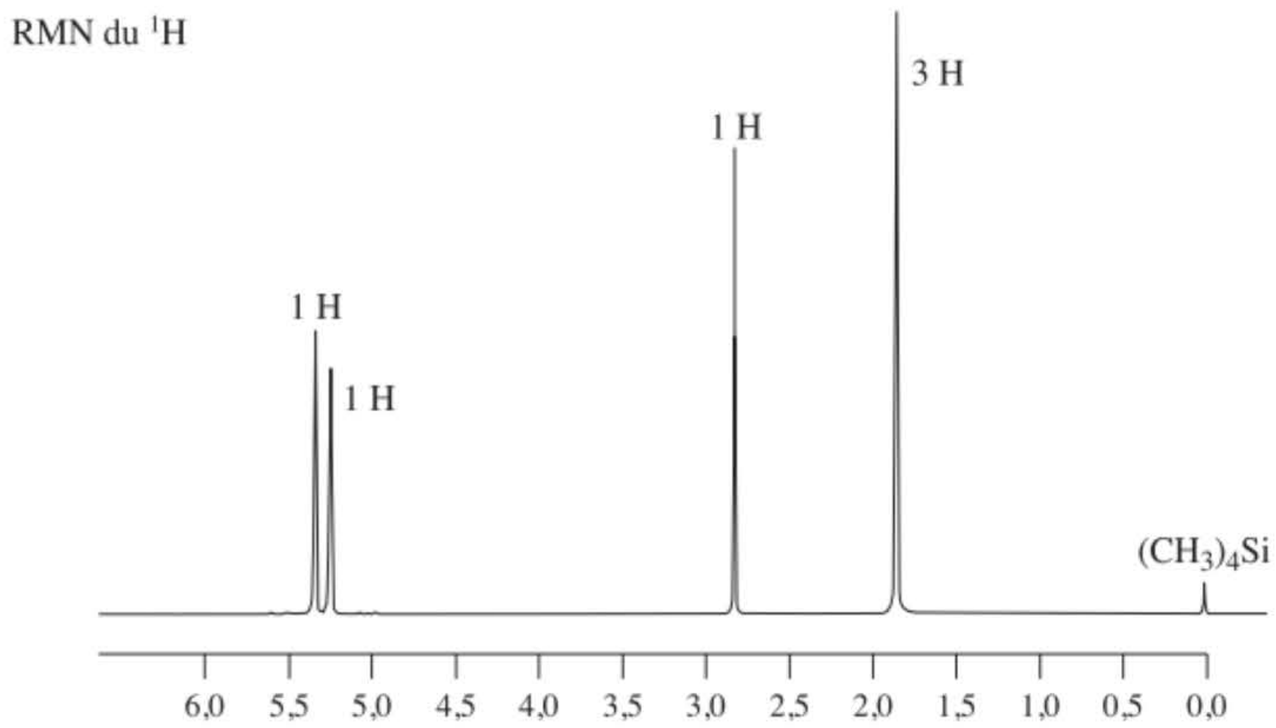
54. DÉFI La synthèse du bergamotène (un sesquiterpène) se déroule en passant par l'alcool présenté ci-dessous. Suggérer une séquence de réactions qui permettent de compléter la synthèse.



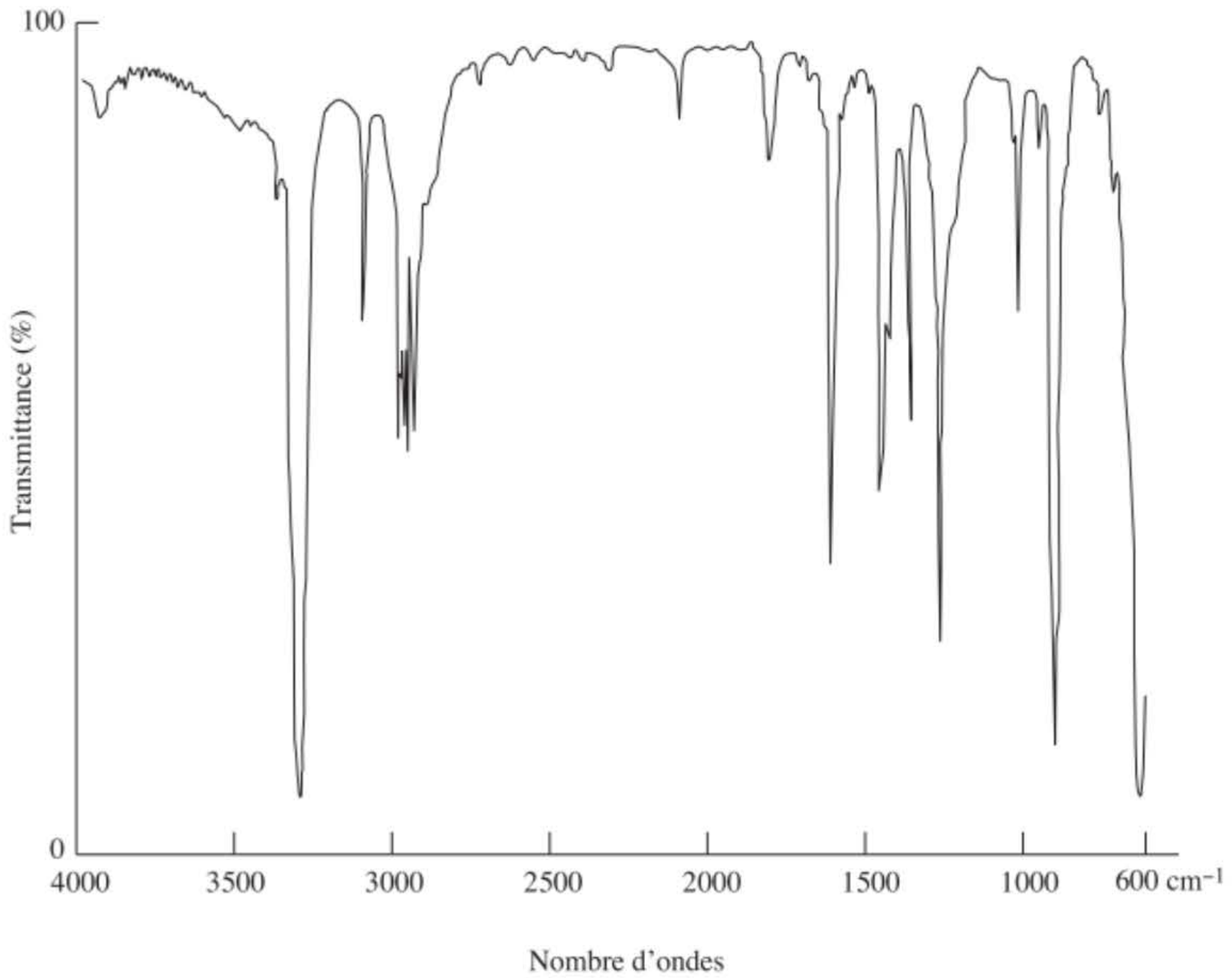
Bergamotène

55. DÉFI Le spectre de RMN du ^1H ainsi que le spectre IR relatifs à une molécule inconnue sont représentés à la page suivante (spectres D). Lorsque cette molécule réagit avec H_2 en présence du catalyseur de Lindlar, on obtient un composé qui, après ozonolyse et traitement par le zinc en présence d'un acide aqueux, fournit un équivalent de $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH$ et deux équivalents de $H\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$. Quelle était la structure de la molécule de départ ?

56. DÉFI Formuler un mécanisme plausible pour l'hydratation de l'éthyne en présence de chlorure mercurique. (**Indication :** revoir l'hydratation des alcènes catalysée par l'ion mercurique, paragraphe 12.7.)

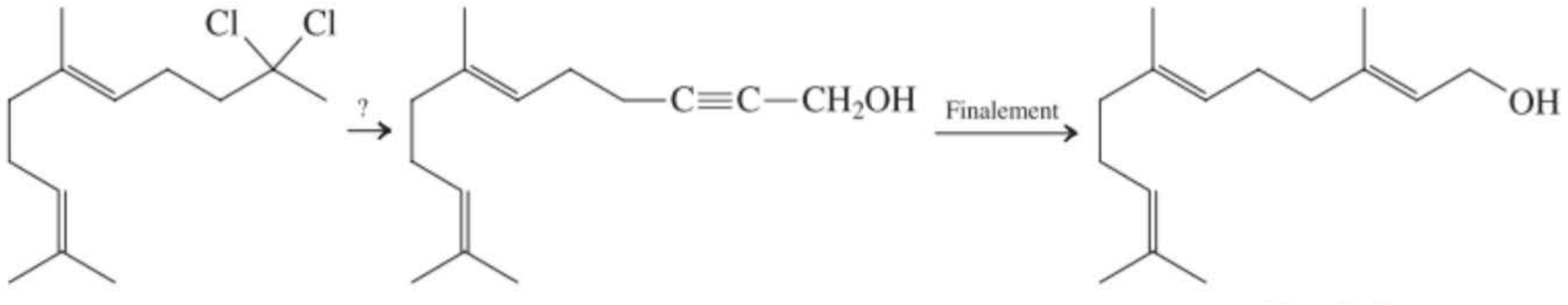


D



IR-D

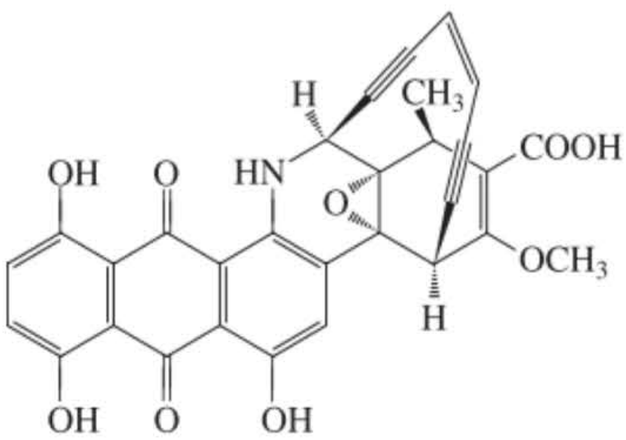
57. Une des synthèses du farnésol (un sesquiterpène) implique la conversion d'un composé dichloré en un alcynol, comme on le montre ci-après. Suggérer une voie permettant de réaliser cette transformation. (**Indication :** concevoir une transformation du composé de départ en un alcyne terminal.)



Farnésol

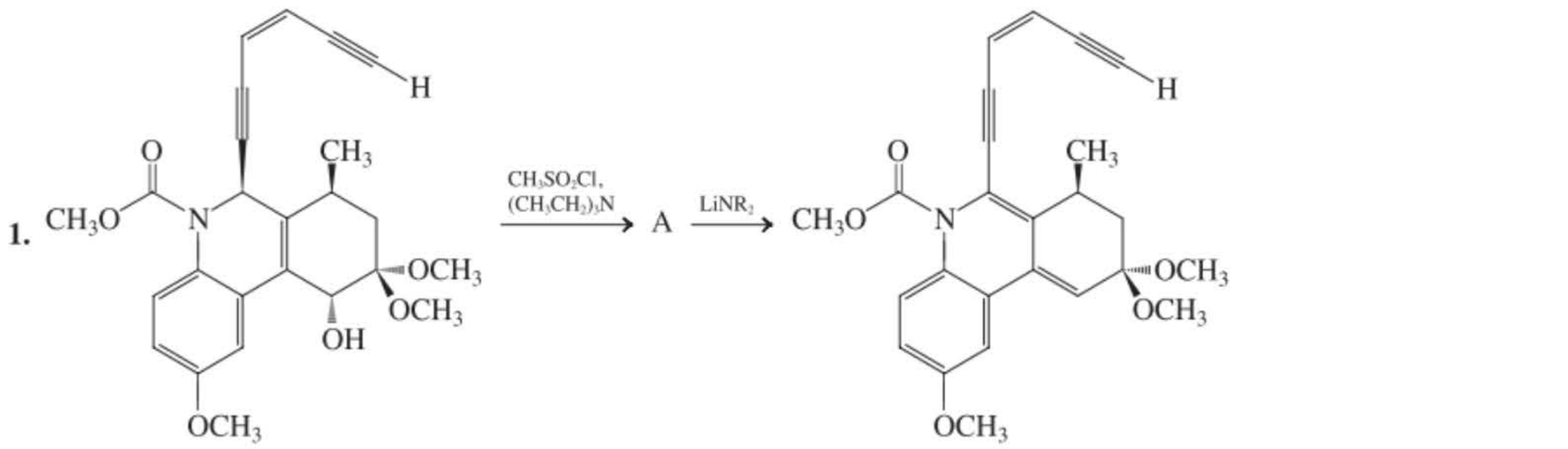
Problème pour équipes

58. Votre équipe est en train d'examiner le problème de la fermeture intramoléculaire – aboutissant à des cycles – de systèmes « énediyne » importants lors de la synthèse totale de la dynémicine A, qui présente une remarquable activité antitumorale.

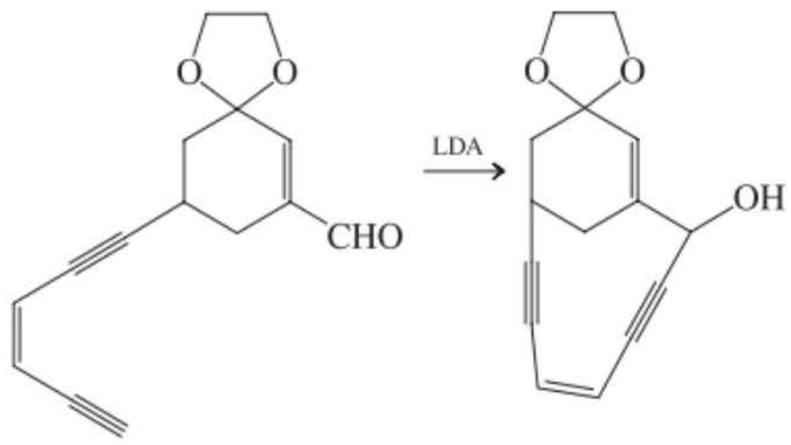


Dynémicine A

Un groupe de recherche a tenté les approches suivantes pour effectuer ces transformations. Malheureusement, aucune n'a donné des résultats satisfaisants. Partagez-vous les diverses voies proposées et attribuez des structures aux composés A à D. (Remarque : R′ et R″ sont des groupes protecteurs.)



Une étude modélisée (présentée ci-après) s'est soldée par un succès : elle constitue une stratégie alternative aboutissant à la réalisation effective de la synthèse totale.



Discutez des avantages de cette approche et appliquez-la aux composés ad hoc des voies 1 à 3.

Problèmes préprofessionnels

59. Le composé dont la structure est H–C≡C$(CH_2)_3$Cl a pour meilleur nom (IUPAC)

(a) 4-chloropent-1-yne ; **(b)** 5-chloropent-1-yne ; **(c)** pent-4-yne-1-chloroyne ;

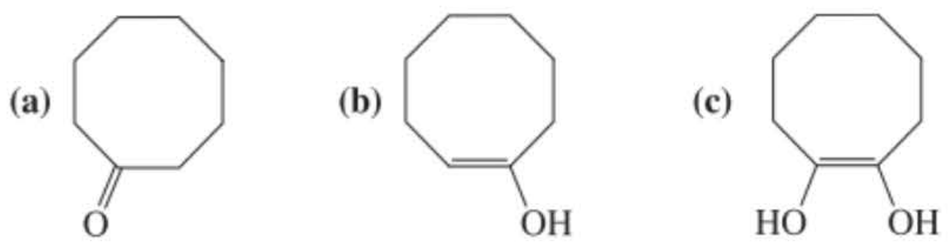
(d) 1-chloropent-4-yne.

60. Le nucléophile qui résulte de la déprotonation du propyne est

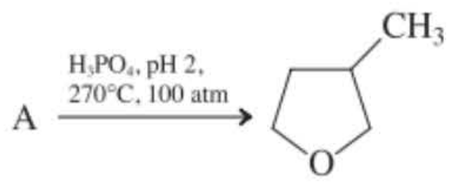
(a) $^-$:CH_2CH_3 ; **(b)** $^-$:HC=CH_2 ; **(c)** $^-$:C≡CH ; **(d)** $^-$:C≡CCH_3 ;

(e) $^-$:HC=$CHCH_3$.

61. Lorsqu'on traite le cyclooctyne par de l'acide sulfurique dilué aqueux et par $HgSO_4$, on obtient un nouveau composé. Il est représenté le mieux par



62. Parmi les formules qui sont présentées ci-après, choisir celle qui décrit le mieux la structure du composé A.



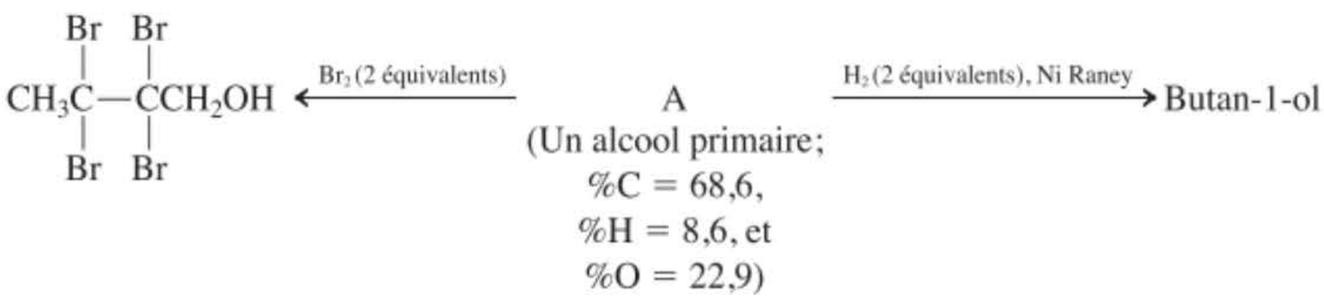
(a) $HOCH_2CH(CH_2)_2OH$ (CH$_3$ ramifié)

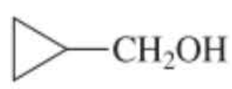
(b) $HOCH_2CHCH_2OH$ (CH$_3$ ramifié)

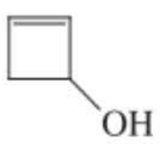
(c) HC≡$CCHCH_2OH$ (CH$_3$ ramifié)

(d) HC≡CCH_2CHCH_2OH (CH$_3$ ramifié)

63. Parmi les formules qui sont présentées ci-après, choisir celle qui décrit le mieux la structure du composé A.



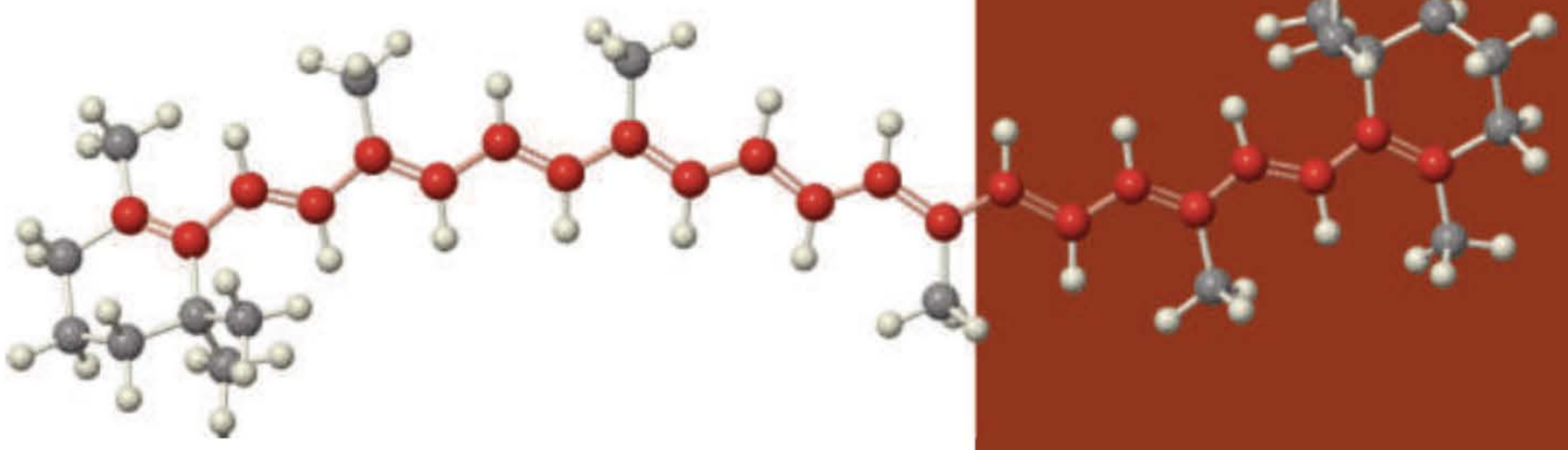
(a) $CH_2{=}CHCH_2CH_2OH$ **(b)**  **(c)** $CH_3C{\equiv}CCH_2OH$

(d) $CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CHOH$ **(e)** 

CHAPITRE **QUATORZE**

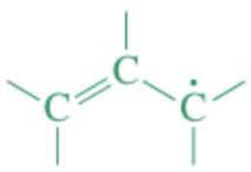
Les systèmes π délocalisés

Leur étude par spectroscopie ultraviolette et visible



Nous vivons dans un Univers coloré. Le fait que nous soyons capables de percevoir et de distinguer des milliers de tons et de nuances de couleurs repose sur la propriété que manifestent les molécules d'absorber les différentes fréquences de la lumière visible. À son tour, cette propriété moléculaire est bien souvent une conséquence de la présence de plusieurs liaisons π.

Dans les trois chapitres précédents, nous avons examiné le cas des composés qui contiennent des liaisons π carbone-carbone, lesquelles résultent du recouvrement de deux orbitales *p* adjacentes et parallèles. Nous avons remarqué que les réactions d'addition à ces systèmes de grand intérêt chimique aboutissaient, tantôt à des produits relativement simples mais fort utiles en synthèse, tantôt à des substances beaucoup plus complexes, parmi lesquelles les polymères qui ont profondément modifié la société moderne. Dans ce chapitre-ci, nous allons nous étendre davantage encore sur tous ces thèmes en examinant des composés dans lesquels *trois*, *voire davantage* d'orbitales *p* parallèles participent à des recouvrements de type π. Les électrons dans de telles orbitales sont dès lors partagés entre trois ou davantage de centres atomiques et on dit d'eux qu'ils sont **délocalisés**.



Un radical allylique



Un diène conjugué

L'étude de ces cas commencera par le système prop-2-ényle, aussi appelé allyle, qui contient trois orbitales *p* en interaction. On s'intéressera ensuite à des composés qui contiennent *plusieurs* doubles liaisons, dont des diènes mais aussi des systèmes π plus étendus. Ces derniers en particulier donnent naissance à certains polymères parmi les plus employés dans le monde moderne et que l'on retrouve partout, depuis les pneus des automobiles jusqu'aux boitiers des ordinateurs qui ont servi à préparer la maquette de ce livre.

La situation particulière de liaisons doubles et simples en alternance donne lieu à des diènes, triènes, etc., **conjugués**, dans lesquels la délocalisation de leurs électrons π est plus étendue. De telles substances illustrent de nouvelles modalités de réactivité, comprenant des cycloadditions et des fermetures de cycle tant thermiques que photochimiques, lesquelles constituent les méthodes les plus performantes pour la synthèse de composés cycliques à usage pharmaceutique, comme par exemple les stéroïdes. Ces processus mettent en exergue un type de mécanisme fondamentalement nouveau :



Le β-carotène est un pigment important dans le cadre de la photosynthèse. Cette molécule appartient à la famille générale des caroténoïdes, produits par la nature au rythme de 100 millions de tonnes par an et responsables de la couleur orangée des carottes et de bon nombre d'autres fruits et légumes. Sa couleur est due à la présence de 11 doubles liaisons conjuguées, ce qui provoque l'absorption de la lumière visible.

les réactions *péricycliques*, en l'occurrence le dernier type de mécanisme qui sera examiné dans ce livre, ce qui nous donnera l'occasion de revoir tous les types principaux de réactions organiques qui ont été décrits jusqu'ici. Le chapitre se terminera par une discussion relative à l'absorption de lumière par les molécules contenant des systèmes π délocalisés, ce qui est la base de la spectroscopie ultraviolette et visible.

14-1 Recouvrement de trois orbitales *p* adjacentes : délocalisation électronique du système prop-2-ényle (allyle)

Quelle est l'influence d'une double liaison adjacente sur la réactivité d'un centre carboné ? Trois faits importants ont été mis en évidence, lesquels permettent de répondre à cette question.

Énergies de dissociation de diverses liaisons C–H

$CH_2{=}CHCH_2{-}H$
$DH° = 364$ kJ mol^{-1}

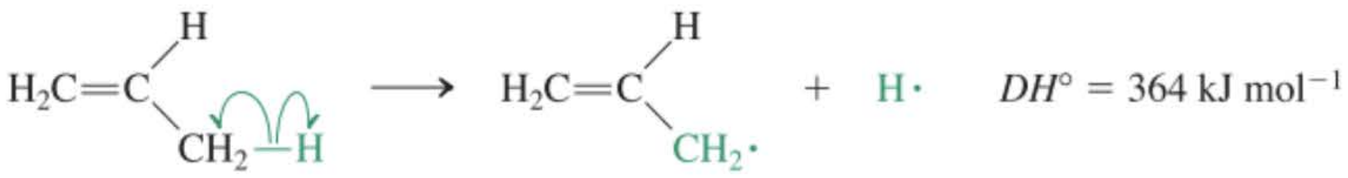
$(CH_3)_3C{-}H$
$DH° = 389$ kJ mol^{-1}

$(CH_3)_2CH{-}H$
$DH° = 395$ kJ mol^{-1}

$CH_3CH_2{-}H$
$DH° = 410$ kJ mol^{-1}

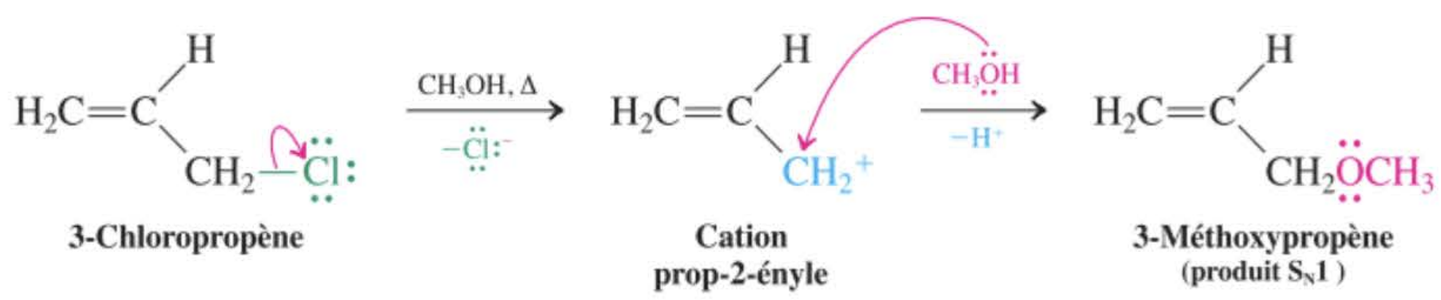
Énergie de liaison décroissante

Fait 1. L'énergie de la liaison carbone-hydrogène primaire dans le propène est relativement faible, ne valant que 364 kJ mol^{-1}.



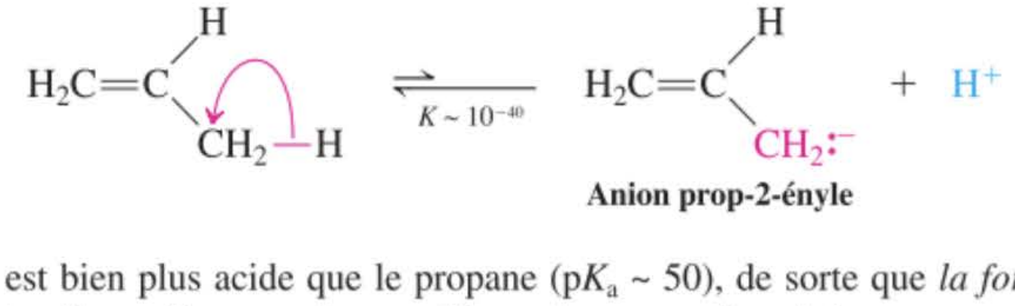
La comparaison de cette énergie de dissociation avec celles d'autres hydrocarbures (voir dans la marge) montre que la liaison C–H primaire du propène est même plus faible qu'une liaison C–H tertiaire. *De toute évidence, le radical prop-2-ényle jouit d'un type particulier de stabilité.*

Fait 2. Au contraire des halogénoalcanes primaires saturés, le 3-chloropropène s'ionise relativement vite dans des conditions (de solvolyse) S_N1 et subit une substitution unimoléculaire rapide via un carbocation intermédiaire.



Cette observation est en contradiction flagrante avec nos expectatives (cf. paragraphe 7.5). *Il appert que le cation dérivant du 3-chloropropène est, d'une façon ou d'une autre, plus stable que les autres carbocations primaires.* Mais à quel point ? On a pu mesurer que la tendance à former le cation prop-2-ényle lors des réactions de solvolyse est plus ou moins égale à celle de la formation d'un carbocation secondaire.

Fait 3. Le pK_a du propène se situe aux alentours de 40.



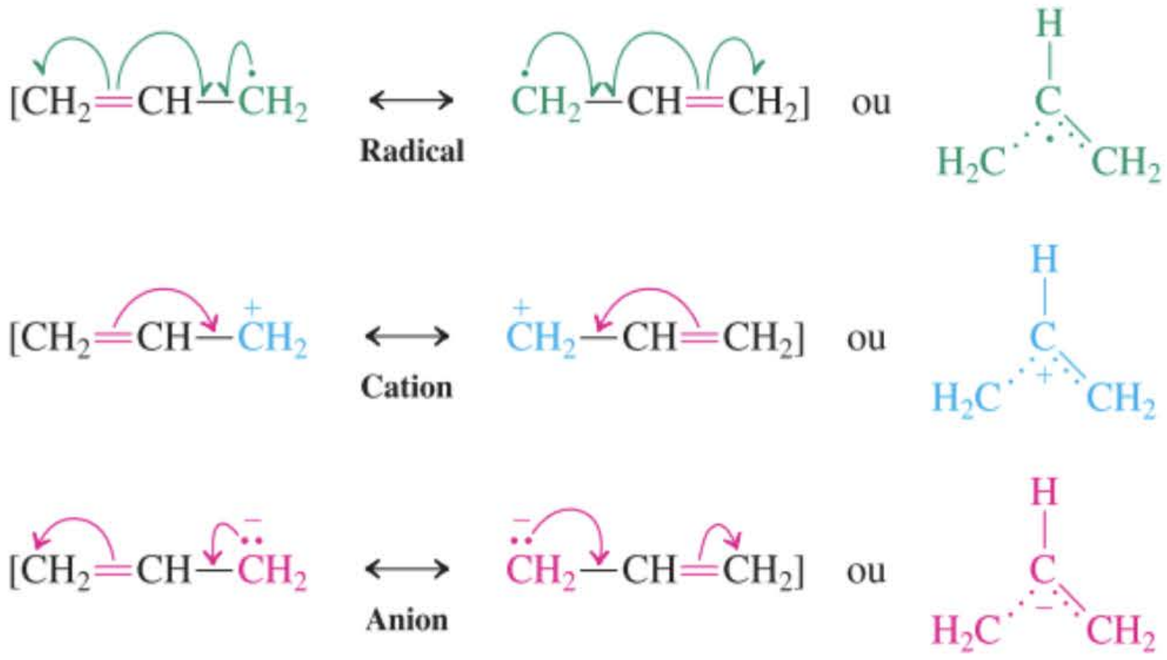
Ainsi, le propène est bien plus acide que le propane (pK_a ~ 50), de sorte que *la formation de l'anion propényle à la suite d'une déprotonation semble curieusement favorisée.*

Comment peut-on expliquer ces trois observations ?

Les intermédiaires du type prop-2-ényle (allyle) sont stabilisés par délocalisation

Chacun des trois processus précédents engendre un centre carboné réactionnel – à savoir, respectivement, un radical, un carbocation et un carbanion – qui est adjacent à l'infrastructure π d'une double liaison. Cet arrangement semble conférer une stabilité particulière. Pourquoi ? La raison est la résonance, c'est-à-dire qu'il y a délocalisation des électrons. Chaque espèce peut être décrite par une paire de structures de résonance dont la contribution est équivalente (paragraphe 1.5). Ces intermédiaires à trois carbones ont reçu le nom courant **allyle** (précédé par le terme approprié : radical, cation ou anion). Le carbone activé est qualifié d'**allylique.**

Résonance (délocalisation électronique) du système prop-2-ényle (allyle)



On se rappellera que les formes de résonance ne sont *pas* des isomères mais des représentations partielles d'une molécule. La structure réelle (l'hybride de résonance) dérive de leur superposition et est mieux représentée par les schémas avec pointillés qui apparaissent à la droite des pictogrammes classiques.

L'infrastructure π du système prop-2-ényle (allyle) correspond à trois orbitales moléculaires

La stabilisation du système prop-2-ényle (allyle) par résonance peut également être décrite en termes d'orbitales moléculaires. Chacun des trois carbones est hybridé en sp^2 et porte une orbitale p perpendiculaire au plan de la molécule (figure 14.1). *Réaliser un modèle : la structure est symétrique, avec des longueurs de liaisons C–C égales.*

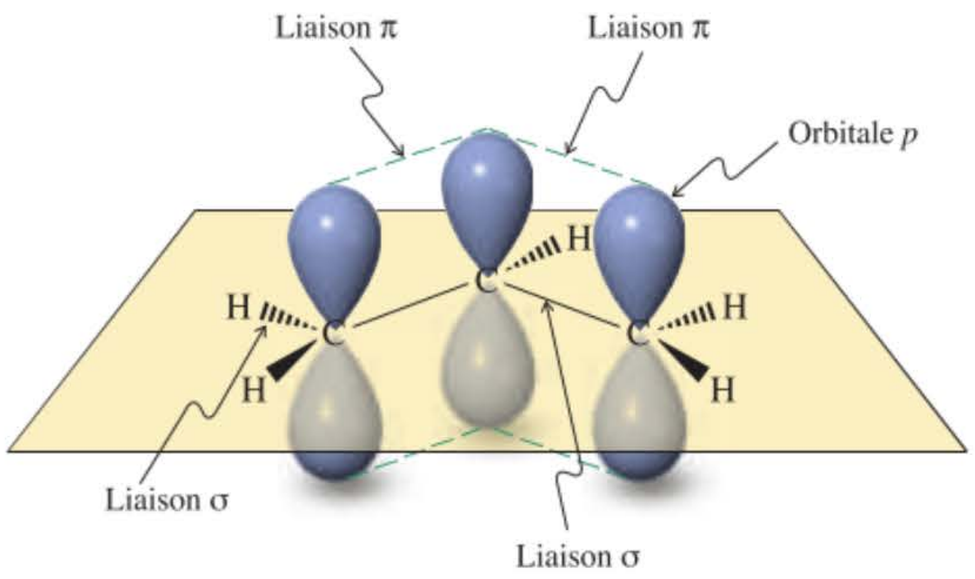


Figure 14-1 Les trois orbitales p dans le groupe prop-2-ényle (allyle) se recouvrent, ce qui se traduit par une structure symétrique avec des électrons délocalisés. L'infrastructure σ apparaît sous forme de traits noirs.

En ne tenant pas compte de l'infrastructure σ, il est possible de combiner mathématiquement les trois orbitales p de manière à obtenir trois orbitales moléculaires π. Cette opération est analogue au mixage de deux orbitales atomiques qui aboutit aux deux orbitales moléculaires décrivant une liaison π (figures 11.2 et 11.4), excepté qu'il y a ici une orbitale atomique en plus. Parmi les trois nouvelles orbitales moléculaires qui en résultent, l'une est liante et ne possède pas de nœud (π_1), une autre est *non liante* (en d'autres mots, elle a la même énergie qu'une orbitale p qui est dépourvue d'interaction) et possède un nœud (π_2), tandis que la troisième est antiliante et présente deux nœuds (π_3), ce qu'indique la figure 14.2. On peut se servir du «Aufbauprinzip» pour remplir les orbitales moléculaires π avec le

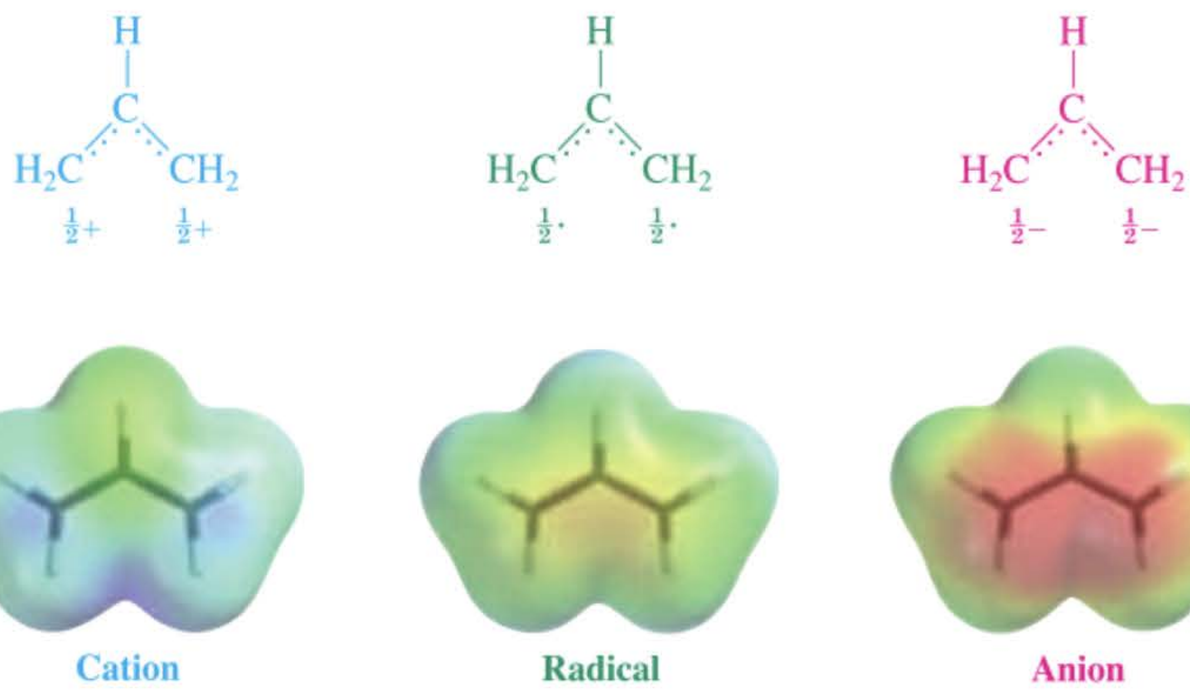
Figure 14-2 Les trois orbitales moléculaires π du système prop-2-ényle (allyle), obtenues en combinant les trois orbitales atomiques p adjacentes.

Figure 14-3 Remplissage des orbitales moléculaires π, en accord avec le «Aufbauprinzip», dans le cas du cation, du radical et de l'anion prop-2-ényle (allyle). Dans chaque cas, l'énergie totale des électrons π est inférieure à celle de trois orbitales p sans interactions. Dans ces systèmes, le caractère partiel cationique, radicalaire ou anionique se retrouve localisé sur les carbones aux extrémités, ceci résultant de la position des lobes au sein de l'orbitale moléculaire π_2.

nombre approprié d'électrons dans le cas du cation, du radical et de l'anion prop-2-ényle (figure 14.3.). Le cation, avec deux électrons au total, contient seulement une orbitale remplie, l'orbitale π_1. Dans le cas du radical, puis de l'anion, on place, respectivement, un ou deux électrons en plus dans l'orbitale non liante, π_2. Dans tous ces cas, l'énergie électronique π totale du système est plus faible (plus favorable) que celle à laquelle on s'attendrait pour trois orbitales *p* sans interaction : ceci résulte essentiellement du fait que l'orbitale π_1 est fortement stabilisée et est complètement remplie dans les trois cas, tandis que le niveau antiliant π_3 reste chaque fois vide.

Les formules de résonance relatives aux trois espèces prop-2-ényle indiquent que ce sont essentiellement les deux carbones *terminaux* qui accueillent les charges des ions ou l'électron célibataire du radical. La représentation en termes d'orbitales moléculaires est compatible avec ce point de vue : les trois structures diffèrent uniquement par le nombre d'électrons qui sont présents dans l'orbitale moléculaire π_2, laquelle orbitale possède un nœud situé au niveau du carbone central ; de ce fait, l'excès ou la déficience en électrons se manifestera extrêmement peu en cette position. Les profils de potentiels électrostatiques des trois systèmes prop-2-ényle montrent bien leur nature délocalisée. (Le cation et l'anion ont été rendus plus pâles afin de mieux laisser entrevoir des couleurs qui, autrement, seraient trop vives.) Dans une certaine mesure, en particulier pour le cation et l'anion, vous discernez aussi assez clairement les densités de charges qui sont plus importantes aux extrémités. On se rappellera que ces profils tiennent compte de tous les électrons dans toutes les orbitales, σ et π.

Distribution partielle de la densité électronique dans le système prop-2-ényle (allyle)



En résumé, les radicaux, les cations et les anions allyliques sont remarquablement stables. En termes de Lewis, cette stabilisation s'explique facilement par la délocalisation des électrons. Dans une description orbitalaire, les trois orbitales *p* en interaction forment trois nouvelles orbitales moléculaires : l'une est considérablement moins énergétique que le niveau *p*, une autre reste de même énergie et une troisième grimpe dans l'échelle d'énergie. Étant donné que seules les deux premières orbitales moléculaires sont peuplées d'électrons, l'énergie π totale du système s'en retrouve diminuée.

14-2 Halogénation allylique radicalaire

Une conséquence de la délocalisation est que les intermédiaires allyliques – qui sont stabilisés par résonance – peuvent aisément prendre part aux réactions qui caractérisent les molécules insaturées. Ainsi, par exemple, malgré que les halogènes puissent s'additionner aux alcènes pour donner les dihalogénures vicinaux correspondants selon un mécanisme ionique (paragraphe 12.5), le cours de cette réaction est modifié en présence d'amorceurs de radicaux (ou lors d'une irradiation) lorsque l'halogène n'est présent qu'en faible concentration. Ces conditions favorisent les mécanismes radicalaires en chaîne et aboutissent à une **substitution allylique radicalaire*.**

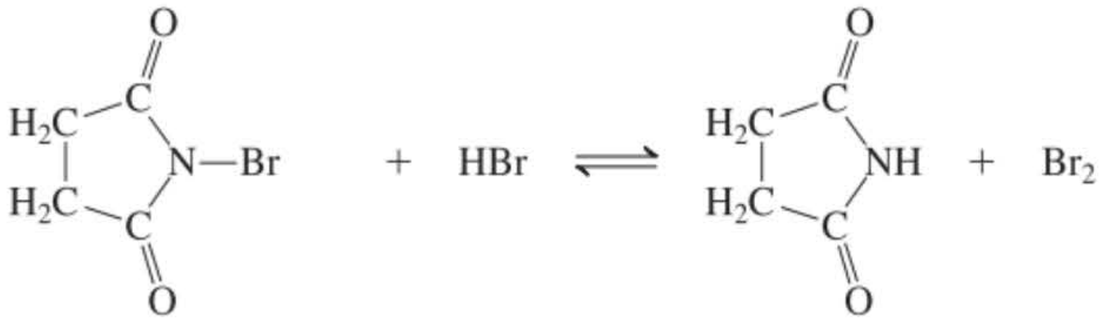
* Les raisons de ce changement de réactivité impliquent une analyse cinétique détaillée, ce qui dépasse le cadre de ce livre. Qu'il suffise de dire qu'aux basses concentrations en brome, les processus compétitifs d'addition sont réversibles et que la substitution allylique l'emporte.

Halogénation allylique radicalaire

$$CH_2{=}CHCH_3 \xrightarrow{X_2\ (\text{faible conc.}),\ \text{ROOR ou } h\nu} CH_2{=}CHCH_2X \quad + \quad HX$$

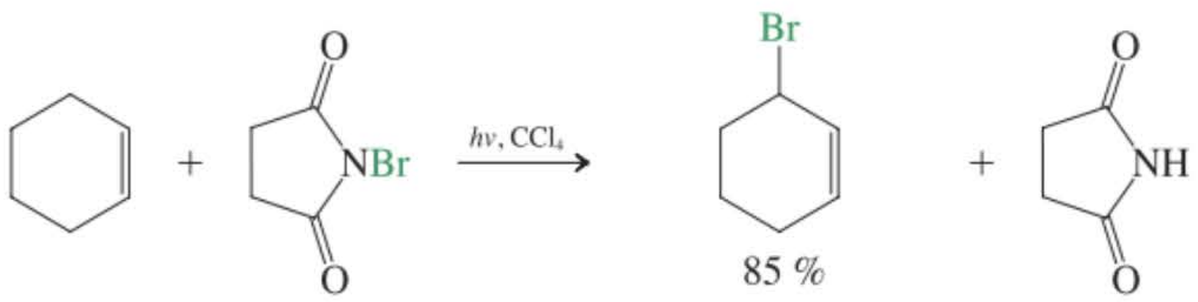
Un réactif que l'on emploie fréquemment lors des bromations allyliques au laboratoire est le *N*-bromobutanimide (*N*-bromosuccinimide, NBS) en suspension dans du tétrachlorométhane. Cette espèce est quasi insoluble dans CCl_4 et constitue une source continue de très petites quantités de brome formé par réaction avec des traces de bromure d'hydrogène (voir dans la marge).

Le NBS en tant que source de brome



***N*-Bromobutanimide (*N*-Bromosuccinimide, NBS)** **Butanimide**

Exemple de conversion, par le NBS, du cyclohexène en 3-bromocyclohexène :

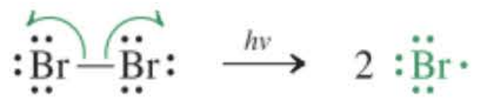


Cyclohexène **3-Bromocyclohexène**

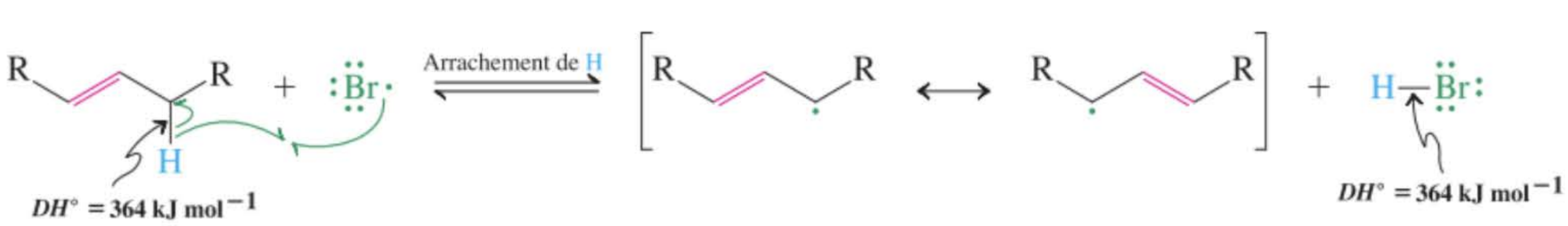
Le brome réagit avec l'alcène selon un mécanisme radicalaire en chaîne (paragraphe 3.4). Le processus est amorcé à la suite d'une irradiation ou de la présence de traces d'amorceurs de radicaux qui provoquent la dissociation de Br_2 en atomes de brome. La propagation de la chaîne implique l'arrachement d'un hydrogène allylique (qui est faiblement lié) par Br•.

Mécanisme de la bromation allylique

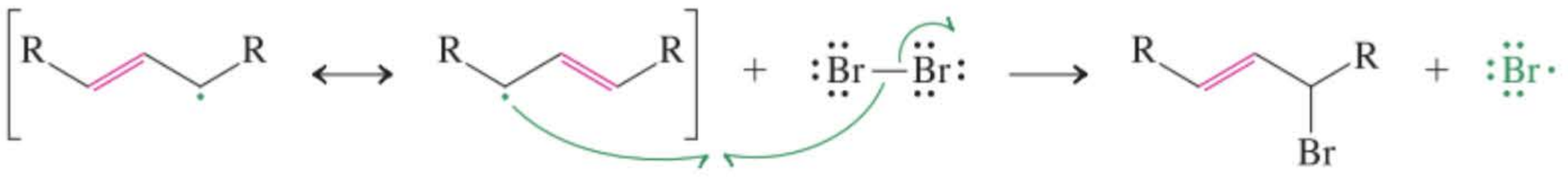
Étape d'amorçage



Étapes de propagation



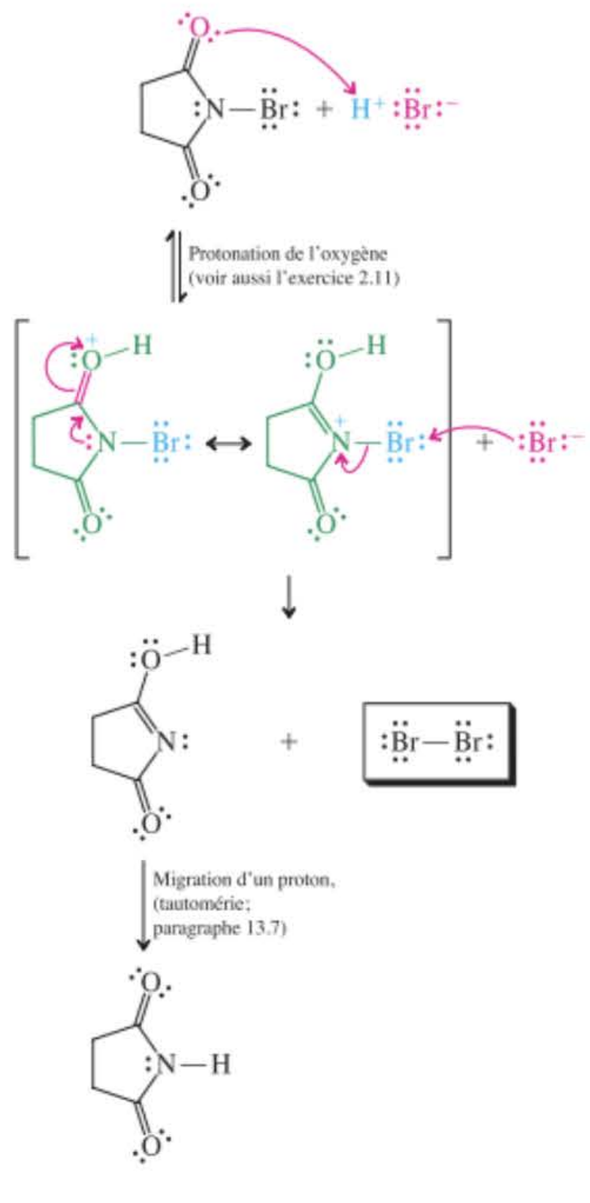
Radical allylique



Le radical stabilisé par résonance peut ensuite réagir avec Br_2 à l'une ou l'autre extrémité du système allylique de manière à fournir un bromure allylique et à régénérer Br•, qui ainsi réenclenche la chaîne.

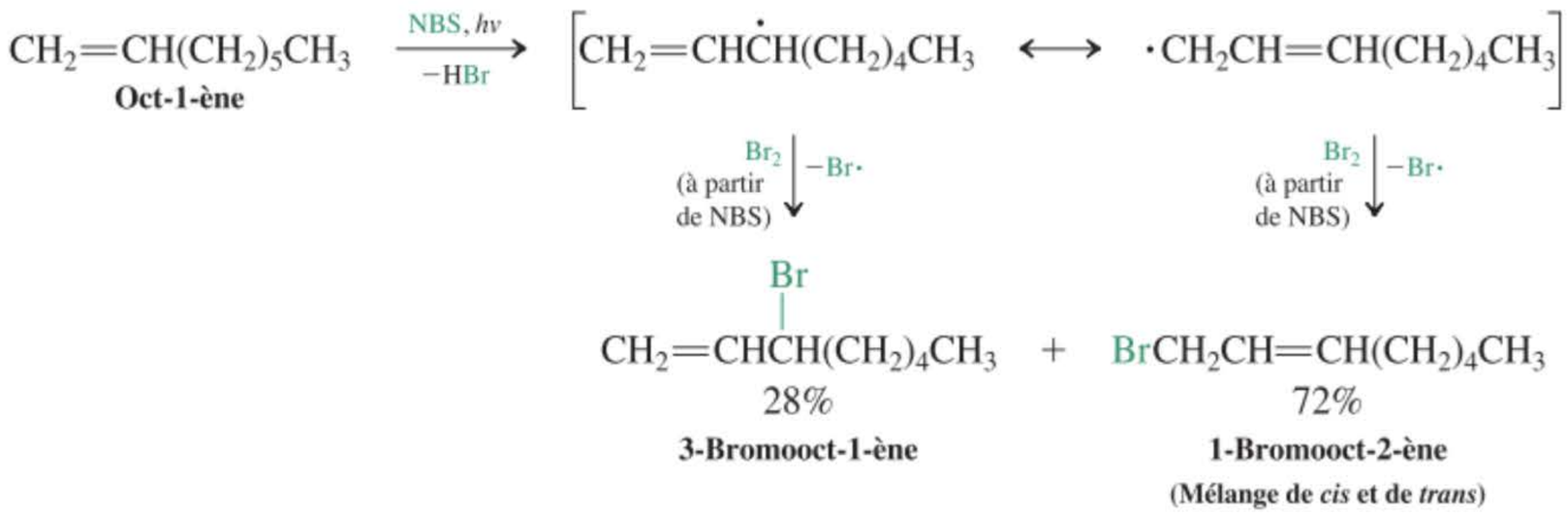
RÉACTION

Mécanisme de la création de Br_2 à partir de NBS



MÉCANISME

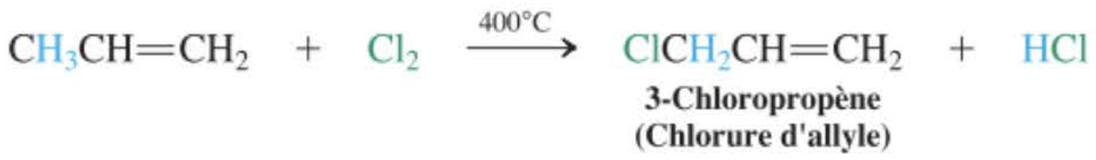
Ainsi, les alcènes qui transitent par des radicaux allyliques dissymétriques peuvent aboutir à des mélanges de produits lorsqu'on les traite par du NBS. Par exemple,



Exercice 14-1

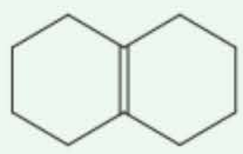
En ne tenant pas compte de la stéréochimie, donner tous les monobromoheptènes isomères qui pourraient résulter du traitement par le NBS du *trans*-hept-2-ène.

Les chlorations allyliques sont importantes dans l'industrie, parce que le chlore est relativement bon marché. Par exemple, le 3-chloropropène (chlorure d'allyle) est fabriqué industriellement par la chloration en phase gazeuse du propène à 400°C. Cette molécule intervient dans la synthèse des résines époxy et de bien d'autres substances tout aussi utiles.



Exercice 14-2

Prédire l'issue des monochlorations allyliques des substrats suivants.

(a) Cyclohexène **(b)**  **(c)** 1-Méthylcyclohexène

La dégradation biochimique de certaines molécules insaturées fait souvent intervenir l'arrachement radicalaire d'hydrogènes allyliques par des espèces contenant de l'oxygène. Il sera question de tels processus dans le paragraphe 22.9.

En résumé, dans des conditions radicalaires, les alcènes qui contiennent des hydrogènes allyliques subissent des halogénations allyliques. Le *N*-bromobutanimide (*N*-bromosuccinimide, NBS) est un réactif particulièrement efficace pour réaliser des bromations allyliques.

14-3 Substitution nucléophile avec les halogénures allyliques : S_N1 et S_N2

Comme l'exemple du 3-chloropropène l'a montré (cf. paragraphe 14.1), les halogénures allyliques se dissocient facilement pour produire des cations allyliques. Ceux-ci peuvent ensuite être piégés par des nucléophiles – à n'importe quelle extrémité – selon des réactions S_N1. Mais les halogénures allyliques subissent, d'autre part, également des réactions S_N2.

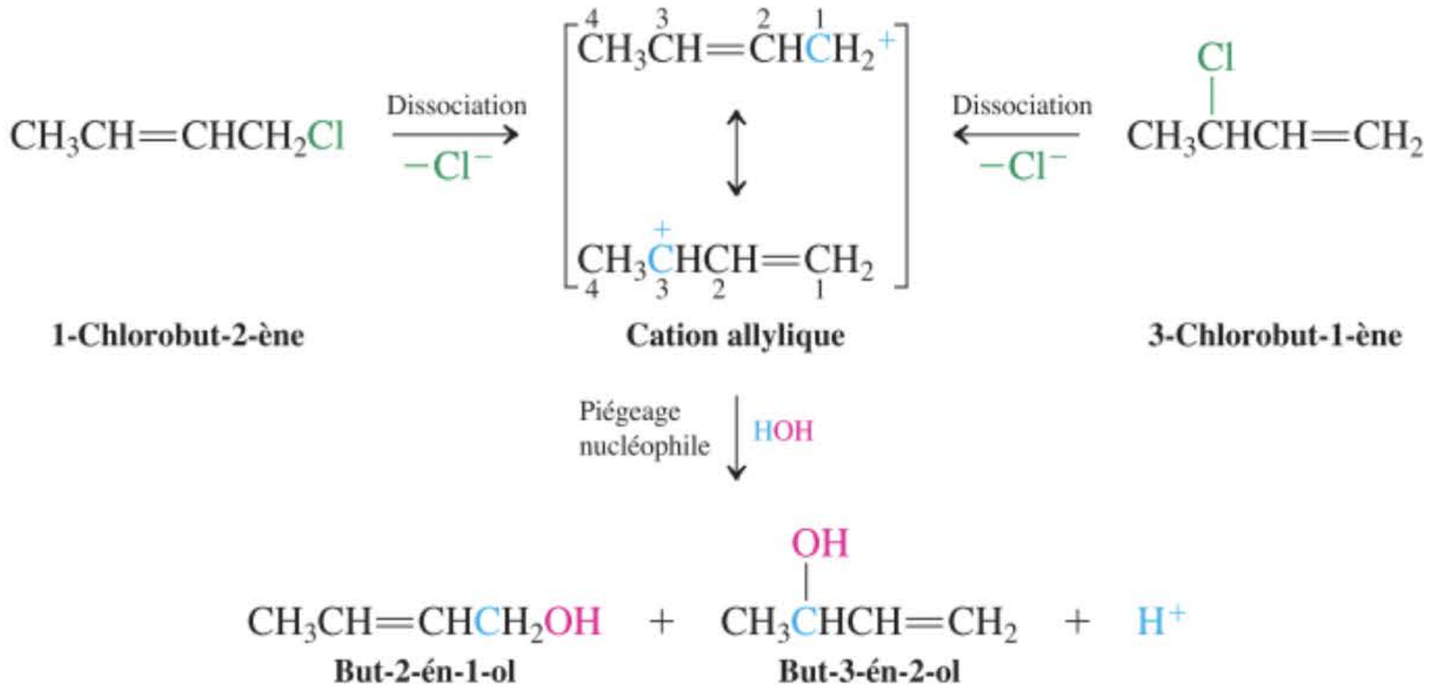
Les halogénures allyliques donnent lieu à des réactions S_N1

La dissociation aisée des halogénures allyliques a des conséquences chimiques importantes. Des halogénures allyliques différents peuvent aboutir à des produits identiques lors de leur solvolyse s'ils

transitent par le même cation allylique. Ainsi, par exemple, l'hydrolyse soit du 1-chlorobut-2-ène soit du 3-chlorobut-1-ène fournit le même mélange d'alcools. La raison est que la réaction fait intervenir le même cation allylique intermédiaire.



Hydrolyse de chlorures allyliques isomères





Exercice 14-3

L'hydrolyse du (*R*)-3-chlorobut-1-ène engendre du but-3-én-2-ol racémique ainsi que du but-2-én-1-ol. Expliquer. (**Indication** : revoir le paragraphe 7.3.)

Exercice 14-4

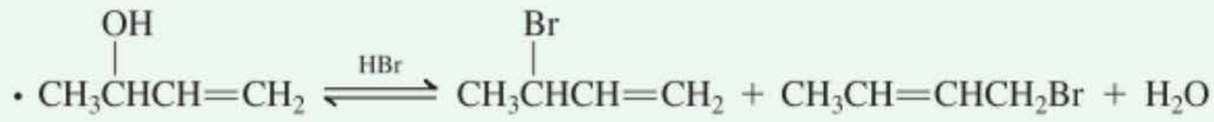
Mise en pratique des concepts : alcools allyliques et acides

Le traitement du but-3-én-2-ol par du bromure d'hydrogène à froid donne du 1-bromobut-2-ène et du 3-bromobut-1-ène. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

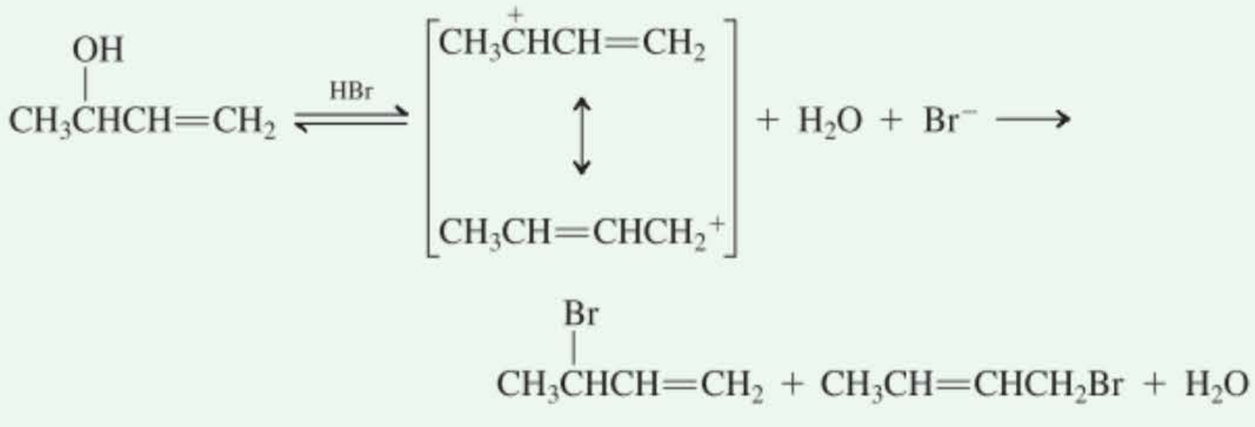
Stratégie

Il faut commencer par convertir l'énoncé du problème en une équation pondérée. Puis, il est nécessaire d'examiner la structure du but-3-én-2-ol, en examinant les groupes fonctionnels qui y sont présents. Enfin, il suffit de prendre en considération les conditions expérimentales et de voir comment celles-ci agiront sur ces groupes fonctionnels, de manière individuelle ou groupée.

Solution



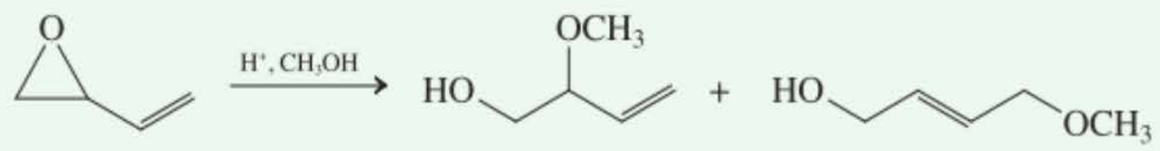
- Le but-3-én-2-ol est un alcool secondaire de type *allylique*.
- On se rappellera (paragraphe 9.2) que les alcools sont protonnés lorsqu'ils se trouvent en présence d'acides forts et que, d'après leur structure, les ions oxonium qui en résultent peuvent réagir selon des modalités S_N2 ou S_N1.
- Ici, on se trouve en présence d'un alcool secondaire qui *de surcroît est allylique*. De ce fait, l'eau se dissocie rapidement de l'ion oxonium, ce qui génère le cation allylique correspondant, lequel est stabilisé par résonance. Il s'agit donc d'une S_N1.
- Un ion bromure vient alors piéger ledit cation à l'une ou l'autre extrémité allylique, ce qui fournit les produits observés :



Exercice 14-5

Essayez par vous-même

Écrivez un mécanisme pour la transformation suivante :



Les halogénures allyliques peuvent également subir des réactions S_N2

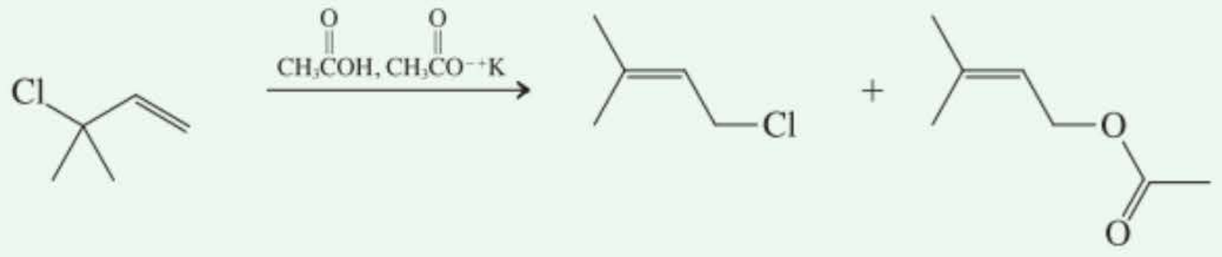
Les réactions S_N2 des halogénures allyliques avec des bons nucléophiles (paragraphe 6.8) sont plus rapides que les réactions S_N2 équivalentes des halogénoalcanes saturés correspondants. Deux facteurs contribuent à cette accélération. Le premier est que le carbone allylique est attaché à un carbone sp^2 relativement électroattracteur (par opposition aux carbones hybridés en sp^3 ; paragraphe 13.2), rendant ainsi ce carbone plus électrophile. Le second est que dans l'état de transition de la substitution (voir figure 6.4), l'orbitale *p* se recouvre avec la double liaison, ce qui stabilise ledit état de transition, bref, se traduit par une barrière d'activation relativement basse.

Les réactions S_N2 du 3-chloroprop-1-ène et du 1-chloropropane

		Vitesse relative
$CH_2{=}CHCH_2Cl + I^- \xrightarrow{\text{Propanone (acétone), 50°C}} CH_2{=}CHCH_2I + Cl^-$		73
$CH_3CH_2CH_2Cl + I^- \xrightarrow{\text{Propanone (acétone), 50°C}} CH_3CH_2CH_2I + Cl^-$		1

Exercice 14-6

La solvolyse du 3-chloro-3-méthylbut-1-ène dans l'acide acétique à 25°C fournit tout d'abord un mélange contenant principalement le chlorure isomère du produit de départ ainsi qu'un peu d'acétate. Lorsqu'on laisse la réaction se poursuivre plus longtemps, on ne retrouve plus de chlorure allylique mais uniquement de l'acétate en guise de produit. Expliquer cette constatation.



3-Chloro-3-méthylbut-1-ène — **1-Chloro-3-méthylbut-2-ène** — **Acétate de 3-méthylbut-2-ényle**

En résumé, les halogénures allyliques donnent lieu à la fois à des réactions S_N1 et à des réactions S_N2. Lors des réactions S_N1, le cation allylique apparaissant en guise d'intermédiaire peut être piégé par les nucléophiles à l'une ou l'autre extrémité, ce qui aboutit à des mélanges de produits lorsque les substrats sont dissymétriques. En présence de bons nucléophiles, les halogénures allyliques subissent une réaction S_N2 beaucoup plus rapide que les substrats saturés correspondants.

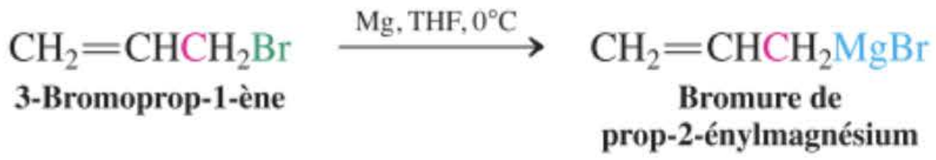
14-4 Les réactifs organométalliques allyliques : des nucléophiles tricarbonés très utiles

En raison de la stabilité relative du carbanion conjugué qui résulte de sa déprotonation, le propène est notablement plus acide que le propane (paragraphe 14.1). De ce fait, les réactifs allyllithiens peuvent être préparés en arrachant un proton adéquat d'un dérivé du propène à l'aide d'un alkyllithien. Ladite réaction se réalise le plus facilement en présence de *N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyléthane-1,2-diamine (tétraméthyléthylènediamine, TMEDA), qui est un bon agent de solvatation.

Déprotonation allylique



Une manière encore plus directe de préparer un organométallique allylique consiste à faire appel aux réactifs de Grignard. Par exemple,

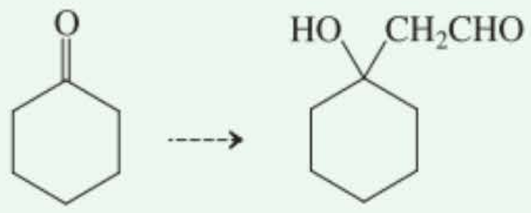


3-Bromoprop-1-ène — **Bromure de prop-2-énylmagnésium**

Tout comme leurs analogues alkyliques (paragraphe 8.8), les allyllithiens et les réactifs de Grignard allyliques peuvent se comporter comme des nucléophiles. Ceci est fort utile, parce que les doubles liaisons enchâssées permettent de réaliser d'autres transformations de groupes fonctionnels (chapitre 12).

Exercice 14-7

Montrer comment il serait possible de réaliser la transformation suivante en un minimum d'étapes. (**Indication** : les composés organométalliques de type allylique réagissent avec les cétones de la même manière que les réactifs organométalliques ordinaires.)



En résumé, les alcènes ont tendance à se laisser déprotonner en position allylique, parce qu'il en résulte les anions correspondants qui sont délocalisés. Les allyllithiens ou les réactifs de Grignard allyliques sont préparés à partir des halogénures ad hoc. Tout comme leurs analogues alkyliques, les organométalliques allyliques jouent le rôle de nucléophiles.

14-5 Deux liaisons doubles avoisinantes : diènes conjugués

À présent que nous disposons d'un aperçu des conséquences de la délocalisation au niveau de trois atomes, il s'avère intéressant d'étudier ce qui se passe si on étend cette délocalisation. Envisageons l'ajout d'une quatrième orbitale *p* de manière à obtenir une structure où deux doubles liaisons sont séparées par une liaison simple, c'est-à-dire un **dième conjugué** (*conjugatio,* latin, union). Dans ces composés, la délocalisation se traduit à nouveau par un gain de stabilité que l'on peut quantifier via les mesures des chaleurs d'hydrogénation. L'extension du recouvrement π rejaillit également sur les structures moléculaires et électroniques de ces dièmes ainsi que sur leur comportement réactionnel.

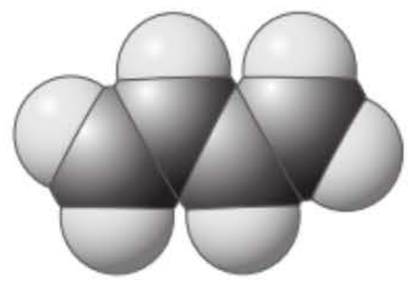
Les hydrocarbures contenant deux liaisons doubles sont appelés des dièmes

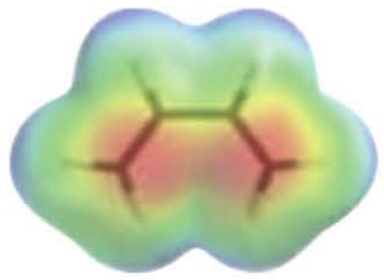
Les dièmes conjugués doivent être distingués de leurs isomères **non conjugués** dans lesquels les deux doubles liaisons sont séparées par des carbones saturés ainsi que des **allènes** (ou dièmes **cumulés**), dans lesquels les liaisons π partent d'un atome de carbone commun hybridé en *sp* et sont donc perpendiculaires entre elles (figure 14.4). Vous pouvez voir l'aspect contrasté de la distribution des électrons π dans les dièmes conjugués et non conjugués qui apparaissent dans la marge (profils des potentiels électrostatiques). Dans le buta-1,3-dième, les régions de densité électronique π (en rouge) se recouvrent, tandis que dans le penta-1,4-dième, elles sont séparées par un groupe méthylène dépourvu d'électrons π. Dans le propa-1,2-dième (allène), ces électrons sont tout proches, mais ils se situent dans des régions orthogonales de l'espace.

Les noms des dièmes conjugués et non conjugués dérivent directement de ceux des alcènes. On recherche la chaîne la plus longue qui contient les deux doubles liaisons que l'on numérote ensuite de manière à indiquer les positions des groupes fonctionnels et des substituants. Si nécessaire, des

Les dièmes conjugués et non conjugués les plus simples

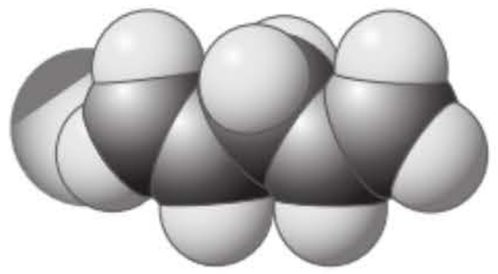
$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$

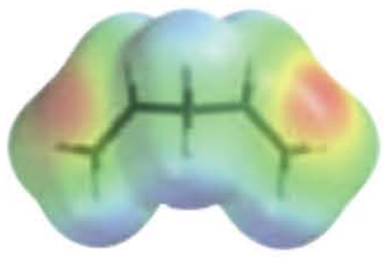




Buta-1,3-dième (Conjugué)

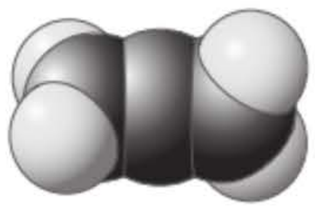
$CH_2{=}CHCH_2{-}CH{=}CH_2$

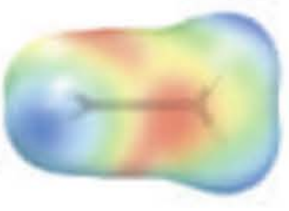




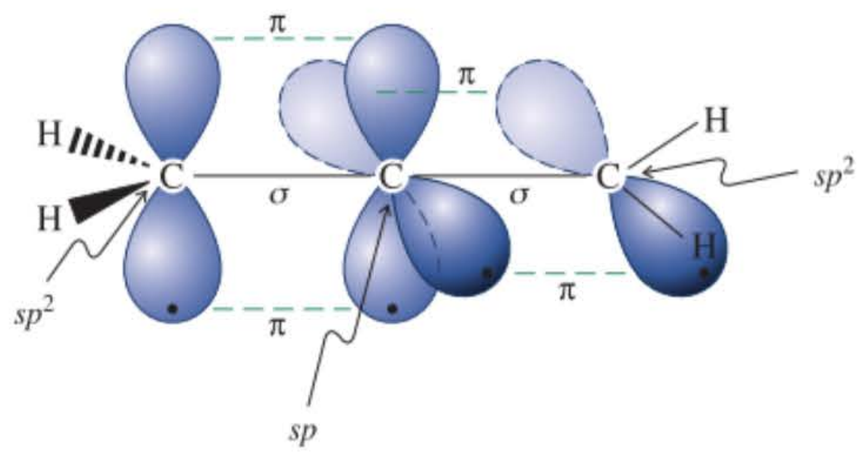
Penta-1,4-dième (Non conjugué)

$CH_2{=}C{=}CH_2$





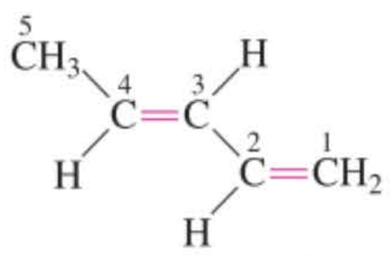
Propa-1,2-dième (Allène, non conjugué)



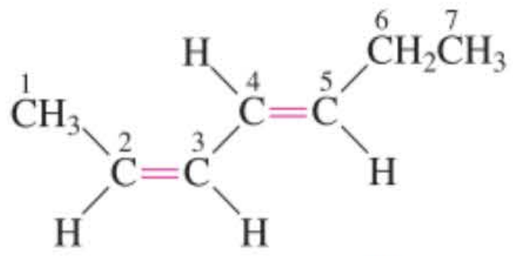
$CH_2{=}C{=}CH_2$

Figure 14-4 Les deux liaisons π d'un allène partent d'un atome de carbone commun et sont perpendiculaires entre elles.

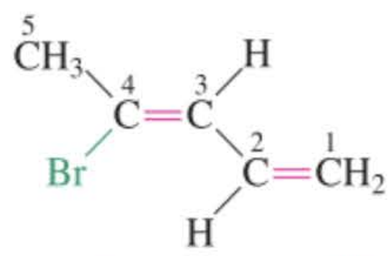
préfixes cis-trans ou *E,Z* apparaissent pour préciser la géométrie relative à ces doubles liaisons. Les diènes cycliques sont nommés en conséquence.



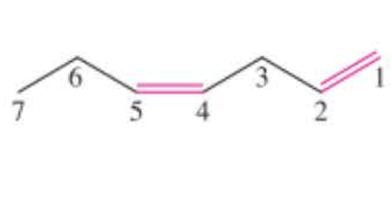
***trans*-Penta-1,3-diène**



***cis-trans* Hepta-2,4-diène**



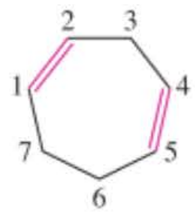
(*Z*)-4-Bromopenta-1,3-diène



***cis*-Hepta-1,4-diène**
(Un diène non conjugué)



Cyclohexa-1,3-diène

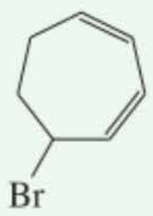


Cyclohepta-1,4-diène
(Un diène cyclique non conjugué)

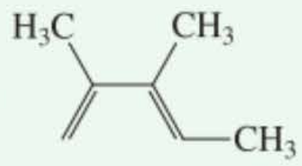
Exercice 14-8

Donner les noms ou dessiner les structures, selon ce qui convient, pour les composés suivants :

(a)



(b)



(c) *cis*-3,6-Diméthylcyclohexa-1,4-diène

(d) *cis*,*cis*-1,4-Dibromobuta-1,3-diène

Les diènes conjugués sont plus stables que les diènes non conjugués

On a vu dans les paragraphes précédents que la délocalisation des électrons rendait le système allylique particulièrement stable. Un diène conjugué manifeste-t-il la même propriété ? S'il en était ainsi, on devrait le remarquer dans la mesure de sa chaleur d'hydrogénation. Comme la chaleur d'hydrogénation d'un alcène terminal vaut environ –126 kJ mol^{-1} (cf. paragraphe 11.5), un composé contenant deux doubles liaisons terminales *dénuées d'interaction* (c.-à-d. séparées par un voire davantage d'atomes de carbone saturés) devrait présenter une chaleur d'hydrogénation double de la valeur précédente, soit environ –252 kJ mol^{-1}. De fait, l'hydrogénation catalytique de l'hexa-1,5-diène ou du penta-1,4-diène libère quasiment cette quantité d'énergie prévue.

Chaleurs d'hydrogénation d'alcènes non conjugués

$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 + H_2 \xrightarrow{Pt} CH_3CH_2CH_2CH_3 \qquad \Delta H° = -126{,}8 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$CH_2{=}CHCH_2CH_2CH{=}CH_2 + 2\,H_2 \xrightarrow{Pt} CH_3(CH_2)_4CH_3 \qquad \Delta H° = -253{,}1 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$CH_2{=}CHCH_2CH{=}CH_2 + 2\,H_2 \xrightarrow{Pt} CH_3(CH_2)_3CH_3 \qquad \Delta H° = -254{,}4 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Par contre, lorsqu'on effectue la même expérience avec le buta-1,3-diène, qui est un diène conjugué, on constate qu'il y a une *moindre* libération d'énergie.

Chaleur d'hydrogénation du buta-1,3-diène

$$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 + 2H_2 \xrightarrow{Pt} CH_3CH_2CH_2CH_3 \qquad \Delta H° = -238{,}9 \text{ kJ mol}^{-1}$$

La différence, qui est de l'ordre de 14,7 kJ mol^{-1}, est due à une interaction stabilisatrice entre les deux doubles liaisons, comme l'illustre la figure 14.5.

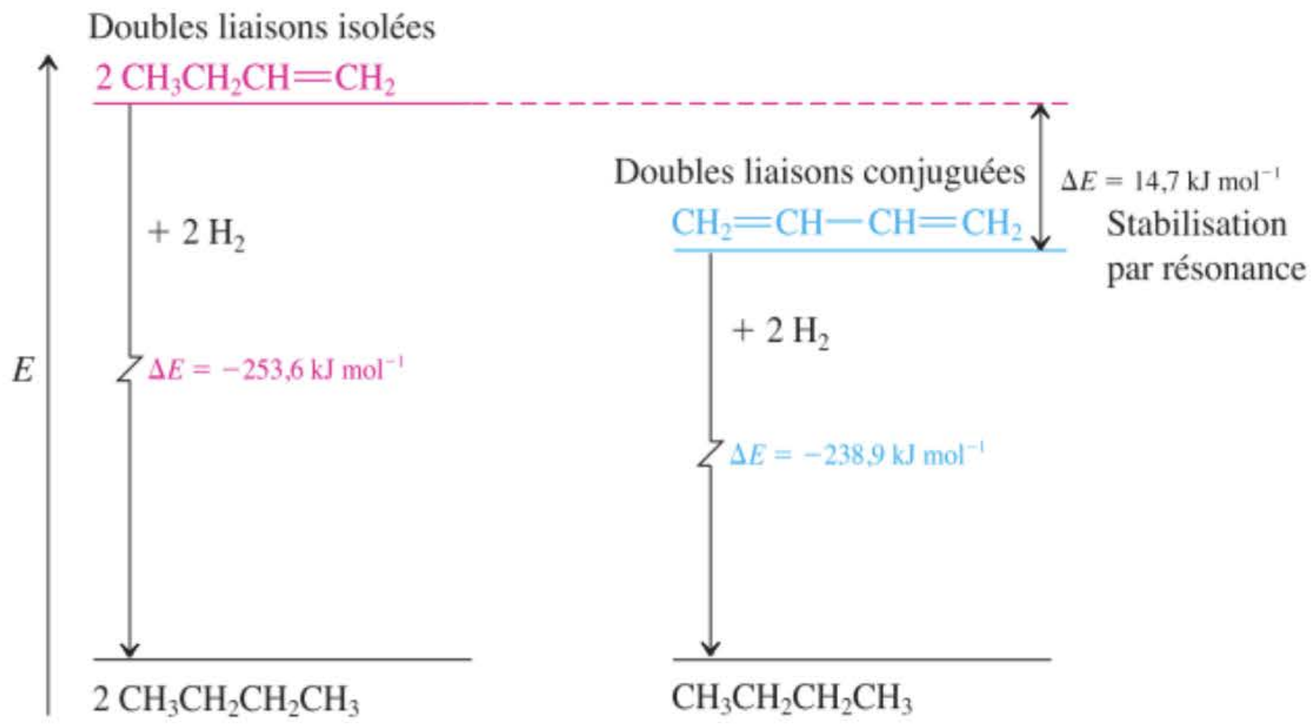


Figure 14-5 Les chaleurs d'hydrogénation permettent de comparer les stabilités relatives de deux molécules de but-1-ène (un monoalcène terminal) et d'une molécule de buta-1,3-diène (un diène conjugué biterminal). La différence, soit environ 14,7 kJ mol^{-1}, traduit la stabilisation de cette dernière molécule à cause de la conjugaison.

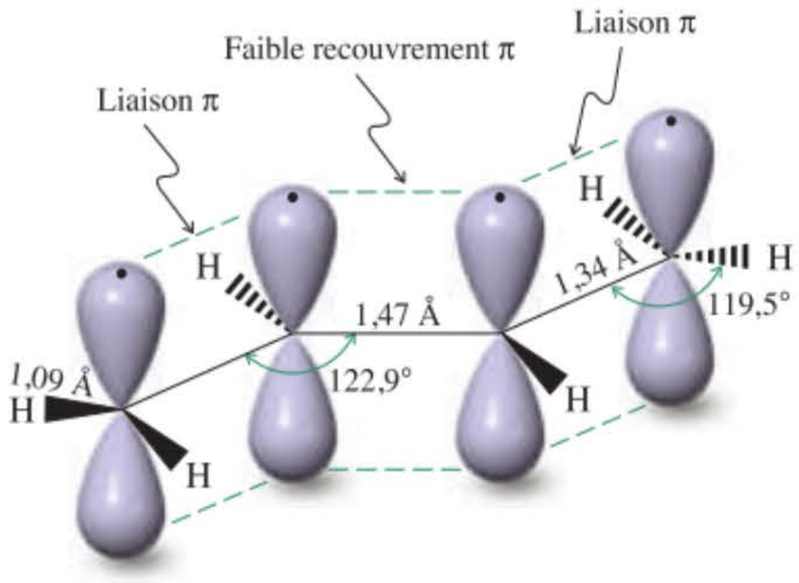
Exercice 14-9

La chaleur d'hydrogénation du *trans*-penta-1,3-diène vaut –226,8 kJ mol^{-1}, c'est-à-dire 27,6 kJ mol^{-1} de moins que celle du penta-1,4-diène, et même moins que ce à quoi on s'attend lorsqu'on se base sur l'énergie de stabilisation du buta-1,3-diène. Expliquer cette constatation. (**Indication :** cf. paragraphe 11.5).

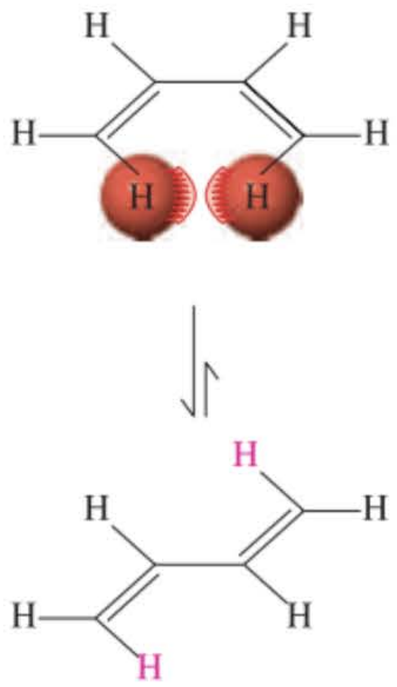
La conjugaison dans le buta-1,3-diène résulte du recouvrement des liaisons π

Comment les deux liaisons doubles du buta-1,3-diène interagissent-elles ? La réponse est à rechercher dans l'alignement de leurs systèmes π, de sorte que les deux orbitales *p* en C2 et C3 peuvent se recouvrir (figure 14.6A). L'interaction π qui en résulte est faible mais représente néanmoins quelques kilojoules par mole, parce que les électrons π sont délocalisés sur un système de quatre orbitales *p*.

Outre le fait d'accroître la stabilité du diène, cette interaction π rend également plus élevée la barrière de rotation autour de la liaison simple (jusqu'à 17 kJ mol^{-1}). Lorsqu'on examine des modèles, on constate que la molécule peut adopter deux conformations coplanaires extrêmes. Dans l'une, qui est désignée ***s*-cis,** les deux liaisons π sont situées du même côté de l'axe C2-C3 ; dans l'autre, appelée ***s*-trans,** les liaisons π se trouvent sur des côtés opposés (figure 14.6B). Le préfixe *s* signifie que le pont entre C2 et C3 constitue une liaison *simple*. La forme *s*-cis est de près de 12 kJ mol^{-1} moins



A



Conformation *s*-cis : moins stable

$\Delta H° = -11{,}7$ kJ mol^{-1}

B

Conformation *s*-trans : plus stable

Figure 14-6 (A) La structure du buta-1,3-diène. La liaison centrale est plus courte que celle d'un alcane (1,54 Å pour la liaison C–C centrale du butane). Les orbitales *p*, qui sont alignées perpendiculairement au plan de la molécule, forment une rangée d'orbitales contiguës en interaction. (B) Le buta-1,3-diène peut exister sous deux conformations planes. La forme *s*-cis laisse entrevoir une gêne stérique en raison de la proximité des deux hydrogènes « intérieurs « présentés dans des sphères rouges.

stable que la conformation *s*-trans à cause de l'interférence stérique entre les deux hydrogènes à l'intérieur de l'entité diénique*.

Exercice 14-10

L'énergie de dissociation de la liaison C–H centrale du penta-1,4-diène ne vaut que 322 kJ mol^{-1}. Expliquer. (**Indication :** voir paragraphes 14.1 et 14.2 et écrire le produit qui résulte de l'enlèvement d'un atome H.)

La structure électronique π du buta-1,3-diène peut être décrite en concevant quatre orbitales moléculaires à partir des quatre orbitales atomiques *p* (figure 14.7).

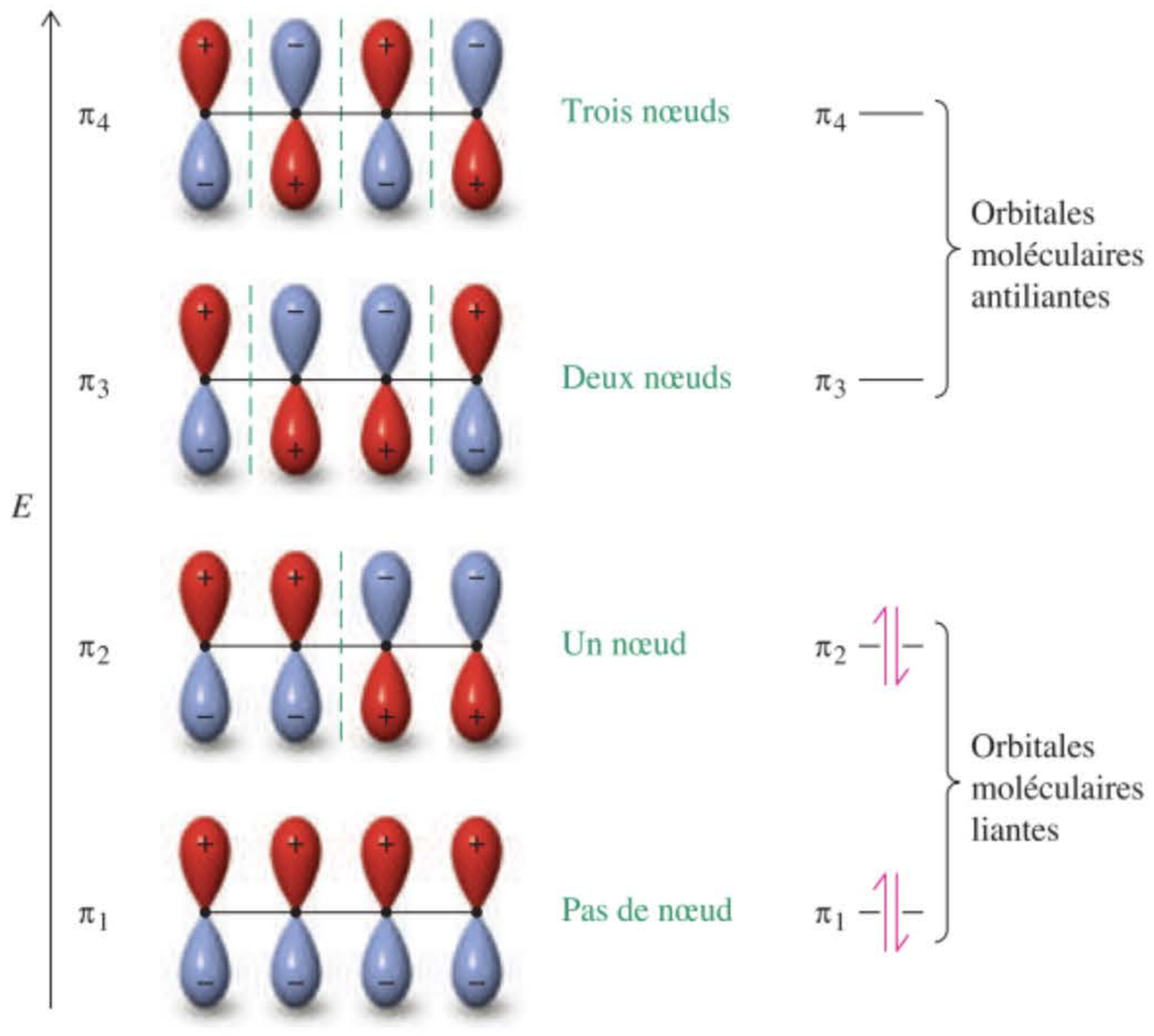


Figure 14-7 Description du buta-1,3-diène en termes d'orbitales moléculaires π. Ses quatre électrons se trouvent dans les deux orbitales (liantes) les moins énergétiques, π_1 et π_2.

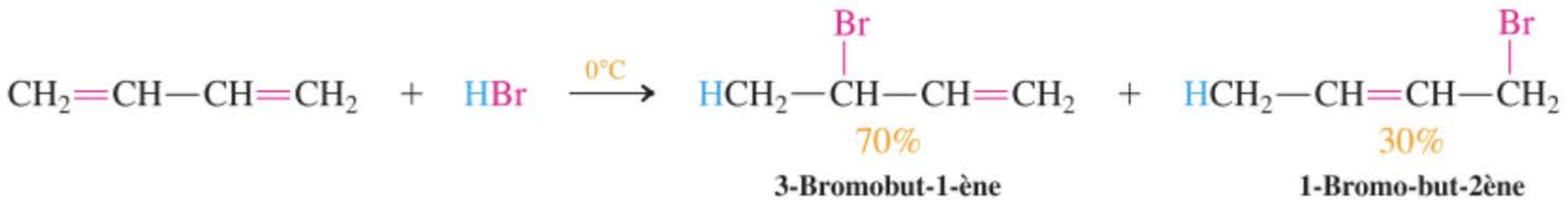
* La conformation *s*-cis est très proche du point de vue énergétique d'une conformation non plane dans laquelle les deux doubles liaisons sont *gauches* (paragraphe 2.8). Quant à savoir laquelle des conformations *s*-cis ou *gauche* est la plus stable, cela reste un sujet de controverse.

En résumé, les diènes sont nommés d'après les règles qui ont été formulées pour les alcènes ordinaires. Les diènes conjugués sont plus stables que les diènes qui contiennent deux doubles liaisons isolées, comme l'indique la mesure de leurs chaleurs d'hydrogénation. La conjugaison se reflète dans la structure moléculaire du buta-1,3-diène, qui laisse entrevoir une liaison carbone–carbone centrale relativement courte caractérisée par une faible barrière de rotation, de l'ordre de 17 kJ mol^{-1}. Les deux rotamères *s*-trans et *s*-cis sont dotés d'une différence d'énergie valant environ 12 kJ mol^{-1}. La représentation, en termes d'orbitales moléculaires, du système π du buta-1,3-diène montre deux orbitales liantes et deux orbitales antiliantes. Les quatre électrons sont placés dans les deux premiers niveaux liants.

14-6 Attaque électrophile des diènes conjugués : contrôle cinétique et thermodynamique d'une réaction



La structure des diènes conjugués affecte-t-elle la réactivité de ces molécules ? En fait, malgré qu'ils soient thermodynamiquement plus stables que les diènes à doubles liaisons isolées, les diènes conjugués sont en réalité *plus réactionnels,* du point de vue cinétique, lorsqu'ils se trouvent en présence d'électrophiles et d'autres réactifs. Le buta-1,3-diène, par exemple, absorbe facilement à froid une mole de bromure d'hydrogène. On constate que deux produits d'addition isomères sont formés : le 3-bromobut-1-ène et le 1-bromobut-2-ène.

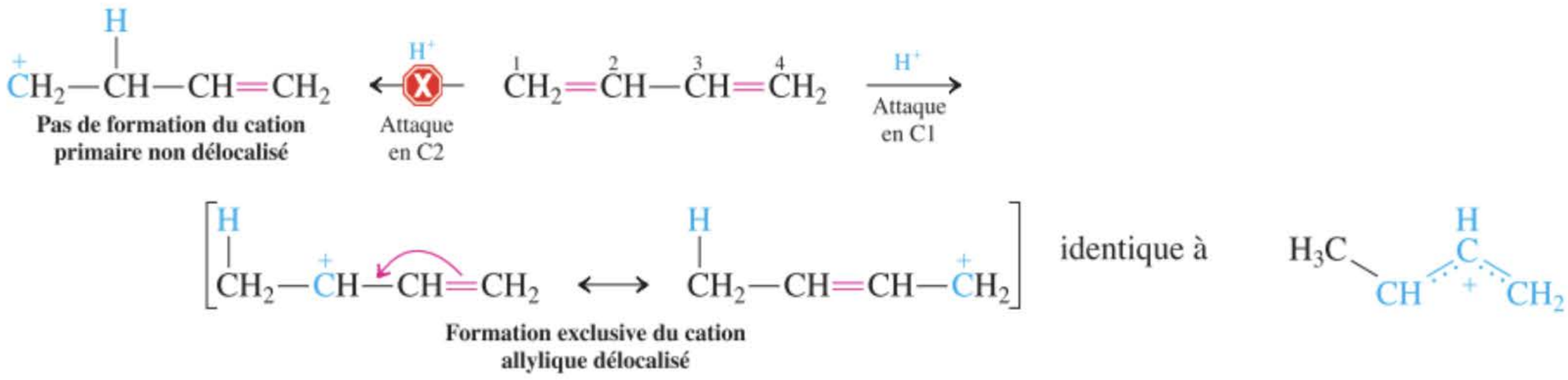




L'apparition du premier produit est aisément comprise en se référant à la chimie classique des alcènes. Cette molécule résulte d'une addition de type Markovnikov au niveau de l'une des doubles liaisons. Mais qu'en est-il du second produit ?

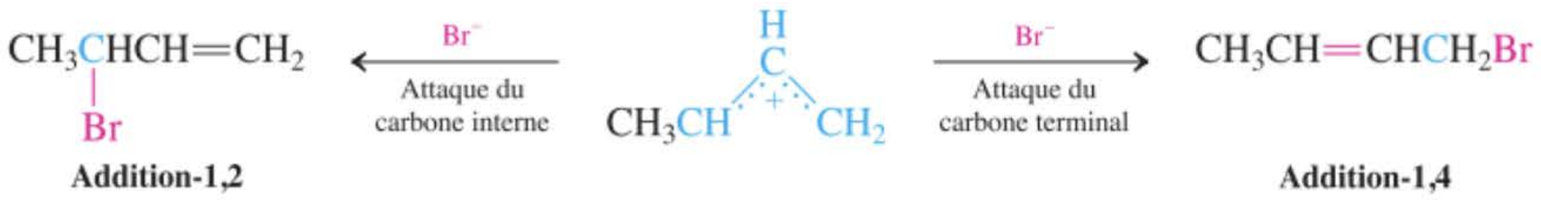
Lorsqu'on prend en considération le mécanisme réactionnel, il est possible d'expliquer la présence du 1-bromobut-2-ène. La protonation initiale en C1 aboutit à la formation du cation allylique, lequel est le plus favorisé du point de vue thermodynamique.

Protonation du buta-1,3-diène



Ce cation peut alors être attaqué par le bromure de deux manières possibles, ce qui engendre les deux produits observés : au niveau du carbone terminal pour donner le 1-bromobut-2-ène, ou bien sur le carbone interne d'où la formation du 3-bromobut-1-ène. On dit que le 1-bromobut-2-ène s'est formé à la suite d'une *addition-1,4* de bromure d'hydrogène au butadiène, parce que la réaction s'est effectuée en C1 et en C4 sur le diène d'origine. L'autre produit résulte de l'addition-1,2 habituelle.

Attaque nucléophile du cation allylique formé par protonation du buta-1,3-diène

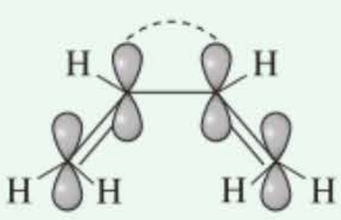


Un bon nombre d'additions électrophiles aux diènes donne lieu à des mélanges de produits en raison de ces deux modalités d'addition, à cause du passage par des cations allyliques intermédiaires. Par exemple, la bromation du buta-1,3-diène transite par le cation (bromométhyl) allylique, plutôt que par

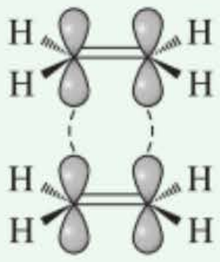
ENCADRÉ 14-1

Interaction « face à face » de deux doubles liaisons

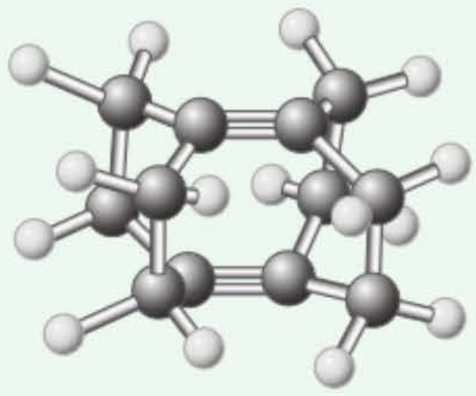
Nous avons vu que l'interaction π dans les diènes conjugués se traduit par une légère stabilisation due à la délocalisation des électrons (paragraphe 14.5). Dans ces systèmes, les deux doubles liaisons sont voisines et l'interaction des orbitales se fait au travers de la liaison simple qui les connecte. Après avoir identifié un tel effet, les chimistes organiciens se sont posé une question intéressante : à quelle sorte d'interaction devrait-on s'attendre si on oblige deux doubles liaisons à se présenter face à face l'une par rapport à l'autre ?



Un diène conjugué normal

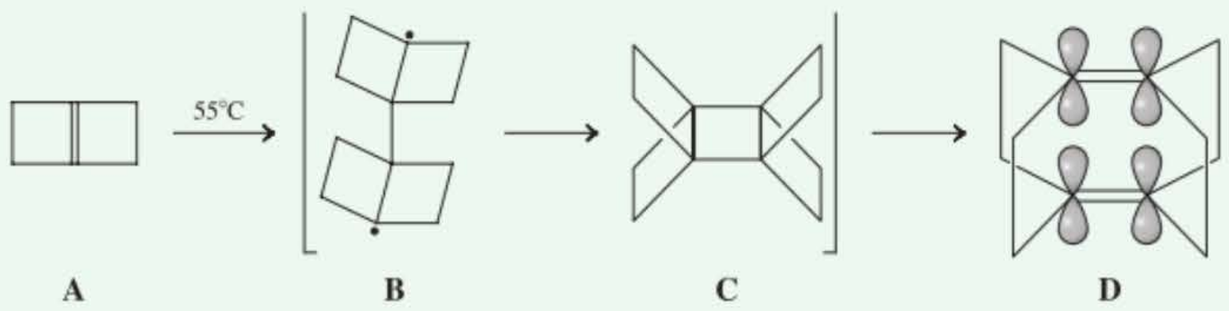


Un « diène » face à face



Modèle moléculaire de D

La molécule qui fut désignée pour tenter de répondre à cette question était D, synthétisée, comme on le montre, à partir de A, une molécule extrêmement tendue. Ainsi, A est tellement réactive qu'elle subit une dimérisation dès 55°C, via le diradical B, qui se transforme par cyclisation en C. Cette espèce n'est pas isolable, car les cycles à quatre pièces s'y clivent spontanément, à présent dans le sens opposé, pour aboutir à D.

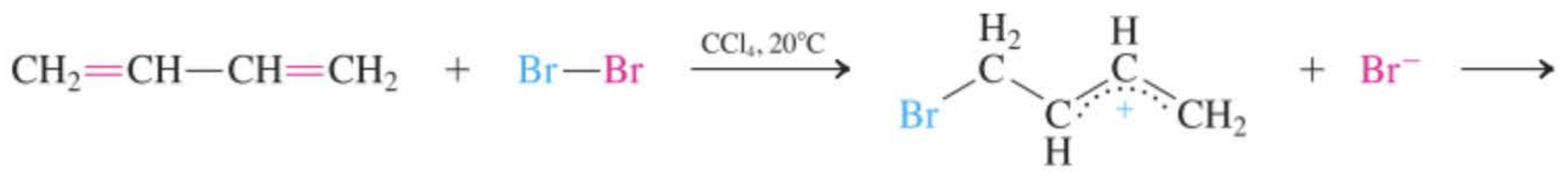


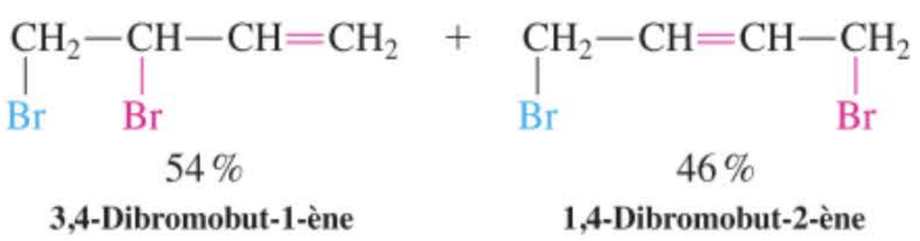
A **B** **C** **D**

Le diène D est assez stable à la température normale mais il finit quand même par se décomposer. Quoi qu'il en soit, une analyse structurale par rayons X (paragraphe 5.3) a pu fournir des détails au sujet de cette charpente carbonée, laquelle, comme le montre le modèle moléculaire, est fort tordue. Pour commencer, les carbones qui font office de substituants aux doubles liaisons sont liés avec un angle s'écartant de 27° de la liaison π. En outre, la liaison double est plus longue (1,354 Å) que d'habitude (1,330 Å ; figure 11.1) et il en va de même pour les liaisons C_{sp3}-C_{sp3} des ponts (1,596 Å, alors que la valeur normale est 1,540 Å ; figure 2.4). La distance entre les deux doubles liaisons est 2,395 Å. Or, on s'attendrait à ce que deux éthènes attirés par des forces de London (figure 2.6 C) se rapprochent jusqu'à 3,4 Å (comme dans le graphite, voir encadré 15.1), de sorte que le squelette carboné de D présente bel et bien une interaction face à face.

Cette interaction π-π dans D exerce-t-elle un effet stabilisateur ? La réponse est compliquée en raison des distorsions moléculaires occasionnées par la connectivité inhabituelle des carbones et parce qu'il y a une hyperconjugaison (faible) (paragraphe 3.2) des orbitales *p* avec les liaisons σ adjacentes. Quoi qu'il en soit, les calculs et les mesures spectroscopiques indiquent que malgré qu'il y ait quelque délocalisation, la répulsion électronique semble prédominer. Il appert que deux doubles liaisons n'aiment pas trop se regarder en face à face.

l'ion bromonium cyclique comme cela se passe avec les alcènes habituels (paragraphe 12.5 ; voir aussi exercice 14.13).





Les diènes conjugués peuvent également servir de monomères dans les polymérisations induites par des électrophiles, des radicaux libres et autres amorceurs (cf. paragraphes 12.14 et 12.15). Il en sera question dans le paragraphe 14.10.

Exercice 14-11

Les diènes conjugués peuvent être synthétisés d'après les méthodes qui s'appliquent à la préparation des alcènes ordinaires. Proposer des voies de synthèse (**a**) du 2,3-diméthylbutadiène à partir du 2,3-diméthylbutane-1,4-diol ; (**b**) du cyclohexa-1,3-diène à partir du cyclohexane.

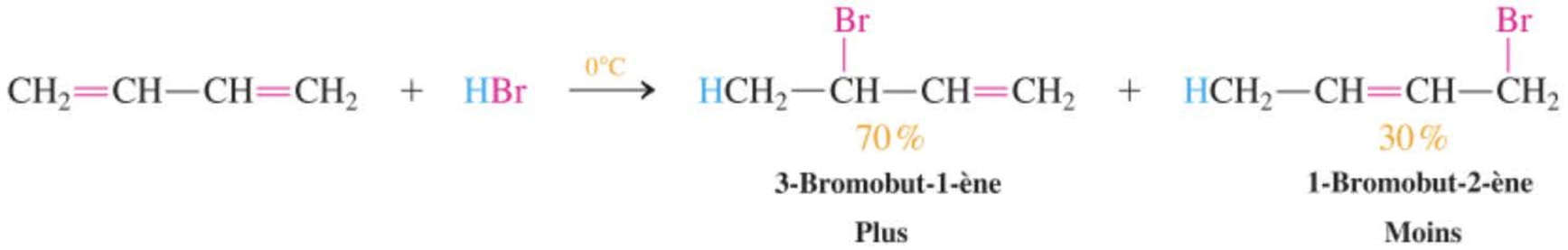
Exercice 14-12

Écrire les produits de l'addition-1,2 et de l'addition-1,4 (**a**) de HBr et (**b**) de DBr au cyclohexa-1,3-diène. (**Attention :** qu'y a-t-il de particulier en ce qui concerne les produits d'additions-1,2 et -1,4 de HX aux 1,3-diènes cycliques non substitués ?)

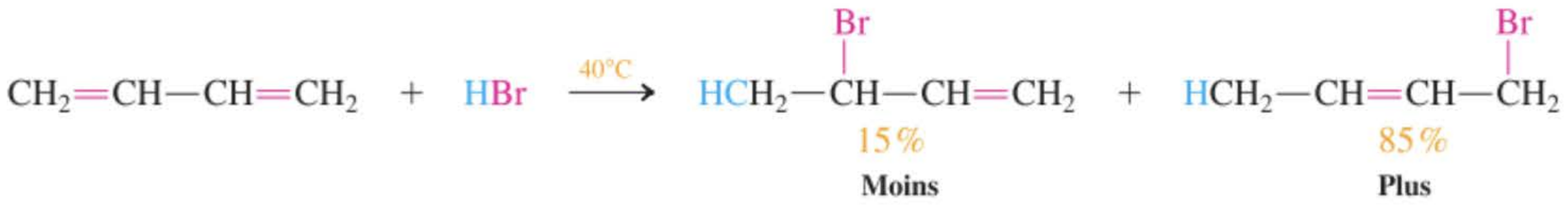
Comment modifier les proportions des produits ? Le contrôle cinétique ou thermodynamique d'une réaction

Lorsque l'hydrobromation du buta-1,3-diène est exécutée à 40°C plutôt qu'à 0°C, on obtient un résultat assez curieux. Au lieu d'obtenir le mélange déjà décrit, à savoir l'obtention d'adduits 1,2 et 1,4 dans le rapport 70 : 30, on observe à présent une proportion 15 : 85 de ces mêmes bromobutènes :

Hydrobromation du buta-1,3-diène à 0 °C : contrôle cinétique



Hydrobromation du buta-1,3-diène à 40 °C : contrôle thermodynamique



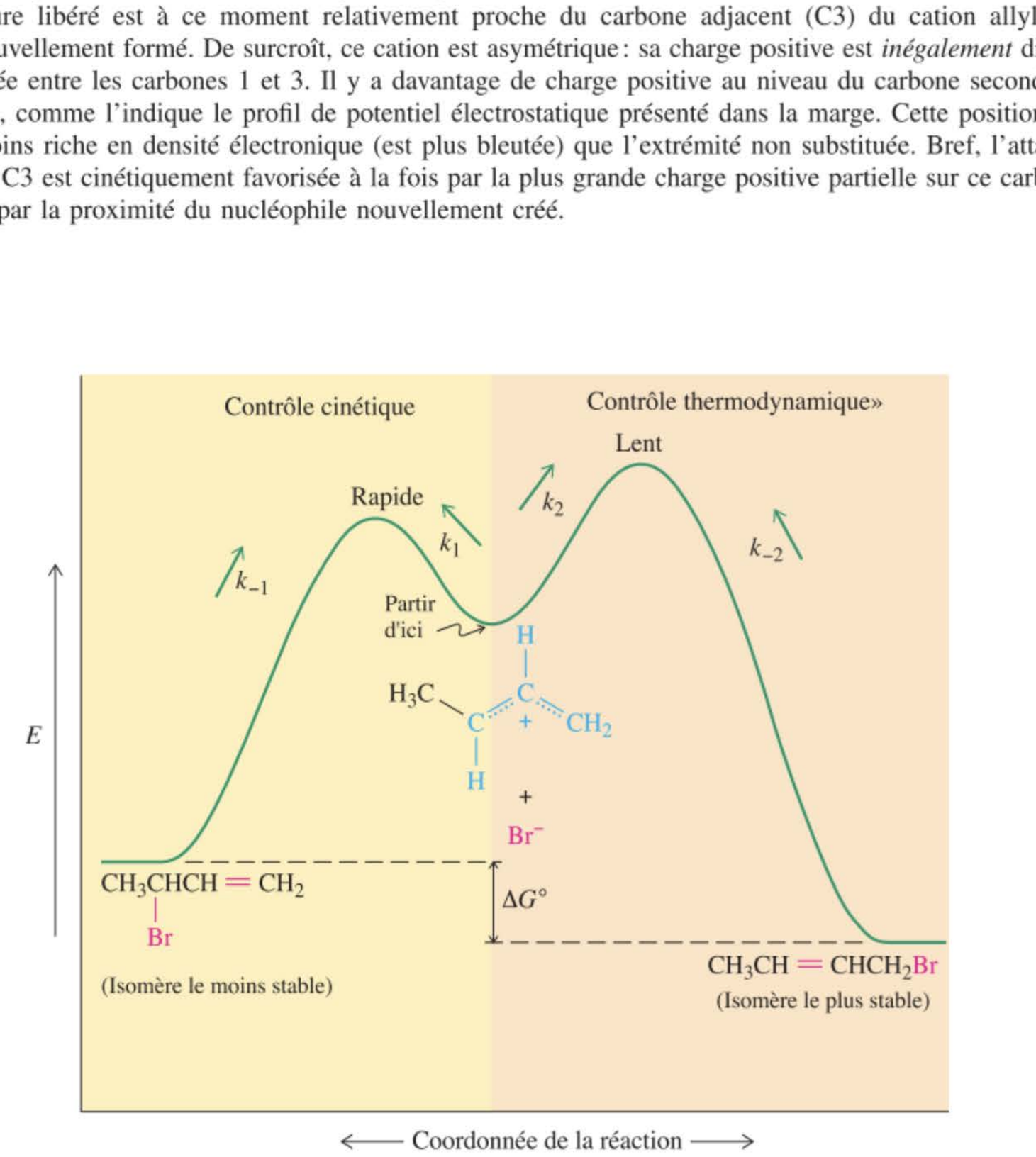
Ce nouveau rapport de dérivés bromés s'obtient également en chauffant tout simplement le mélange originel 70 : 30 ou encore, ce qui est plus surprenant, n'importe lequel des isomères purs. Comment ceci s'explique-t-il ?

Pour comprendre ces résultats, nous devons revenir aux notions qui ont été développées dans le paragraphe 2.1, à savoir aux aspects cinétiques (vitesses) et thermodynamiques (équilibres) qui contrôlent le devenir des réactions. D'après nos observations, il est clair qu'à la température la plus élevée, les deux isomères sont en équilibre et que dès lors leurs proportions reflètent leurs stabilités thermodynamiques relatives : le 1-bromobut-2-ène (avec sa double liaison interne ; paragraphe 11.5) est un peu plus stable que le 3-bromobut-1-ène. D'une manière générale, on dit d'une réaction dont le rapport des produits reflète leurs stabilités thermodynamiques qu'elle est sous **contrôle thermodynamique**. Tel est le cas de l'hydrobromation du buta-1,3-diène à 40°C.

Que se passe-t-il à 0°C ? À cette température-là, les deux isomères sont incapables de s'interconvertir, de sorte qu'il est impossible d'en arriver à un contrôle thermodynamique. Mais quelle est donc, dans ce cas, l'origine des proportions non thermodynamiques ? La réponse doit être recherchée dans les vitesses relatives par lesquelles les deux produits sont créés à partir du cation allylique intermédiaire (dessiné au point de départ central du schéma ci-dessous) : le 3-bromobut-1-ène, bien que

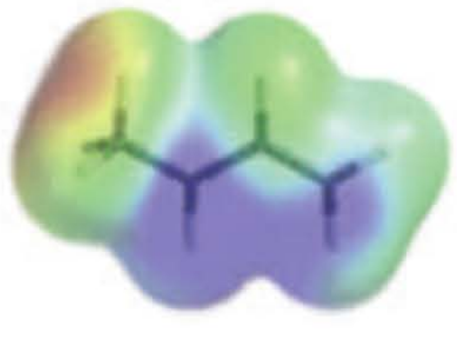
moins stable du point de vue thermodynamique, se forme plus vite que le 1-bromobut-2-ène. D'une manière générale, on dit d'une réaction dont le rapport des produits reflète leurs vitesses relatives de formation (qui, en fait, dépendent des hauteurs relatives de leurs énergies d'activation) qu'elle est sous **contrôle cinétique**. Tel est le cas de l'hydrobromation du buta-1,3-diène à 0°C.

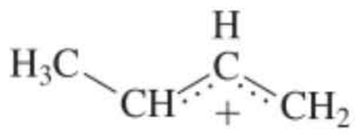
Comparaison entre le contrôle cinétique et le contrôle thermodynamique



La caractéristique déterminante de la réaction envisagée ici est la réversibilité (k_{-1}) de l'étape cinétique du piégeage du cation intermédiaire. À 0°C, le produit cinétique, à savoir le 3-bromobut-1-ène, qui est moins stable, prédomine parce que la réaction inverse de sa formation est relativement lente. À 40°C, ce produit s'interconvertit rapidement avec son précurseur cationique et, finalement, avec le 1-bromobut-2-ène, qui est thermodynamiquement plus stable. Le diagramme d'énergie potentielle (figure 14.8) montre bien que la barrière d'activation menant au produit le moins stable est plus basse (c'est-à-dire que k_1 est plus élevé) que celle menant à l'isomère le plus stable (c'est-à-dire que k_2 est plus petit).

Pourquoi le produit le moins stable se forme-t-il via une barrière d'activation moins haute ? L'attaque du nucléophile (le bromure dans le cas présent) est plus rapide en C3, le carbone le plus substitué, pour diverses raisons. Lorsque HBr protonne l'atome de carbone terminal du diène, l'ion bromure libéré est à ce moment relativement proche du carbone adjacent (C3) du cation allylique nouvellement formé. De surcroît, ce cation est asymétrique : sa charge positive est *inégalement* distribuée entre les carbones 1 et 3. Il y a davantage de charge positive au niveau du carbone secondaire C3, comme l'indique le profil de potentiel électrostatique présenté dans la marge. Cette position est moins riche en densité électronique (est plus bleutée) que l'extrémité non substituée. Bref, l'attaque en C3 est cinétiquement favorisée à la fois par la plus grande charge positive partielle sur ce carbone et par la proximité du nucléophile nouvellement créé.





Cation 1-méthylprop-2-ényle

FigURE 14-8 Contrôle cinétique (à gauche) comparé au contrôle thermodynamique (à droite) lors de la réaction du cation 1-méthylprop-2-ényle avec l'ion bromure (au milieu).

Exercice 14-13

Mise en pratique des concepts : contrôle cinétique ou thermodynamique

La bromation du buta-1,3-diène (voir page 622) à 60°C fournit du 3,4-dibromobut-1-ène et du 1,4-dibromobut-2-ène dans le rapport 10 : 90, tandis qu'à –15°C ce rapport devient 60 : 40. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

Stratégie

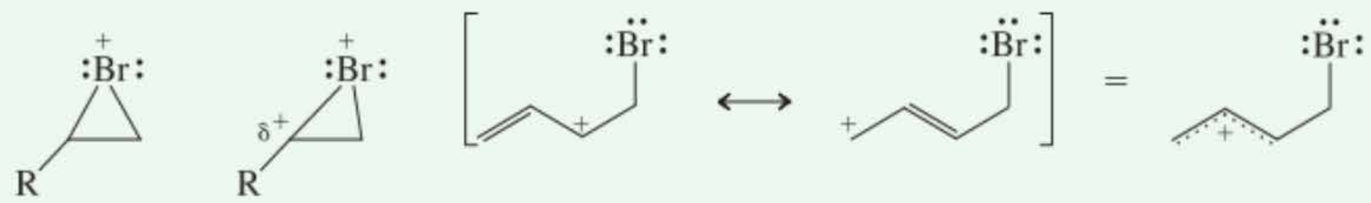
Pour résoudre des problèmes de ce genre, il faut tout d'abord formuler un mécanisme qui permet d'expliquer comment les produits émergent à partir des réactifs. Étant donné qu'il s'agit de la bromation d'une double liaison, il faut se reporter aux paragraphes 12.5 et 12.6 où ce mécanisme est décrit.

Solution

• Nous avons vu (paragraphe 12.5) comment le brome attaque une double liaison, à savoir en formant un ion bromonium A, lequel, dans un deuxième temps, est sujet à une attaque nucléophile par du bromure, ce qui correspond à une addition en *anti*.

• On a vu aussi (paragraphe 12.6) que lorsque la double liaison est substituée par des groupes alkyle, l'ion bromonium est déformé, comme en B, ce qui reflète le caractère carbocationique du carbone le plus substitué.

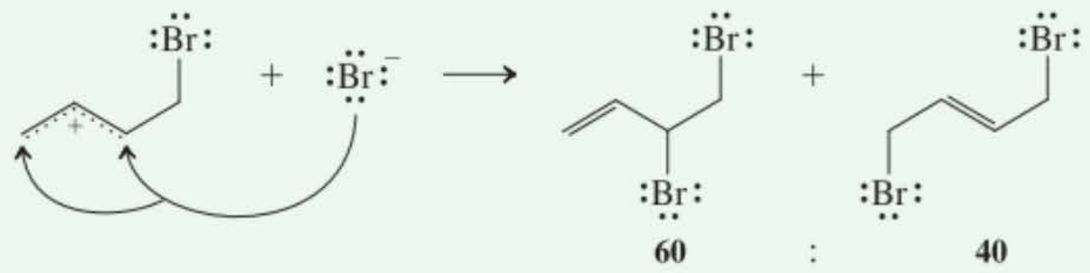
• Dans le cas du butadiène, le substituant est un groupe éthényle, de sorte que l'ion bromonium existe en fait sous sa forme ouverte, c'est-à-dire sous la forme du cation allylique délocalisé C.



A, R = H : symétrique **B, R = alkyle : dissymétrique** **C, R = éthényle : cation allylique**

• Le cation C peut à présent être piégé par l'ion bromure soit au niveau du carbone terminal, soit au niveau du carbone interne. Pour des raisons expliquées ci-avant, l'attaque par le bromure sur le carbone interne semble être légèrement plus rapide (contrôle cinétique), ce qui fournit le rapport observé initialement à basse température (60 : 40) de 3,4-dibromobut-1-ène et de *trans*-1,4-dibromobut-2-ène. À –15°C, ces deux composés sont stables et ne subissent pas de dissociation (l'inverse de leur formation).

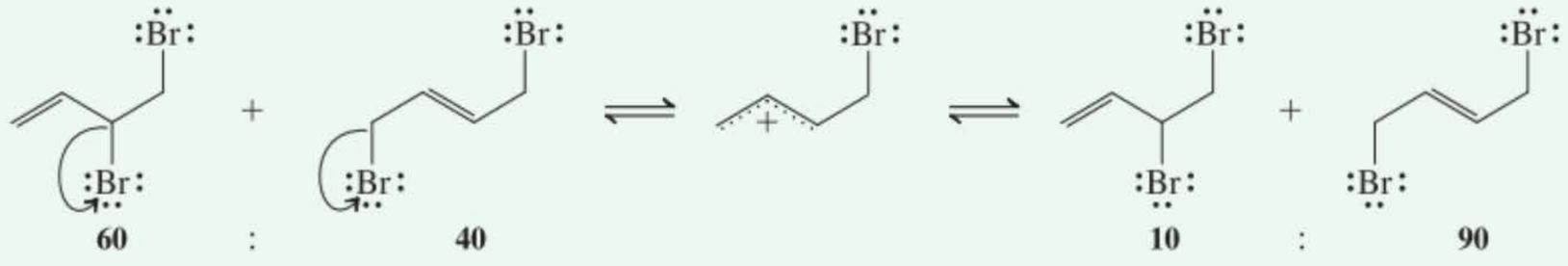
Contrôle cinétique :



60 : 40

• Par contre, le fait de chauffer à 60°C fournit suffisamment d'énergie au brome pour en faire un groupe sortant bromure (comme lors des réactions S_N1, paragraphe 14.3) et donc pour régénérer le cation allylique. À cette température, les produits et le cation s'interconvertissent rapidement, encore que la concentration du cation, plus énergétique, soit très faible. Alors que les vitesses relatives de l'attaque du bromure sur ce cation soient toujours identiques à elles-mêmes, ce facteur est sans importance à présent parce que la répartition des produits est sous contrôle thermodynamique, c'est-à-dire en rapport avec leurs stabilités relatives : l'isomère 1,4-dibromo est plus stable que l'isomère 3,4-dibromo, de sorte que le rapport des produits, tel qu'on l'observe, passe à 10 : 90. Vous pouvez calculer la différence d'énergie qui existe entre ces deux isomères en appliquant l'équation présentée dans le paragraphe 2.1.

Contrôle thermodynamique :

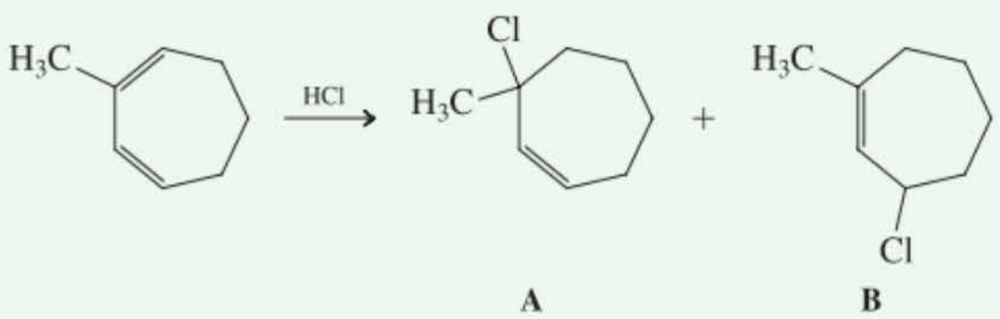


60 : 40 10 : 90

Exercice 14-14

Essayez par vous-même

Dans la réaction ci-dessous, quel produit est, respectivement, le résultat d'une addition -1,2 ou -1,4 et quel est le produit, respectivement, cinétique ou thermodynamique ?



A **B**

En résumé, les diènes conjugués sont riches en électrons et sont attaqués par des électrophiles, ce qui aboutit à des produits d'addition-1,2 ou -1,4 via des cations allyliques en guise d'intermédiaires. Ces réactions peuvent être soumises à un contrôle cinétique aux températures assez basses. À des températures plus élevées, les proportions de produits sous contrôle cinétique peuvent changer parce que le système passe sous contrôle thermodynamique, pour autant que la formation de tous ces produits soit réversible.

14-7 Délocalisation au travers de plus de deux liaisons π: conjugaison étendue et cas du benzène

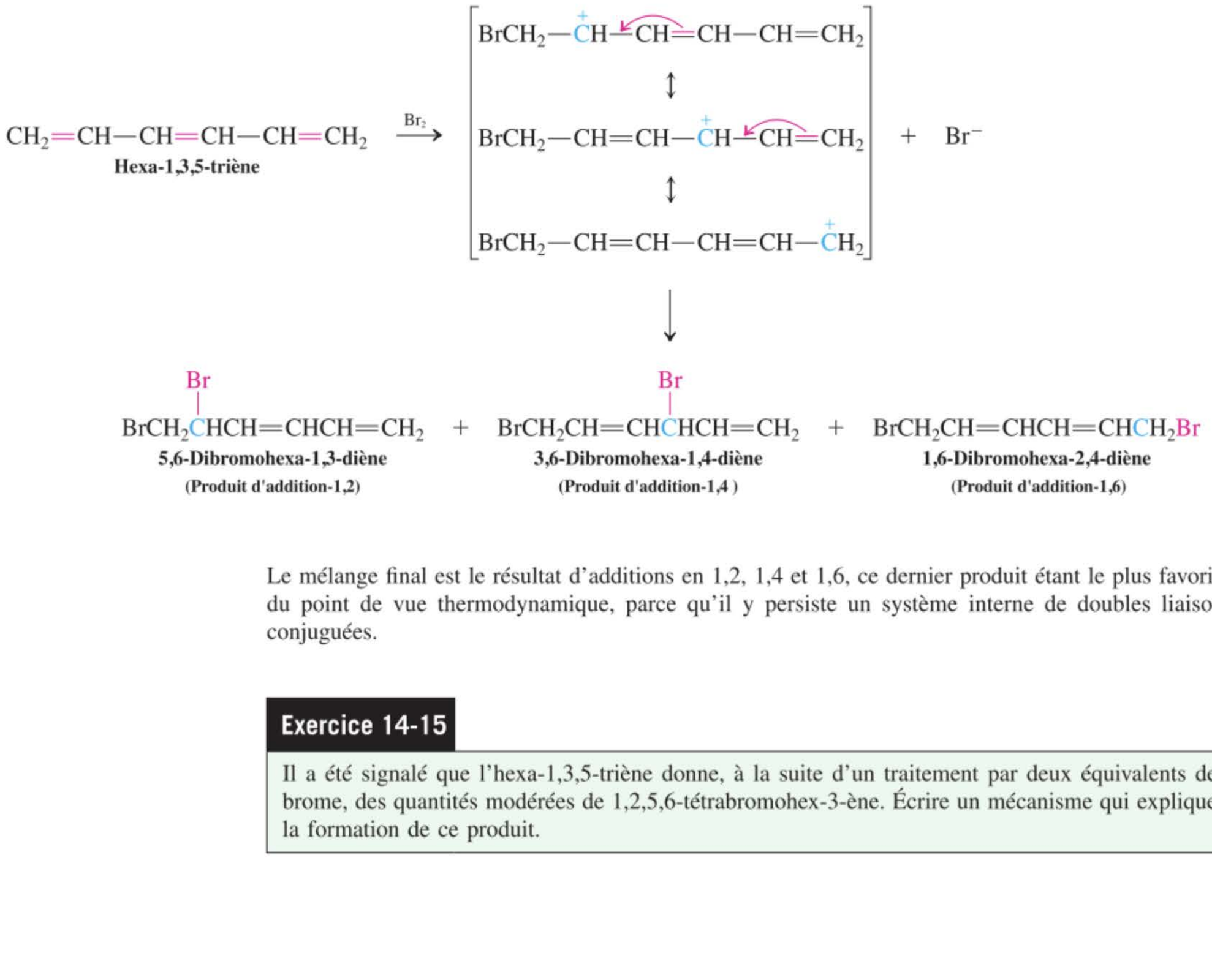
Que se passe-t-il lorsqu'une molécule contient plus de deux doubles liaisons conjuguées ? La réactivité de celle-ci augmente-t-elle ? Les systèmes conjugués cycliques diffèrent-ils de leurs analogues acycliques ? Ce paragraphe donnera un début de réponse à ces questions.

Les systèmes π étendus sont thermodynamiquement stables mais cinétiquement réactionnels

Lorsque plus de deux doubles liaisons sont conjuguées, la molécule est appelée un **système π étendu.** L'hexa-1,3,5-triène en est un exemple : il s'agit de l'homologue suivant, à doubles liaisons conjuguées, par rapport au buta-1,3-diène. Ce composé est très réactionnel et polymérise aisément, tout particulièrement en présence d'électrophiles. En dépit de sa réactivité en tant que système π délocalisé, ce composé est aussi relativement stable thermodynamiquement.

L'exaltation de la réactivité de ce système π étendu est due aux faibles barrières d'activation pour les additions électrophiles qui se déroulent via des carbocations fortement délocalisés. Ainsi, par exemple, la bromation de l'hexa-1,3,5-triène transite par un intermédiaire, en l'occurrence un cation pentadiényle substitué, qui peut être décrit par trois structures de résonance.

Bromation de l'hexa-1,3,5-triène

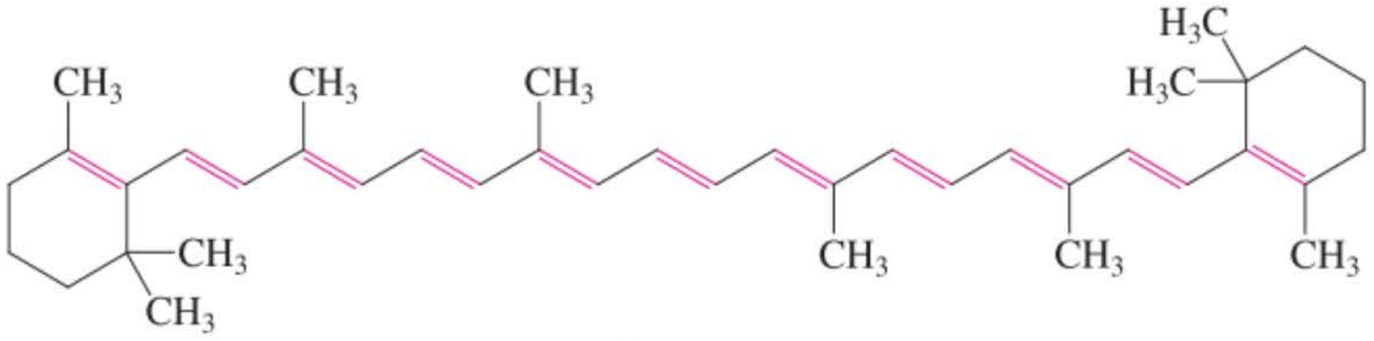


Le mélange final est le résultat d'additions en 1,2, 1,4 et 1,6, ce dernier produit étant le plus favorisé du point de vue thermodynamique, parce qu'il y persiste un système interne de doubles liaisons conjuguées.

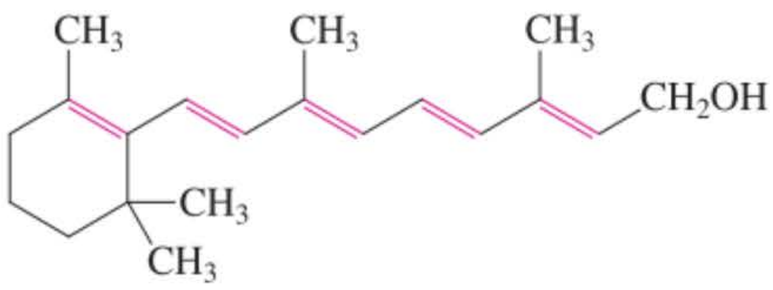
Exercice 14-15

Il a été signalé que l'hexa-1,3,5-triène donne, à la suite d'un traitement par deux équivalents de brome, des quantités modérées de 1,2,5,6-tétrabromohex-3-ène. Écrire un mécanisme qui explique la formation de ce produit.

Certains systèmes π hautement étendus se rencontrent dans la nature. On citera, comme exemples, le β-carotène qui est le colorant orange des carottes ainsi que la vitamine A (ou rétinol, voir l'encadré 18.3) qui constitue le produit de son catabolisme. Des composés de ce type peuvent être extrêmement réactionnels, parce qu'ils présentent de nombreux sites susceptibles d'être attaqués par des réactifs qui s'additionnent aux doubles liaisons. Un tel comportement contraste avec celui de certains systèmes conjugués cycliques qui sont parfois considérablement moins réactionnels, selon le nombre d'électrons π qu'ils contiennent (cf. chapitre 15). L'exemple le plus frappant de cet effet est le benzène, qui est l'analogue cyclique de l'hexa-1,3,5-triène.



β-Carotène

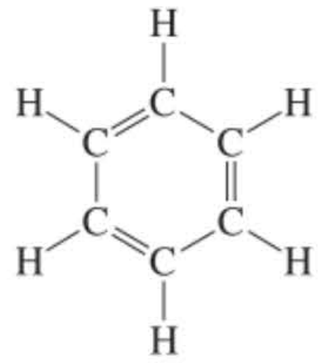


Vitamine A
(Rétinol)

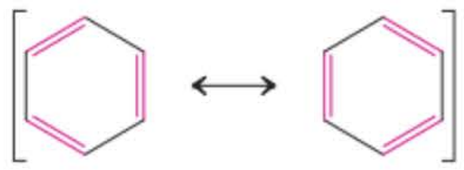
La stabilité exceptionnelle du benzène qui est un triène conjugué cyclique

Les **systèmes conjugués cycliques** constituent des cas spéciaux. Comme exemples les plus classiques, on citera le triène cyclique C_6H_6, bien connu sous le nom de benzène, ainsi que ses dérivés (chapitres 15, 16 et 22). Contrastant avec le comportement de l'hexatriène, le benzène est anormalement stable du point de vue tant thermodynamique que cinétique, en raison de son arrangement électronique particulier (cf. chapitre 15). Le caractère insolite du benzène se constate en dessinant ses structures de résonance : il y a deux structures de Lewis dont la contribution est *égale*. Le benzène ne subit pas facilement du tout les réactions d'addition qui sont typiques des systèmes insaturés, telles que l'hydrogénation catalytique, l'hydratation, l'halogénation et l'oxydation. En fait, en raison de sa grande inertie, le benzène est fréquemment employé comme solvant dans les réactions organiques.

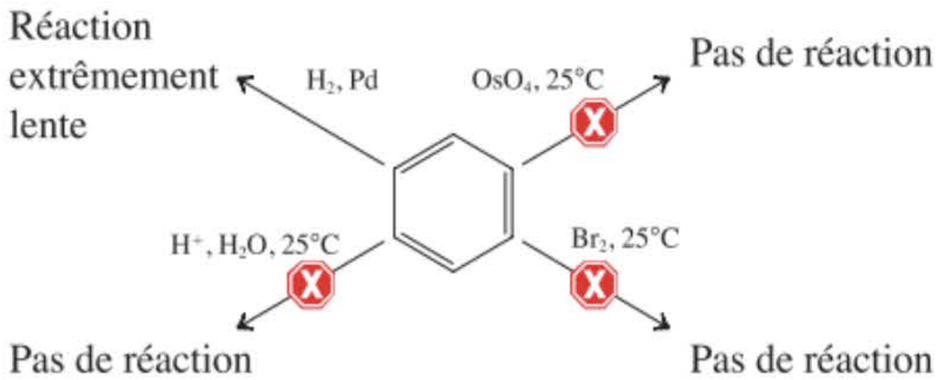
Le benzène et ses structures de résonance



Benzène



Le benzène est anormalement inerte



Dans les chapitres qui vont suivre, nous allons voir que le manque exceptionnel de réactivité du benzène est en relation avec le nombre d'électrons π qui interviennent dans la conjugaison cyclique de cette molécule, à savoir, ici, six. Dans le paragraphe suivant, il sera d'ailleurs question d'une réaction qui est rendue possible uniquement parce que son état de transition jouit d'un recouvrement cyclique qui fait intervenir six électrons.

En résumé, les systèmes conjugués étendus acycliques présentent une stabilité thermodynamique accrue mais une réactivité cinétique accentuée parce qu'il y a de nombreux sites prêts à être attaqués par divers réactifs et en raison de la formation aisée d'intermédiaires délocalisés. Par contre, le cyclohexatriène qu'est le benzène est exceptionnellement stable et peu réactionnel.

14-8 Une transformation particulière des diènes conjugués : la cycloaddition de Diels-Alder

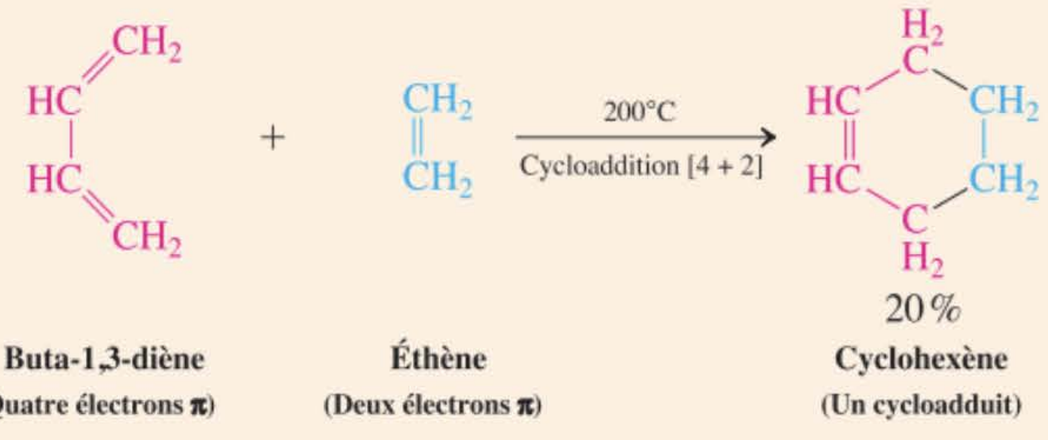
Les doubles liaisons conjuguées sont capables de réaliser d'autres réactions que celles rencontrées lors de l'étude de la chimie des alcènes, telles que les additions électrophiles. Ce paragraphe-ci a pour objet la description d'une réaction au cours de laquelle des diènes conjugués et des alcènes se combinent de manière à engendrer des cyclohexènes substitués. Dans cette transformation, connue sous le nom de cycloaddition de Diels-Alder, les atomes qui sont situés aux extrémités du diène s'additionnent à la double liaison de l'alcène, ce qui se traduit par la fermeture d'un cycle. Les nouvelles liaisons se forment de manière simultanée et stéréospécifique.

La cycloaddition des diènes aux alcènes fournit des cyclohexènes

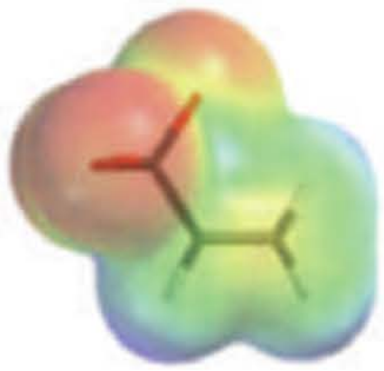
Lorsqu'un mélange de buta-1,3-diène et d'éthène est chauffé en phase gazeuse, il se produit une réaction remarquable lors de laquelle du cyclohexène est formé grâce à la création concertée de deux nouvelles liaisons carbone–carbone. Ceci constitue l'exemple le plus simple de la **réaction de Diels-Alder*,** dans laquelle un diène conjugué s'additionne à un alcène pour fournir des dérivés du cyclohexène. La réaction de Diels-Alder est, à son tour, un cas particulier de la classe plus générale des **réactions de cycloaddition** entre des systèmes π, dont les produits sont appelés des **cycloadduits.** Lors de la réaction de Diels-Alder, un assemblage de quatre atomes conjugués possédant quatre électrons π réagit avec une double liaison contenant deux électrons π. Pour cette raison, pareille réaction est également appelée une *cycloaddition [4 + 2]*. Le composé à quatre carbones est tout simplement le *diène*, alors que l'alcène est le **diénophile** (qui aime le diène).

RÉACTION

Cycloaddition de Diels-Alder de l'éthène avec le buta-1,3-diène



Buta-1,3-diène (Quatre électrons π) — **Éthène** (Deux électrons π) — **Cyclohexène** (Un cycloadduit)

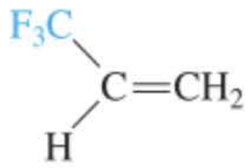


L'efficience des réactions de Diels-Alder : réactivité du diène et du diénophile

La réaction-prototype du butadiène avec l'éthène est, en réalité, difficile de sorte qu'on obtient seulement de faibles rendements en cyclohexène. Il est de loin préférable d'employer un *alcène pauvre en électrons* et un *diène riche en électrons.* De ce fait, un alcène substitué par des groupes électroattracteurs et un diène substitué par des groupes électrodonneurs constituent d'excellents partenaires réactionnels (voir dans la marge).

Ainsi, par exemple, le groupe trifluorométhyle est électroattracteur par effet inductif (paragraphe 8.3) à cause de ses atomes de fluor qui sont fortement électronégatifs. La présence d'un tel substituant exalte la réactivité Diels-Alder de tout alcène qui en est porteur. Par contre, les groupes alkyle sont électrodonneurs à cause de l'hyperconjugaison (paragraphes 7.5, 11.3 et 11.5) ; leur présence augmente la densité électronique et est bénéfique aux diènes qui participent aux réactions de Diels-Alder. Les profils de potentiel électrostatique dans la marge illustrent ces effets. La double liaison qui est flanquée du substituant trifluorométhyle possède moins de densité électronique (elle est en jaune) que les doubles liaisons porteuses des groupes méthyle (en rouge).

Il existe aussi d'autres substituants qui peuvent interagir avec les liaisons doubles par résonance. Ainsi, les groupes contenant un carbonyle de même que les nitriles représentent des accepteurs efficaces d'électrons. Les liaisons doubles qui sont conjuguées à de tels substituants sont pauvres en électrons en raison de l'apparition de formes de résonance où l'on voit qu'une charge positive se positionne sur un atome de carbone alcénique.

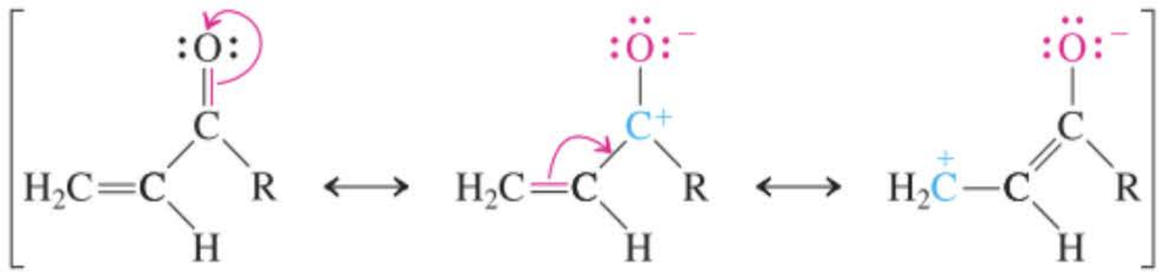


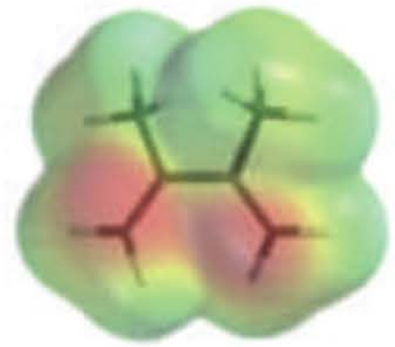
3,3,3-Trifluoroprop-1-ène
(Un alcène pauvre en électrons)

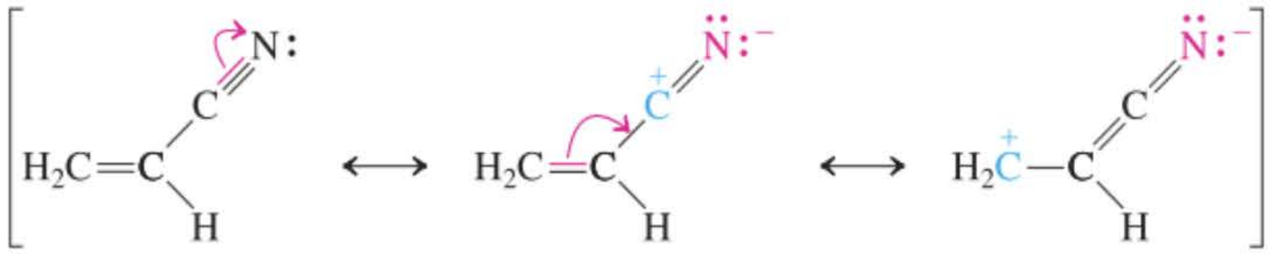
---

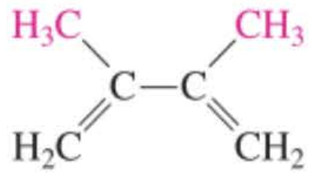
* Professeur Otto P. H. Diels, 1876–1954, Université de Kiel, Allemagne, prix Nobel de chimie 1950 ; Professeur Kurt Alder, 1902–1958, Université de Cologne, Allemagne, prix Nobel de chimie 1950.

Groupes qui sont électroattracteurs par résonance



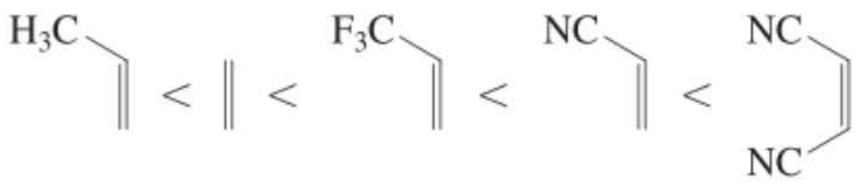




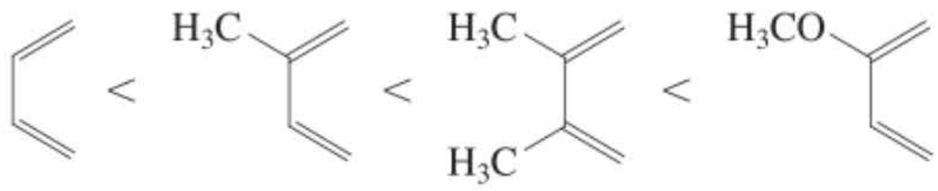


2,3-Diméthylbuta-1,3-diène
(Un diène riche en électrons)

Voici quelques exemples de profils de réactivité de diénophiles et de dienes :



Diénophile

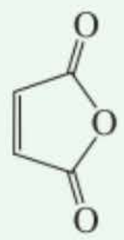
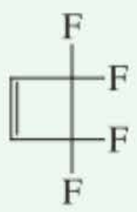


Diène



Exercice 14-16

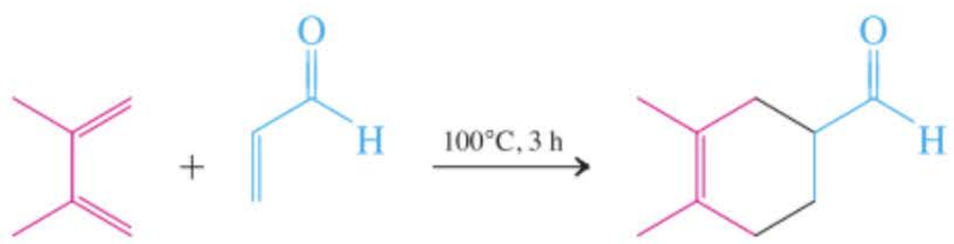
Classer chacun des alcènes suivants comme étant pauvre ou riche en électrons, par rapport à l'éthène. Justifier votre classement.

(a) $H_2C{=}CHCH_2CH_3$ **(b)**  **(c)**  **(d)** 

Exercice 14-17

La liaison double du nitroéthène, $H_2C{=}CHNO_2$, est pauvre en électrons, tandis que celle du méthoxyéthène, $H_2C{=}CHOCH_3$, est riche en électrons. Expliquer à l'aide de structures de résonance.

Comme exemples de partenaires réactionnels qui donnent lieu à une cycloaddition de Diels-Alder efficiente, on citera le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène et le propénal (acroléine).



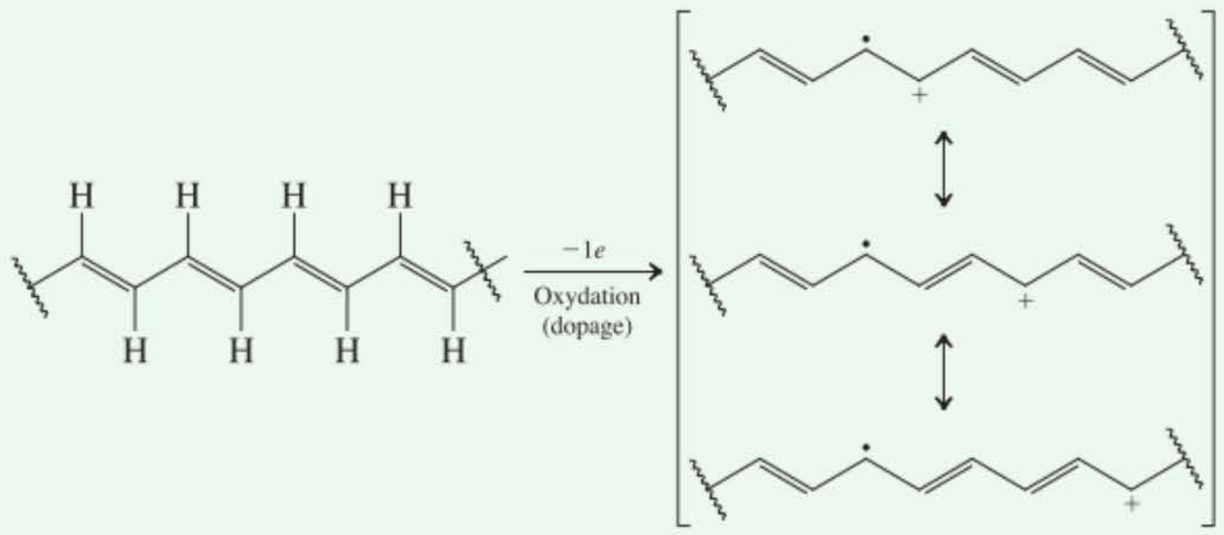
2,3-Diméthylbuta-1,3-diène + **Propénal (Acroléine)** → **90%** **Cycloadduit Diels-Alder**

ENCADRÉ 14-2

Polyènes conducteurs : les matériaux du futur ?

Vous rendez-vous compte qu'un jour tous les fils de cuivre de vos installations et appareils électriques seront peut-être remplacés par un polymère organique ? Un pas de géant fut accompli dans cette direction vers la fin des années 1970 par Heeger, MacDiarmid et Shirakawa*, qui obtinrent pour leurs travaux le prix Nobel en 2000. Ces chercheurs sont parvenus à synthétiser une variété d'éthyne (acétylène) polymérisé qui conduit l'électricité aussi bien que les métaux. Cette découverte a totalement bouleversé la conception que les chimistes avaient des polymères organiques (plastiques). Effectivement, jusqu'alors les plastiques ordinaires servaient plutôt à isoler et à protéger les objets des courants électriques.

Qu'y a-t-il de si particulier au polyéthyne (polyacétylène) ? Pour qu'un matériau soit conducteur, il doit posséder des électrons qui soient capables de se déplacer librement, de manière à créer un courant et non des électrons relativement localisés (comme dans la plupart des composés organiques). Dans ce chapitre, nous avons vu comment une telle délocalisation peut être créée en reliant, dans une chaîne en croissance, des atomes de carbone hybridés en sp^2, de façon à obtenir des polyènes conjugués. Nous avons également appris comment une charge positive, un simple électron ou une charge négative peuvent « se disperser » tout au long de l'infrastructure π, un peu comme un fil électrique moléculaire. Le polyacétylène est un polymère dont la structure répond à ces critères, encore que les électrons y soient trop figés pour pouvoir se déplacer avec la facilité voulue pour assurer une conductivité satisfaisante. Afin d'atteindre ce but, l'infrastructure électronique est « activée », soit en ôtant des électrons (oxydation), soit en en ajoutant (réduction), ce qu'on appelle un *dopage*. Le trou électronique (charge positive) [ou la paire électronique (charge négative)] se délocalise sur l'ensemble de la structure polyénique, exactement comme ce qui a été montré dans le paragraphe 14.6 dans le cas des chaînes allyliques étendues. Dans l'expérience originale qui mena à cette découverte, le polyacétylène, obtenu à partir d'acétylène par polymérisation catalysée par un métal de transition (voir paragraphe 12.15), était dopé à l'iode,



trans-Polyacétylène — Polyacétylène conducteur



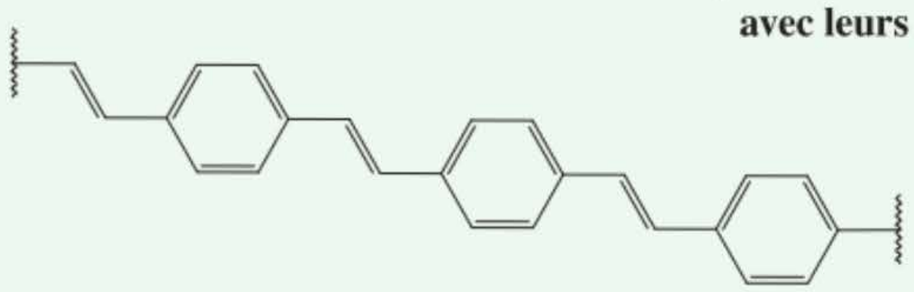
Cette feuille flexible, noire et brillante, est du polyacétylène (polyéthyne), résultant de la polymérisation de l'éthyne gazeux sur les parois du tube de verre que l'on voit.

* Professeur Alan J. Heeger, né en 1936, Université de Californie à Santa Barbara ; Professeur Alan G. MacDiarmid, 1927-2007, Université de Pensylvanie, Philadelphie ; Professeur Hideki Shirakawa, né en 1936, Université de Tsukuba, Japon.

ce qui se traduisit par une augmentation spectaculaire de la conductivité ($\times 10$ millions). Des améliorations ultérieures permirent d'atteindre une conductivité exaltée par un facteur 10^{11}, bref d'obtenir l'équivalent organique du cuivre !

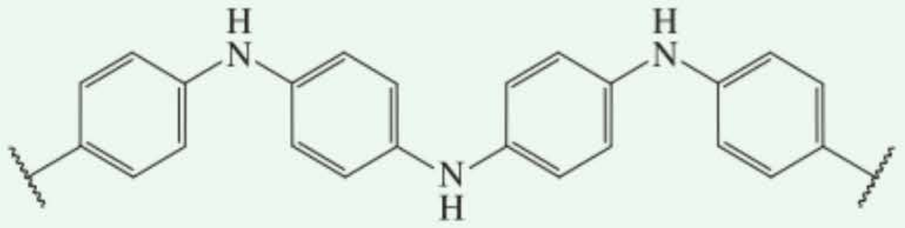
En raison de sa vulnérabilité vis-à-vis de l'air et de l'humidité, le polyacétylène est en pratique difficile à employer dans les installations classiques. Quoi qu'il en soit, l'idée de mettre à profit des systèmes π étendus en vue de conférer une conductivité exploitable à des systèmes organiques a entraîné la découverte de nouveaux matériaux dont l'utilité a été bien démontrée. La plupart de ceux-ci contiennent des entités cycliques à 6 électrons π particulièrement stables, comme le benzène (paragraphe 15.2), le pyrrole, ou encore le thiophène (paragraphe 25.4).

Exemples de conducteurs organiques avec leurs applications



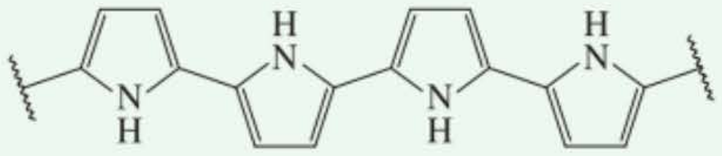
Poly(*p*-phénylène vinylène)

(Affichage électroluminescent des téléphones mobiles)



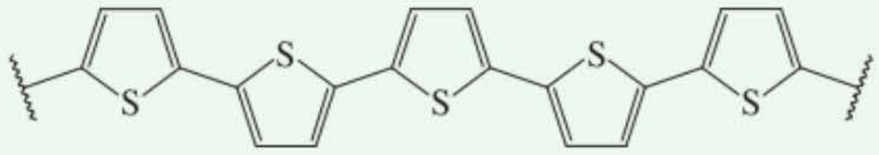
Polyaniline

(Conducteur ; protection électromagnétique des circuits électroniques ; antistatique, dans les tapis par exemple)



Polypyrrole

(Revêtement des écrans, capteurs)



Polythiophène

(Transistors à effet de champ, comme dans les contrôles à la sortie des supermarchés ; antistatique, à incorporer dans les films photographiques)

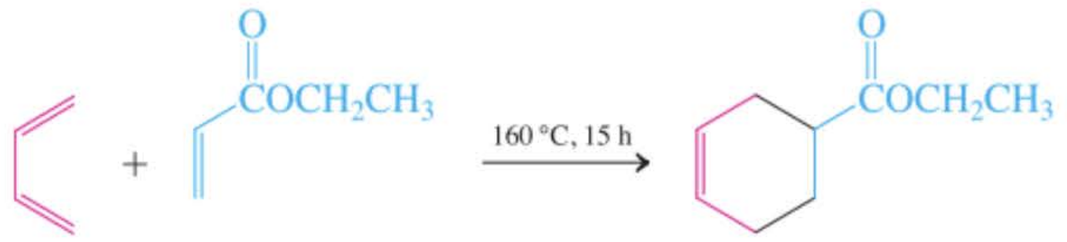
Mis à part toutes ces applications en électronique, de tels polymères conducteurs peuvent être conçus pour « s'allumer » sous l'effet d'un champ électrique. Un tel phénomène, encore appelé *électroluminescence,* est devenu extrêmement utile sous forme de diodes électroluminescentes organiques (voyants DELO). En deux mots, il s'agit-là de l'équivalent organique des lampes électriques. Les voyants DELO sont déjà utilisés dans les feux de signalisation et autres signes d'information et seront bientôt d'usage courant dans les écrans plats de télévision. Étant donné que ces polymères organiques sont, en principe, façonnables dans n'importe quelle forme, vous pouvez imaginer que bientôt certaines pièces de meubles seront luminescentes au même titre que des papiers peints, des vêtements, etc. De toute évidence, le futur s'annonce brillant !



Ces splendides couleurs sont obtenues grâce aux DELO.

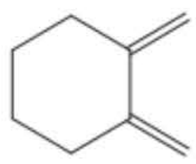
La double liaison carbone–carbone présente dans le produit de la cycloadditon est riche en électrons et stériquement encombrée. Elle ne fait dès lors pas concurrence avec le propénal en ce qui concerne une nouvelle réaction de Diels-Alder avec une autre molécule de diène.

Le buta-1,3-diène tel quel, sans aucun substituant, est suffisamment riche en électrons pour subir des cycloadditions avec des alcènes pauvres en électrons.



Propénoate d'éthyle (Acrylate d'éthyle) — 94 %

Bon nombre de diènes et de diénophiles typiques ont reçu des appellations courantes, ce qui reflète leur usage répandu dans des synthèses Diels-Alder de substances de grand intérêt industriel ou pharmaceutique (tableau 14.1).



1,2-Diméthylènecyclohexane

Exercice 14-18

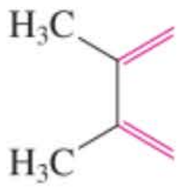
Donner la formule des produits qui résulteront de la cycloaddition [4 + 2] du tétracyanoéthène avec **(a)** le buta-1,3-diène ; **(b)** le cyclopentadiène ; **(c)** le 1,2-diméthylènecyclohexane (voir dans la marge).

Tableau 14-1 Exemples de dienes et de diénophiles typiques intervenant dans la réaction de Diels-Alder

Dienes



Buta-1,3-diène



2,3-Diméthylbuta-1,3-diène



***trans*,*trans*-Hexa-2,4-diène**

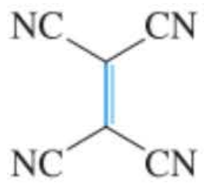


Cyclopenta-1,3-diène

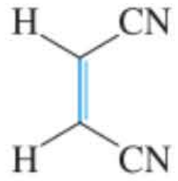


Cyclohexa-1,3-diène

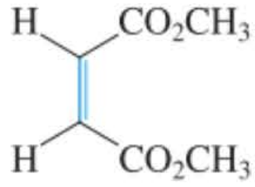
Diénophiles



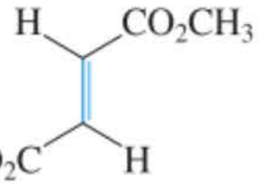
Tétracyanoéthène



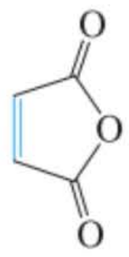
***cis*-1,2-Dicyanoéthène**



***cis*-But-2-ènedioate de diméthyle (Maléate de diméthyle)**



***trans*-But-2-ènedioate de diméthyle (Fumarate de diméthyle)**



Anhydride but-2-ènedioïque (Anhydride maléique)



Butynedioate de diméthyle (Acétylènedicarboxylate de diméthyle)



Propénal (Acroléine)

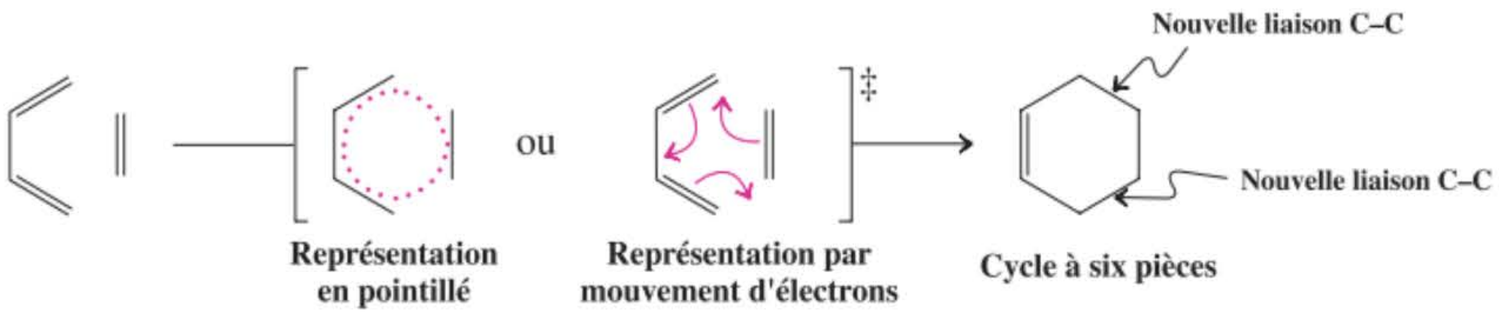


Propénoate de méthyle (Acrylate de méthyle)

La réaction de Diels-Alder est concertée

La réaction de Diels-Alder s'effectue en une étape. Les deux nouvelles liaisons simples carbone–carbone de même que la nouvelle liaison π se forment simultanément, au même moment où les trois liaisons π se rompent parmi les réactifs. Comme on l'a déjà signalé (paragraphe 6.4), de tels mécanismes en une étape, lors desquels la rupture des liaisons se réalise en même temps que la formation d'autres liaisons, sont *concertés*. La nature concertée de cette réaction peut être représentée, soit par un état de transition dans lequel les six électrons π délocalisés sont indiqués sous forme de cercle pointillé, soit par la description du mouvement des électrons. Tout comme un recouvrement cyclique de six électrons stabilise le benzène (paragraphe 14.7), le mécanisme de la réaction de Diels-Alder bénéficie de la présence d'une telle séquence dans son état de transition.

Deux représentations de l'état de transition de la réaction de Diels-Alder





Une représentation en termes d'orbitales moléculaires (figure 14.9) montre clairement la formation des liaisons grâce au recouvrement des orbitales *p* du diénophile avec les orbitales terminales *p* du diène. Au moment où ces quatre carbones se rehybrident en sp^3, les deux orbitales *p* internes qui restent dans le diène forment la nouvelle liaison π.

Le mécanisme de la réaction de Diels-Alder exige que les deux extrémités du diène pointent dans la même direction afin de pouvoir atteindre simultanément les carbones du diénophile. Ceci signifie que le diène doit adopter la conformation *s*-cis, légèrement moins favorable du point de vue énergétique par rapport à la forme *s*-trans plus stable (figure 14.6).

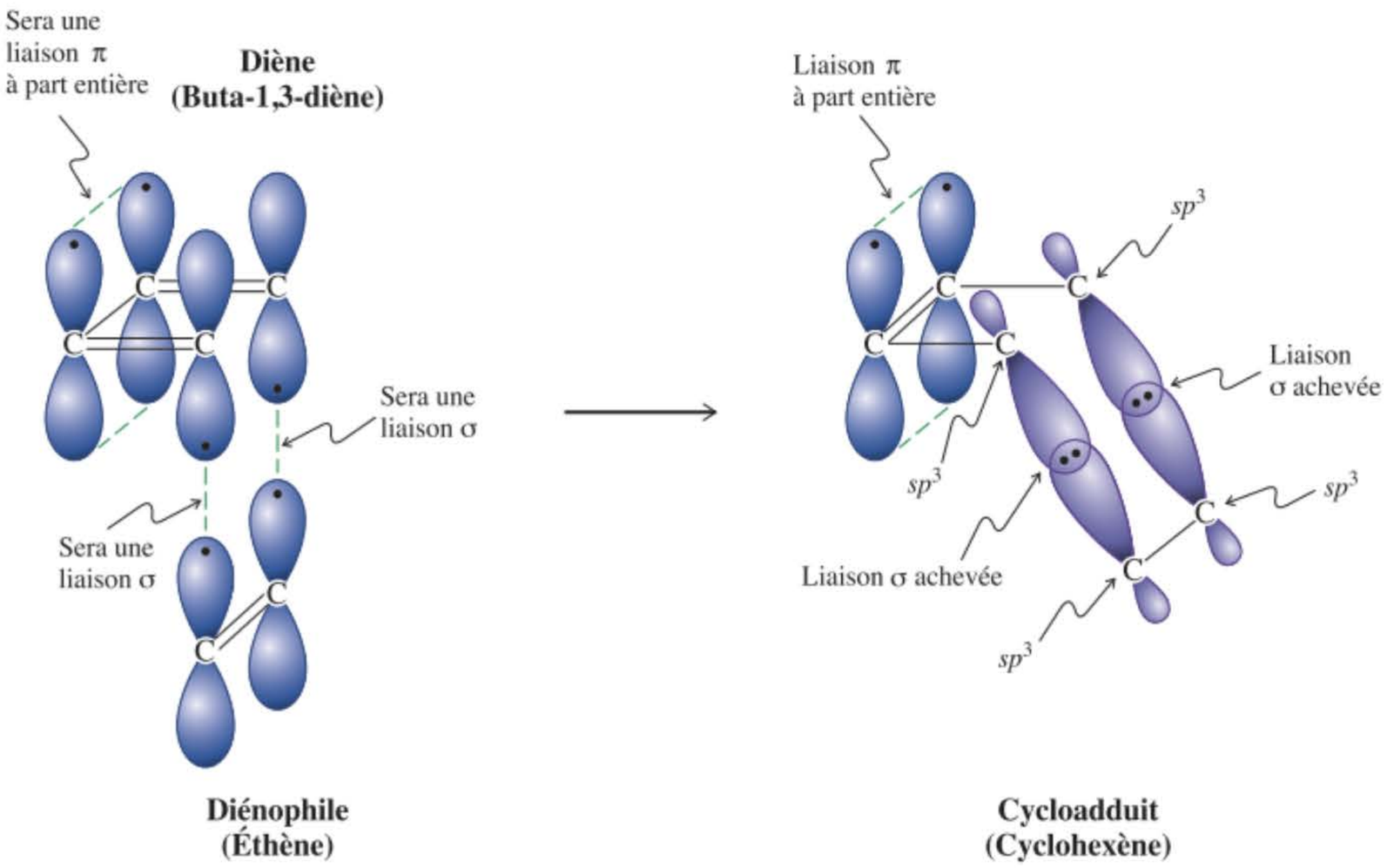
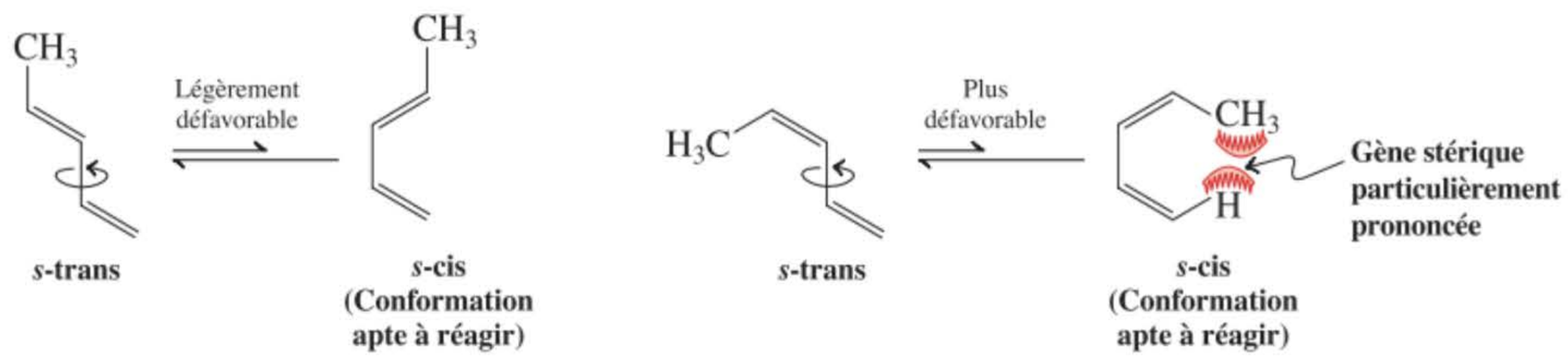
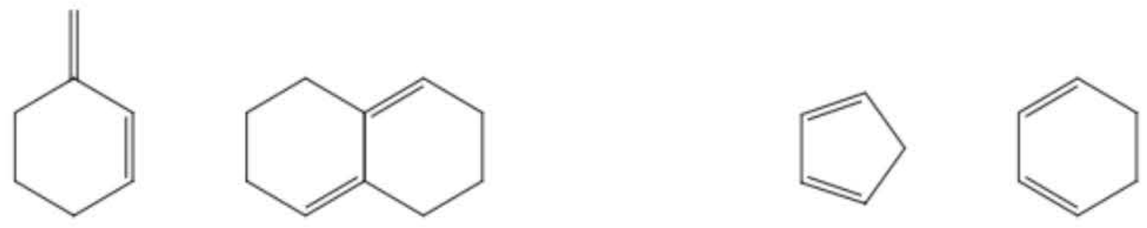


Figure 14-9 Représentation, en termes d'orbitales moléculaires, de la réaction de Diels-Alder entre le buta-1,3-diène et l'éthène. Les deux orbitales *p* en C1 et C4 du diène interagissent avec les deux orbitales *p* de l'éthène, tandis que les carbones impliqués se rehybrident en sp^3 de manière à rendre maximal le recouvrement dans les deux nouvelles liaisons simples qui en résultent. Au même moment, un recouvrement de type π entre les deux orbitales *p* de C2 et C3 du diène s'intensifie de manière à créer une liaison double à part entière.



Cette nécessité a des répercussions sur les vitesses des cycloadditions : lorsque la forme *s*-cis est particulièrement encombrée ou impossible, la réaction ralentit ou n'a pas lieu. Inversement, lorsque le diène est forcé d'être en *s*-cis, la réaction s'en trouve accélérée.

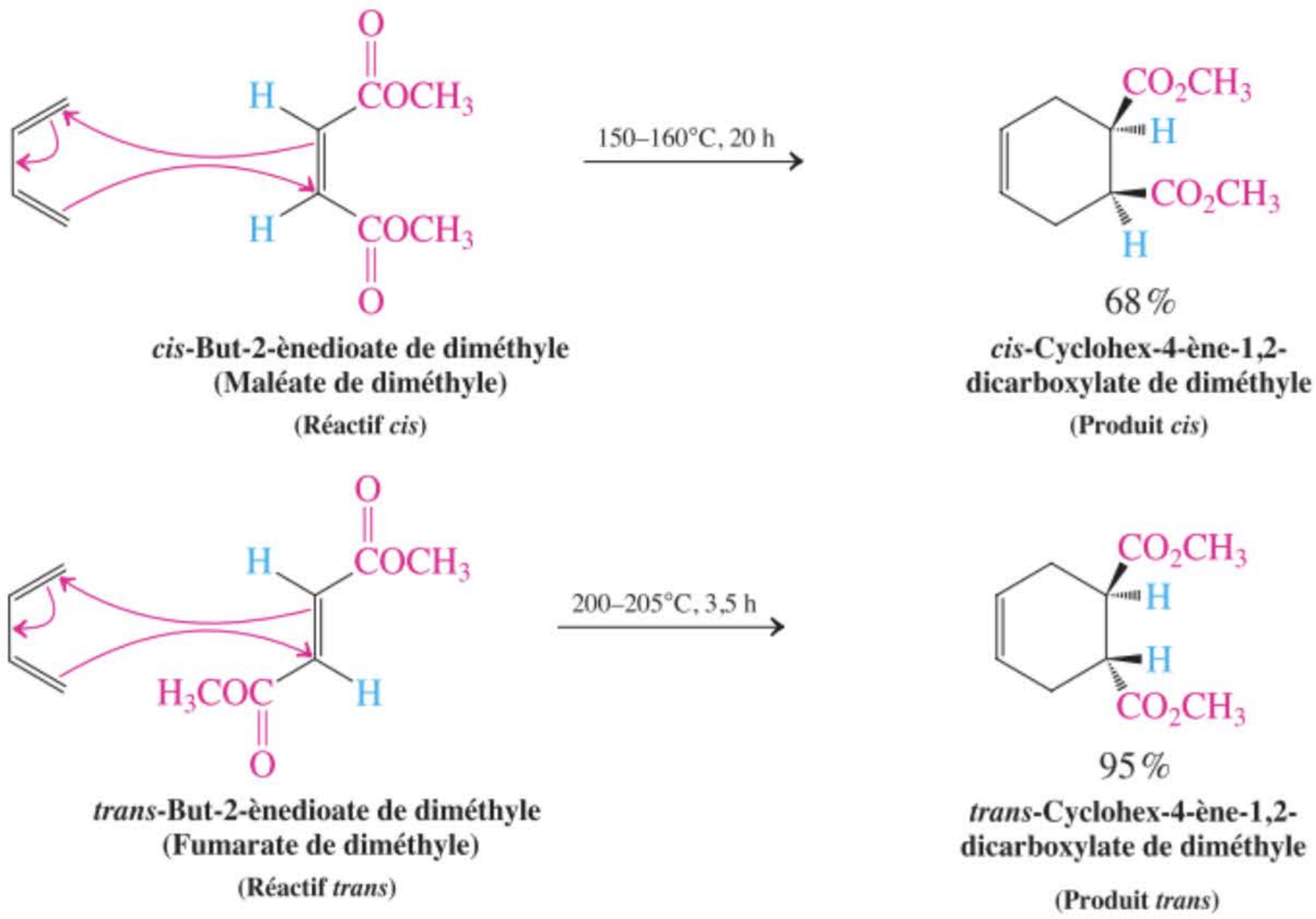
Dienes inertes **Dienes particulièrement réactifs**



La réaction de Diels-Alder est stéréospécifique

Eu égard au mécanisme concerté, la réaction de Diels-Alder est *stéréospécifique*. Par exemple, la réaction du buta-1,3-diène avec le *cis*-but-2-ènedioate de diméthyle (maléate de diméthyle, un alcène cis) donne le *cis*-cyclohex-4-ène-1,2-dicarboxylate de diméthyle. *La stéréochimie d'origine, présente au niveau de la double liaison du diénophile, est conservée dans le produit.* Lors de la réaction de l'autre isomère, à savoir du *trans*-but-2-ènedioate de diméthyle (fumarate de diméthyle, un alcène trans), on assiste à la formation de l'adduit trans.

Lors de la réaction de Diels-Alder, la stéréochimie du diénophile est conservée



***cis*-But-2-ènedioate de diméthyle (Maléate de diméthyle)** (Réactif *cis*)

***cis*-Cyclohex-4-ène-1,2-dicarboxylate de diméthyle** (Produit *cis*)

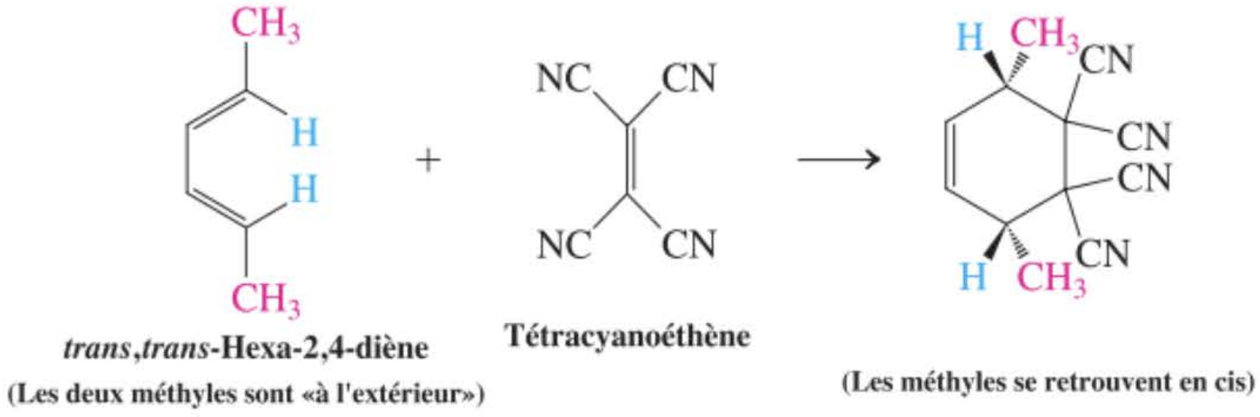
***trans*-But-2-ènedioate de diméthyle (Fumarate de diméthyle)** (Réactif *trans*)

***trans*-Cyclohex-4-ène-1,2-dicarboxylate de diméthyle** (Produit *trans*)

De même, *la stéréochimie du diène est, elle aussi, conservée.* Il est à noter que les cycloadduits ici décrits contiennent des stéréocentres, ce qui fait qu'ils peuvent être méso ou chiraux. Quoi qu'il en soit, étant donné que l'on part de réactifs achiraux, les produits qui en résultent, s'ils sont chiraux, apparaîtront sous forme de mélanges racémiques via des états de transition de même énergie (voir, par exemple, les paragraphes 5.7 et 12.5).

En d'autres mots, la stéréospécificité suivie par la réaction de Diels-Alder a trait à une stéréochimie relative et pas absolue. Comme toujours, on ne décrit qu'un énantiomère d'un produit qui est chiral (mais qui se présente sous forme d'un mélange racémique), comme dans le cas des cycloadditions du *trans*-but-2-ènedioate de diméthyle (ci-avant) et du *cis*,*trans*-hexa-2,4-diène (ci-dessous).

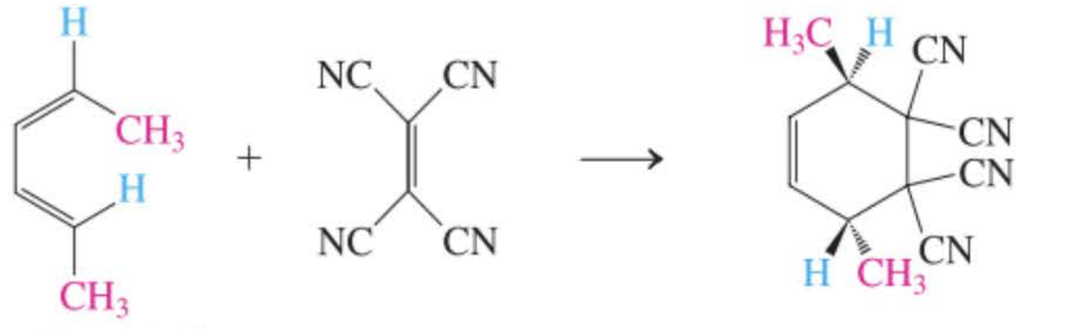
Lors de la réaction de Diels-Alder, la stéréochimie du diène est conservée



***trans*,*trans*-Hexa-2,4-diène**
(Les deux méthyles sont «à l'extérieur»)

Tétracyanoéthène

(Les méthyles se retrouvent en cis)



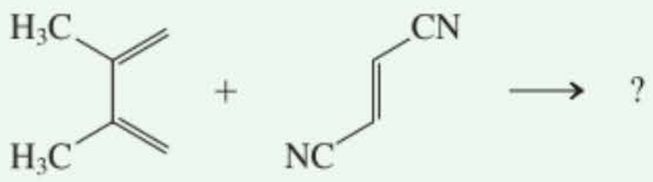
***cis*,*trans*-Hexa-2,4-diène**
(Un méthyle est «à l'intérieur»; l'autre est «à l'extérieur»)

(Les méthyles se retrouvent en trans)

Exercice 14-19

Mise en pratique des concepts : réactions de Diels-Alder

Ajouter le produit manquant dans la cycloaddition de Diels-Alder suivante.

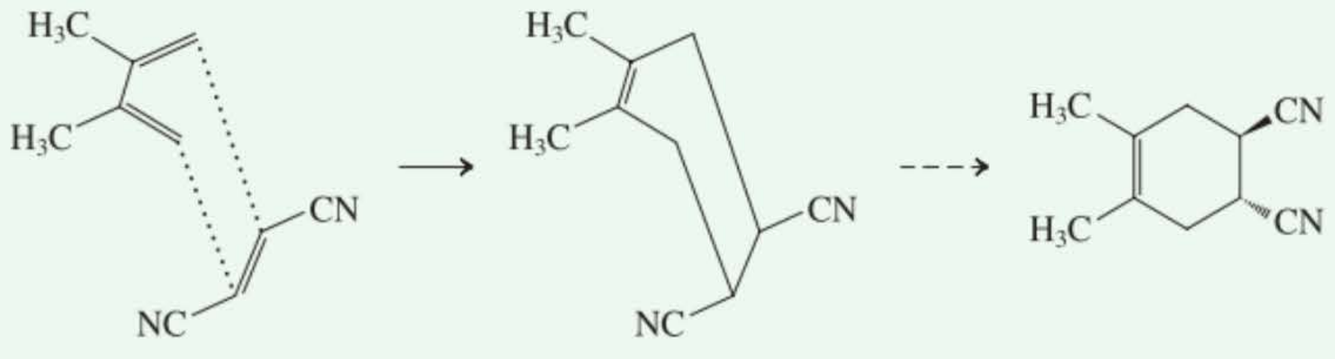


Stratégie

Lorsqu'on a affaire à des problèmes de réactions de Diels-Alder, il est fort utile de visualiser, idéalement grâce à des modèles moléculaires, l'approche spatiale du diène et du diénophile. Dès que vous aurez bien compris comment ces réactifs se disposent dans l'état de transition, vous serez capable de dessiner correctement le produit obtenu.

Solution

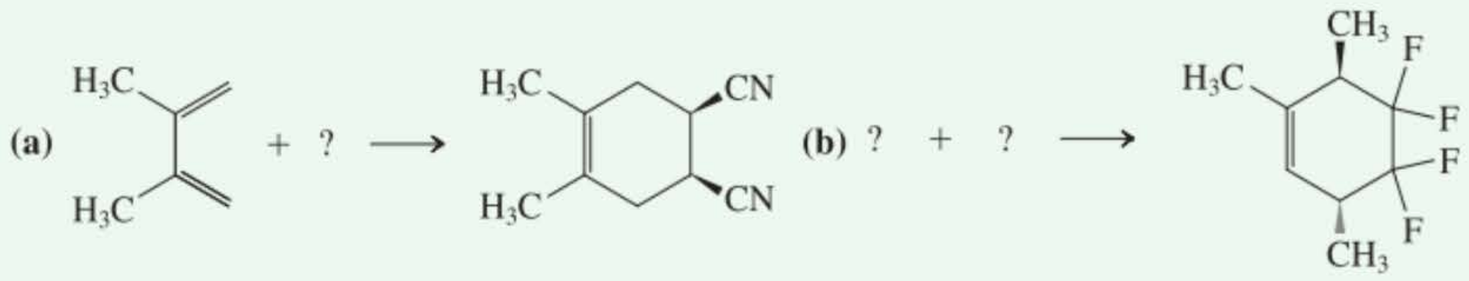
- En s'inspirant de la figure 14.9, dessinez, en perspective, les deux composants de cette réaction avant leur cycloaddition.
- Complétez votre dessin en déplaçant de manière appropriée les six électrons impliqués afin de créer les deux nouvelles liaisons σ et la nouvelle liaison π.
- Si votre dessin semble tordu, transformez-le en un cyclohexène habituel, puis ajoutez-y les substituants, en tenant compte de leur stéréochimie relative.



Exercice 14-20

Essayez par vous-même

Ajoutez les structures des produits ou réactifs manquant dans les schémas suivants de réactions de Diels-Alder.



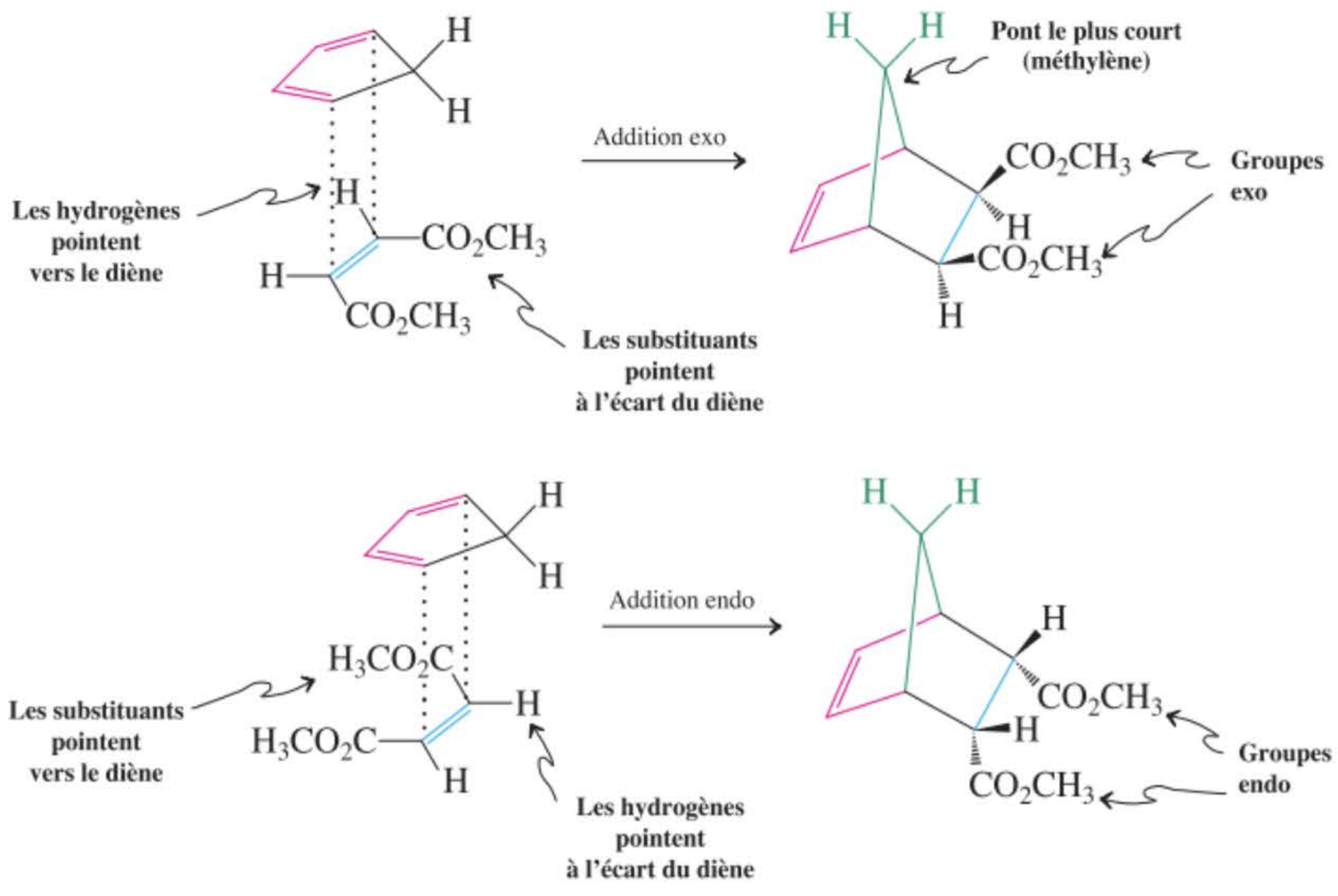
Exercice 14-21

Le *cis*,*trans*-hexa-2,4-diène réagit très lentement lors des cycloadditions [4 + 2] ; l'isomère trans,trans réalise la cycloaddition bien plus rapidement. Expliquer. [**Indication :** la réaction de Diels-Alder requiert l'arrangement *s*-cis du diène (figure 14.9 et cf. aussi figure 14.6).]

Les cycloadditions de Diels-Alder suivent la règle endo

La réaction de Diels-Alder est stéréospécifique non seulement par rapport au profil de substitution des doubles liaisons à l'origine, mais également en ce qui concerne l'orientation réciproque des réactifs. Considérons la réaction du cyclopenta-1,3-diène avec le *cis*-but-2-ènedioate de diméthyle. On peut concevoir la formation de deux produits : l'un avec les deux substituants ester situés sur le canevas bicyclique du même côté (cis) que le pont méthylénique et l'autre avec ces substituants situés du côté opposé (trans) par rapport au pont. Le premier composé est appelé l'**adduit exo,** tandis que le second est l'**adduit endo** (*exo,* grec, en dehors ; *endo,* grec, en dedans). Ces termes se réfèrent à la position des groupes au sein des systèmes pontés. Les substituants exo sont ceux qui sont situés en cis par rapport au pont le plus court ; les substituants endo sont ceux qui sont en position trans par rapport à ce même pont. En général, lors d'une addition exo, les substituants du diénophile pointent à l'écart du diène. Inversement, lors d'une addition endo, ils pointent vers le diène.

Cycloadditions exo et endo au cyclopentadiène



ENCADRÉ 14-3

La réaction de Diels-Alder fait partie de la « chimie verte »

Lors des réactions de Diels-Alder, les deux réactifs mis en présence sont consommés pour fournir un nouveau produit sans qu'aucune autre substance n'apparaisse. De telles transformations sont qualifiées d'atomiquement «économes» parce que la totalité des atomes des réactifs est incorporée dans la molécule produite. Les réactions qui économisent ainsi les atomes sont à la base de ce que l'on appelle actuellement la «chimie verte». (Voir encadré 3.1)

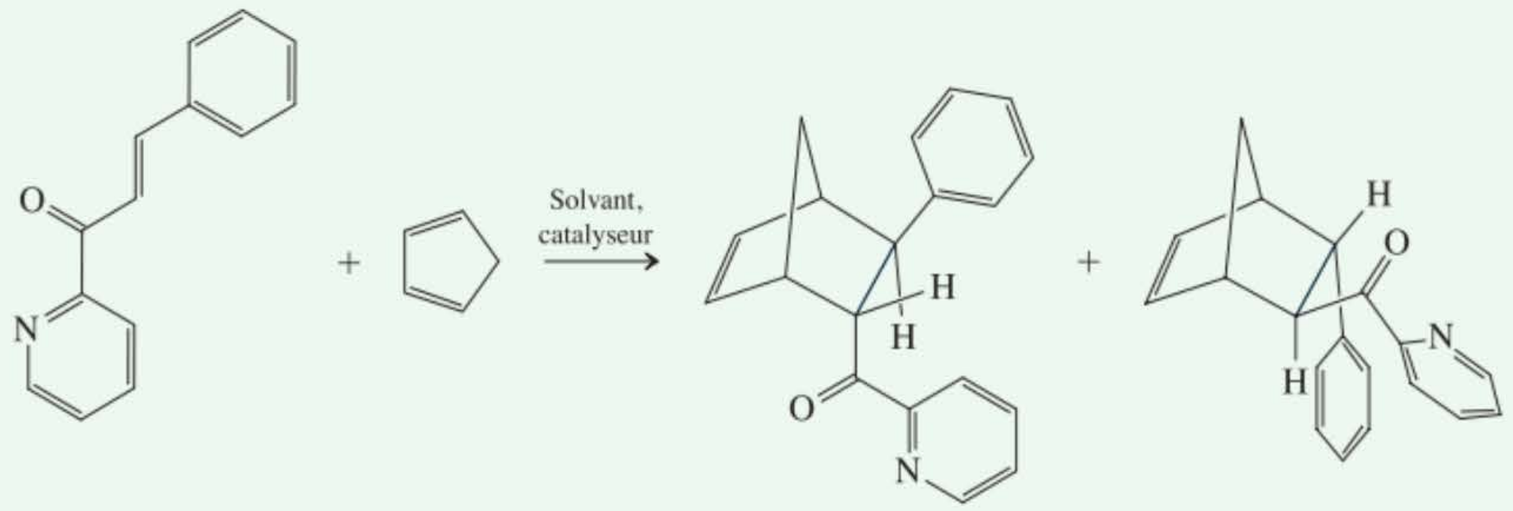
Les cycloadditions de Diels-Alder sont en accord avec la plupart de ces principes. Ainsi, elles génèrent peu ou pas de déchets et incorporent la totalité des réactifs dans les produits obtenus, tout en préservant les fonctionnalités.

Habituellement, en outre, il ne faut pas faire intervenir des groupes protecteurs et ces réactions se réalisent avec les réactifs tels quels, sans que l'on ne doive employer de solvants. De surcroit, l'efficacité de ces réactions est telle qu'il suffit de cristalliser ou de distiller le produit pur sans devoir faire appel à la chromatographie sur colonne. De nombreuses réactions de Diels-Alder exigent un chauffage pour se réaliser à une vitesse appréciable, mais ce problème peut-être évité en opérant avec des catalyseurs qui permettent à la réaction de se dérouler à la température ordinaire. Ainsi, par exemple, des acides de Lewis (paragraphe 2.2) accélèrent grandement les cycloadditions. Un cas où cet effet a été analysé en détail est présenté ci-dessous. De tels catalyseurs affectent également la distribution exo/endo et peuvent aussi assurer une certaine énantiosélectivité lorsque des catalyseurs optiquement actifs sont employés (voir, par exemple, les encadrés 5.4 et 9.3, ainsi que le paragraphe 12.2). L'effet de l'acide de Lewis consiste à activer le diénophile en se complexant aux paires électroniques libres du carbonyle, ce qui rend ledit groupe carbonyle encore plus électroattracteur.



L'eau, le solvant le plus vert que l'on puisse imaginer.

Parfois, il est impossible d'éviter l'emploi de solvants, comme lors de réactions intramoléculaires (exercice 14.24), lorsqu'une grande dilution est importante (paragraphe 9.6). Le solvant vert par excellence est, bien entendu, l'eau. En fait, comme on le montre dans l'exemple, l'eau est non seulement possible en tant que solvant, mais elle est capable à elle seule d'accélérer la réaction de Diels-Alder, tout en améliorant la stéréosélectivité, notamment en combinaison avec un catalyseur du type acide de Lewis. Ce rôle de l'eau a été attribué à des liaisons hydrogène et à des effets hydrophobes (paragraphe 8.2) au niveau de l'état de transition.

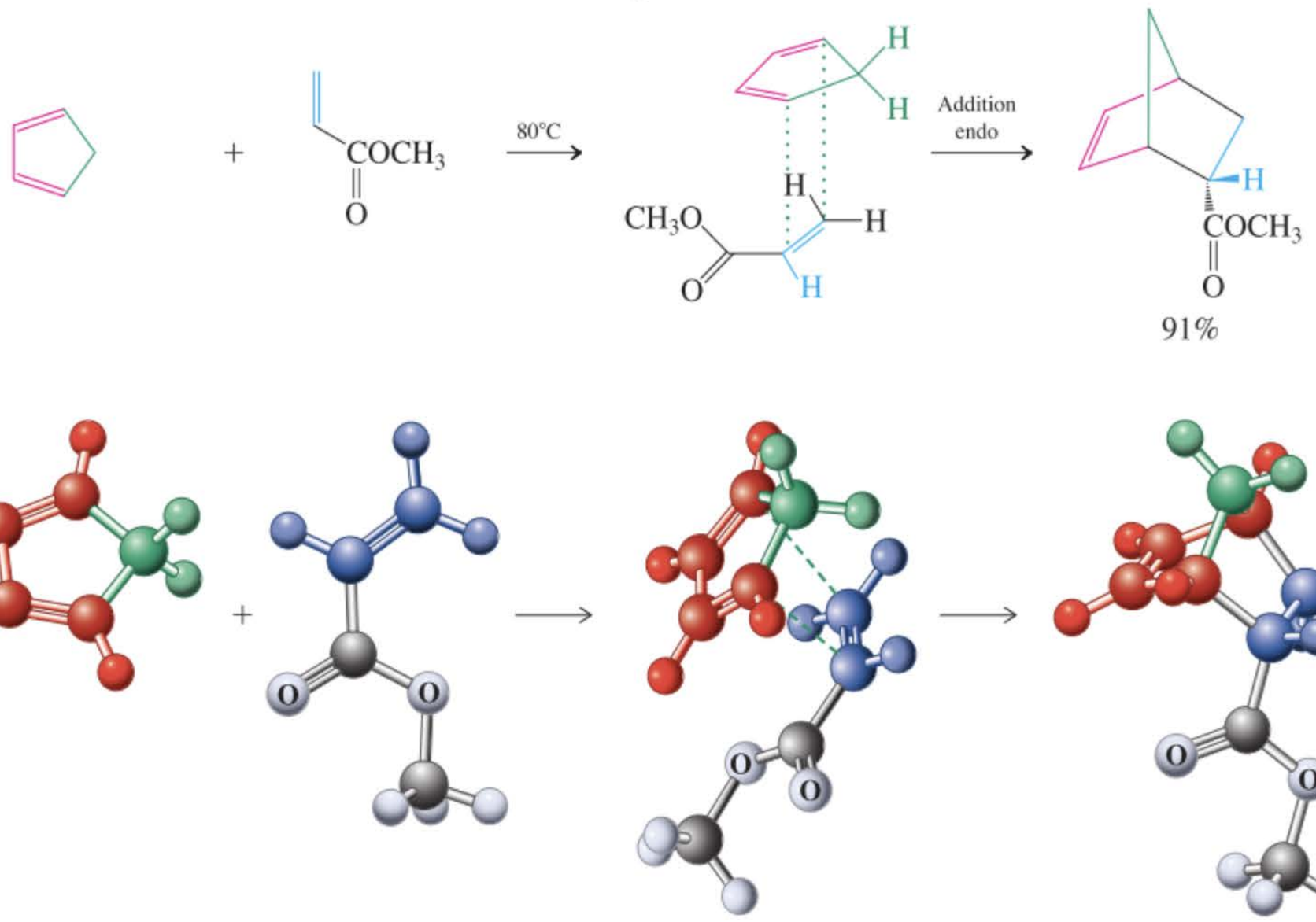


		Endo		*Exo*
k_{rel} (dans CH_3CN, sans catalyseur)	1	67	:	33
k_{rel} (dans CH_3CN, catalyse par Cu^{2+})	158.000	94	:	6
k_{rel} (dans H_2O, sans catalyseur)	287	84	:	16
k_{rel} (dans H_2O, catalyse par Cu^{2+})	232.000	93	:	7

Habituellement, la réaction de Diels-Alder se déroule avec la *sélectivité endo*, c'est-à-dire que le produit dans lequel le groupe activant (électroattracteur) du diénophile est situé en position endo se forme plus rapidement que l'isomère exo. Ceci se produit même si, comme c'est souvent le cas, le produit exo est plus stable que l'endo. Ce résultat est désigné sous le nom de **règle endo**. Cette préférence trouve son origine dans divers facteurs stériques et électroniques propres à l'état de transition de la cycloaddition. Bien que l'état de transition endo soit à peine un peu moins énergétique, ceci est

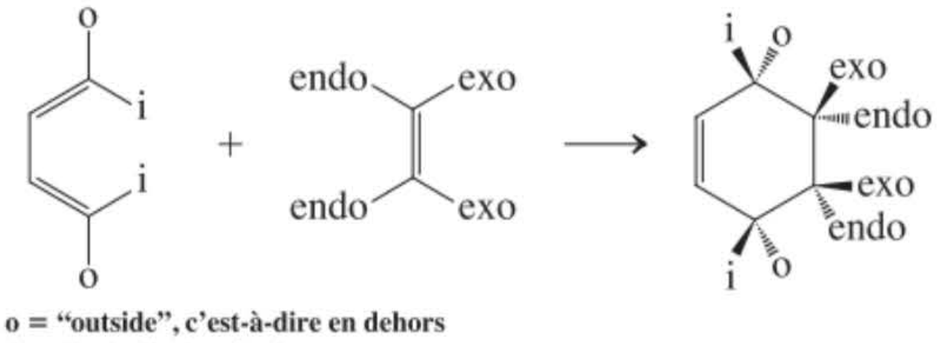
suffisant pour contrôler l'issue de la plupart des réactions que nous allons rencontrer. On peut obtenir des mélanges dans le cas de systèmes fortement substitués ou lorsque plusieurs substituants activants différents sont présents.

La règle endo



Propénoate de méthyle **Produit endo**

La stéréochimie relative du produit qui émerge d'une réaction de Diels-Alder obéissant à la règle endo est illustrée ci-dessous en toute généralité. Afin de mieux suivre les substituants, c'est-à-dire de pouvoir voir où ils vont se placer, ceux-ci ont été repérés par les lettres « o » pour « *o*utside », à l'extérieur, et « i » pour « *i*nside », à l'intérieur. Ceci permet de distinguer les deux orientations stéréochimiques possibles des groupes attachés aux extrémités du diène. Les substituants du diénophile ont été quant à eux qualifiés de endo ou exo selon l'orientation qu'ils adopteront dans l'état de transition de la réaction. La structure du produit auquel on doit logiquement s'attendre, avec tous les substituants à la place voulue, est présentée du côté droit de l'équation. Vous constaterez que « o » est toujours en cis par rapport à « endo ». Ce schéma vous permettra d'obtenir aisément la structure de n'importe quel produit émergeant d'une réaction de Diels-Alder, sans qu'il faille faire de savants dessins stéréochimiques. Bien entendu, il ne remplace pas la compréhension fondamentale des principes qui ont permis de l'élaborer !



o = "outside", c'est-à-dire en dehors
i = "inside", c'est-à-dire en dedans

Exercice 14-22

Mise en pratique des concepts : la règle endo

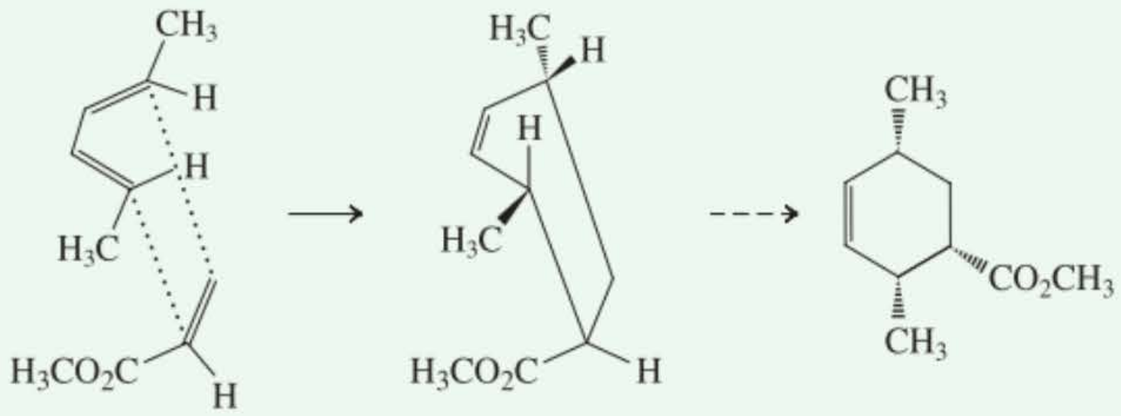
Écrire le produit qui résultera de la réaction du *trans*, *trans*-hexa-2,4-diène avec le propénoate de méthyle (indiquez clairement la stéréochimie).

Stratégie

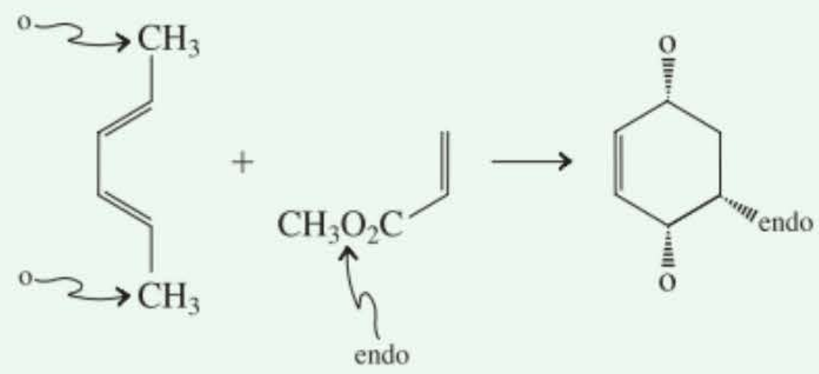
On commence par écrire les structures des deux réactifs, en l'occurrence le *trans,trans*-hexa-2,4-diène et le propénoate de méthyle. Puis, en vue d'obtenir la stéréochimie correcte du produit, il faut positionner les deux réactifs comme dans l'état de transition repris dans la figure 14.9, l'un au-dessus de l'autre. D'après la règle endo, on doit s'attendre à ce que la fonction ester du diénophile vienne se placer en endo.

Solution

• Il suffit ensuite de connecter les extrémités carbonées, selon les lignes hachurées, pour obtenir le cyclohexène avec la structure correcte, tous les substituants s'y retrouvant en cis l'un par rapport à l'autre.



• Ce résultat est facile à vérifier si on se réfère au formalisme généralisé au bas de la page 638. À cet effet, il faut identifier chaque substituant des réactifs : les deux groupes méthyle dans le diène sont situés vers l'extérieur et sont donc marqués « o ». Quant à la fonction ester du diénophile, elle sera marquée « endo ». En faisant correspondre ces groupes marqués dans la structure généralisée du produit, notre solution est bien confirmée.



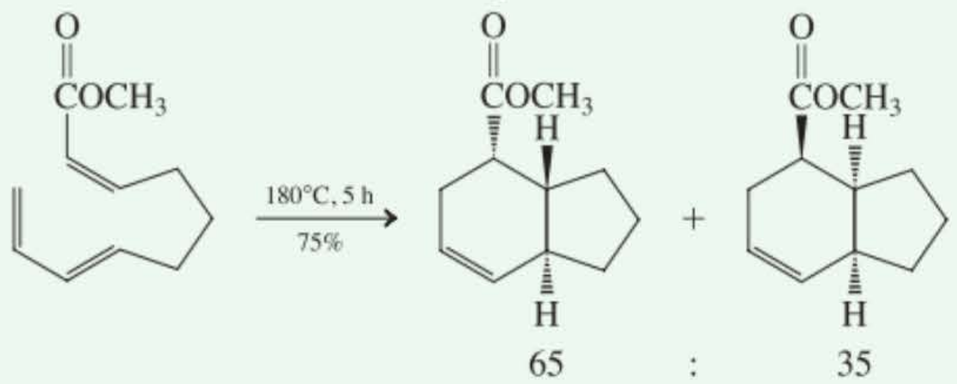
Exercice 14-23

Essayez par vous-même

Prédire les produits qui résulteront des réactions suivantes (indiquer clairement la stéréochimie). **(a)** *trans*-penta-1,3-diène avec l'anhydride but-2-ènedioïque (anhydride maléique) ; **(b)** cyclopenta-1,3-diène avec le *trans*-but-2-ènedioate de diméthyle (fumarate de diméthyle).

Exercice 14-24

La réaction de Diels-Alder peut également avoir lieu de manière intramoléculaire. Représenter les deux états de transition aboutissant à chacun des produits de la réaction suivante.



En résumé, la réaction de Diels-Alder est une cycloaddition concertée qui se réalise au mieux entre des 1,3-diènes riches en électrons et des diénophiles pauvres en électrons et qui aboutit à la formation de cyclohexènes. Elle est stéréospécifique tant en ce qui concerne la stéréochimie des doubles liaisons qu'en ce qui regarde les dispositions spatiales des substituants au niveau du diène et du diénophile. Elle obéit à la règle endo.

14-9 Réactions électrocycliques

La réaction de Diels-Alder permet de former des liaisons au niveau des extrémités de deux systèmes π séparés. Est-il possible d'obtenir des cycles en établissant une liaison au niveau des extrémités d'un *seul* di-, tri- ou polyène conjugué ? Certainement et, dans ce paragraphe, seront décrites les conditions dans lesquelles de telles fermetures de cycles – qu'on appelle des **réactions électrocycliques** – ont lieu. Les cycloadditions de même que les réactions électrocycliques font partie d'une catégorie de processus chimiques dits **péricycliques** (*peri,* grec, autour), parce que ceux-ci laissent entrevoir des états de transition comportant une enfilade cyclique de noyaux et d'électrons.



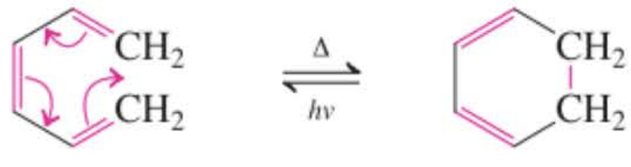
Les réactions photochimiques sont de plus en plus utilisées en technologie « verte ». Ce réacteur sur le toit de l'université Complutense à Madrid sert à désinfecter l'eau. Un colorant déposé sur un polymère absorbe la lumière solaire et convertit ainsi l'oxygène en un état plus réactif (« l'oxygène singulet »), lequel détruit les bactéries nocives de l'eau (avec l'obligeance du professeur Guillermo Orellana, UCM.

Les transformations électrocycliques ont pour force motrice la chaleur ou la lumière

Envisageons tout d'abord la transformation du buta-1,3-diène en cyclobutène. Ce processus est endothermique à cause de la tension de cycle. De fait, c'est la réaction inverse, l'*ouverture* du cycle du cyclobutène, qui a lieu spontanément dès qu'on chauffe quelque peu le système réactionnel. Par contre, le *cis*-hexa-1,3,5-triène subit, sous l'action de la chaleur, une *fermeture* cyclique en cyclohexa-1,3-diène avec exothermicité. Est-il possible de faire évoluer ces réactions dans des directions défavorables du point de vue thermique ?

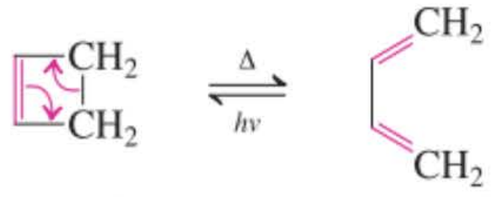
Nous savons que pour une réaction thermique, ceci est une tâche difficile parce que l'équilibre est régi par la thermodynamique (paragraphe 2.1). Ce problème peut toutefois être surmonté dans certains cas en se servant de lumière, ce qu'on appelle des **réactions photochimiques**. Au cours de celles-ci, l'absorption d'un photon par le réactif mis en jeu excite la molécule dans un état d'énergie supérieure. Nous avons vu comment de telles absorptions constituent la base de la spectroscopie (paragraphe 10.2 ; voir aussi paragraphe 14.11). À partir de tels états excités, les molécules peuvent se relaxer pour fournir des produits qui, du point de vue thermodynamique, sont moins stables que les le(s) substrat(s) de départ. Nous n'aborderons pas les détails de la photochimie dans ce traité, mais nous retiendrons simplement que cela permet aux équilibres des réactions électrocycliques d'être déplacés dans la direction qui est défavorable du point de vue énergétique. Voilà pourquoi l'irradiation du cyclohexa-1,3-diène avec une lumière de fréquence appropriée provoquera sa conversion en son isomère triénique. De même, l'irradiation du buta-1,3-diène provoque la cyclisation de cette molécule en cyclobutène.

Exemples de réactions électrocycliques



***cis*-Hexa-1,3,5-triène** **Cyclohexa-1,3-diène**

$\Delta H° = -60{,}7$ kJ mol^{-1}
La cyclisation en un cycle à six pièces est exothermique

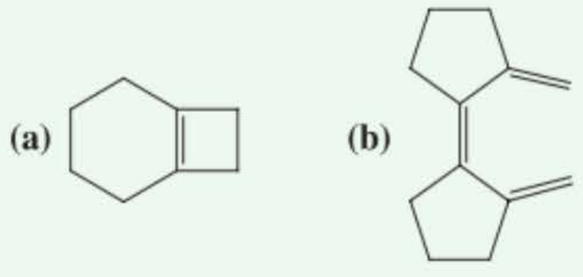


Cyclobutène **Buta-1,3-diène**

$\Delta H° = -40{,}6$ kJ mol^{-1}
L'ouverture d'un cycle à quatre pièces est exothermique

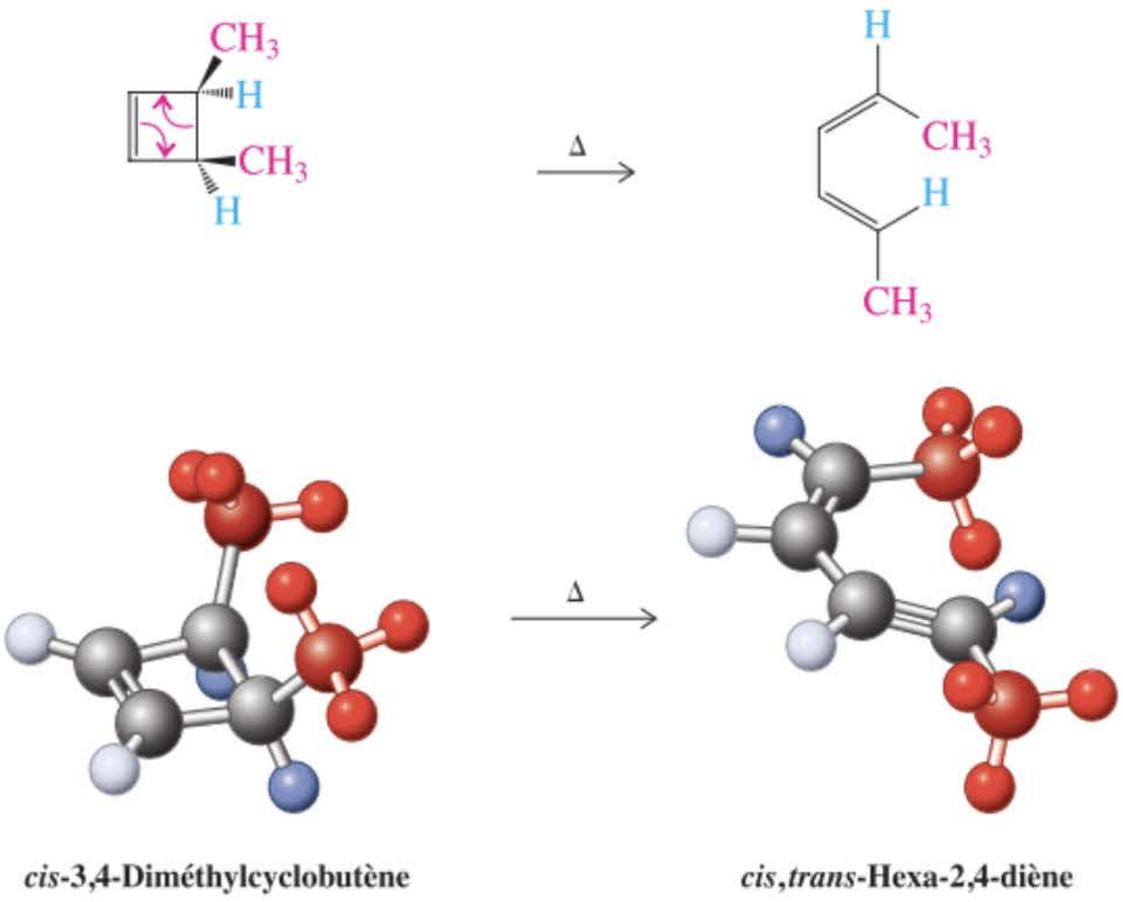
Exercice 14-25

Donnez les produits qui résulteront du chauffage des composés suivants.



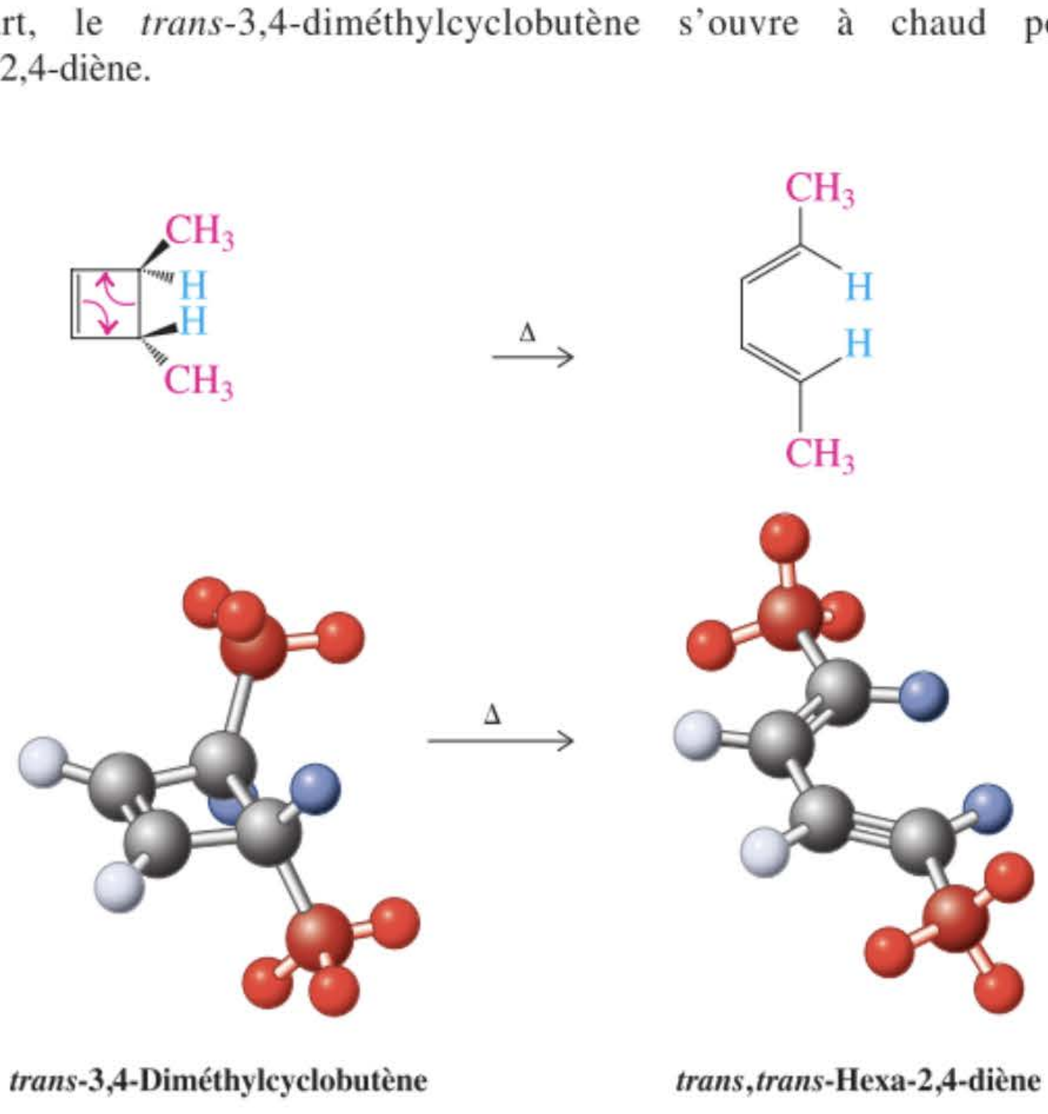
Les réactions électrocycliques sont concertées et stéréospécifiques

Tout comme la cycloaddition de Diels-Alder, les réactions électrocycliques sont concertées et stéréospécifiques. Ainsi, par exemple, l'isomérisation thermique du *cis*-3,4-diméthylcyclobutène engendre exclusivement le *cis,trans*-hexa-2,4-diène.



***cis*-3,4-Diméthylcyclobutène** ***cis*,*trans*-Hexa-2,4-diène**

D'autre part, le *trans*-3,4-diméthylcyclobutène s'ouvre à chaud pour fournir le *trans*,*trans*-hexa-2,4-diène.



***trans*-3,4-Diméthylcyclobutène** ***trans*,*trans*-Hexa-2,4-diène**

La figure 14.10 montre de manière plus précise comment ces processus se déroulent. Lorsque la liaison entre les carbones C3 et C4 du cyclobutène se rompt, les atomes de carbone concernés doivent se rehybrider de sp^3 en sp^2 et pivoter de manière à permettre un recouvrement entre les orbitales *p* nouvellement formées et celles qui préexistaient. Lors de l'ouverture thermique du cycle du cyclobutène, on constate que les atomes de carbone pivotent *dans la même direction,* soit tous deux de manière dextrorse, soit tous deux de manière sinistrorse. Cette modalité de réaction est ce qu'on appelle un processus **corotatoire.**

Dans le cas du *cis*-3,4-diméthylcyclobutène, les processus tant dextrorse que sinistrorse aboutissent au même produit, à savoir le *cis*,*trans*-hexa-2,4-diène. Par contre, dans le cas du *trans*-3,4-di-

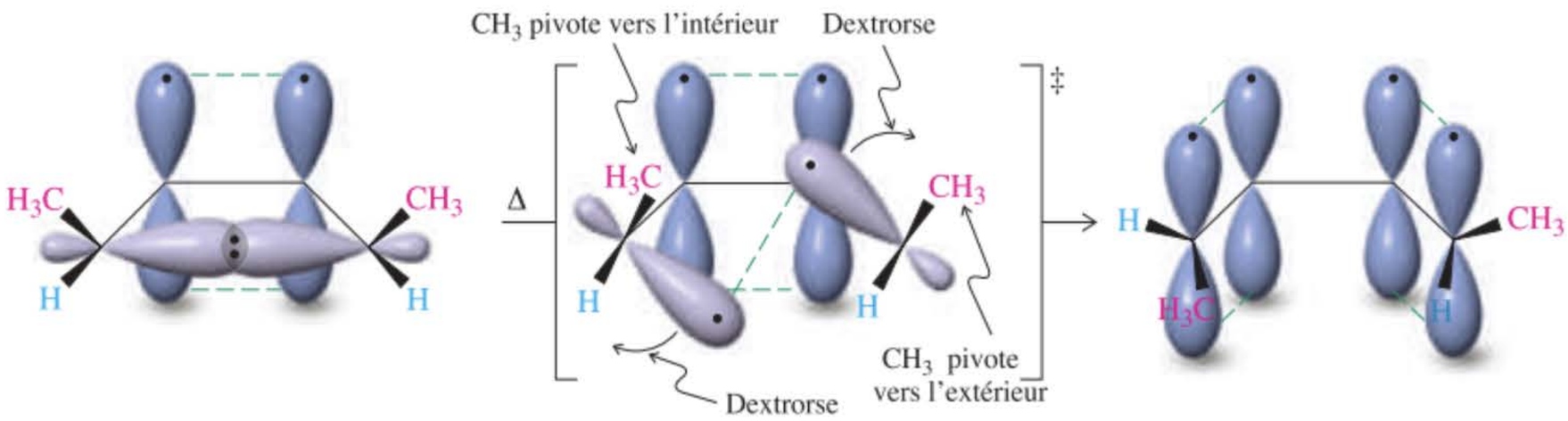


Figure 14-10 (A) Ouverture de cycle, par corotation, du *cis*-3,4-diméthylcyclobutène. Chacun des deux carbones impliqués dans la réaction pivote dans le sens dextrorse. Les lobes du cycle, hybridés en sp^3, se transforment en orbitales *p* pures étant donné que les carbones se rehybrident en sp^2. Le recouvrement de ces orbitales *p* avec celles qui préexistent dans le cyclobutène de départ permet de créer les deux doubles liaisons du diène cis,trans. (B) L'ouverture analogue, corotatoire, du *trans*-3,4-diméthylcyclobutène aboutit au diène trans,trans. (C) L'autre option, à savoir l'ouverture corotatoire dextrorse du *trans*-3,4-diméthylcyclobutène ne se fait pas à cause d'un encombrement stérique dans l'état de transition.

méthylcyclobutène, deux produits sont possibles. La modalité sinistrorse aboutit à ce qui est observé, à savoir le *trans*,*trans*-hexa-2,4-diène. Une rotation en sens opposé aboutirait à l'isomère *cis*,*cis* correspondant mais est stériquement encombrée de sorte qu'elle n'est pas observée.

Fait surprenant, la fermeture photochimique **(photocyclisation)** du butadiène en cyclobutène se déroule selon une stéréochimie qui est exactement *l'opposé* de celle que l'on observe lors de l'ouverture thermique. Dans ce cas-ci, les produits résultent de la rotation des deux carbones réactionnels dans des directions contraires. En d'autres mots, si l'un pivote dans le sens dextrorse, l'autre le fait dans le sens sinistrorse. Ce type de mouvement est appelé une **disrotation** (figure 14.11).

Ces observations peuvent-elles être généralisées ? Examinons à cet effet la stéréochimie de l'interconversion *cis*-hexa-1,3,5-triène–cyclohexadiène. Chose curieuse, le cycle à six pièces se forme par voie thermique à la suite d'une disrotation, comme on le constate en examinant le comportement de dérivés substitués. Par exemple, sous l'action de la chaleur, le *trans*,*cis*,*trans*-octa-2,4,6-triène donne le *cis*–5,6-diméthylcyclohexa-1,3-diène et le *cis*,*cis*,*trans*-octa-2,4,6-triène se ferme en *trans*-5,6-diméthylcyclohexa-1,3-diène, chaque fois à la suite d'une disrotation.

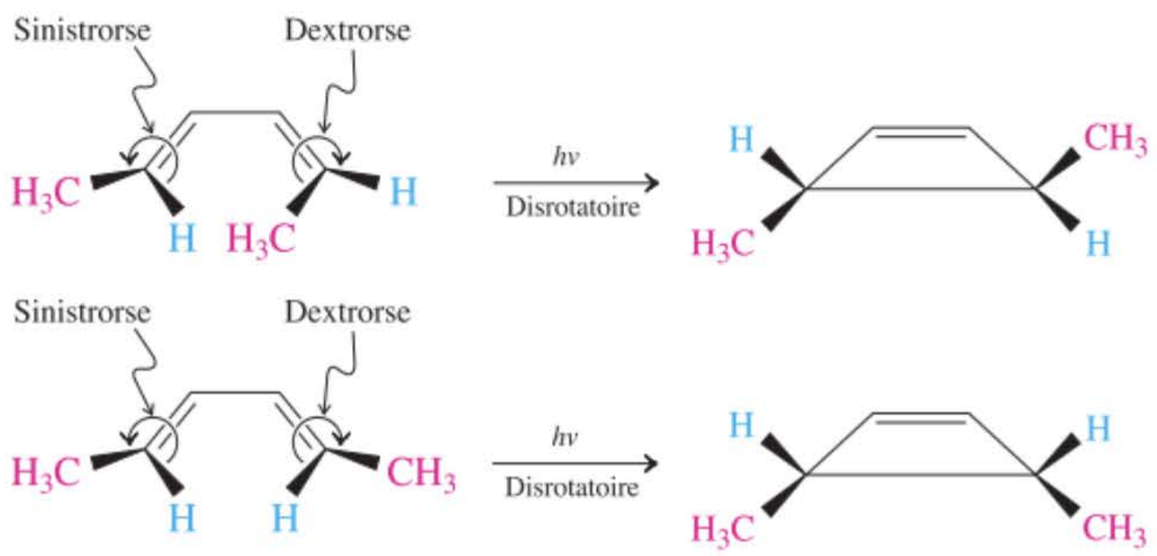
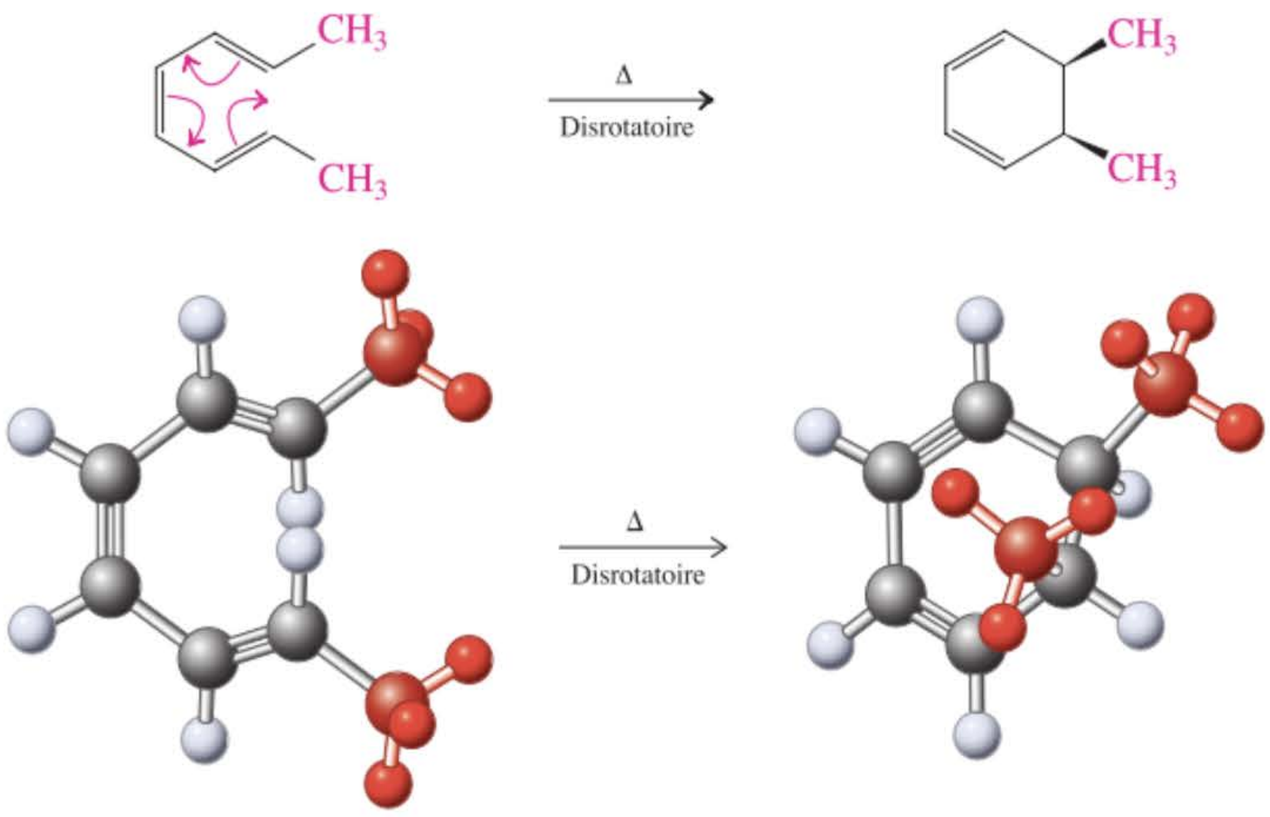
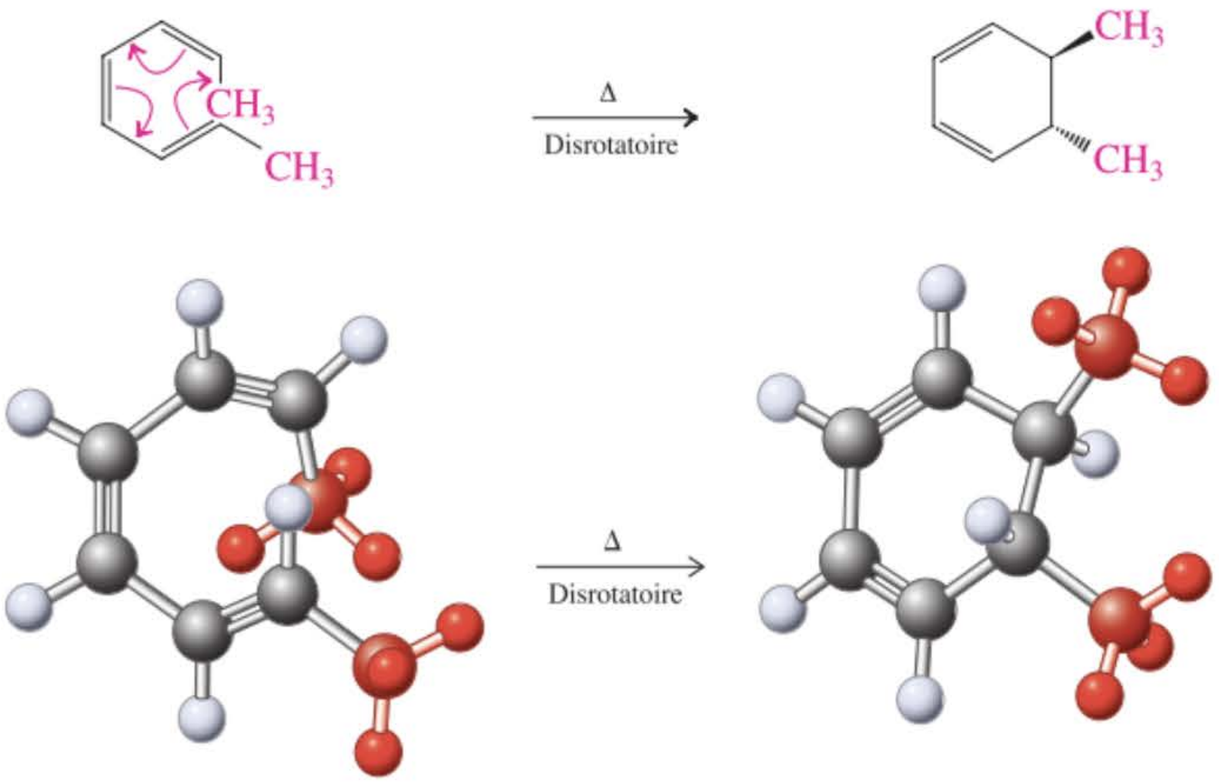


Figure 14-11 Cyclisation photochimique, disrotatoire, du *cis*,*trans*-hexa-2,4-diène et de son isomère trans,trans. Lors d'une disrotation, un carbone pivote dans le sens dextrorse et l'autre dans le sens sinistrorse.

Stéréochimie de la cyclisation thermique de l'hexa-1,3,5-triène



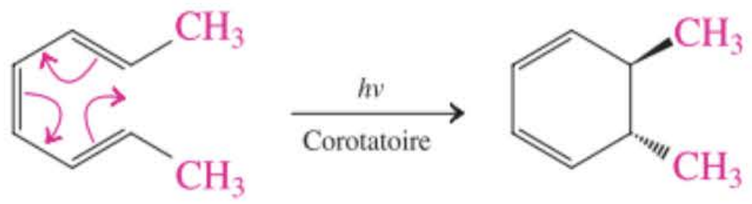
trans,*cis*,*trans*-Octa-2,4,6-triène — *cis*-5,6-Diméthylcyclohexa-1,3-diène



cis,*cis*,*trans*-Octa-2,4,6-triène — *trans*-5,6-Diméthylcyclohexa-1,3-diène

Par contre, les réactions photochimiques correspondantes se déroulent selon des modalités qui impliquent des corotations.

Stéréochimie de la cyclisation photochimique de l'hexa-1,3,5-triène



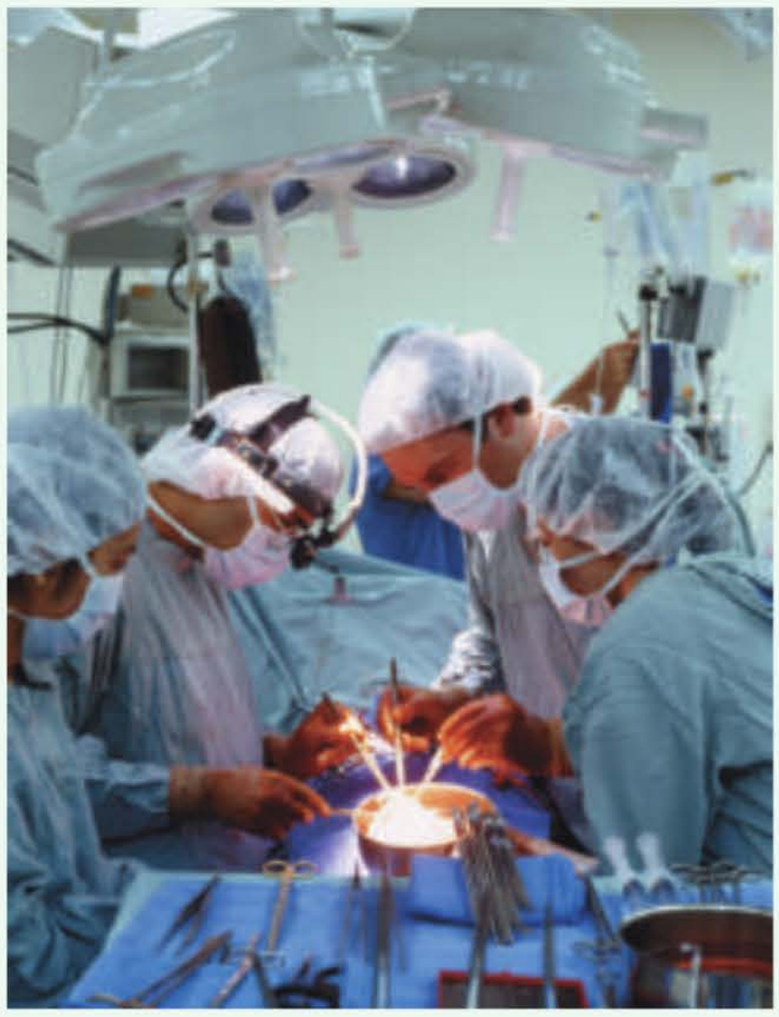
Un tel contrôle stérique s'observe lors de maintes autres transformations électrocycliques et est régi par les propriétés de symétrie des orbitales moléculaires π qui sont concernées. Les **règles de Woodward-Hoffmann*** décrivent ces interactions et permettent de prévoir l'issue stéréochimique de tous les processus électrocycliques en fonction du nombre d'électrons impliqués et selon que la réac-

* Professeur Robert B. Woodward, 1917–1979, Université Harvard, Cambridge, Massachusetts, prix Nobel de chimie 1965 ; Professeur Roald Hoffmann, né en 1937, Université Cornell, Ithaca, New York, prix Nobel de chimie 1981.

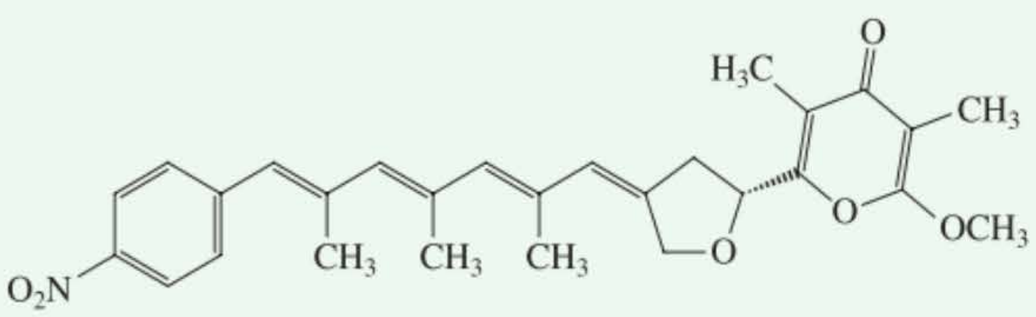
ENCADRÉ 14-4

Électrocyclisations en cascade dans la nature : des immunosuppresseurs à partir de cultures de *Streptomyces*

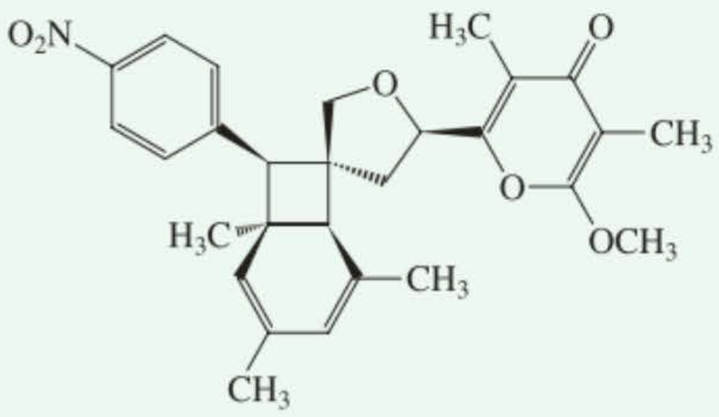
Le *Streptomyces* est un groupe de bactérie que l'on trouve surtout dans le sol et dans des végétaux en putréfaction. Vous aurez sans doute déjà remarqué leur action par l'odeur «terreuse» des amas de compost. Ces bactéries sont très généreuses en ce qui concerne la production de composés bioactifs intéressants en thérapeutique, ce qui explique que les chimistes organiciens s'y intéressent beaucoup. Parmi les composés utiles de certaines cultures de *Streptomyces*, il y a des polyènes, dont la spectinabiline qui est un tétraène conjugué. En 2001, des immunosuppressuers censés être très puissants, tels que le SNF 4435 C et le SNF 4435D (des acronymes ayant trait aux méthodes de criblage biologique) ont été découverts dans ces mêmes cultures. Les chimistes ont remarqué que ces composés étaient des isomères de la spectinabiline et supposent qu'ils se sont formés à la suite de deux électrocyclisations en cascade.



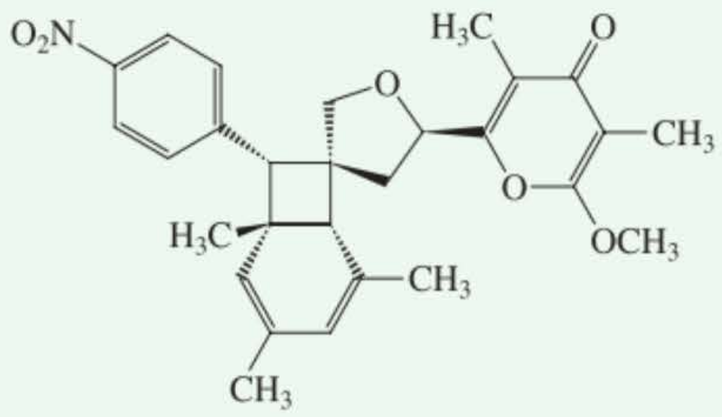
Des chirurgiens se préparent à transplanter un nouveau cœur chez un patient. Des immunosuppresseurs seront indispensables pour éviter un rejet occasionné par le système immunitaire du patient receveur.



Spectinabiline



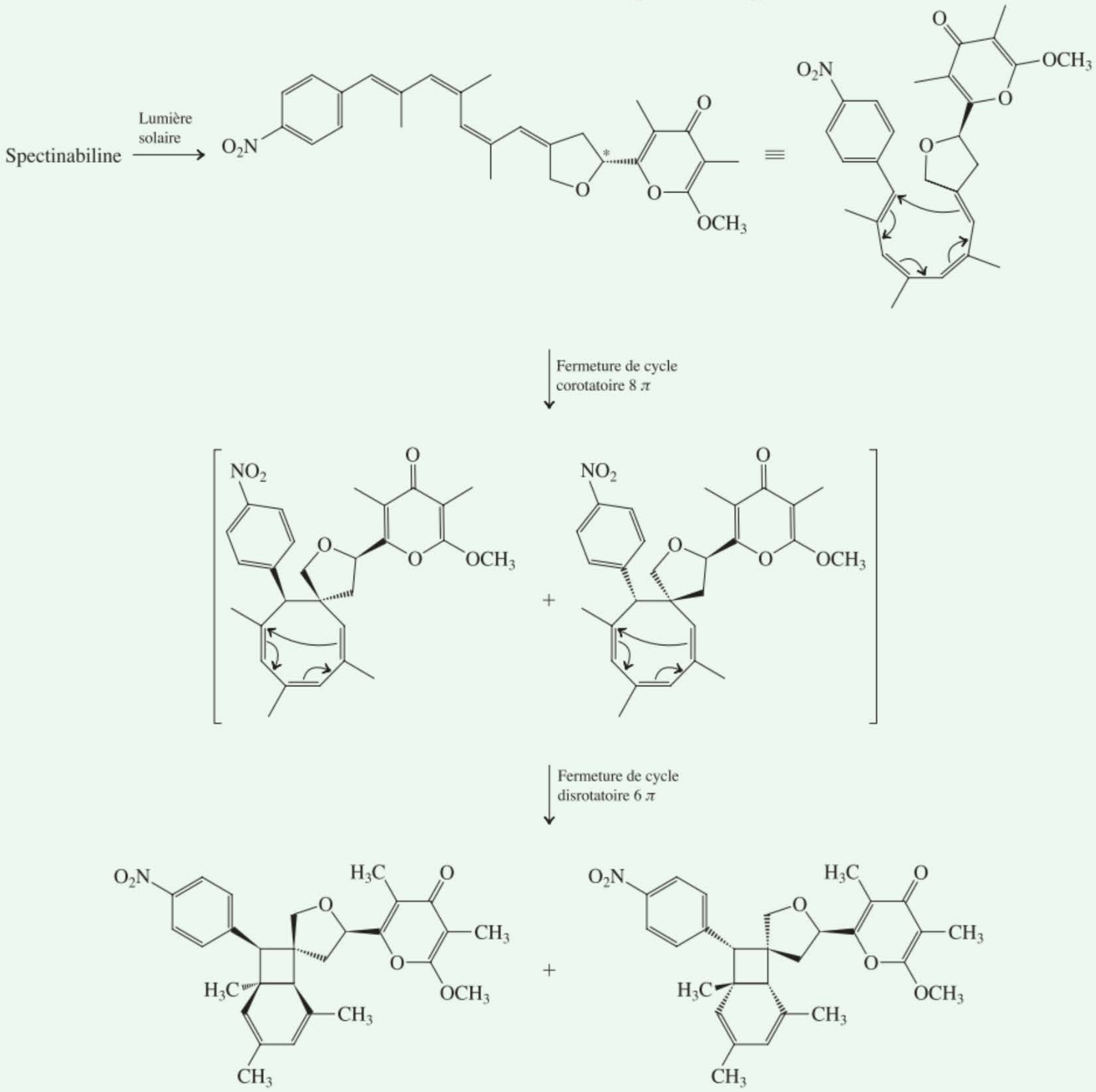
SNF 4435 C



SNF 4435 D

La spectinabiline est un tétraène tout-trans qui est dès lors incapble de subir une fermeture de cycle. Il a été toutefois établi que la lumière solaire induit une isomérisation cis-trans au niveau des deux doubles liaisons internes, ce qui engendre l'isomère cis, cis qui est parfaitement équipé pour participer à une cyclisation 8 π corotatoire. Étant donné qu'il y a un stéréocentre(*), deux modalités de mouvement corotatoire se présentent (dextrorse et sinistrorse), ce qui fournit deux cyclooctatriènes isomères. Ces composés subissent ensuite une fermeture 6 π disrotatoire aboutissant aux deux isomères SNF.

Formation des isomères SNF 4435 à partir de la spectinabiline



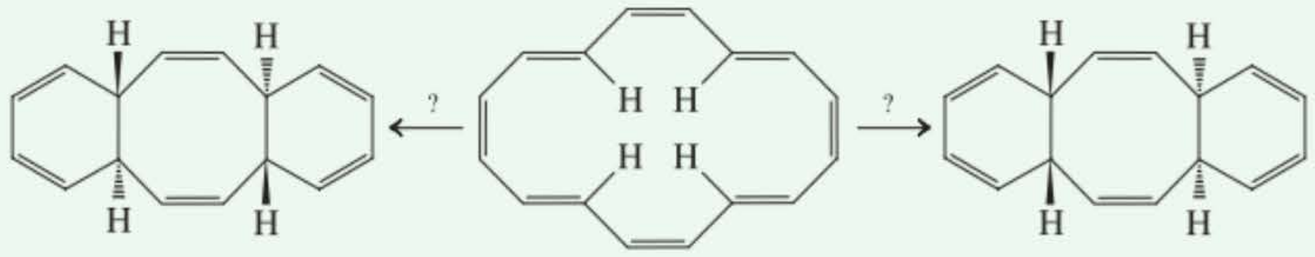
Cette voie réactionnelle hypothétique a été confirmée en 2004 et 2005 par des synthèses dites *biomimétiques*, lesquelles étaient inspirées de propositions biogénétiques. Ces approches sont axées sur la construction directe de l'isomère cis,cis de la spectinabiline via le couplage de Stille (encadré 13.1) des deux moitiés de la molécule. En fait, le tétraène qui en a résulté s'est spontanément transformé en les deux isomères SNF dans les conditions de la réaction.

Tableau 14-2	Déroulement stéréochimique des réactions électrocycliques (Règles de Woodward-Hoffmann)	
Nombre de paires d'électrons mis en œuvre	**Processus thermique**	**Processus photochimique**
Pair	Corotatoire	Disrotatoire
Impair	Disrotatoire	Corotatoire

tion est effectuée photochimiquement ou thermiquement, mais ceci relève de traités plus spécialisés de la chimie organique. Quoi qu'il en soit, le déroulement stéréochimique des réactions électrocycliques peut se concevoir aisément en consultant le résumé présenté dans le tableau 14.2.

Exercice 14-26

Le polyène cyclique A (qui est un annulène, voir paragraphe 15.6) peut être converti soit en B, soit en C, selon une séquence de fermetures électrocycliques et selon qu'on soumette le système à de la lumière ou à de la chaleur. Préciser les conditions qui sont nécessaires pour mener à bien chacune de ces transformations et indiquer si l'étape cruciale est co- ou disrotatoire.

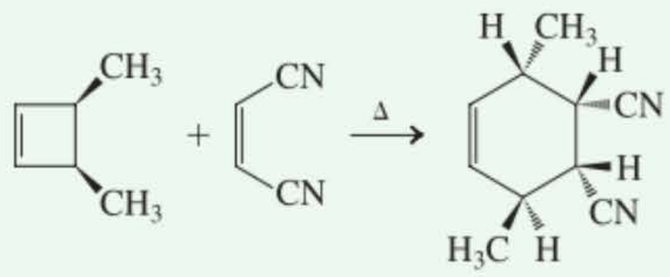


B **A** **C**

Exercice 14-27

Mise en pratique des concepts : une réaction électrocyclique avec torsion

Le fait de chauffer le *cis*-3,4-diméthylcyclobutène, A, en présence du diénophile B fournit exclusivement le diastéréo-isomère C. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.



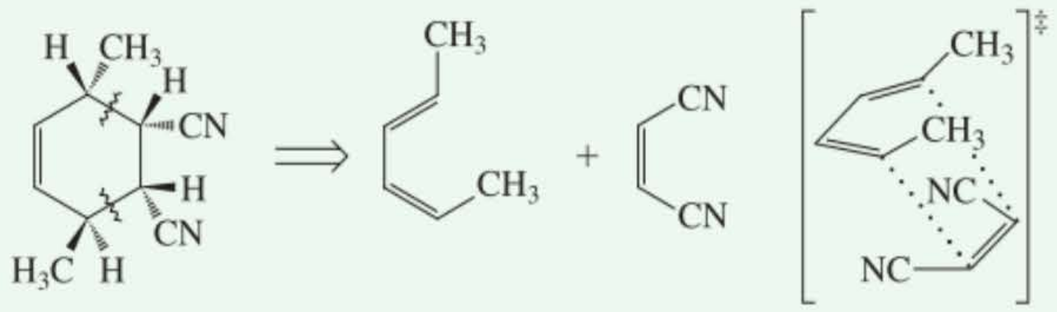
A **B** **C**

Stratégie

Ceci semble être un cas de cycloaddition. On peut confirmer cette impression en examinant la stœchiométrie des atomes : C_6H_{10}(A) + $C_4H_2N_2$(B) = $C_{10}H_{12}N_2$(C), de sorte que cette réaction conserve exactement les atomes. De quelle sorte de cycloaddition s'agit-il ? Pour le savoir, il est indispensable de réaliser une analyse rétrosynthétique au sujet de C.

Solution

• En raisonnant à l'envers, on se rend compte que le cyclohexène C ressemble à un produit d'addition Diels-Alder de B à un isomère d'hexa-2,4-diène. Étant donné que les deux groupes méthyle dans C sont en trans l'un vis-à-vis de l'autre, le diène ne peut pas être symétrique. Le seul choix valable est le *cis,trans*-hexa-2,4-diène D :



C **D** **B** **E**

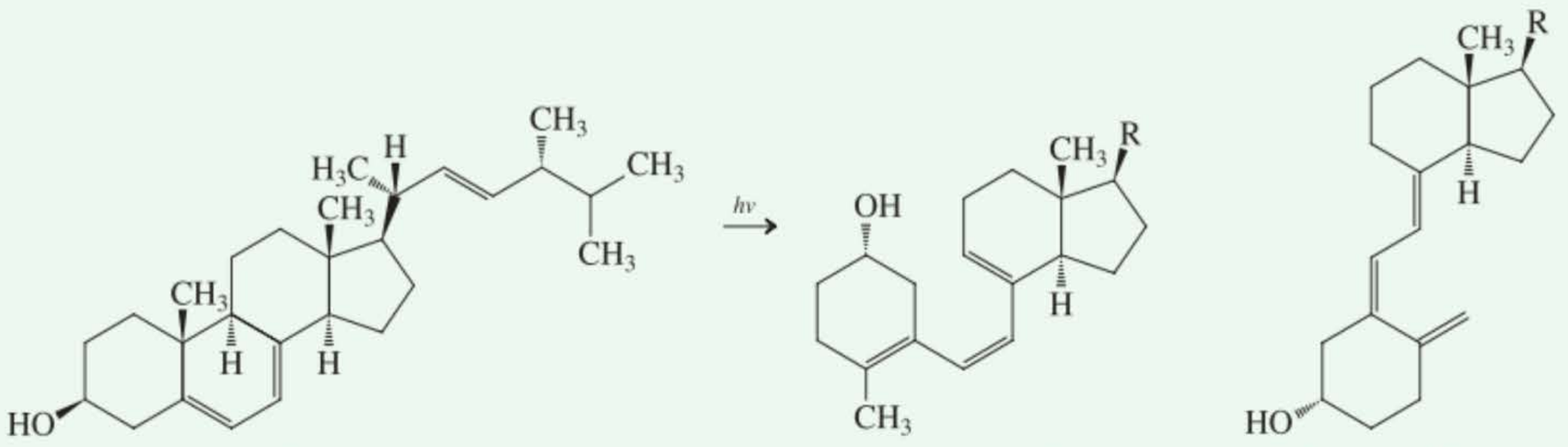
• D doit provenir de l'isomère A par ouverture électrocyclique thermique et corotatoire.

• La stéréochimie de la cycloaddition de B à D est-elle endo ou exo ? En examinant les positions relatives des substituants au niveau des quatre stéréocentres contigus, on constate qu'elle est endo, comme dans E.

Exercice 14-28

Essayez par vous-même

Par photolyse, l'ergostérol engendre la provitamine D_2 qui est un précurseur de la vitamine D_2, elle-même étant une substance antirachitique. L'ouverture du cycle est-elle corotatoire ou disrotatoire ? (**Attention :** ce produit est écrit dans une conformation plus stable que celle qui émerge de l'ouverture de cycle).



Ergostérol **Provitamine D_2** **Vitamine D_2**

En résumé, les diènes conjugués et les hexatriènes sont capables de réaliser des cyclisations électrocycliques (réversibles) aboutissant, respectivement, à des cyclobutènes ou à des cyclohexa-1,3-diènes. Le système diène–cyclobutène opte thermiquement pour une modalité réactionnelle corotatoire mais photochimiquement pour un mécanisme disrotatoire. Le système triène–cyclohexadiène réagit de manière opposée, réalisant des réarrangements thermiques disrotatoires et photochimiques corotatoires. La stéréochimie de telles réactions électrocycliques est régie par les règles de Woodward-Hoffmann.

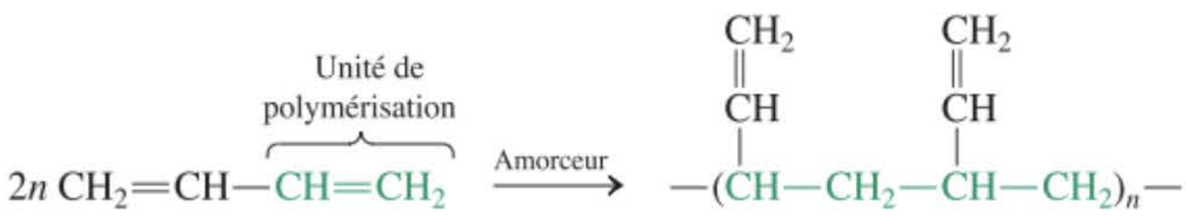
14-10 Polymérisation des diènes conjugués : les caoutchoucs

Les diènes conjugués peuvent être polymérisés au même titre que les alcènes simples (paragraphe 12.15). L'élasticité des matériaux qui en résultent fait qu'on les emploie comme caoutchoucs synthétiques. La biosynthèse du caoutchouc naturel laisse entrevoir la récurrence d'une forme activée d'une entité à cinq carbones, à savoir le 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène, cf. paragraphe 4.7). Cette dernière molécule constitue un très important élément de construction lors des biogenèses métaboliques.

Le buta-1,3-diène permet de former des polymères réticulés

Lorsque le buta-1,3-diène est polymérisé au niveau des carbones 1 et 2, on obtient un polyéthényléthène (polyvinyléthylène).

Polymérisation-1,2 du buta-1,3-diène



D'autre part, la polymérisation au niveau des carbones 1 et 4 donne soit du *trans*-polybutadiène, soit du *cis*-polybutadiène, soit encore un polymère mixte.

Polymérisation-1,4 du buta-1,3-diène



***cis*- ou *trans*-Polybutadiène**

La polymérisation du butadiène est unique en ce sens que le produit est lui-même insaturé. Les doubles liaisons de ce polymère initialement formé peuvent être reliées à la suite d'un traitement subséquent chimique (initiateurs de radicaux) ou photochimique. On obtient de la sorte des **polymères réticulés**, dans lesquels les chaînes individuelles sont connectées de manière à former un réseau plus

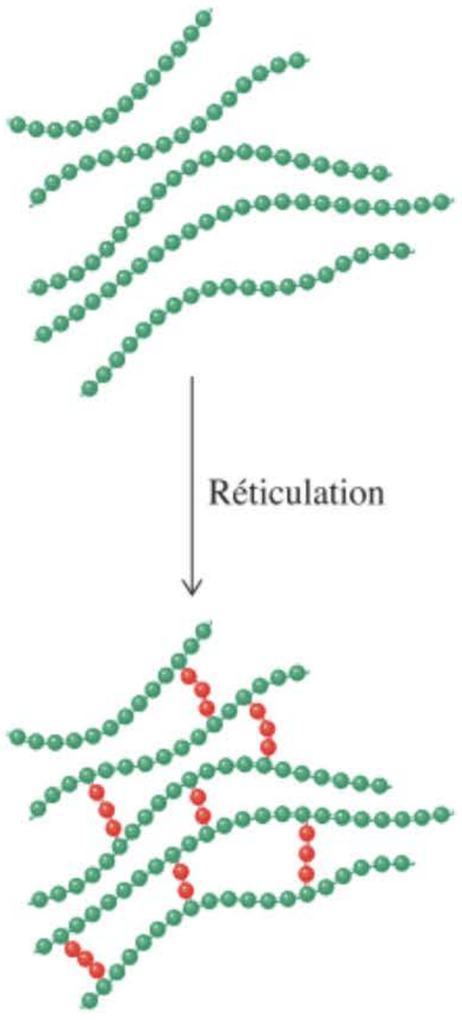
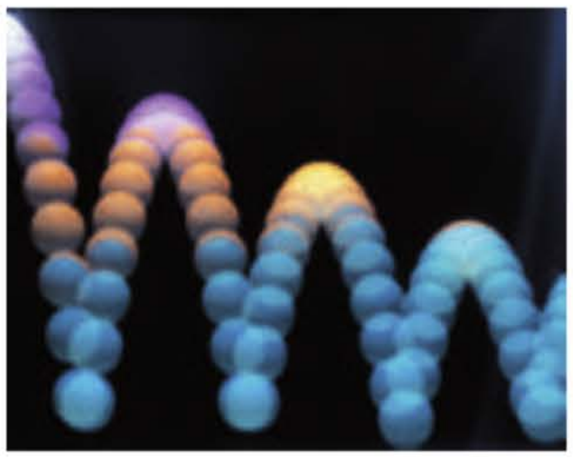


Figure 14-12 La réticulation explique l'élasticité des chaînes de polybutadiène dans le caoutchouc.



L'élasticité en action : cette balle qui rebondit a été photographiée sous une lumière stroboscopique colorée, flashant 50 fois par seconde, ce qui donne environ 75 images séparées. La séquence montre que la trajectoire de la balle est une parabole. Ladite balle se déplace plus vite près du sol et plus lentement au sommet de chaque arc. La vitesse horizontale est quasi constante et seule la vitesse verticale change (à cause de la gravité). La hauteur des rebonds successifs diminue au fur et à mesure où la balle perd de l'énergie en touchant le sol.



Le latex, le précurseur du caoutchouc naturel, est recueilli après incision de l'écorce des hévéas, tel ici l'*Hevea brasiliensis*.

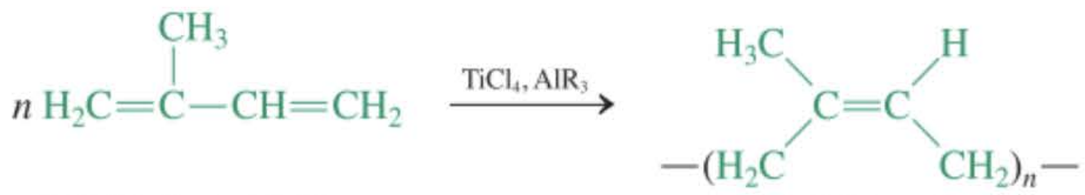


Le cache-radiateur et les angles du pare-chocs de ce poids lourd sont constitués d'un copolymère ABS.

rigide (figure 14.12). La réticulation augmente généralement la densité et la dureté d'un polymère. Il affecte aussi très fortement une propriété typique des polymères de butadiène : **l'élasticité**. Dans la *plupart* des polymères, les chaînes individuelles peuvent se déplacer les unes par rapport aux autres, de sorte que ces polymères peuvent être moulés en des formes précises. Dans le cas des polymères réticulés, par contre, de telles déformations sont rapidement corrigées par réversibilité : les chaînes du polymère reviennent (plus ou moins) à leurs positions d'origine. Une telle élasticité caractérise les caoutchoucs.

Les caoutchoucs synthétiques sont des poly-1,3-diènes

La polymérisation du 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène, paragraphe 4.7) à l'aide d'un catalyseur de Ziegler-Natta (paragraphe 12.15) aboutit à un caoutchouc synthétique *(polyisoprène)* dont la configuration est quasi exclusivement *Z*. De même, le 2-chlorobuta-1,3-diène fournit un polymère élastique, résistant à la chaleur et à l'action de l'oxygène, qu'on appelle néoprène et qui est presque uniquement de configuration trans. Plusieurs millions de tonnes de caoutchouc synthétique sont produites chaque année aux États-Unis.



2-Méthylbuta-1,3-diène — **(*Z*)-Polyisoprène**



2-Chlorobuta-1,3-diène — **Néoprène**

Le caoutchouc naturel de l'*Hevea* est un polymère-1,4-(*Z*) du 2-méthylbuta-1,3-diène, dont la structure est semblable à celle du polyisoprène. Pour augmenter son élasticité, il est traité par du soufre élémentaire à chaud, lors d'un processus appelé **vulcanisation** (*Vulcanus,* latin, le dieu romain du feu) qui crée des entrecroisements soufrés. Cette réaction a été découverte par Goodyear* en 1839. L'une des applications les plus précoces et les plus couronnées de succès de ce produit, la « Vulcanite », était la confection de dentiers qui pouvaient être moulés pour bien s'adapter. Avant les années 1860, les fausses dents étaient enchâssées et confectionnées à partir d'os d'animaux, d'ivoire, voire de métal. L'aspect gonflé des lèvres de Georges Washington (visible sur les pièces de monnaie des États-Unis) est dû à ses dentiers en ivoire mal ajustés. De nos jours, de telles prothèses sont réalisées en acrylique (paragraphe 13.10). Le caoutchouc est encore toujours un composant indispensable d'une multitude de produits courants, parmi lesquels les pneus (principal débouché), certaines chaussures, les imperméables et autres vêtements comprenant des fibres élastiques.

Les copolymères dans lesquels les doubles liaisons du buta-1,3-diène subissent une polymérisation avec les doubles liaisons d'autres alcènes ont pris de plus en plus d'importance au cours de ces dernières années. En modifiant les proportions des divers monomères dans le mélange à polymériser, il est possible de « régler » les propriétés du produit final dans une large fourchette de paramètres. Comme exemple d'une telle substance, citons le copolymère tribloc (propènenitrile, buta-1,3-diène et éthénylbenzène), mieux connu sous le nom de copolymère ABS (pour *a*crylonitrile/*b*utadiène/*s*tyrène). Le diène confère la propriété de type caoutchouc, en l'occurrence la flexibilité, tandis que le nitrile renforce la résistance du polymère. Il en résulte une matière tout à fait polyvalente qui peut être débitée en feuilles ou moulée sous n'importe quelle forme. La résistance d'un tel polymère, de même que son aptitude à tolérer des déformations et des chocs, fait qu'il sert à fabriquer les objets les plus divers, depuis les mécanismes d'horloges aux boitiers d'ordinateurs et d'appareils photographiques en passant par les pare-chocs et autres pièces d'automobiles.

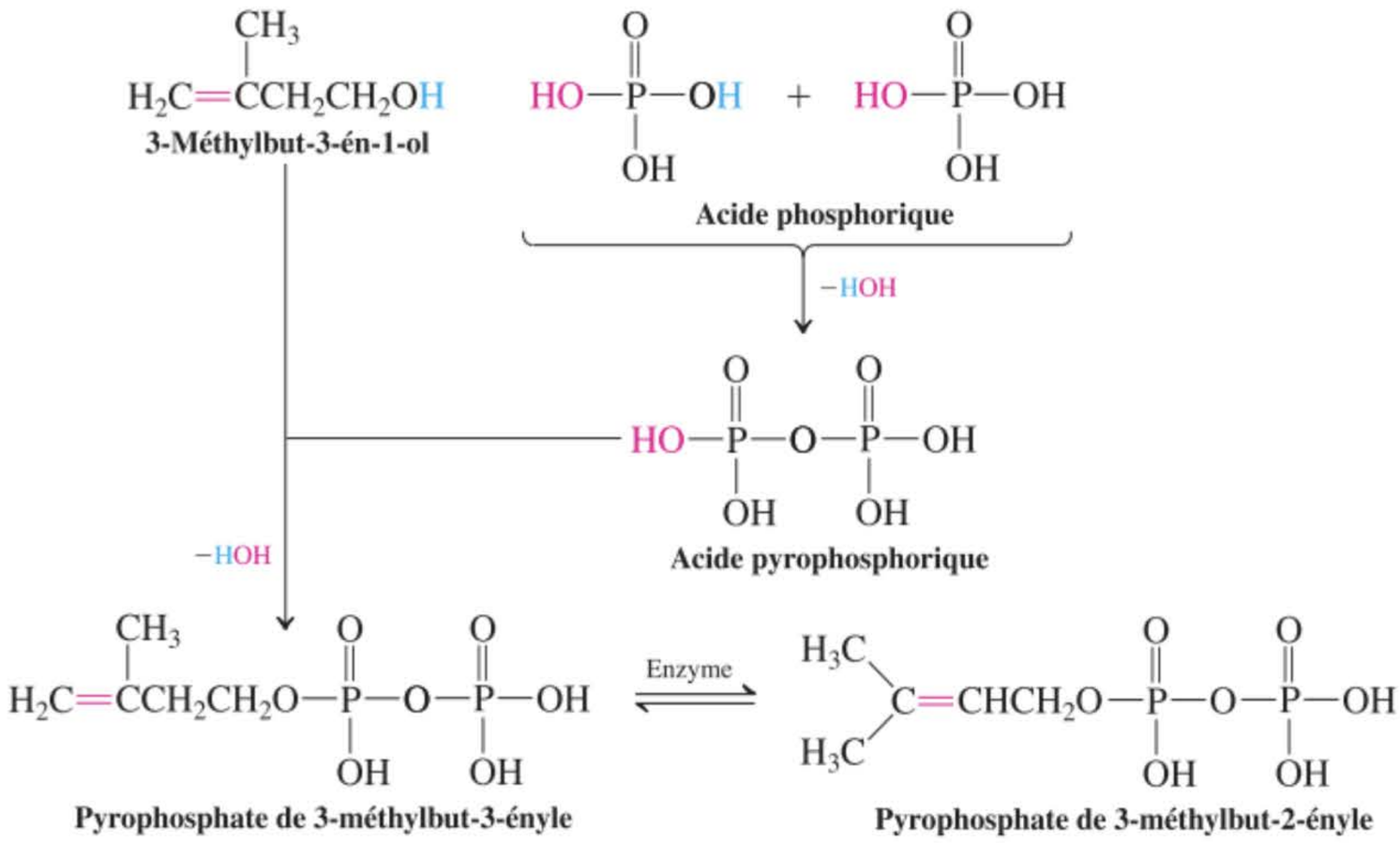
Le polyisoprène est le constituant fondamental du caoutchouc naturel

Comment le caoutchouc est-il synthétisé dans la nature ? Les plantes élaborent le canevas polyisoprénique du caoutchouc naturel en choisissant, comme matériau de construction, le pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle (pyrophosphate d'isopentényle). Cette molécule est un ester résultant de la combinaison de l'acide pyrophosphorique avec le 3-méthylbut-3-én-1-ol. Une enzyme interconvertit une petite quantité de cette substance en l'isomère but-2-ényle, qui est un pyrophosphate allylique.

---

* Charles Goodyear, 1800-1860, inventeur américain, Washington, D.C.

Biosynthèse des deux isomères du pyrophosphate de 3-méthylbuténylе



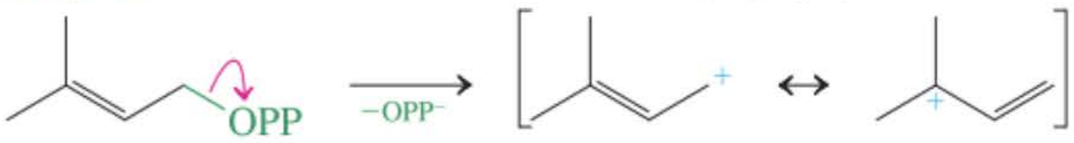
RÉACTION

Malgré que les processus qui suivent soient sous contrôle enzymatique, on peut les formuler de manière simplifiée en termes de mécanismes familiers (OPP = pyrophosphate).

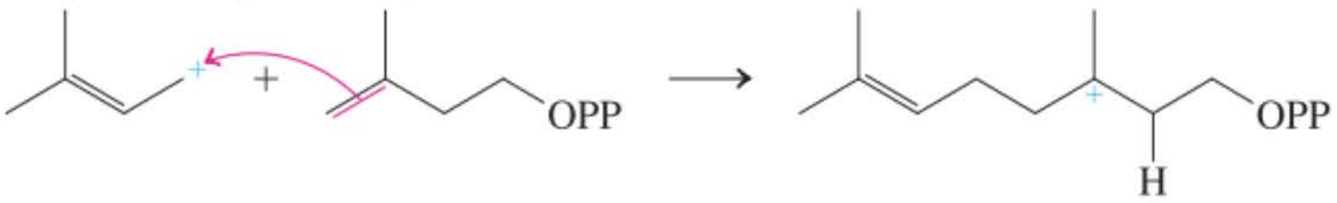
Mécanisme de la synthèse du caoutchouc naturel

MÉCANISME

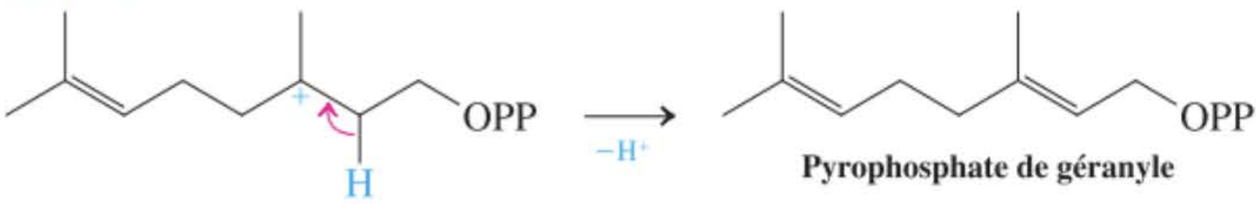
Étape 1. Ionisation aboutissant à un cation (allylique) stabilisé



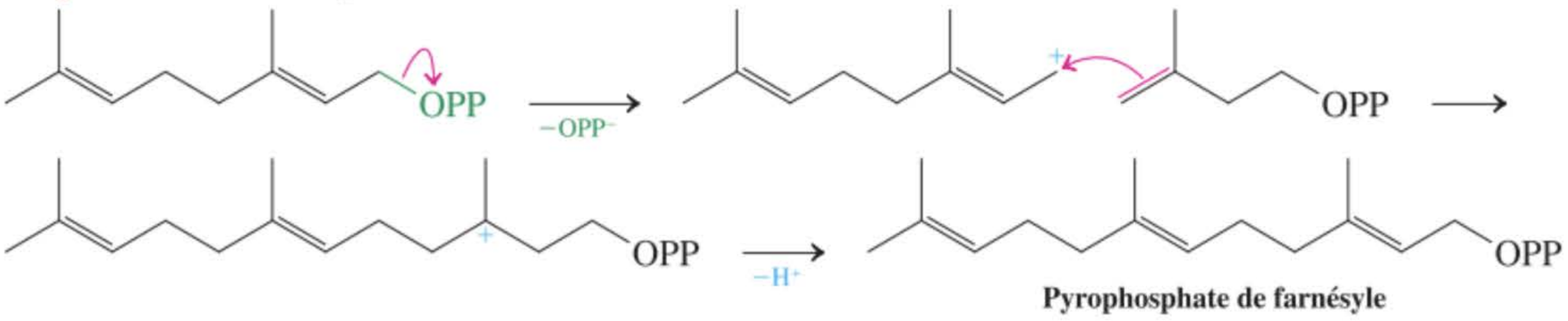
Étape 2. Attaque électrophile



Étape 3. Perte d'un proton



Étape 4. Deuxième oligomérisation

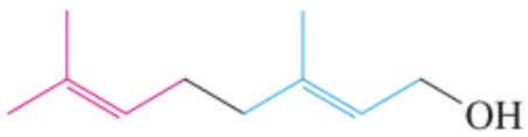


Au cours de la première étape, l'ionisation du pyrophosphate allylique fournit un cation allylique. L'attaque de ce dernier par une molécule de pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle, suivie par la perte d'un proton, aboutit à un dimère appelé pyrophosphate de géranyle. La réitération de ce processus donne finalement lieu à la formation du caoutchouc naturel.

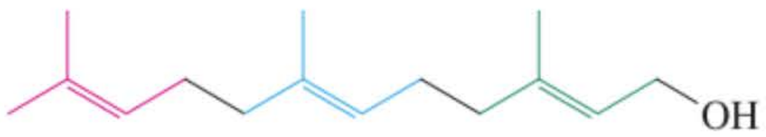
Bon nombre de produits naturels sont composés d'entités 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène)

De nombreux produits naturels dérivent du pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle, y compris les terpènes dont il a déjà été question au paragraphe 4.7. De fait, les structures terpéniques peuvent être

« disséquées » en entités à cinq carbones que l'on peut en définitive apparenter au 2-méthylbuta-1,3-diène. La grande variété des terpènes est due aux diverses manières selon lesquelles le pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle peut se coupler. Le géraniol (un monoterpène) et le farnésol (un sesquiterpène), deux des substances les plus largement répandues dans le règne végétal, se forment à la suite de l'hydrolyse de leurs pyrophosphates correspondants.

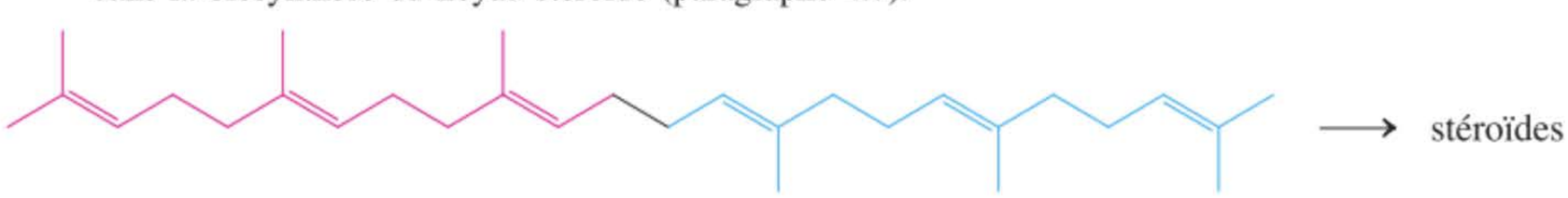


Géraniol



Farnésol

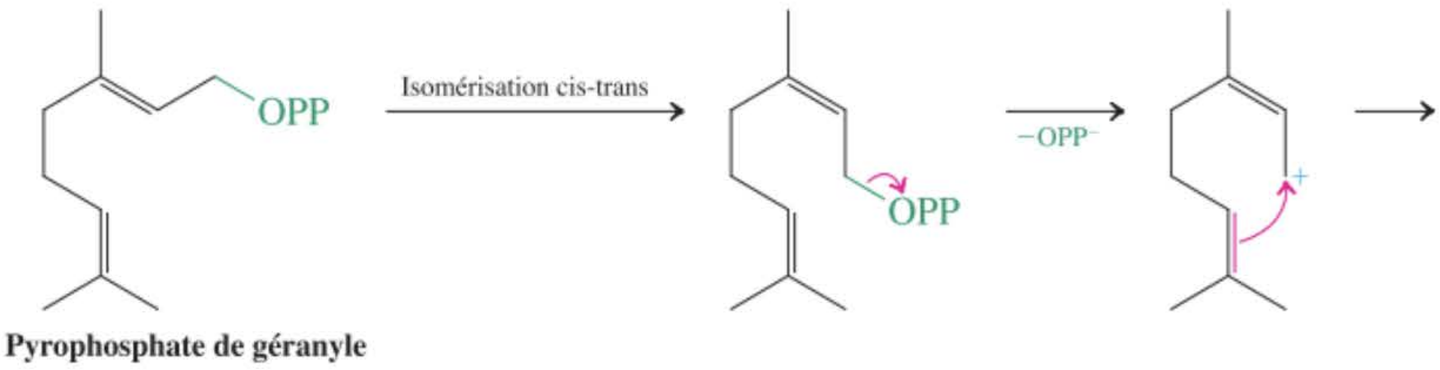
Le couplage de deux molécules de pyrophosphate de farnésyle aboutit au squalène, un précurseur dans la biosynthèse du noyau stéroïde (paragraphe 4.7).



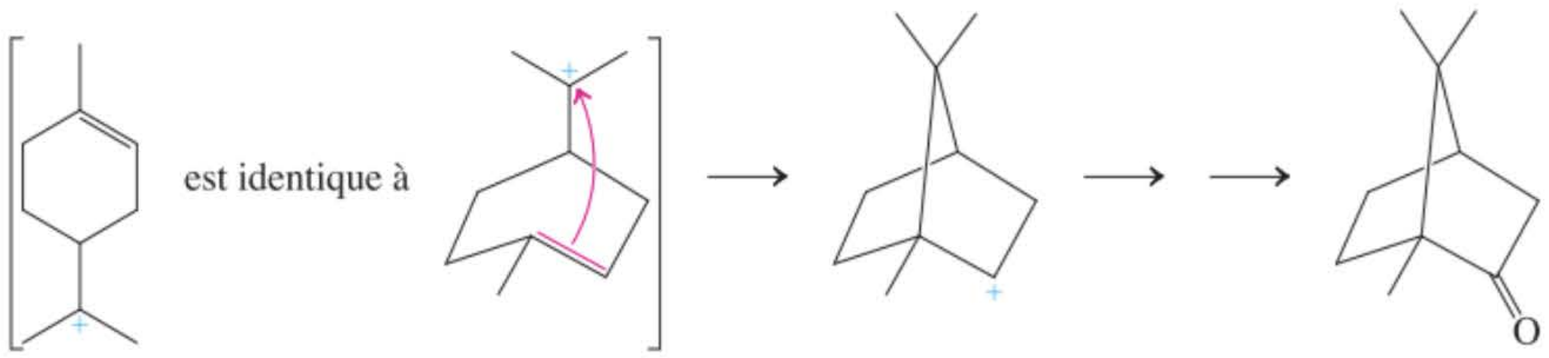
Squalène

Les composés bicycliques tels que le camphre – un produit chimique utilisé dans les boules antimite, les sprays nasaux, les alcools pour frictions, etc. – sont biosynthétisés à partir de pyrophosphate de géranyle via la formation de liaisons carbone–carbone selon un mécanisme électrophile sous contrôle enzymatique.

Biosynthèse du camphre à partir du pyrophosphate de géranyle



Pyrophosphate de géranyle



Camphre

La biogenèse des terpènes supérieurs se réalise à la suite de réactions de cyclisation similaires.

En résumé, le buta-1,3-diène polymérise selon des modalités 1,2 ou 1,4 pour donner des polybutadiènes avec des proportions variables de réticulations et dont l'élasticité est dès lors différente. Le caoutchouc synthétique peut être fabriqué en polymérisant le 2-méthylbuta-1,3-diène en des polymères dont la teneur en doubles liaisons *E* et *Z* est variable. La biosynthèse du caoutchouc naturel implique l'isomérisation du pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle en système but-2-énylique, l'ionisation de ce dernier et la polymérisation électrophile successive. Des mécanismes analogues permettent d'expliquer l'incorporation d'entités 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène) au sein des structures polycycliques des terpènes.

14-11 Spectres électroniques : spectroscopie ultraviolette et visible

Il a déjà été dit (paragraphe 10.2) que les molécules organiques peuvent absorber des radiations de diverses longueurs d'onde. La spectroscopie trouve son intérêt dans le fait que les molécules doivent absorber des quanta précis d'énergie, $h\nu$, pour subir certaines excitations associées à une variation d'énergie ΔE.

$$\Delta E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \qquad (c = \text{vitesse de la lumière})$$

Dans la figure 10.2, on peut voir que la gamme des rayonnements électromagnétiques est décomposable en sous-sections, allant des rayons X fort énergétiques aux ondes radio de faible énergie. Parmi ces sous-sections, l'une se distinguait par sa représentation en couleurs, il s'agissait du spectre visible. De fait, c'est la seule région du spectre électromagnétique que l'être humain, avec ses yeux en guise de « spectromètre » est capable de décoder. Les effets des autres formes de rayonnements sur notre organisme sont moins bien définis : les rayons X et la lumière ultraviolette (coups de soleil !) sont destructeurs, le rayonnement infrarouge est perçu sous forme de chaleur, tandis que les micro-ondes et les ondes radio sont indétectables.

Pour comprendre d'où proviennent les couleurs, nous devons revenir à une expérience réalisée par Isaac Newton, qui démontra que la lumière blanche, lorsqu'elle est amenée à traverser un prisme, se décompose en un spectre de toutes les couleurs. Ainsi donc, ce que nous percevons comme de la lumière blanche est en réalité dû à une « irradiation en bande large » (pour reprendre un terme de la spectroscopie de RMN ; paragraphe 10.9) des récepteurs lumineux de notre rétine (voir encadré 18.3). Par conséquent, nous percevons un objet (ou un composé) comme coloré lorsque celui-ci absorbe une certaine lumière du spectre visible, en laissant passer le restant. Par exemple, lorsqu'un objet absorbe de la lumière bleue, on le voit orange. Lorsqu'il absorbe de la lumière verte, on le voit violet. Lorsqu'un objet absorbe dans l'orange, il apparaît bleu, tandis que s'il absorbe dans le violet, il est vert. En chimie organique, de tels composés colorés sont en général ceux qui contiennent un alignement de doubles liaisons conjuguées. Il se fait que l'excitation des électrons dans ces liaisons correspond à l'énergie de la lumière visible (et, comme on le constate aussi, à une bonne part du spectre ultraviolet), ce qui rend ces substances colorées. Vous aurez sans aucun doute remarqué la couleur orange du β-carotène dans le paragraphe 14.7, et vous connaissez parfaitement bien l'effet de l'indigo sur les blue-jeans (voir dans la marge).

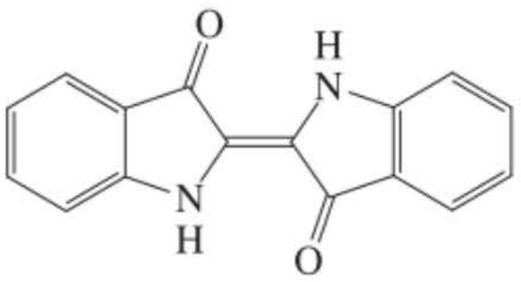
Dans ce paragraphe, on examinera un type de spectroscopie qui nécessite une radiation électromagnétique dont l'énergie est notablement élevée, dans les fourchettes de longueurs d'ondes s'étendant de 200 à 400 nm, qu'on appelle **spectroscopie ultraviolette,** et de 400 à 800 nm, la **spectroscopie dans le visible** (voir figure 10.2 et dans la marge ci-dessous). Pareil type de spectroscopie est très utile pour étudier les structures électroniques des molécules insaturées et pour mesurer l'étendue de leur conjugaison.

Un spectromètre UV-visible est construit selon le schéma général présenté dans la figure 10.3. Comme pour la RMN, les échantillons sont habituellement dissous dans des solvants qui n'absorbent pas dans la région spectrale examinée. L'éthanol, le méthanol ainsi que le cyclohexane en sont des exemples, parce qu'aucun de ces solvants n'absorbe au-dessus de 200 nm. Les événements déclenchés par ces radiations électromagnétiques, dont les longueurs d'ondes appartiennent à l'UV et au visible, à savoir l'excitation d'électrons d'orbitales moléculaires liantes (et parfois non liantes) mais remplies vers des orbitales antiliantes non remplies, sont enregistrés sous forme de **spectres électroniques.**

Comme dans le cas de la RMN, des instruments à transformée de Fourier (FT) ont permis d'améliorer grandement la sensibilité et la qualité des données spectrales.



L'arc-en-ciel résulte de la dispersion de la lumière solaire en les couleurs qui la composent (spectre visible), par les gouttelettes de la pluie.



Indigo



La couleur bleue des blue-jeans est due à la présence d'indigo.

La lumière ultraviolette et visible provoque des excitations électroniques

Considérons la situation la plus probable des liaisons au sein d'une molécule : on peut supposer en toute confiance que, hormis les paires électroniques libres, tous les électrons occupent des orbitales moléculaires liantes. Le composé est dit se trouver dans son **état électronique fondamental.** La spectroscopie électronique est possible parce qu'une radiation ultraviolette de même que la lumière visible possèdent suffisamment d'énergie pour transférer un bon nombre de tels électrons vers des orbitales antiliantes, créant ainsi un **état électronique excité** (figure 14.13). La dissipation consécutive de l'énergie absorbée peut se faire sous la forme d'une réaction chimique (cf. paragraphe 14.9), sous la forme d'une émission de lumière (fluorescence, phosphorescence) ou, tout simplement, par un dégagement de chaleur.

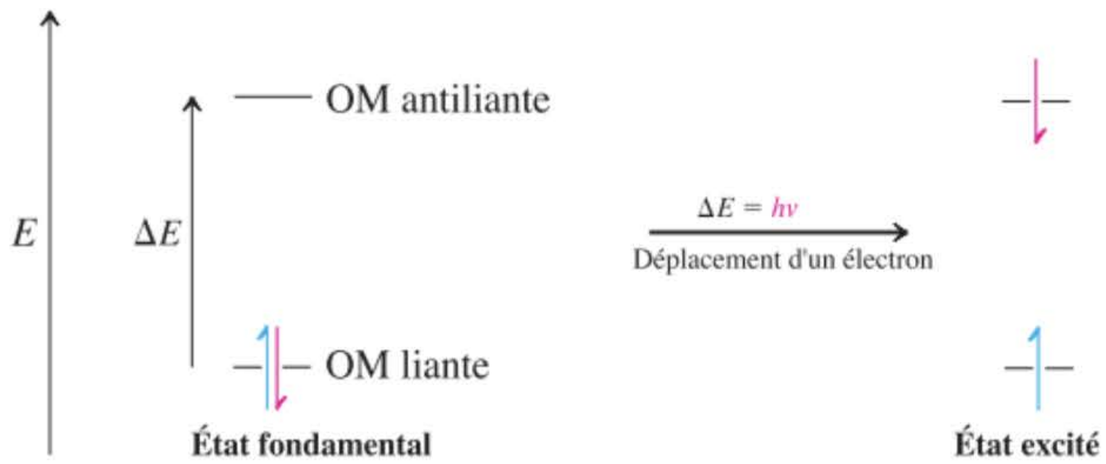


Figure 14-13 L'excitation électronique se traduisant par le transfert d'un électron d'une orbitale liante vers une orbitale antiliante fait passer une molécule de son état électronique fondamental vers un état excité.

Le spectre visible

Couleur	Longueur d'onde
Violet	380–450 nm
Bleu	450–495 nm
Vert	495–570 nm
Jaune	570–590 nm
Orange	590–620 nm
Rouge	620–750 nm

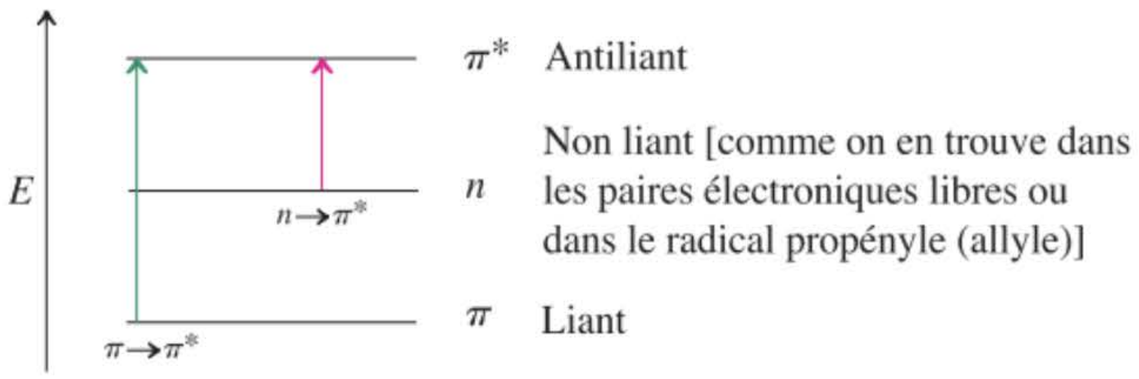


Figure 14-14 Transitions électroniques possibles dans un système π simple. La longueur d'onde de la radiation qui est nécessaire pour provoquer ces excitations se traduit par un pic dans le spectre ultraviolet ou visible.

Les liaisons σ organiques sont caractérisées par un grand écart d'énergie entre les orbitales liantes et antiliantes. Pour exciter les électrons de telles liaisons, il faut une radiation dont la longueur d'onde se situe bien en dessous de la fourchette habituelle (< 200 nm). C'est pourquoi cette technique est surtout utilisée pour étudier les systèmes π, dans lesquels les orbitales remplies et non remplies sont beaucoup plus rapprochées du point de vue énergétique. L'excitation de tels électrons donne lieu à des **transitions π→π*.** Il est encore plus aisé d'exciter des électrons non liants (*n*) vers des états plus énergétiques, c'est-à-dire de réaliser des **transitions *n*→π*** (figure 14.14). Étant donné que le nombre d'orbitales moléculaires π est égal à celui des orbitales *p* dont elles sont issues, le schéma simple de la figure 14.14 se complique très vite en cas de conjugaison étendue. Le nombre des transitions possibles s'accroît alors de manière fulgurante, ce qui rend les spectres beaucoup plus complexes.



Le β-carotène (rouge-orangé) et l'azulène (bleu foncé) diffèrent par leur structure électronique π.

Le spectre UV du 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène), présenté dans la figure 14.15, est un exemple typique de spectre enregistré. La position d'un pic dans un tel spectre est répertoriée sous forme de la longueur d'onde à son maximum, bref par la valeur (en nanomètres) de son λ_{max}. L'intensité dudit pic est décrite par son **coefficient d'extinction molaire** ou **absorptivité molaire, ε,** qui est caractéristique de la molécule. La valeur de ε se calcule en divisant la hauteur mesurée du pic (absorbance, *A*) par la concentration molaire *C* de l'échantillon (en supposant que la cellule de mesure soit standard, c'est-à-dire que le trajet optique y soit de 1 cm).

$$\epsilon = \frac{A}{C}$$

La valeur de ε peut se situer dans une large fourchette s'étendant de quelques dizaines à quelques centaines de milliers. Elle donne une bonne estimation de l'efficience de l'absorption lumineuse. Les pics des spectres électroniques sont souvent larges, comme dans la figure 14.15, et ne ressemblent pas aux lignes étroites observées classiquement dans de nombreux spectres de RMN.

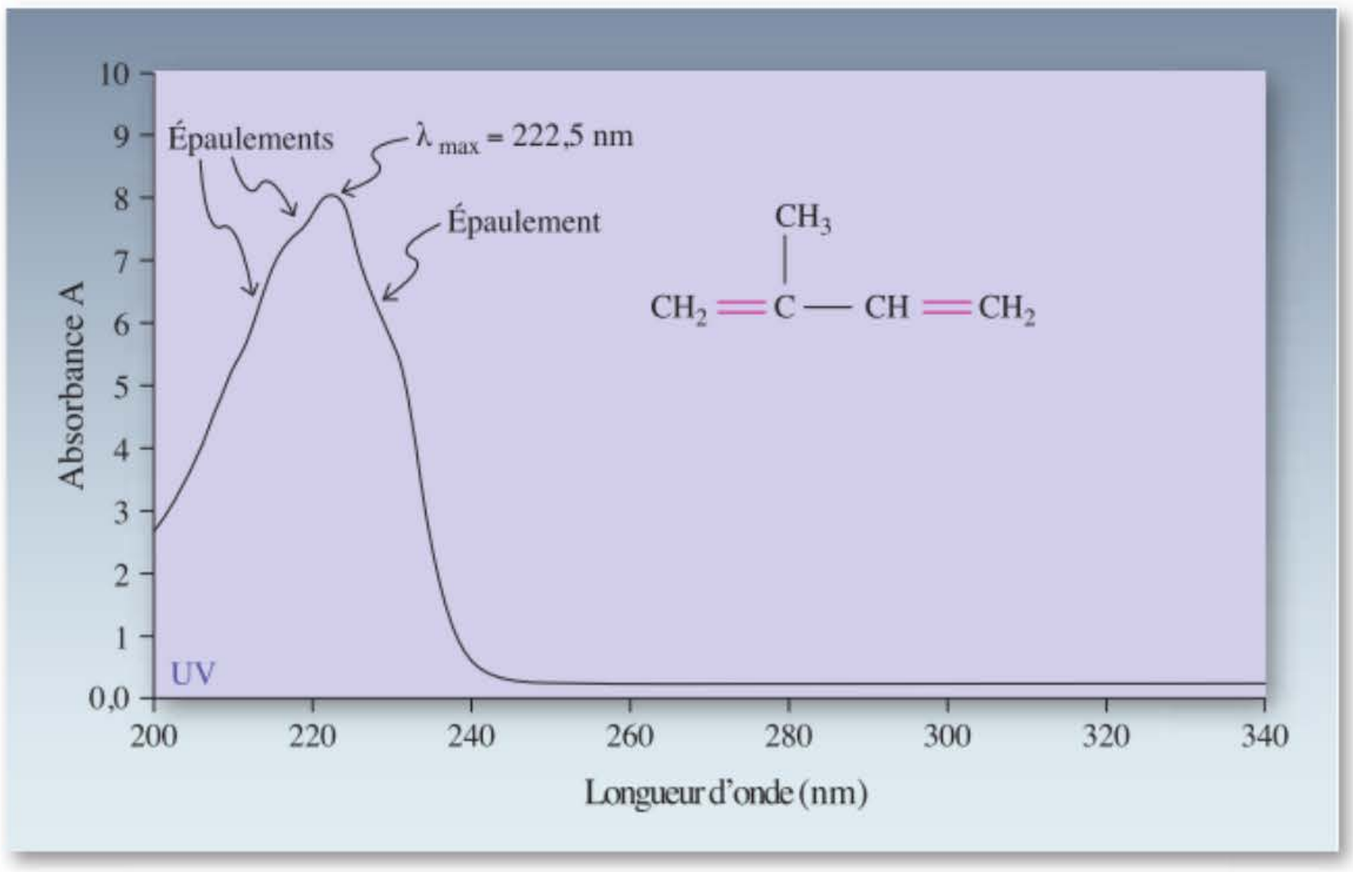
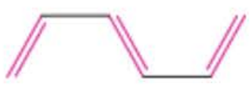
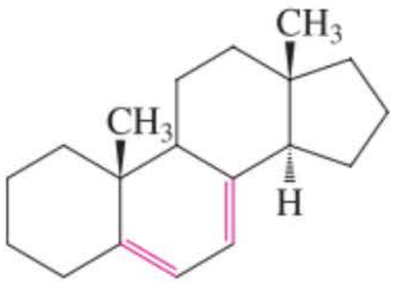
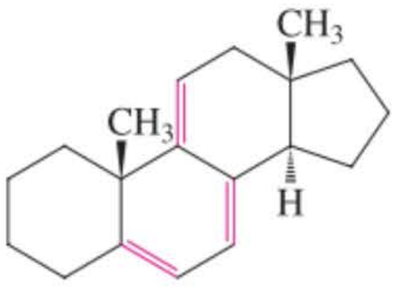
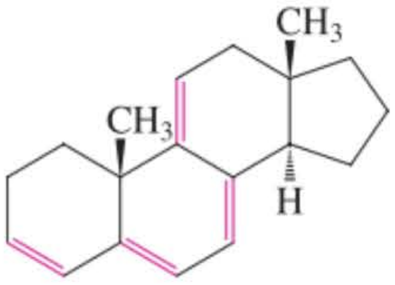
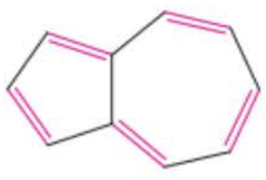


Figure 14-15 Spectre ultraviolet du 2-méthylbuta-1,3-diène dans le méthanol, λ_{max} = 222,5 nm (ε = 10.800). Les deux indentations apparaissant sur les flancs du pic principal sont appelées des épaulements.

Les spectres électroniques nous renseignent sur l'étendue de la délocalisation

Les spectres électroniques permettent souvent de révéler l'ampleur de la délocalisation au sein d'un système π étendu. Plus il y a de doubles liaisons conjuguées, plus grande sera la longueur d'onde relative à l'excitation la moins énergétique (et au plus on verra apparaître de pics dans le spectre). Par exemple, l'éthène absorbe à λ_{max} = 171 nm, de même qu'un diène non conjugué, tel le penta-1,4-diène, absorbe à λ_{max} = 178 nm. Par contre, un diène conjugué, tel le buta-1,3-diène absorbe une énergie bien plus faible (λ_{max} = 217 nm). L'ajout de doubles liaisons conjuguées aboutit à des incréments s'addition-

Tableau 14-3 **Quelques valeurs de λ_{max} relatives aux transitions les moins énergétiques de l'éthène et de systèmes π conjugués**

Structure de l'alcène	Nom	λ_{max} (nm)	ϵ
	Éthène	171	15.500
	Penta-1,4-diène	178	Non mesuré
	Buta-1,3-diène	217	21.000
	2-Méthylbuta-1,3-diène	222,5	10.800
	*trans*-Hexa-1,3,5-triène	268	36.300
	*trans*,*trans*-Octa-1,3,5,7-tétraène	330	Non mesuré
	2,5-Diméthylhexa-2,4-diène	241,5	13.100
	Cyclopenta-1,3-diène	239	4.200
	Cyclohexa-1,3-diène	259	10.000
	Un diène stéroïdien	282	Non mesuré
	Un triène stéroïdien	324	Non mesuré
	Un tétraène stéroïdien	355	Non mesuré
(Pour la structure, voir paragraphe 14-7.)	β-Carotène (précurseur de la vitamine A)	497 (orange)	133.000
	Azulène, un hydrocarbure cyclique conjugué	696 (bleu-violet)	150

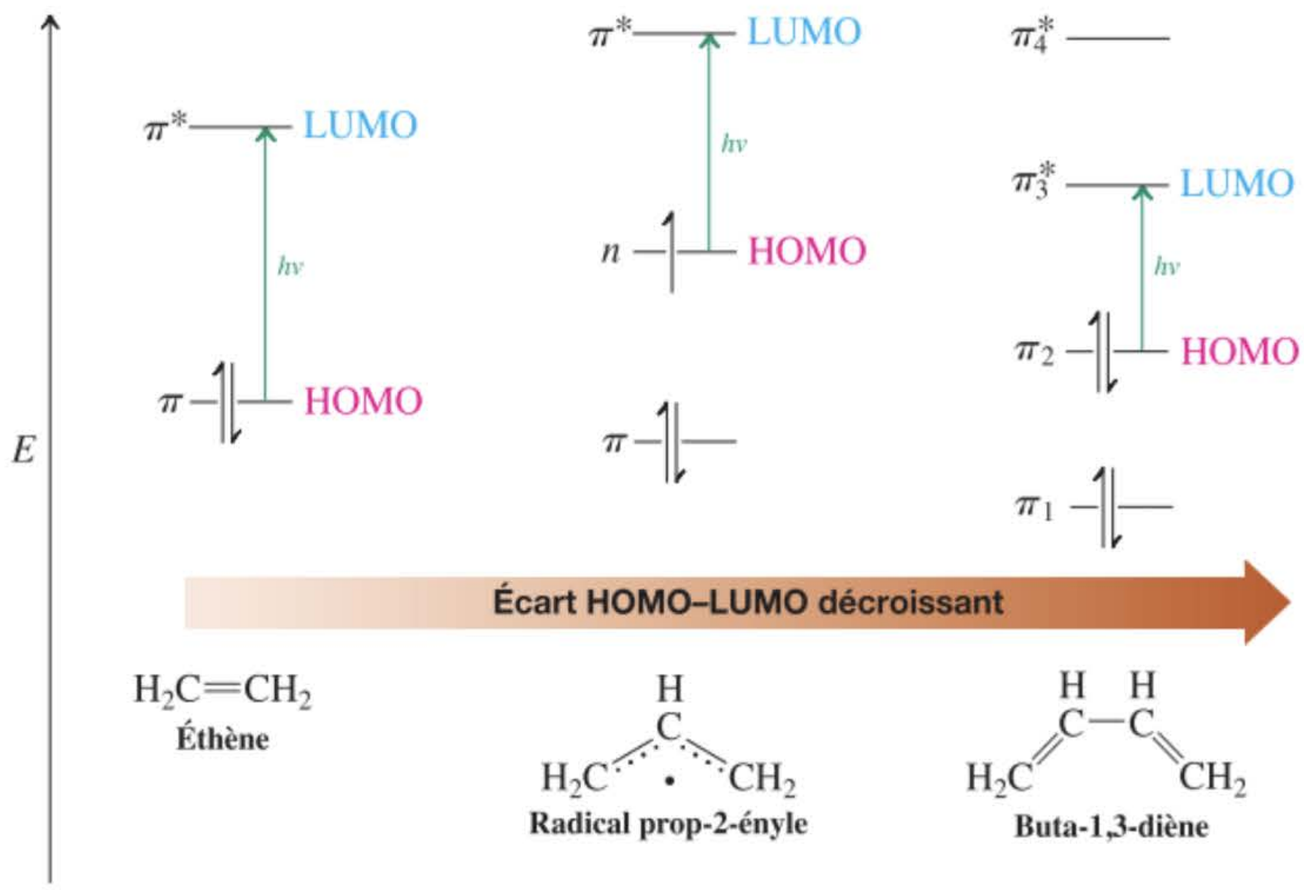


Figure 14-16 L'écart d'énergie entre l'orbitale moléculaire occupée la plus énergétique (HOMO)* et l'orbitale moléculaire inoccupée la moins énergétique (LUMO)* diminue quand on passe de l'éthène au radical prop-2-ényle (allyle), puis au butadiène. De ce fait, l'excitation exige de moins en moins d'énergie, ce qui se traduit par une absorption à de plus grandes longueurs d'ondes.

* N.d.tr. : Acronymes provenant de la terminologie anglaise : *Highest Occupied Molecular Orbital* ; *Lowest Unoccupied Molecular Orbital.*

nant aux valeurs des λ_{max}, ce qu'indique le tableau 14.3. L'hyperconjugaison des groupes alkyle de même qu'un meilleur recouvrement π dans des systèmes cycliques rigides et plans semblent tous deux contribuer à augmenter la valeur du λ_{max}. Au-delà de 400 nm (c'est-à-dire dans la région visible), les molécules deviennent colorées, d'abord en jaune, puis en orange, rouge, violet et enfin bleu-vert. Ainsi, par exemple, la présence de 11 doubles liaisons conjuguées dans le β-carotène (paragraphe 14.7) est responsable de l'intense couleur orange qui caractérise cette substance (λ_{max} = 480 nm).

Pourquoi les systèmes π conjugués plus étendus présentent-ils des états excités plus facilement accessibles et moins énergétiques ? La réponse est schématisée dans la figure 14.16. Lorsque la séquence d'orbitales p engagées dans le recouvrement s'étend sur une plus longue distance, l'écart d'énergie existant entre les orbitales remplies et non remplies s'amenuise et un nombre accru d'orbitales liantes et antiliantes est disponible, ce qui donne lieu à davantage de possibilités d'excitations électroniques.

Enfin, la conjugaison dans les cyclopolyènes est régie par un ensemble de règles tout à fait distinctes qui seront présentées dans les deux chapitres à venir. Le lecteur est invité à comparer le spectre électronique du benzène (figure 15.6), qui est incolore, à celui de l'azulène (figure 14.17), qui est bleu foncé, puis à analyser ceux-ci à l'aide des données du tableau 14.3.

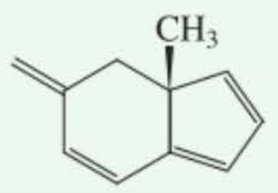
Exercice 14-29

Classer les composés suivants selon l'ordre croissant des valeurs de leurs λ_{max}.

(a) Cyclohepta-1,3,5-triène **(b)** Hexa-1,5-diène **(c)** Cyclohexa-1,3-diène

(d) 

(e) Polyacétylène

(f) 

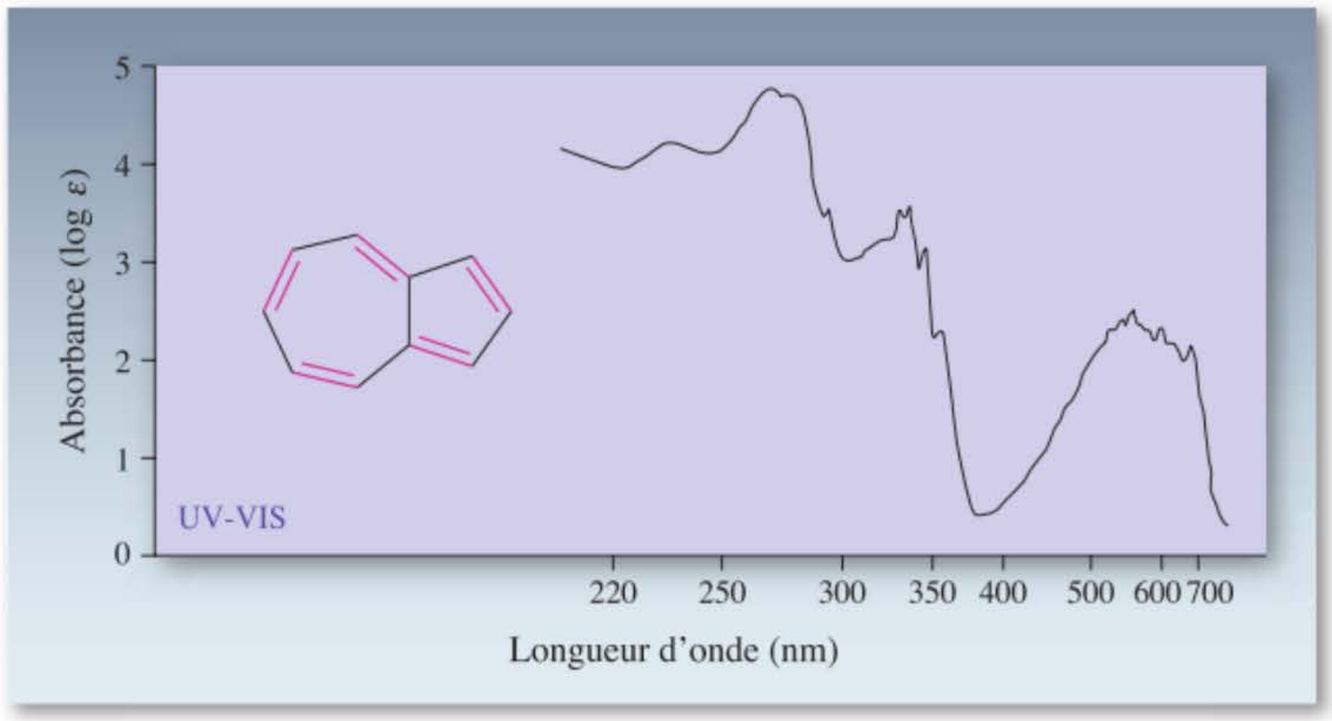


Figure 14-17 Spectre UV-visible de l'azulène dans le cyclohexane. L'absorbance est rapportée sous forme de log ε pour réduire l'échelle. L'abscisse, représentant la longueur d'onde, est également non linéaire.

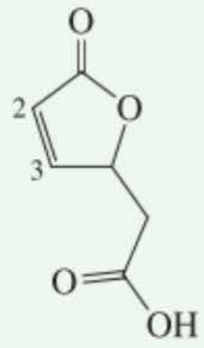
ENCADRÉ 14-5

La caractérisation de la viniférone grâce aux techniques IR, SM, et UV.

Les données issues de la RMN du ^{1}H et du ^{13}C ont permis d'élucider les caractéristiques fondamentales de la structure de la viniférone, qui est un antioxydant isolé des pépins de raisins (encadré 10.5), dont la formule est à nouveau présentée ci-dessous. En particulier, la présence de deux carbones carbonyliques, de même qu'un total de huit carbones alcéniques ou benzéniques, a pu être révélée. De surcroît, un éther appartenant à un cycle à six pièces a été mis en évidence. Pour comprendre le reste de la structure, les informations complémentaires en provenance de mesures UV, IR et de masse se sont avérées fort utiles.



Viniférone



Composé servant de modèle

Ainsi, la RMN du ^{13}C a fourni le nombre d'atomes de carbone, tandis que la spectrométrie de masse à haute résolution a révélé la formule moléculaire complète de ce composé, en l'occurrence $C_{15}H_{14}O_8$, bref la présence de neufs degrés d'insaturation (15 carbones × 2 = 30; 30 + 2 = 32; 32 – 14 hydrogènes = 18; 18/2 = 9). La spectroscopie IR est très caractéristique lorsque des cycles à cinq pièces sont présents (comme dans la viniférone): des bandes à 1.700, 1.760 et 1.790 cm^{-1} relatives à divers modes vibrationnels individuels et combinés de groupes C═O, ainsi qu'une large absorption, intense entre 2.500 et 3.300 cm^{-1} pour le O–H de l'acide carboxylique apparaissent également dans le spectre IR du composé plus simple – servant de modèle – qui est présenté ci-contre.

L'endroit, sur ce cycle servant de modèle, où le reste des atomes se connecte pour donner la viniférone a pu être connu grâce au spectre de RMN du ^{1}H. Dans le modèle, les hydrogènes alcéniques apparaissent à δ = 6,12 (H2) et 7,55 (H3) ppm. La viniférone ne montre qu'un signal à δ = 6,19. L'absence de tout signal dans la zone δ = 7,5 – 7,6 ppm implique que le point de connexion se situe en C3.

Enfin, la spectroscopie UV aide à identifier le benzène substitué par des oxygènes, eu égard à la présence d'absorptions dans le voisinage de 275 nm pour cette entité cyclique conjuguée. Cette attribution complète également l'identification des neufs degrés d'insaturation: les deux groupes C═O, la liaison C═C dans le cycle à cinq pièces, les trois doubles liaisons dans le cycle benzénique et les trois cycles comme tels.

En résumé, la spectroscopie UV et visible peut servir à déceler les excitations électroniques au sein des molécules conjuguées. À un nombre croissant d'orbitales moléculaires est associée une diversité accrue de transitions possibles et, dès lors, de bandes d'absorptions dans les spectres observés. Le pic d'absorption dont la longueur d'onde est la plus élevée est typiquement associé au mouvement d'un électron de l'orbitale moléculaire occupée la plus énergétique vers le niveau inoccupé le moins énergétique. L'énergie requise diminue au prorata de l'augmentation de la conjugaison.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

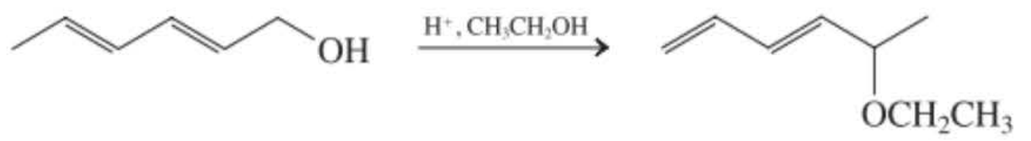
Nous sommes partis d'un simple électron dans une orbitale *p* isolée, comme dans les radicaux (paragraphes 3.1 et 3.2) pour examiner le cas d'une paire d'électrons dans des orbitales *p* voisines, comme dans les doubles liaisons (chapitre 12), puis de deux paires d'électrons dans des orbitales *p* voisines, comme dans les triples liaisons (chapitre 13). Enfin, dans ce chapitre-ci, ce thème a été encore davantage étendu. Nous savons à présent que des orbitales *p* peuvent s'aligner en nombre infini, formant ainsi des séquences carbonées qui donnent lieu au phénomène de conjugaison.

La conjugaison est un mécanisme qui permet de délocaliser des électrons et donc des charges, un peu comme un flux de courant électrique dans un fil conducteur. On peut aussi considérer qu'il s'agit-là d'un moyen de faire «communiquer» chimiquement une extrémité d'une molécule avec l'autre. Par exemple, la protonation d'un polyène conjugué exerce un effet important au niveau de la molécule concernée via le relais exercé par les divers carbones hybridés en sp^2. Les réactions péricycliques sont encore plus impressionnantes, et celles-ci constituent la dernière nouvelle variété de mécanisme que nous rencontrerons dans ce livre. Ainsi, lors d'une cycloaddition de Diels-Alder, les extrémités respectives du diène et du diénophile s'additionnent l'une à l'autre de concert, c'est-à-dire que la formation et la rupture des liaisons ont lieu en même temps. Ces phénomènes de conjugaison sont également décelables spectroscopiquement, en particulier dans les spectres UV-visible, qui ont été introduits ici en toute logique.

Où tout ceci nous mène-t-il ? En reprenant l'idée qu'un polyène conjugué ressemble à un fil électrique moléculaire, on peut se poser une simple question: qu'arrive-t-il si on raccorde les extrémités de ce fil électrique pour obtenir un circuit fermé ? Quelque chose d'assez extraordinaire, comme on le verra dans les deux chapitres suivants.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

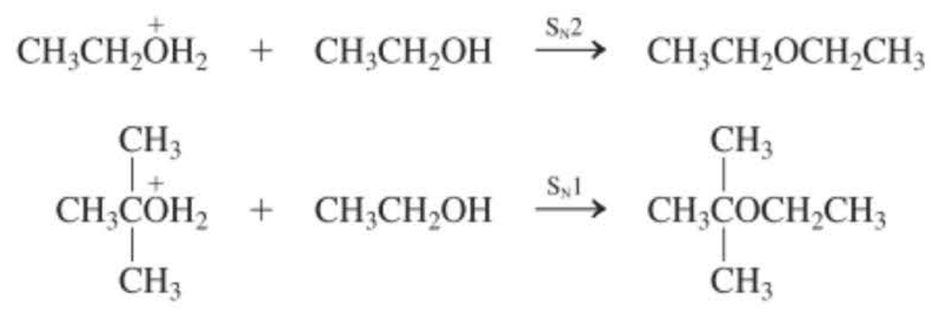
14.30 a. Proposer un mécanisme plausible expliquant la transformation du *trans*,*trans*-hexa-2,4-dién-1-ol (alcool sorbylique) en *trans*-5-éthoxyhexa-1,3-diène.



Alcool sorbylique ***trans*-5-éthoxyhexa-1,3-diène**

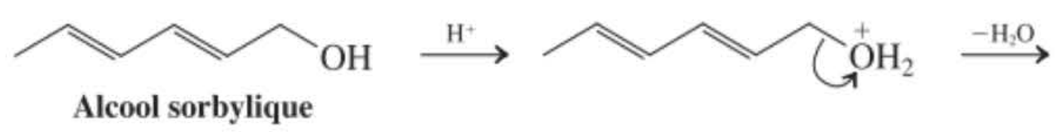
SOLUTION

Cette réaction a lieu dans une solution éthanolique acide (en l'occurrence du vin). On commence par examiner les structures des molécules de départ et d'arrivée : on constate (1) qu'un alcool est devenu un éther et (2) que les doubles liaisons ont changé de place. Reportons-nous aux informations importantes qui ont été décrites à propos de ces groupes fonctionnels. La conversion de deux alcools en un éther en présence d'acide a été présentée dans le paragraphe 9.7. La protonation d'une molécule d'alcool fournit un ion alkyloxonium, dont le groupe sortant (l'eau) peut être remplacé – selon la modalité S_N2 ou S_N1 – par une molécule d'un deuxième alcool :

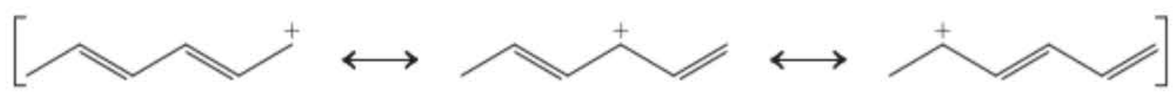


L'un ou l'autre de ces processus peut-il être adapté à la présente question ? L'alcool sorbylique est un alcool allylique et nous venons de voir (paragraphe 14.3) que les *halogénures* allyliques subissent volontiers des réactions de substitution aussi bien par S_N2 que par S_N1. Une bonne partie du chapitre 9 traitait des similitudes et des différences de comportement existant entre les halogénoalcanes et les alcools : la protonation du groupe OH d'un alcool ouvre la voie tant à des réactions de substitution qu'à des réactions d'élimination. On peut dès lors s'attendre à ce que les alcools allyliques présentent une réactivité comparable. Le point suivant à envisager consiste à savoir lequel des deux mécanismes, S_N2 ou S_N1, est le plus approprié.

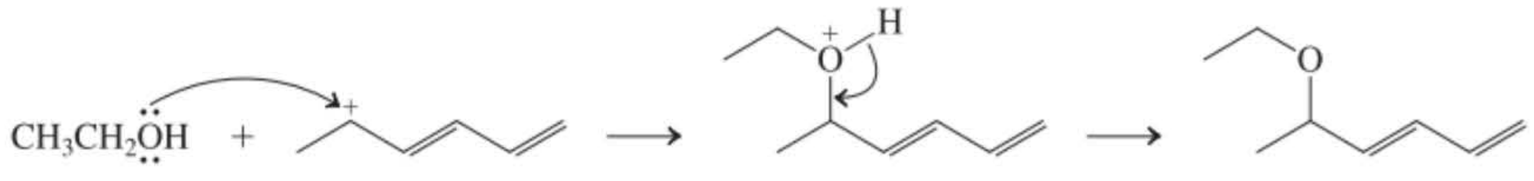
Le fait que les doubles liaisons ont changé de place au cours de la réaction est un élément d'information utile. En se référant à nouveau au paragraphe 14.3 et aussi au paragraphe 14.6, on remarque que le cation allylique qui résulte de la dissociation du groupe sortant lors de la première étape d'une réaction S_N1 est délocalisé, de sorte que les nucléophiles peuvent se fixer à plus d'un endroit. Explorons cette voie de raisonnement en examinant le carbocation qui résulte de la protonation de l'alcool sorbylique, suivie de la perte d'eau :

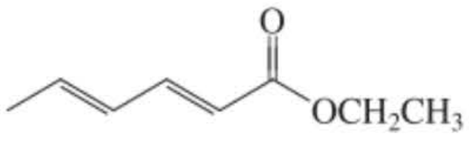


Alcool sorbylique



Au même titre qu'un cation allylique, ce carbocation est délocalisé. Cependant, étant donné que la molécule de départ présente une conjugaison plus étendue, le cation qui apparaît est un hybride de trois – plutôt que de deux – formes de résonance contributives. Comme dans le cas de l'addition électrophile à un triène conjugué (paragraphe 14.7), un nucléophile en approche a le choix de se fixer en n'importe laquelle de trois positions. Dans le cas particulier qui nous occupe, l'accrochage de l'éthanol à un carbone secondaire – où réside une fraction assez importante de la charge positive (paragraphe 14.6) – est le résultat qui prédomine (du point de vue cinétique).



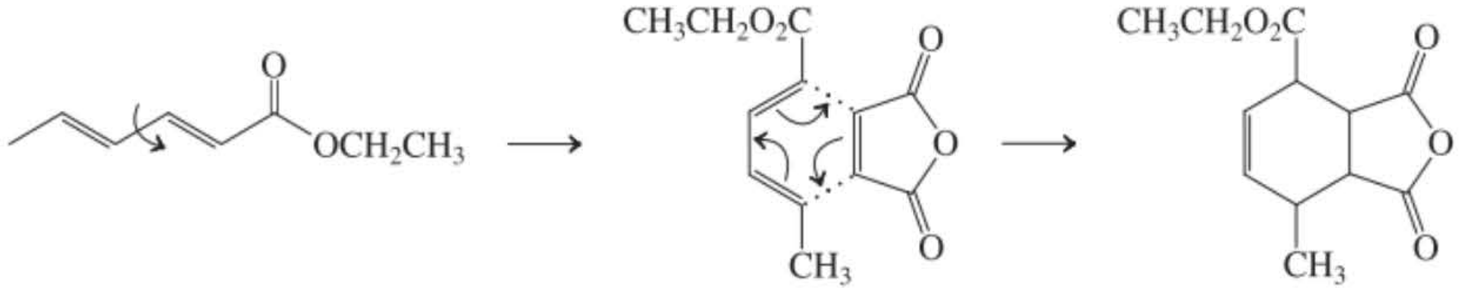


***trans*, *trans*-Hexa-2,4-diénoate d'éthyle (Sorbate d'éthyle)**

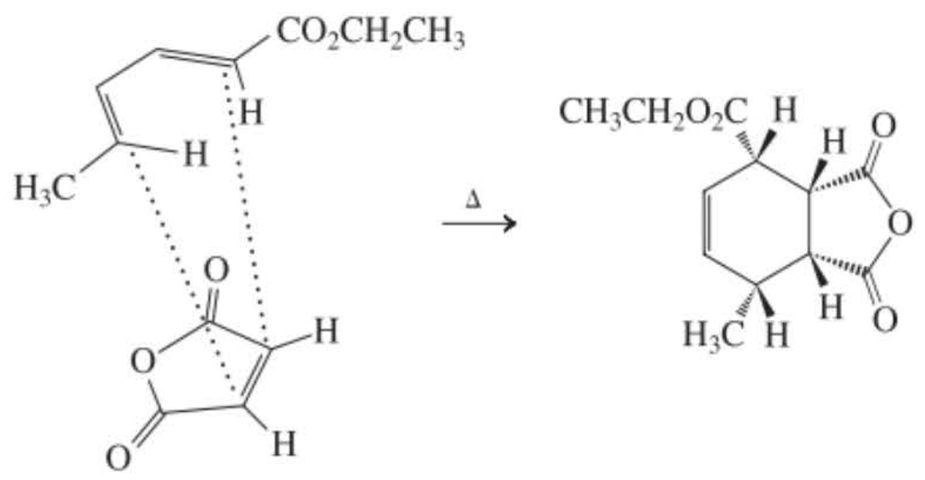
b. Les esters de l'acide sorbique se prêtent à des réactions de Diels-Alder. Prédire quel sera le produit majoritaire qui émergera si on chauffe du sorbate d'éthyle avec de l'anhydride but-2-ènedioïque (anhydride maléique, voir la structure dans la tableau 14.1). Prendre soigneusement en considération tous les aspects stéréochimiques de la réaction.

SOLUTION

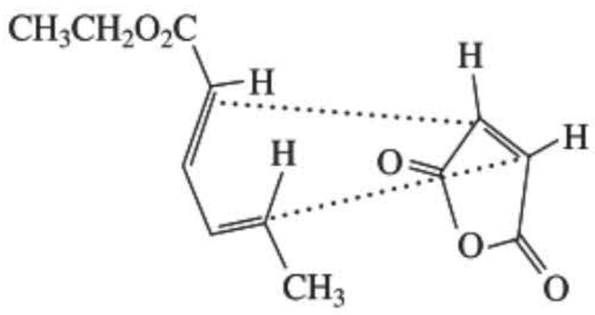
La réaction de Diels-Alder est une cycloaddition entre un diène, dans le cas présent le sorbate d'éthyle, et un diénophile, habituellement un alcène pauvre en électrons (paragraphe 14.8). Il nous faut tout d'abord examiner les deux partenaires impliqués afin de repérer les nouvelles connexions liantes qui apparaîtront au cours de la réaction. Pour ce faire, nous devons réaliser un pivotement au niveau de la liaison simple unissant les carbones 3 et 4 du sorbate d'éthyle afin de positionner les doubles liaisons de cette molécule dans la conformation adéquate. Ceci doit être fait avec prudence, pour éviter de modifier par erreur la stéréochimie des doubles liaisons : elles sont toutes les deux en trans au départ et doivent rester ainsi après que la rotation ait été achevée. Ensuite, on connecte les extrémités du système diénique aux atomes de carbone de la fonction alcène du diénophile (lignes pointillées ci-dessous), ce qui permet de visualiser les liaisons formées dans le produit, sans toutefois que la stéréochimie ne soit précisée :



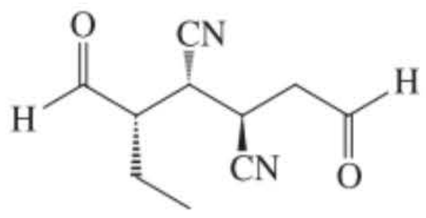
Pour compléter la réponse, nous devons en définitive prendre en considération deux détails de la réaction de Diels-Alder : (1) les relations stéréochimiques existant au niveau des partenaires respectifs sont maintenues tout au cours de la réaction et (2) les substituants insaturés de la double liaison du diénophile préfèrent se placer d'eux-mêmes en dessous du système diénique (en position endo) lors de la cycloaddition. Si on réalise des illustrations analogues à celles qui ont été adoptées dans le texte, le processus peut se visualiser comme suit :



Un examen attentif est nécessaire pour comprendre comment l'arrangement spatial des groupes dans l'ébauche de l'état de transition se traduit finalement en les diverses positions dans le produit. Lorsque vous en serez à cet aspect du problème, regardez bien en particulier chaque carbone qui participe à la formation des deux nouvelles liaisons simples [lignes en pointillé dans l'état de transititon (côté gauche de la réaction)]. Examinez les positions des substituants sur ces carbones par rapport aux deux nouvelles liaisons. Une vue qui pourrait s'avérer intéressante à ce propos est celle qui résulte du basculement de l'entièreté du schéma réactionnel d'un angle de 90° (voir dans la marge). Il est ainsi assez évident, grâce à cette perspective, que les quatre atomes d'hydrogène finiront par être tous en cis l'un par rapport à l'autre dans le cycle de cyclohexène nouvellement formé. Essayez de résoudre les problèmes 56 et 68 pour vous familiariser avec ces mécanismes.



14.31. En raison de sa remarquable stéréosélectivité, la réaction de Diels-Alder intervient souvent comme étape clef lors de la synthèse de blocs de construction *acycliques* contenant plusieurs stéréocentres bien définis. La stratégie consiste à convertir rétrosynthétiquement la molécule ciblée en un dérivé du cyclohexane qui soit accessible par addition [4 + 2]. Proposer une méthode de synthèse du composé (racémique) A à partir de réactifs contenant au maximum quatre carbones.

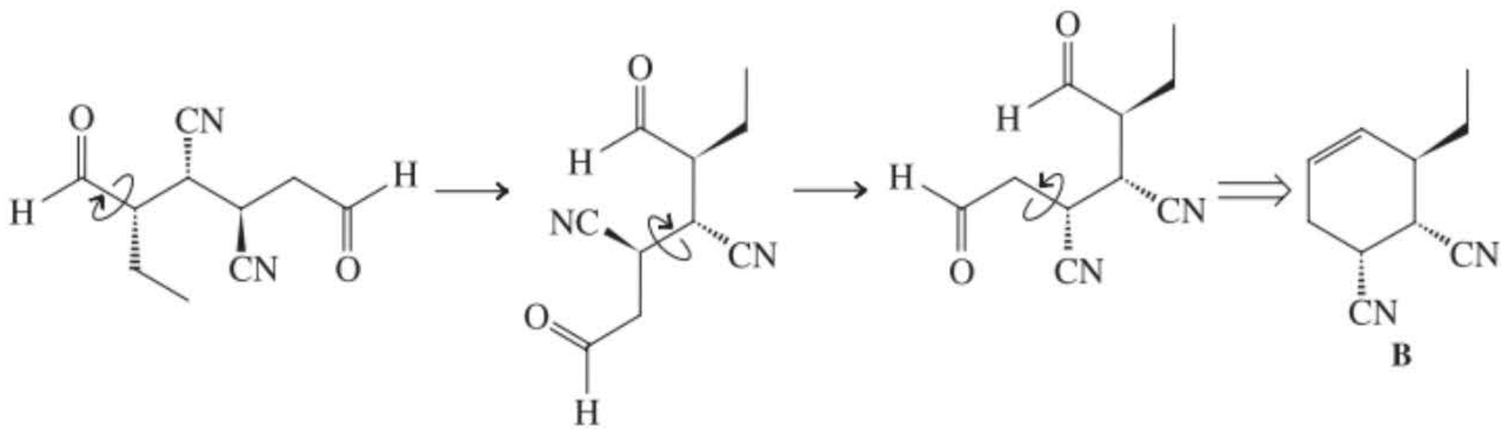


A

SOLUTION

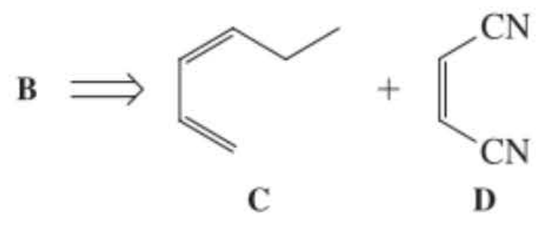
À première vue, ce problème semble impossible. L'astuce est de se focaliser, non pas sur une solution immédiate, mais bien sur les résultats de l'analyse rétrosynthétique. Bref, la première chose est de rechercher un précurseur de A qui serait un cyclohexène adéquatement substitué. On se souciera par après de la manière de le synthétiser (selon une réaction de Diels-Alder).

On constate que A est un hexane substitué qui contient des fonctions aldéhyde à chacune de ses extrémités. Y a-t-il une étape rétrosynthétique qui pourrait relier ces deux carbones fonctionnalisés de manière à créer un cycle à six pièces ? La réponse se trouve dans le paragraphe 12.12 : l'ozonolyse (à l'envers), une séquence de réactions qui permet de connecter les deux carbones carbonyliques selon une double liaison C–C. Pour dessiner le cyclohexène B qui en résulte avec la bonne stéréochimie, il est utile de commencer par redessiner A en forme pince, en exécutant diverses rotations autour des liaisons indiquées, avant d'ôter les deux oxygènes et de créer un cycle.

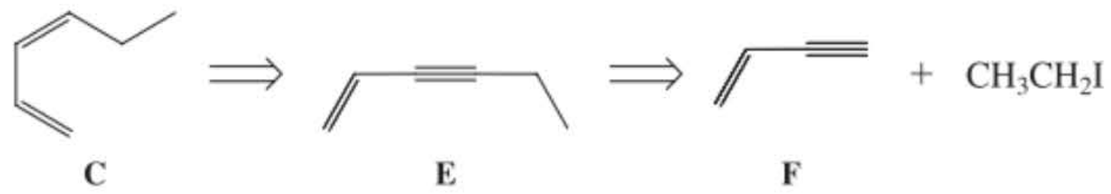


Ce cyclohexène, comme n'importe quel autre, peut être démonté par une réaction rétro-Diels-Alder (paragraphe 14.8), ce qui fournit les deux composants C et D de la réaction dans le sens direct et ce, avec la stéréochimie voulue.

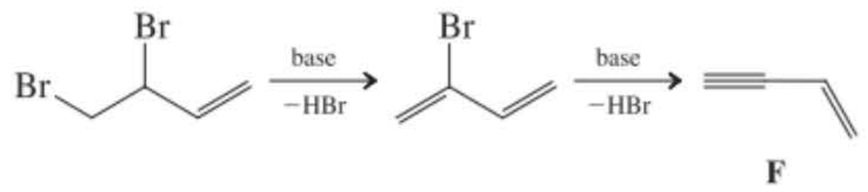
Le diénophile D est tout à fait disponible dans le commerce (tableau 14.1). Quant au *cis*-hexa-1,3-diène, C, il faudra le synthétiser et ceci peut se faire de diverses façons. La caractéristique déterminante de sa construction est toutefois la stéréochimie au niveau de la double liaison.



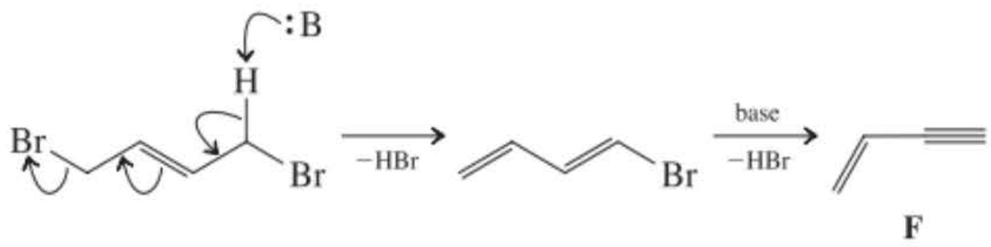
Comment faire pour synthétiser des alcènes cis ? La réponse se trouve dans le paragraphe 13.6 : l'hydrogénation des alcynes avec le catalyseur de Lindlar. Dès lors, l'ènyne E devrait être un bon précurseur de C et lui-même peut être déconnecté en F et en iodoéthane (paragraphe 13.5).



Le but-1-èn-3-yne (« vinylacétylène »), F, est obtenu industriellement en dimérisant l'éthyne sous catalyse par CuCl. Comment vous y prendriez-vous pour l'obtenir ? Nous avons appris que les alcènes peuvent être transformés en alcynes par halogénation - double déshydrohalogénation (paragraphe 13.4). Cette approche laisse entrevoir que le buta-1,3-diène pourrait être un substrat de départ. Mais nous savons que l'halogénation du buta-1,3-diène, comme la bromation, n'est pas aussi nette que celle des monoalcènes : on assiste à des additions-1,2 et -1,4 (paragraphe 14.6). Ceci constitue-t-il un problème ? *La réponse est* : non. Le 1,2-dihalogénobutène subira des éliminations selon les modalités habituelles, d'abord pour générer du 2-bromobutadiène (via la déprotonation en position allylique parce qu'elle est plus acide), puis pour produire F :



Le 1,4-dihalogénobutène donnera également lieu à des éliminations, mais d'une manière qui fait intervenir les possibilités de conjugaison de la double liaison, ce qui crée du 1-bromobuta-1,3-diène en guise d'intermédiaire, puis le produit attendu :



En se basant sur cette analyse, écrivez à présent le schéma général aboutissant à la synthèse de A, en partant du buta-1,3-diène, de bromoéthane et de D en guise de sources de carbones.

Nouvelles réactions

1. Halogénations allyliques par radicaux libres (paragraphe 14.2)

$$RCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{NBS,\ CCl_4,\ h\nu} RCH(Br)CH{=}CH_2 + RCH{=}CHCH_2Br$$

***DH°* de la liaison C–H ~ 364 kJ mol $^{-1}$**

2. Réactivité S_N2 des halogénures allyliques (paragraphe 14.3)

$$CH_2{=}CHCH_2X + Nu{:}^- \xrightarrow{\text{Propanone}} CH_2{=}CHCH_2Nu + X^-$$

Plus rapide qu'avec les halogénures primaires ordinaires

3. Réactifs de Grignard allyliques (paragraphe 14.4)

$$CH_2{=}CHCH_2Br \xrightarrow{Mg,\ (CH_3CH_2)_2O} CH_2{=}CHCH_2MgBr$$

Peuvent être mis à profit dans les additions aux composés carbonylés

4. Réactifs allyllithiens (paragraphe 14.4)

$$RCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CH_2Li,\ TMEDA} R\ddot{\ddot{C}}HCH{=}CH_2\ Li^+$$

pK_a de la liaison C–H allylique ≈ 40

5. Hydrogénations des diènes conjugués (paragraphe 14.5)

$$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_2,\ Pd\text{–}C,\ CH_3CH_2OH} CH_3CH_2CH_2CH_3 \qquad \Delta H° = -238{,}9\ \text{kJ mol}^{-1}$$

à comparer à

$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_2,\ Pd\text{–}C,\ CH_3CH_2OH} CH_3(CH_2)_3CH_3 \qquad \Delta H° = -254{,}4\ \text{kJ mol}^{-1}$$

6. Réactions électrophiles des 1,3-diènes : additions -1,2 et -1,4 (paragraphe 14.6)

$$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{HX} CH_2{=}CH\underset{\displaystyle X}{CH}CH_3 + XCH_2CH{=}CHCH_3$$

$$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{X_2} CH_2{=}CH\underset{\displaystyle X}{CH}CH_2X + XCH_2CH{=}CHCH_2X$$

7. Contrôle thermodynamique comparé au contrôle cinétique lors des réactions S_N1 des dérivés allyliques (paragraphe 14.6)

$$CH_3CH{=}CHCH_2X \xleftarrow{\text{Lent}} CH_3CH{=}\overset{+}{C}HCH_2 + X^- \xrightleftharpoons{\text{Rapide}} CH_3\underset{\displaystyle X}{CH}CH{=}CH_2$$

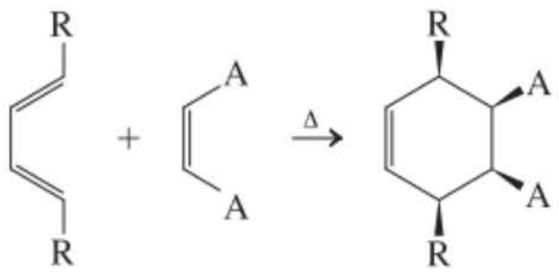
Produit plus stable

La stabilité d'un cation allylique primaire est comparable à celle d'un cation secondaire ordinaire

Produit moins stable

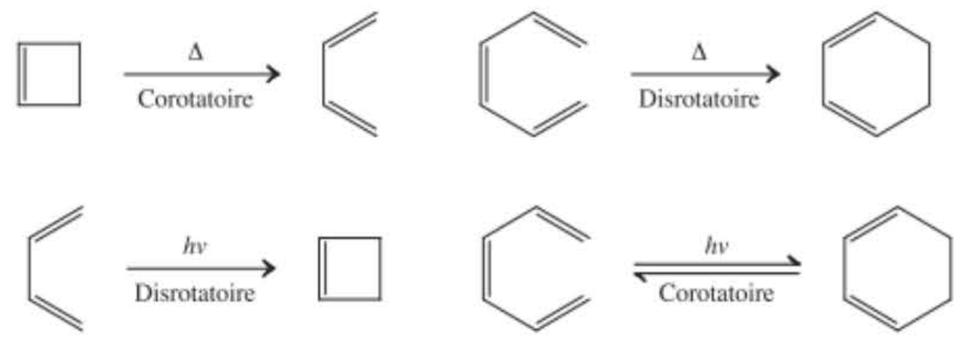
(Formation réversible à température plus élevée)

8. Réactions de Diels-Alder (concertées et stéréospécifiques, règle endo) (paragraphe 14.8)



A = accepteur d'électrons
Exige que le diène soit *s*-cis; se réalise au mieux avec les diénophiles qui sont pauvres en électrons

9. Réactions électrocycliques (paragraphe 14.9)



10. Polymérisation des 1,3-diènes (paragraphe 14.10)

Polymérisation-1,2

$$2n\ CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{Amorceur}} -(CH(CH{=}CH_2){-}CH_2{-}CH(CH{=}CH_2){-}CH_2)_n-$$

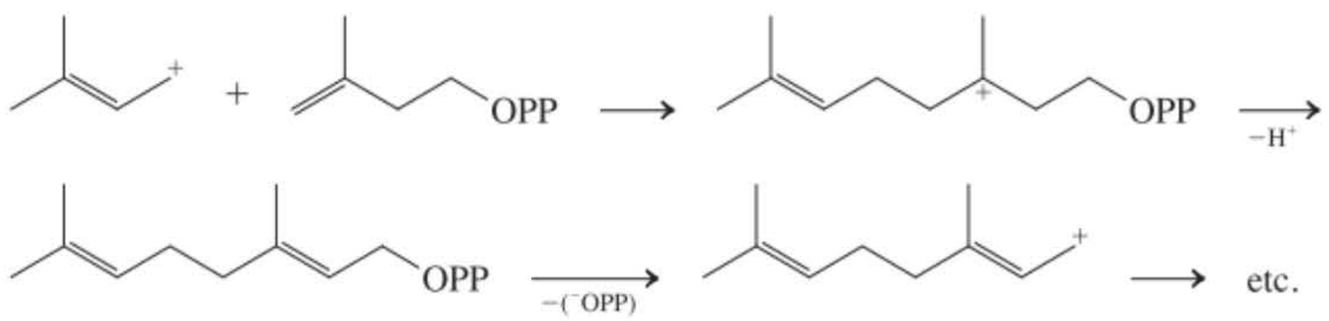
Polymérisation-1,4

$$n\ CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{Amorceur}} \underset{\text{Cis ou trans}}{-(CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2)_n-}$$

11. Le pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle comme élément de construction biochimique (paragraphe 14.10)

$$\underset{\substack{\textbf{Pyrophosphate de}\\ \textbf{3-méthylbut-3-ényle}}}{CH_2{=}C(CH_3){-}CH_2CH_2OPP} \xrightleftharpoons{\text{Enzyme}} \underset{\textbf{Cation allylique}}{(CH_3)_2C{=}CHCH_2OPP} \longrightarrow (CH_3)_2C{=}CHCH_2^+ + \underset{\textbf{pyrophosphate}}{{}^-OPP}$$

Formation de liaisons C–C



Concepts importants

1. Le système prop-2-ényle (**allyle**) est stabilisé par **résonance**. Sa description en termes d'orbitales moléculaires révèle la présence de trois niveaux moléculaires π: un liant, un non liant et un antiliant. Sa structure est symétrique, toute charge ou tout électron impair étant identiquement réparti(e) au niveau des deux carbones terminaux.

2. La chimie du cation prop-2-ényle (allyle) est régie tant par le **contrôle thermodynamique** que par le **contrôle cinétique**. L'attaque nucléophile peut se réaliser plus rapidement au niveau d'un carbone interne qui est relativement plus positivé, aboutissant au produit moins stable du point de vue thermodynamique. Ce produit cinétique peut se réarranger en son isomère thermodynamique par dissociation suivie d'une attaque définitive sous contrôle thermodynamique.

3. La stabilité particulière des radicaux allyliques permet de réaliser des **halogénations radicalaires** sur des alcènes, en position allylique.

4. La réaction $\mathbf{S_N2}$ des halogénures allyliques est accélérée par le recouvrement des orbitales au sein de l'état de transition.

5. La stabilité particulière des anions allyliques permet de réaliser la **déprotonation allylique** à l'aide d'une base forte telle que le butyllithium-TMEDA.

6. Les 1,3-diènes traduisent les effets de la **conjugaison** par leur stabilité relative (comparée aux systèmes non conjugués) et par une liaison interne relativement courte (1,47 Å).

7. L'attaque électrophile des 1,3-diènes aboutit à la formation préférentielle de cations allyliques.

8. Les **systèmes conjugués étendus** sont réactionnels parce qu'ils présentent divers sites où l'attaque est possible et que les intermédiaires qui en résultent sont stabilisés par résonance.

9. Le benzène possède une stabilité particulière en raison de la **délocalisation cyclique**.

10. La **réaction de Diels-Alder** consiste en une **cycloaddition** concertée et stéréospécifique entre un diène *s*-cis et un diénophile ; elle fournit des dérivés du cyclohexène. Elle obéit à la **règle endo**.

11. Les diènes et triènes conjugués s'interconvertissent avec leurs isomères cycliques correspondants à la suite de **réactions électrocycliques** concertées et stéréospécifiques.

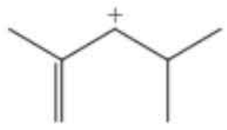
12. La **polymérisation** des 1,3-diènes se réalise grâce à des additions-1,2 ou -1,4, ce qui fournit des polymères qui, de plus, peuvent se lier de manière **réticulée**. Les caoutchoucs synthétiques sont synthétisés de la sorte. Le caoutchouc naturel est biosynthétisé via la formation électrophile de liaisons carbone–carbone impliquant des cations à cinq carbones dérivant du pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle.

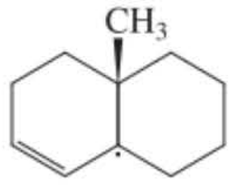
13. La **spectroscopie ultraviolette et visible** fournit un moyen permettant d'évaluer l'étendue de la conjugaison au sein d'une molécule. Les **spectres électroniques** présentent généralement de larges pics, décrits par leur λ_{max} (en nm) et dont l'intensité relative est caractérisée par **l'absorptivité** (coefficient d'extinction) **molaire** ε.

Problèmes

32. Écrire toutes les formes de résonance de même qu'une représentation appropriée de l'hybride de résonance pour chacune des espèces suivantes.

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

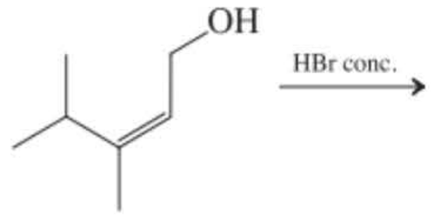
(e) 

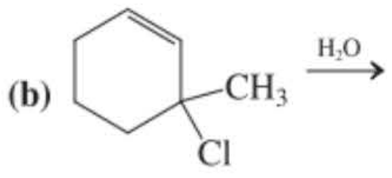
33. Pour chaque espèce du problème 32, indiquer la forme de résonance qui est la plus contributive dans l'hybride de résonance. Justifier vos choix.

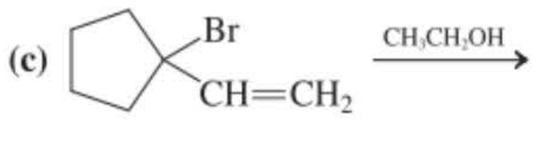
34. Illustrer à l'aide de structures appropriées (comprenant toutes les formes de résonance pertinentes) l'espèce initiale se formant à la suite **(a)** de la rupture de la liaison C–H la plus faible du but-1-ène ; **(b)** du traitement du 4-méthylcyclohexène par une base puissante (par exemple, butyllithium–TMEDA) ; **(c)** du chauffage d'une solution de 3-chloro-1-méthylcyclopentène dans de l'éthanol aqueux.

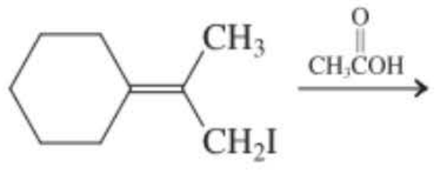
35. Classer les radicaux primaires, secondaires, tertiaires et allyliques selon un ordre décroissant de stabilité. Faire de même dans le cas des carbocations correspondants. Ces résultats indiquent-ils quelque chose à propos de la capacité relative, présentée par l'hyperconjugaison et la résonance, de stabiliser les centres radicalaires et cationiques ?

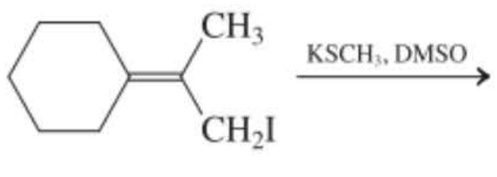
36. Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) résultant de chacune des réactions suivantes.

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

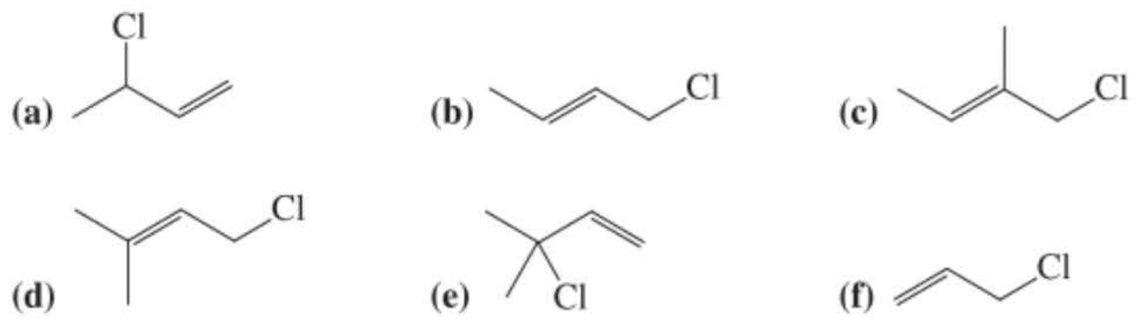
(e) 

(f) 

37. Écrire des mécanismes détaillés pour les réactions suivantes du problème 36 : parties **a, c, e** et **f**.

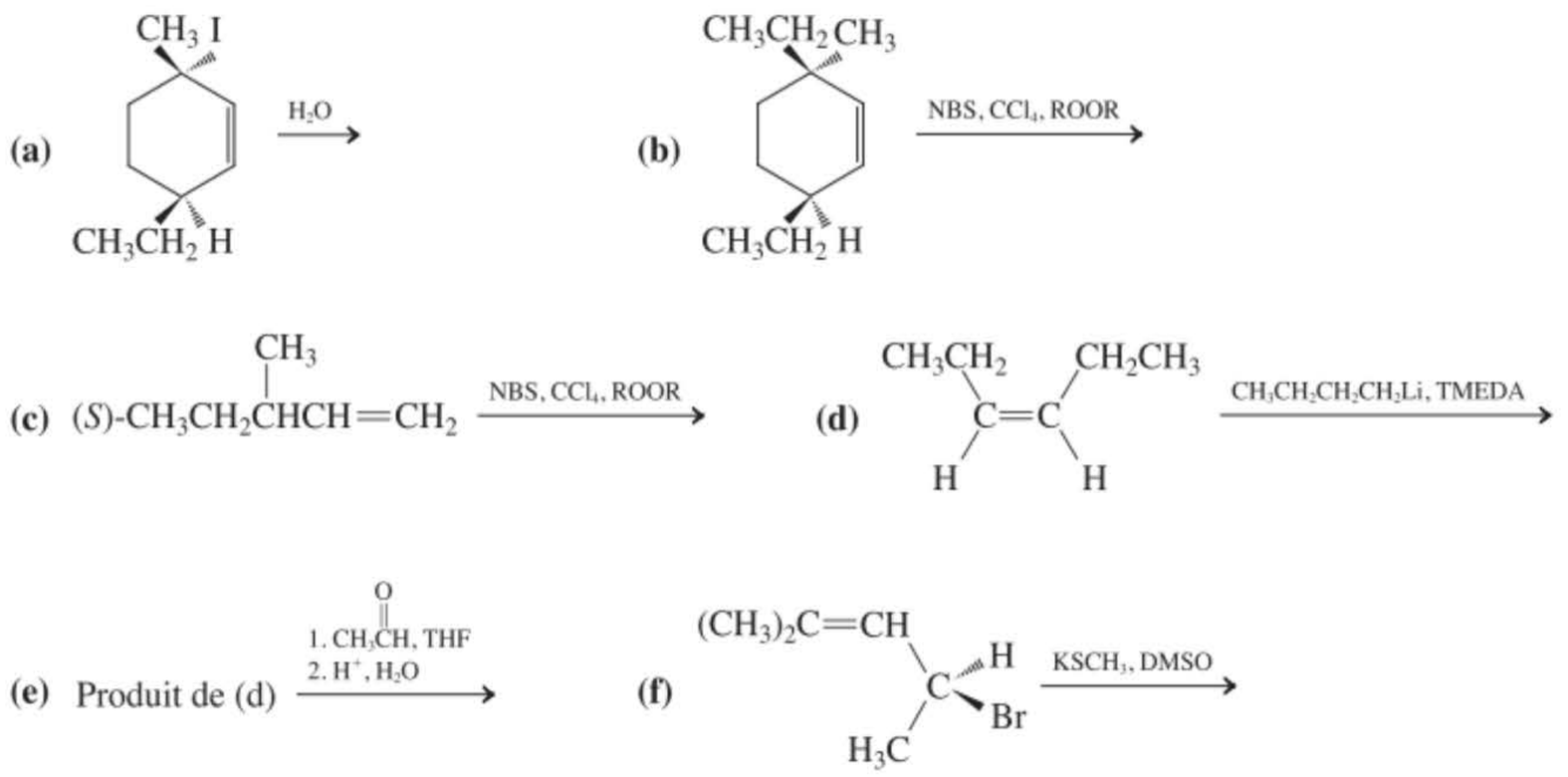
38. Classer les chlorures primaires, secondaires, tertiaires et allyliques (primaires) dans l'ordre décroissant approximatif de leur réactivité vis-à-vis **(a)** d'une S_N1 et **(b)** d'une S_N2.

39. Classer les six molécules suivantes dans l'ordre décroissant approximatif de leur réactivité vis-à-vis d'une S_N1 et d'une S_N2.



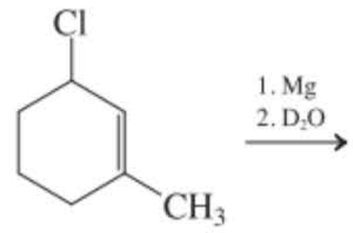
40. D'après vous, comment pourrait-on comparer les réactivités en S_N2 de simples chloroalcanes saturés primaires, secondaires et tertiaires à celles des composés du problème 39 ? Envisager la même comparaison en ce qui concerne les réactivités en S_N1.

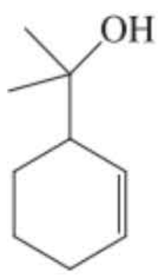
41. Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) résultant de chacune des réactions suivantes.



42. Écrire un mécanisme détaillé, étape par étape, pour montrer comment chacun des produits provient de la réaction en (**a**) du problème 41.

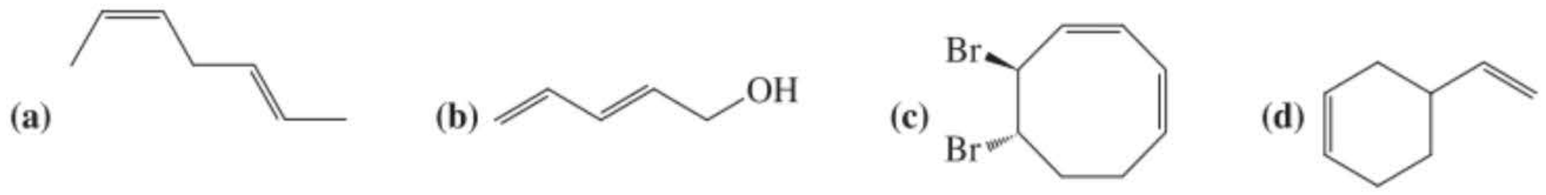
43. La séquence réactionnelle suivante donne naissance à deux produits isomères. Quels sont-ils ? Expliquer le mécanisme de leur formation.



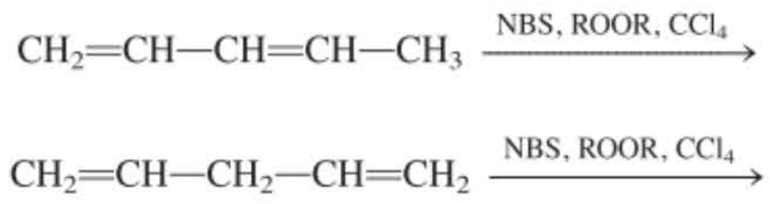


44. En partant de cyclohexène, proposer une voie de synthèse plausible du dérivé cyclohexénique présenté dans la marge.

45. Donner le nom systématique de chacune des molécules suivantes.



46. Comparer les réactions de bromation allylique du penta-1,3-diène et du penta-1,4-diène. Laquelle sera la plus rapide ? Laquelle est la plus favorable du point de vue énergétique ? Les mélanges de produits obtenus sont-ils comparables ?



47. Nous avons appris dans le paragraphe 14.6 que les additions électrophiles aux dienes conjugués fournissaient, à de basses températures, des proportions de produits sous contrôle cinétique. Qui plus est, ces proportions cinétiques peuvent se transformer en des proportions de produits sous contrôle thermodynamique lorsque le système est soumis à des températures plus élevées. Pensez-vous que si on refroidit ce mélange thermodynamique de produits à la basse température d'origine, il se retransformera pour aboutir à nouveau aux proportions propres au contrôle cinétique ? Pourquoi ou pourquoi pas ?

48. Comparer l'addition de H^+ au penta-1,3-diène et au penta-1,4-diène (cf. problème 46). Écrire les structures des produits. Esquisser un profil réactionnel qualitatif présentant sur le même graphe les deux dienes et les deux produits résultant de l'addition du proton. Quel diène capte le plus rapidement le proton ? Lequel fournit le produit le plus stable ?

49. À quels produits doit-on s'attendre lors de l'addition électrophile de chacun des réactifs suivants au cyclohepta-1,3-diène ? **(a)** HI ; **(b)** Br_2 dans H_2O ; **(c)** IN_3 ; **(d)** H_2SO_4 dans CH_3CH_2OH. (**Indication :** pour b et c, voir exercice 14.13, et notamment les dessins A à C).

50. Écrire les produits qui résulteront de la réaction du *trans*-penta-1,3-diène avec chacun des réactifs du problème 49.

51. Écrire les produits qui résulteront de la réaction du 2-méthylpenta-1,3-diène avec chacun des réactifs du problème 49.

52. Écrire un mécanisme détaillé, étape par étape, pour montrer comment chacun des produits provient des réactions du problème 51, ci-dessus.

53. Écrire les produits qui résulteront de la réaction de l'iodure de deutérium (DI) avec **(a)** le cyclohepta-1,3-diène, **(b)** le *trans*-penta-1,3-diène et **(c)** le 2-méthylpenta-1,3-diène. De quelle manière le résultat observable de la réaction de DI diffère-t-il de celui afférent à la réaction de HI avec ces mêmes substrats [à comparer avec les problèmes 49(a), 50(a) et 51(a)] ?

54. Classer les carbocations suivants dans l'ordre décroissant de leur stabilité. Représenter toutes les formes de résonance possibles pour chacun d'eux.

(a) $CH_2{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2$ **(b)** $CH_2{=}\overset{+}{C}H$ **(c)** $CH_3\overset{+}{C}H_2$

(d) $CH_3{-}CH{=}CH{-}CH{-}CH_3$ **(e)** $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2$

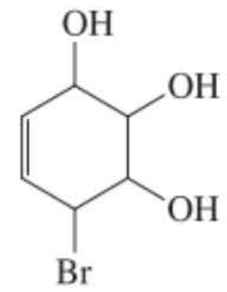
55. Esquisser les orbitales moléculaires du système pentadiényle dans l'ordre croissant d'énergie (cf. figures 14.2 et 14.7). Indiquer le nombre d'électrons présents et dans quelles orbitales, dans le cas **(a)** du radical, **(b)** du cation et **(c)** de l'anion (cf. figures 14.3 et 14.7). Écrire toutes les formes de résonance plausibles pour chacune de ces trois espèces.

56. Les dienes peuvent être synthétisés grâce à des réactions d'élimination au niveau de substrats allyliques substitués. Par exemple,

$$H_3C{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CH{-}CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4\ (\text{catalyseur}),\ \Delta} H_2C{=}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2 \xleftarrow{\text{LDA, THF}} H_3C{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CH{-}CH_2Cl$$

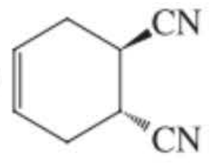
Proposer des mécanismes détaillés pour chacune de ces deux synthèses du 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène).

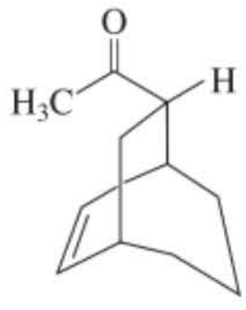
57. Écrire les structures de tous les produits pouvant apparaître lors de la déshydratation – par catalyse acide – de la vitamine A (paragraphe 14.7).

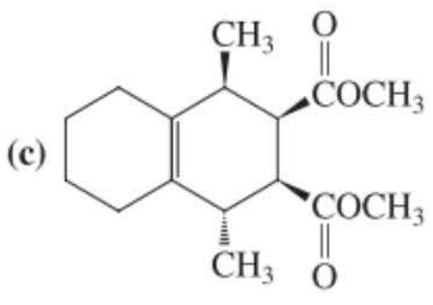


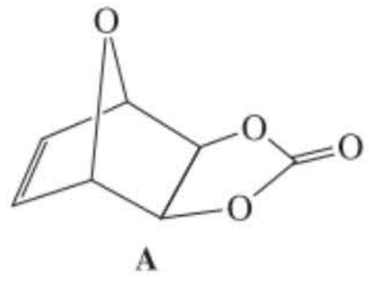
Bromoconduritol

58. Proposer une synthèse de chacune des molécules suivantes via des réactions de Diels-Alder.

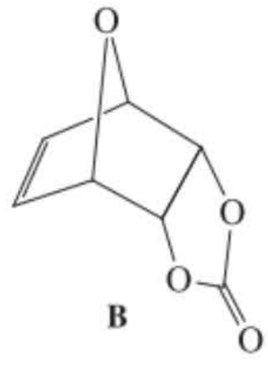
(a)


(b)


(c)




A



B

59. Les halogénoconduritols sont les membres d'une classe de composés appelés *inhibiteurs de la glycosidase*. Ces substances présentent toute une série d'activités biologiques dignes d'intérêt : antidiabétiques, antifongiques, tout en agissant contre le virus VIH et les métastases cancéreuses. On se sert souvent, pour étudier ces propriétés, de mélanges stéréo-isomères de bromoconduritol (voir dans la marge). Une synthèse récente de ces composés fait intervenir les éthers bicycliques A et B. **(a)** Identifier les réactifs à mettre en œuvre pour préparer, en une étape, ces éthers via une réaction de Diels-Alder. **(b)** Laquelle, parmi ces molécules, est le diène et laquelle est le diénophile ? **(c)** Ladite réaction de Diels-Alder fournit un mélange 80 : 20 de B et de A. Expliquer.

60. Donner le(s) produit(s) de chacune des réactions suivantes.

(a) 3-Chloroprop-1-ène (chlorure d'allyle) + $NaOCH_3$

(b) *cis*-But-2-ène + NBS, peroxyde (ROOR)

(c) 3-Bromocyclopent-1-ène + LDA

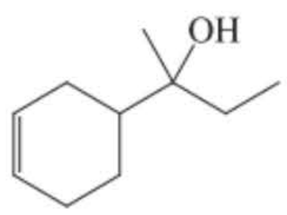
(d) *trans*,*trans*-Hexa-2,4-diène + HCl

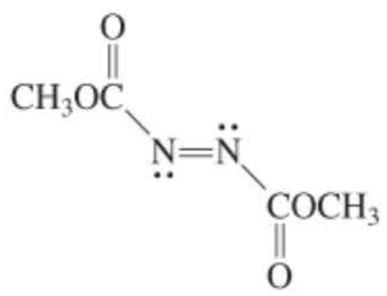
(e) *trans*,*trans*-Hexa-2,4-diène + Br_2, H_2O

(f) Cyclohexa-1,3-diène + propénoate de méthyle (acrylate de méthyle)

(g) 1,2-Diméthylènecyclohexane + propénoate de méthyle (acrylate de méthyle)

61. DÉFI Proposer une synthèse efficace du cyclohexénol qui est présenté dans la marge, en partant exclusivement de substrats acycliques et en se fondant sur une stratégie sensée, basée sur l'analyse rétrosynthétique. (**Indication** : une réaction de Diels-Alder peut s'avérer utile, mais il faut s'assurer de ne pas oublier les caractéristiques structurales propres aux diènes et aux diénophiles qui permettent aux réactions de Diels-Alder de se dérouler correctement [paragraphe 14.8].)

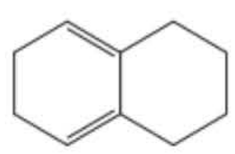




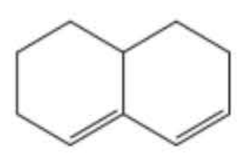
Azodicarboxylate de diméthyle

62. L'azodicarboxylate de diméthyle (voir dans la marge) intervient dans les réactions de Diels-Alder en tant que diénophile. Écrire la structure du produit qui résultera de la cycloaddition de cette molécule avec chacun des dièns suivants. **(a)** Buta-1,3-diène ; **(b)** *trans*,*trans*-hexa-2,4-diène ; **(c)** 5,5-diméthoxycyclopentadiène ; **(d)** 1,2-diméthylènecyclohexane. Ignorer la stéréochimie au niveau des azotes dans les produits (les amines subissent des inversions rapides comme on le verra dans le paragraphe 21.2).

63. Le diène bicyclique A réagit promptement avec les alcènes appropriés selon la réaction de Diels-Alder, alors que le diène B est totalement inactif. Expliquer.

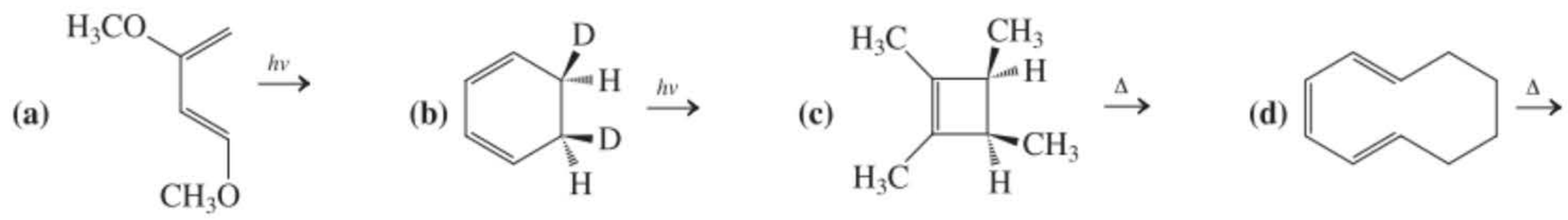


A

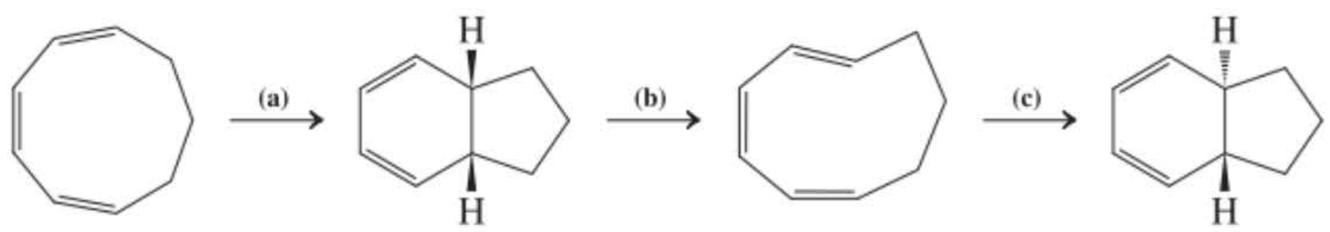


B

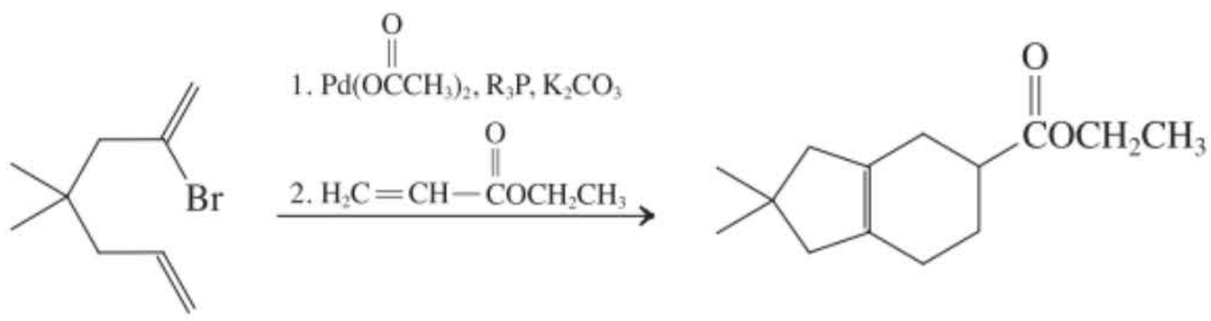
64. Écrire la structure du produit auquel on doit s'attendre lors de chacune des réactions suivantes.



65. Lesquelles, parmi les réactions suivantes, auront-elles lieu sous l'action de la chaleur ? de la lumière ?

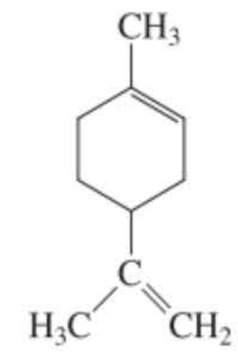


66. Expliquer la séquence réactionnelle suivante. (**Indication** : se souvenir de la réaction de Heck, paragraphe 13.9.)



67. Écrire les structures abrégées de chacun des polymères suivants. **(a)** (*E*)-1,4-Poly(2-méthylbuta-1,3-diène) [(*E*)-1,4-polyisoprène] ; **(b)** 1,2-poly(2-méthylbuta-1,3-diène (1,2-polyisoprène)) ; **(c)** 3,4-poly(2-méthylbuta-1,3-diène (3,4-polyisoprène) ; **(d)** copolymère du buta-1,3-diène et de l'éthé-

nylbenzène (styrène, $C_6H_5CH{=}CH_2$; SBR, un constituant des pneus des automobiles ; **(e)** copolymère du buta-1,3-diène et du propènenitrile (acrylonitrile, $CH_2{=}CHCN$; Latex) ; **(f)** copolymère du 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène) et du 2-méthylpropène (caoutchouc butylique, pour chambr es à air).



Limonène

68. La structure du limonène (un terpène) est présentée dans la marge (voir aussi l'exercice 5.29). Identifier les deux entités 2-méthylbuta-1,3-diène (isoprène) dans le limonène. **(a)** Le traitement de l'isoprène par des catalyseurs acides aboutit à divers produits oligomères, dont l'un est le limonène. Imaginer un mécanisme détaillé expliquant la conversion, par catalyse acide, de deux molécules d'isoprène en limonène. Veiller, lors de chaque étape, à faire intervenir des intermédiaires judicieux. **(b)** Deux molécules d'isoprène peuvent également être transformées en limonène par un mécanisme tout à fait différent dans lequel absolument aucun catalyseur n'est nécessaire. Décrire ce mécanisme. Quel est le nom de cette réaction ?

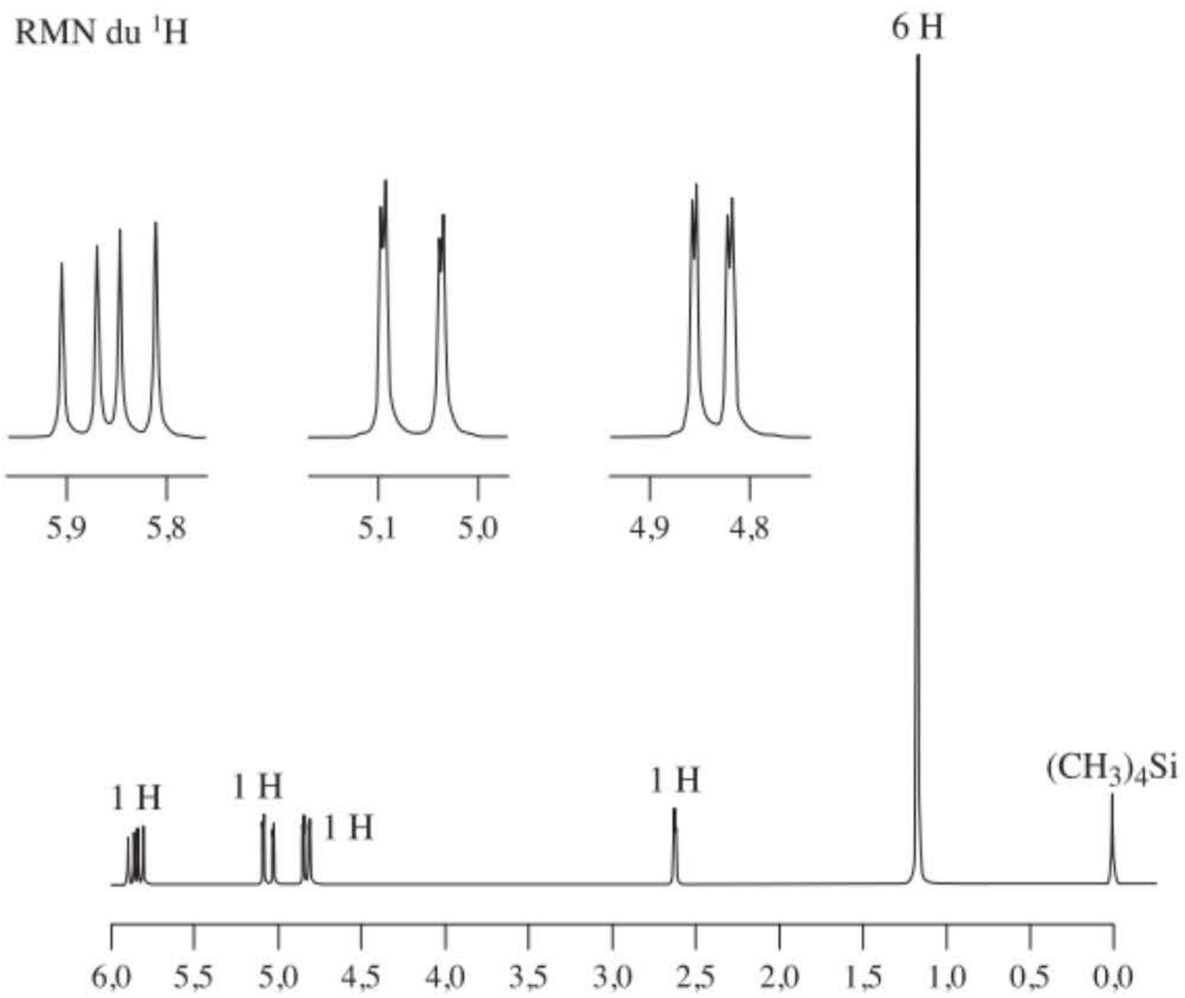
69. DÉFI Le carbocation dérivant du pyrophosphate de géranyle (paragraphe 14.10), non seulement se transforme biochimiquement en camphre, mais est également le précurseur biosynthétique du limonène (problème 68) de même que de l'α-pinène (chapitre 4, problème 46). Écrire des mécanismes justifiant la formation de ces deux derniers terpènes à partir de ce carbocation.

70. Quelle est, pour chacune des espèces suivantes, la transition électronique dont la longueur d'onde est la plus grande ? Désigner celles-ci en termes d'orbitales moléculaires telles que $n{\rightarrow}\pi^*$, $\pi_1{\rightarrow}\pi_2$, lors de vos réponses. (**Indication** : ébaucher, dans chaque cas, un diagramme énergétique des orbitales moléculaires tel que celui qui est présenté dans la figure 14.16.) **(a)** Cation prop-2-ényle (allyle) ; **(b)** radical prop-2-ényle (allyle) ; **(c)** formaldéhyde, $H_2C{=}O$; **(d)** N_2 ; **(e)** anion pentadiényle (problème 55) ; **(f)** hexa-1,3,5-triène.

71. L'éthanol, le méthanol, de même que le cyclohexane sont des solvants couramment employés en spectroscopie UV parce que ceux-ci n'absorbent pas les radiations dont la longueur d'onde est supérieure à 200 nm. Pourquoi en est-il ainsi ?

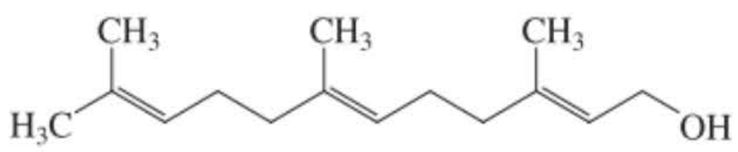
72. Le spectre ultraviolet d'une solution 2×10^{-4} M de pent-3-én-2-one laisse entrevoir une absorption $\pi{\rightarrow}\pi^*$ à 224 nm avec $A = 1{,}95$, ainsi qu'une bande $n{\rightarrow}\pi^*$ à 314 nm avec $A = 0{,}008$. Calculer les absorptivités (coefficients d'extinction) molaires de ces bandes.

73. Dans un procédé de synthèse retrouvé dans une publication, la propanone (acétone) est traitée par du bromure d'éthényl (vinyl) magnésium, puis le mélange réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse d'un acide fort. Le produit obtenu donne lieu au spectre de RMN présenté ci-dessous. Quelle en est sa structure ? Si le mélange réactionnel est (à tort) laissé trop longtemps en contact avec la solution aqueuse acide, on obtient en plus un autre composé. Son spectre de RMN du ^1H montre des pics à $\delta = 1{,}70$ (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 2,25 (large s, 1 H), 4,10 (d, $J = 8$ Hz, 2 H) et 5,45 (t, $J = 8$ Hz, 1 H) ppm. Quelle est la structure du nouveau composé ? Comment s'y est-il formé ?

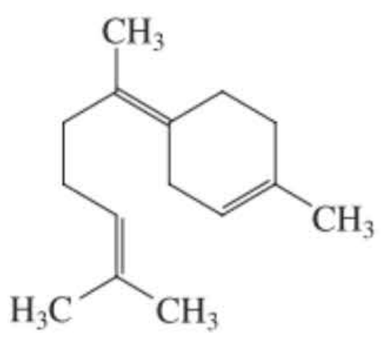


Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

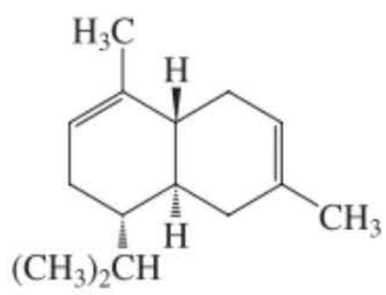
74. DÉFI Le farnésol est une molécule qui rend délicate la senteur des fleurs (des lilas, par exemple). À la suite d'un traitement par H_2SO_4 concentré à chaud, le farnésol est d'abord transformé en bisabolène et, finalement, en cadinène, un constituant des huiles essentielles des genévriers et des cèdres. Proposer des mécanismes détaillés expliquant ces transformations.



Farnésol

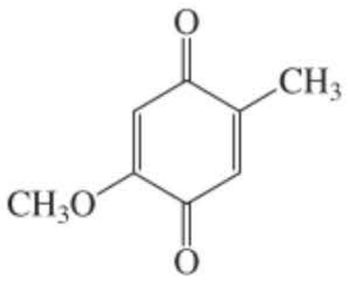


Bisabolène



Cadinène

75. Le rapport existant entre les additions-1,2 et-1,4 du Br_2 au buta-1,3-diène (paragraphe 14.6) dépend de la température. Identifier le produit cinétique ainsi que le produit thermodynamique et expliquer votre choix.

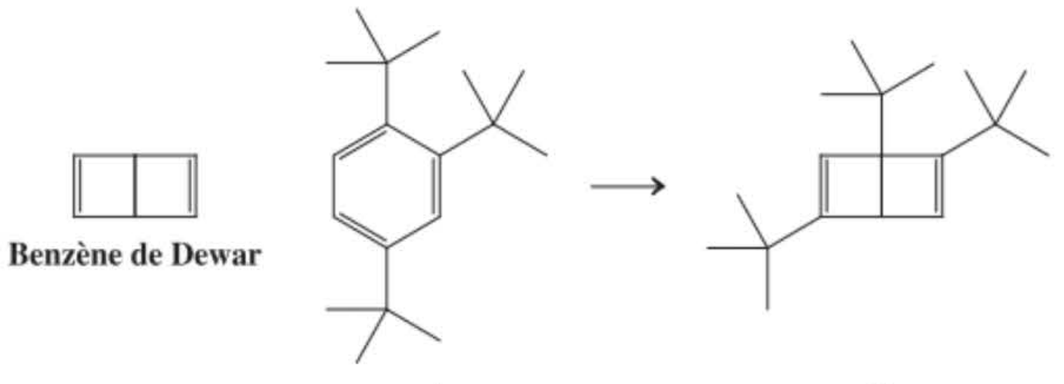


76. La cycloaddition Diels-Alder du buta-1,3-diène avec le diénophile cyclique présenté dans la marge ne se réalise qu'au niveau d'une des deux doubles liaisons carbone–carbone de cette dernière molécule et fournit un produit unique. Donner la structure de ce produit et justifier votre réponse. Faire attention à la stéréochimie.

Cette transformation a été l'étape initiale de la synthèse totale du cholestérol (paragraphe 4.7), menée à bien par R.B. Woodward en 1951 (cf. paragraphe 14.9). Cette réalisation, monumentale à l'époque, a révolutionné la chimie organique de synthèse.

Problème pour équipes

77. Votre équipe est invitée à examiner la synthèse historique suivante d'un dérivé du benzène de Dewar, à savoir le dérivé tris(1,1-diméthyléthylé) B, par van Tamelen et Pappas (en 1962), grâce à l'isomérisation photochimique du 1,2,4-tris(1,1-diméthyléthyl)benzène. B ne se retransforme pas en A, que l'on tente un mécanisme électrocyclique thermique ou photochimique. Formuler un mécanisme rendant compte de la conversion de A en B et expliquer la robustesse cinétique de B qui fait que B ne régénère pas A.



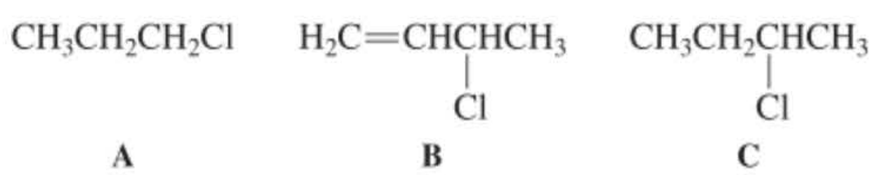
Benzène de Dewar **A** **B**

Problèmes préprofessionnels

78. Combien de nœuds sont-ils présents dans l'orbitale LUMO (orbitale moléculaire inoccupée la moins énergétique) du buta-1,3-diène ?

(**a**) Zéro ; (**b**) un ; (**c**) deux ; (**d**) trois ; (**e**) quatre

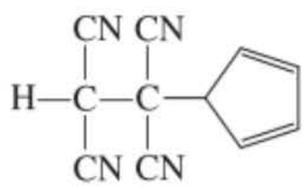
79. Classer les trois chlorures suivants selon un ordre décroissant de réactivité en S_N1.



A **B** **C**

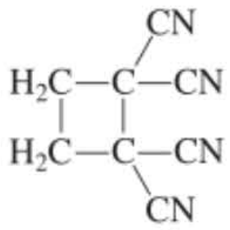
(**a**) A>B>C ; (**b**) B>C>A ; (**c**) B>A>C ; (**d**) C>B>A.

80. Lorsque du cyclopentadiène est traité par du tétracyanoéthène, on assiste à la formation d'un nouveau produit. Sa structure la plus vraisemblable est

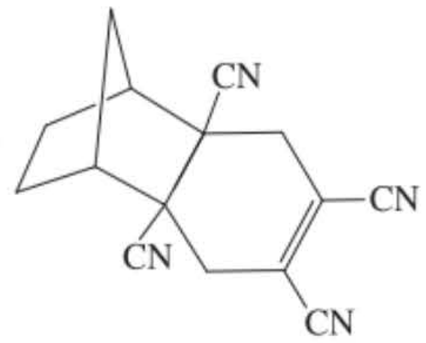




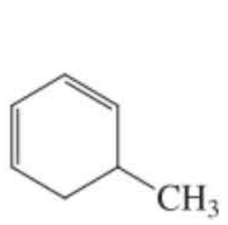
(c)



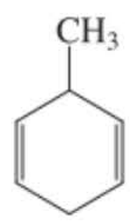
(d)



81. Grâce à quelle méthode analytique courante pourra-t-on faire le plus nettement et le plus rapidement la distinction entre A et B ?



A



B

(a) Spectroscopie IR ; **(b)** spectroscopie UV ; **(a)** analyse par combustion ; **(d)** spectroscopie visible.

[Interlude]

Résumé des mécanismes des réactions organiques

Malgré que nous ne soyons qu'à mi-parcours de notre étude de la chimie organique, en achevant ce chapitre 14 nous avons en fait vu des exemples appartenant à chacune des trois catégories principales de transformations chimiques : les réactions radicalaires, les réactions polaires et les processus péricycliques. Dans ce pararaphe se trouvent résumés les divers types de mécanismes auxquels nous avons été confrontés dans chacune de ces classes de réactions.

Les réactions radicalaires obéissent à des mécanismes en chaîne

Les réactions radicalaires débutent par la production d'une entité active pourvue d'un électron célibataire à la suite d'une étape d'amorçage. Les réactifs mis en jeu sont alors transformés en produits grâce à une chaîne d'étapes de propagation. Il a été question aussi bien de **réactions de substitution radicalaire** (chapitre 3) que de processus d'**addition radicalaire** (chapitre 12). La substitution permet d'introduire un groupe fonctionnel dans une molécule qui n'en possède pas au départ, tandis que l'addition radicalaire est un exemple d'interconversion de groupes fonctionnels. Ces sous-catégories sont répertoriées de manière succincte dans le tableau 1.

Les réactions polaires constituent la plus importante catégorie de transformations chimiques

Les interactions entre des espèces polarisées (ou chargées) sous-tendent la plus large panoplie des réactions en chimie organique et ce, via des types de mécanismes très diversifiés. C'est dans cette catégorie qu'on retrouve le comportement chimique de la plupart des groupes fonctionnels. Deux mécanismes propres tant à la **substitution** qu'à **l'élimination** ont été présentés dans les chapitres 6 et 7. Pour chacun de ces mécanismes, des chemins réactionnels soit unimoléculaires soit bimoléculaires se sont avérés possibles, lesquels dépendent de la structure du substrat et, dans certains cas, des conditions opératoires. Lors de l'introduction de groupes fonctionnels contenant des liaisons π, nous avons rencontré des **réactions d'addition** polaires de deux types différents : nucléophiles (cf. chapitre 8) et électrophiles (cf. chapitre 12). Ces divers processus sont résumés dans le tableau 2.

Les réactions péricycliques ne transitent pas par des intermédiaires

La dernière catégorie de réactions concerne celles qui sont caractérisées par des états de transition cycliques dans lesquelles il y a un recouvrement continu d'une succession d'orbitales disposées côte-à-côte de manière cyclique. Ces processus se réalisent en une étape unique, sans qu'aucune espèce intermédiaire n'intervienne. On peut ainsi assembler des composants multiples de manière à créer de nouveaux cycles, comme dans la réaction de Diels-Alder et autres **réactions de cycloaddition**. Il peut aussi s'agir de processus d'ouverture ou de fermeture de cycles, ce qui correspond aux **réactions électrocycliques**. Des exemples en sont présentés dans le tableau 3.

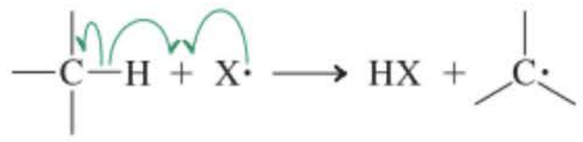
Tableau 1 Types de réactions radicalaires

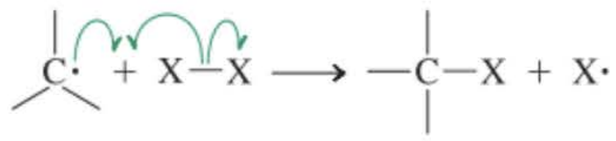
1. Substitution radicalaire

Mécanisme : radicalaire en chaîne (Paragraphe 3.4)

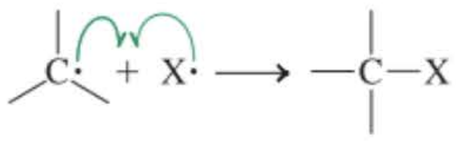
AMORÇAGE

PROPAGATION





TERMINAISON

Exemples : 

(Alcanes) $RH + X_2 \xrightarrow{h\nu} RX + HX$ (Paragraphes 3.4 à 3.8)

(Systèmes allyliques) $CH_2{=}CHCH_3 + X_2 \xrightarrow{h\nu} CH_2{=}CHCH_2X + HX$ (Paragraphes 14.2 et 22.9)

2. Addition radicalaire

Mécanisme : radicalaire en chaîne (Paragraphe 12.13)

Exemples :

(Alcènes) $RCH{=}CH_2 + HBr \xrightarrow{\text{Peroxydes}} \underset{\textbf{anti-Markovnikov}}{RCH_2CH_2Br}$ (Paragraphes 12.13 et 12.15)

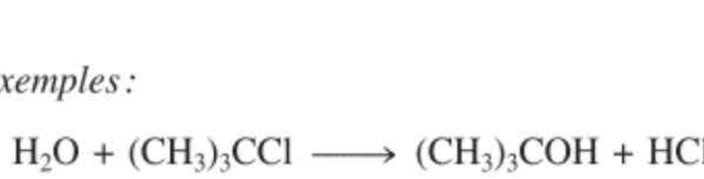
Produit

(Alcynes) $RC{\equiv}CH + HBr \xrightarrow{\text{Peroxydes}} RCH{=}CHBr$ (Paragraphe 13.8)

Tableau 2 Types de réactions polaires

1. Substitution nucléophile bimoléculaire

Mécanisme : substitution dorsale concertée (S_N2) (Paragraphes 6.2, 6.4 et 6.5)



Exemple :

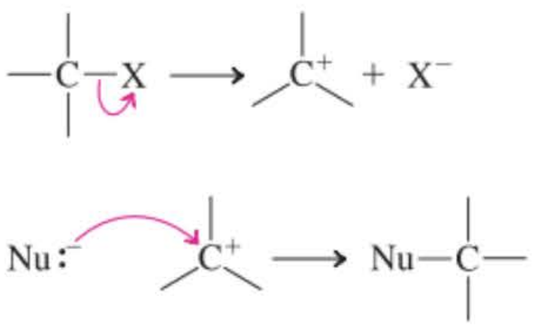
$$HO^- + CH_3Cl \longrightarrow CH_3OH + Cl^-$$

100 % d'inversion au niveau d'un stéréocentre

(Paragraphes 6.2 à 6.9)

2. Substitution nucléophile unimoléculaire

Mécanisme : formation d'un carbocation– attaque nucléophile (S_N1 ; ordinairement accompagnée de E1) (Paragraphe 7.2)



Exemples :

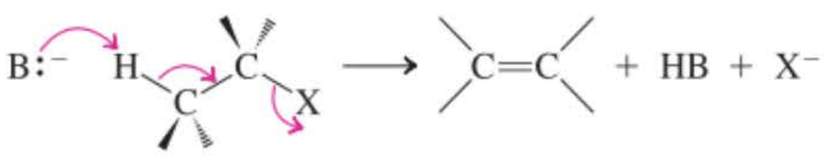
$$H_2O + (CH_3)_3CCl \longrightarrow (CH_3)_3COH + HCl$$

Racémisation au niveau d'un stéréocentre

(Paragraphes 7.2 à 7.5)

3. Élimination bimoléculaire

Mécanisme : déprotonation concertée – formation d'une liaison π – expulsion du groupe sortant (E2) (Paragraphe 7.7)



Exemple :

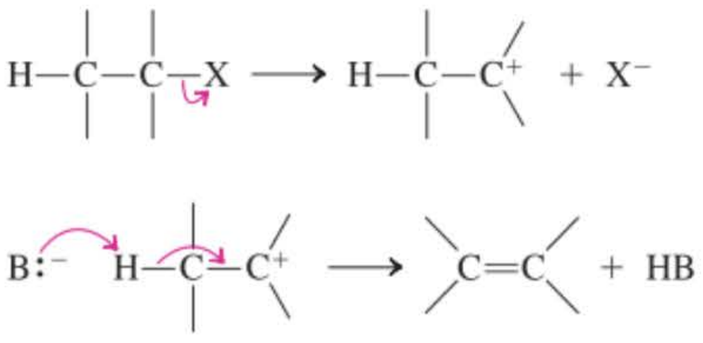
$$CH_3CH_2O^- + CH_3CHClCH_3 \longrightarrow CH_3CH_2OH + CH_3CH{=}CH_2 + X^-$$

Préférence pour un état de transition *anti*

(Paragraphes 7.7 et 11.6)

4. Élimination unimoléculaire

Mécanisme : formation d'un carbocation – déprotonation et formation d'une liaison π (E1, ordinairement accompagnée de S_N1) (Paragraphe 7.6)



Exemple :

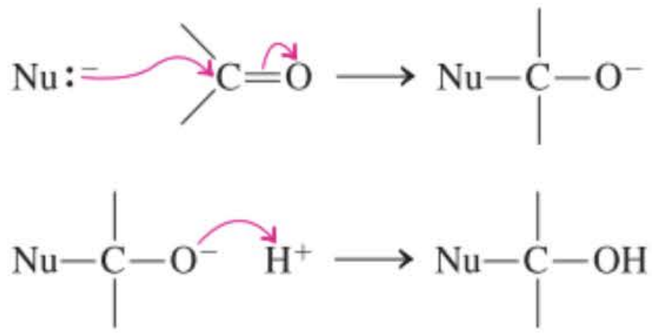
$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_2C{=}CH_2 + HCl$$

(Paragraphes 7.6 et 11.7)

Tableau 2 Types de réactions polaires (suite)

5. Addition nucléophile

Mécanisme : addition nucléophile – protonation (Paragraphes 8.6 et 8.8)



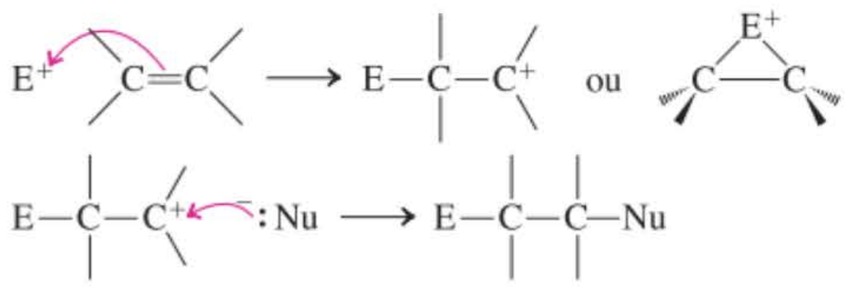
Exemples :

(Réactifs fournissant des hydrures) $NaBH_4 + (CH_3)_2C{=}O \longrightarrow (CH_3)_2CHOH$ (Paragraphe 8.6)

(Réactifs organométalliques) $RMgX + (CH_3)_2C{=}O \longrightarrow R{-}C(CH_3)_2{-}OH$ (Paragraphes 8.8 et 14.4)

6. Addition électrophile

Mécanisme : addition électrophile – attaque nucléophile (Paragraphes 12.3 et 12.5)



Exemple :

(Alcènes) $RCH{=}CH_2 + HBr \longrightarrow RCHCH_3$ (Paragraphes 12.3 à 12.7)

Produit Markovnikov

Tableau 3 Types de réactions péricycliques

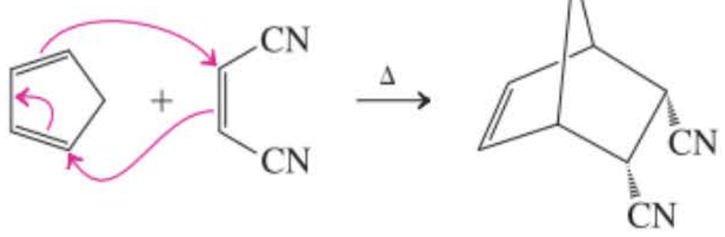
1. Cycloadditions

Mécanisme : concerté, via une succession d'électrons disposés côte-à-côte de manière cyclique (Paragraphe 14.8)



Exemple :

(Réaction de Diels-Alder)



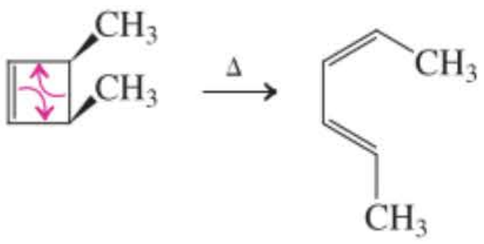
Stéréospécifique, avec préférence pour le produit endo

2. Réactions électrocycliques

Mécanisme : concerté, via une succession d'électrons disposés côte-à-côte de manière cyclique (Paragraphe 14.9)

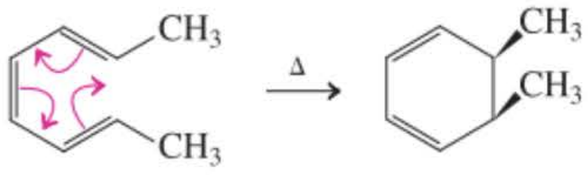
Exemples :

(Cyclobutène → butadiène)



Corotatoire par voie thermique

(Hexatriène → cyclohexadiène)

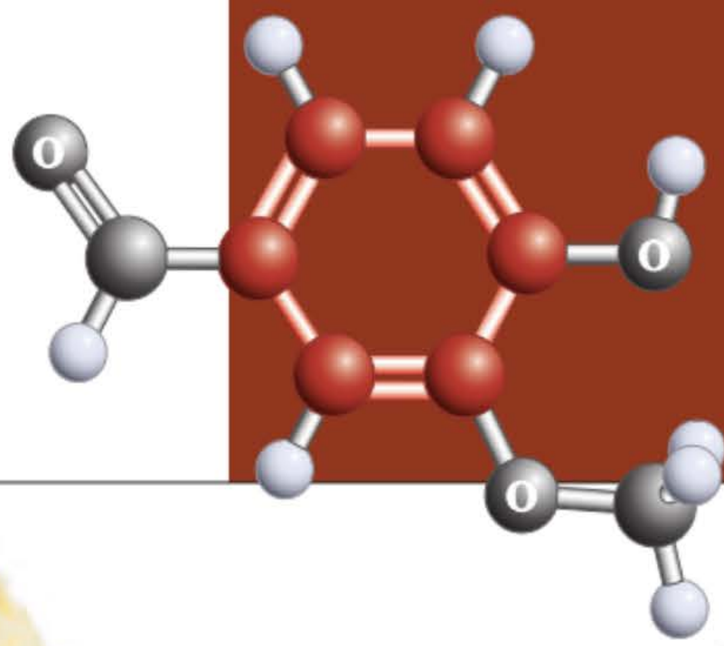


Disrotatoire par voie thermique

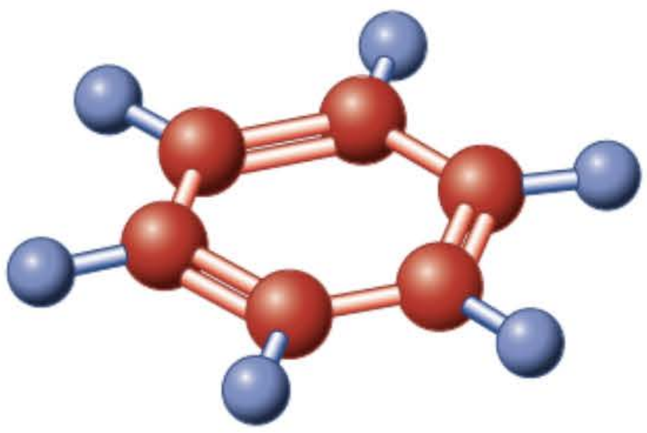
(Paragraphe 14.9)

Benzène et aromaticité

La substitution électrophile sur aromatique



Tout au début du 19e siècle, les rues de Londres et de bien d'autres villes étaient illuminées à l'aide de lampes dont la flamme était alimentée par de la graisse de baleine. En 1825, Michael Faraday*, un physicien anglais, curieux de connaître la composition de la graisse de baleine, obtint, en chauffant une telle substance, un liquide incolore (p.éb. 80,1 °C, p.fus. 5,5 °C) qui répondait à la formule brute CH. Ce composé représentait un obstacle vis-à-vis de la théorie selon laquelle tous les carbones devaient être tétravalents (se lier à quatre autres atomes). Il était, d'autre part, particulièrement intéressant en raison de sa stabilité inattendue et de son inertie chimique. La molécule fut nommée **benzène** et il fut finalement établi que sa formule moléculaire était C_6H_6. Plus de 8 millions de litres de benzène sont produits chaque année, rien qu'aux États-Unis.



Benzène

Cet hydrocarbure a quatre degrés d'insaturation (cf. tableau 11.6), ce dont rend compte une structure de type cyclohexa-1,3,5-triène (un cycle avec trois doubles liaisons) proposée pour la première fois par Kekulé† et Loschmidt‡, alors que le benzène ne donne pas lieu aux modes de réactivités attendus pour un triène conjugué. En d'autres mots, sa structure ne semble pas correspondre à la réactivité observée. Le benzène ne manque cependant pas complètement de réactivité.

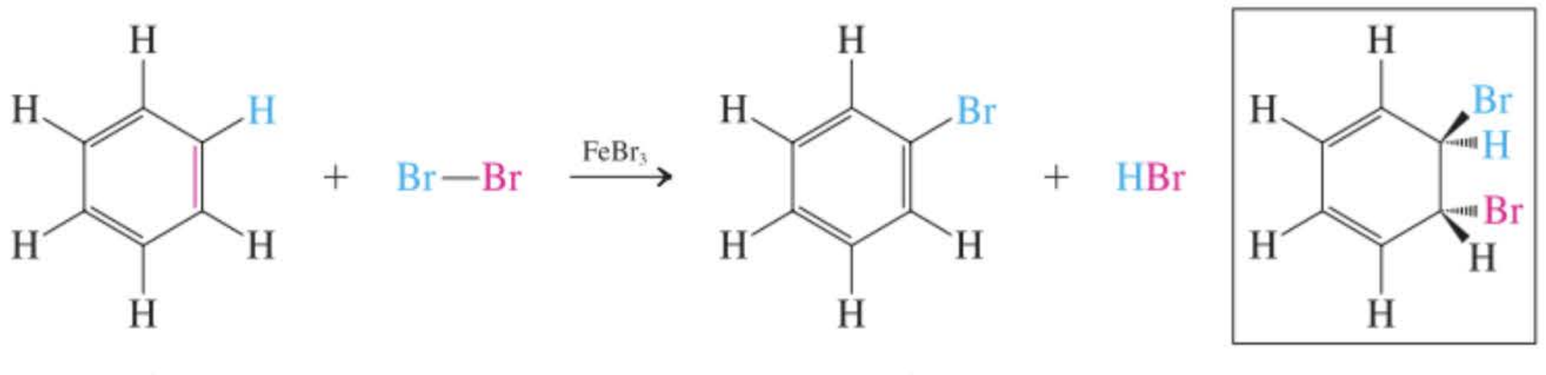


La structure de la vanilline est celle d'un benzène substitué, mis ici en évidence en rouge, comme dans la molécule de benzène (à gauche). La vanilline est le composant essentiel de l'essence de vanille, laquelle est extraite de la gousse fermentée du vanillier (*Vanilla fragrans*). Après le safran, c'est le condiment le plus cher au monde, dont la demande annuelle est estimée à 2.000 tonnes.

---

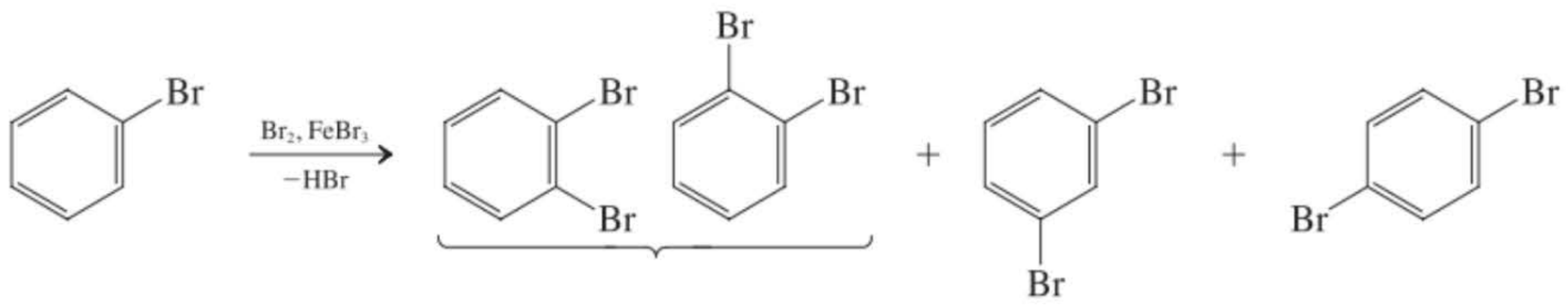
* Professeur Michael Faraday, 1791-1867, Institut royal de chimie, Londres.
† Professeur F. August Kekulé, voir paragraphe 1.4.
‡ Professeur Joseph Loschmidt, 1821-1895, Université de Vienne, Autriche.

Ainsi, il est attaqué par le brome, bien que uniquement en présence de quantités catalytiques d'un acide de Lewis tel que le tribomure de fer, $FeBr_3$ (paragraphe 15.9). Fait surprenant, on n'assiste pas à une addition mais bien à une substitution car le résultat est l'obtention de bromobenzène.

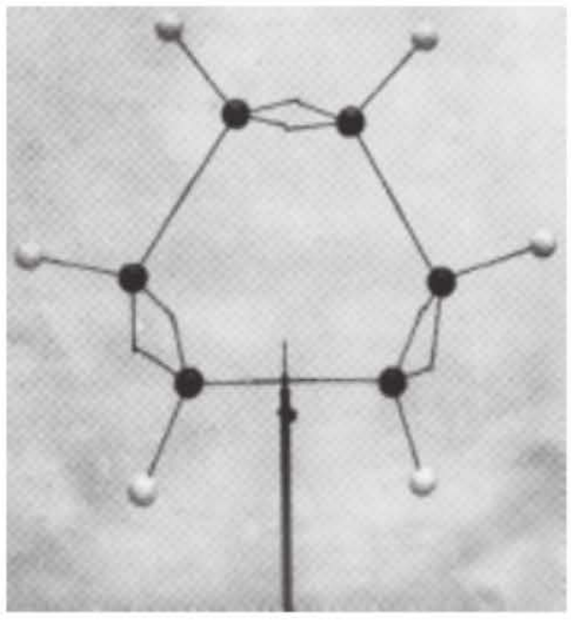


Benzène — **Bromobenzène** (Produit de substitution) — **Le produit d'additon ne se forme pas**

Le fait qu'il ne se forme qu'un seul produit de monobromation concorde bien avec la symétrie d'ordre six que laisse entrevoir la structure du benzène. Une nouvelle réaction avec du brome introduit un deuxième atome d'halogène de manière à obtenir trois isomères, à savoir les 1,2-, 1,3- et 1,4-dibromobenzènes.



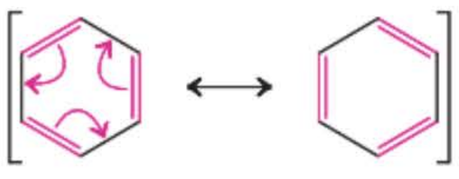
1,2-Dibromobenzène (identique au 1,6-dibromobenzène) — **1,3-Dibromobenzène** — **1,4-Dibromobenzène**



Le modèle original du benzène, tel que Kekulé l'a conçu.

D'un point de vue historique, l'observation d'un seul 1,2-dibromobenzène en guise de produit vicinal de substitution était une autre énigme. Si la molécule présente une topologie de cyclohexatriène avec des liaisons simples et doubles en alternance, deux isomères devraient se former : le 1,2- et le 1,6-dibromobenzène, dans lesquels les deux substituants sont connectés par une liaison carbone-carbone, respectivement double ou simple. Kekulé apporta une solution brillante à cette énigme en proposant tout de go que le benzène devrait être considéré comme un ensemble de deux *isomères* du cyclohexatriène, capables de s'interconvertir rapidement (Kekulé parlait d'« oscillation »), ce qui rendait les 1,2- et 1,6-dibromobenzènes non distinguables. Nous savons à présent que cette notion n'était pas tout à fait correcte. En termes de théorie électronique moderne, le benzène est un composé unique, qui se décrit le mieux par deux formes cyclohexatriéniques équivalentes, lesquelles sont en *résonance* (paragraphe 14.7).

Mais pourquoi donc l'enfilade cyclique des électrons π dans le benzène confère-t-elle à cette molécule sa stabilité hors du commun ? Comment pourrions-nous quantifier cette observation ? En tenant compte des prouesses de la RMN (paragraphe 11.4) et de la spectroscopie électronique (paragraphe 14.11) pour diagnostiquer la présence de systèmes π délocalisés, assistera-t-on à des effets particuliers dans le cas du benzène ? Une réponse à ces questions sera donnée dans ce chapitre. Après avoir examiné les règles de nomenclature des dérivés benzéniques, on décrira la structure électronique et moléculaire du benzène et on mettra en évidence certains faits prouvant que le benzène est particulièrement stabilisé du point de vue énergétique en raison de son **aromaticité.** Cette aromaticité, de même que la structure spéciale du benzène, affecte ses propriétés spectrales ainsi que sa réactivité. Nous verrons ensuite ce qui se passe lorsque deux ou plus de deux cycles benzéniques sont accolés de manière à former des systèmes π plus étendus. Ces composés-ci jouissent-ils aussi de la stabilité et des propriétés exceptionnelles du benzène ? L'aromaticité est-elle uniquement l'apanage des cycles à six pièces ou y a-t-il d'autres polyènes cycliques qui présentent cette propriété ? Enfin, vous apprendrez le mécanisme grâce auquel le benzène se laisse bromer, comme on l'a vu précédemment. Cette transformation n'est qu'un exemple parmi toute une série de réactions qui permettent d'introduire des substituants dans le noyau benzénique : la **substitution électrophile sur aromatique**.



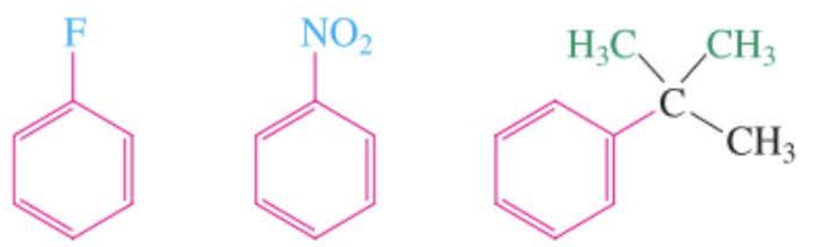
est identique à



15-1 La nomenclature des composés benzéniques

À cause de leur arôme prononcé, de nombreux dérivés du benzène sont appelés des **composés aromatiques.** De ce fait, le benzène, malgré que son odeur ne soit pas particulièrement agréable, est considéré comme étant la molécule aromatique « parentale ». Chaque fois que le noyau benzénique est symbolisé par un cycle comportant trois doubles liaisons, on gardera à l'esprit qu'un tel cycle n'est qu'une structure parmi la paire de structures de résonance dont la contribution représente la molécule. C'est pourquoi le cycle benzénique est parfois dessiné sous la forme d'un hexagone régulier dans lequel est inscrit un cercle.

De nombreux dérivés monosubstitués sont nommés en ajoutant simplement le nom du substituant sous forme de préfixe au mot benzène :



Fluorobenzène **Nitrobenzène** **(1,1-Diméthyléthyl)benzène (*tert*-Butylbenzène)**

Il y a trois arrangements possibles pour les dérivés disubstitués du benzène. Les substituants peuvent être adjacents, ce que l'on désigne par le préfixe **1,2-** (ou encore **ortho-** ou ***o*-,** grec, directement), positionnés en **1,3-** (préfixe **méta-** ou ***m*-,** grec, transposé), ou bien en **1,4-** (préfixe **para-** ou ***p*-,** grec, au-delà). Lesdits substituants sont énumérés par ordre alphabétique.



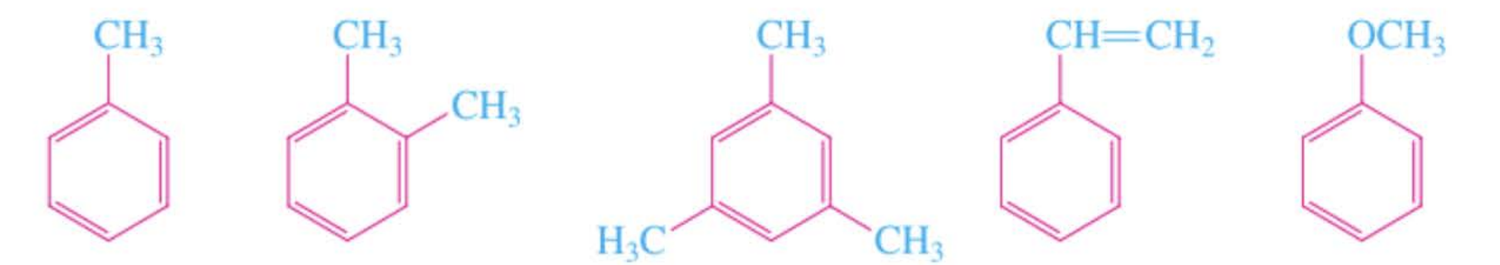
1,2-Dichlorobenzène (*o*-Dichlorobenzène) **1-Bromo-3-nitrobenzène (*m*-Bromonitrobenzène)** **1-Éthyl-4-(1-méthyléthyl)benzène (*p*-Éthylisopropylbenzène)**

Lorsqu'il faut nommer les dérivés tri- et polysubstitués supérieurs, on numérote les six carbones du cycle de manière à avoir le jeu de chiffres localisateurs le plus petit possible lors de l'énumération des substituants (cf. la nomenclature du cyclohexane).



1-Bromo-2,3-diméthylbenzène **1,2,4-Trinitrobenzène** **1-Éthényl-3-éthyl-5-éthynylbenzène**

On rencontrera dans ce livre l'ensemble suivant des dérivés du benzène.



Méthylbenzène (Toluène) **1,2-Diméthylbenzène (*o*-Xylène)** **1,3,5-Triméthylbenzène (Mésitylène)**

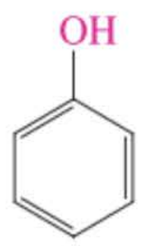
(Solvants couramment employés au laboratoire ainsi que dans l'industrie)

Éthénylbenzène (Styrène)

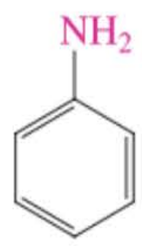
(Fabrication des polymères)

Méthoxybenzène (Anisole)

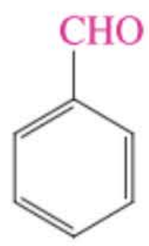
(Employé en parfumerie)



Benzénol
(Phénol)
(Un antiseptique et anesthésique employé dans certains sprays contre les maux de gorge)



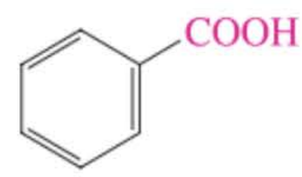
Benzènamine
(Aniline)
(Fabrication des colorants)



Benzènecarbaldéhyde
(Benzaldéhyde)
(Un aromatisant artificiel au goût d'amande)



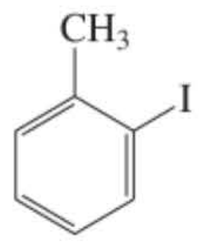
1-Phényléthanone
(Acétophénone)
(Un hypnotique)



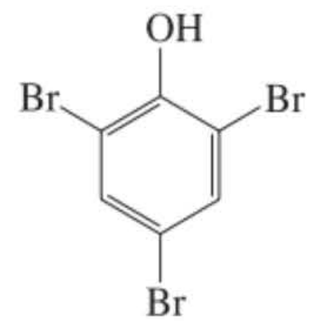
Acide benzènecarboxylique
(Acide benzoïque)
(Un conservateur alimentaire)

Nous ferons toujours appel à la nomenclature de l'IUPAC sauf pour trois molécules. Eu égard aux préférences d'indexation retenues par les *Chemical Abstracts,* les noms courants phénol, benzaldéhyde et acide benzoïque seront employés à la place de leurs pendants systématiques.

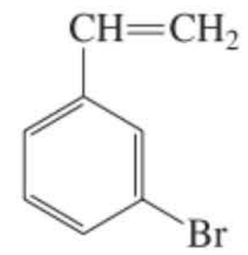
Les dérivés de ces composés sont nommés en indiquant la(les) position(s) du(des) substituant(s) sur le cycle par un(des) numéro(s) ou à l'aide du(des) préfixe(s) *o*-, *m*- et -*p*-. Le substituant qui confère au composé son nom de base est placé sur le carbone numéro 1.



1-Iodo-2-méthylbenzène
(*o*-Iodotoluène)



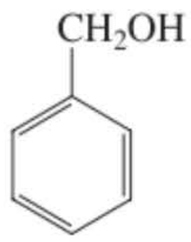
2,4,6-Tribromophénol



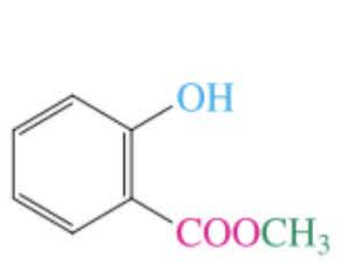
1-Bromo-3-éthénylbenzène
(*m*-Bromostyrène)

Un certain nombre de composés aromatiques ont reçu des noms consacrés par l'usage, en raison de leur odeur ou de leur origine naturelle. Plusieurs de ces noms ont été acceptés par l'IUPAC. Comme précédemment, on veillera autant que possible à nommer ces composés de manière cohérente et logique, avec mention des appellations courantes entre parenthèses.

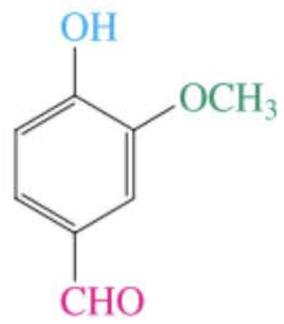
Composés aromatiques odorants



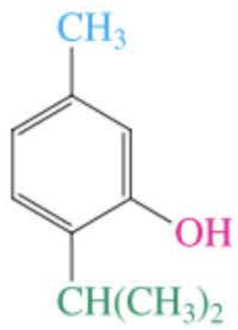
Phénylméthanol
(Alcool benzylique)



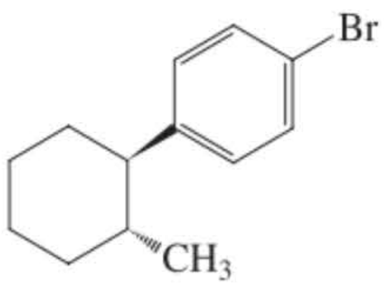
2-Hydroxybenzoate de méthyle
(Salicylate de méthyle, parfum de l'essence de wintergreen)



4-Hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde
(Vanilline, parfum de la vanille)



5-Méthyl-2-(1-méthyléthyl)phénol
(Thymol, principe odorant du thym)

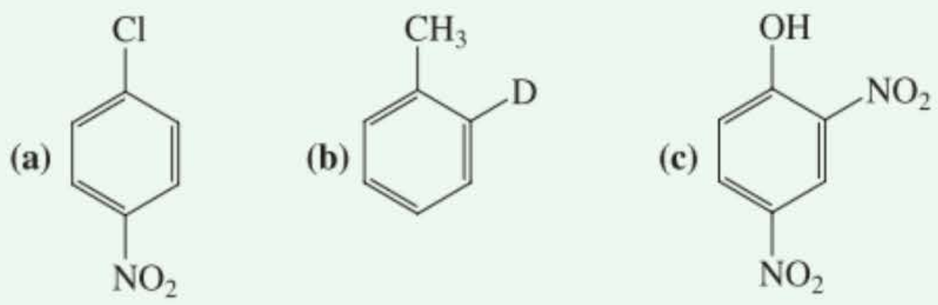


***trans*-1-(4-Bromophényl)-2-méthylcyclohexane**

Le terme générique relatif aux benzènes substitués est **arène.** Lorsqu'un arène est à considérer comme un substituant, on le nomme un **groupe aryle,** en abrégé **Ar.** Le substituant aryle parental est le **phényle,** C_6H_5. Le groupe $C_6H_5CH_2$–, qui présente une analogie avec le substituant prop-2-ényle (allyle) (cf. paragraphes 14.1 et 22.1), se nomme **phénylméthyle (benzyle)** (voir exemples dans la marge).

Exercice 15-1

Écrire les noms systématiques ainsi que les appellations courantes des dérivés benzéniques suivants :



Exercice 15-2

Représenter les structures des molécules suivantes : **(a)** (1-méthylbutyl)benzène ; **(b)** 1-éthényl-4-nitrobenzène (*p*-nitrostyrène) ; **(c)** 2-méthyl-1,3,5-trinitrobenzène (2,4,6-trinitrotoluène, TNT, un explosif. Voir aussi encadré 16.1).

Exercice 15-3

Les noms suivants sont incorrects. Donner la nomenclature correcte. **(a)** 3,5-Dichlorobenzène ; **(b)** fluorure d'*o*-aminophényle ; **(c)** *p*-fluorobromobenzène.

En résumé, les dérivés monosubstitués simples du benzène sont nommés en plaçant le nom du substituant devant le mot benzène. Dans le cas des dérivés polysubstitués supérieurs, on procède comme suit : la disubstitution est précisée à l'aide des préfixes 1,2-, 1,3- ou 1,4-, ou encore ortho, méta ou para. En présence de davantage de substituants, on énumère ceux-ci par ordre alphabétique et on les fait précéder par le chiffre localisateur approprié. De nombreux dérivés monosubstitués du benzène ont reçu des noms consacrés par l'usage.

15-2 Structure et énergie de résonance du benzène : un premier coup d'œil sur l'aromaticité

Le benzène est anormalement inerte ; à la température ordinaire, cette molécule est insensible à l'action des acides ainsi que de H_2, Br_2 et $KMnO_4$, alors que ces réactifs s'additionnent très facilement aux alcènes conjugués (paragraphe 14.6). On verra dans ce paragraphe pourquoi il en est ainsi : la disposition de six électrons dans un cycle confère à la molécule une stabilité particulière sous la forme d'une importante énergie de résonance (paragraphe 14.7). Nous allons tout d'abord revoir les éléments qui permettent de prouver la structure du benzène, puis nous estimerons son énergie de résonance en comparant sa chaleur d'hydrogénation à celles relatives à des systèmes de référence dépourvus de conjugaison cyclique, comme, par exemple, le cyclohexa-1,3-diène.

Le noyau benzénique contient six orbitales *p* qui se recouvrent symétriquement

Si le benzène était un triène conjugué, c'est-à-dire un « cyclohexatriène », on devrait s'attendre à ce que les longueurs des liaisons C–C alternent entre celles de liaisons simples et doubles. Or, on constate expérimentalement que la molécule de benzène a une forme hexagonale symétrique (figure 15.1), avec des longueurs égales pour les liaisons C–C, en l'occurrence 1,39 Å, ce qui est intermédiaire par rapport aux valeurs propres à une liaison simple (1,47 Å) et à une liaison double (1,34 Å) dans le buta-1,3-diène (figure 14.6).

Dans la figure 15.2, on peut voir l'arrangement électronique du cycle benzénique. Tous les carbones sont hybridés en sp^2 et chaque orbitale *p* se recouvre de manière égale avec ses deux voisines. Les électrons qui, en conséquence, sont délocalisés forment des nuages π circulaires au-dessus et en dessous du cycle. La structure symétrique du benzène est la conséquence de l'interaction entre les

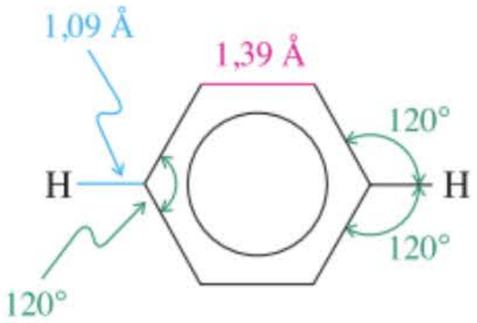


Figure 15-1 La structure moléculaire du benzène. Les six liaisons C–C sont équivalentes ; tous les angles des liaisons valent 120°.

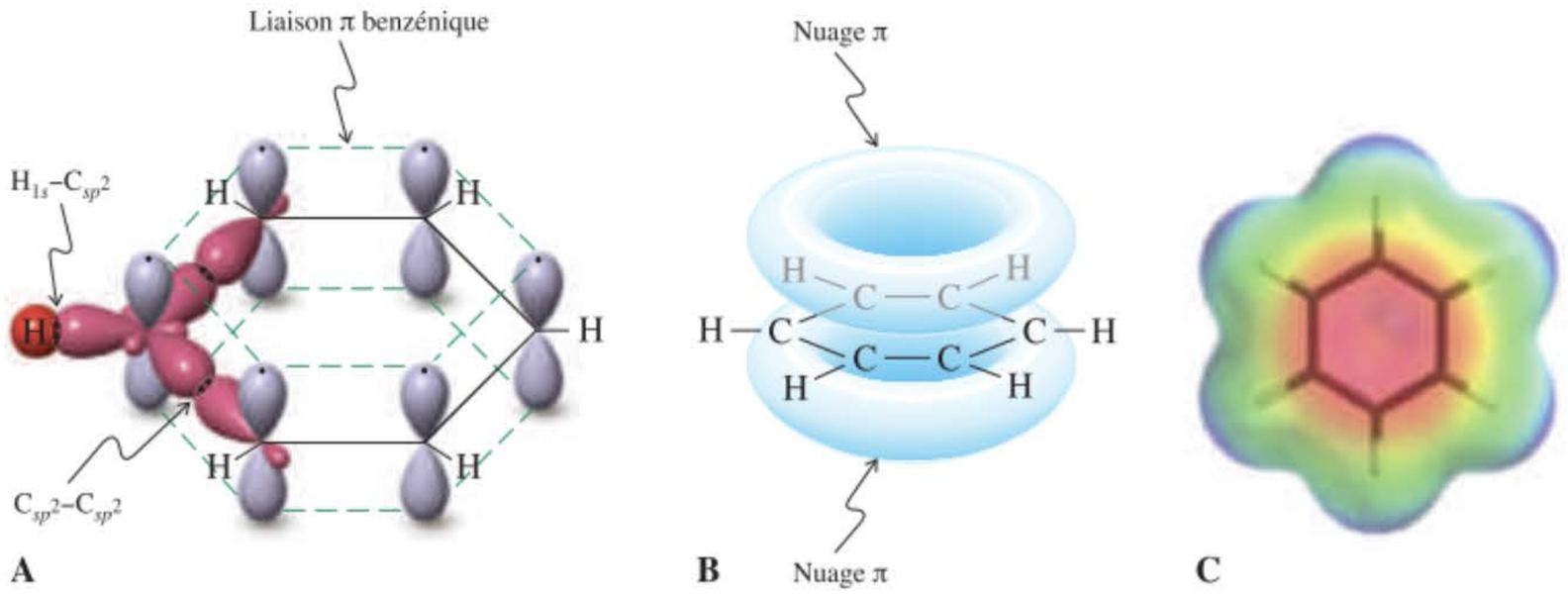


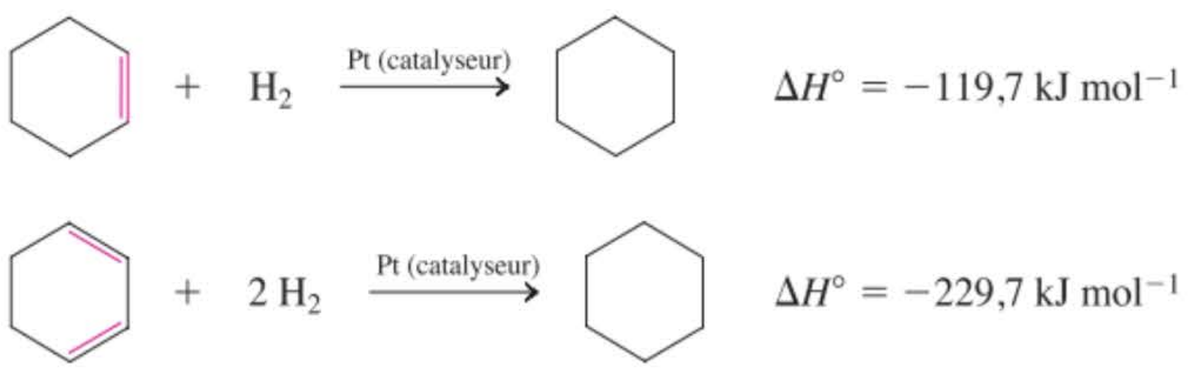
Figure 15-2 Représentation orbitalaire des liaisons dans le benzène. (A) L'infrastructure σ apparaît sous forme de lignes droites, sauf en ce qui concerne les liaisons d'un carbone pour lequel l'orbitale *p* de même que les hybrides sp^2 sont présentés de manière explicite. (B) Le recouvrement des six orbitales *p* dans le benzène forme un nuage électronique π situé au-dessus et en dessous du plan de la molécule. (C) Le profil de potentiels électrostatiques du benzène montre la richesse relative du cycle en électrons ainsi que la distribution parfaitement symétrique de la densité électronique tout autour des six atomes de carbone.

électrons σ et π dans la molécule. Le canevas σ, qui est symétrique, joue de concert avec le système π délocalisé, ce qui renforce le caractère régulier de l'hexagone.

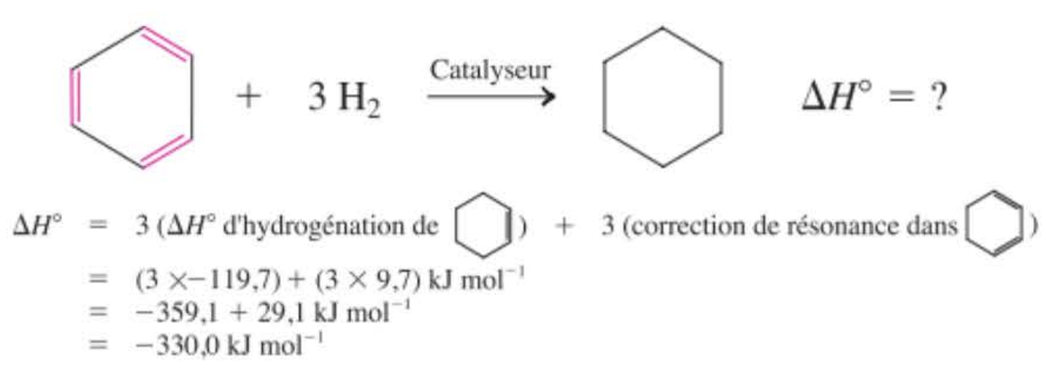
Le benzène est particulièrement stable : comparaison des chaleurs d'hydrogénation

Une manière d'établir la stabilité relative d'une série d'alcènes consiste à mesurer leurs chaleurs d'hydrogénation (paragraphes 11.5 et 14.5). On peut exécuter une expérience similaire avec le benzène, en comparant sa chaleur d'hydrogénation à celles du cyclohexa-1,3-diène et du cyclohexène. Ces molécules peuvent être valablement comparées puisque, à la suite de l'hydrogénation, elles aboutissent toutes trois au cyclohexane.

L'hydrogénation du cyclohexène est exothermique : elle libère 119,7 kJ mol^{-1}, ce qui est prévisible dans le cas de l'hydrogénation d'une double liaison cis (paragraphe 11.5). La chaleur d'hydrogénation du cyclohexa-1,3-diène ($\Delta H^\circ = -229{,}7$ kJ mol^{-1}) vaut un peu moins du double de celle du cyclohexène, à cause de la stabilisation par résonance d'un diène conjugué (paragraphe 14.5) ; l'énergie de cette stabilisation vaut, dans le cas présent $(2 \times 119{,}7) - 229{,}7 = 9{,}7$ kJ mol^{-1}.



En possession de ces chiffres, nous pouvons à présent calculer la chaleur d'hydrogénation à laquelle on devrait s'attendre pour le benzène, en considérant que cette molécule est une entité présentant trois doubles liaisons du type cyclohexène et en tenant compte de la stabilisation supplémentaire due à la résonance existant dans le système conjugué qu'est le cyclohexa-1,3-diène.



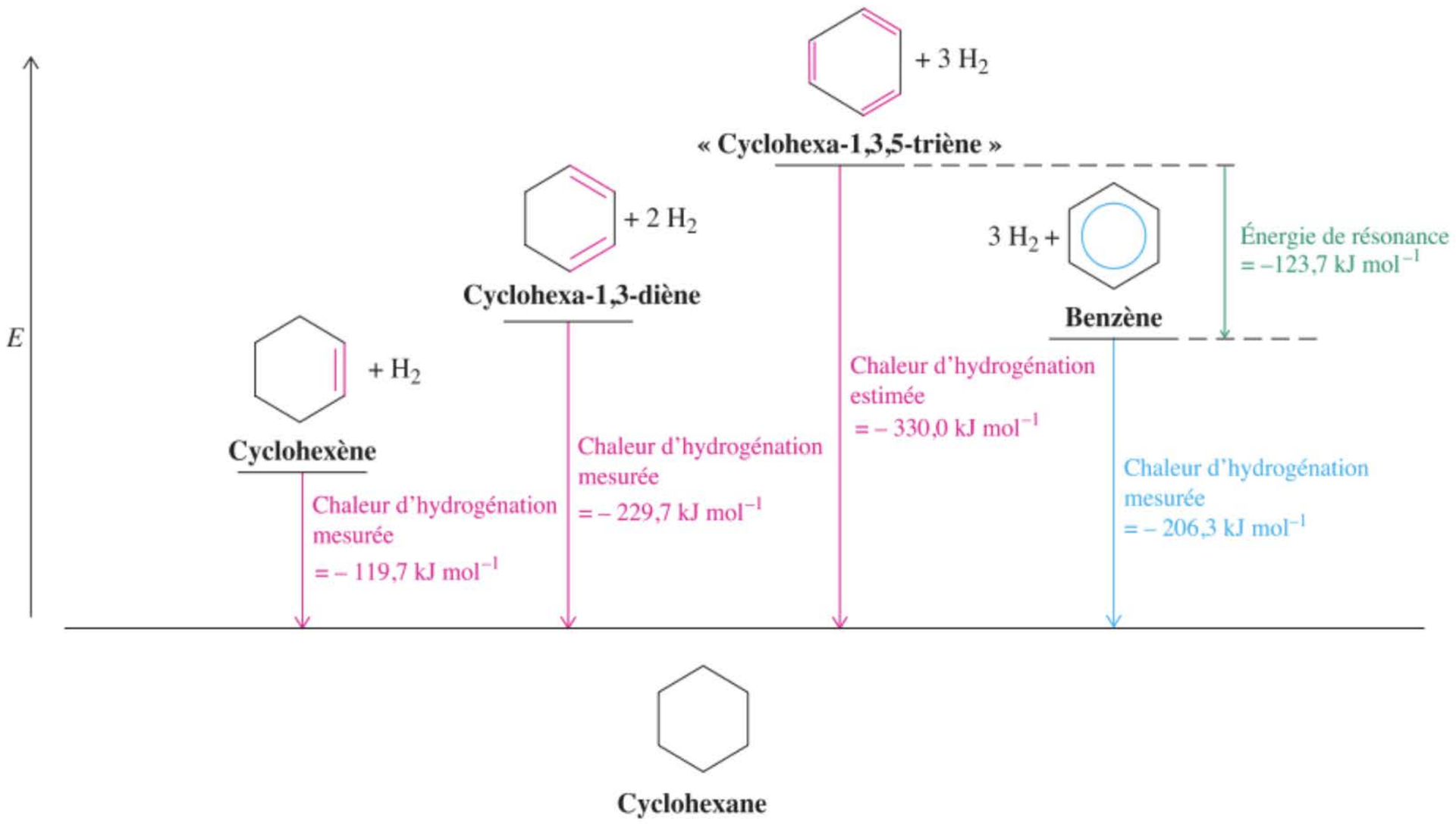


Figure 15-3 Les chaleurs d'hydrogénation permettent de mesurer la stabilité particulière du benzène. Les valeurs expérimentales relatives au cyclohexène et au cyclohexa-1,3-diène nous donnent la possibilité d'estimer la chaleur d'hydrogénation du « cyclohexa-1,3,5-triène » hypothétique (voir encadré 15.2). La comparaison avec la valeur expérimentale du $\Delta H°$ de l'hydrogénation du benzène aboutit à une valeur d'environ 123,7 kJ mol^{-1} pour l'énergie de résonance traduisant la stabilisation aromatique.

Examinons à présent les données expérimentales. Bien que le benzène ne se laisse hydrogéner qu'avec difficulté (paragraphe 14.7), il est toutefois possible, grâce à des catalyseurs particuliers, de mener à bien cette réaction. On peut de la sorte mesurer la chaleur d'hydrogénation du benzène : $\Delta H° = -206{,}3$ kJ mol^{-1}, ce qui est beaucoup plus faible que la valeur calculée (–330,0 kJ mol^{-1}).

La figure 15.3 récapitule ces résultats. On se rend immédiatement compte que le benzène est *bien plus* stable qu'un triène cyclique contenant des liaisons simples et doubles en alternance. La différence, de l'ordre de 125 kJ mol^{-1}, est l'**énergie de résonance** du benzène. On emploie également les termes *énergie de délocalisation, stabilisation aromatique* ou, tout simplement, l'**aromaticité** du benzène. La signification initiale du mot *aromatique* a donc changé du tout au tout, faisant à présent référence à une propriété thermodynamique plutôt qu'à une odeur.

En résumé, la structure du benzène est un hexagone régulier constitué par six carbones hybridés en sp^2. La longueur des liaisons C–C se situe entre celle d'une liaison simple et celle d'une liaison double. Les électrons qui occupent les orbitales *p* forment un nuage π au-dessus et en dessous du plan du cycle. La structure du benzène peut être représentée par deux cyclohexatriènes en résonance et dont la contribution à ladite résonance est identique. L'hydrogénation du benzène en cyclohexane libère environ 125 kJ mol^{-1} de moins que ce à quoi on s'attend sur la base des chaleurs d'hydrogénation de modèles non aromatiques. Cette différence est appelée l'énergie de résonance du benzène.

15-3 Les orbitales moléculaires π du benzène

Après avoir examiné les orbitales atomiques du benzène, on se propose de comparer les six orbitales moléculaires π du benzène à celles de son analogue à chaîne ouverte, en l'occurrence l'hexa-1,3,5-triène. Ces deux ensembles résultent du recouvrement contigu de six orbitales *p*, mais cependant le système cyclique diffère fortement de son pendant acyclique. De la comparaison des énergies des orbitales liantes relatives à ces deux composés, il ressort que la conjugaison cyclique de trois doubles liaisons est plus favorable que la conjugaison acyclique.

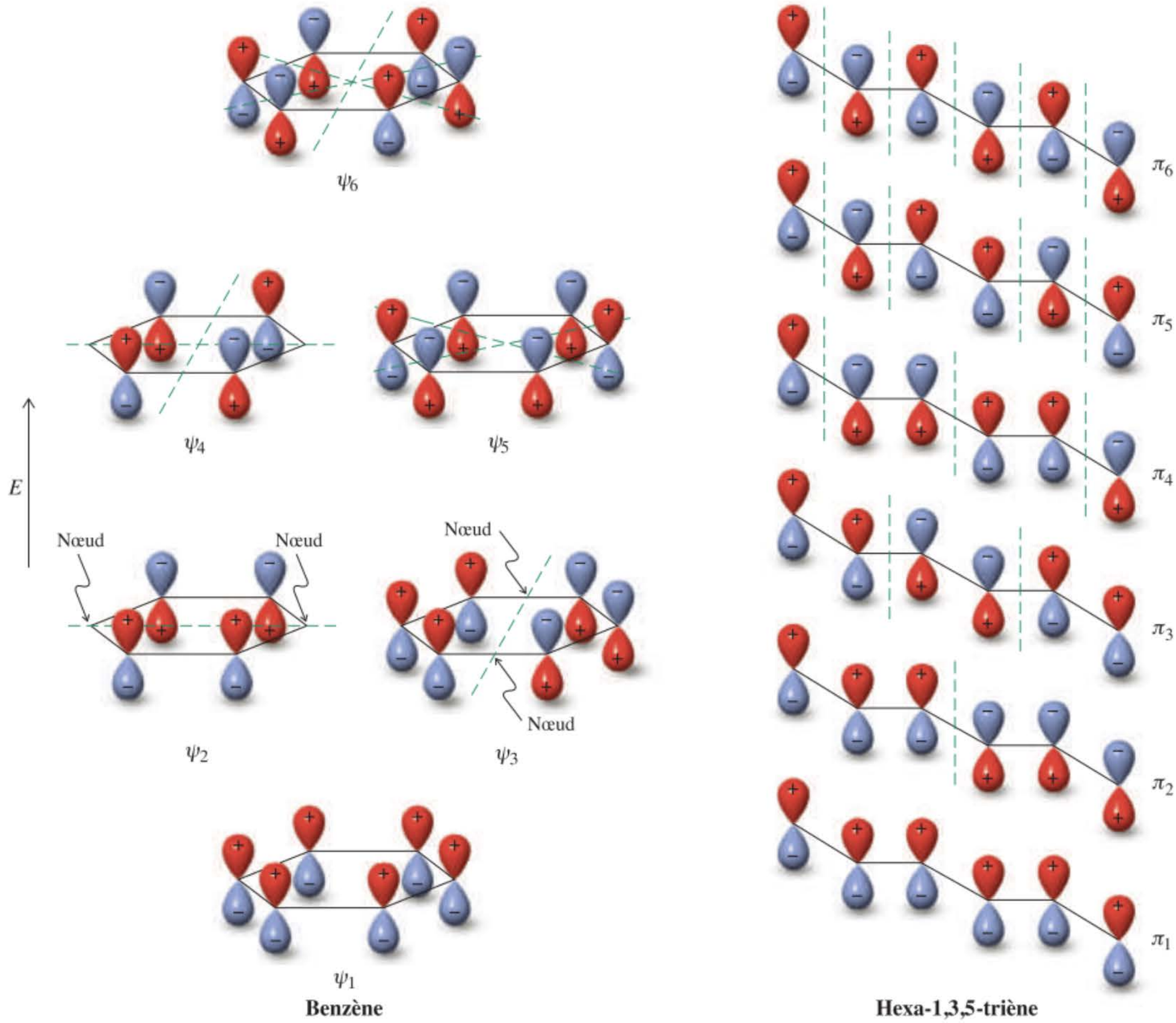


Figure 15-4 Orbitales moléculaires π du benzène comparées à celles de l'hexa-1,3,5-triène. Pour la simplicité, on montre toutes les orbitales avec des tailles identiques. Un recouvrement favorable (une liaison) se réalise entre les lobes orbitalaires qui présentent le même signe. Un changement de signe est indiqué par un plan nodal (ligne discontinue). L'énergie des orbitales augmente parallèlement au nombre de ces plans. On remarquera que le benzène a deux ensembles d'orbitales dégénérées (d'égale énergie), l'ensemble le moins énergétique étant occupé (ψ2, ψ3), alors que l'autre ne l'est pas (ψ4, ψ5), comme le montre la figure 15.5.

Le recouvrement cyclique modifie l'énergie des orbitales moléculaires du benzène

La figure 15.4 compare les orbitales moléculaires π du benzène à celles de l'hexa-1,3,5-triène. Le triène acyclique laisse entrevoir un profil d'orbitales similaire à celui du buta-1,3-diène (figure 14.7), encore que deux orbitales moléculaires surnuméraires en fassent partie. Lesdites orbitales (de π_1 à π_6) présentent un contenu énergétique de plus en plus élevé, avec, concomitamment, un nombre accru de nœuds. L'aspect des orbitales relatives au benzène diffère à tous points de vue : les énergies des orbitales sont différentes, il existe deux ensembles d'orbitales dégénérées (de même énergie) et les types de nœuds sont tout à fait différents.

Le système π cyclique est-il plus stable que l'acyclique ? Pour répondre à cette question, nous devons comparer, dans ces deux systèmes, les énergies combinées des trois orbitales liantes remplies. La figure 15.5 donne une réponse évidente : *le système π cyclique est beaucoup plus stable que son pendant acyclique.* Quand on passe de l'hexa-1,3,5-triène au benzène, deux parmi les orbitales liantes (π_1 et π_3) sont moins énergétiques tandis qu'une autre présente un contenu énergétique supérieur ; mais la contribution de cette dernière est plus que compensée par les autres.

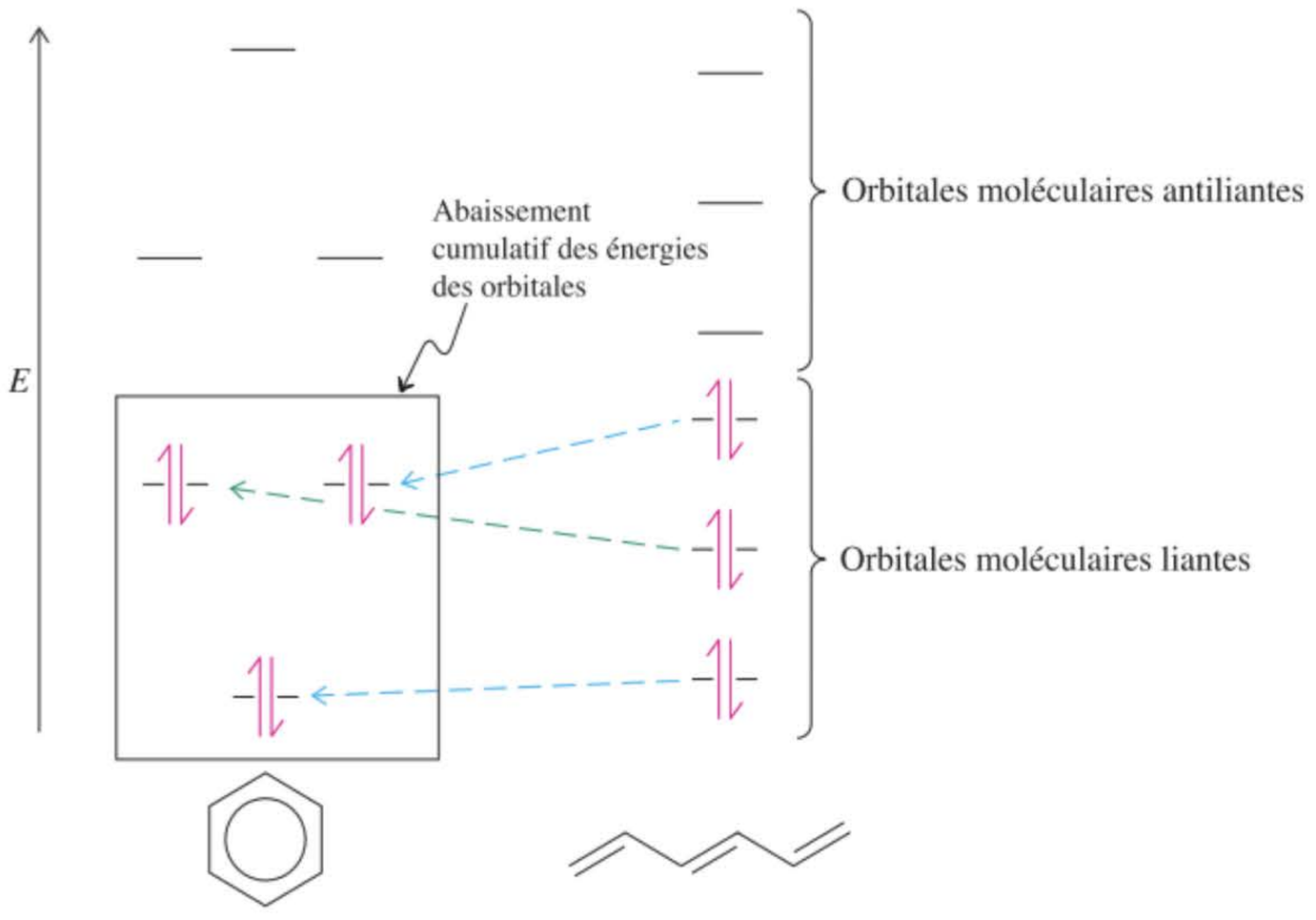


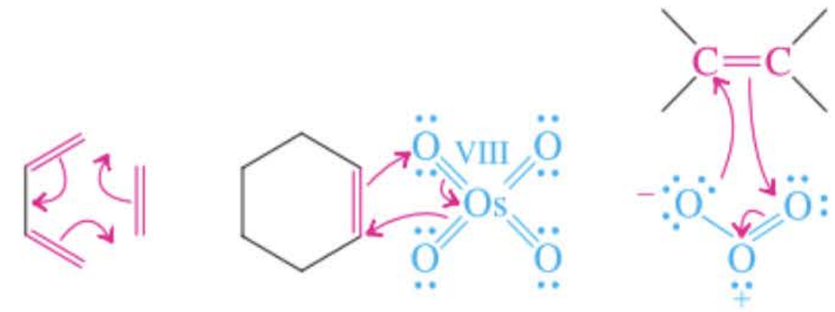
Figure 15-5 Niveaux d'énergie des orbitales moléculaires π du benzène et de l'hexa-1,3,5-triène. Dans les deux systèmes, les six électrons π occupent les trois orbitales moléculaires liantes. Dans le benzène, deux orbitales moléculaires sont moins énergétiques alors qu'une autre est plus énergétique que les orbitales correspondantes de l'hexa-1,3,5-triène. Au total, la perte cumulée d'énergie surpasse le surplus d'énergie. Le résultat global est donc un système à six électrons π qui est plus stable.

L'inspection des signes des fonctions d'onde au niveau des carbones terminaux de l'hexa-1,3,5-triène (figure 15.4) explique pourquoi les énergies des orbitales sont modifiées de la sorte : la connexion de C1 et C6 provoque un recouvrement des orbitales *p* qui est en phase pour π_1 et π_3 mais qui est déphasé pour π_2.

Certaines réactions se déroulent via des états de transition aromatiques

La structure à six électrons se trouvant dans des orbitales capables de se recouvrir latéralement dans un cycle semble être un dénominateur commun recherché lors de diverses réactions qui se déroulent par ce qui a semblé être un mouvement compliqué mais concerté de trois paires d'électrons : la réaction de Diels-Alder (paragraphe 14.8), l'addition de tétroxyde d'osmium aux alcènes (paragraphe 12.11), ainsi que la première étape de l'ozonolyse (paragraphe 12.12). Dans ces trois réactions, il apparaît un état de transition où est impliqué un recouvrement cyclique de six électrons appartenant à des orbitales π (ou à caractère π). Cet arrangement électronique ressemble à celui du benzène et est énergétiquement plus favorable que l'alternative qui requiert une rupture de liaison suivie de la formation d'une autre liaison. Les états de transition de ce type sont qualifiés d'aromatiques.

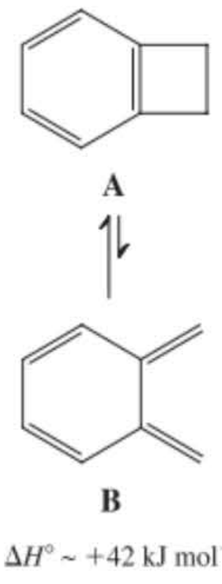
États de transition aromatiques



Réaction de Diels-Alder — **Addition de tétroxyde d'osmium** — **Ozonolyse**

Exercice 15-4

Si le benzène était un cyclohexatriène, le 1,2-dichlorobenzène de même que le 1,2,4-trichlorobenzène devraient, chacun, exister sous forme de deux isomères. Représenter ces isomères.



A ⇌ B

$\Delta H^\circ \sim +42$ kJ mol^{-1}

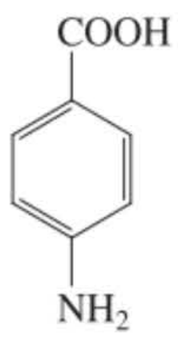
Exercice 15-5

L'ouverture thermique du cycle du cyclobutène en buta-1,3-diène est exothermique à raison d'environ 42 kJ mol^{-1} (paragraphe 14.9). Par contre, la même réaction appliquée au benzocyclobutène, A, qui se transforme en B (voir dans la marge) est *endothermique* et concerne la même quantité de chaleur. Expliquer.

En résumé, deux parmi les orbitales moléculaires π remplies du benzène sont moins énergétiques que ne le sont celles de l'hexa-1,3,5-triène. Le benzène est, de ce fait, stabilisé par beaucoup plus d'énergie de résonance que ne l'est son analogue acyclique. Une structure d'orbitales similaire stabilise également les états de transition aromatiques.



Les lotions bronzantes sont appliquées en vue de protéger la peau des radiations UV de haute énergie qui sont susceptibles d'induire des cancers. Elles contiennent des substances, tel le PABA, qui absorbent la lumière dans la zone dommageable du spectre électromagnétique.



Acide-4-aminobenzoïque (Acide-*p*-aminobenzoïque, PABA)

15-4 Les caractéristiques spectrales du noyau benzénique

On montrera dans ce paragraphe que l'arrangement électronique particulier de ces molécules donne lieu à des spectres ultraviolets caractéristiques. La structure hexagonale se décèle en outre grâce à des bandes infrarouges spécifiques. Ce qui est plus frappant encore, la délocalisation cyclique induit des courants de cycle en spectroscopie de RMN, lesquels provoquent un déblindage particulièrement important des hydrogènes appartenant au cycle aromatique. De plus, les constantes de couplage entre les hydrogènes situés en 1,2- (ortho), 1,3- (méta) et 1,4- (para) dans les benzènes substitués sont différentes et permettent de faire le diagnostic du profil de substitution.

Le spectre UV-visible du benzène est le reflet de la structure électronique de cette molécule

La délocalisation cyclique dans le benzène donne lieu à un arrangement caractéristique des niveaux d'énergie des orbitales moléculaires de cette molécule (figure 15.4). En particulier, la distance énergétique qui sépare les orbitales liantes et antiliantes est relativement grande (figure 15.5). Ceci transparaît-il dans son spectre électronique ? Comme on le montre dans le paragraphe 14.11, la réponse est affirmative : en comparaison avec les spectres des triènes acycliques, on doit s'attendre à des valeurs de λ_{max} plus petites dans le cas du benzène et de ses dérivés. Ceci se vérifie de fait lorsqu'on examine la figure 15.6 : la longueur d'onde d'absorption la plus élevée dans le cas du benzène se situe à 261 nm, c'est-à-dire plus près de celle relative au cyclohexa-1,3-diène (259 nm, tableau 14.3) que de celle qui caractérise l'hexa-1,3,5-triène (268 nm).

Les spectres ultraviolets et visibles des composés aromatiques se modifient de manière caractéristique lorsque des substituants sont introduits dans ces molécules ; ce phénomène a été mis à profit dans la synthèse contrôlée de divers colorants (paragraphe 22.11). Les dérivés monosubstitués du benzène absorbent entre 250 et 290 nm. Par exemple, l'acide 4-aminobenzoïque (acide *p*-aminobenzoïque ou PABA, voir dans la marge), 4-H_2N-C_6H_4-COOH, qui est hydrosoluble, présente un λ_{max} à 289 nm, avec un coefficient d'extinction valant 18.600, ce qui est assez élevé. À cause de cette propriété, on l'emploie dans les lotions solaires : il y agit en tant que filtre vis-à-vis des radiations ultraviolettes dangereuses émanant du Soleil. Celles-ci, qui appartiennent à cette zone de longueurs d'ondes, sont ainsi annihilées. Certaines personnes ne supportent pas le PABA en raison d'une réaction cutanée allergique, de sorte qu'il existe actuellement des crèmes solaires qui contiennent d'autres substances photoprotectrices (« crèmes dénuées de PABA »).

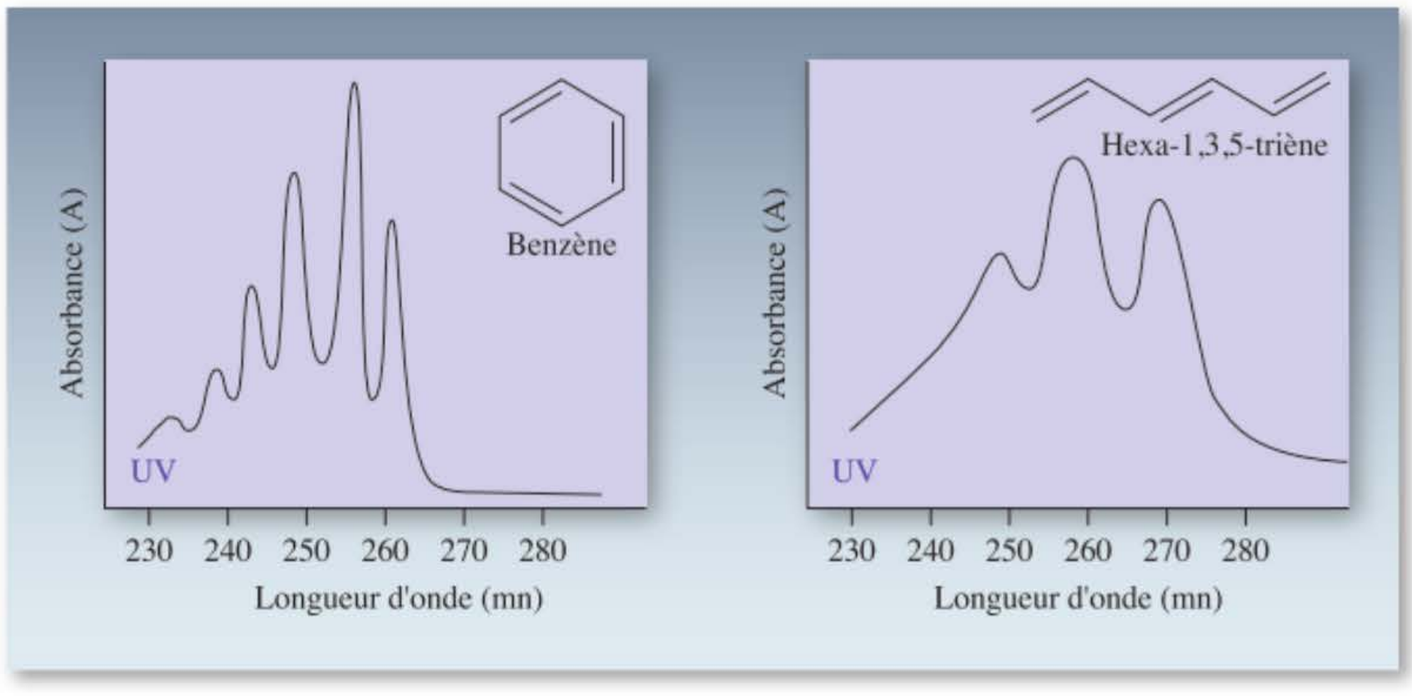
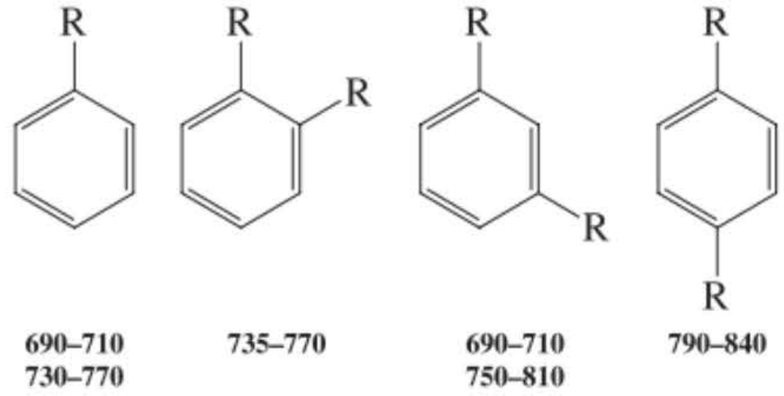


Figure 15-6 Les spectres ultraviolets permettant de distinguer le benzène [$\lambda_{max}(\varepsilon)$=234(30), 238 (50), 243 (100), 249 (190), 255(220), 261(150) nm] de l'hexa-1,3,5-triène [$\lambda_{max}(\varepsilon)$=247 (33.900), 258(43.700), 268(36.300) nm]. Les coefficients d'extinction des absorptions de l'hexa-1,3,5-triène sont beaucoup plus grands que ceux relatifs au benzène ; c'est pourquoi le spectre de droite a été enregistré à une concentration plus faible.

Les spectres infrarouges révèlent les profils de substitution des dérivés benzéniques

Les spectres infrarouges du benzène et de ses dérivés présentent des bandes caractéristiques dans trois régions. La première se situe à 3030 cm^{-1} et est due à l'élongation des hydrogènes phényliques. La deuxième région s'étend de 1500 à 2000 cm^{-1} et comprend les vibrations d'élongation C–C propres au cycle aromatique. On trouve enfin une série utile de bandes dans la zone comprise entre 650 et 1000 cm^{-1}, qui sont dues à des mouvements de déformation angulaire hors du plan des liaisons C–H.

Vibrations infrarouges typiques de déformation angulaires C–H hors du plan relatives aux dérivés substitués du benzène (en cm^{-1})



690–710
730–770

735–770

690–710
750–810

790–840

Leur localisation précise reflète le profil de substitution particulier du composé aromatique. Ainsi, par exemple, le 1,2-diméthylbenzène (*o*-xylène) donne cette bande à 738 cm^{-1}, l'isomère 1,4 à 793 cm^{-1}, tandis que l'isomère 1,3 (figure 15.7) présente deux absorptions dans cette zone, en l'occurrence à 690 et 765 cm^{-1}.

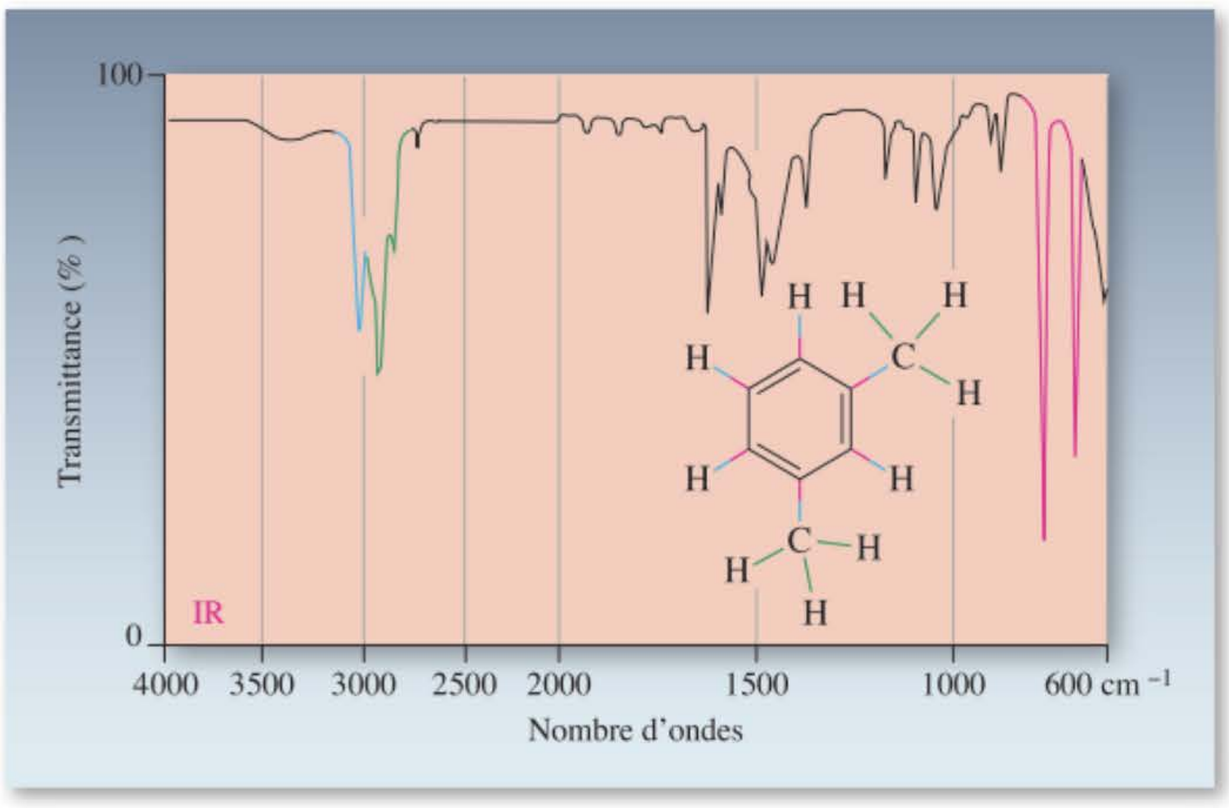


Figure 15-7 Le spectre infrarouge du 1,3-diméthylbenzène (*m*-xylène). On y voit deux absorptions d'élongation C–H, l'une due aux liaisons aromatiques (3030 cm^{-1}) et l'autre aux liaisons C–H saturées (2920 cm^{-1}). Les deux bandes situées à 690 et 765 cm^{-1} sont typiques des noyaux benzéniques disubstitués en 1,3.

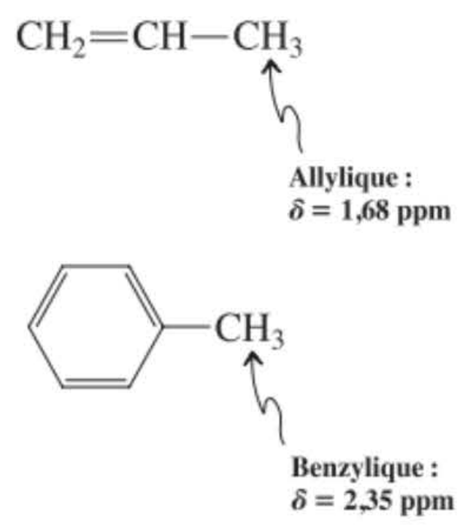
Le spectre de masse du benzène révèle la stabilité particulière de cette molécule

On peut apercevoir dans la figure 15.8 le spectre de masse du benzène. Ce qui frappe, c'est l'absence de fragmentations vraiment significatives, prouvant par là la stabilité exceptionnelle de ce canevas cyclique à six électrons délocalisés (paragraphe 15.2). Le pic $(M + 1)^{+\bullet}$ a une hauteur relative de 6,8 %, comme on s'y attend logiquement au vu de l'abondance relative du ^{13}C dans une molécule constituée de six atomes de carbone.

Les spectres de RMN relatifs aux dérivés benzéniques montrent quels sont les effets du courant de cycle électronique

La spectroscopie de RMN du ^{1}H représente un outil extrêmement efficace pour identifier le benzène et ses dérivés. La délocalisation cyclique existant dans le noyau aromatique donne lieu à un effet exceptionnel de déblindage, qui amène les hydrogènes benzéniques à résonner à un champ très bas (δ ~ 6,5-8,5 ppm), ce qui est encore plus bas que les hydrogènes alcényliques qui sont déjà fameusement déblindés (δ ~ 4,6-5,7 ppm, cf. paragraphe 11.4).

Déplacements chimiques des hydrogènes allyliques et benzyliques



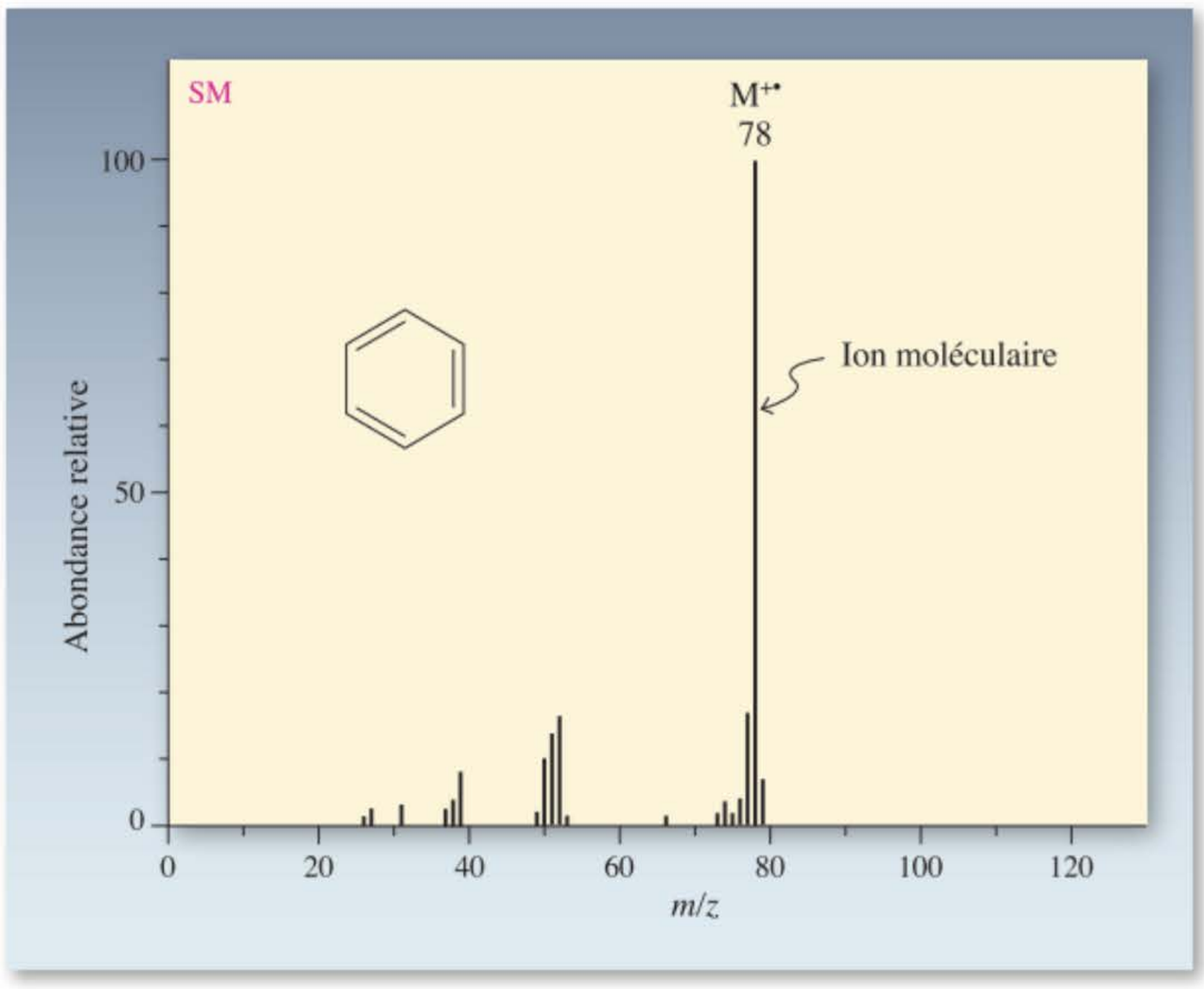


Figure 15-8 Le spectre de masse du benzène révèle une fragmentation minimale.

On observe par exemple, dans le spectre de RMN du ^{1}H relatif au benzène, un singulet effilé, qui correspond aux six hydrogènes équivalents, à 7,27 ppm. Comment peut-on expliquer ce puissant effet de déblindage ? D'un point de vue simplifié, on peut comparer le système cyclique π avec ses électrons délocalisés à une spire en métal conducteur. Lorsqu'un tel circuit est soumis à l'action d'un champ magnétique perpendiculaire (H_0), un courant électronique (appelé **courant de cycle**) se met à y circuler, ce qui engendre, à son tour, un nouveau champ magnétique local (h_{local}) qui s'oppose à H_0 à l'intérieur de la spire (figure 15.9). D'autre part, le champ local induit h_{local} renforce H_0 à l'extérieur, précisément là où sont situés les hydrogènes aromatiques. Il résulte donc de ceci que le champ local dans leur voisinage vaut $H_0 + h_{local}$. Dès lors, pour provoquer la résonance à une radiofréquence constante, l'intensité du champ à appliquer doit être réduite jusqu'à $(H_0 - h_{local})$: les noyaux sont déblindés. Cet effet est le plus marqué à proximité du cycle et diminue en fonction de l'éloignement par rapport à lui. C'est ainsi que les noyaux benzyliques ne sont déblindés que de 0,4 à 0,8 ppm de plus que leurs pendants allyliques et que les hydrogènes qui sont encore plus éloignés du système π donnent lieu à des déplacements chimiques très voisins et qui sont similaires à ceux des alcanes.

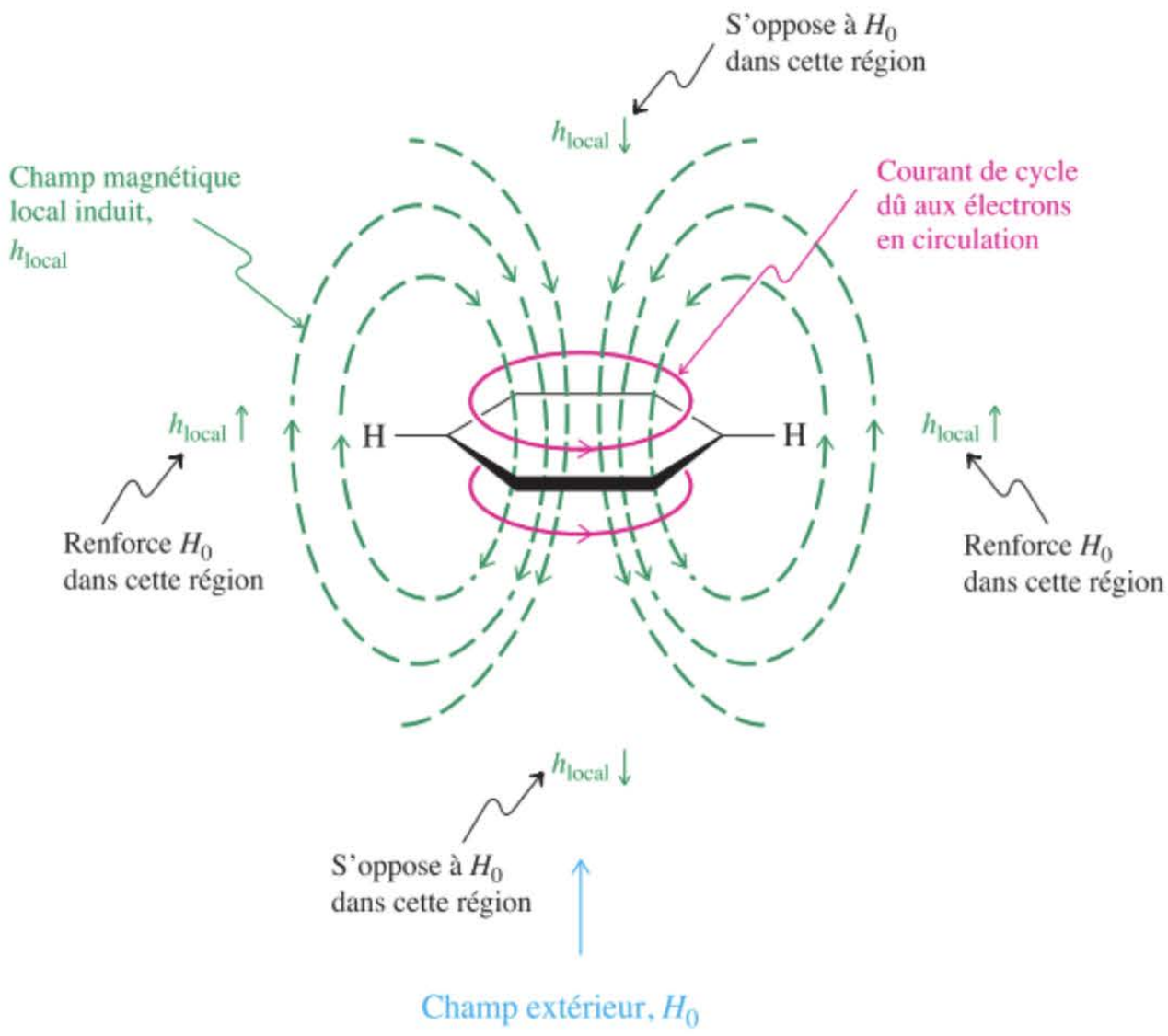


Figure 15-9 Les électrons π du benzène peuvent être comparés à ceux d'une spire en métal conducteur. Le fait d'exposer cette spire d'électrons à un champ magnétique extérieur H_0 provoque une circulation de ceux-ci analogue à un courant électrique. Ce « courant de cycle » engendre un champ magnétique local qui renforce H_0 à l'extérieur du cycle. C'est pourquoi, pour provoquer la résonance de ces hydrogènes, l'intensité du champ à appliquer doit être réduite.

Alors que le benzène présente seulement un singulet effilé dans son spectre de RMN, ses dérivés substitués peuvent donner lieu à des spectres plus compliqués. Ainsi, dans un système monosubstitué, les hydrogènes situés en ortho, méta et para par rapport au substituant sont non équivalents et donnent lieu à des couplages mutuels. Le spectre de RMN du bromobenzène en est un exemple : les hydrogènes en ortho sont déplacés vers les champs faibles, tandis que les hydrogènes en méta et para sont légèrement déplacés vers les champs forts par rapport au déplacement chimique du benzène. Qui plus est, les protons sont tous couplés entre eux, ce qui rend l'aspect du spectre compliqué (figure 15.10).

La figure 15.11 présente le spectre de RMN du 4-(*N*,*N*-diméthylamino)benzaldéhyde. La grande différence qui existe entre les déplacements chimiques des deux types d'hydrogènes attachés au cycle se traduit par un profil de deux doublets du premier ordre. La constante de couplage que l'on observe vaut 9 Hz, ce qui est typique pour un couplage entre deux protons en ortho.

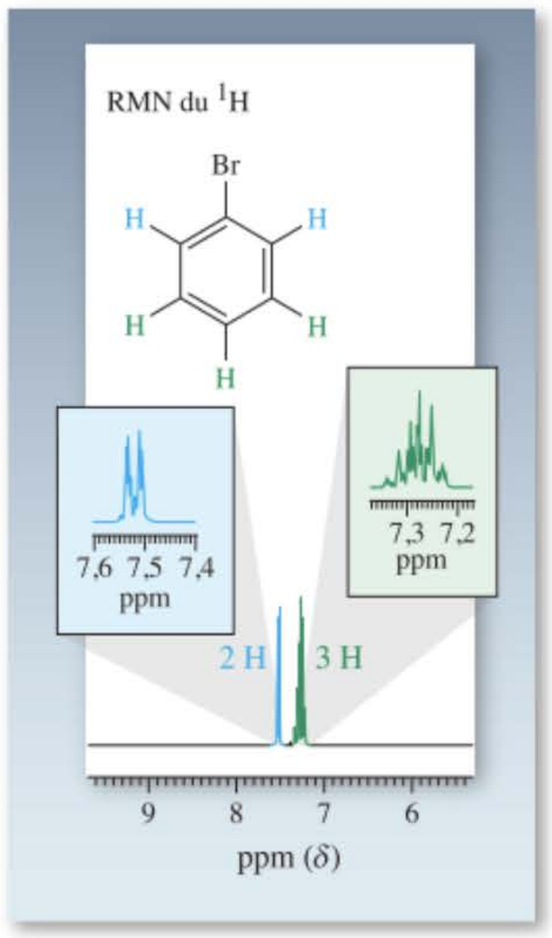


Figure 15-10 La partie intéressante du spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du bromobenzène, spectre qui n'est pas du premier ordre.

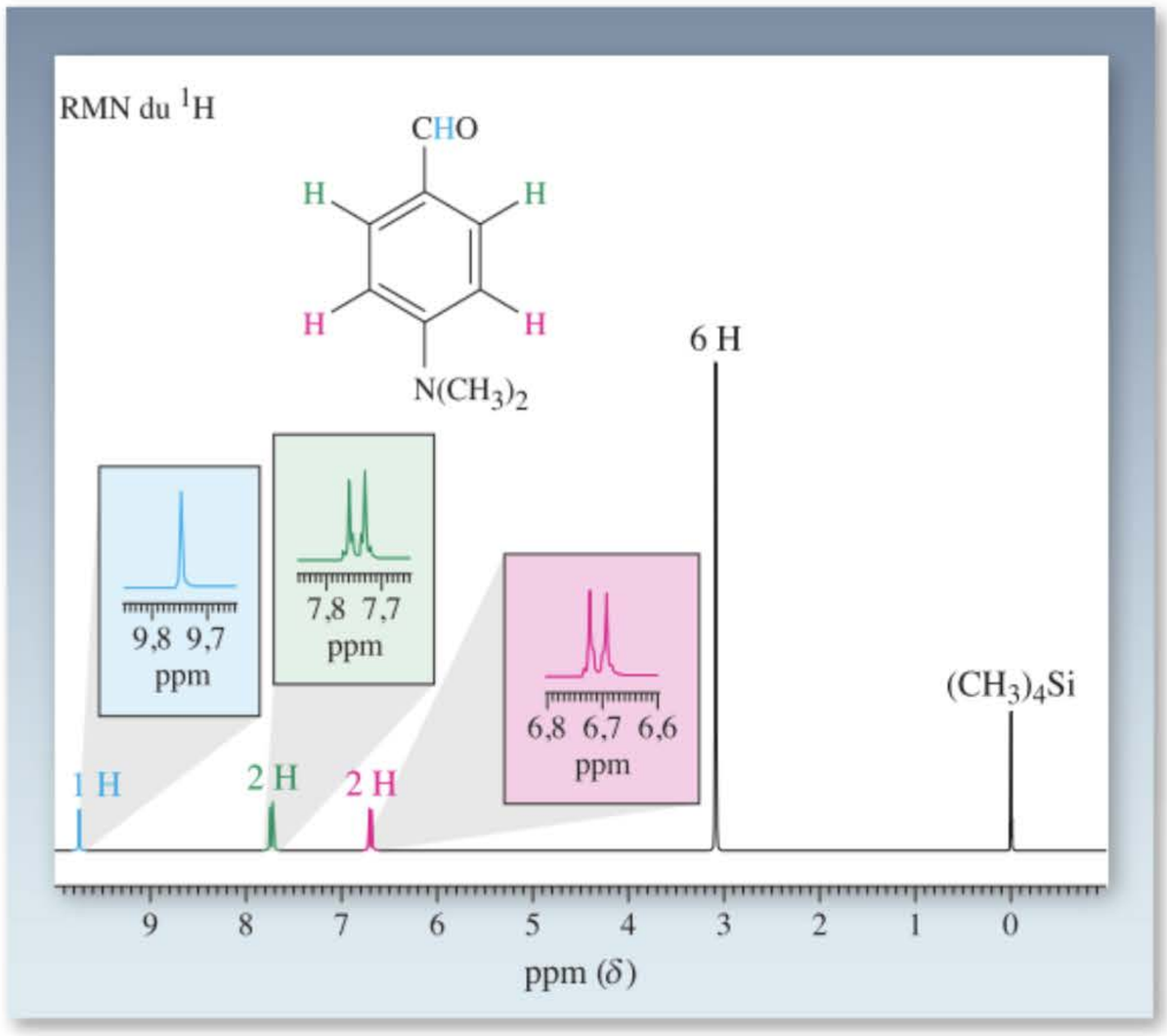


Figure 15-11 Le spectre de RMN du ^{1}H du 4-(*N*,*N*-diméthylamino)benzaldéhyde (*p*-diméthylaminobenzaldéhyde) à 300 MHz. En plus des deux doublets aromatiques (J = 9 Hz), on observe deux singulets : un pour les hydrogènes des méthyles (δ = 3,09 ppm) et un pour l'hydrogène du groupe formyle (δ = 9,75 ppm).

Un spectre du premier ordre montrant les trois types de couplage est présenté dans la figure 15.12. Le 1-méthoxy-2,4-dinitrobenzène (2,4-dinitroanisole) contient trois hydrogènes benzéniques, caractérisés par des déplacements chimiques assez différents et avec des profils de fragmentation distincts. L'hydrogène situé en ortho par rapport au groupe méthoxyle apparaît sous forme d'un doublet avec

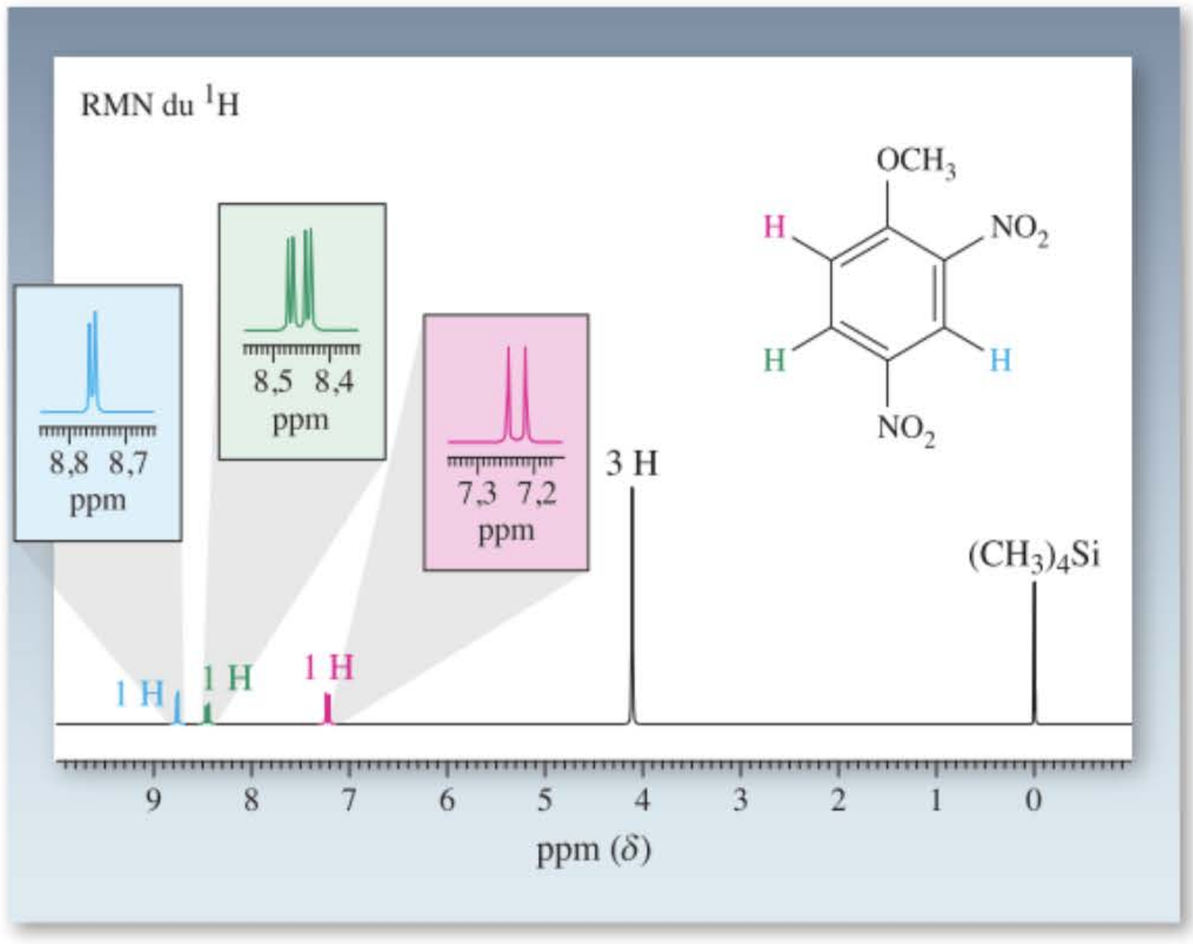
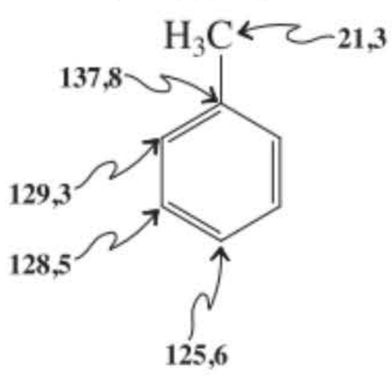


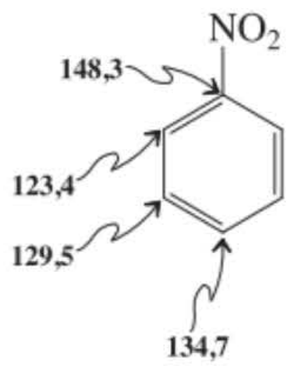
Figure 15-12 Le spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du 1-méthoxy-2,4-dinitrobenzène (2,4-dinitroanisole).

Constantes de couplage aromatique

J_{ortho} = 6 –9,5 Hz
$J_{méta}$ = 1,2 –3,1 Hz
J_{para} = 0,2 –1,5 Hz

Données en RMN du ^{13}C relatives à deux benzènes substitués (en ppm)





un couplage ortho (J = 9 Hz) à δ = 7,23 ppm. L'hydrogène serti entre les deux substituants nitro apparaît lui aussi (à δ = 8,76 ppm) sous forme de doublet, avec un faible couplage méta (J = 3 Hz). Enfin, on retrouve le dernier hydrogène benzénique absorbant à δ = 8,45 ppm sous forme de double doublet à cause de son couplage simultané avec les deux autres hydrogènes benzéniques. Le couplage para entre les hydrogènes en C3 et C6 est trop faible (J < 1 Hz) pour être résolu ; il se manifeste sous la forme d'un léger élargissement des résonances de ces protons.

À l'inverse de la RMN du ^{1}H, les déplacements chimiques en RMN du ^{13}C des carbones appartenant aux dérivés du benzène sont régis par l'hybridation et par les effets des substituants. Étant donné que la fourchette des déplacements chimiques relatifs aux noyaux de carbone est large (200 ppm), la contribution du courant de cycle (seulement quelques ppm) devient relativement moins significative. Il en résulte que les carbones benzéniques donnent lieu à des déplacements chimiques similaires à ceux des alcènes, à savoir se situant entre 120 et 135 ppm lorsqu'ils ne sont pas substitués (voir dans la marge). Le benzène lui-même donne une simple ligne à 128,7 ppm.

Exercice 15-6

Est-il possible de faire la distinction entre les trois triméthylbenzènes uniquement en se basant sur le nombre de pics apparaissant dans leurs spectres de RMN du ^{13}C avec découplage du proton ? Expliquer.

Exercice 15-7

Mise en pratique des concepts : établir la structure d'un benzène substitué à l'aide de données spectrales

Un hydrocarbure montre, dans son spectre de masse, un pic d'ion moléculaire à m/z = 134. L'ion associé [M + 1] à m/z 135 représente 10 % de l'intensité de l'ion moléculaire. Le pic le plus intense du spectre est un ion de fragmentation à m/z = 119. Les autres données spectrales de ce composé se présentent comme suit : RMN du ^{1}H (90 MHz), δ = 7,02 ppm (large s, 4 H), 2,82 ppm (septuplet, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,28 ppm (s, 3 H) et 1,22 ppm (d, J = 7,0 Hz, 6 H) ; RMN du ^{13}C, δ = 21,3, 24,2, 38,9, 126,6, 128,6, 134,8 et 145,7 ppm ; IR, $\tilde{\nu}$ = 3030, 2970, 2880, 1515, 1465 et 813 cm^{-1} ; UV, $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 265 nm (450). Quelle est la structure de cet hydrocarbure ?

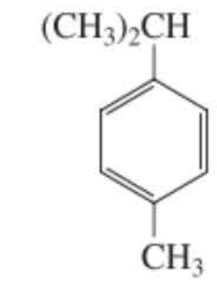
Stratégie

Les divers spectres fournissent des informations très différentes, de sorte qu'on se demande d'où il est préférable de partir. Classiquement, les chercheurs se penchent en premier lieu sur les données les plus importantes : le spectre de masse ainsi que le spectre de RMN du ^{1}H. Dans un deuxième temps, ils examinent les autres spectres en vue de corroborer leurs résultats. La solution suivante fait appel à une stratégie parmi d'autres. Bien souvent, il n'est pas nécessaire d'approfondir outre mesure les informations contenues dans les spectres individuels. Il suffit d'identifier les éléments les plus importants, comme l'ion moléculaire en spectrométrie de masse, les régions spectrales et/ou les profils de fragmentation dans le spectre de RMN du ^{1}H, le nombre de signaux de ^{13}C, ainsi qu'une fréquence IR caractéristique ou une absorption UV particulière. Chaque fois qu'il est possible d'identifier une (sub)structure, il faut le faire, après quoi on corrobore (ou on invalide) cette structure en fonction des autres données. On procède ainsi par tâtonnements.

Solution

• Comme tel, le spectre de masse est déjà fort révélateur. Ainsi, il n'y a pas tellement d'hydrocarbures avec un ion moléculaire de m/z 134 pour lequel on pourrait écrire une formule sensée. Ainsi, par exemple, le nombre maximal de carbones doit être inférieur à 12 (C_{12} donne une masse de 144, ce qui est trop grand). S'il s'agissait d'un composé à 11 carbones, la formule moléculaire devrait être $C_{11}H_2$, ce qui est à écarter en examinant rapidement le spectre RMN du ^{1}H, lequel montre qu'il y a plus de deux hydrogènes dans la molécule. (À ce propos, combien de structures de composition $C_{11}H_2$ pouvez-vous formuler ?) Le choix suivant, $C_{10}H_{14}$, semble pas mal, puisque si on descend à une molécule à 9 carbones, il y faudrait 26 hydrogènes, ce qui est une proposition impossible au vu du nombre maximal d'hydrogènes imposé par la formule C_nH_{2n+2} (paragraphe 2.4). $C_{10}H_{14}$ correspond à quatre degrés d'insaturation (paragraphe 11.11), ce qui suggère la présence d'une combinaison de cycles, ainsi que de doubles ou triples liaisons. La dernière option est moins probable à cause de l'absence d'une bande à ~ 2.200 cm^{-1} dans le spectre IR (paragraphe 13.3). Il nous reste l'option des doubles liaisons et/ou de cycles. Un examen du spectre de RMN du ^{1}H ne montre pas de signaux relatifs à des doubles liaisons ordinaires et, par contre, laisse entrevoir un pic aromatique. Un cycle benzénique expliquerait les quatre degrés d'insaturation. À présent, on se penche sur un composé aromatique. Qui plus est, le motif de fragmentation dans le spectre de masse indique la présence d'un ion à m/z = 119, ce qui correspond à la perte d'un groupe méthyle qui devait donc être présent dans la molécule au départ.

• Faisons à présent l'inventaire des informations disponibles. La formule moléculaire indique la présence de 10 carbones et de 14 hydrogènes. Comment ces atomes sont-ils répartis dans les spectres de RMN ? Le spectre de RMN du ^{1}H révèle 4 H dans la région aromatique, tous très proches quant au déplacement chimique, ce qui se traduit par un large singulet. Les signaux des hydrogènes restants semblent dus à des groupes alkyle : manifestement, l'un d'eux est un substituant alkyle à δ = 2,28 ppm, alors que les autres font partie d'un assemblage plus complexe, contenant certainement deux ensembles de noyaux mutuellement couplés. Une inspection méticuleuse de cet assemblage montre qu'il se présente sous forme d'un septuplet (ce qui indique la présence de six voisins équivalents) et d'un doublet (ce qui indique l'existence d'un hydrogène unique faisant office de voisin). Tout ceci corrobore la présence d'un substituant 1-méthyléthyle (tableau 10.5). Les valeurs anormalement grandes des δ pour les hydrogènes du méthyle isolé et pour l'hydrogène tertiaire du groupe 1-méthyléthyle suggèrent que ces atomes se trouvent à proximité immédiate du cycle aromatique (tableau 10.2). En se penchant ensuite sur le spectre de RMN du ^{13}C, l'analyse précédente requiert la présence de (au moins) trois pics en provenance de carbones hybridés en sp^3 (tableau 10.6). De fait, il y a trois signaux à δ = 21,3, 24,2 et 38,9 ppm et pas d'autres signaux dans cette région. Par ailleurs, on voit quatre résonances dans la région aromatique. Étant donné qu'un cycle benzénique contient six carbones, la molécule que nous recherchons doit présenter une certaine symétrie. Le spectre IR révèle la présence d'entités $C_{aromatique}$–H ($\tilde{\nu}$ = 3030 cm^{-1}), et le signal à $\tilde{\nu}$ = 813 cm^{-1} indique qu'il s'agit d'un benzène substitué en para. Enfin, le spectre électronique montre que le système est conjugué, comme peut l'être un cycle benzénique.
• En rassemblant tous ces renseignements, on imagine un noyau benzénique porteur de deux substituants, en l'occurrence un méthyle et un groupe 1-méthyléthyle. Le spectre de RMN du ^{13}C exclut la possibilité d'une disubstitution de type ortho ou méta, ce qui permet d'affirmer que la molécule est le 1-méthyl-4-(1-méthyléthyl)benzène (voir dans la marge).



1-Méthyl-4-(1-méthyléthyl)benzène

Exercice 15-8

Essayez par vous-même

Déduire la structure d'un composé $C_{16}H_{16}Br_2$ dont les données spectrales sont les suivantes : λ max en UV (log ε) = 226 ép. (4,33), 235 ép. (4,55), 248 (4,78), 261 (4,43), 268 (4,44), 227 (4,36) nm (ép. = épaulement) ; $\tilde{\nu}$ en IR = 3030, 2964, 2933, 2233, 1456, 1362, 1060, 892, 614 cm^{-1} ; RMN du ^{1}H à 300 MHz, δ = 7,75 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,41 (t, J = 7,0 Hz, 4 H), 1,64 (sextuplet, J = 7,0 Hz, 4 H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 6 H) ; RMN du ^{13}C, δ = 13,51, 21,54, 21,89, 78,26, 96,68, 124,4, 125,2, 135,2, 136,8 ppm. (**Attention :** examinez attentivement les spectres de RMN en se référant à la formule moléculaire. En outre, le spectre IR contient des informations importantes. **Indication :** il y a de la symétrie dans cette molécule).

En résumé, le benzène et ses dérivés peuvent être reconnus et caractérisés structuralement par leurs données spectrales. Les absorptions électroniques se situent entre 250 et 290 nm. Les bandes vibrationnelles en infrarouge se situent à 3030 cm^{-1} ($C_{aromatique}$–H), entre 1500 et 2000 cm^{-1} (C–C) et de 650 à 1000 cm^{-1} (déformation angulaire de C–H hors du plan). La spectroscopie la plus instructive est la RMN : les hydrogènes et les carbones aromatiques résonnent aux bas champs. Le couplage le plus important s'observe avec les hydrogènes en ortho et il diminue progressivement dans le cas des hydrogènes en méta et en para.

15-5 Hydrocarbures benzénoïdes polycycliques

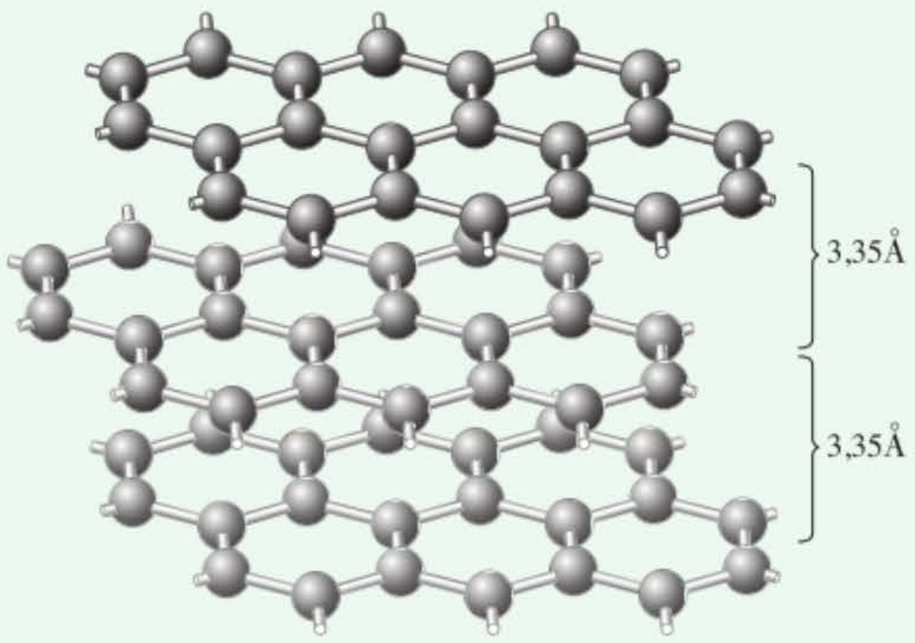
Que se passe-t-il si plusieurs cycles benzéniques sont accolés de manière à créer un système π plus étendu ? Les molécules appartenant à cette classe sont appelées des **hydrocarbures benzénoïdes polycycliques** ou encore des **hydrocarbures aromatiques polycycliques.** Dans ces structures, deux ou plus de deux cycles benzéniques ont en commun deux ou plusieurs atomes de carbone. Ces composés jouissent-ils également de la stabilité particulière du benzène ? Les deux paragraphes à venir montreront qu'il en est bien ainsi.

Il n'existe pas de système simple pour nommer ces composés ; c'est pourquoi nous emploierons leurs appellations courantes. Il n'y a qu'une seule manière d'accoler un noyau benzénique à un autre. Le composé qui en résulte est appelé naphtalène. L'accolement de cycles surnuméraires peut se réaliser de façon linéaire, ce qui fournit l'anthracène, le tétracène, le pentacène et ainsi de suite, bref une série

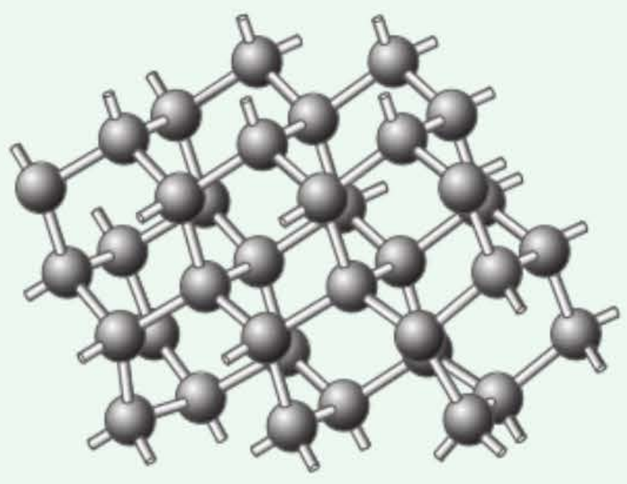
ENCADRÉ 15-1

Les variétés allotropiques du carbone : le graphite, le diamant et les fullérènes

Certains éléments peuvent se présenter sous diverses formes, qualifiées d'*allotropiques*, d'après les conditions et les modalités de leur genèse. Ainsi, le carbone élémentaire peut se disposer sous forme de plus de 40 configurations, la plupart de celles-ci étant amorphes (c'est-à-dire non cristallines). Le *coke*, par exemple, est le résidu solide qui subsiste après distillation du pétrole brut (paragraphe 3.3) et de la houille (paragraphe 13.10). Vous connaissez tous la *suie* qui apparaît lors de la combustion incomplète des substances organiques. Le *noir de carbone* est un pigment industriel important, obtenu en chauffant des hydrocarbures gazeux à près de 1000°C en l'absence d'air : parmi ses nombreux usages, on citera les encres d'imprimerie. Le *charbon actif* est extrêmement poreux et est capable d'adsorber des substances présentes à l'état de traces dans l'air (purificateurs d'air, masques à gaz) ou dans l'eau (filtres à eau). Vous connaissez probablement mieux deux arrangements cristallins de carbone, à savoir le *graphite* et le *diamant*. Le graphite, qui est la variété allotropique la plus stable du carbone, est un système polycyclique π constitué d'un accolement dans tous les sens de noyaux de type benzène. Il se présente sous forme de feuillets rappelant l'image des alvéoles d'une ruche, lesquels sont distants de 3,35 Å. Le caractère totalement délocalisé des électrons de ces feuillets (chaque carbone y est hybridé en sp^2) est à l'origine de la couleur noire du graphite et de ses propriétés conductrices. Quant aux propriétés lubrifiantes du graphite, elles résultent du glissement des divers feuillets les uns par rapport aux autres. La « mine » des crayons est du carbone graphitique et les mots ainsi écrits sur le papier sont en noir car il s'agit d'atomes de carbone que la pointe du crayon y a déposé par frottement.



Graphite



Diamant

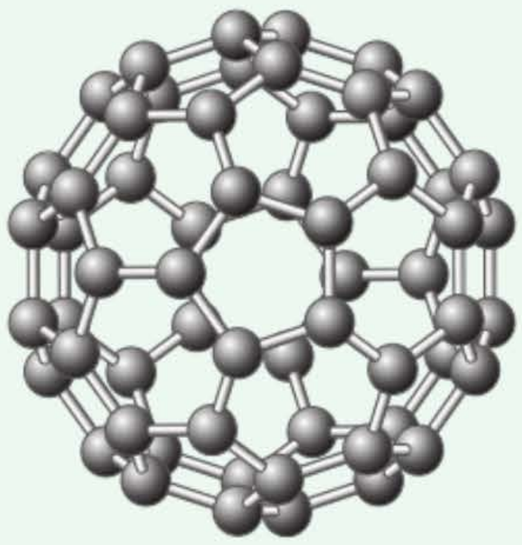
Dans le diamant, incolore, les atomes de carbone (tous hybridés en sp^3) forment un réseau isolant d'entités cyclohexane en conformation chaise, lesquelles entités sont connectées entre elles dans les trois dimensions. Le diamant est le matériau le plus dense et le plus dur (le moins déformable) que l'on connaisse. Mais il est aussi moins stable que le graphite, à raison de 1,88 kJ par gramme d'atomes de C, de sorte qu'il se transforme en graphite aux températures élevées ou sous l'action d'une radiation très énergétique, ce qu'apprécient très peu les joailliers.

Une découverte spectaculaire a été faite en 1985 par Curl, Kroto et Smalley* (ce pourquoi le prix Nobel leur fut décerné en 1996) : le *buckminsterfullérène,* C_{60}, qui est une nouvelle forme allotropique du carbone ; cette molécule-ci est sphérique, elle ressemble à un ballon de football. Ces chercheurs constatèrent qu'en évaporant du graphite à l'aide d'un laser, il y avait formation de divers amas de carbone dans la phase gazeuse dont les plus abondants étaient constitués de 60 atomes de carbone. La meilleure façon d'assembler un tel amas tout en respectant la tétravalence du carbone consiste à enrouler un ensemble de 20 noyaux benzéniques accolés et à connecter les valences libres de manière à créer 12 pentagones : on obtient ainsi un icosaèdre tronqué avec 60 sommets équivalents. La molécule a été appelée en hommage à Buckminster Fuller† parce que sa forme rappelle les dômes géodésiques que cet architecte a réalisés. Le buckminsterfullérène est soluble dans les solvants organiques, ce qui a fortement contribué à en établir la structure ainsi que son profil de réactivité. Ainsi, le spectre de RMN du ^{13}C laisse entrevoir une seule ligne à δ = 142,7 ppm, c'est-à-dire dans la fourchette attendue (paragraphes 15.4 et 15.6). En raison de leur caractère incurvé, les noyaux benzéniques du C_{60} sont tendus, de sorte que le contenu énergétique par rapport au graphite s'y élève à 42,51 kJ par gramme d'atomes de C. Cette tension se traduit par une réactivité chimique de grand intérêt, comprenant des réactions électrophiles, nucléophiles, radicalaires et d'additions concertées (chapitre 14). Le gigantesque intérêt suscité par la découverte du C_{60} mena rapidement à un certain nombre de développements prodigieux : la conception de

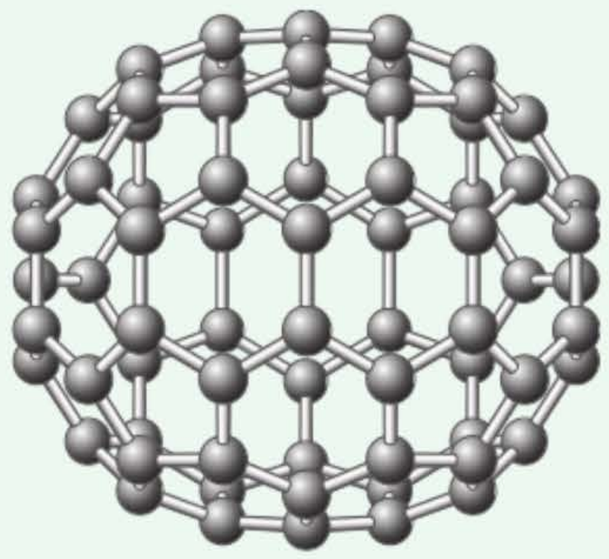
---

* Professeur Robert F. Curl, né en 1933, Université Rice, Houston, Texas ; Professeur Harold W. Kroto, né en 1939, Université du Sussex, Angleterre ; Professeur Richard E. Smalley, 1943-2005, Université Rice, Houston, Texas.

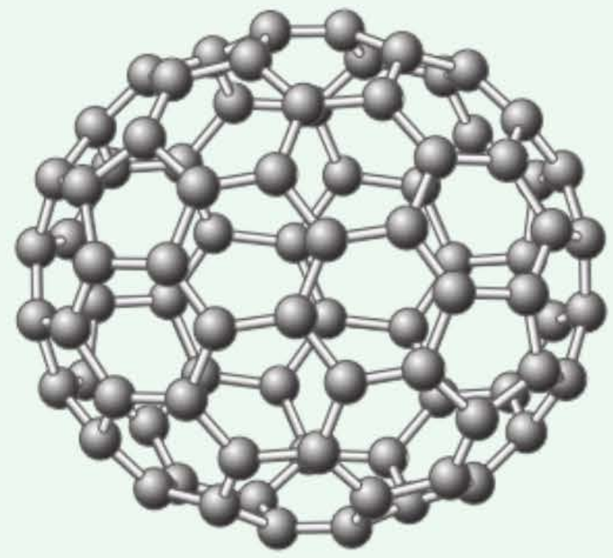
† Richard Buckminster Fuller, 1895-1983, architecte américain, inventeur et philosophe.



Buckminsterfullérène C_{60}

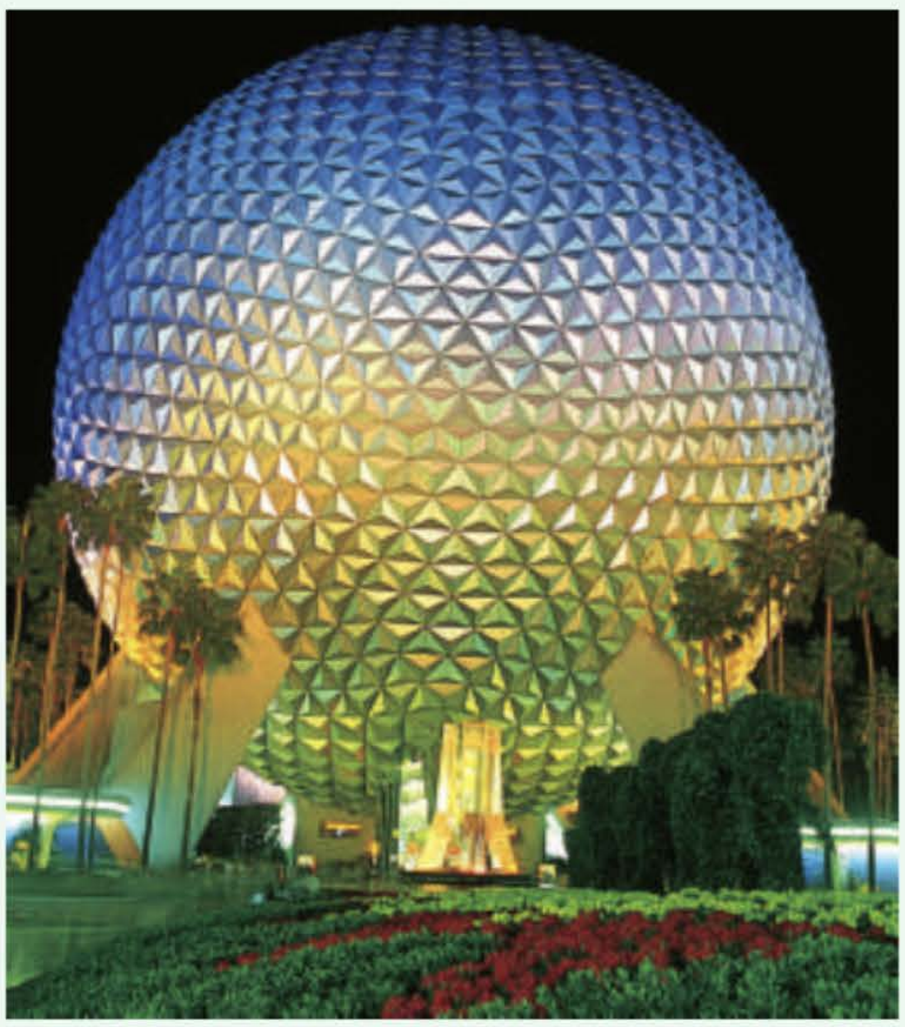


C_{70}

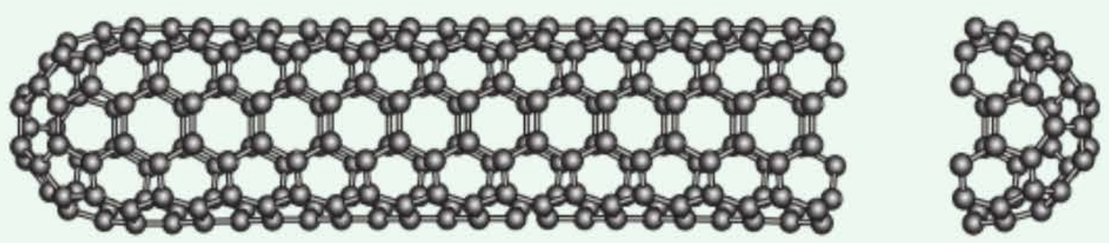


C_{84}, chiral

méthodes de synthèse à plus grande échelle (le C_{60} se vend actuellement à plus ou moins 1,00 Euro le gramme), l'isolement de bon nombre d'autres amas carbonés plus volumineux, les « fullérènes » gonflés tel le C_{70} en forme de ballon de rugby, des systèmes chiraux (par ex., le C_{84}), des formes isomères, des fullérènes capables de piéger des atomes-hôtes tels que He ou des ions métalliques (« fullérènes endoédraux »), la synthèse de sels conducteurs (par ex., Cs_3C_{60}, qui devient supraconducteur à 40 K). Qui plus est, le réexamen de la littérature plus ancienne et des nouvelles publications a permis de découvrir que le C_{60} et autres fullérènes se créent tout simplement lors de la combustion incomplète de la matière organique dans certaines conditions ou lors de divers traitements thermiques de la suie, de sorte que ces molécules ont probablement été des « produits naturels » de notre planète très tôt au cours de sa formation. En ce qui concerne les matériaux, une des plus intéressantes applications est, sans conteste, la synthèse de tubules carbonés, encore appelés *nanotubes*, construits selon le motif des fullérènes. Les nanotubes semblent pouvoir être encore plus durs que le diamant, bien que doués d'élasticité et ils accuseraient des propriétés magnétiques et électriques (métalliques) hors du commun. Ils joueraient également le rôle de boîtes moléculaires permettant d'« emballer » d'autres entités, comme par exemple des catalyseurs métalliques voire même des biomolécules. Bref, le carbone sous la présentation de fullérènes occupe une place de tout premier plan dans le domaine nouveau qu'est la nanotechnologie, axée vers la construction d'outils au niveau moléculaire (voir aussi l'encadré 14.2).

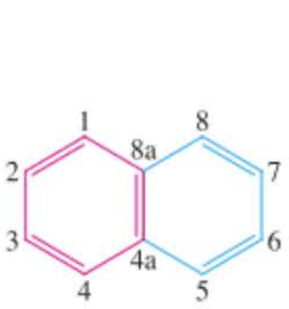


Un exemple de dôme géodésique (du même type que celui qui a été conçu par Buckminster Fuller) qui constitue une partie de l'entrée du centre EPCOT, à Disney World en Floride. La hauteur du dôme avoisine 55 mètres, avec un diamètre de 50 mètres.

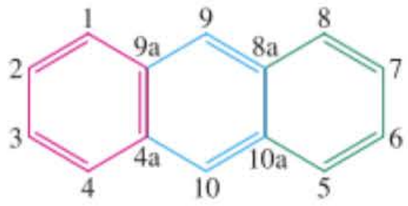


Nanotube fait de carbone

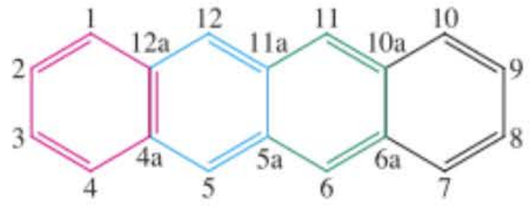
appelée des **acènes.** La **fusion angulaire** a pour résultat le phénanthrène, qui peut être annelé davantage, aboutissant ainsi à toute une variété d'autres polycycles benzénoïdes.



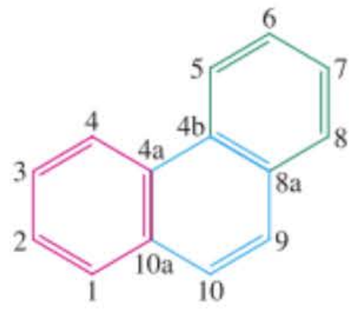
Naphtalène



Anthracène



Tétracène
(Naphtacène)



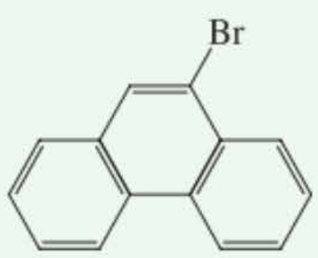
Phénanthrène

Chacun de ces composés possède un système de numérotage de la périphérie qui lui est propre. À un carbone quaternaire, on donne le numéro du carbone qui le précède dans la séquence suivi de la lettre *a, b,* etc., selon sa proximité par rapport à ce carbone.

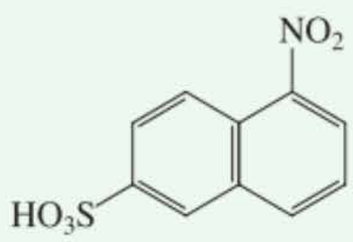
Exercice 15-9

Nommer les composés suivants ou représenter leurs structures.
(a) 2,6-Diméthylnaphtalène **(b)** 1-Bromo-6-nitrophénanthrène **(c)** 9,10-Diphénylanthracène

(d)



(e)



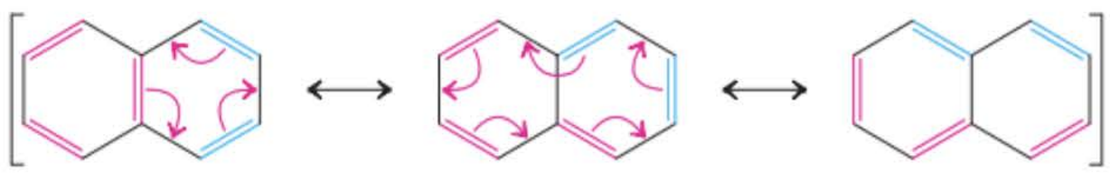
Le naphtalène est aromatique : examen de ses spectres

Au contraire du benzène, qui est un liquide, le naphtalène est un composé cristallin incolore dont le point de fusion se situe à 80°C. On le connaît probablement mieux comme antimite ou comme insecticide, encore que, pour ces usages, il ait été partiellement remplacé par des produits chlorés tels que le 1,4-dichlorobenzène (*p*-dichlorobenzène).

Le naphtalène est-il encore aromatique ? Cette molécule laisse-t-elle entrevoir une structure électronique délocalisée comme dans le benzène avec la stabilité thermodynamique qui en découle ? Ses propriétés spectrales corroborent nettement une réponse affirmative à ces questions. Les spectres ultraviolets et de RMN s'avèrent tout particulièrement révélateurs.

Le spectre ultraviolet du naphtalène (figure 15.13) présente un profil typique d'un système conjugué étendu, avec des absorptions allant jusqu'à des longueurs d'ondes dépassant 320 nm. En se basant sur cette observation, on en déduit que les électrons sont délocalisés de manière plus étendue que dans le cas du benzène (paragraphe 15.2 et figure 15.6). Il appert dès lors que les quatre électrons π surnuméraires participent à des recouvrements efficaces avec ceux du cycle benzénique accolé. De fait, il est possible d'écrire diverses structures de résonance.

Structures de résonance du naphtalène



Comme alternative, on peut aussi représenter le recouvrement continu des 10 orbitales *p*, avec la distribution symétrique de la densité électronique qui en résulte, comme le montre la figure 15.14.

D'après ces représentations, la structure du naphtalène devrait être symétrique avec des noyaux benzéniques coplanaires et quasi hexagonaux ; il en résulte que la molécule devrait être bissectée par deux miroirs plans perpendiculaires entre eux. Les mesures cristallographiques, par diffraction des

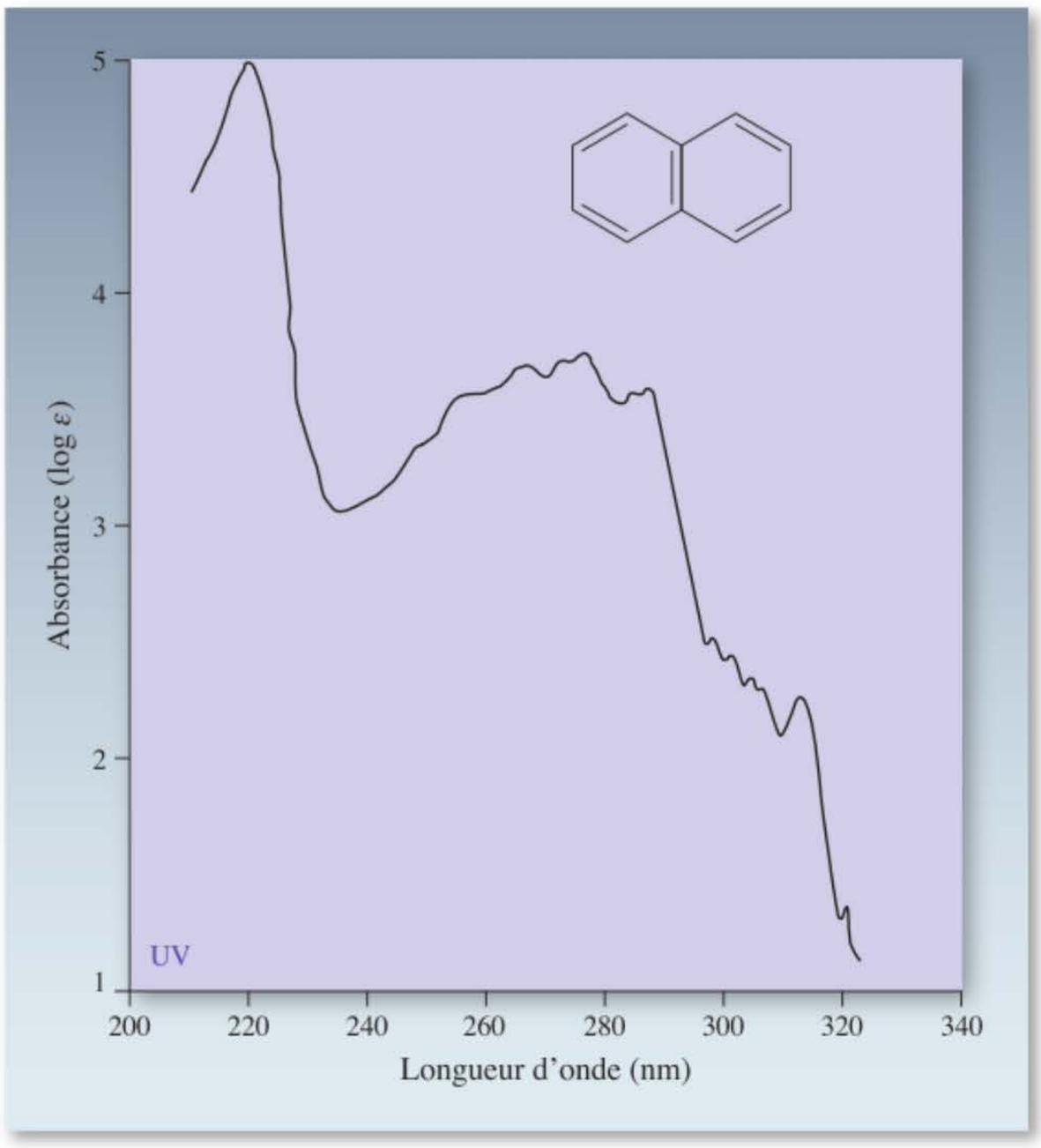


Figure 15-13 La conjugaison π étendue dans le naphtalène est manifeste lorsqu'on examine le spectre UV de cette molécule, mesuré dans de l'éthanol à 95 %. La complexité et la localisation des absorptions sont typiques des systèmes π étendus.

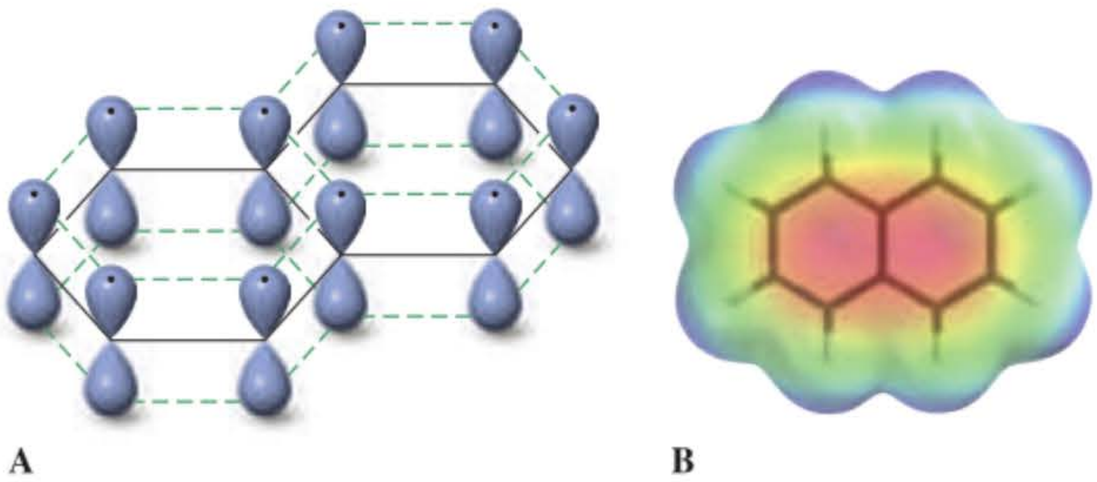


Figure 15-14 (A) Représentation orbitalaire du naphtalène, mettant en exergue le recouvrement étendu des orbitales *p*. (B) Profil des potentiels électrostatiques, révélant la distribution de la densité électronique sur l'ensemble de ses 10 atomes de carbone.

rayons X, corroborent cette prédiction (figure 15.15). La longueur des liaisons C–C s'écarte seulement de très peu par rapport à celle des liaisons du benzène (1,39 Å), mais elle diffère manifestement de celle des liaisons simples (1,54 Å) ou doubles pures (1,33 Å).

Une autre preuve de l'aromaticité du naphtalène est fournie par le spectre de RMN du ^{1}H de cette molécule (figure 15.16). On peut y observer deux multiplets symétriques à δ = 7,49 et 7,86 ppm, caractéristiques d'hydrogènes aromatiques déblindés par le courant de cycle de la boucle électronique π (cf. paragraphe 15.4, figure 15.9). Les couplages dans le noyau naphtalénique sont très semblables à ceux des benzènes substitués : J_{ortho} = 7,5 Hz, $J_{méta}$ = 1,4 Hz et J_{para} = 0,7 Hz. Le spectre de RMN du ^{13}C présente trois lignes avec des déplacements chimiques qui se situent dans la zone des autres dérivés du benzène (voir dans la marge). Dès lors, sur base des critères structuraux et spectroscopiques, le naphtalène est aromatique.

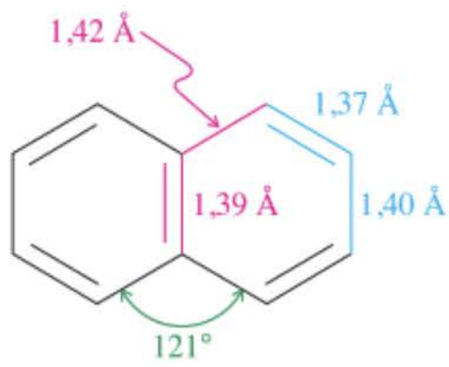
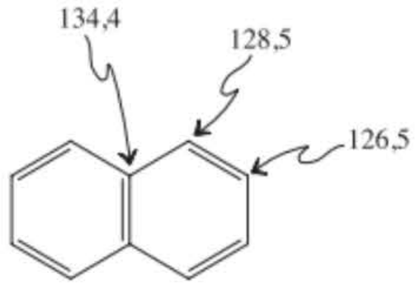


Figure 15-15 La structure moléculaire du naphtalène. Les angles des liaisons dans les cycles valent 120°.

Données en RMN du ^{13}C relatives au naphtalène (en ppm)



Exercice 15-10

Un naphtalène substitué, de formule $C_{10}H_8O_2$, a donné les résultats spectroscopiques suivants : RMN du ^{1}H, δ = 5,20 ppm (large s, 2 H), 6,92 ppm (dd, J = 7,5 Hz et 1,4 Hz, 2 H), 7,00 ppm (d, J = 1,4 Hz, 2 H) et 7,60 ppm (d, J = 7,5 Hz, 2 H) ; RMN du ^{13}C, δ = 107,5, 115,3, 123,0, 129,3, 136,8 et 155,8 ppm ; IR, $\tilde{\nu}$ = 3100 cm^{-1} (large). Quelle est la structure de cette molécule ? (**Indications :** revoir les valeurs de J_{ortho}, $J_{méta}$, J_{para} dans le cas du benzène (paragraphe 15.4). Le nombre de pics en RMN est en dessous du nombre maximum.)

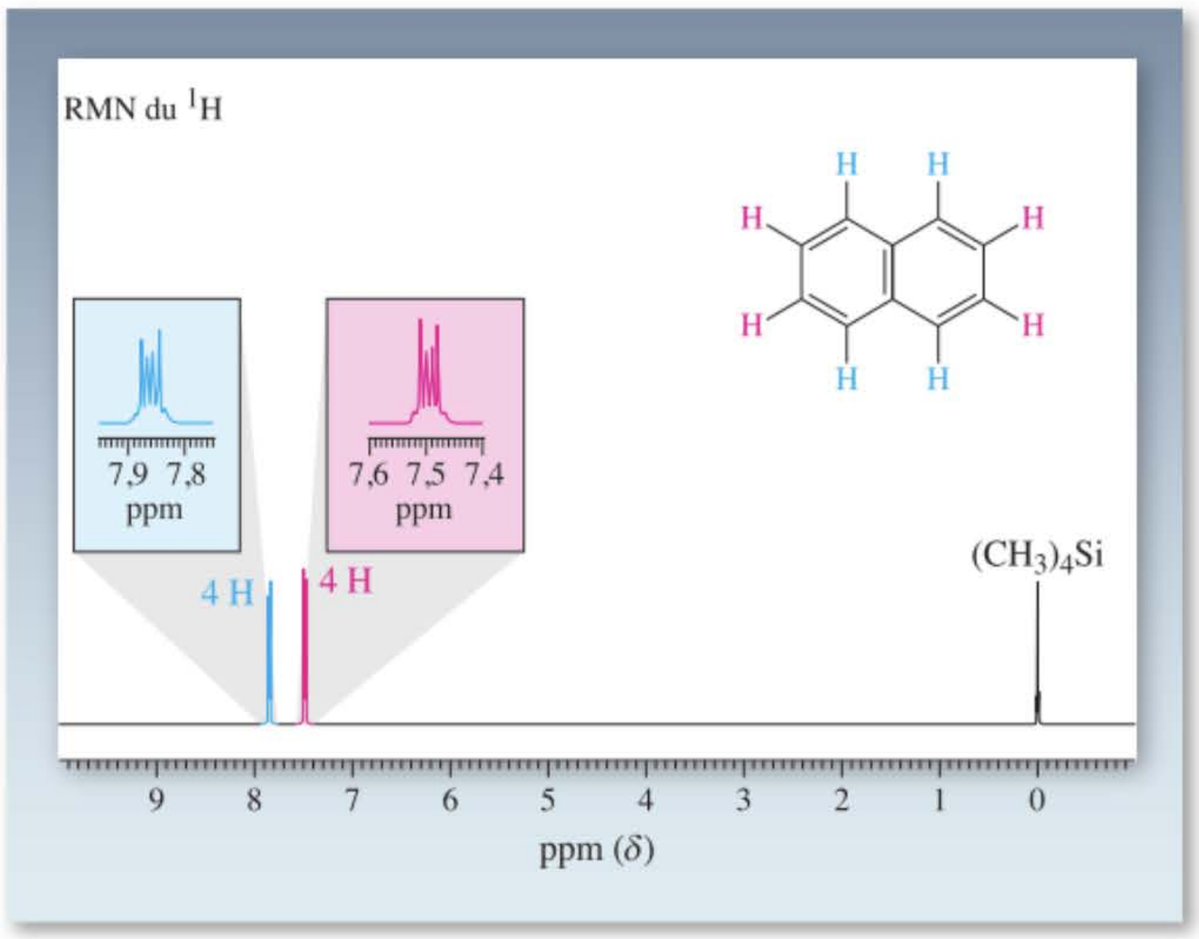
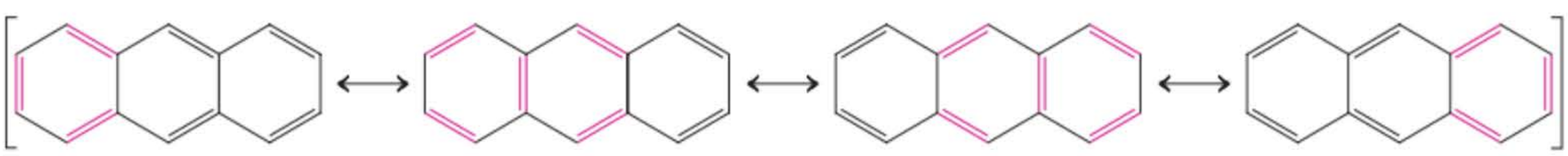


Figure 15-16 Le spectre de RMN du ^{1}H, à 300 MHz, du naphtalène révèle le déblindage caractéristique qui est dû au courant annulaire des électrons π.

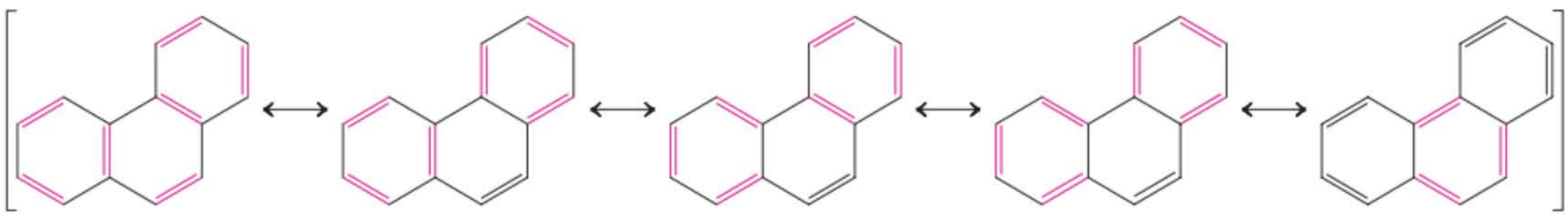
La plupart des hydrocarbures benzénoïdes comportant davantage de cycles accolés sont aromatiques

Ces propriétés du naphtalène restent valables dans le cas de la plupart des autres hydrocarbures benzénoïdes polycycliques. Il semble que la délocalisation cyclique au sein des noyaux benzéniques individuels ne soit pas perturbée de manière notoire lorsqu'au moins une liaison π doit être partagée avec un autre cycle. L'accolement linéaire et angulaire d'un troisième cycle benzénique au naphtalène aboutit aux deux systèmes homologues supérieurs, en l'occurrence l'anthracène et le phénanthrène. Bien qu'ils soient isomères et apparemment très ressemblants, ils diffèrent par leur stabilité thermodynamique : l'anthracène est moins stable, à raison de 25 kJ mol^{-1}, par rapport au phénanthrène, bien que tous deux soient aromatiques. Le dénombrement des diverses structures de résonance de ces molécules en explique la raison. L'anthracène n'est décrit que par quatre structures, dont seulement deux contiennent deux noyaux benzéniques tout à fait aromatiques (en rouge dans les structures ci-dessous). Le phénanthrène a cinq structures de résonance dont trois présentent deux benzènes aromatiques et dont une en montre même trois.

Résonance dans l'anthracène



Résonance dans le phénanthrène



Exercice 15-11

Formuler toutes les structures de résonance possibles du tétracène (naphtacène, paragraphe 15.5). Quel est le nombre maximum de cycles benzéniques complètement aromatiques dans ces structures ?

En résumé, les propriétés physiques du naphtalène sont typiquement celles d'un système aromatique. Le spectre UV de cette molécule révèle qu'il y existe une délocalisation étendue de tous les électrons π, sa structure moléculaire laisse entrevoir des longueurs (et des angles) de liaisons très similaires à celles du benzène, tandis que son spectre de RMN du ^1H traduit la présence d'hydrogènes de cycle déblindés, ce qui est révélateur de l'existence d'un courant de cycle aromatique. Les autres hydrocarbures benzénoïdes polycycliques sont caractérisés par des propriétés analogues et sont également considérés comme aromatiques.

15-6 Autres polyènes cycliques : la règle de Hückel

La stabilité et la réactivité particulières associées à la délocalisation cyclique s'appliquent-elles uniquement au benzène et aux benzénoïdes polycycliques, ou existe-t-il d'autres systèmes π cycliques caractérisés par des propriétés analogues ? Les réponses sont, respectivement, non et oui, mais pas de manière aussi simple qu'on pourrait le penser. Ainsi, nous allons voir que d'autres polyènes conjugués cycliques peuvent être aromatiques, mais uniquement s'ils contiennent $4n+2$ électrons π (n = 0, 1, 2, 3…). Par contre, les cycles à $4n$ électrons π peuvent être *déstabilisés* par conjugaison, c'est-à-dire être **antiaromatiques.** Ce critère est connu sous le nom de **règle de Hückel***. Les systèmes non coplanaires dans lesquels le recouvrement cyclique est suffisamment interrompu pour conférer à la molécule des propriétés comparables aux alcènes sont, quant à eux, **non aromatiques**. Examinons certains membres de cette série, en commençant par le cyclobuta-1,3-diène.

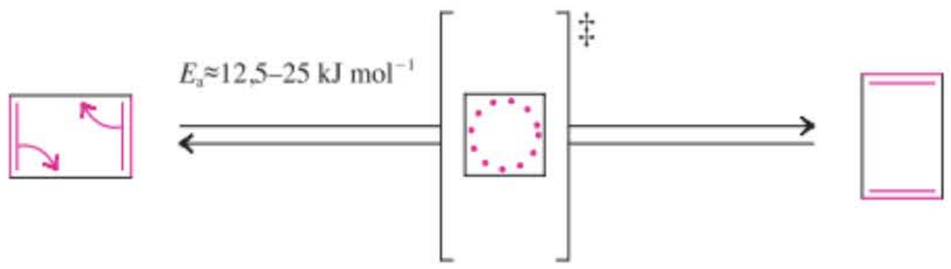
Le cyclobuta-1,3-diène, le plus petit polyène cyclique, est antiaromatique

Le cyclobuta-1,3-diène, un système π de type $4n$ (n = 1), est une molécule sensible à l'air et extrêmement réactionnelle (bien plus que ses congénères que sont le buta-1,3-diène et le cyclobutène) et qui non seulement est dépourvue de propriétés aromatiques, mais est de surcroît déstabilisée par le recouvrement π (plus de 145 kJ mol^{-1} par rapport au benzène). Par conséquent, au contraire du benzène symétrique dans lequel deux formes de type cyclohexatriène sont en *résonance,* le cyclobutadiène est antiaromatique et consiste en une paire d'*isomères* de structure en forme de rectangle, qui s'interconvertissent rapidement selon un processus équilibré via un état de transition symétrique.



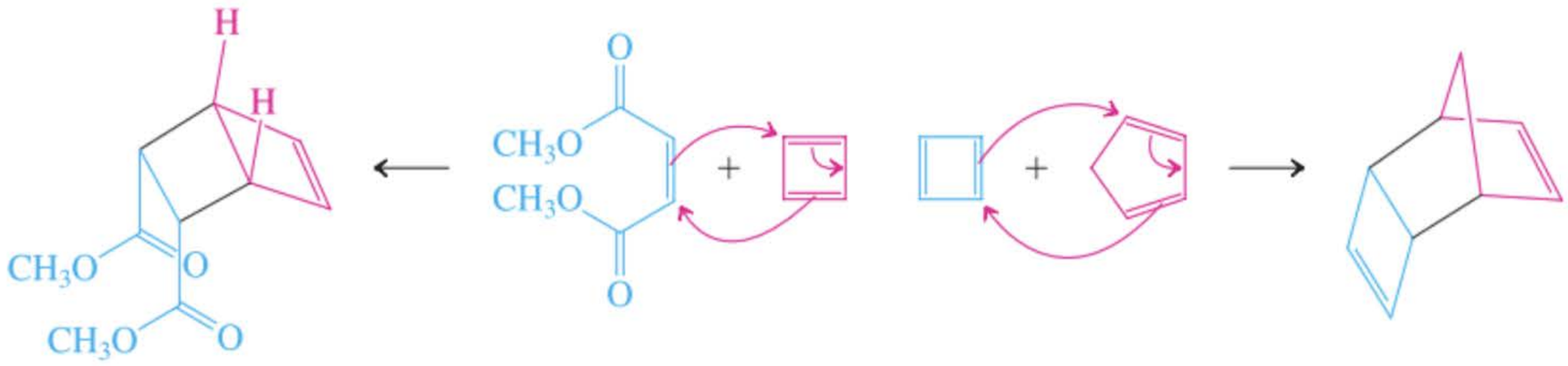
Le cyclobutadiène est antiaromatique

Le cyclobuta-1,3-diène n'est pas symétrique



État de transition

Le cyclobuta-1,3-diène ne peut être obtenu et observé à l'état libre qu'à de très basses températures. La réactivité du cyclobutadiène peut être mise en évidence par ses rapides réactions de Diels-Alder, dans lesquelles il peut agir tant comme diène (présenté en rouge) que comme diénophile (en bleu).

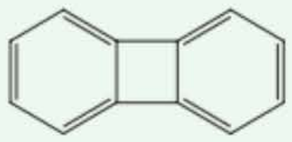


* Professeur Erich Hückel, 1896 –1984, Université de Marburg, Allemagne.

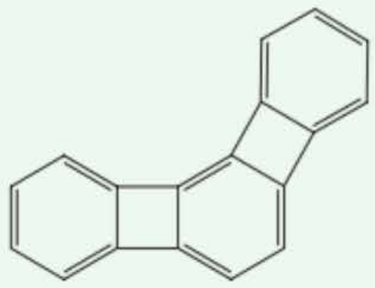
ENCADRÉ 15-2

Hydrocarbures accolés contenant à la fois des cycles aromatiques et antiaromatiques

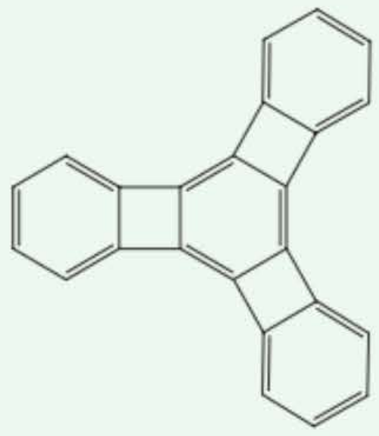
Que se passe-t-il si on accole des cycles aromatiques à des cycles antiaromatiques ? Généralement, on constate que le système qui en résulte a tendance à distordre ses composantes antiaromatiques en vue de minimiser les contributions déstabilisantes des cycles de type $4n$ électrons π. Une situation digne d'être relevée est la juxtaposition de benzène(s) avec du (des) cyclobutadiène(s), comme dans la série de molécules présentées ci-dessous que l'un des auteurs de ce livre (P. V.) a étudiées.



A
Biphénylène



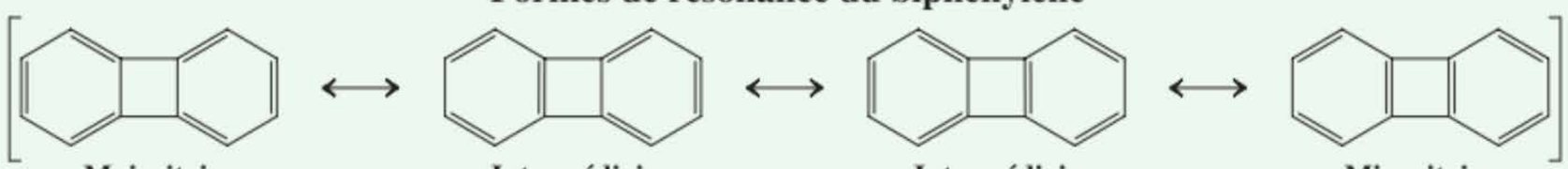
B
[3]Phénylène
Angulaire



C
[4]Phénylène
C_3-symétrique

Dans ces hydrocarbures, la contribution de l'antiaromaticité due aux noyaux cyclobutadiène est réduite du fait que les liaisons alternantes des cycles benzéniques voisins se disposent majoritairement de manière à minimiser l'importance relative des formes de résonance où la double liaison se présente « à l'intérieur » du cycle à quatre pièces. Cet effet est illustré par les formes de

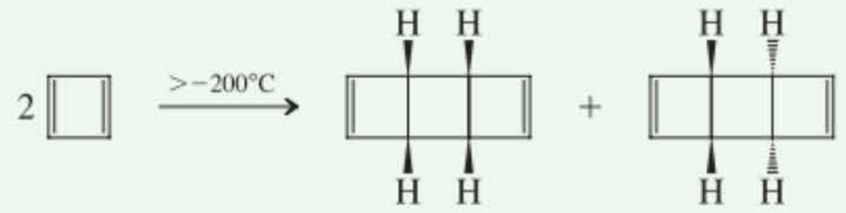
Formes de résonance du biphénylène



Majoritaire **Intermédiaire** **Intermédiaire** **Minoritaire**

Exercice 15-12

Le cyclobuta-1,3-diène dimérise à des températures aussi basses que –200°C en formant les deux produits présentés ci-dessous. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

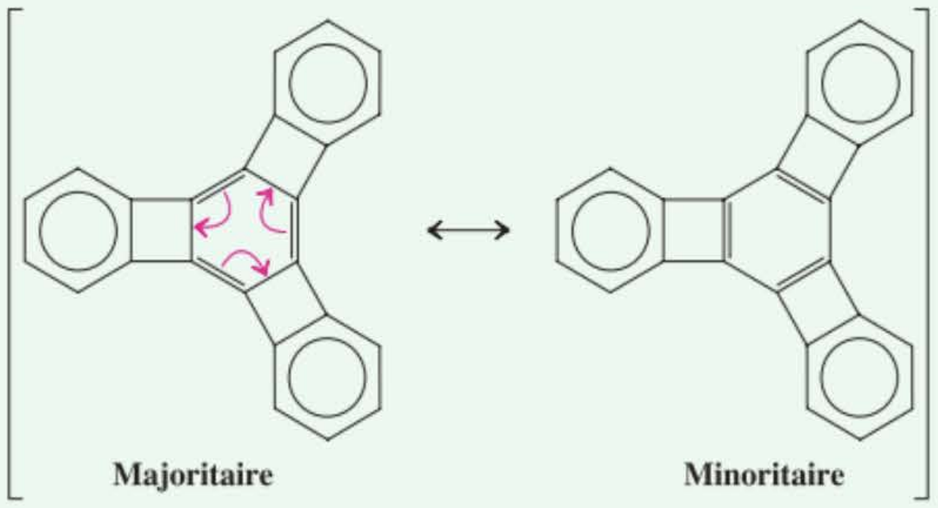


Les cyclobutadiènes substitués sont moins réactionnels, à cause d'une protection stérique et en particulier si les substituants sont volumineux ; on les a utilisés pour mettre en évidence les caractéristiques spectroscopiques du système cyclique à quatre électrons π. Le spectre de RMN du ^{1}H du 1,2,3-tris(1,1-diméthyléthyl)cyclobutadiène (1,2,3-tri-*tert*-butylcyclobutadiène) est particulièrement intéressant : l'hydrogène du cycle résonne à $\delta = 5{,}38$ ppm, c'est-à-dire à un champ beaucoup plus fort que ce à quoi on s'attendrait dans le cas d'un système aromatique. Ce fait, de même que qu'autres propriétés du cyclobutadiène, montre que cette molécule est tout à fait différente du benzène.

résonance propres aux molécules A à C, dont certaines contribuent davantage aux structures globales respectives. Comme on le montre pour le biphénylène A, il y a des formes de résonance qui contribuent peu ou presque pas. Ici, en raison de la symétrie, l'importance des liaisons en alternance est identique de part et d'autre du noyau cyclobutadiène.

Par contre, dans les phénylènes B et C, les cycles de la périphérie, afin de préserver leur propre aromaticité, « se liguent » pour maximiser l'alternance la plus stable des liaisons dans le benzène central, ce qui rend celui-ci très comparable à un cyclohexatriène figé (voir paragraphe 15.2). Une représentation sommaire mais très évocatrice de cette résonance est donnée ci-dessous.

Représentation simplifiée des formes de résonance de C

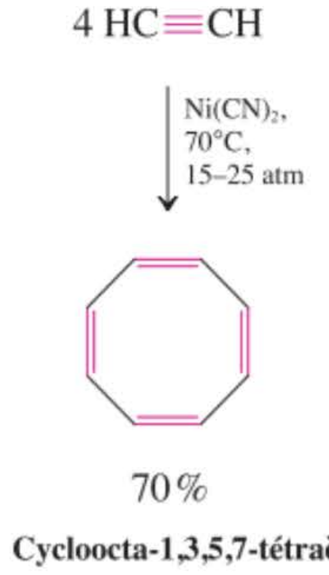


Ces conclusions découlent des spectres observés, ainsi que des résultats de diffraction des rayons X et des propriétés chimiques des composés A à C. Ainsi, par exemple, la valeur du δ pour les hydrogènes « aromatiques » situés au centre de B est 6,13 ppm, ce qui indique la présence d'un courant de cycle amoindri pour ce noyau benzénoïde (paragraphe 15.4). L'alternance entre des liaisons simples (1,50 Å) et doubles (1,34 Å) est particulièrement nette dans l'hexatriène central de C, et B comme C subissent les réactions d'addition typiques des alcènes (chapitre 12). Plus convaincant encore, le $\Delta H^{\circ}_{\text{hydrogénation}}$ de C (–347 à –352 kJ mol^{-1}) correspond aux données attendues pour trois doubles liaisons à interactions minimisées, comme dans le cyclohexatriène « hypothétique » dont il a été question dans le paragraphe 15.2 ! Des hydrocarbures comme les phénylènes sont non seulement intéressants pour mieux comprendre l'aromaticité, mais ce sont aussi des blocs de construction utiles pour obtenir de nouveaux matériaux organiques électroniques (voir encadré 14.2). Ils sont plans comme le graphite (voir encadré 15.1) et ils sont en outre doués de mobilité électronique.

Le cycloocta-1,3,5,7-tétraène n'est pas plan et est non aromatique

Examinons à présent les propriétés du polyène cyclique qui est l'homologue *supérieur* du benzène, en l'occurrence le cycloocta-1,3,5,7-tétraène, qui est un autre cycle π de type $4n$ ($n = 2$). Est-il antiaromatique tout comme le cyclobuta-1,3-diène ? Synthétisée pour la première fois en 1911 par Willstätter*, cette substance est actuellement facilement obtenue grâce à une réaction particulière, la cyclotétramérisation de l'éthyne catalysée par le nickel. C'est un liquide jaune, dont le point d'ébullition se situe à 152°C, qui est stable si on le conserve au froid mais qui polymérise facilement sous l'action de la chaleur. Il est oxydé par l'air et se laisse volontiers hydrogéner sous catalyse en cyclooctane ; il est, par ailleurs, enclin à subir des additions électrophiles et des cycloadditions. Ce type de réactivité chimique est caractéristique d'un polyène normal (paragraphe 14.7).

Les données spectrales et structurales corroborent ces faits. Ainsi, le spectre de RMN du ^1H montre un singulet étroit à $\delta = 5{,}68$ ppm, ce qui est typique d'un alcène. L'analyse de sa structure moléculaire révèle que, en réalité, le cyclooctatétraène *n'est pas plan* mais a une forme de baquet



Cycloocta-1,3,5,7-tétraène

* Professeur Richard Willstätter, 1872-1942, Université technique de Munich, Allemagne, prix Nobel de chimie 1915.

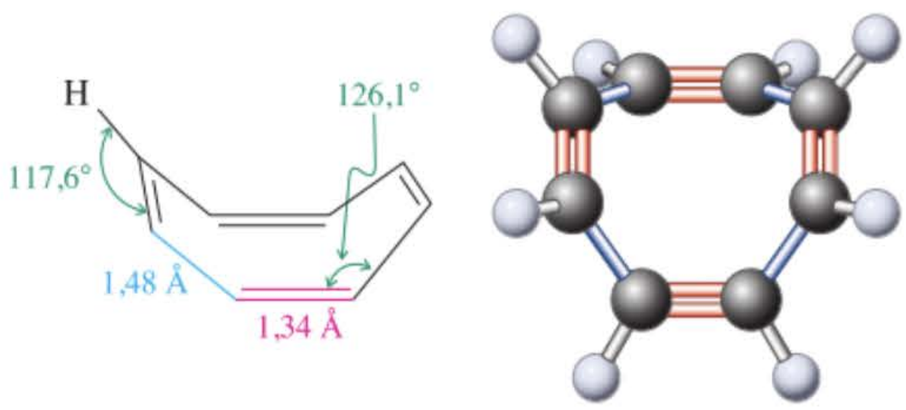


Figure 15-17 La structure moléculaire du cycloocta-1,3,5,7-tétraène. On remarquera l'alternance des liaisons simples et doubles dans cette molécule non plane et non aromatique.

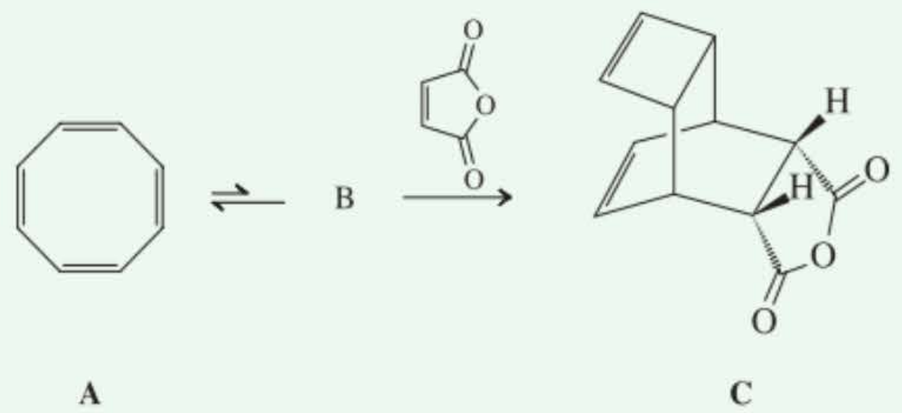
(figure 15.17). Les liaisons doubles sont quasiment orthogonales (perpendiculaires) et elles alternent avec les liaisons simples sans qu'il y ait conjugaison. Conclusion : la molécule est *non aromatique*.

Exercice 15-13

En se basant sur la structure moléculaire du cycloocta-1,3,5,7-tétraène, est-il concevable de décrire ses doubles liaisons comme étant conjuguées, bref de considérer qu'il s'y présente un recouvrement π étendu ? Est-il correct d'écrire, pour cette molécule, deux formes de résonance, comme on le fait pour le benzène ? (**Indication :** construire des modèles moléculaires des deux formes de 1,2-diméthylcyclooctatétraène.)

Exercice 15-14

Le cyclooctatétraène A existe en équilibre avec moins de 0,05 % d'un isomère bicyclique B, lequel est piégé par cycloaddition de type Diels-Alder avec l'anhydride but-2-ènedioïque (anhydride maléique, tableau 14.1), ce qui fournit le composé C.



A **C**

Quelle est la formule de l'isomère B ? Donner un mécanisme expliquant l'interconversion A → B → C. (**Indication :** travailler rétrospectivement de C à B et revoir le paragraphe 14.9.)

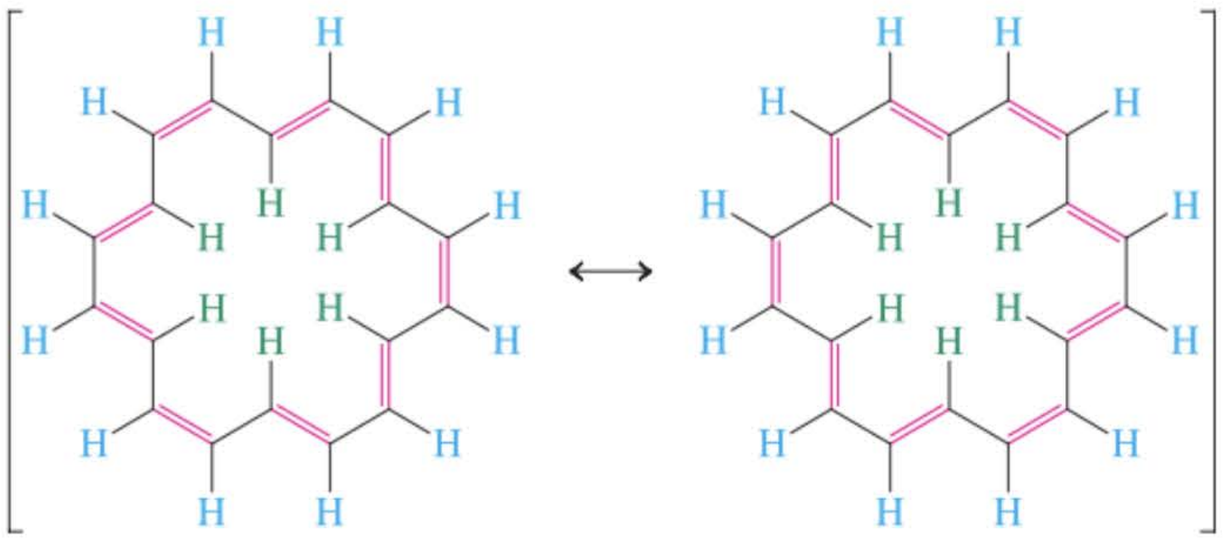
Seuls les polyènes conjugués cycliques contenant $4n + 2$ électrons π sont aromatiques

À la différence du cyclobutadiène et du cyclooctatétraène, certains polyènes conjugués cycliques supérieurs sont aromatiques. Tous, parmi ceux-ci, ont deux propriétés en commun : ils contiennent $4n + 2$ électrons π et ils sont suffisamment plans pour permettre la délocalisation.

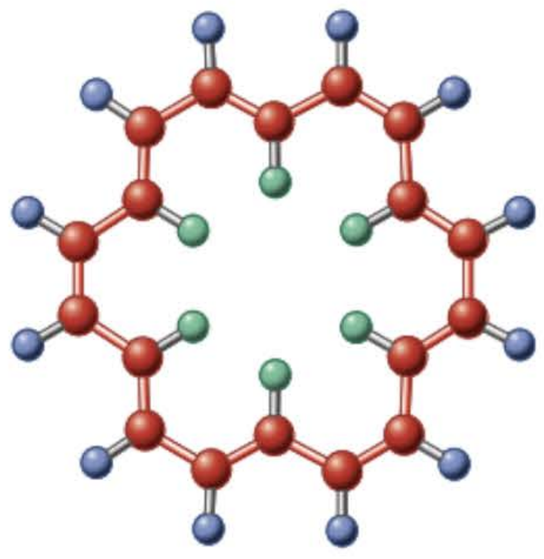
Le premier système de ce type a été préparé en 1956 par Sondheimer* : il s'agissait du cyclooctadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaène, qui contient 18 électrons π ($4n + 2$, $n = 4$). Pour éviter des noms aussi lourds, Sondheimer introduisit un système plus simple de nomenclature des polyènes conjugués cycliques. Il nomma les hydrocarbures monocycliques totalement conjugués $(CH)_N$ en tant que **[*N*]annulènes,** nom dans lequel *N* indique la taille du cycle. Dès lors, le cyclo-

* Professeur Franz Sondheimer (1926 – 1981), University College, London.

butadiène devrait être appelé [4]annulène, le benzène [6]annulène et le cyclooctatétraène [8]annulène. Le premier système aromatique, pratiquement non tendu, est dans cette série, après le benzène, le [18]annulène.

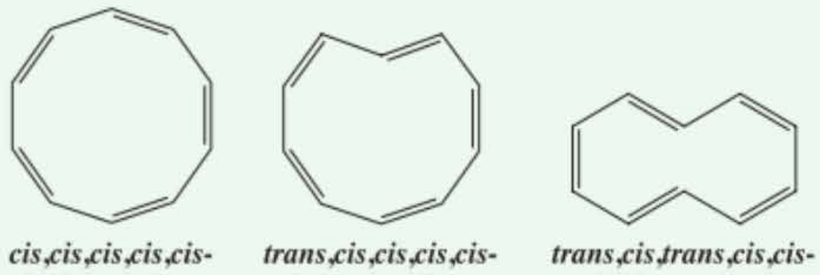


[18]Annulène
(Cyclooctadéca 1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaène)



Exercice 15-15

Les trois isomères du [10]annulène présentés ci-après ont été synthétisés et se comportent manifestement comme des substances non aromatiques. Pourquoi ? (**Indication :** construire des modèles !)



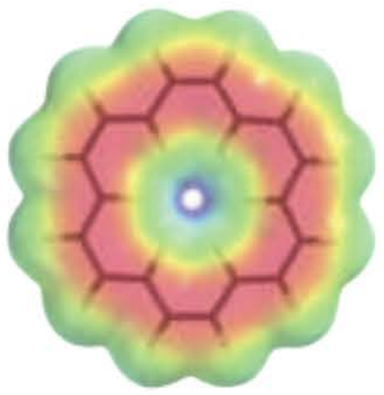
cis,cis,cis,cis,cis- **[10] Annulène**

trans,cis,cis,cis,cis- **[10] Annulène**

trans,cis,trans,cis,cis- **[10] Annulène**

Le [18]annulène contient des électrons délocalisés, est parfaitement plan et la symétrie de sa structure traduit mal l'alternance des liaisons simples et doubles. L'ampleur de la délocalisation de ses électrons π est visible dans le profil des potentiels électrostatiques qui apparaît dans la marge. De ce fait, comme dans le cas du benzène, cette molécule peut être décrite par un jeu de deux structures de résonance équivalentes. En accord avec son caractère aromatique, cette entité est relativement stable et subit les substitutions électrophiles sur aromatique. Elle donne également lieu, en RMN du ^{1}H, à un effet de courant de cycle ressemblant à celui du benzène (cf. problèmes 64 et 65).

Depuis la synthèse du [18]annulène, bien d'autres annulènes ont été obtenus. Pour autant qu'ils soient plans et délocalisés, ceux qui comportent $(4n + 2)$ électrons π, comme le benzène et le [18]annulène, sont aromatiques, tandis que ceux qui contiennent $4n$ électrons π, comme le cyclobutadiène et le [16]annulène, sont antiaromatiques. Lorsque la délocalisation cyclique est empêchée par des tensions angulaires ou stériques, comme dans le cyclooctatétraène ou le [10]annulène (exercice 15.15), les systèmes sont alors non aromatiques. Bien sûr, les polyènes cycliques dans lesquels il n'y a pas d'alignement continu d'orbitales p ne sont pas des annulènes et ne sont dès lors pas aromatiques.



[18] Annulène: aromatique

Exemples d'annulènes et d'autres polyènes cycliques



Cyclobutadiène: **plan, antiaromatique**

Benzène: **plan, aromatique**

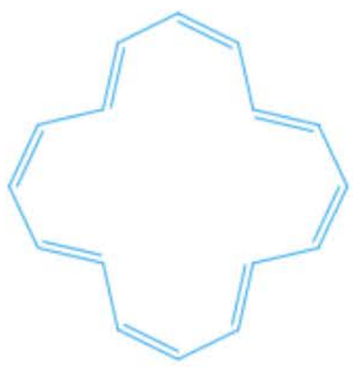
Cyclooctatétraène: **non plan = non aromatique**

[10]Annulène: **non plan = non aromatique**

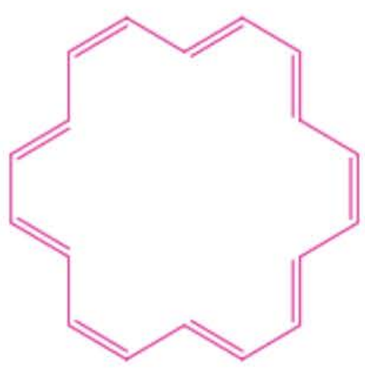
[12]Annulène: **plan = antiaromatique**



[14]Annulène: plan = aromatique



[16]Annulène: plan = antiaromatique



[18]Annulène: plan = aromatique



Cyclopenta-1,3-diène: délocalisation non continue = non aromatique



Cyclohexa-1,4-diène: délocalisation non continue = non aromatique

Ce comportement avait été prédit, dès 1931, par Hückel, un chimiste théoricien qui avait formulé ce qui est connu comme la règle $4n + 2$ ou règle de Hückel. Cette règle exprime les profils réguliers des orbitales moléculaires dans les polyènes conjugués cycliques. Les orbitales p se mélangent pour donner un nombre égal d'orbitales moléculaires π, comme le montre la figure 15.18. Par exemple, les quatre orbitales p du cyclobutadiène donnent quatre orbitales moléculaires, les six orbitales p du benzène donnent six orbitales moléculaires, et ainsi de suite. Tous les niveaux sont composés de paires dégénérées, excepté pour l'orbitale liante la moins énergétique et l'orbitale antiliante la plus énergétique. Ainsi, le cyclobutadiène présente une seule paire dégénérée d'orbitales moléculaires, le benzène deux, etc. Il n'est possible de réaliser un système à enveloppe fermée (c'est-à-dire où toutes les orbitales moléculaires liantes sont occupées ; cf. paragraphe 1.7) que s'il y a $4n + 2$ électrons π. Par contre, les cycles à $4n$ électrons π contiennent toujours une paire d'orbitales occupées par un seul électron, ce qui constitue un arrangement défavorable.

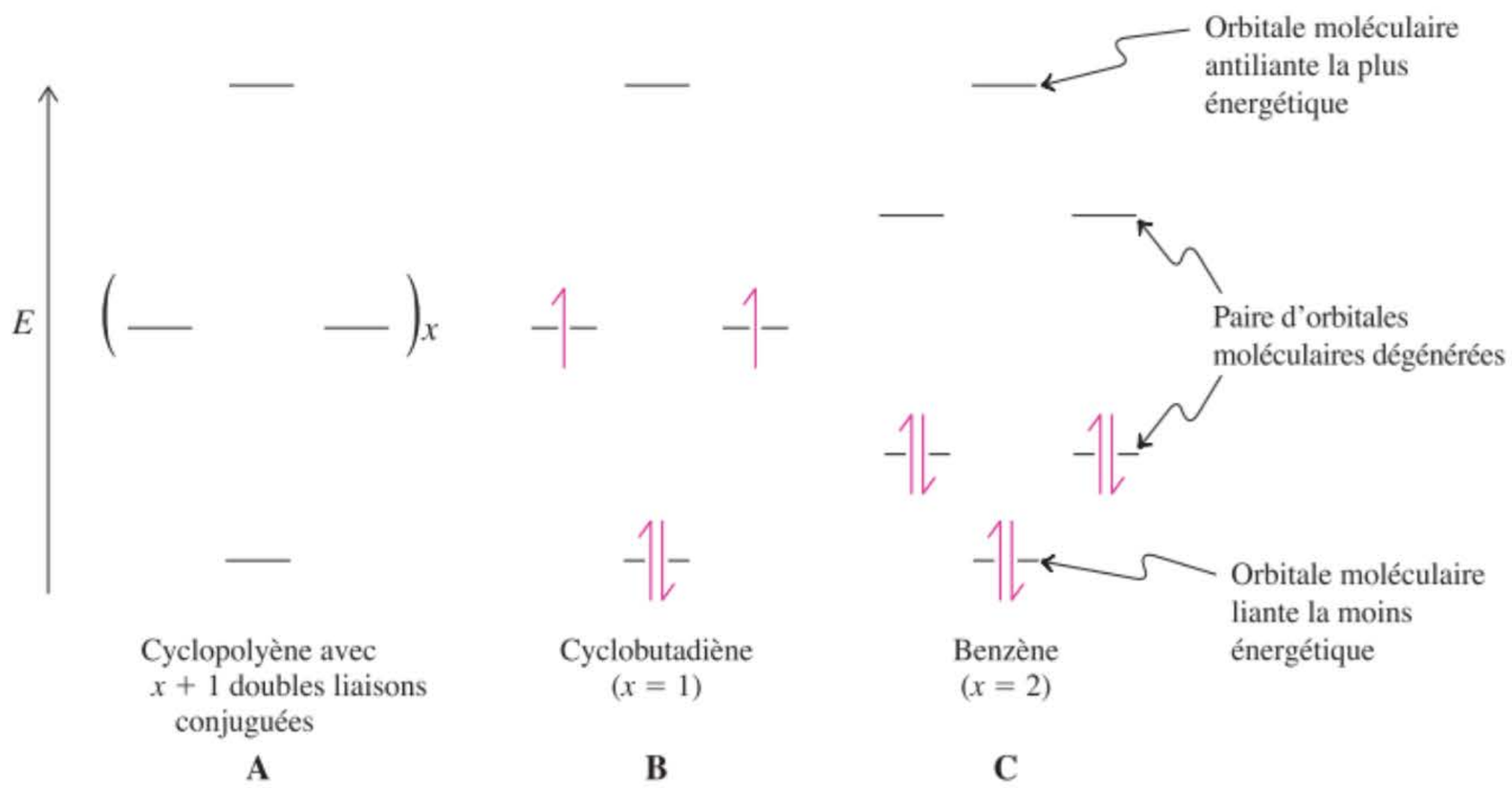
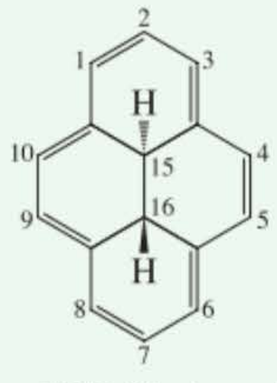


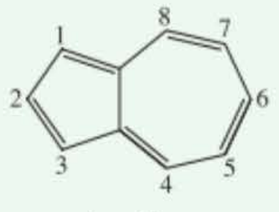
Figure 15-18 (A) La règle $4n + 2$ de Hückel se fonde sur les profils réguliers des orbitales moléculaires π dans les polyènes conjugués cycliques. Les niveaux d'énergie sont symétriquement espacés et seuls le niveau le plus énergétique de même que le moins énergétique sont non dégénérés. (B) Niveaux des orbitales moléculaires dans le cyclobuta-1,3-diène. Quatre électrons π ne suffisent pas pour aboutir à une enveloppe fermée (en d'autres mots, pour obtenir des orbitales moléculaires doublement remplies), de sorte que la molécule n'est pas aromatique. (C) Les six électrons π du benzène permettent de réaliser une configuration à enveloppe fermée.

Exercice 15-16

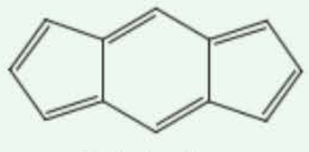
En se basant sur la règle de Hückel, indiquer si les molécules suivantes sont aromatiques ou antiaromatiques. **(a)** [30] Annulène ; **(b)** [20] annulène ; **(c)** *trans*-15,16-dihydropyrène ; **(d)** azulène, un hydrocarbure bleu foncé (voir figure 14.17) ; **(e)** S-indacène.



***trans*-15,16-dihydropyrène**



Azulène



S-indacène

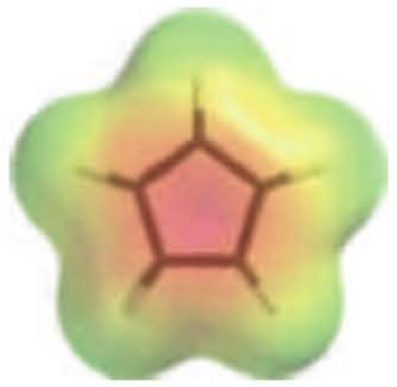
En résumé, les polyènes conjugués cycliques sont aromatiques si on y dénombre $4n + 2$ électrons π. Ce nombre correspond à un ensemble complètement rempli d'orbitales moléculaires liantes. Par contre, les systèmes contenant $4n$ électrons π présentent des structures antiaromatiques à enveloppe ouverte, lesquelles sont instables, réactionnelles et dépourvues des effets de courant de cycle aromatique en RMN du ^{1}H. Enfin, lorsque des contraintes stériques excluent la coplanéité, les polyènes cycliques se comportent comme des alcènes non aromatiques.

15-7 La règle de Hückel s'applique aussi aux molécules chargées

La règle de Hückel s'applique aussi aux molécules chargées, pour autant qu'il y ait toujours une délocalisation cyclique. Leur aromaticité se reflète dans leur stabilité relative (thermodynamique et cinétique), dans l'observation de courants de cycle en RMN et dans l'absence d'alternances de liaisons simples et doubles en cristallographie par diffraction des rayons X. On se propose de montrer dans ce paragraphe comment il est possible d'obtenir des systèmes aromatiques chargés.

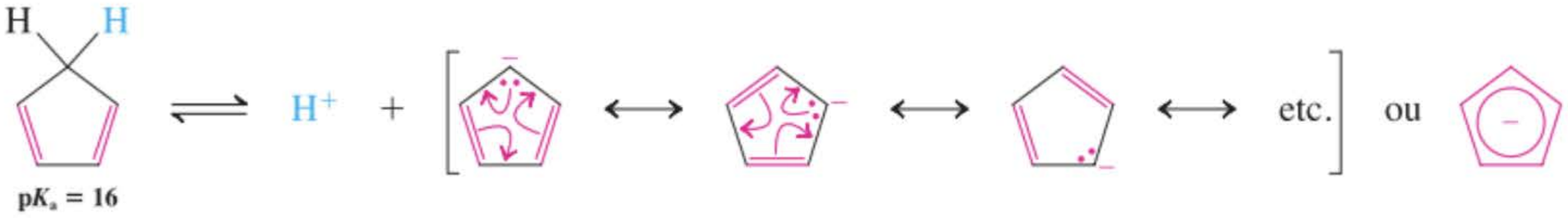
L'anion cyclopentadiényle de même que le cation cycloheptatriényle sont aromatiques

Le cyclopenta-1,3-diène est anormalement acide ($pK_a \sim 16$, ce qui est comparable aux alcools, cf. paragraphe 8.3), parce que l'anion cyclopentadiényle qui résulte de sa déprotonation constitue un système aromatique avec six électrons π délocalisés. La charge négative est uniformément distribuée entre chacun des cinq atomes de carbone. À titre de comparaison, le pK_a du propène vaut 40. Un profil des potentiels électrostatiques de cet anion est présenté dans la marge, avec une atténuation des couleurs qui permet de discerner l'aspect général malgré la présence de la charge négative.



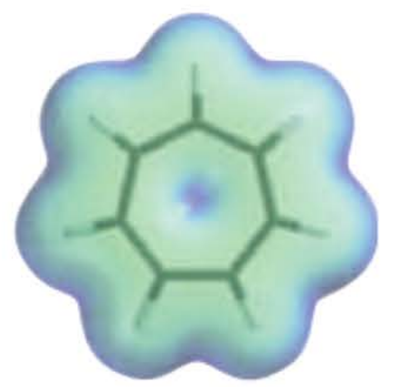
Anion cyclopentadiényle: aromatique

Aromaticité de l'anion cyclopentadiényle



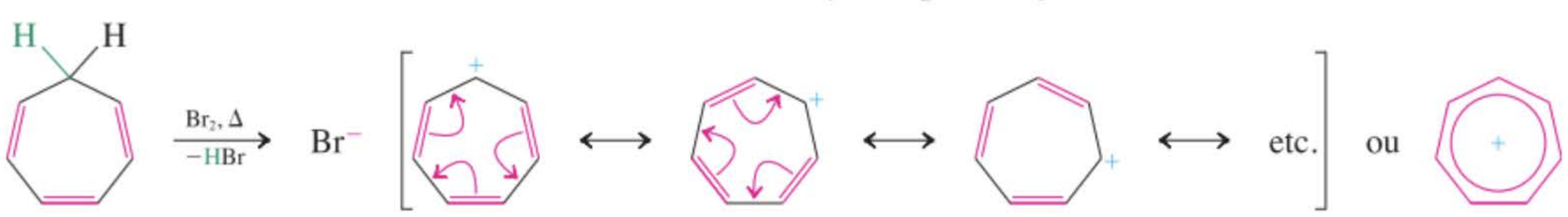
Par contre, le cation cyclopentadiényle, qui est un système à quatre électrons π, ne peut être obtenu qu'à basse température et se révèle extrêmement réactionnel.

Lorsqu'on traite du cyclohepta-1,3,5-triène par du brome, on assiste à la formation d'un sel stable, le bromure de cycloheptatriényle. Dans cette molécule, le cation organique contient six électrons π délocalisés et la charge positive est uniformément répartie sur sept carbones (comme le montre le profil des potentiels électrostatiques dans la marge). Malgré que ce soit un carbocation, ce système est remarquablement inerte, comme on s'y attend pour un système aromatique. Par contre, l'anion cycloheptatriényle est antiaromatique, comme l'indique l'acidité beaucoup plus faible du cyclohepta-triène ($pK_a = 39$) comparée à celle du cyclopentadiène.



Cation cycloheptatriényle: aromatique

Aromaticité du cation cycloheptatriényle

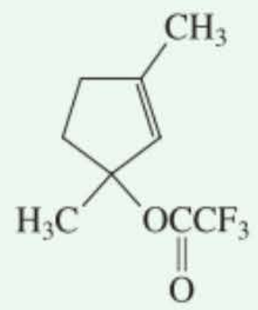


Exercice 15-17

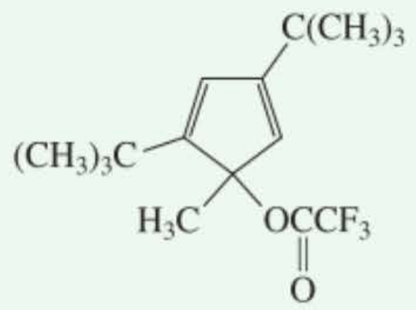
Donner une représentation orbitalaire **(a)** de l'anion cyclopentadiényle et **(b)** du cation cycloheptatriényle (consulter la figure 15.2).

Exercice 15-18

La vitesse de solvolyse du composé A dans du 2,2,2-trifluoroéthanol à 25°C dépasse celle du composé B par un facteur de 10^{14}. Expliquer.



A



B

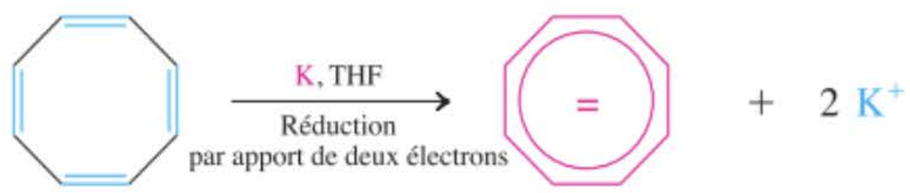
Exercice 15-19

En se basant sur la règle de Hückel, indiquer si les molécules suivantes sont aromatiques ou antiaromatiques. **(a)** Le cation cyclopropényle ; **(b)** l'anion cyclononatétraényle ; **(c)** l'anion cycloundécapentaényle.

Des polyènes cycliques non aromatiques peuvent donner naissance à des dianions ou des dications aromatiques

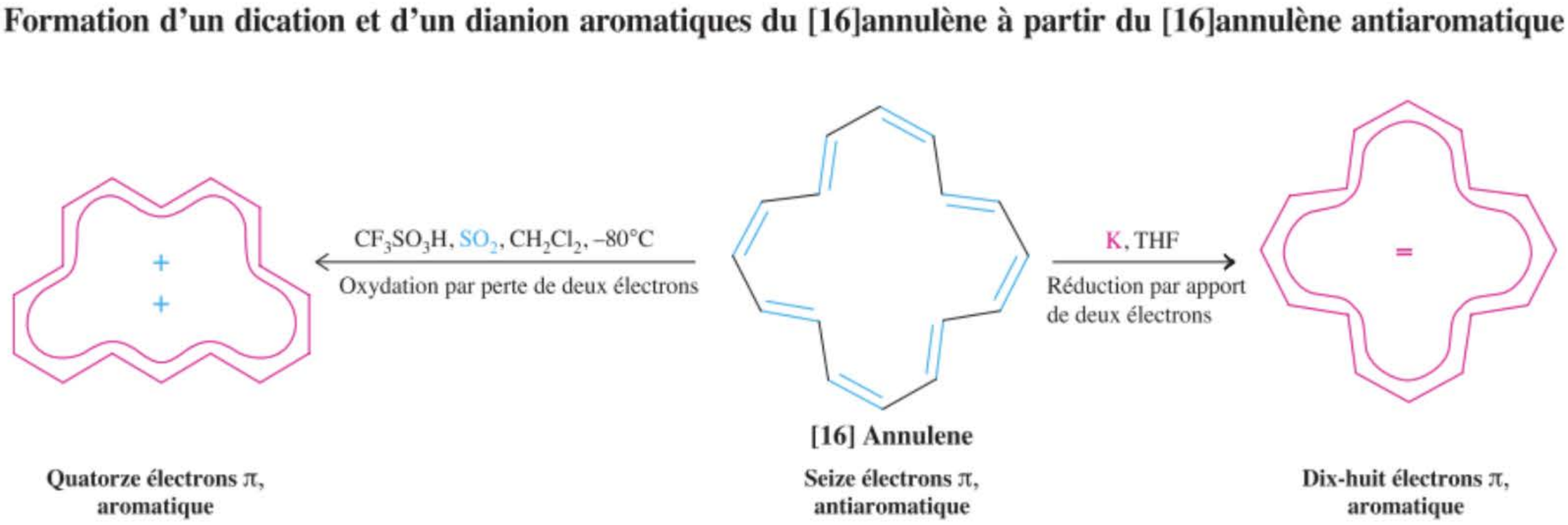
Les systèmes cycliques contenant $4n$ électrons π peuvent être transformés en leurs pendants aromatiques par des réductions ou des oxydations biélectroniques. Ainsi, par exemple, le cyclooctatétraène est réduit par les métaux alcalins en le dianion aromatique correspondant. Cette espèce est plane, contient des électrons complètement délocalisés et est relativement stable. Elle donne également lieu, en RMN du ^1H, à un courant de cycle du type aromatique.

Le cyclooctatétraène non aromatique peut être transformé en un dianion aromatique



De même, le [16]annulène peut être soit réduit en son dianion, soit oxydé en son dication, ces deux produits étant aromatiques. Lors de la formation du dication, la configuration de la molécule change.

Formation d'un dication et d'un dianion aromatiques du [16]annulène à partir du [16]annulène antiaromatique



Exercice 15-20

Mise en pratique des concepts : savoir si une molécule chargée est aromatique

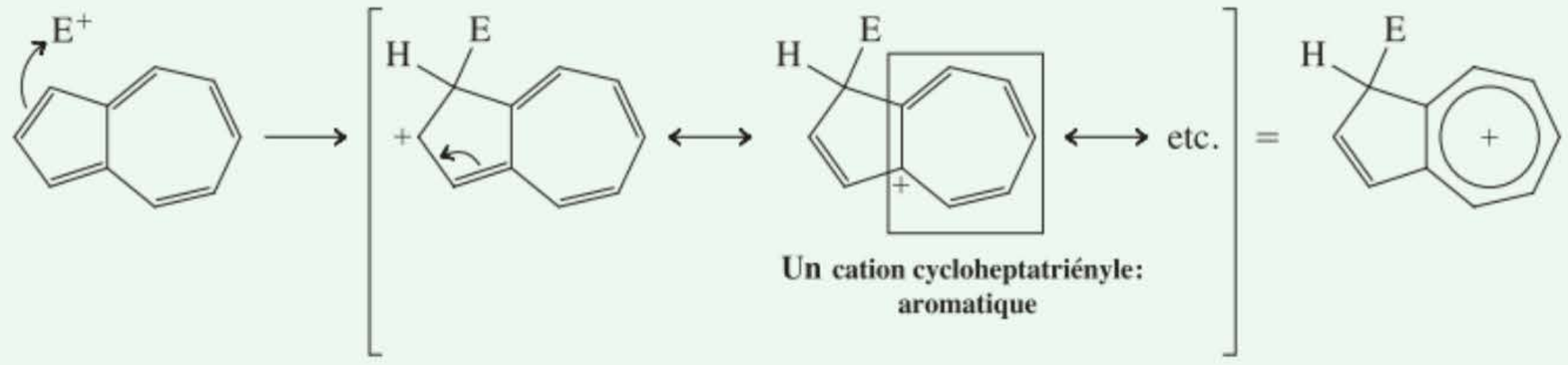
L'azulène (voir exercice 15.16 d) est facilement attaqué par les électrophiles en C1 et par les nucléophiles en C4. Expliquez.

Stratégie

Il faut d'emblée écrire les diverses formes de résonance des espèces qui résultent de ces deux modalités d'attaques. L'inspection de ces structures fournira à coup sûr la réponse adéquate.

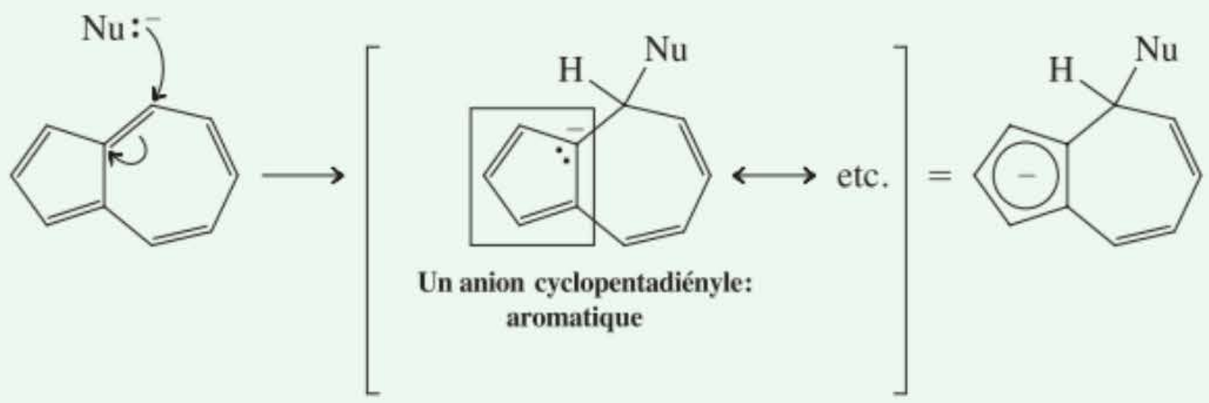
Solution

• Attaque par les électrophiles en C1 :



L'attaque par E^+ en C1 crée une entité où apparait, de manière accolée, un cation cycloheptatriényle aromatique.

• Attaque par les nucléophiles en C4 :

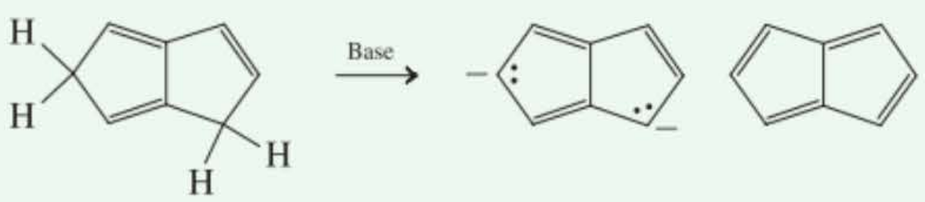


L'attaque par Nu^- en C4 crée une entité où apparait, de manière accolée, un anion cyclopentadiényle aromatique.

Exercice 15-21

Essayez par vous-même

Le triène A se laisse aisément déprotonner deux fois de suite pour aboutir au dianion B qui est stable. Par contre, l'analogue neutre de B, à savoir le tétraène C (pentalène) est extrêmement instable. Expliquer.



En résumé, les espèces chargées peuvent être aromatiques, pour autant qu'il y existe une délocalisation cyclique et que celles-ci obéissent à la règle $4n + 2$.

15-8 Synthèse des dérivés du benzène : la substitution électrophile sur le noyau aromatique

Dans ce paragraphe, nous allons commencer à explorer la réactivité du benzène, qui est le prototype des composés aromatiques. La stabilité du benzène rend cette molécule relativement peu réactionnelle malgré la présence formelle de trois doubles liaisons. Il en résulte que pour faire réagir le benzène, il faille recourir à des conditions spéciales et que de nouvelles voies réactionnelles soient impliquées.

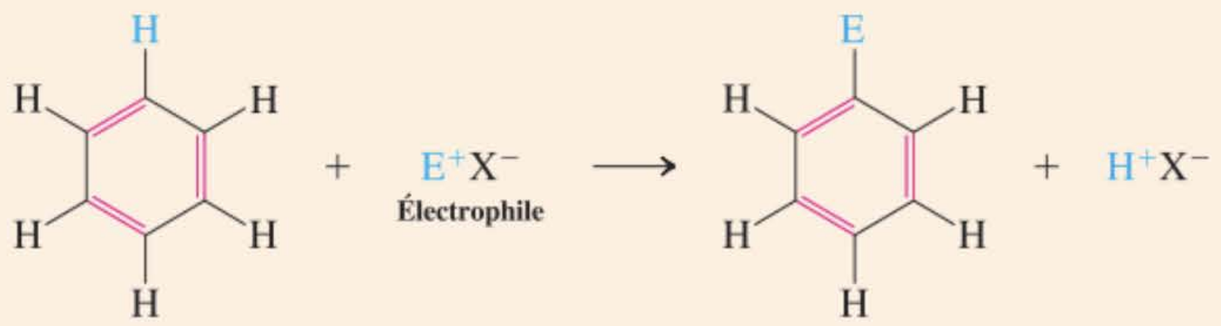
Quoi qu'il en soit, cependant, on ne sera pas surpris de constater que le benzène est surtout sensible à l'attaque par des électrophiles. On verra aussi que l'attaque par des nucléophiles est rare mais possible, pourvu qu'un groupe sortant adéquat soit présent (paragraphe 22.4).

Le benzène donne lieu à des réactions de substitution avec les électrophiles

Le benzène peut être attaqué par les électrophiles. Contrairement aux réactions correspondantes des alcènes, cette réaction-ci aboutit à la *substitution* d'hydrogène(s) — on assiste à une **substitution électrophile sur aromatique** — et *pas à une addition* au niveau du cycle.

RÉACTION

Substitution électrophile sur le noyau aromatique



Les conditions opératoires nécessaires pour réaliser ces réactions aboutiraient rapidement à la polymérisation dans le cas de polyènes conjugués non aromatiques. Ici, par contre, la stabilité de l'entité benzénique permet audit noyau de maintenir son intégrité lors de ces réactions. Commençons par l'examen du mécanisme général de la substitution électrophile sur le noyau aromatique.

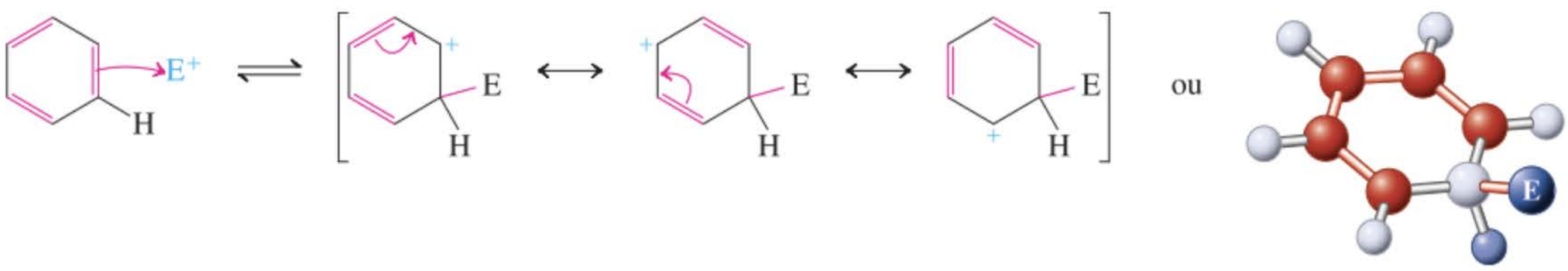
La substitution électrophile sur le benzène implique l'addition de l'électrophile suivie de la perte d'un proton

MÉCANISME

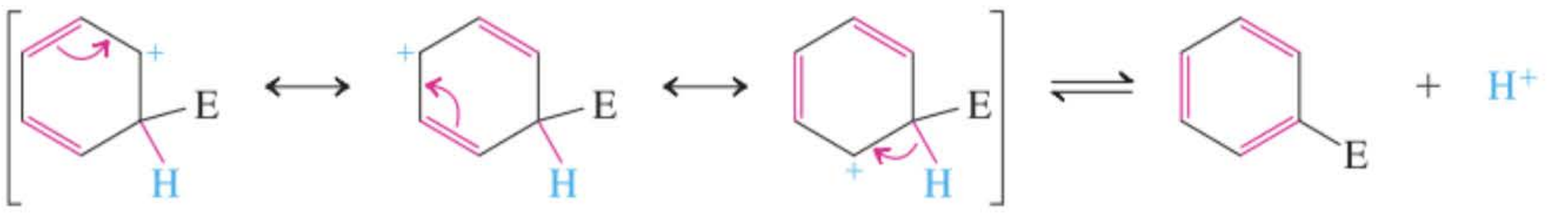
Le mécanisme de la substitution électrophile sur aromatique comporte deux étapes. En premier lieu, l'électrophile E^+ attaque le noyau benzénique, ressemblant assez bien à l'attaque d'une double liaison ordinaire. L'intermédiaire cationique qui en résulte – et qui est stabilisé par résonance – perd ensuite un proton de manière à régénérer le cycle aromatique. Deux points importants sont à noter en ce qui concerne la formulation de ce mécanisme général. Tout d'abord, il faut toujours indiquer l'hydrogène qui est présent sur le carbone qui subit l'attaque électrophile. En outre, la charge positive du cation qui en résulte est indiquée à l'aide de trois formes de résonance (où elle se localise en ortho et para par rapport au carbone qui a été attaqué), ce qui est logique d'après les règles d'écriture des structures de résonance (paragraphes 1.5 et 14.1).

Mécanisme de la substitution électrophile sur aromatique

Étape 1. Attaque électrophile



Étape 2. Perte d'un proton



La première étape n'est pas favorisée du point de vue thermodynamique. Bien que la charge soit délocalisée dans l'intermédiaire cationique, la formation de la liaison C–E se traduit par l'apparition d'un carbone hybridé en sp^3 au sein du cycle, lequel interrompt la délocalisation cyclique : l'*intermédiaire n'est pas aromatique* (figure 15.19). Toutefois, l'étape suivante, à savoir l'expulsion du proton

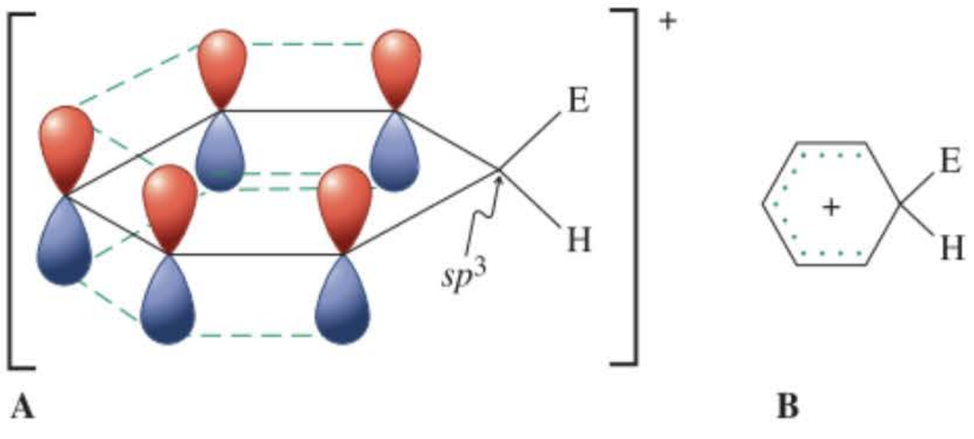


Figure 15-19 (A) Représentation orbitalaire de l'intermédiaire cationique résultant de l'attaque du cycle benzénique par un électrophile. L'aromaticité est perdue parce que la conjugaison cyclique est interrompue au niveau du carbone hybridé en sp^3. Les quatre électrons du système π ne sont pas représentés. (B) Notation en pointillé indiquant le caractère délocalisé de la charge dans le cation.

situé sur le carbone sp^3, a pour effet de régénérer le cycle aromatique. Ceci est énergétiquement plus favorable que le piégeage nucléophile par l'anion qui accompagne E^+. Cette dernière éventualité aurait abouti à un produit d'addition non aromatique. Au total, la substitution est un processus exothermique, parce que les nouvelles liaisons formées sont plus fortes que les anciennes.

Un diagramme d'énergie potentielle (figure 15.20) laisse entrevoir que la première étape de cette réaction est déterminante de vitesse. Cette observation cinétique s'appliquera à la plupart des électrophiles dont il sera question. La perte subséquente d'un proton est beaucoup plus rapide, puisqu'elle aboutit au produit aromatique lors d'une étape exothermique qui fournit la force motrice pour le processus tout entier.

Les détails particuliers de ce mécanisme dépendent de la nature de l'électrophile. On examinera de plus près dans les paragraphes qui suivent les réactifs les plus couramment employés lors de ces réactions.

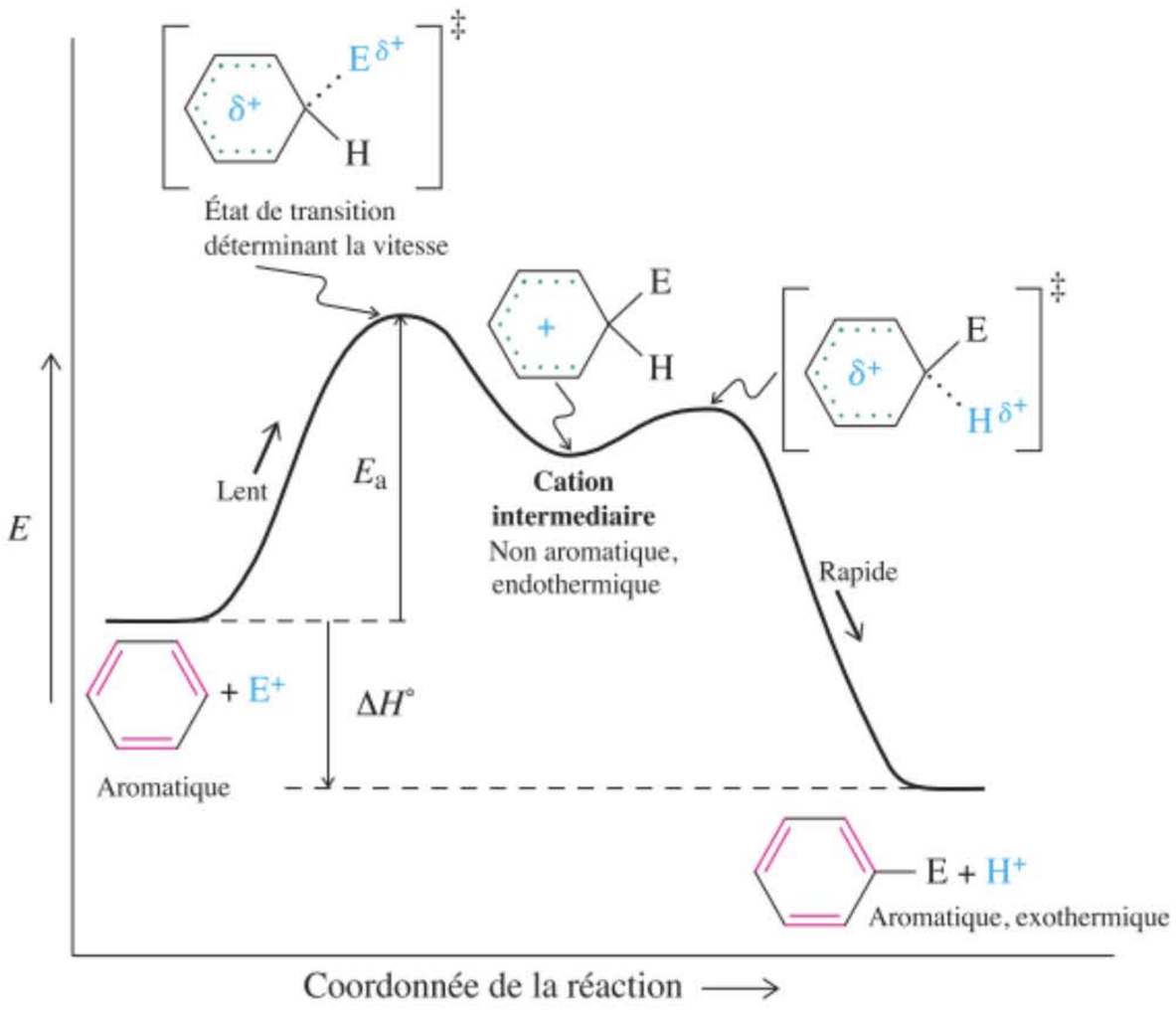


Figure 15-20 Diagramme d'énergie potentielle décrivant l'évolution de la réaction du benzène avec un électrophile. Le premier état de transition est déterminant de vitesse. La perte du proton est relativement rapide. La vitesse globale de la réaction est déterminée par E_a, son exothermicité par $\Delta H°$.

Exercice 15-22

Nous avons vu dans le paragraphe 11.5 que le $\Delta H°$ de l'hydrogénation du *cis*-but-2-ène valait $-119{,}7$ kJ mol^{-1}. En prenant ce système comme modèle d'une double liaison du benzène, estimez le $\Delta H°$ correspondant de l'hydrogénation du benzène en cyclohexa-1,3-diène. Quelle différence y a-t-il entre ces deux doubles liaisons ? (**Indication** : consultez la figure 15.3).

En résumé, le mécanisme général de la substitution électrophile sur aromatique débute avec l'attaque électrophile par E^+, ce qui aboutit, lors d'une étape déterminante de vitesse, à un intermédiaire cationique où la charge est délocalisée, mais qui est non aromatique. La perte subséquente d'un proton, qui est rapide, régénère le cycle aromatique (qui, à présent, est substitué).

Bromation du benzène



Br_2, $FeBr_3$

Br



Bromobenzène

RÉACTION

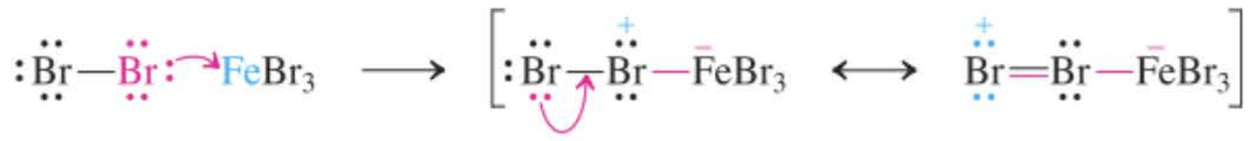
MÉCANISME

15-9 Halogénation du benzène : la nécessité d'un catalyseur

L'halogénation constitue un premier exemple d'une substitution électrophile sur aromatique. Normalement, le benzène reste inerte en présence des halogènes, parce que ceux-ci ne sont pas suffisamment électrophiles pour déconnecter son aromaticité. Toutefois, les halogènes peuvent être activés par des acides de Lewis, tels que les halogénures ferriques, FeX_3, ou les halogénures d'aluminium, AlX_3, de manière à devenir des électrophiles bien plus puissants.

Quel est le mécanisme de cette activation ? La caractéristique des acides de Lewis est leur capacité d'accepter des paires électroniques. Quand un halogène tel que le brome est mis en présence de $FeBr_3$, les deux molécules se combinent au sens acide-base de Lewis.

Activation du brome par $FeBr_3$ (un acide de Lewis)



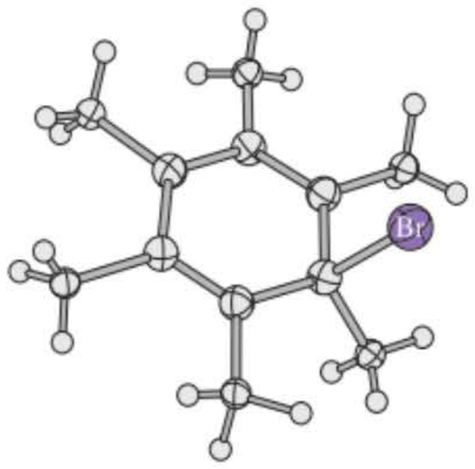
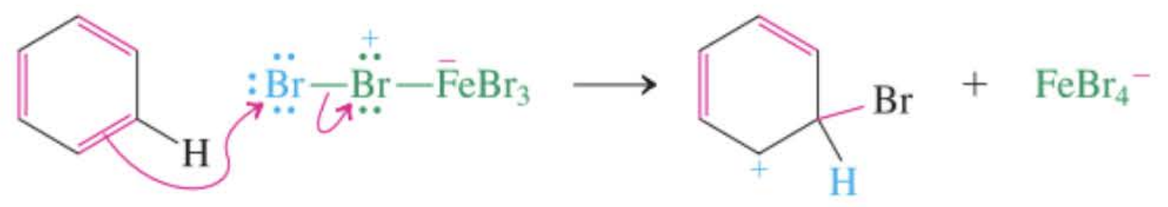


Figure 15-21 La structure, telle qu'elle apparaît par analyse aux rayons X, du carbocation résultant de l'attaque du brome sur l'hexaméthylbenzène. Un tel cation a pu être isolé parce qu'il est remarquablement stabilisé par les substituants méthyle et parce qu'il n'y a pas de proton sur le carbone hybridé en sp^3, ce qui empêche la formation d'un bromoarène.

Ce complexe permet à la liaison Br–Br de se polariser, ce qui confère un caractère électrophile à l'un des atomes de brome. L'attaque électrophile du benzène se fait grâce au brome terminal, ce qui permet à l'autre brome de s'éjecter avec le bon groupe sortant qu'est $FeBr_4^-$. En termes de mouvement d'électrons, on peut également considérer ce processus comme étant une substitution nucléophile de $[Br_2FeBr_3]$ par la double liaison du benzène, un peu comme une réaction S_N2 (voir aussi la figure 15.21).

Attaque électrophile du benzène par le brome activé



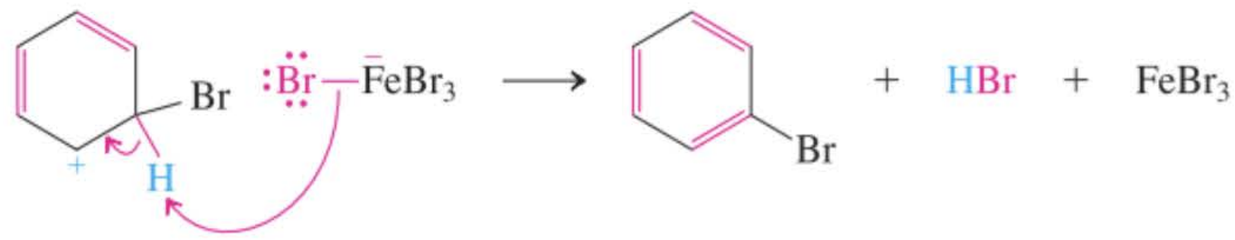
Le $FeBr_4^-$ formé lors de cette étape fonctionne à présent comme une base et arrache un proton à l'intermédiaire, à savoir au cation cyclohexadiényle. Ce processus fournit non seulement les deux produits de la réaction, le bromobenzène et le bromure d'hydrogène, mais régénère également le catalyseur, en l'occurrence $FeBr_3$.

Tableau 15-1

Énergies de dissociation [*DH*°] des liaisons A–B [en kJ mol^{-1}]

A	B	*DH*°
F	F	155
Cl	Cl	243
Br	Br	192
I	I	151
F	C_6H_5	527
Cl	C_6H_5	402
Br	C_6H_5	339
I	C_6H_5	272
C_6H_5	H	469
F	H	568
Cl	H	432
Br	H	366
I	H	298

Formation du bromobenzène



Un calcul rapide confirme l'exothermicité de la bromation électrophile du benzène. Une liaison phényle-hydrogène (environ 469 kJ mol^{-1}, tableau 15.1) se rompt au cours de ce processus et, d'autre part, une molécule de brome doit se dissocier (192 kJ mol^{-1}). Pour contrebalancer cette perte, il se crée une liaison phényle–brome ($DH° = 339$ kJ mol^{-1}) ainsi qu'une liaison H–Br ($DH° = 366$ kJ mol^{-1}). Dès lors, la réaction dans son ensemble est exothermique à raison de 705 – 661 = 44 kJ mol^{-1}.

Tout comme dans l'halogénation radicalaire des alcanes (paragraphe 3.7), l'exothermicité de l'halogénation aromatique diminue vers le bas du tableau périodique. La fluoration est tellement exothermique que la réaction directe du fluor avec le benzène est explosive. La chloration, par contre, peut être contrôlée mais nécessite la présence d'un catalyseur activant, tel le chlorure d'aluminium ou le chlorure ferrique. Le mécanisme de cette réaction est identique à celui de la bromation. Enfin, l'iodation électrophile (par l'iode) est endothermique et n'est donc normalement pas possible. Au même titre que l'halogénation radicalaire des alcanes, la chloration et la bromation électrophile du benzène (et des benzènes substitués, chapitre 16) permettent d'introduire une fonc-

tionnalité qui pourra être utilisée dans d'autres réactions, en particulier pour former des liaisons C–C grâce à des réactifs organométalliques (voir problème 54, paragraphe 13.9 et encadré 13.1).

Exercice 15-23

Lorsqu'on dissout le benzène dans D_2SO_4, son absorption en RMN du ^1H à $\delta = 7{,}27$ ppm disparaît et il se forme un nouveau composé dont la masse moléculaire vaut 84. Quel est-il ? Proposer un mécanisme expliquant la formation de ce composé. (**Attention** : dans tous les mécanismes de substitution électrophile sur aromatique, il faut toujours faire apparaitre le H au niveau du site de l'attaque.)

Exercice 15-24

Le professeur G. Olah* et ses collègues soumirent du benzène à l'action du système HF-SbF_5 (qui est particulièrement fort acide) dans un tube de RMN et observèrent un nouveau spectre de RMN du ^1H avec des absorptions à $\delta = 5{,}69$ ppm (2 H), 8,22 ppm (2 H), 9,42 ppm (1 H) et 9,58 ppm (2 H). Proposer une structure pour cette espèce chimique.

En résumé, l'halogénation du benzène est caractérisée par une exothermicité qui augmente de I_2 (endothermique) à F_2 (exothermique et explosive). Les chlorations et les bromations sont réalisées avec l'aide d'acides de Lewis (catalyseurs), qui polarisent la liaison X–X et activent l'halogène en augmentant son électrophilie.

15-10 La nitration et la sulfonation du benzène

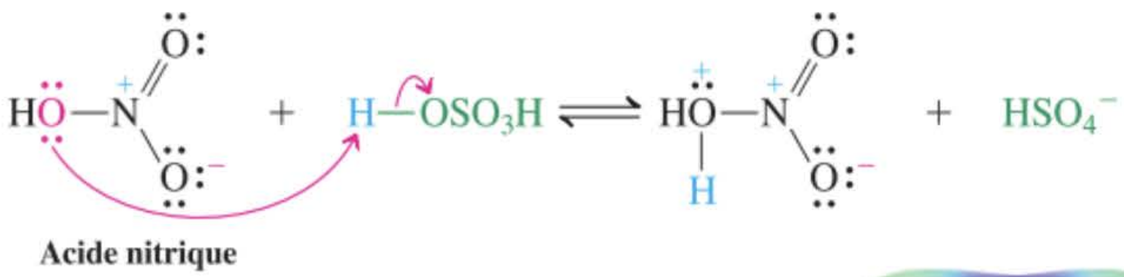
RÉACTION

Lors de deux autres substitutions électrophiles typiques du benzène, les électrophiles sont l'ion nitronium, NO_2^+, qui aboutit au nitrobenzène, et le trioxyde de soufre, SO_3, qui donne naissance à l'acide benzènesulfonique.

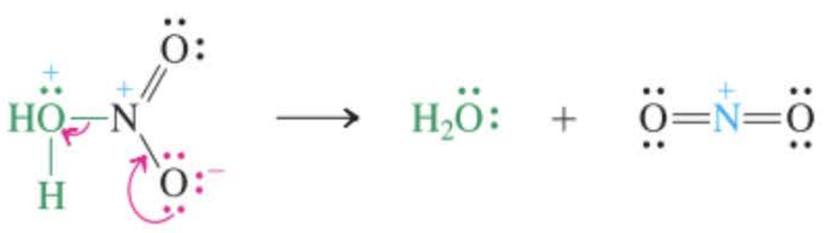
Le benzène est sensible à l'attaque électrophile par l'ion nitronium

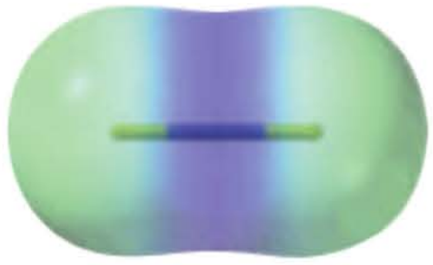
Pour réaliser une nitration du cycle benzénique à une température modérée, il ne suffit pas de traiter simplement cette molécule par de l'acide nitrique concentré. Étant donné que l'azote du groupe nitrate de HNO_3 ne présente aucun caractère électrophile, il faut l'activer d'une certaine façon. L'ajout d'acide sulfurique concentré permet d'atteindre ce but, en protonnant l'acide nitrique. La perte subséquente d'eau engendre alors l'**ion nitronium,** NO_2^+, qui est un électrophile fort et qui porte une bonne part de la charge positive sur l'azote, comme on le voit sur le profil des potentiels électrostatiques.

Activation de l'acide nitrique par l'acide sulfurique



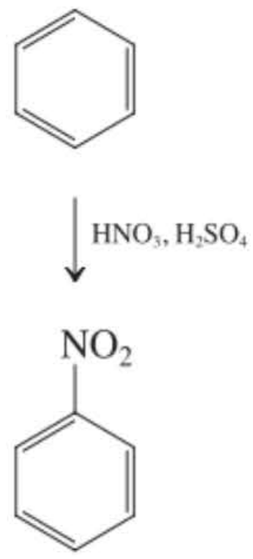
Acide nitrique





Ion nitronium

Nitration du benzène



Nitrobenzène

* Professeur George A. Olah, né en 1927, Université de la Californie du Sud, Los Angeles, prix Nobel de chimie 1994.

L'attaque électrophile du benzène se fait grâce à l'azote chargé positivement de l'ion nitronium.

Mécanisme de la nitration aromatique



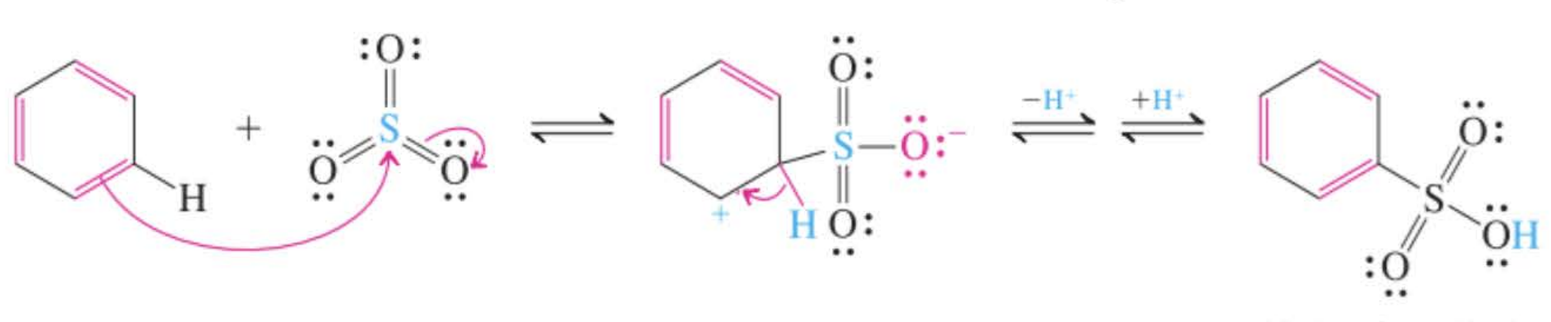
Nitrobenzène

La nitration électrophile est la meilleure façon d'introduire des substituants azotés sur un noyau benzénique. Ledit groupe nitro exerce un effet orienteur lors des substitutions ultérieures (chapitre 16) et constitue une fonction amino masquée (paragraphe 16.5), comme on le verra lors de l'étude des benzénamines (anilines ; paragraphe 22.10).

La sulfonation : une substitution réversible

L'acide sulfurique concentré est incapable de sulfoner le benzène à la température ordinaire. Toutefois, une forme plus réactionnelle, qu'on appelle *acide sulfurique fumant**, permet de réaliser des attaques électrophiles par l'entremise de SO_3. L'acide sulfurique fumant du commerce est fabriqué en ajoutant environ 8 % de trioxyde de soufre, SO_3, à l'acide concentré. À cause du puissant effet électroattracteur dû aux trois oxygènes, le soufre de SO_3 est suffisamment électrophile pour attaquer directement le benzène. Le transfert ultérieur d'un proton aboutit au produit sulfoné, en l'occurrence l'acide benzènesulfonique.

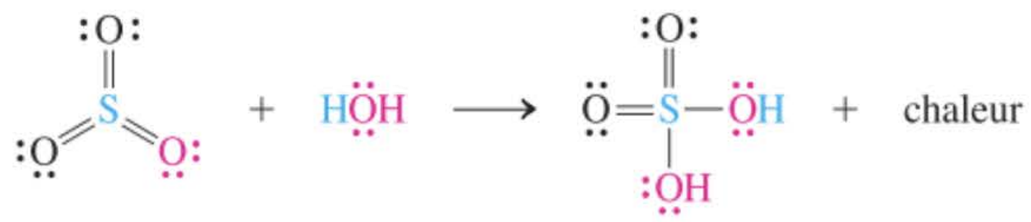
Mécanisme de la sulfonation aromatique



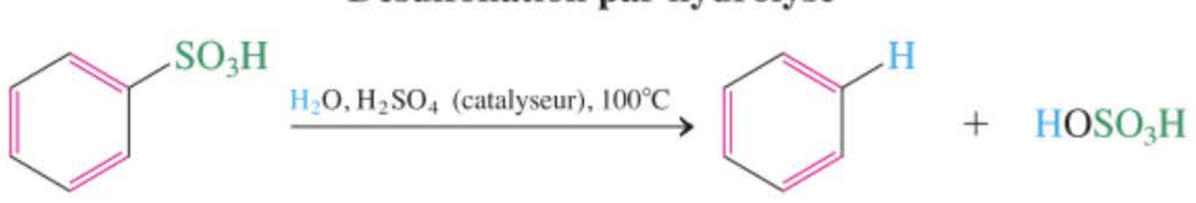
Acide benzènesulfonique

La sulfonation aromatique est parfaitement réversible. La réaction du trioxyde de soufre avec de l'eau aboutissant à de l'acide sulfurique est tellement exothermique que le simple fait de chauffer l'acide benzènesulfonique dans une solution aqueuse d'un acide dilué inverse complètement la sulfonation.

Hydratation de SO_3

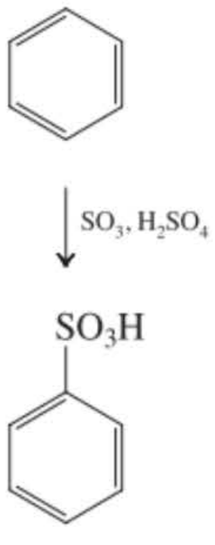


Désulfonation par hydrolyse



La réversibilité de la sulfonation peut être mise à profit pour contrôler des processus réitérés de substitution sur le composé aromatique en question. Le carbone du cycle qui est porteur de ce substituant est incapable d'être attaqué et, qui plus est, oriente les électrophiles vers d'autres positions. Ainsi donc, le groupe acide sulfonique peut être introduit pour servir de *groupe bloquant et orienteur,* puis peut être enlevé par désulfonation. Il sera question des applications de cette stratégie en synthèse dans le paragraphe 16.5.

Sulfonation du benzène



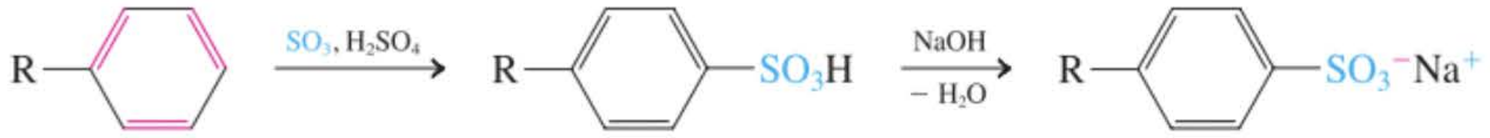
Acide benzènesulfonique

* N.d.tr. : aussi appelé *oléum*.

Les acides benzènesulfoniques ont des applications importantes

La sulfonation de benzènes substitués est également importante dans la synthèse des *détergents*. Jusqu'il y a peu, les alkylbenzènes porteurs de longues chaînes ramifiées étaient sulfonés en acides sulfoniques correspondants, lesquels étaient ensuite transformés en sels sodiques. Étant donné que de tels détergents ne sont pas facilement biodégradés, ils ont été remplacés par des alternatives plus acceptables du point de vue environnemental. Nous examinerons cette classe de composés dans le chapitre 19.

Synthèse de détergents aromatiques

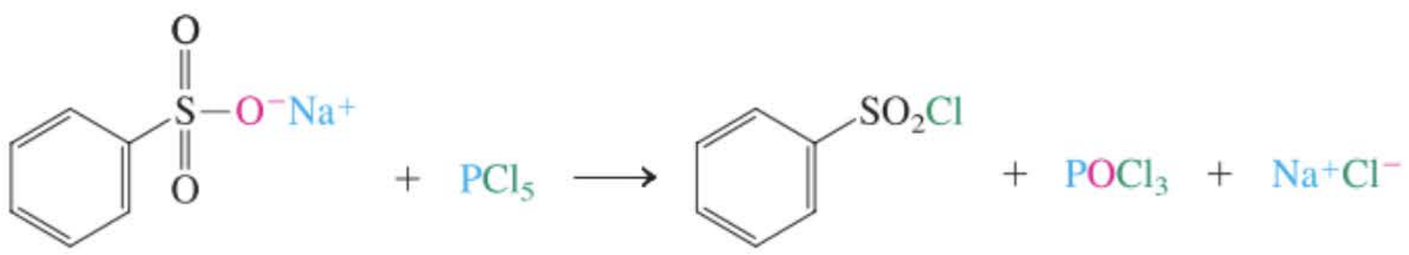


R = groupe alkyle ramifié

Une autre application de la sulfonation se rencontre dans la synthèse des colorants, étant donné que la fonction acide sulfonique confère l'hydrosolubilité (chapitre 22).

Les **chlorures de sulfonyle** sont également d'un grand intérêt : ce sont les chlorures d'acide des acides sulfoniques (cf. paragraphe 9.4), qui sont habituellement préparés en faisant réagir leurs sels sodiques avec PCl_5 ou $SOCl_2$.

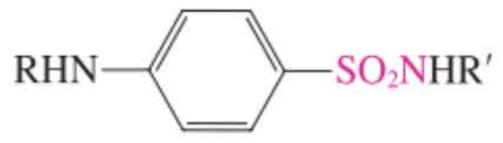
Obtention du chlorure de benzènesulfonyle



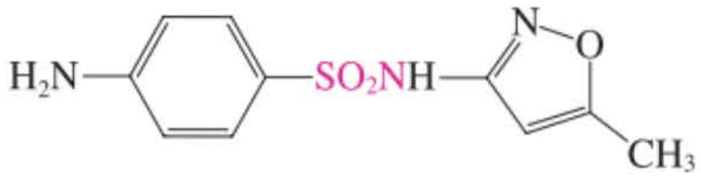
Les chlorures de sulfonyle sont très souvent employés en synthèse organique. On se rappellera, par exemple, que le groupe hydroxyle d'un alcool peut être transformé en un bon groupe sortant en convertissant ledit alcool en 4-méthylbenzènesulfonate (*p*-toluènesulfonate, tosylate ; cf. paragraphes 6.7 et 9.4).

Les chlorures de sulfonyle sont des précurseurs importants des **sulfonamides,** dont bon nombre d'entre eux sont des agents chimiothérapeutiques tels que les *sulfamides* découverts en 1932 (paragraphe 9.11). Les sulfonamides proviennent de la réaction d'un chlorure de sulfonyle avec une amine. Les sulfamides contiennent précisément la fonction 4-aminobenzènesulfonamide (sulfanilamide). Leur mécanisme d'action consiste à interférer avec les enzymes des bactéries qui permettent la synthèse de l'acide folique (cf. encadré 25.3), ce qui prive lesdites bactéries d'un facteur métabolique essentiel, bref provoque leur mort.

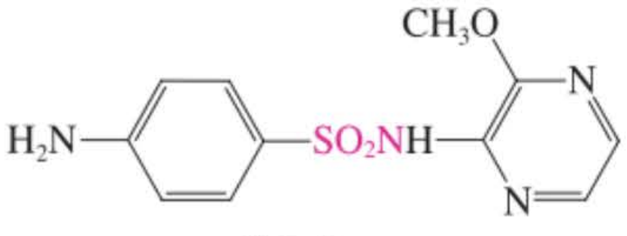
Exemples de sulfamides



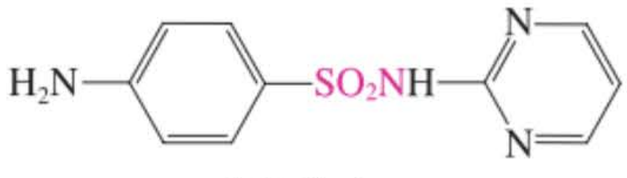
Structure générale



Sulfaméthoxazole
(Gantanol)
(Antibactérien, utilisé dans les infections urinaires)



Sulfalène
(Kelfizina)
(Antiparasitaire)



Sulfadiazine
(Antipaludéen)

Près de 15.000 dérivés de sulfamides ont été synthétisés et testés quant à leur activité antibactérienne ; certaines de ces molécules sont devenues des médicaments très efficaces. Depuis l'avènement des nouvelles générations d'antibiotiques, les applications thérapeutiques des sulfamides ont cependant fortement diminué, mais leur découverte fut sans conteste une étape importante dans le développement systématique de la chimie des médicaments.

Exercice 15-25

Proposer des mécanismes pour **(a)** la désulfonation et **(b)** l'hydratation de SO_3.

En résumé, la nitration du benzène requiert la formation de l'ion nitronium, NO_2^+, qui est de fait l'électrophile actif. L'ion nitronium est engendré par perte d'eau à partir d'acide nitrique protonné. La sulfonation est réalisée à l'aide d'acide sulfurique fumant dans lequel le trioxyde de soufre, SO_3, constitue l'électrophile. La sulfonation est réversible sous l'action d'une solution aqueuse d'acide à chaud. Les acides benzènesulfoniques servent à la préparation des détergents, des colorants, de composés contenant des groupes sortants et des sulfamides.

15-11 L'alkylation de Friedel-Crafts

Aucune des substitutions électrophiles dont il a été question jusqu'ici n'a permis de former une liaison carbone–carbone, alors qu'il s'agit là d'une des principales gageures en chimie organique. On pourrait, en principe, mener à bien de telles réactions avec le benzène si on disposait d'un réactif dans lequel un carbone est suffisamment électrophile. Dans ce paragraphe, la première de deux réactions de ce type sera présentée, appartenant à ce qu'on appelle les **réactions de Friedel-Crafts***. Le secret de la réussite de ces transformations réside dans l'emploi d'un acide de Lewis, habituellement le chlorure d'aluminium. En présence de ce réactif, les halogénoalcanes attaquent le benzène pour former des alkylbenzènes.

Friedel et Crafts découvrirent en 1877 qu'un halogénoalcane réagit avec le benzène en présence d'un halogénure d'aluminium. Il en résulte l'alkylbenzène et de l'halogénure d'hydrogène. Cette réaction, qui peut être effectuée en présence d'autres acides de Lewis en guise de catalyseurs, est appelée l'**alkylation de Friedel-Crafts** du benzène.

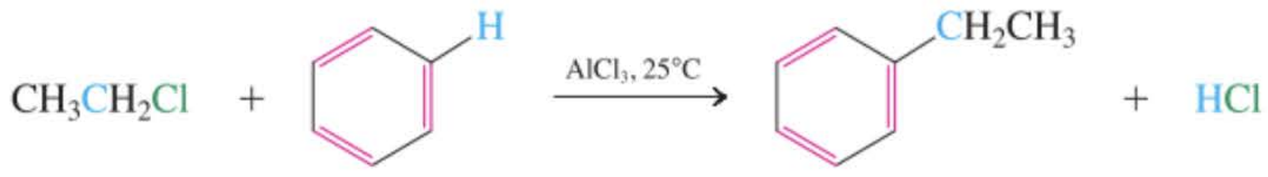


Schéma général de l'alkylation de Friedel-Crafts



La réactivité de l'halogénoalcane augmente selon l'ordre RI < RBr < RCl < RF, c'est à dire selon la polarité de la liaison C–X. Les acides de Lewis typiques sont BF_3, $SbCl_5$, $FeCl_3$, $AlCl_3$ et $AlBr_3$.

Alkylation de Friedel-Crafts du benzène à l'aide de chloroéthane



Éthylbenzène

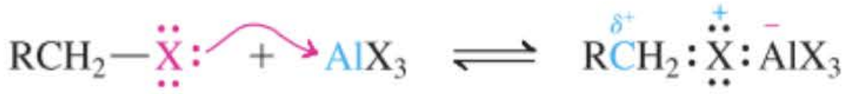
* Professeur Charles Friedel, 1832-1899, Sorbonne, Paris ; Professeur James M. Crafts, 1839-1917, Institut de technologie du Massachusetts, Cambridge, MA.

Avec les halogénures primaires, la réaction débute par la coordination de l'acide de Lewis avec l'halogène de l'halogénoalcane, un peu comme dans l'activation des halogènes lors de l'halogénation électrophile. Ceci rend le carbone porteur de l'halogène partiellement positif, bref plus électrophile. L'attaque du noyau benzénique est suivie par la perte d'un proton selon la manière habituelle, ce qui aboutit au produit final observé.

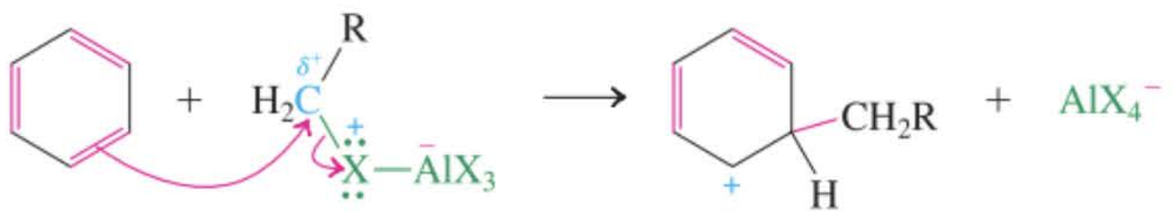
Mécanisme de l'alkylation de Friedel-Crafts avec les halogénoalcanes primaires

MÉCANISME

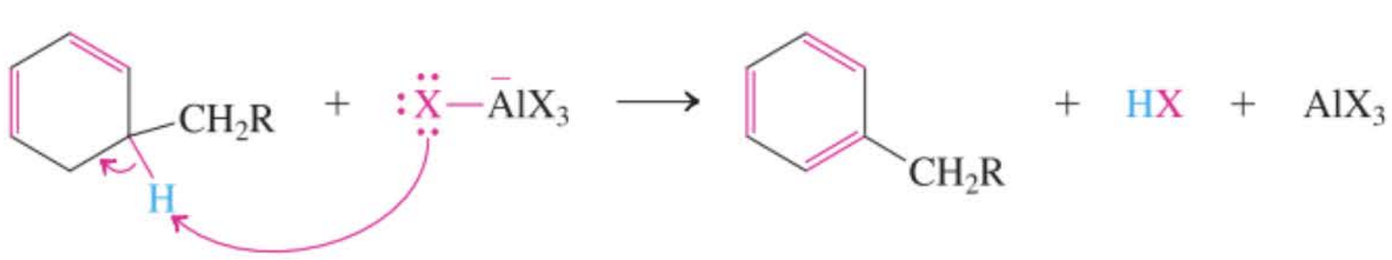
Étape 1. Activation de l'halogénoalcane



Étape 2. Attaque électrophile



Étape 3. Perte du proton



Avec les halogénures secondaires et tertiaires, des carbocations intermédiaires, libres, sont habituellement formés, lesquels attaquent alors le cycle benzénique de la même façon que le cation NO_2^+.

Exercice 15-26

Écrire un mécanisme expliquant la formation du (1,1-diméthyléthyl)benzène (*tert*-butylbenzène) à partir de 2-chloro-2-méthylpropane (chlorure de *tert*-butyle) et de benzène en présence de $AlCl_3$ (catalyseur).

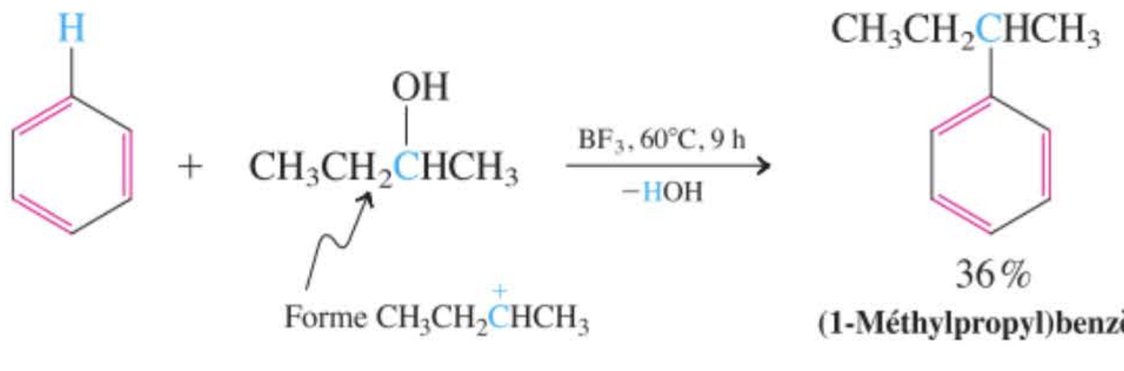
Les alkylations de Friedel-Crafts intramoléculaires peuvent servir à accoler un nouveau cycle au noyau benzénique.

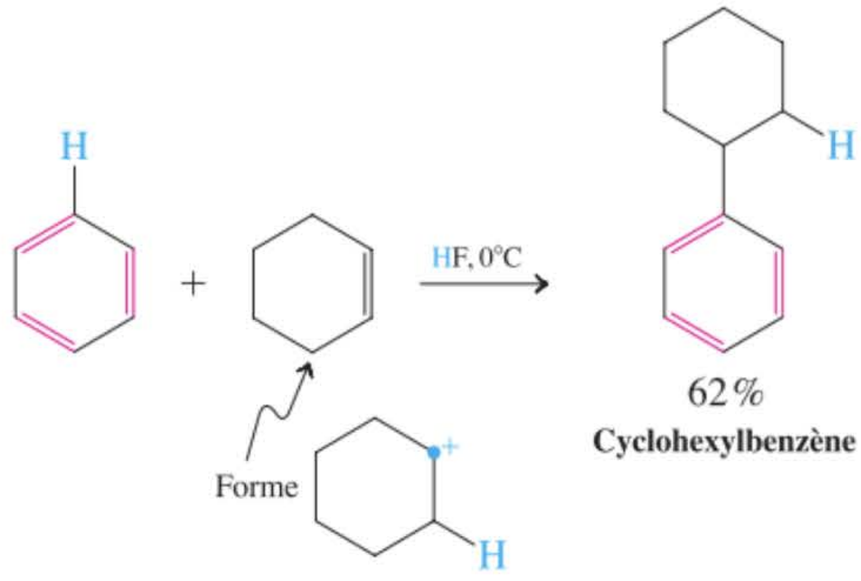
Une alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire

31 %
Tétraline
(Nom courant)

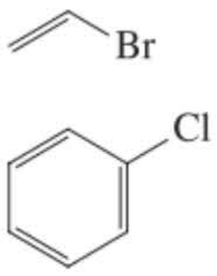
Les alkylations de Friedel-Crafts peuvent être réalisées avec n'importe quel produit de départ, tel qu'un alcool ou un alcène, pour autant qu'il puisse fonctionner comme précurseur d'un carbocation (paragraphes 9.2 et 12.3).

Alkylations de Friedel-Crafts à l'aide d'autres précurseurs de carbocations





Halogénures inertes lors de l'alkylation de Friedel-Crafts



Les vinylations ou les arylations de Friedel-Crafts à l'aide d'halogénoalcènes ou d'halogénoarènes (voir dans la marge) ne fonctionnent pas. Ceci est dû au fait que les cations correspondants sont énergétiquement inaccessibles (paragraphes 13.9 et 22.10).

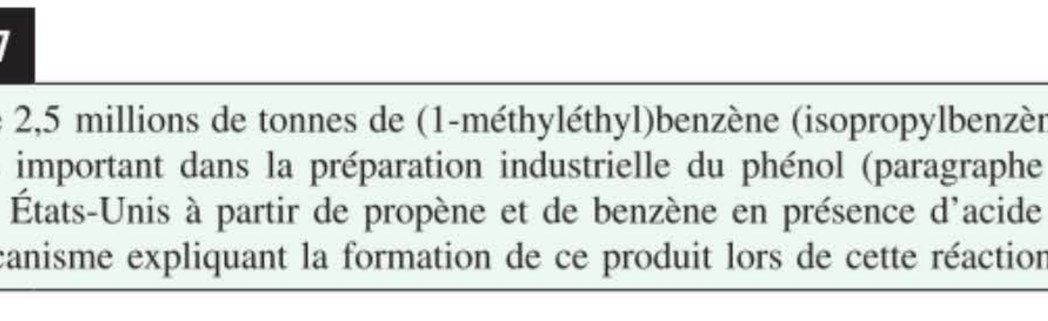
Exercice 15-27

En 2003, plus de 2,5 millions de tonnes de (1-méthyléthyl)benzène (isopropylbenzène ou cumène), un intermédiaire important dans la préparation industrielle du phénol (paragraphe 22.4), ont été synthétisées aux États-Unis à partir de propène et de benzène en présence d'acide phosphorique. Proposer un mécanisme expliquant la formation de ce produit lors de cette réaction.

Exercice 15-28

Mise en pratique des concepts : alkylations de Friedel-Crafts réversibles

Le fait de chauffer à 80° C n'importe lequel des trois isomères du diméthylbenzène avec HF en présence de BF_3 génère le mélange à l'équilibre dont la composition est indiquée ci-dessous. Formuler un mécanisme pour ces isomérisations, au départ du 1,2-diméthylbenzène et en faisant simplement intervenir H^+ en guise d'acide. Pourquoi la concentration de l'isomère 1,2 est-elle la plus faible à l'équilibre ?



18 %
1,2-Diméthylbenzène (*o*-Xylène)

58 %
1,3-Diméthylbenzène (*m*-Xylène)

24 %
1,4-Diméthylbenzène (*p*-Xylène)

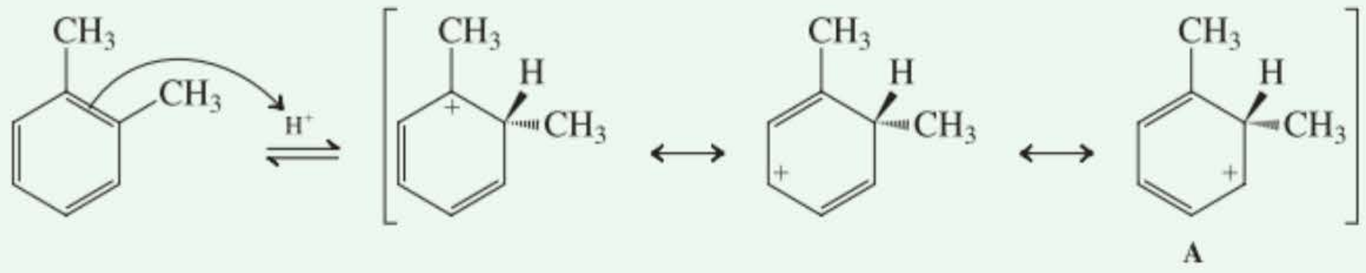
Stratégie

D'un point de vue topologique, ces isomérisations correspondent à des migrations d'alkyles, terme que nous avons déjà rencontré en rapport avec les réarrangements des carbocations (paragraphe 9.3). Est-ce cela tout ce qu'il y a à considérer ?

Pour élucider le mécanisme de ces isomérisations, on se rappellera ce que fait le benzène en présence d'un acide fort : il se laisse protonner (paragraphe 15.8, exercices 15.23 et 15.24). Cette protonation peut se faire n'importe où sur le cycle et elle est réversible.

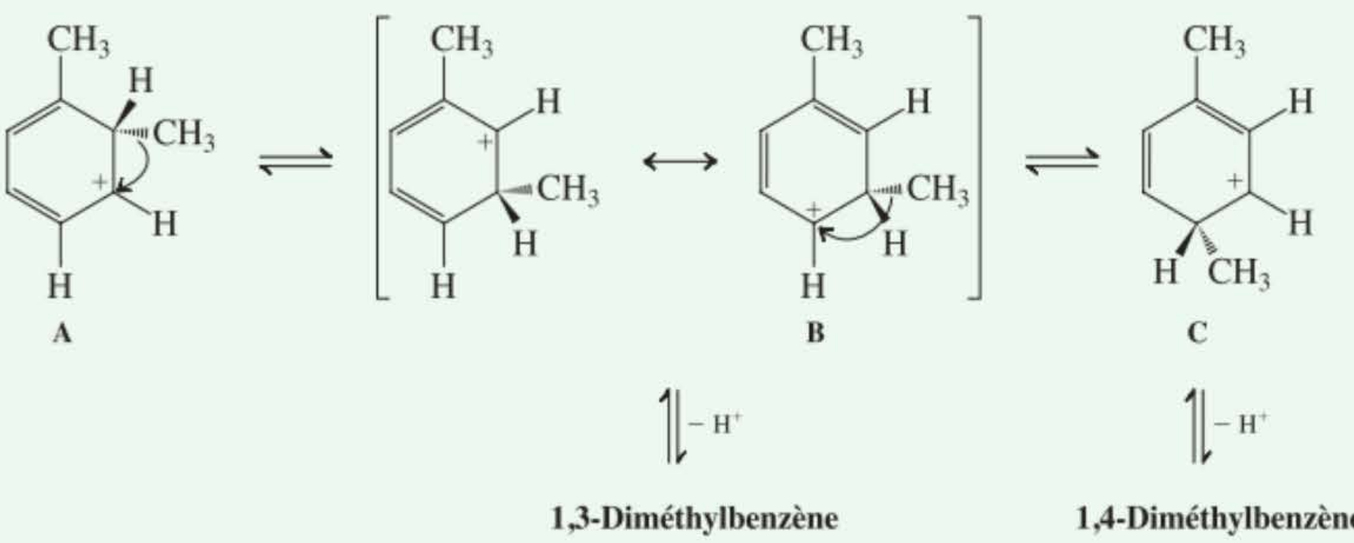
Solution

• On peut concevoir trois carbocations différents (écrivez-les), tous délocalisés, mais celui qui nous intéresse résulte de la protonation au niveau du carbone porteur d'un méthyle, ce qui est indiqué ci-après avec ses formes de résonance. L'inspection des formes contribuant à la résonance révèle que l'une d'entre elles, en l'occurrence la forme A, ressemble exactement au genre de carbocation représenté dans le paragraphe 9.3 dans le contexte des migrations d'alkyles ou de H.



A

• Si on exécute une migration de méthyle sur la forme A, on obtient un nouveau carbocation, lequel peut se déprotonner pour aboutir au 1,3-diméthylbenzène. Ou encore, une nouvelle migration de méthyle (mieux visible à partir de la forme de résonance B) aboutira à C qui, en perdant un proton, fournira finalement l'isomère 1,4. Ainsi donc, le mécanisme est tout simplement une séquence de migrations de groupes alkyle intervenant sur un cycle benzénique protonné.



A **B** **C**

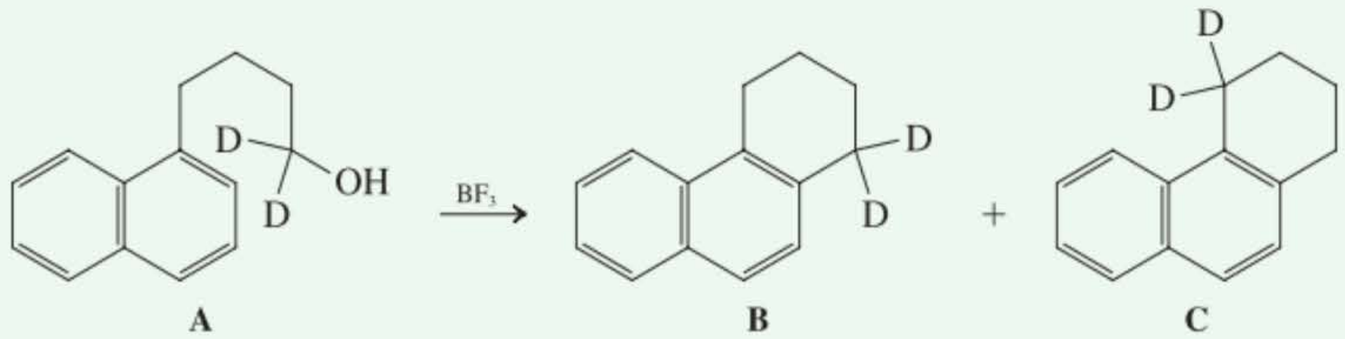
1,3-Diméthylbenzène **1,4-Diméthylbenzène**

• Et pourquoi donc le 1,2-diméthylbenzène est-il le composant minoritaire du mélange ? Vous avez sans doute déjà deviné la réponse : la gêne stérique, comme celle que l'on rencontre dans les alcènes cis (figure 11.13).

Exercice 15-29

Essayez par vous-même

L'alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire de A fournit le produit attendu, à savoir B, mais aussi 10 % de C, ce qui mène à penser qu'une autre voie entre en compétition avec le mécanisme normal. Identifiez cette voie parasite.



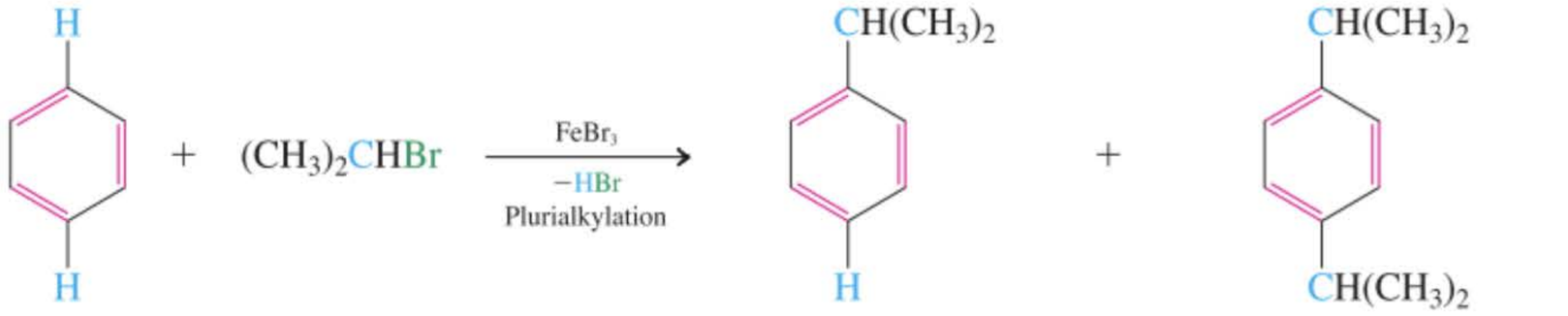
A **B** **C**

En résumé, l'alkylation de Friedel-Crafts engendre des carbocations (ou leurs équivalents) capables de réaliser une substitution électrophile sur aromatique, ce qui aboutit à la formation de liaisons aryle–carbone. Les halogénoalcanes, les alcènes et les alcools peuvent servir à réaliser ces alkylations sur aromatiques, en présence d'un acide de Lewis ou d'un acide minéral.

15-12 Les limitations des alkylations de Friedel-Crafts

L'alkylation des noyaux benzéniques dans les conditions propres aux réactions de Friedel-Crafts est limitée par deux processus gênants : l'un est la *polyalkylation* ; l'autre est dû à des *réarrangements de carbocations.* Ces deux processus parasites font diminuer le rendement en produits attendus et aboutissent à des mélanges qu'il est difficile de séparer.

Considérons tout d'abord la polyalkylation. Le benzène réagit, par exemple, avec le 2-bromopropane en présence de $FeBr_3$ (catalyseur) mais fournit à la fois des produits résultant d'une substitution simple et double. Les rendements de ceux-ci sont faibles à cause de la formation de nombreux produits secondaires.



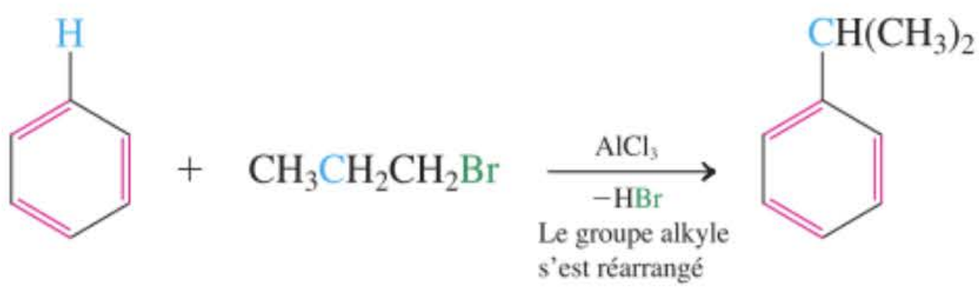
Les substitutions électrophiles sur aromatique que nous avons décrites dans les paragraphes 15.9 et 15.10 pouvaient être stoppées au stade de la monosubstitution. Pourquoi les alkylations de Friedel-Crafts sont-elles sujettes à ce problème de substitution électrophile multiple ? Parce que les substituants diffèrent ici quant à leur structure électronique (ce sujet sera examiné en détail au chapitre 16). La bromation, la nitration et la sulfonation introduisent un groupe électroattracteur dans le noyau benzénique, ce qui rend le produit *moins* vulnérable vis-à-vis de l'attaque électrophile que ne l'est le substrat de départ. Un benzène alkylé est, par contre, plus riche en électrons que le benzène non substitué et est, dès lors, *plus* sensible à l'attaque électrophile.

Exercice 15-30

La réaction du benzène avec le chlorométhane en présence de chlorure d'aluminium aboutit à un mélange complexe de tri-, tétra- et pentaméthylbenzènes. Un des composants de ce mélange se sépare par cristallisation sélective : p.fus. = 80°C ; formule moléculaire = $C_{10}H_{14}$; RMN du ^1H, δ = 2,27 ppm (s, 12 H) et 7,15 ppm (s, 2 H) ; RMN du ^{13}C, δ = 19,2, 131,2 et 133,8 ppm. Quelle est la structure de ce produit ?

La deuxième complication de l'alkylation sur aromatique est le réarrangement du squelette du groupe alkyle (paragraphe 9.3). Si on tente, par exemple, de propyler le benzène avec du 1-bromopropane en présence de $AlCl_3$, on obtient en réalité du (1-méthyléthyl)benzène.

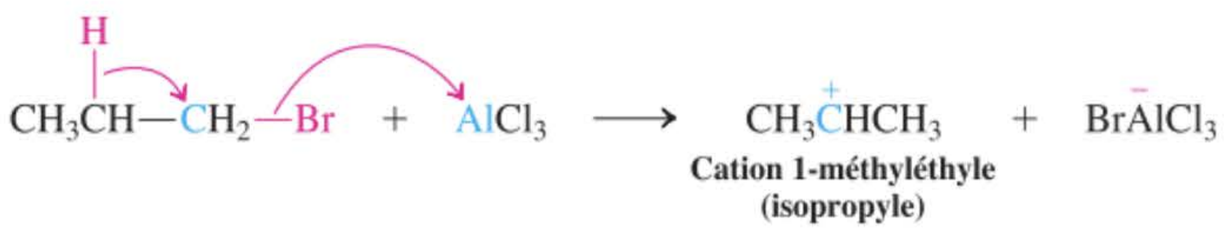
RÉACTION



L'halogénoalcane de départ se réarrange (par migration d'hydrure), en présence de l'acide de Lewis, en cation 1-méthyléthyle (isopropyle), parce que ce dernier est thermodynamiquement favorisé.

MÉCANISME

Réarrangement du 1-bromopropane en cation 1-méthyléthyle (isopropyle)



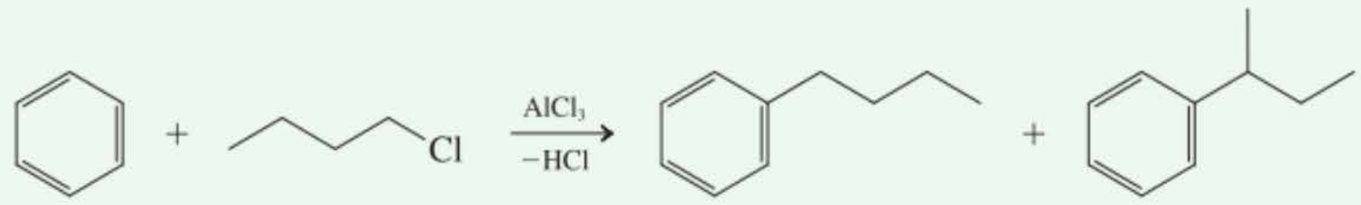
Exercice 15-31

Mise en pratique des concepts : réarrangements lors des alkylations de Friedel-Crafts

Lorsqu'on essaie d'alkyler le benzène à l'aide de 1-chlorobutane en présence de $AlCl_3$, on obtient non seulement le butylbenzène attendu mais aussi, comme produit majoritaire, du (1-méthylpropyl) benzène. Écrire un mécanisme pour cette réaction.

Stratégie

Commençons par écrire l'équation qui correspond à la transformation décrite :

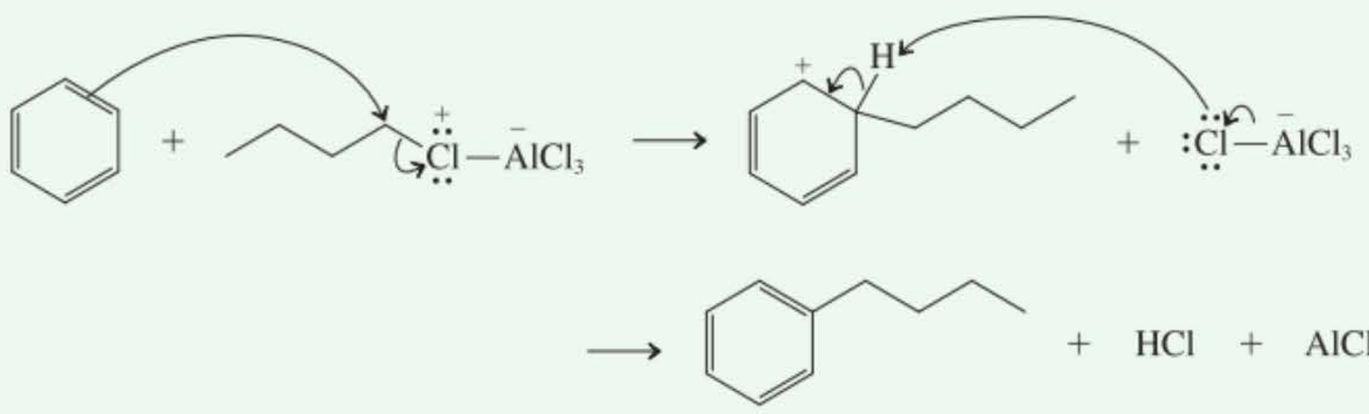


Butylbenzène **(1-Méthylpropyl)-benzène**

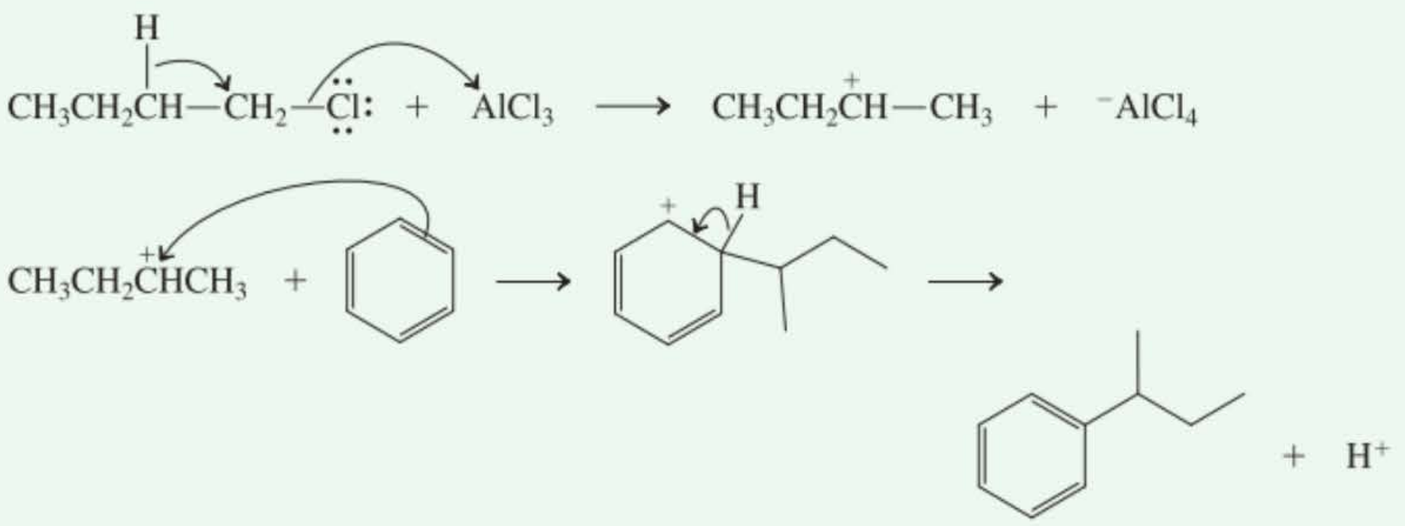
Il faut considérer séparément les mécanismes menant à chaque produit.

Solution

• Le premier produit découle logiquement de l'alkylation ordinaire de Friedel-Crafts :



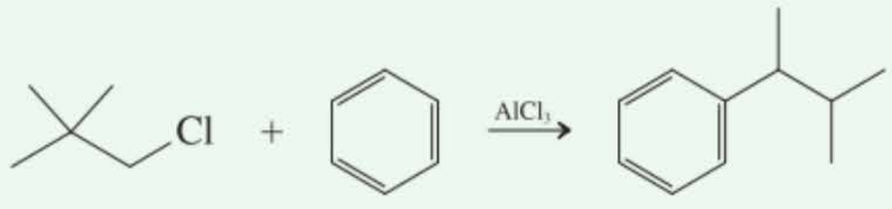
• Le deuxième produit contient un groupe butyle réarrangé, lequel résulte de la substitution électrophile sur le benzène par un cation butyle secondaire. Le réarrangement qui explique cela implique une migration d'hydrure induite par le catalyseur qu'est l'acide de Lewis :



Exercice 15-32

Essayez par vous-même

Écrire un mécanisme pour la réaction suivante :



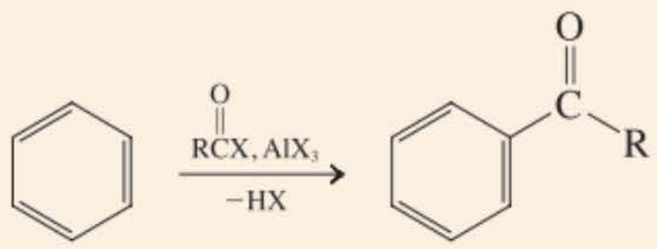
En raison de ces limitations, les alkylations de Friedel-Crafts ne sont que rarement mises à profit en chimie de synthèse. Y a-t-il un moyen d'améliorer cette réaction ? Il faudrait trouver une espèce contenant un carbone électrophile, qui ne donne pas lieu à des réarrangements et qui, de plus, désactiverait le cycle de manière à éviter une substitution plus poussée. Il existe une telle espèce, en l'occurrence un cation acylium, qui est mis en œuvre dans le second type de réaction de Friedel-Crafts, que l'on se propose de présenter dans le paragraphe suivant.

En résumé, l'alkylation de Friedel-Crafts offre le désavantage de donner lieu à une polyalkylation de même qu'à des réarrangements du squelette alkylique à la suite de migrations d'hydrogène ou d'un groupe alkyle.

15-13 L'alcanoylation (acylation) de Friedel-Crafts

Le second type de substitution électrophile sur aromatique qui aboutit à la formation de liaisons carbone–carbone est l'**alcanoylation de Friedel-Crafts,** encore appelée **acylation**. Selon l'IUPAC, $HC(=O)-$ et $CH_3C(=O)-$ sont des groupes formyle et acétyle (paragraphe 17.1) et on parle donc de formylation et d'acétylation. Cette réaction fait intervenir, en guise d'intermédiaire, des **cations acylium,** dont la structure générale est $RC{\equiv}O:^+$. On va montrer dans ce paragraphe comment ces ions sont capables d'attaquer aisément le benzène de manière à former des cétones.

Schéma général de l'acylation de Friedel-Crafts

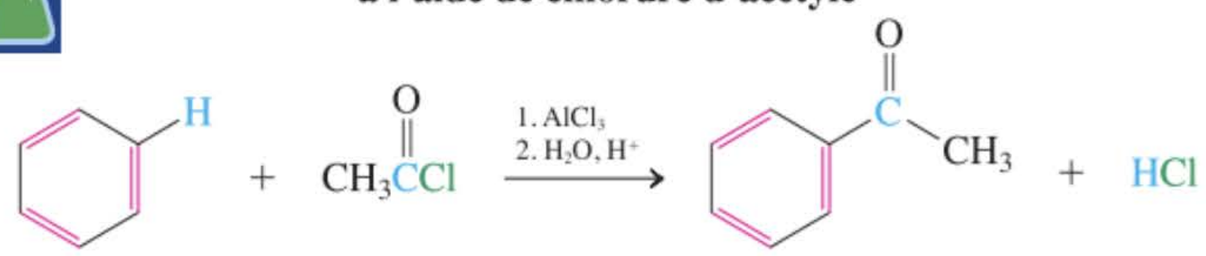


L'acylation de Friedel-Crafts fait intervenir des chlorures d'acyle

Le benzène réagit avec les halogénures d'alcanoyle (d'acyle) en présence d'un halogénure d'aluminium, ce qui donne lieu à la formation de 1-phénylalcanones (phénylcétones). Comme exemple, citons la préparation de la 1-phényléthanone (acétophénone) à partir de benzène et de chlorure d'acétyle, en présence de chlorure d'aluminium en guise d'acide de Lewis.



Acylation de Friedel-Crafts du benzène à l'aide de chlorure d'acétyle

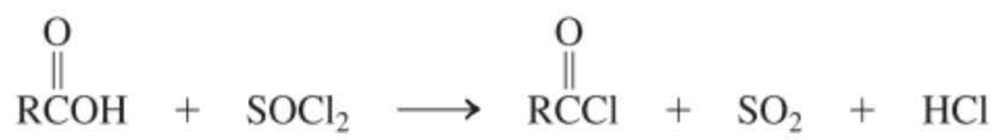


61 %

1-Phényléthanone (Acétophénone)

Les chlorures d'alcanoyle (d'acyle) sont des dérivés réactionnels des acides carboxyliques. On les obtient aisément en faisant réagir les acides voulus avec $SOCl_2$. (Ce procédé sera examiné de manière détaillée dans le chapitre 19.)

Préparation d'un chlorure d'alcanoyle (d'acyle)





Malgré son instabilité et sa réactivité, $H{-}C{\equiv}O^+$, le cation formyle, est une petite entité moléculaire fondamentale qui est (relativement) abondante dans des environnements aussi divers que sont les flammes chaudes ou le glacial espace interstellaire. Ce cation a été détecté dans l'enveloppe gazeuse qui entoure la comète de Hale-Bopp, ce visiteur spectaculaire de l'horizon terrestre en 1997.

Les halogénures d'alcanoyle réagissent avec les acides de Lewis de manière à produire des ions acylium

Les intermédiaires indispensables que sont les cations acylium sont formés par la réaction des halogénures d'alcanoyle avec le chlorure d'aluminium. L'acide de Lewis forme un complexe de coordi-

nation avec l'oxygène du carbonyle (voir exercice 2.11). Ce complexe est en équilibre avec une autre espèce isomère dans laquelle le chlorure d'aluminium est lié à l'halogène. La dissociation de celle-ci libère alors l'ion acylium, lequel est stabilisé par résonance et, au contraire des cations alkyle, ne se réarrange pas. Comme le profil des potentiels électrostatiques du cation acétyle le montre (voir dans la marge), la plus grande part de la charge positive (en bleu) réside sur le carbone carbonylique.



Cation acétyle

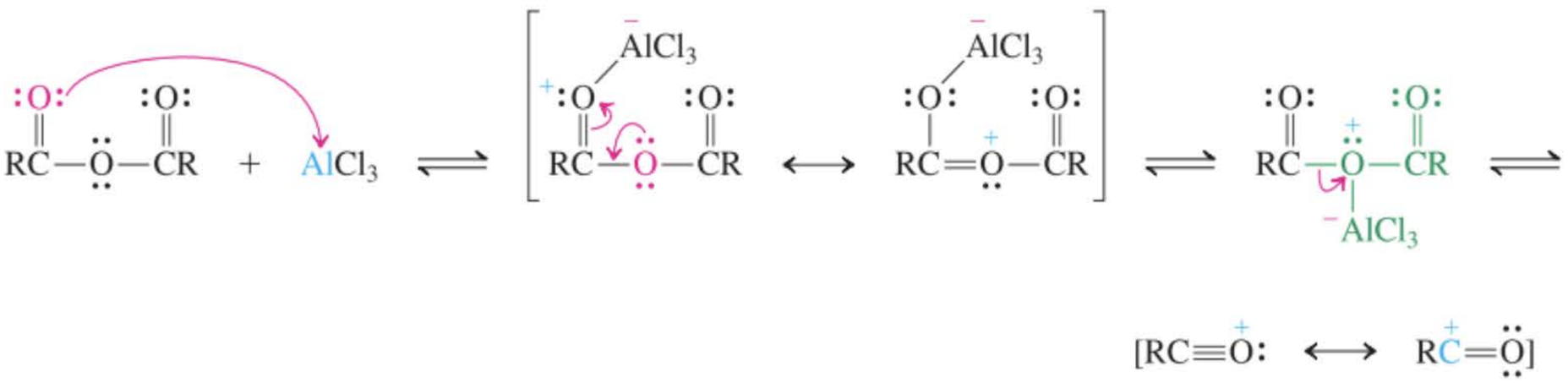
Production de l'ion acylium à partir des halogénures d'alcanoyle



Ion acylium

On fait parfois intervenir lors des alcanoylations des anhydrides carboxyliques à la place des halogénures. Ces molécules réagissent avec les acides de Lewis d'une manière similaire.

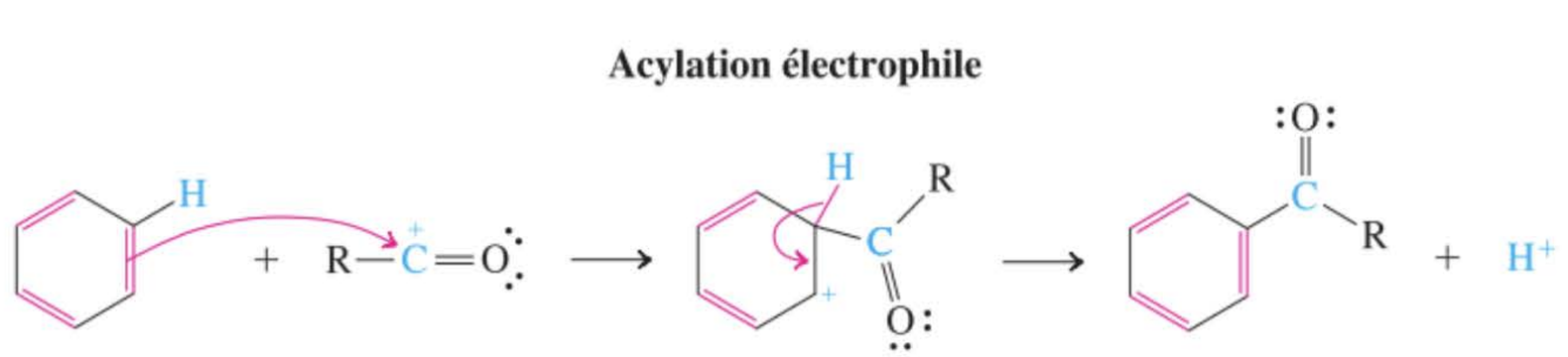
Obtention d'ions acylium à partir des anhydrides carboxyliques



Les ions acylium donnent lieu à des substitutions électrophiles sur aromatique

L'ion acylium est suffisamment électrophile pour attaquer le benzène selon le mécanisme habituel de la substitution sur aromatique.

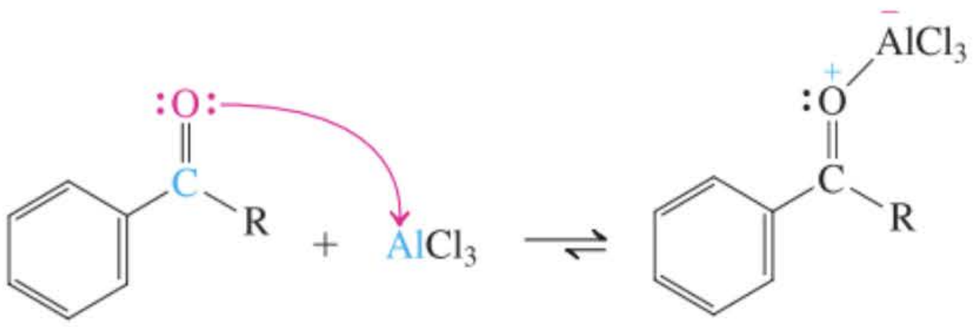
Acylation électrophile



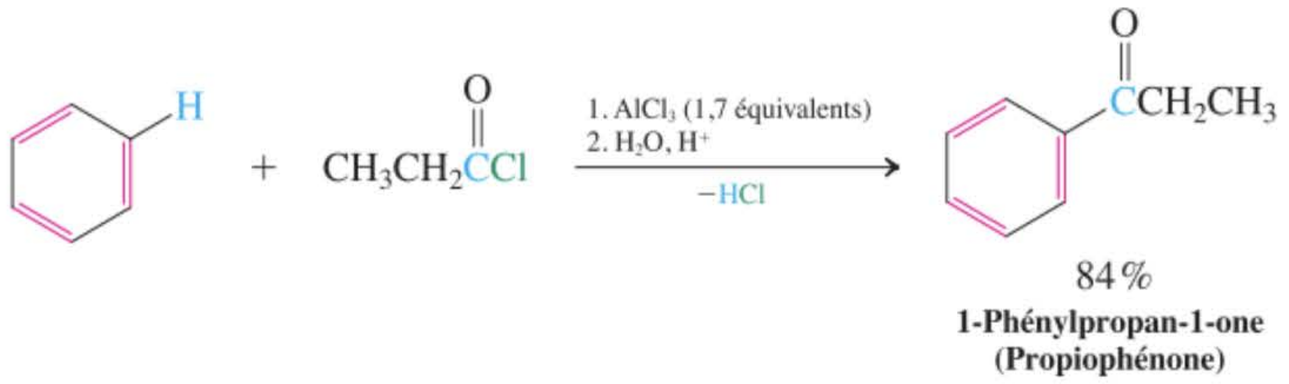
MÉCANISME

Étant donné que le substituant acyle nouvellement introduit est électroattracteur (cf. paragraphes 14.8 et 16.1), le cycle s'en trouve désactivé et est donc à l'abri d'une nouvelle substitution. Voilà pourquoi la polyacylation ne se produit pas, comme c'était le cas pour la polyalkylation (paragraphe 15.12). Cet effet est accentué par la formation d'un complexe fort entre le chlorure d'aluminium (le catalyseur) et la fonction carbonyle de la cétone produite.

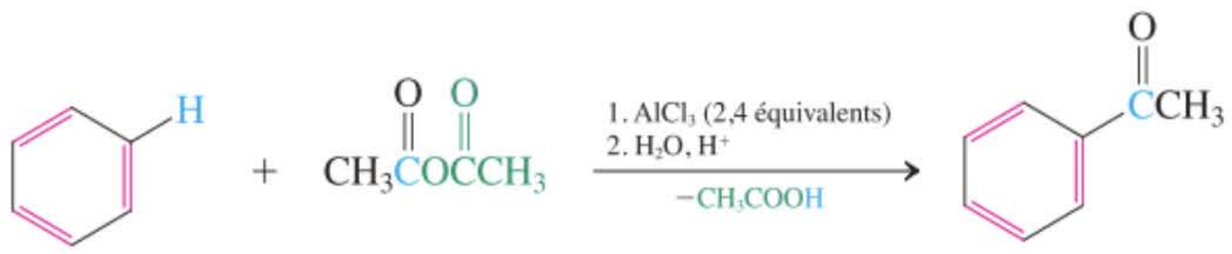
Complexation d'un acide de Lewis avec les 1-phénylalcanones



Cette complexation séquestre le $AlCl_3$ dans le mélange réactionnel, de sorte qu'*au moins un équivalent entier* de l'acide de Lewis est nécessaire pour mener la réaction à son terme. Il faut ensuite libérer la cétone par un traitement aqueux qui hydrolyse le complexe chloroaluminique, comme l'illustrent les exemples suivants.



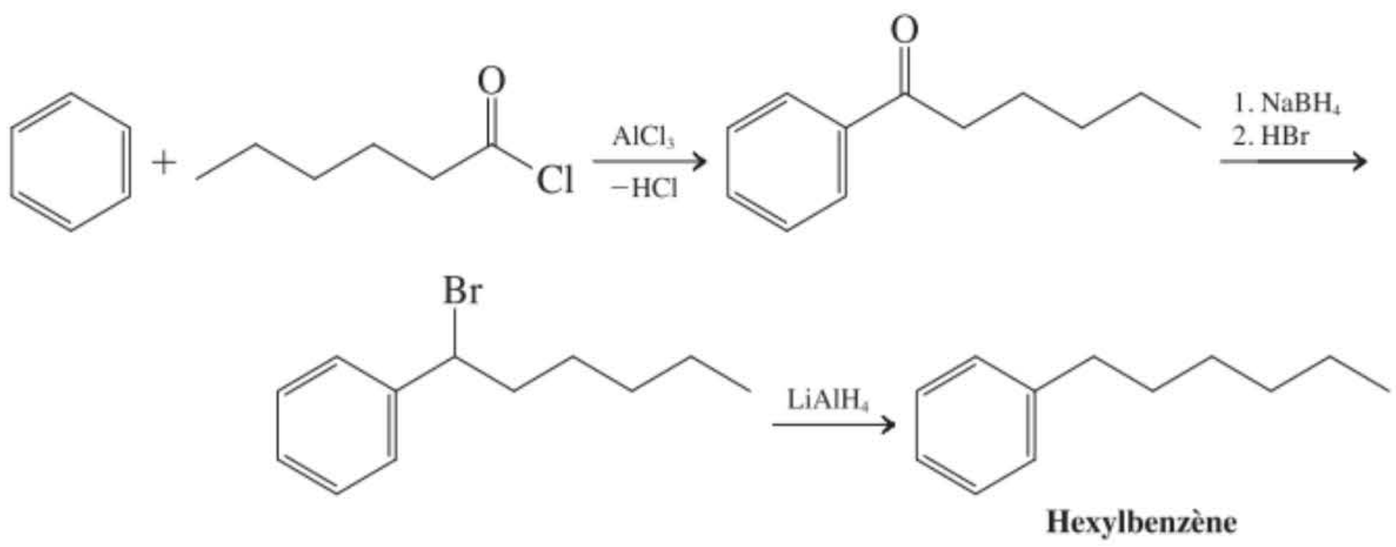
84 %
1-Phénylpropan-1-one
(Propiophénone)



85 %
1-Phényléthanone
(Acétophénone)

La sélectivité de l'alcanoylation de Friedel-Crafts, c'est-à-dire la possibilité de se limiter à une monosubstitution, permet d'introduire là où on le souhaite une chaîne carbonée sur un benzène, chose qui s'avérait fort difficile par alkylation (paragraphe 15.12). Étant donné qu'il est possible de convertir la fonction carbonyle en un alcool par réduction au moyen d'hydrures (paragraphe 8.6) et que cet hydroxyle peut ensuite être transformé en groupe sortant capable d'être réduit à nouveau par des hydrures (paragraphe 8.7), cette approche revient à synthétiser l'hydrocarbure correspondant. Une telle séquence d'alcanoylation-réduction constitue un protocole d'alkylation détournée, qui offre l'avantage d'être sélective. Nous verrons plus tard qu'il existe d'autres méthodes plus directes de « désoxygénations » des groupes carbonyle (paragraphes 16.5 et 17.10).

Obtention d'hexylbenzène par hexanoylation–réduction du benzène

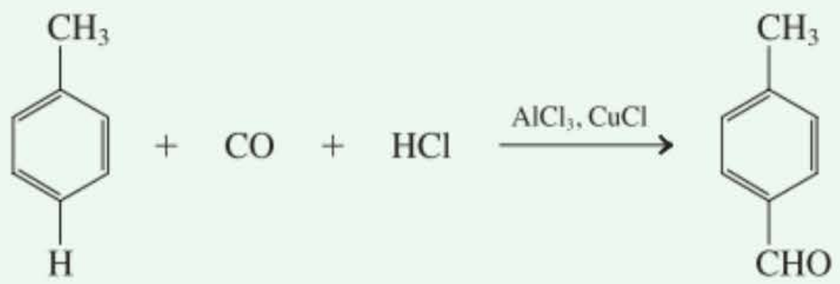


Hexylbenzène

Exercice 15-33

Le chlorure d'alcanoyle le plus simple, à savoir le chlorure de formyle, H–C(=O)–Cl, est instable : il se décompose en HCl et CO lorsqu'on tente de le préparer. De ce fait, la formylation directe du benzène selon la méthode de Friedel et Crafts est impossible. Mais il existe un autre procédé, en l'occurrence la réaction de Gatterman-Koch, qui permet d'introduire le groupe formyle, –CHO, dans un composé benzénique ; il suffit de traiter ce dernier par du CO sous pression, en présence de HCl et d'acides de Lewis (catalyseurs). Ainsi, par exemple, le méthylbenzène (toluène) peut être formylé de la sorte en position para avec 51 % de rendement. L'électrophile impliqué dans cette réaction a été observé en direct pour la première fois en 1997, en traitant du CO avec $HF\text{-}SbF_5$ sous une forte pression. RMN du ^{13}C : δ = 139,5 ppm ; IR : $\tilde{\nu}$ = 2110 cm^{-1}. Quelle est la structure de cette espèce et quel est le mécanisme de sa réaction avec le méthylbenzène ?

Expliquer les données spectrales. (**Indications :** commencer par écrire la structure de Lewis du CO et imaginer ensuite l'espèce qui pourrait en résulter en présence d'un acide. À titre de comparaison, les données spectrales relatives au CO libre sont : RMN du ^{13}C : $\delta = 181{,}3$ ppm ; IR : $\tilde{\nu} = 2143$ cm^{-1}.)



En résumé, les inconvénients liés aux alkylations de Friedel-Crafts (polysubstitution et réarrangements de carbocations) sont évités lors des alcanoylations de Friedel-Crafts, dans lesquelles un halogénure d'alcanoyle ou un anhydride carboxylique constitue le partenaire réactionnel, en présence d'un acide de Lewis. Les cations acylium qui apparaissent en guise d'intermédiaires réalisent des substitutions électrophiles aromatiques et fournissent ainsi les cétones aromatiques correspondantes.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Le concept d'aromaticité (et d'antiaromaticité) peut vous paraître étrange et inédit. En fait, il s'agit-là tout simplement d'une extrapolation d'autres effets électroniques que nous avons déjà rencontrés, en commençant par la loi de Coulomb (paragraphe 1.2), la règle de l'octet (paragraphe 1.3), ainsi que le *Aufbauprinzip* (paragraphe 1.6). D'autres exemples de recouvrements d'orbitales et de délocalisations d'électrons se sont avérés être soit stabilisateurs soit déstabilisateurs : cf. l'ordre de stabilité des radicaux (paragraphe 3.2) et des carbocations (paragraphe 7.5) en raison de l'hyperconjugaison, ainsi que le phénomène général de (dé)stabilisation dû à la délocalisation d'électrons π (chapitre 14). Dans ce contexte, l'aromaticité n'est rien d'autre qu'une autre sorte importante d'effet électronique en chimie organique.

Nous examinerons de nouvelles implications de l'aromaticité dans le chapitre 16, en voyant comment des substituants déjà placés sur un cycle benzénique influencent les substitutions ultérieures. Comme tel, le noyau benzénique se retrouve dans un nombre impressionnant de molécules organiques allant du polystyrène à l'aspirine. Savoir comment incorporer des noyaux benzéniques dans d'autres molécules et comment modifier les substituants de tels noyaux sont des aspects fondamentaux à faire intervenir lors des synthèses en chimie organique.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

15.34. Un composé A, C_8H_{10}, a été traité par Br_2 en présence de $FeBr_3$ pour fournir le composé B, C_8H_9Br. Les données spectrales relatives à A et B sont fournies ci-dessous. Attribuer les structures propres à A et à B.

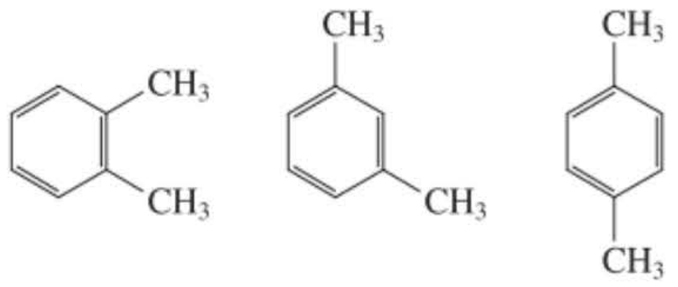
A : RMN du ^1H ($CDCl_3$) : $\delta = 2{,}28$ (s, 6 H), 6,95 (m, 3 H), 7,11 (td, $J = 7{,}8$, 0,4 Hz, 1 H) ppm.
RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 21{,}3$, 126,1, 128,2, 130,0, 137,7 ppm.
IR, valeurs typiques sélectionnées : $\tilde{\upsilon} = 3016$, 2946, 2921, 769, 691 cm^{-1}.
UV (CH_3OH) : $\lambda_{max} = 261$ nm.

B : RMN du ^1H ($CDCl_3$) : $\delta = 2{,}25$ (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 6,83 (dd, $J = 7{,}9$, 2,0 Hz, 1 H) 7,02 (dd, 2,0, 0,3 Hz, 1 H), 7,36 (dd, $J = 7{,}9$, 0,3 Hz, 1 H) ppm.
RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 20{,}7$, 22,7, 121,6, 128,1, 131,6, 132,1, 136,9, 137,4 ppm.
IR, valeurs typiques sélectionnées : $\tilde{\upsilon} = 3012$, 2961, 2923 cm^{-1}.
UV (CH_3OH) : $\lambda_{max} = 265$ nm.

SOLUTION

Un examen rapide des formules moléculaires et des données spectrales confirme qu'un benzène substitué a subi une bromation : un hydrogène de A (C_8H_{10}) a été remplacé par un atome de brome (C_8H_9Br) et les deux composés laissent entrevoir des pics aromatiques dans leurs spectres de RMN du ^1H et du ^{13}C. Les spectres IR corroborent cette attribution par la présence, dans A comme dans B, d'un signal d'élongation $C_{aromatique}$–H. Quant aux spectres UV, ils confirment l'existence d'un chromophore phénylique. Un examen plus attentif révèle que les deux composés comportent deux groupes méthyle attachés au système aromatique à $\delta \sim 2{,}3$ ppm (tableau 10.2). En ôtant 2 x CH_3 de C_8H_{10} (A), il reste C_6H_4, c'est-à-dire un fragment phényle : Le composé A doit être un isomère du diméthylbenzène. Par conséquent, B doit être un dérivé bromé de cet isomère. La question qui émerge à présent est : de quel isomère diméthylé s'agit-il ? Pour trouver la réponse, il est impératif d'écrire tous les isomères possibles des diméthylbenzènes (xylènes) : A est l'*ortho*-, le *méta*- ou le *para*-diméthylbenzène (paragraphe 15.1).

Les trois structures possibles pour A



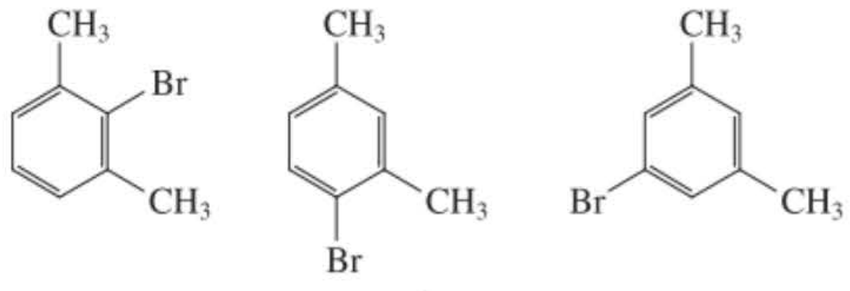
Ortho **Méta** **Para**

A

Est-il possible de faire la distinction entre ces xylènes sur base de la spectroscopie de RMN ? La réponse est : oui, en raison des degrés de symétrie différents entre ces profils de substitution. Ainsi, l'isomère ortho ne doit laisser entrevoir que deux types d'hydrogènes aromatiques (deux de chaque), ainsi que trois signaux de carbones phényliques dans les spectres voulus de RMN. L'isomère para est encore plus symétrique, car on n'y retrouve qu'un seul type d'hydrogène benzénique et deux types de carbones phényliques. Aucune de ces prédictions n'est compatible avec les données observées pour A. De fait, alors que certains des hydrogènes aromatiques sont non résolus et apparaissent sous forme d'un multiplet (3 H), la présence d'un proton unique à $\delta = 7{,}11$ ppm ne peut s'expliquer que par la structure du *méta*-diméthylbenzène. (Lequel des deux uniques hydrogènes possibles donne lieu à ce signal ? **Indication :** Examiner le profil de couplage dudit signal en RMN du ^{1}H). De même, cet isomère contient quatre carbones phényliques distincts, comme cela se manifeste dans le spectre de RMN du ^{13}C.

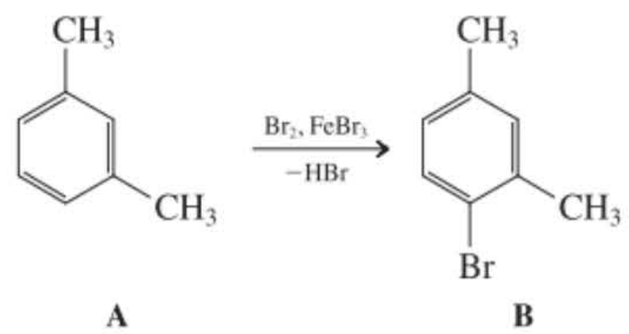
Nantis de ces informations quant à la structure de A, nous pouvons formuler les produits susceptibles d'être formés à la suite de la bromation électrophile sur le noyau aromatique A.

Les trois structures possibles pour B



B

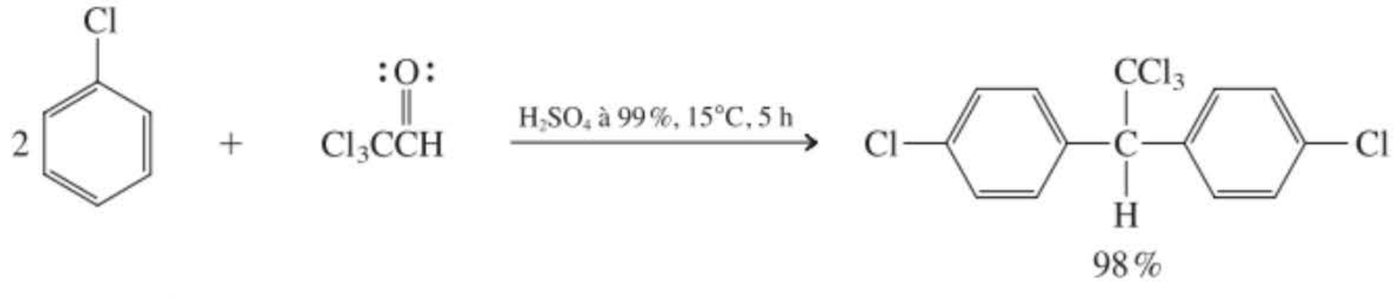
Quelle formule correspond à B ? La réponse est fournie par la symétrie (ou le manque de symétrie). Le spectre de RMN du ^{1}H relatif à B révèle deux groupes méthyle distincts et trois résonances séparées d'hydrogènes benzéniques, tandis que le spectre de RMN du ^{13}C laisse entrevoir deux pics de carbones méthyliques, en plus de six absorptions de carbones aromatiques. Ces données combinées sont uniquement compatibles avec la structure centrale ci-dessus, à savoir le 1-bromo-2,4-diméthylbenzène. La réaction de A aboutissant à B est donc :



A **B**

Pourquoi la monobromation de A ne fournit-elle que l'isomère B ? Se reporter au chapitre 16. Mais essayer tout d'abord de résoudre le problème 43 pour vous familiariser davantage avec la spectroscopie.

15.35. Le DDT (voir encadré 3.2) est un insecticide dont on a fabriqué des tonnages importants par traitement du chlorobenzène avec du 2,2,2-trichloroacétaldéhyde en la présence (nécessaire) de H_2SO_4 concentré. Formuler un mécanisme pour cette réaction.



Chlorobenzène **2,2,2-Trichloroacétaldéhyde** **DDT**

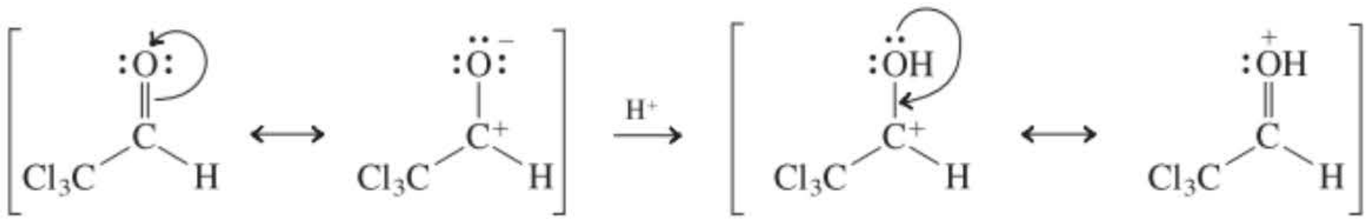
SOLUTION

Réalisons tout d'abord un inventaire des données dont on dispose :

1. Le produit est composé de deux sous-unités dérivant du chlorobenzène et d'une sous-unité en provenance de l'aldéhyde.
2. Au cours de la réaction, les réactifs mis en jeu, en l'occurrence deux chlorobenzènes et une molécule de trichloroacétaldéhyde, ce qui correspond globalement à une entité d'atomes $C_{14}H_{11}Cl_5O$, se transforment en DDT, dont la formule moléculaire est $C_{14}H_9Cl_5$. Conclusion : les éléments de H_2O ont disparu, peut-être sous forme d'eau.
3. D'un point de vue topologique, cette transformation implique le remplacement d'un hydrogène aromatique par un substituant carboné de type alkylique, ce qui suggère fortement qu'il s'agisse d'une alkylation de Friedel-Crafts (paragraphe 15.12).

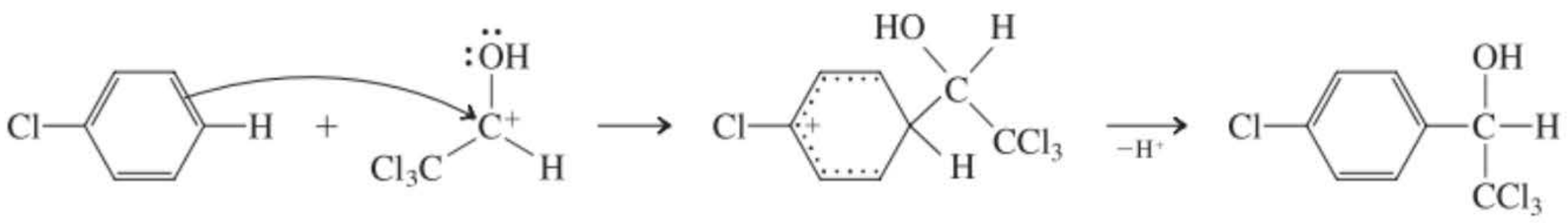
On peut à présent formuler en détail le mécanisme possible. Les alkylations de Friedel-Crafts exigent des électrophiles carbonés polarisés positivement ou cationiques. Dans le cas présent, l'inspection du produit suggère clairement que c'est le carbone du carbonyle de l'aldéhyde qui est l'attaquant électrophile. Dès le départ, ce carbone est polarisé positivement, à cause de la présence de l'oxygène électroattracteur et des substituants chlore. Une forme de résonance dipolaire ne respectant pas l'octet (paragraphe 1.5) illustre ce point.

Activation du 2,2,2-trichloroacétaldéhyde en un électrophile



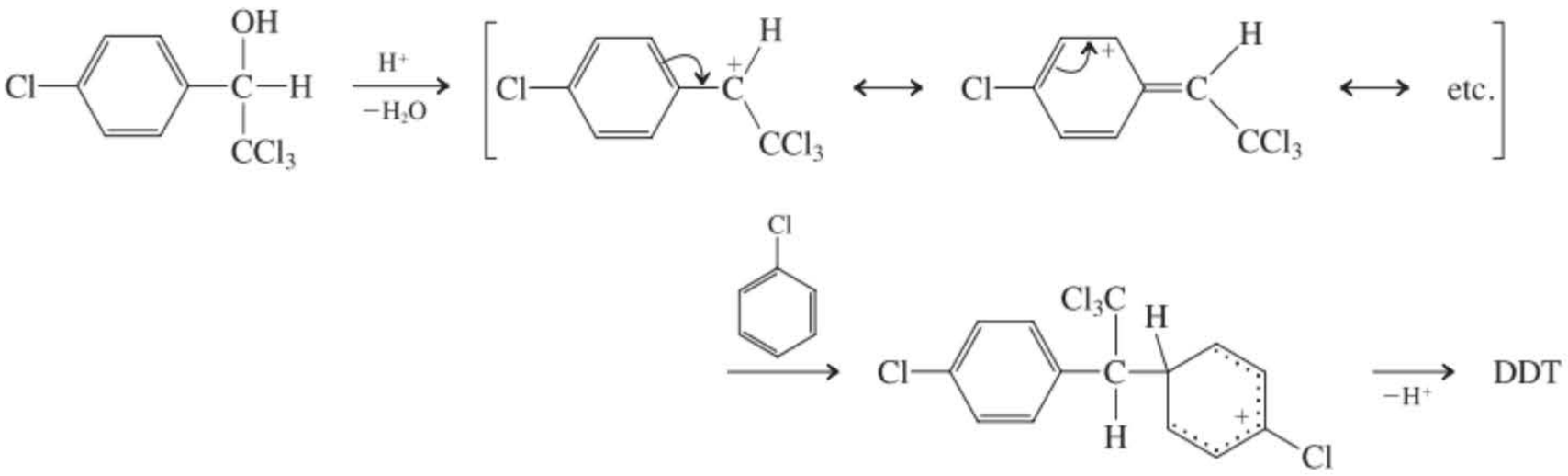
En présence de l'acide fort, il y a protonation de l'oxygène (polarisé négativement) de l'espèce neutre, ce qui engendre un intermédiaire chargé positivement dans lequel le caractère électrophile du carbone carbonylique est encore davantage exalté dans la forme de résonance qu'est l'hydroxycarbocation. À ce stade, tout est prêt pour réaliser la première des deux substitutions électrophiles sur aromatique (paragraphe 15.11).

Première substitution électrophile sur aromatique



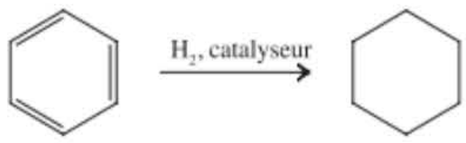
Le produit qui résulte de cette première attaque est un alcool, lequel peut être aisément transformé en carbocation correspondant à l'aide d'un acide (paragraphe 9.2), en partie parce que la charge qui y apparaît est stabilisée par résonance grâce au noyau benzénique adjacent (*résonance benzylique*, paragraphe 22.1, apparentée à la *résonance allylique*, paragraphes 14.1 et 14.3). Ce cation permet de réaliser, dans un deuxième temps, une nouvelle substitution électrophile sur aromatique, ce qui fournit le DDT. Un autre mécanisme plus sophistiqué fera l'objet du problème 66.

Activation de l'alcool et deuxième substitution électrophile sur aromatique



Nouvelles réactions

1. Hydrogénation du benzène (paragraphe 15.2)



$\Delta H° = -206{,}3$ kJ mol^{-1}
Énergie de résonance : ~ -125 kJ mol^{-1}

Substitution électrophile sur aromatique

2. Chloration, bromation, nitration et sulfonation (paragraphes 15.9 et 15.10)

$$C_6H_6 \xrightarrow{X_2, FeX_3} C_6H_5X + HX \qquad \textbf{X = Cl, Br}$$

$$C_6H_6 \xrightarrow{HNO_3, H_2SO_4} C_6H_5NO_2 + H_2O$$

$$C_6H_6 \underset{H_2SO_4, H_2O, \Delta}{\overset{SO_3, H_2SO_4}{\rightleftharpoons}} C_6H_5SO_3H \qquad \textbf{Réversible}$$

3. Chlorures de benzènesulfonyle (paragraphe 15.10)

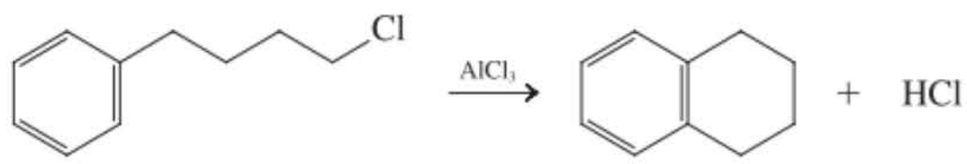
$$C_6H_5SO_3Na + PCl_5 \longrightarrow C_6H_5SO_2Cl + POCl_3 + NaCl$$

4. Alkylation de Friedel-Crafts (paragraphe 15.11)

$$C_6H_6 + RX \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5R + HX + \text{produit polyalkylé}$$

R^+ est enclin à subir les réarrangements des carbocations

Intramoléculaire



Alcools et alcènes, comme sources d'alkyle

$$C_6H_6 + \underset{\displaystyle RCHR'}{\overset{\displaystyle OH}{|}} \xrightarrow[-H_2O]{BF_3, 60°C} \underset{\displaystyle C_6H_5CHR}{\overset{\displaystyle R'}{|}}$$

$$C_6H_6 + RCH{=}CH_2 \xrightarrow{HF, 0°C} \underset{\displaystyle C_6H_5CHCH_3}{\overset{\displaystyle R}{|}}$$

5. Alcanoylation de Friedel-Crafts (paragraphe 15.13)

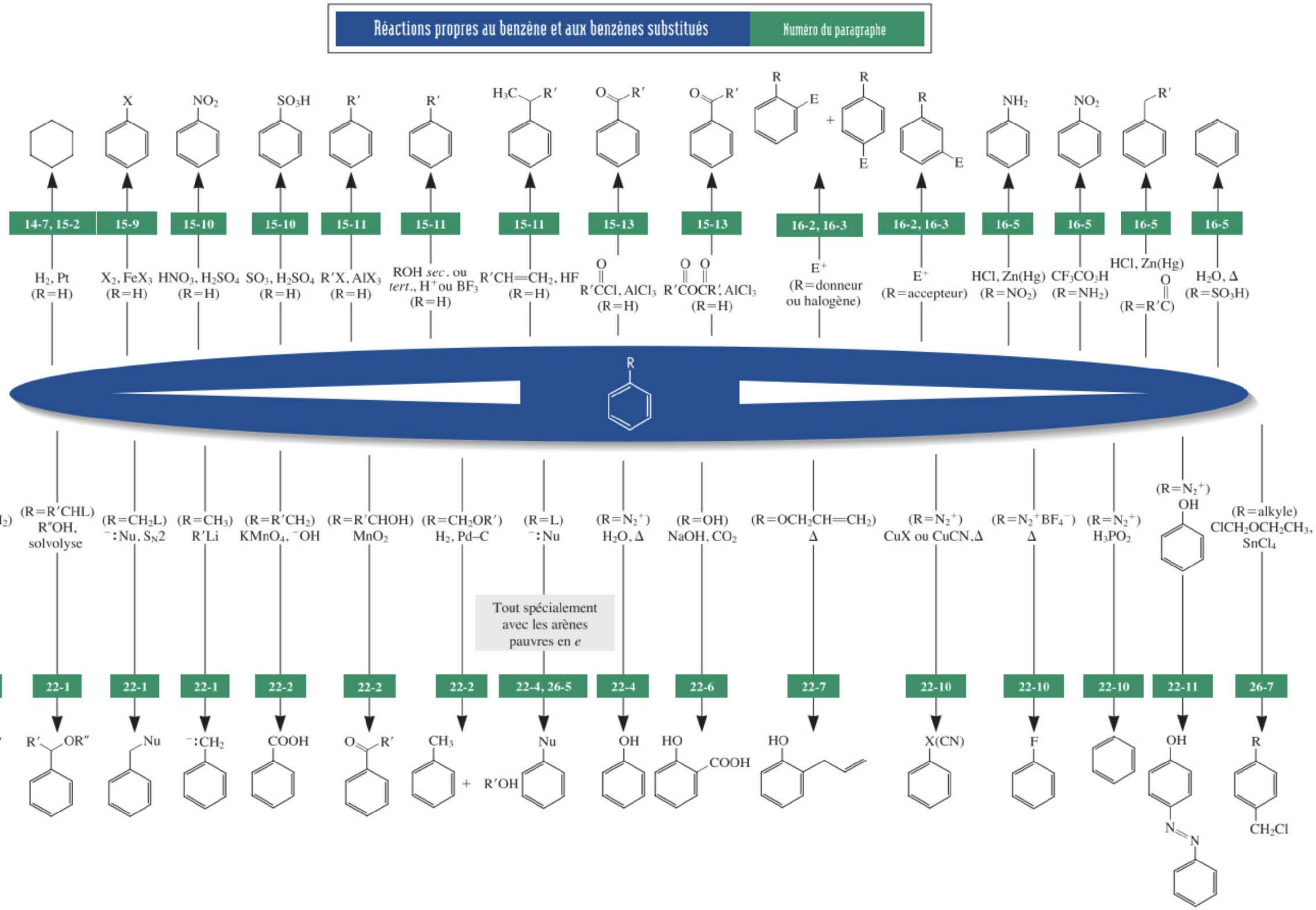
Halogénures d'alcanoyle

$$C_6H_6 + \underset{\displaystyle RCCl}{\overset{\displaystyle O}{\|}} \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ AlCl_3} \underset{\displaystyle C_6H_5CR}{\overset{\displaystyle O}{\|}} + HCl$$

Requiert au moins un équivalent entier de l'acide de Lewis

Anhydrides

$$C_6H_6 + \underset{\displaystyle CH_3COCCH_3}{\overset{\displaystyle O\ \ O}{\|\quad\|}} \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ AlCl_3} \underset{\displaystyle C_6H_5CCH_3}{\overset{\displaystyle O}{\|}} + CH_3COOH$$


Réactions propres au benzène et aux benzènes substitués
Numéro du paragraphe
14-7, 15-2
H2, Pt (R=H)
15-9
X2, FeX3 (R=H)
15-10
HNO3, H2SO4 (R=H)
15-10
SO3, H2SO4 (R=H)
15-11
R′X, AlX3 (R=H)
15-11
ROH sec. ou tert., H+ ou BF3 (R=H)
15-11
R′CH=CH2, HF (R=H)
15-13
R′CCl, AlCl3 (R=H)
15-13
R′COCR′, AlCl3 (R=H)
16-2, 16-3
E+ (R=donneur ou halogène)
16-2, 16-3
E+ (R=accepteur)
16-5
HCl, Zn(Hg) (R=NO2)
16-5
CF3CO3H (R=NH2)
16-5
HCl, Zn(Hg) (R=R′C)
16-5
H2O, Δ (R=SO3H)
22-1
X2, hν (R=R′CH2)
22-1
R″OH, solvolyse (R=R′CHL)
22-1
−:Nu, SN2 (R=CH2L)
22-1
R′Li (R=CH3)
22-2
KMnO4, −OH (R=R′CH2)
22-2
MnO2 (R=R′CHOH)
22-2
H2, Pd–C (R=CH2OR′)
22-4, 26-5
−:Nu (R=L)
Tout spécialement avec les arènes pauvres en e
22-4
H2O, Δ (R=N2+)
22-6
NaOH, CO2 (R=OH)
22-7
Δ (R=OCH2CH=CH2)
22-10
CuX ou CuCN, Δ (R=N2+)
22-10
Δ (R=N2+BF4−)
22-10
H3PO2 (R=N2+)
22-11
(R=N2+) OH
26-7
(R=alkyle) ClCH2OCH2CH3, SnCl4

Concepts importants

1. Les benzènes monosubstitués sont nommés en ajoutant des préfixes ou des suffixes au mot *benzène.* Les composés disubstitués sont désignés comme des systèmes 1,2-, 1,3- et 1,4- ou **ortho**, **méta** et **para** d'après la localisation des substituants. De nombreux dérivés benzéniques ont des noms courants, parfois employés comme noms de base dans la nomenclature de leurs analogues substitués. Considéré comme substituant, un système aromatique est appelé **aryle**; le substituant aryle fondamental, C_6H_5, est qualifié de **phényle**; son homologue $C_6H_5CH_2$ se nomme **phénylméthyle (benzyle)**.

2. Le benzène n'est pas un cyclohexatriène mais un système cyclique dans lequel six électrons π sont délocalisés. Avec ses six carbones hybridés en sp^2, il a la forme d'un **hexagone régulier.** Chacune des six orbitales p se recouvre de manière symétrique avec ses voisines. Sa chaleur d'hydrogénation étonnamment faible révèle une **énergie de résonance** ou **aromaticité** de environ 125 kJ mol^{-1}. La stabilité impartie à la délocalisation aromatique apparaît également de manière évidente dans l'état de transition de certaines réactions telles que la cycloaddition de Diels-Alder ainsi que l'ozonolyse.

3. La structure particulière du benzène donne lieu à des données spectrales UV, IR et de RMN insolites. La spectroscopie de RMN du ^1H est tout spécialement informative, parce qu'on y observe un **déblindage** exceptionnel des hydrogènes aromatiques par un **courant de cycle induit**. De plus, le profil de substitution est décelable par l'examen des constantes de couplage *o, m* et *p.*

4. Les **hydrocarbures benzénoïdes polycycliques** sont constitués de noyaux benzéniques accolés de manière linéaire ou angulaire. Les membres les plus simples de cette classe de composés sont le naphtalène, l'anthracène et le phénanthrène.

5. Dans ces molécules, les noyaux benzéniques ont **en commun** deux (ou plus de deux) atomes de carbone, dont les électrons π sont délocalisés au niveau de l'entièreté du système cyclique. C'est pourquoi le naphtalène présente certaines des propriétés caractéristiques du noyau aromatique du benzène: les spectres électroniques traduisent une conjugaison étendue, la RMN du ^1H laisse entrevoir des effets de courant de cycle déblindants et les liaisons s'équivalent pratiquement toutes.

6. Le benzène est le premier membre de la classe des polyènes cycliques aromatiques obéissant à la **règle $4n + 2$ de Hückel**. La plupart des systèmes à $4n$ électrons π sont des espèces relativement réactionnelles **antiaromatiques**, voire **non aromatiques**. La règle de Hückel s'applique également aux systèmes aromatiques chargés, tels que l'anion cyclopentadiényle, le cation cycloheptatriényle ainsi que le dianion cyclooctatétraène.

7. La réaction la plus importante du benzène est la **substitution électrophile aromatique**. L'étape déterminante de vitesse est l'addition de l'électrophile: on aboutit à un cation hexadiényle délocalisé dans lequel le caractère aromatique du noyau benzénique de départ a été perdu. Une déprotonation rapide permet au cycle benzénique (à présent substitué) de se réaromatiser. La substitution, qui est exothermique, se réalise de préférence à l'addition qui, elle, est endothermique. La réaction peut aboutir aux halogéno- et nitrobenzènes, aux acides benzènesulfoniques ainsi qu'aux dérivés alkylés et alcanoylés. Selon les cas, on emploie des acides de Lewis (chloration, bromation, réactions de Friedel-Crafts) ou des acides minéraux (nitration, sulfonation). Ces catalyseurs soit exaltent l'électrophilie des réactifs, soit engendrent des électrophiles puissants parce que chargés positivement.

8. La **sulfonation** du benzène est une réaction **réversible**. Le groupe acide sulfonique peut être enlevé par simple chauffage dans une solution aqueuse d'un acide dilué.

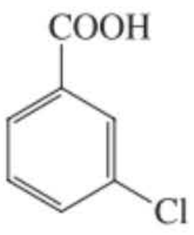
9. Les **acides benzènesulfoniques** sont les précurseurs des chlorures de benzènesulfonyle. Ces chlorures réagissent avec les alcools pour former des esters sulfoniques qui contiennent de bons **groupes sortants**, et avec les amines pour fournir des sulfonamides, dont certains sont caractérisés par des propriétés thérapeutiques importantes.

10. Au contraire des autres substitutions électrophiles (dont les alcanoylations de Friedel-Crafts), les **alkylations de Friedel-Crafts** activent le cycle aromatique vis-à-vis de nouvelles substitutions électrophiles, ce qui aboutit à des mélanges de produits.

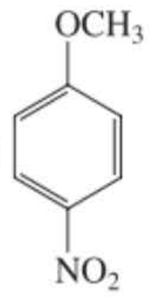
Problèmes

36. Nommer chacun des composés suivants selon le système IUPAC et, si possible, selon une alternative courante qui soit plausible. (**Indication**: l'ordre de priorité des groupes fonctionnels décroît selon –COOH > –CHO > –OH > $–NH_2$.)

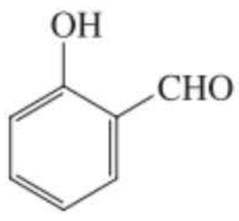
(a)

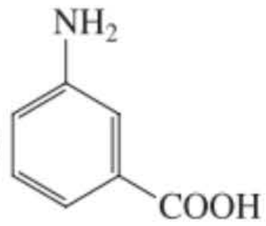


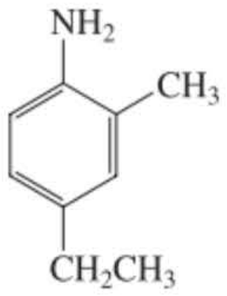
(b)

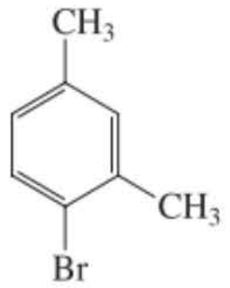


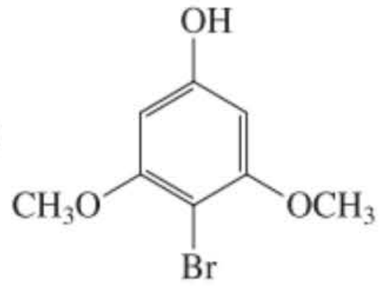
(c)

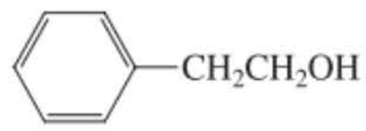


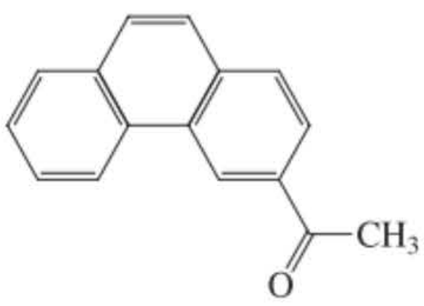
(d) 

(e) 

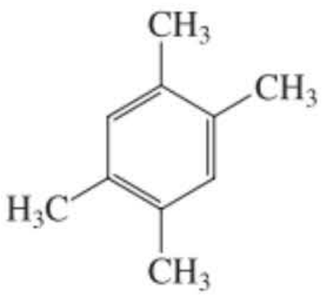
(f) 

(g) 

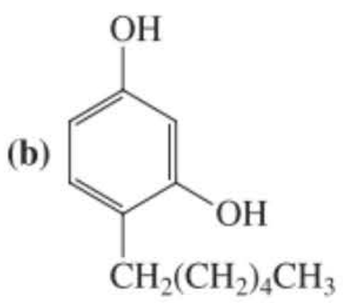
(h) 

(i) 

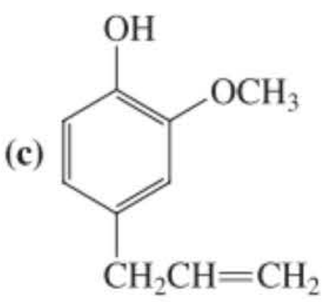
37. Donner un nom IUPAC approprié à chacune des substances présentées ci-après dont les appellations courantes sont indiquées.

(a) 

Durène

(b) 

Hexylrésorcinol

(c) 

Eugénol

38. Représenter la structure de chacun des composés suivants. Si le nom est en lui-même incorrect, donner l'alternative systématique correcte de celui-ci. **(a)** *o*-Chlorobenzaldéhyde ; **(b)** 2,4,6-trihydroxybenzène ; **(c)** 4-nitro-*o*-xylène ; **(d)** acide *m*-isopropylbenzoïque ; **(e)** 4,5-dibromoaniline ; **(f)** *p*-méthoxy-*m*-nitroacétophénone.

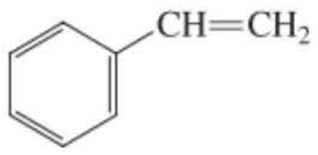
39. La combustion totale du benzène est exothermique à raison d'environ –3301 kJ mol^{-1}. Quelle chaleur serait libérée lors de la combustion du benzène si ce dernier était dépourvu de stabilisation aromatique ?

40. Le spectre de RMN du ^1H relatif au naphtalène laisse entrevoir deux multiplets (figure 15.16). L'absorption à champ fort (δ = 7,49 ppm) est due aux hydrogènes en C2, C3, C6 et C7, tandis que le multiplet à un champ plus faible (δ = 7,86 ppm) est dû aux hydrogènes en C1, C4, C5 et C8. Pourquoi, d'après vous, ces derniers hydrogènes sont-ils plus déblindés que les autres ?

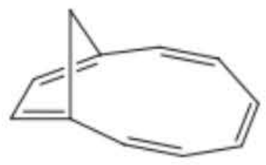
41. L'hydrogénation exhaustive du cycloocta-1,3,5,7-tétraène est exothermique à raison de –423 kJ mol^{-1}. L'hydrogénation du cyclooctène est caractérisée par un ΔH° = –96 kJ mol^{-1}. Ces données sont-elles compatibles avec tout ce qui a été dit dans ce chapitre au sujet du cyclooctatétraène ?

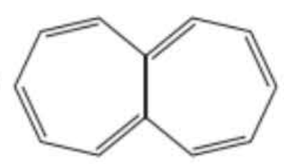
42. Lesquelles, parmi les structures suivantes, peuvent-elles être qualifiées d'aromatiques d'après la règle de Hückel ?

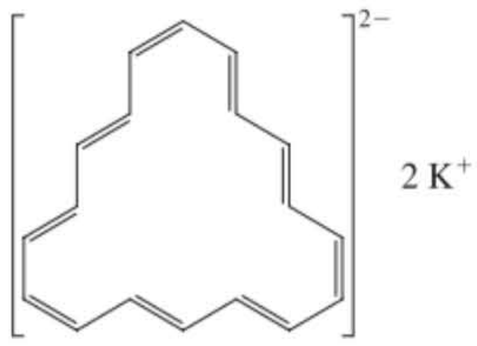
(a) 

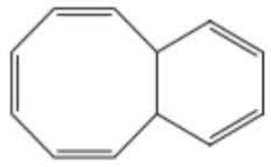
(b) 

(c) 

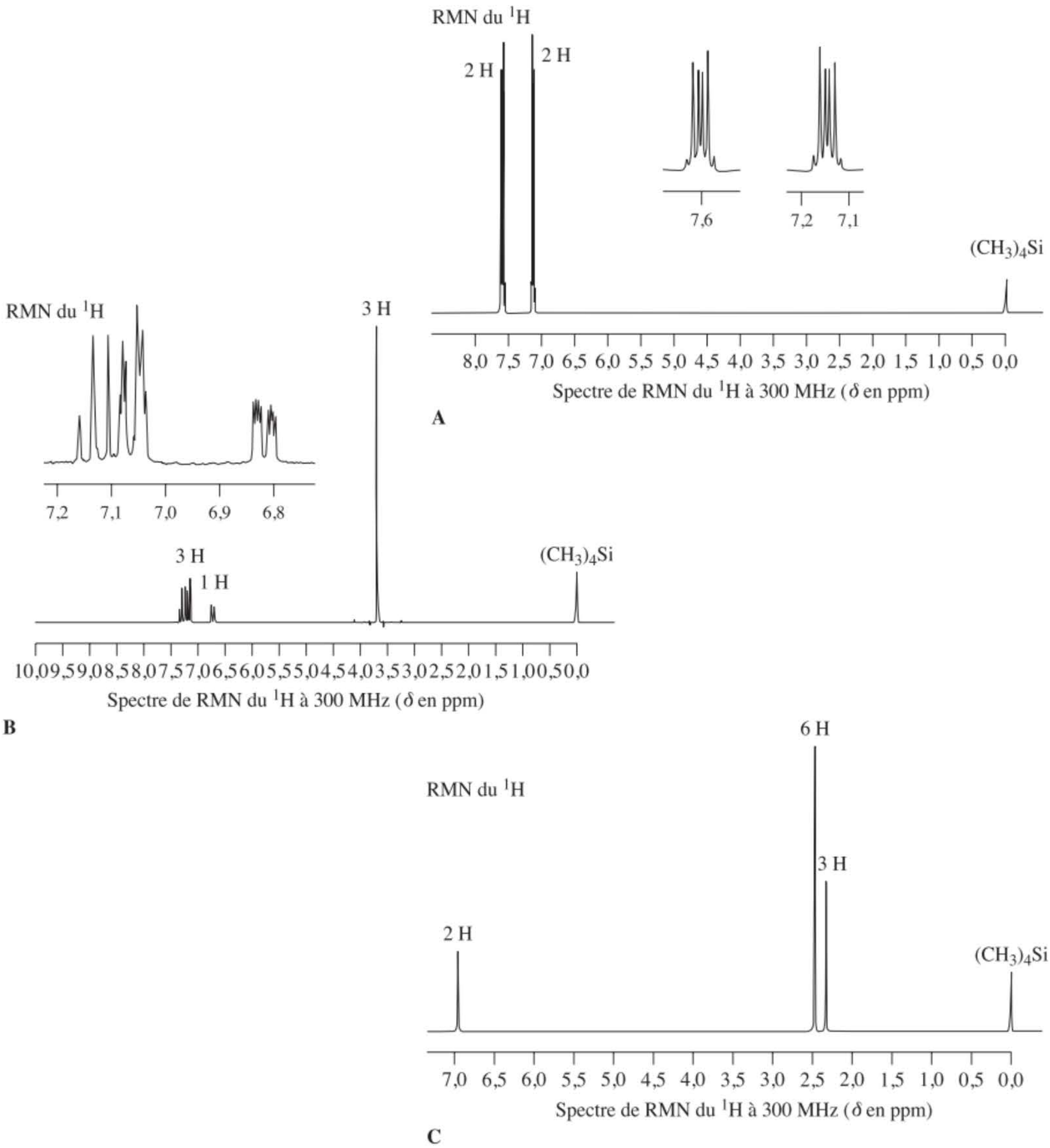
(d) 

(e) 

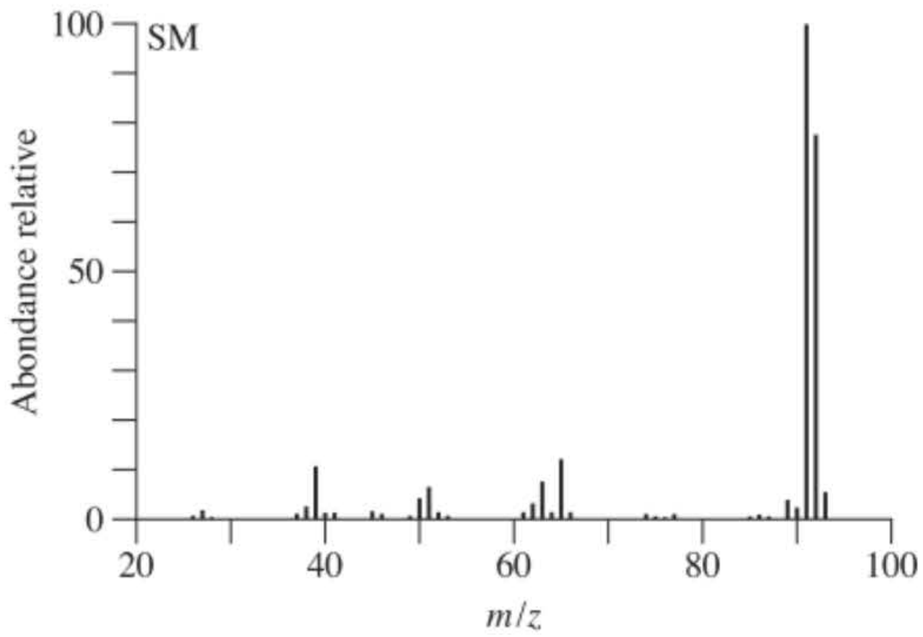
(f) 

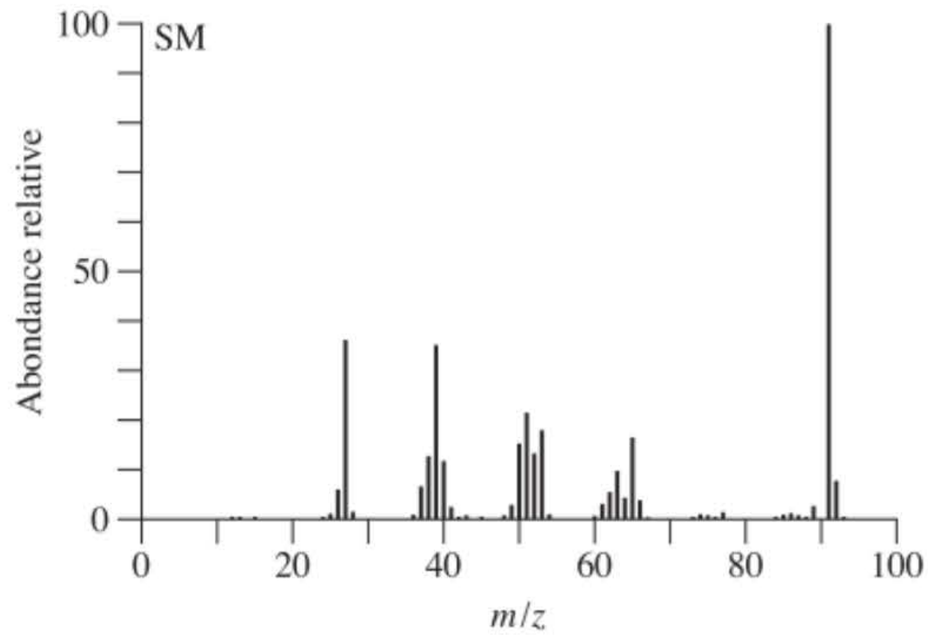
(g) 

43. Suivent ici les données spectroscopiques et autres relatives à divers composés. Proposer une structure pour chacun de ceux-ci. **(a)** Formule moléculaire = $C_6H_4Br_2$. Spectre de RMN du ^1H A. RMN du ^{13}C: 3 pics. IR: $\tilde{\nu}$ = 745 cm^{-1} (s, large). UV: $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 263(150), 270(250) et 278(180) nm. **(b)** Formule moléculaire = C_7H_7BrO. Spectre de RMN du ^1H B. RMN du ^{13}C: 7 pics. IR: $\tilde{\nu}$ = 765(s) et 680(s) cm^{-1}. **(c)** Formule moléculaire = $C_9H_{11}Br$. Spectre de RMN du ^1H C. RMN du ^{13}C: δ = 20,6(CH_3), 23,6(CH_3), 124,2($C_{quaternaire}$), 129,0(CH), 136,0($C_{quaternaire}$) et 137,7($C_{quaternaire}$) ppm.



44. Le méthylbenzène (toluène) et l'hepta-1,6-diyne répondent à la même formule moléculaire, C_7H_8, dont la masse molaire est 92. Restituer chacun des spectres de masse présentés ci-après au composé qui convient. Expliquer votre raisonnement.

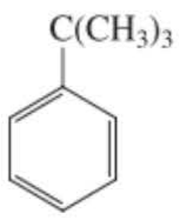


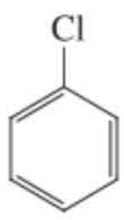


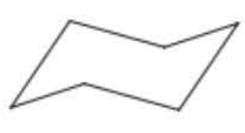
45. **(a)** Serait-il possible de faire la distinction entre les trois isomères du diméthoxybenzène uniquement en se basant sur le nombre de pics dans leurs spectres de RMN du ^{13}C avec découplage du proton ? Expliquer. **(b)** Combien y a-t-il d'isomères différents du diméthoxynaphtalène ? Combien de pics laisserait entrevoir chacun de ceux-ci dans son spectre de RMN du ^{13}C avec découplage du proton ?

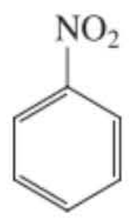
46. L'espèce qui résulte de l'addition du benzène au système HF-SbF_5 (exercice 15.24) présente les absorptions suivantes en RMN du ^{13}C : δ = 52,2(CH_2), 136,9(CH), 178,1(CH) et 186,6(CH) ppm. Les signaux à δ = 136,9 et δ = 186,6 ppm sont deux fois plus intenses que les autres. Attribuer les signaux à ce spectre.

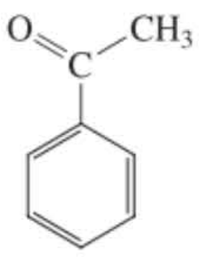
47. **Récapitulation des réactions**. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles de la page 721, proposez un réactif pour convertir le benzène en chacun des composés suivants.

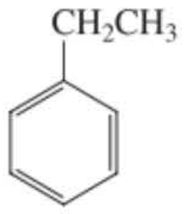
(a) 

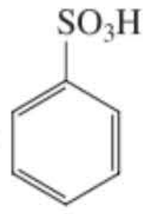
(b) 

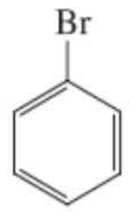
(c) 

(d) 

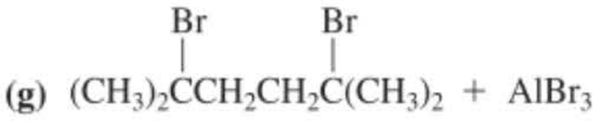
(e) 

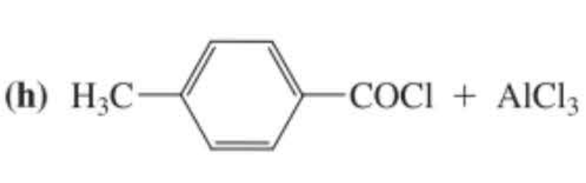
(f) 

(g) 

(h) 

48. Écrire le produit majoritaire auquel on devrait s'attendre si on ajoute au benzène chacun des mélanges de réactifs suivants. (**Indication :** chercher des analogies avec des réactions présentées dans ce chapitre).

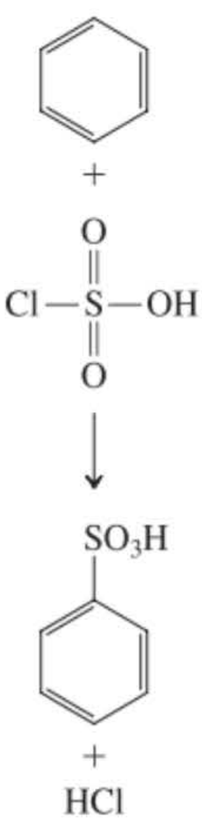
(a) $Cl_2 + AlCl_3$
(b) $T_2O + T_2SO_4$ (T = tritium, ^3H)
(c) $(CH_3)_3COH + H_3PO_4$
(d) N_2O_5 (qui a tendance à se dissocier en NO_2^+ et NO_3^-)
(e) $(CH_3)_2C{=}CH_2 + H_3PO_4$
(f) $(CH_3)_3CCH_2CH_2Cl + AlCl_3$
(g) 

(h) 

49. Écrire des mécanismes pour les réactions (c) et (f) du problème 48.

50. L'hexadeutériobenzène, C_6D_6, est un solvant très utile en spectroscopie de RMN du ^1H parce qu'il est capable de dissoudre une large gamme de composés organiques et parce que, étant aromatique, il est très stable. Proposer une méthode qui permettrait de synthétiser C_6D_6.

51. Proposez un mécanisme pour la sulfonation du benzène à l'aide d'acide chlorosulfurique, $ClSO_3H$ (dans la marge).



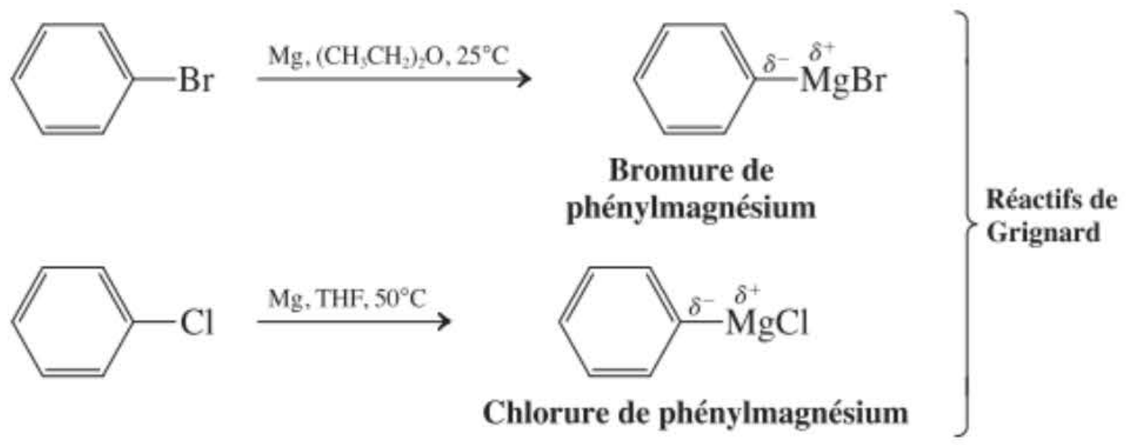
52. Le benzène réagit avec le dichlorure de soufre, SCl_2, en présence de $AlCl_3$ et fournit du sulfure de diphényle, C_6H_5-S-C_6H_5. Proposer un mécanisme expliquant ce résultat.

53. **(a)** Le chlorure de 3-phénylpropanoyle, $C_6H_5CH_2CH_2COCl$, réagit avec $AlCl_3$ et fournit un produit unique de formule C_9H_8O dont le spectre de RMN du ^1H laisse entrevoir des signaux à δ = 2,53 ppm (t, J = 8 Hz, 2H), 3,02 ppm (t, J = 8 Hz, 2H) et 7,2-7,7 ppm (m, 4H). Proposer une structure pour ce produit ainsi qu'un mécanisme expliquant sa formation.

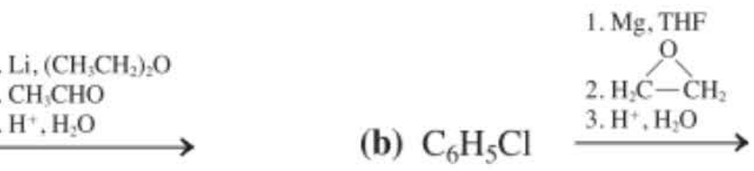
(b) Le produit de la réaction décrite en (a) est soumis aux divers traitements énumérés ci-après : (1) $NaBH_4$, CH_3CH_2OH ; (2) H_2SO_4 conc., 100 °C ; (3) H_2, Pd-C, CH_3CH_2OH. Le produit final donne lieu à cinq signaux de résonance dans son spectre de RMN du ^{13}C. Préciser la structure des diverses substances obtenues, étape par étape, dans la séquence réactionnelle susmentionnée.

54. Il a été dit que les alkylbenzènes sont plus sensibles vis-à-vis de l'attaque électrophile que le benzène lui-même. Dessiner un diagramme tel que celui présenté à la figure 15.20 pour montrer comment le profil d'énergie de la substitution électrophile du méthylbenzène (toluène) différerait quantitativement de celui du benzène.

55. Au même titre que les halogénoalcanes, les halogénoarènes sont facilement transformés en réactifs organométalliques, lesquels constituent des sources de carbones nucléophiles :

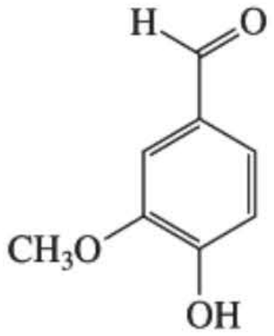


Le comportement chimique de ces réactifs est très semblable à celui de leurs pendants alkyliques. Écrire le produit principal qui résultera de chacune des séquences réactionnelles suivantes.



56. À partir du benzène, concevoir des synthèses judicieuses de chacun des composés suivants. (a) 1-Phénylheptan-1-ol ; (b) 2-phénylbutan-2-ol ; (c) 1-phényloctane. (**Indication** : faire appel à une méthode du paragraphe 15.14. Pourquoi ne peut-on pas envisager une alkylation de Friedel-Crafts ?)

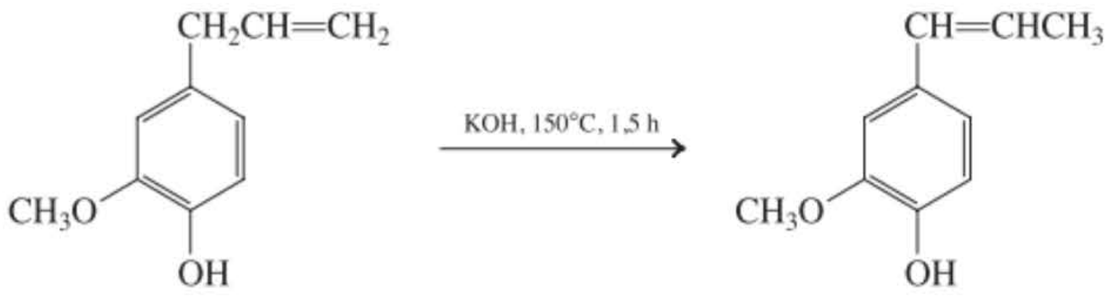
57. La vanilline, dont la structure est présentée dans la marge et dont il est question tout au début de ce chapitre, est un dérivé du benzène comportant plusieurs groupes fonctionnels, chacun desquels confère à cette molécule une réactivité caractéristique. D'après vous, quels devraient être les produits de la réaction de la vanilline avec chacun des réactifs suivants ?



Vanilline

(a) $NaBH_4$, CH_3CH_2OH
(b) NaOH, puis CH_3I

La vanilline est obtenue à la suite de l'extraction des gousses d'une orchidacée du genre *Vanilla* selon un procédé qui date d'il y a plus de cinq siècles : les Aztèques se servaient de ce parfum pour aromatiser le xocoatl, une boisson chocolatée. C'est Cortez qui découvrit la vanille à la cour de Montezuma et qui l'introduisit en Europe. Au vu de la forte demande en vanilline, des procédés de synthèse ont dû être mis au point, lesquels impliquent l'extraction de composés apparentés à partir d'autres sources végétales. L'une des plus importantes parmi ces sources est le résidu de bois faisant office de déchet dans la fabrication du papier. Un traitement par du NaOH aqueux, suivi d'une oxydation par de l'air sous pression à 170 °C permet d'obtenir des quantités appréciables de vanilline. La conversion de l'eugénol (un extrait des clous de girofle) en vanilline est très similaire du point de vue chimique. Tout d'abord, l'eugénol est traité par KOH à 150 °C dans un solvant à point d'ébullition élevé, ce qui a pour effet d'isomériser la double liaison de la chaîne latérale, c'est-à-dire de la faire changer de position :

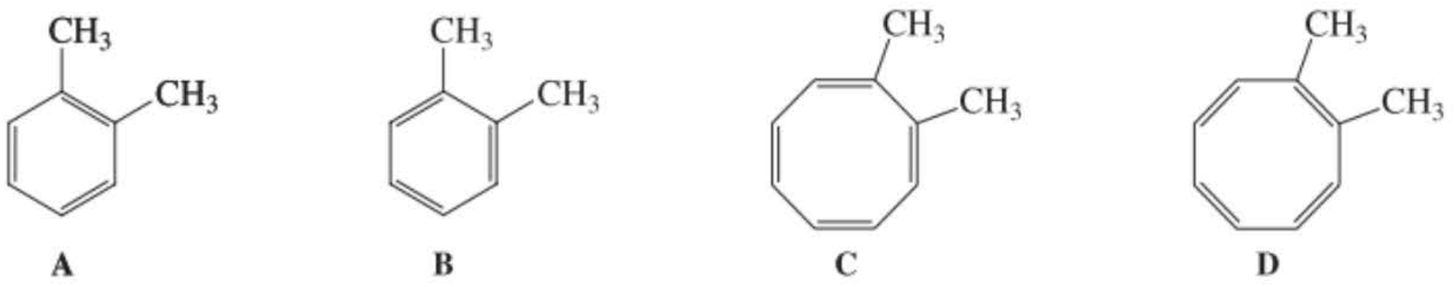


Eugénol

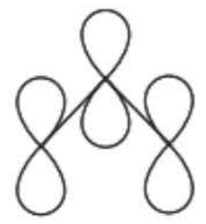
Par la suite, un clivage oxydatif (voir paragraphe 12.12) achève la synthèse de la vanilline.

(c) Proposer un mécanisme pour l'isomérisation indiquée dans le schéma.

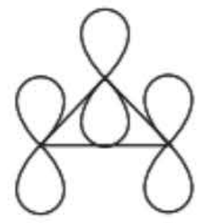
58. En raison de la délocalisation cyclique, les structures A et B présentées ci-dessous à propos de l'*o*-diméthylbenzène (*o*-xylène) sont tout simplement deux formes de résonance de la même molécule. Peut-on dire la même chose pour les deux structures C et D du diméthylcyclooctatétraène ? Expliquer.



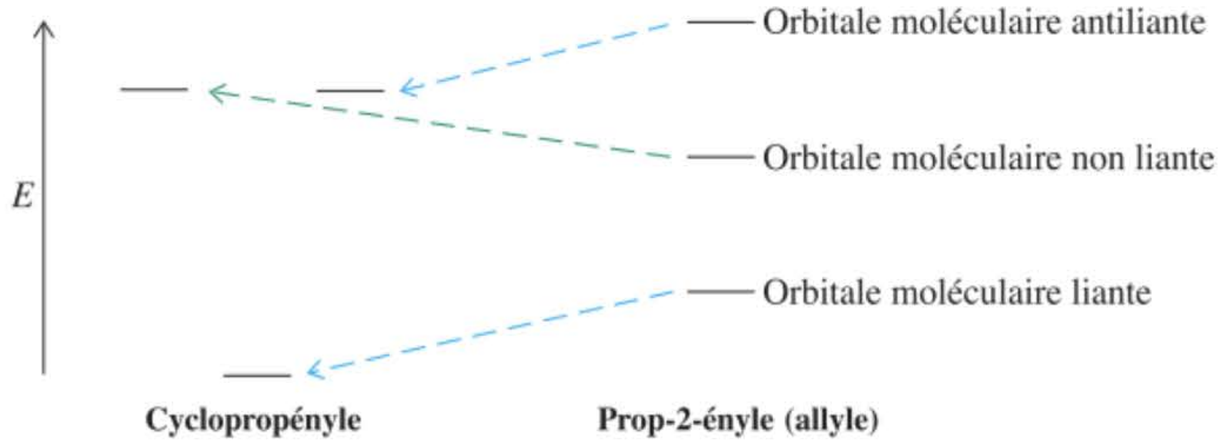
59. Dans le diagramme présenté ci-dessous, on a indiqué, en vue d'une comparaison qualitative, les niveaux d'énergie des systèmes π prop-2-énylique (allylique) et cyclopropénylique (voir dans la marge). **(a)** Représenter les trois orbitales moléculaires de chaque système, en se servant de signes plus et moins et de lignes pointillées pour indiquer le recouvrement liant et les nœuds, comme dans la figure 15.4. L'un ou l'autre de ces systèmes possède-t-il des orbitales moléculaires dégénérées ? **(b)** Combien d'électrons π donneraient lieu à un maximum de stabilisation du système cyclopropénylique, par rapport au système prop-2-énylique (allylique) ? (Comparer avec la figure 15.5, relative au benzène.) Écrire les structures de Lewis des deux systèmes contenant ce nombre d'électrons π avec les charges atomiques appropriées. **(c)** Le système cyclopropénylique représenté en (b) pourrait-il être qualifié d'« aromatique » ? Expliquer.



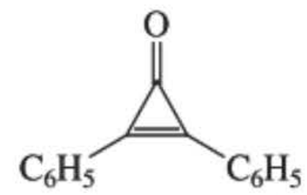
Prop-2-ényle (Allyle)



Cyclopropényle



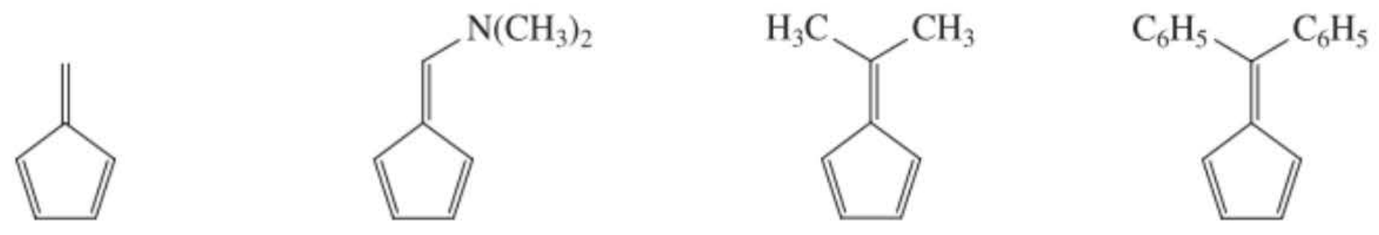
60. DÉFI La 2,3-diphénylcyclopropénone (voir structure dans la marge) forme un produit d'addition avec HBr qui présente les propriétés d'un sel ionique. Suggérer une structure pour ce produit ainsi qu'une raison qui justifie son existence en tant qu'entité stable.



2,3-Diphénylcyclopropénone

61. DÉFI Le dication du cyclobutadiène ($C_4H_4^{2+}$) est-il aromatique selon la règle de Hückel ? Illustrer votre réponse en esquissant un diagramme de ses orbitales moléculaires π.

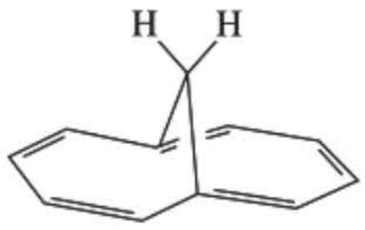
62. Toutes les molécules ci-dessous sont des exemples de « fulvènes », c'est-à-dire de méthylènecyclopentadiènes.



5-Méthylènecyclopenta-1,3-diène "Fulvène" | **6-Diméthylamino-fulvène** | **6,6-Diméthyl-fulvène** | **6,6-Diphényl-fulvène**

(**a**) Une de ces molécules est bien plus acide que les autres, avec un pK_a aux alentours de 20. Identifiez cette molécule ainsi que son(ses) hydrogène(s) le(s) plus acide(s) et expliquez pourquoi une molécule ne possédant que des liaisons carbone-hydrogène est curieusement aussi fortement acide.

(**b**) Aucun des 7-méthylènecyclohepta-1,3,5-triènes qui correspondent aux structures fulvéniques ci-avant ne présentent d'acidité particulière. Expliquez.

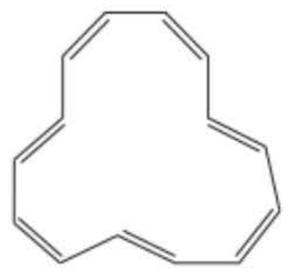


1,6-Méthano[10]annulène

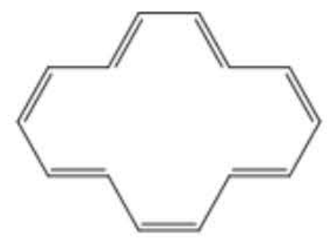
63. Une réaction caractéristique des fulvènes est l'addition nucléophile. À quel carbone d'un fulvène pensez-vous que les nucléophiles s'additionnent, et pourquoi ?

64. DÉFI **(a)** Le spectre de RMN du ^{1}H relatif au [18]annulène laisse entrevoir deux signaux, à δ = 9,28 ppm (12 H) et –2,99 ppm (6 H). La valeur négative du déplacement chimique signifie qu'il y a résonance à un *champ plus fort* (c'est-à-dire *plus à droite*) par rapport à $(CH_3)_4Si$. Expliquer ce spectre. (**Indication** : consulter la figure 15.9.) **(b)** La curieuse molécule qu'est le 1,6-méthano[10]annulène (présentée dans la marge) donne lieu à deux ensembles de signaux dans son spectre de RMN du ^{1}H, l'un à δ = 7,10 ppm (8 H) et l'autre à δ = –0,50 ppm (2 H). Ce résultat est-il le signe d'un caractère aromatique ?

65. Le spectre de RMN du ^{1}H de l'isomère le plus stable du [14]annulène montre deux signaux, à δ = –0,61 ppm (4 H) et à δ = 7,88 ppm (10 H). Deux structures possibles pour le [14]annulène sont présentées ci-dessous. En quoi diffèrent-elles ? Laquelle correspond au spectre de RMN décrit ?

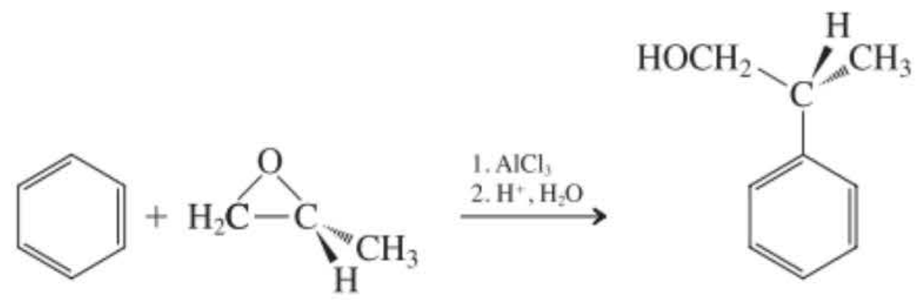


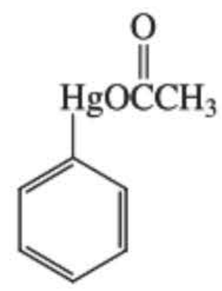
A



B

66. Expliquer à l'aide d'un mécanisme la réaction suivante, y compris son aspect stéréochimique.





Acétate de phénylmercure

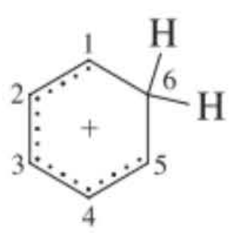
67. Les noyaux benzéniques substitués par des métaux ont une longue histoire en thérapeutique. Avant la découverte des antibiotiques, les dérivés phénylarséniés constituaient le seul traitement de bon nombre de maladies. Les composés phénylmercuriques sont d'ailleurs encore toujours employés de nos jours comme fongicides et comme agents antimicrobiens. En se basant sur les principes généraux développés dans ce chapitre et sur ce que vous savez à propos des caractéristiques des composés de Hg^{2+} (cf. paragraphe 12.7), proposer une synthèse judicieuse de l'acétate de phénylmercure (présenté dans la marge).

Problème pour équipes

68. Votre équipe est invitée à discuter des résultats expérimentaux suivants qui apportent des informations complémentaires relatives au mécanisme de la substitution électrophile sur aromatique.

(a) Une solution de HCl dans du benzène est incolore et ne conduit pas le courant électrique tandis qu'une solution de HCl et de $AlCl_3$ dans du benzène est colorée et est conductrice de l'électricité.

(b) On donne ci-après les déplacements chimiques en RMN du ^{13}C pour l'espèce ci-dessous (voir aussi l'exercice 15.24) :



Cl et C5: 186,6 ppm
C3: 178,1 ppm
C2 et C4: 136,9 ppm
C6: 52,2 ppm

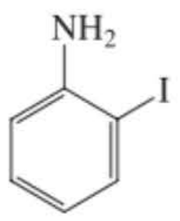
(c) On présente ci-après les vitesses relatives de chloration de divers composés.

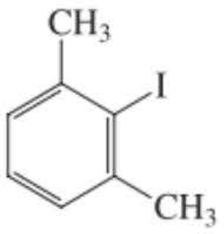
Composé	Vitesse relative
Benzène	0,0005
Méthylbenzène	0,157
1,4-Diméthylbenzène	1,00
1,2-Diméthylbenzène	2,1
1,2,4-Triméthylbenzène	200
1,2,3-Triméthylbenzène	340
1,2,3,4-Tétraméthylbenzène	2000
1,2,3,5-Tétraméthylbenzène	240000
Pentaméthylbenzène	360000

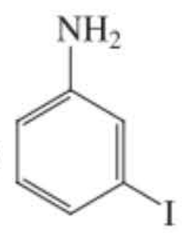
(d) Lorsqu'on traite le 1,3,5-triméthylbenzène par du fluoroéthane et par un équivalent de BF_3 à –80 °C, on obtient un sel solide que l'on peut isoler et qui fond à –15 °C. Par chauffage, ce sel donne lieu à la formation de 1-éthyl-2,4,6-triméthylbenzène.

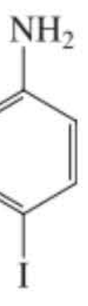
Problèmes préprofessionnels

69. L'*o*-iodoaniline est le nom courant duquel des composés suivants ?

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

70. L'espèce qui *n'est pas* aromatique selon la règle de Hückel est :

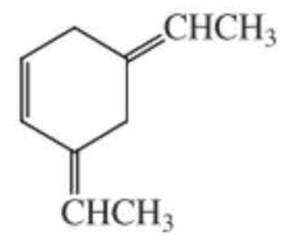
(a) 

(b) 

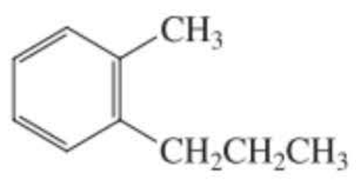
(c) 

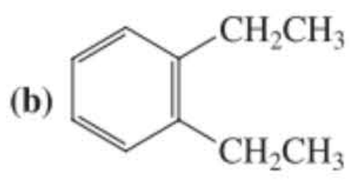
(d) 

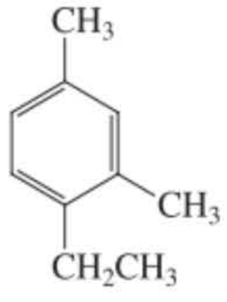
71. Lorsque le composé A (présenté dans la marge) est traité par un acide minéral dilué, il s'y produit une isomérisation. Lequel, parmi les composés suivants, est le nouvel isomère formé ?

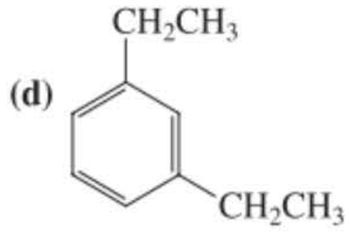


A

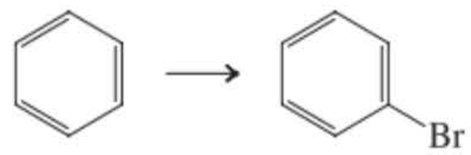
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

72. Quel ensemble de réactifs sera-t-il capable de réaliser la transformation ci-dessous ?

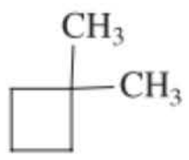


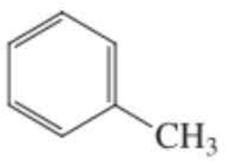
(a) HBr, peroxydes ; **(b)** Br_2, $FeBr_3$; **(c)** Br_2 dans CCl_4 ; **(d)** KBr.

73. Un des composés présentés ci-après contient des liaisons carbone-carbone dont la longueur vaut 1,39 Å. Lequel ?

(a) 

(b) 

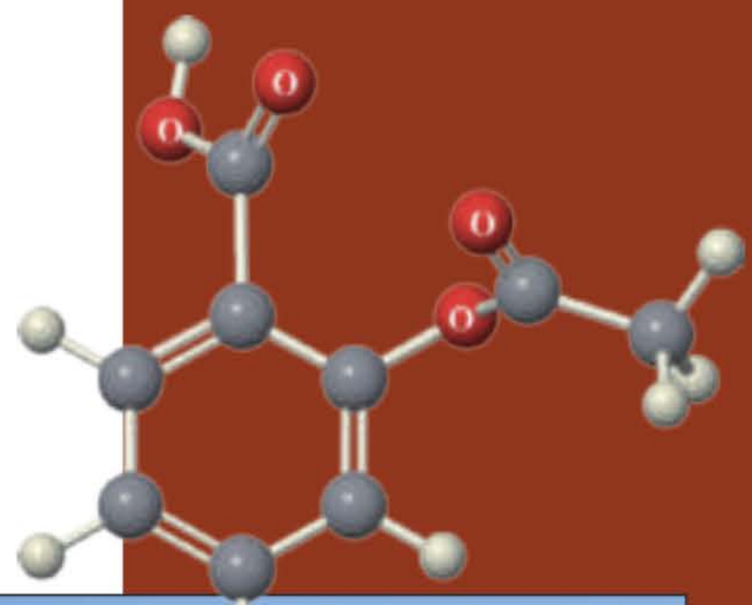
(c) 

(d) 

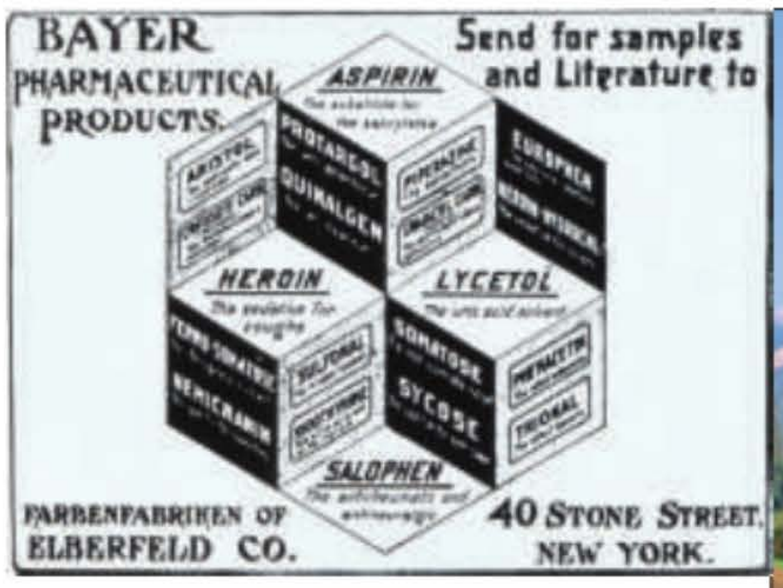
(e) $H_3CC{\equiv}CCH_3$

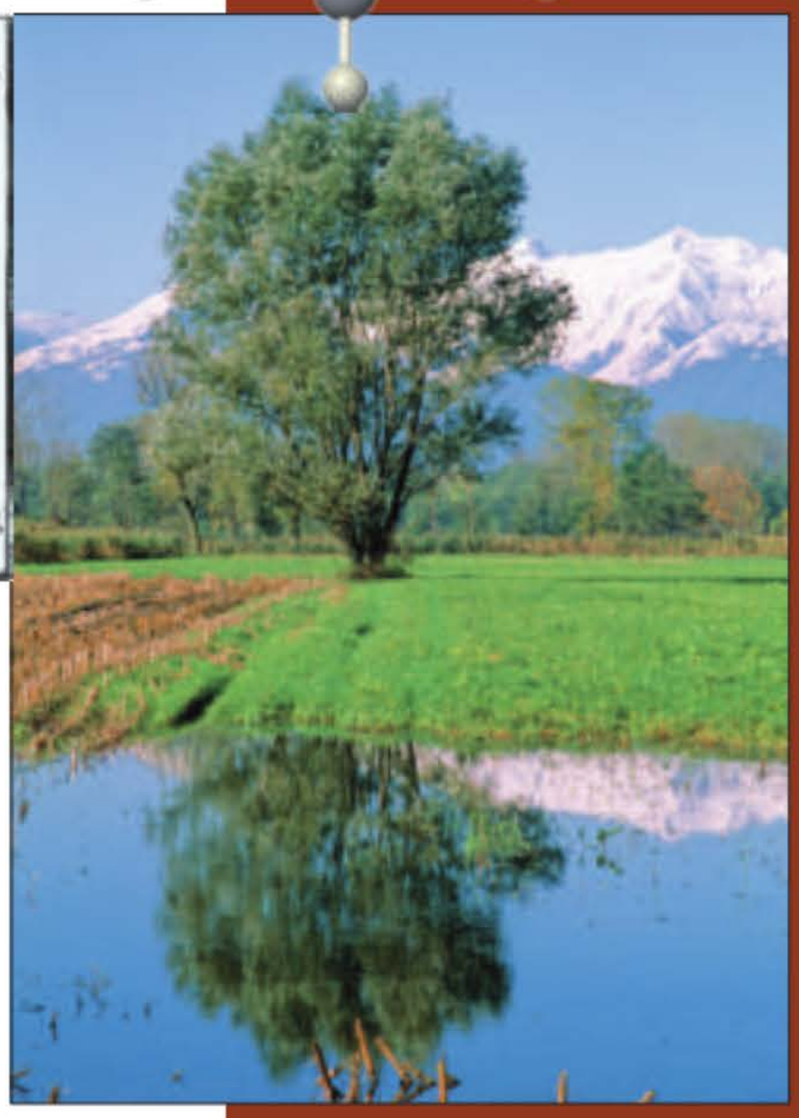
CHAPITRE SEIZE

Attaque électrophile sur les dérivés du benzène

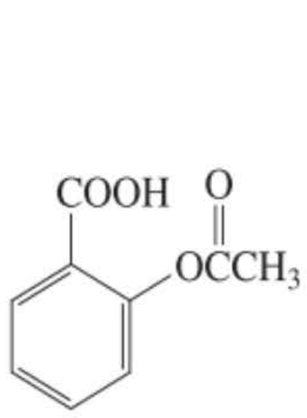


Les substituants contrôlent la régiosélectivité





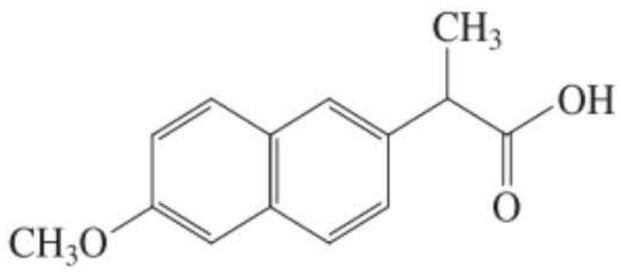
Vous avez tous probablement ingéré, au moins une fois au cours de votre existence, un analgésique du type aspirine, acétaminophène, naproxène ou ibuprofène, peut-être mieux connus sous les noms de l'une ou l'autre marque déposée Aspirine, Tylénol, Naprosyn et Advil. L'aspirine, l'acétaminophène et l'ibuprofène sont des benzènes disubstitués en ortho ou para. Le naproxène, quant à lui, est un naphtalène disubstitué. Comment obtient-on de tels composés ? Tout simplement par substitution électrophile sur aromatique.



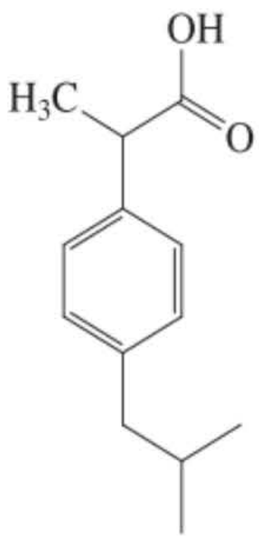
Acide-2-acétyloxybenzoïque (Aspirine)



***N*-(4-Hydroxyphényl)acétamide (Acétaminophène)**



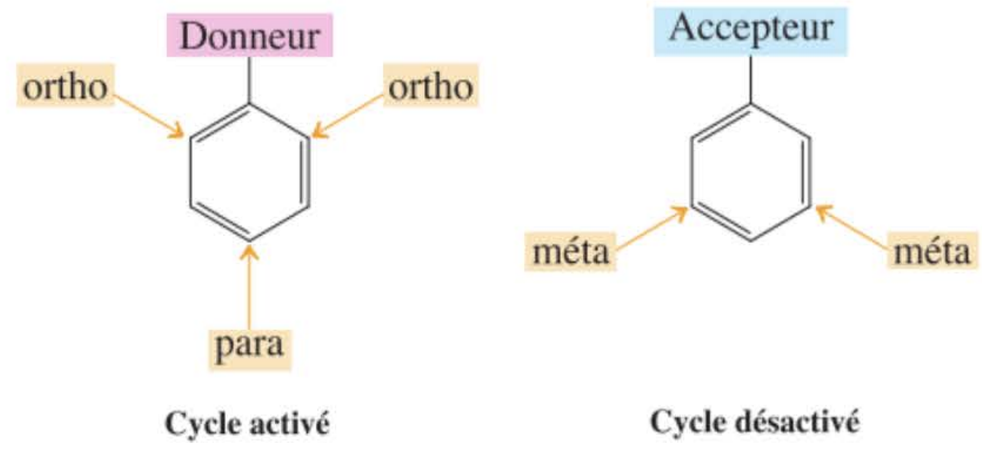
Acide 2-(6-méthoxynaphtht-2-yl)]-propanoïque (Naproxène)



Acide 2-[4-(2-méthylpropyl)-phényl]propanoïque (Ibuprofène)

L'aspirine, obtenue industriellement par substitution électrophile sélective du phénol est, de toute évidence, le médicament qui en tout temps a rencontré le plus vif succès. Son métabolite actif, l'acide 2-hydroxybenzoïque (acide salicylique), obtenu à partir de l'écorce du saule blanc, a été employé depuis des millénaires en tant qu'anti-inflammatoire et analgésique dans les cas d'arthrites et de fièvre. L'aspirine a été découverte à la fin du XIXe siècle par la firme Bayer en Allemagne et, très curieusement, elle a été commercialisée en même temps qu'un autre médicament, l'héroïne, dont les effets secondaires (addictions) n'étaient pas connus à l'époque.

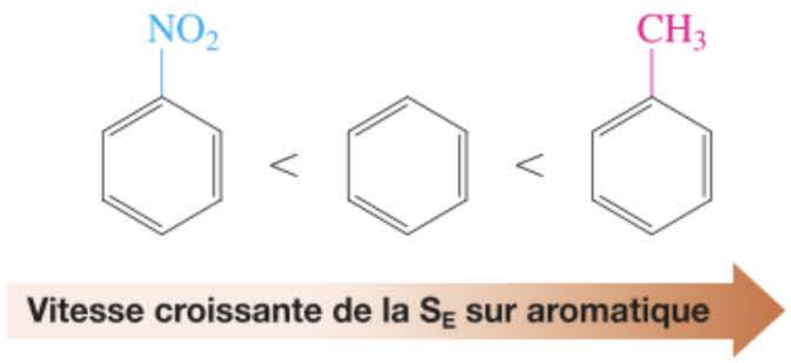
La mise en œuvre de ce type de réaction a été décrite dans le chapitre 15 en vue d'obtenir des dérivés monosubstitués du benzène. Dans ce chapitre-ci, on se propose d'examiner quel est l'effet d'un premier substituant ainsi introduit vis-à-vis de la réactivité et de la régiosélectivité (orientation) lors d'une nouvelle réaction de substitution sur le noyau aromatique en question. Plus précisément, nous allons voir que les substituants du benzène peuvent être subdivisés (1) en **activateurs** (donneurs d'électrons), lesquels orientent en général une seconde attaque électrophile vers les **positions ortho et para** et (2) en **désactivateurs** (accepteurs d'électrons), lesquels orientent généralement les électrophiles vers les **positions méta**. Sachant cela, il sera aisé de concevoir des stratégies permettant de synthétiser des arènes substitués, tels les analgésiques dont il a été question ci-avant.



Cycle activé **Cycle désactivé**

16-1 Activation ou désactivation du cycle benzénique par des substituants déjà en place

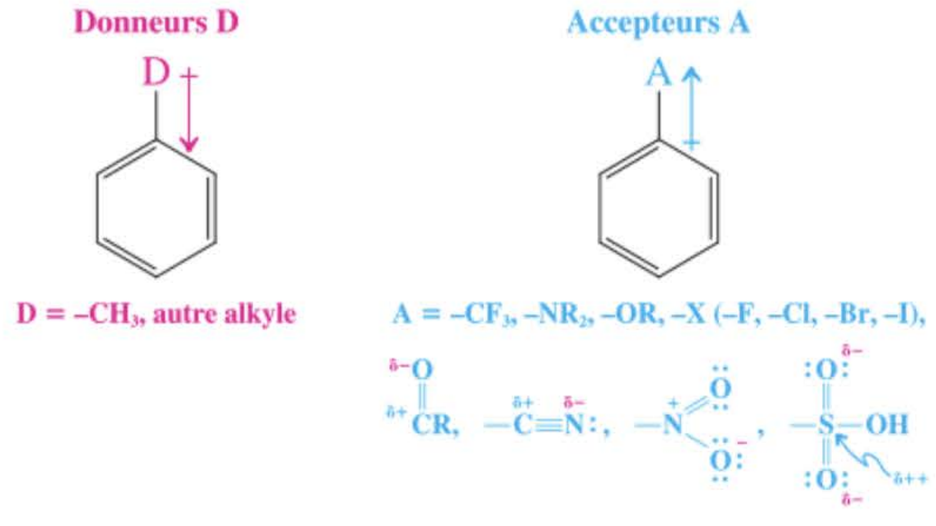
Dans le paragraphe 14.8, il a déjà été question de l'influence des substituants sur l'efficacité de la réaction de Diels-Alder. Nous y avions vu que la présence de substituants électrodonneurs sur le diène et d'accepteurs sur le diénophile était bénéfique vis-à-vis du rendement de la réaction de cycloaddition. Dans le chapitre 15, une autre manifestation de ces effets a été révélée : on y constatait que l'introduction de substituants électroattrateurs dans le cycle benzénique (comme par ex. lors de la nitration) a pour effet de ralentir toute substitution électrophile ultérieure sur le même cycle, tandis que l'incorporation de donneurs, comme lors de l'alkylation de Friedel-Crafts, occasionne une sensibilité accrue vis-à-vis de ce type de réaction. Quels sont donc les facteurs qui sous-tendent la nature activante ou désactivante des substituants au cours de ces réactions ? Comment rendent-ils un benzène monosubstitué plus ou moins vulnérable vis-à-vis d'une attaque électrophile subséquente ?



L'influence électronique de tout substituant est due à l'interaction de deux effets qui, selon la structure dudit substituant, peuvent ou non jouer de concert : l'**effet inductif** et la **résonance**. L'*effet inductif* se propage tout au long d'une *infrastructure* σ, s'atténue rapidement avec la distance et est principalement gouverné par l'électronégativité relative des atomes et par la polarisation des liaisons qui en résulte (tableaux 1.2 et 8.2). La *résonance* implique l'intervention de *liaisons* π, se répercute dès lors sur de plus grandes distances et est particulièrement marquée dans le cas des systèmes chargés (paragraphe 1.5, chapitre 14).

Examinons chacun de ces effets en ce qui concerne les groupements classiquement introduits sur des aromatiques par substitution électrophile, en commençant par les donneurs et les accepteurs par effet inductif. Ainsi, les simples groupes alkyle, tel le méthyle, sont des donneurs grâce à leur infrastructure σ qui se prête à l'hyperconjugaison, ce dont il a déjà été question antérieurement (paragraphes 7.5 et 11.5). Par contre, le groupe trifluorométhyle est un électroattracteur (à cause de la présence de fluors très électronégatifs). De manière similaire, la présence d'hétéroatomes directement attachés sur le cycle aromatique, tels que N, O, ou des halogènes (en raison de leur électronégativité relative), de même que celle d'atomes polarisés positivement, comme ceux des fonctions carbonyle, cyano, nitro et sulfonyle, exerce un effet inductif électroattracteur.

Effets inductifs de certains substituants présents sur le cycle benzénique



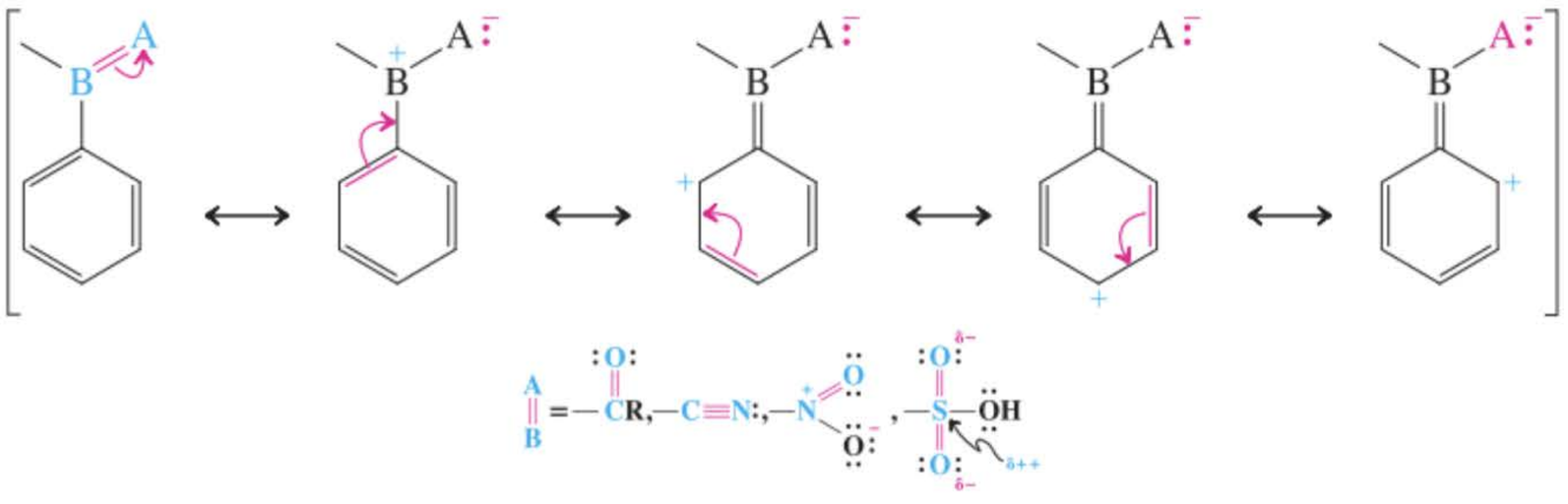
Tournons-nous à présent vers les substituants qui se prêtent à de la résonance. Les donneurs par résonance portent au moins une paire électronique qui soit capable de se délocaliser au travers du cycle benzénique. C'est pourquoi des groupes tels que $-NR_2$, –OR, de même que les halogènes appartiennent à cette catégorie. Vous aurez remarqué que, du point de vue inductif, ces groupes sont électroattracteurs ; en d'autres mots, dans le cas présent, les deux phénomènes, effet inductif et résonance, s'opposent l'un par rapport à l'autre. Lequel l'emporte ? La réponse dépend de l'électronégativité relative des hétéroatomes (tableau 1.2) et de la possibilité que possèdent leurs orbitales *p* respectives de se recouvrir avec le système π aromatique. Dans le cas des groupes amino et alkoxyle, la résonance l'emporte sur l'effet inductif. En ce qui concerne les halogènes, l'interaction des deux effets rend ceux-ci au total assimilables à de faibles accepteurs d'électrons.

Don d'électrons au benzène par résonance



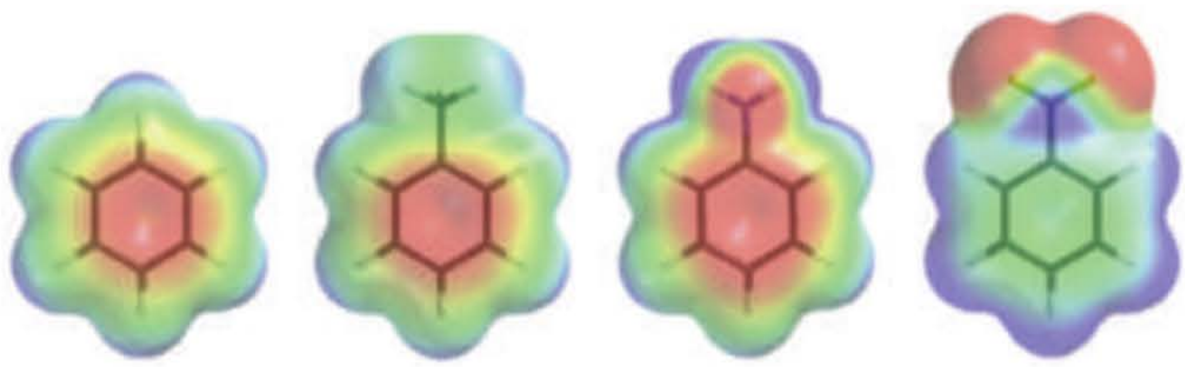
Enfin, les groupes qui contiennent une liaison double ou triple qui est polarisée de telle sorte que l'extrémité positive (δ^+) soit attachée au noyau benzénique, comme dans un carbonyle, un cyano, un nitro ou un sulfonyle, sont des attracteurs par résonance.

Attraction d'électrons aux dépens du benzène par résonance



On remarquera que, dans ce cas-ci, la résonance renforce l'effet inductif.

Les profils de potentiels électrostatiques montrent que les substituants électrodonneurs rendent les noyaux benzéniques rougeâtres, tandis que les substituants électroattracteurs les rendent bleutés (vert et bleu).



Benzène **Méthylbenzène (Toluène)** **Benzènamine (Aniline)** **Nitrobenzène**

Exercice 16-1

Expliquer les attributions spectrales (en RMN du ^1H) apparaissant dans les figures 15.11 et 15.12. (**Indication :** écrire des structures de résonance impliquant les substituants du noyau benzénique.)

Exercice 16-2

Le spectre de RMN du ^{13}C relatif au benzénol (phénol), C_6H_5OH, laisse entrevoir quatre lignes à δ = 116,1 (C2), 120,8 (C4), 130,5 (C3) et 155,6 (C1) ppm. Expliquer ces attributions. (**Indication :** le déplacement chimique du ^{13}C relatif au benzène est δ = 128,7ppm.)

Comment peut-on savoir si un substituant est électrodonneur ou électroaccepteur ? Lors des réactions de substitution électrophile sur aromatique, la réponse est simple. Étant donné que l'espèce attaquante est un électrophile, plus l'arène est riche en électrons, plus la réaction est rapide. Inversement, plus l'arène est pauvre en électrons, plus la réaction sera lente. Bref, les électrodonneurs activent le cycle tandis que les électroaccepteurs le désactivent.

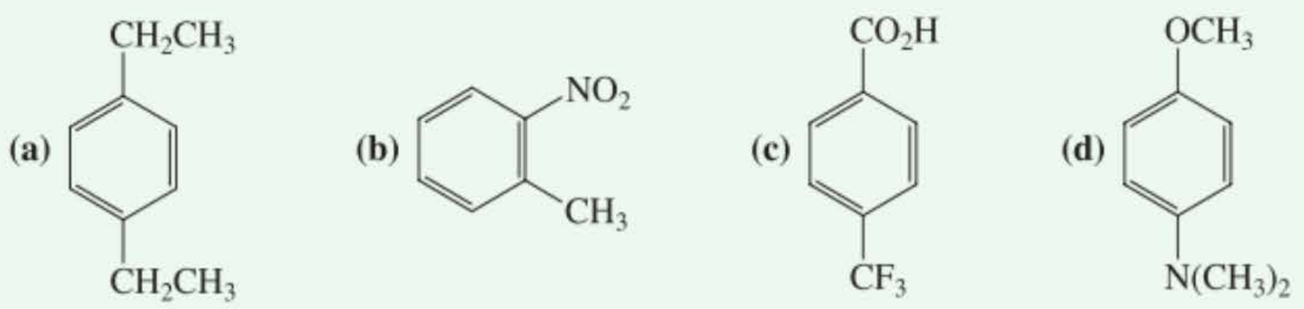
Vitesses relatives de nitration de C_6H_5X

X =	$NH(C_6H_5)$	OH	CH_3	H	Cl	$CO_2CH_2CH_3$	CF_3	NO_2
	10^6	1000	25	1	0,033	0,0037	$2,6 \times 10^{-5}$	6×10^{-8}

Vitesse croissante de nitration

Exercice 16-3

Préciser, parmi les composés ci-dessous, si les cycles benzéniques sont activés ou désactivés.



En résumé, lorsqu'on cherche à établir quel est l'effet d'un substituant donné vis-à-vis de la réactivité du noyau benzénique, il est nécessaire de prendre en considération les contributions tant de l'effet inductif que de la résonance. Les substituants peuvent être subdivisés en deux catégories : (1) les électrodonneurs, qui accélèrent la substitution électrophile aromatique par rapport au benzène et (2) les électroaccepteurs, qui la ralentissent.

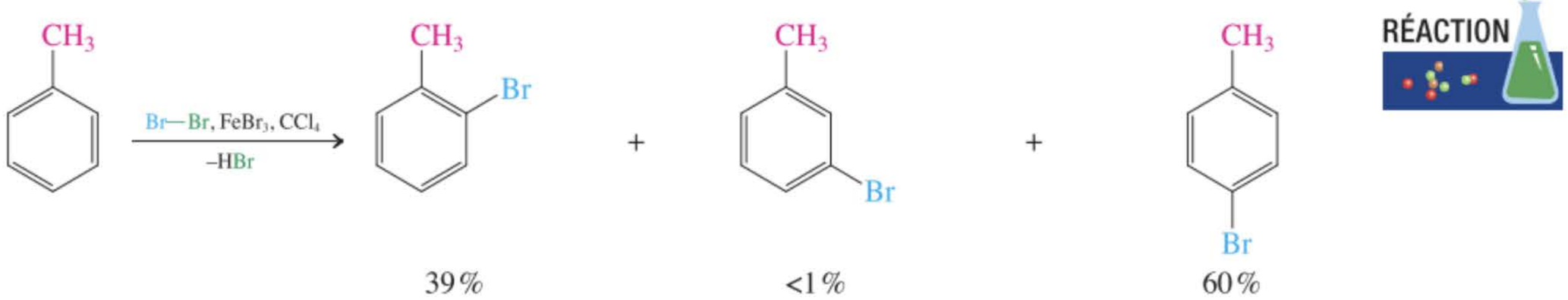
16-2 Orientation par effet inductif des groupes alkyle

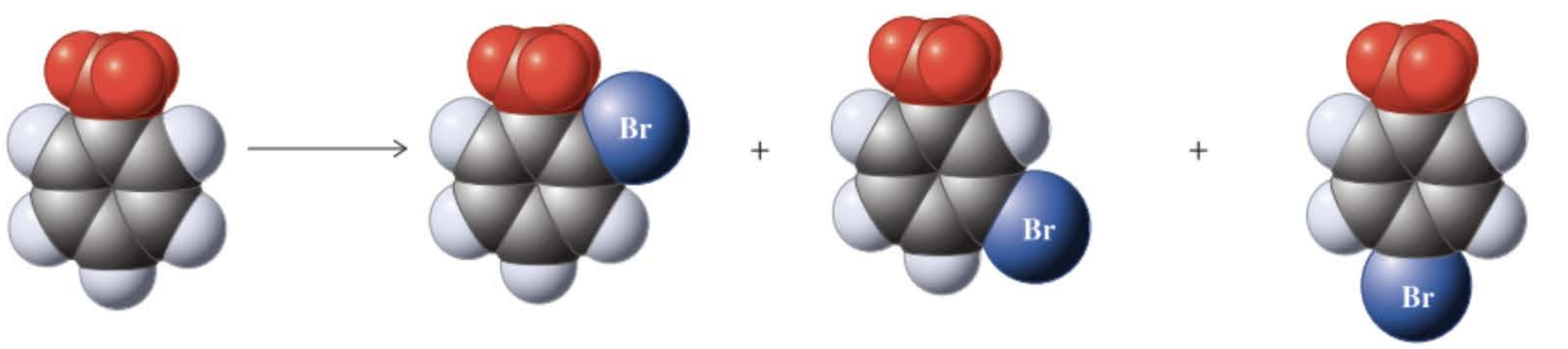
Nous sommes à présent parés pour nous attaquer au problème de la régiosélectivité (orientation) de la substitution électrophile sur des benzènes substitués. Qu'est ce qui contrôle la position à laquelle un électrophile attaquera ? On commencera par examiner les réactions de substitution électrophile ayant trait à des noyaux benzéniques substitués par un groupe alkyle, comme par exemple le méthylbenzène (toluène), dans lequel le groupe méthyle est électrodonneur par effet inductif.

Les groupes qui sont électrodonneurs par effet inductif sont activants et orientent en ortho et para

La bromation électrophile du méthylbenzène (toluène) se déroule bien plus rapidement que celle du benzène lui-même. La réaction est également régiosélective : elle aboutit principalement à la substitution en para (60 %) et en ortho (40 %), avec quasiment l'absence de produit méta.

La bromation électrophile du méthylbenzène (toluène) donne lieu à une substitution en ortho et en para





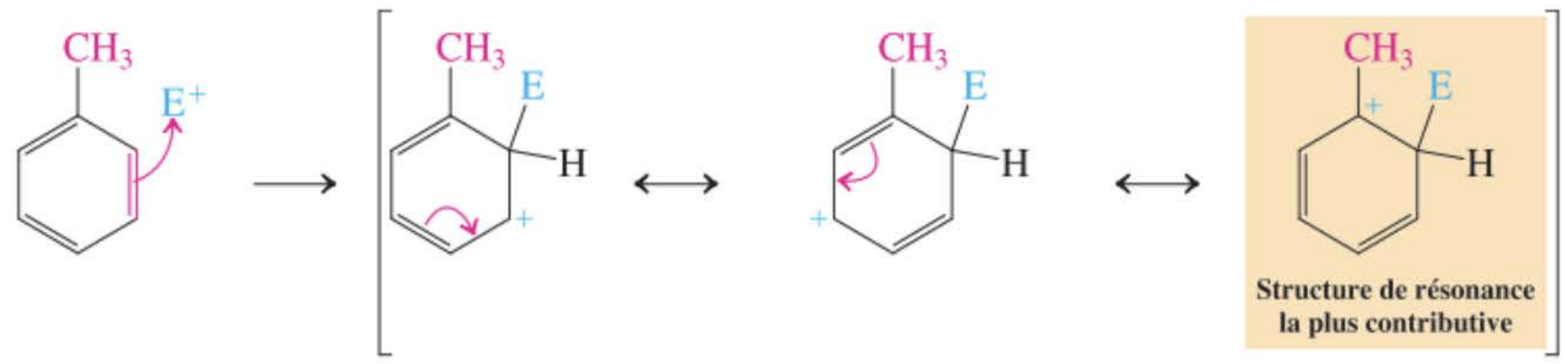
1-Bromo-2-méthylbenzène (*o*-Bromotoluène) — **1-Bromo-3-méthylbenzène (*m*-Bromotoluène)** — **1-Bromo-4-méthylbenzène (*p*-Bromotoluène)**

La bromation représente-t-elle un cas particulier ? Absolument pas ; la nitration, la sulfonation et les réactions de Friedel-Crafts donnent qualitativement les mêmes résultats avec les alkylbenzènes : des produits substitués principalement en ortho et para (voir aussi tableau 16.2 dans le paragraphe 16.3). De toute évidence, la nature de l'électrophile attaquant a peu d'influence sur la distribution des isomères ; c'est le groupe méthyle qui impose sa loi. Vu qu'on n'obtient quasiment pas de produit méta, on dit que le substituant méthyle activant **oriente en ortho et en para.**

Peut-on expliquer cette sélectivité par un mécanisme ? Examinons les structures de résonance possibles pour les cations formés à la suite de l'attaque du cycle par l'électrophile, E^+, lors de la première étape qui est déterminante de vitesse.

Conséquences de l'attaque du méthylbenzène (toluène) en ortho, méta et para

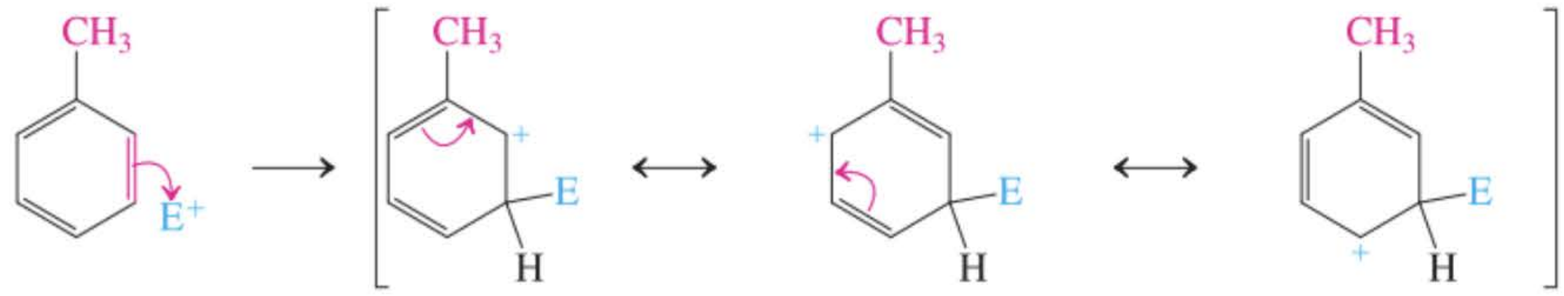
Attaque en ortho (E^+ = électrophile)



Structure de résonance la plus contributive

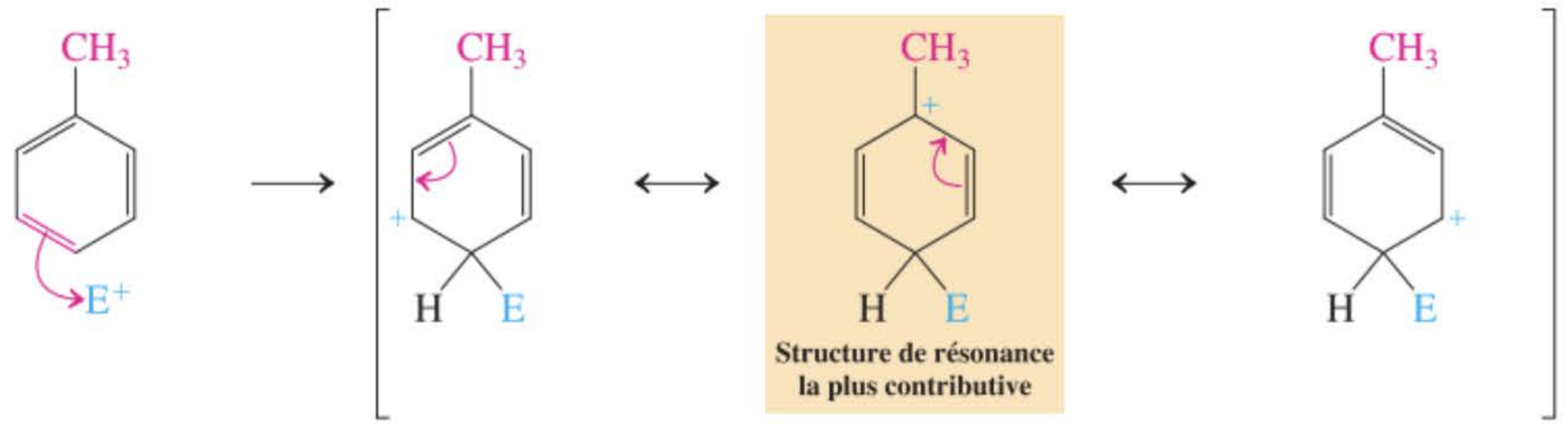
Cation plus stable

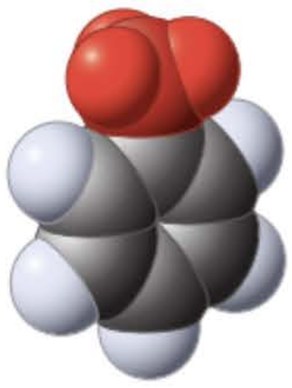
Attaque en méta



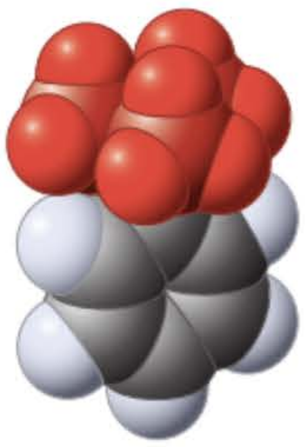
Cation moins stable

Attaque en para





Méthylbenzène (Toluène)



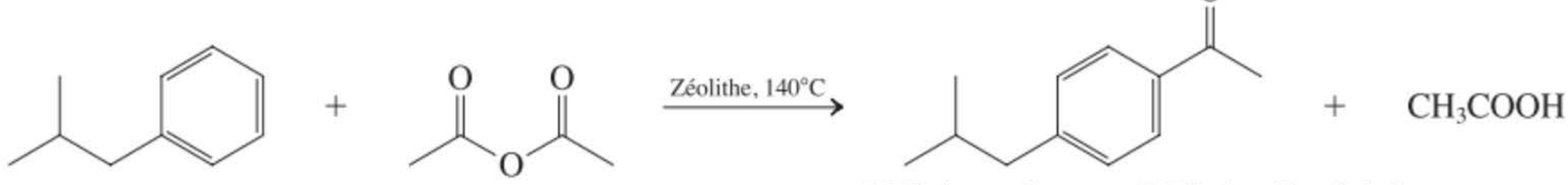
(1,1-Diméthyléthyl)-benzène (*tert*-Butylbenzène)

Le groupe alkyle est électrodonneur par son effet inductif (paragraphe 16.1). L'attaque des positions ortho et para aboutit à un carbocation intermédiaire pour lequel une des structures de résonance présente la charge positive *au pied* du substituant alkyle, ce qui le rend comparable à un carbocation tertiaire (paragraphe 7.5). Étant donné que le groupe alkyle peut injecter de la densité électronique en vue de stabiliser la charge positive, cette structure de résonance est beaucoup plus contributive à l'hybride de résonance que les autres, dans lesquelles la charge positive se situe sur un carbone non substitué. L'attaque en méta, par contre, fournit un intermédiaire pour lequel *aucune* des structures de résonance ne bénéficie d'une telle stabilisation directe. Ainsi donc, l'attaque électrophile d'un carbone situé en ortho ou en para par rapport au groupe méthyle (ou à un autre groupe alkyle) aboutit à un intermédiaire cationique qui est plus stable que celui qui est issu de l'attaque du carbone en méta. L'état de transition menant à l'intermédiaire plus stable est relativement peu énergétique (postulat de Hammond, paragraphe 3.5), et c'est pourquoi il se forme assez rapidement.

Mais pourquoi les deux produits favorisés, ortho et para, ne se forment-ils pas en quantités égales ? Bien souvent, la réponse est à rechercher parmi les effets stériques. Ainsi, l'attaque en ortho par rapport à un substituant présent, en particulier lorsque celui-ci est volumineux, par un électrophile (à nouveau, tout spécialement si ce dernier est également encombrant) est stériquement plus désavantagée que l'attaque en para. C'est pourquoi, les produits para prédominent souvent par rapport à leurs isomères ortho. Dans le cas de la bromation du méthylbenzène (toluène), cette prédominance est faible. Par contre, une halogénation similaire effectuée sur le 1,1-diméthyléthyl (*tert*-butyl)benzène aboutit à un rapport para : ortho beaucoup plus élevé (~10 : 1).

Un exemple « vert » (encadré 3.1), particulièrement intéressant de cet effet, se trouve concrétisé dans l'acétylation de Friedel-Crafts du (2-méthylpropyl)benzène avec de l'anhydride acétique, lors de la synthèse industrielle d'un intermédiaire de l'ibuprofène (début du chapitre ; voir aussi exercice 16.10). Ici, un catalyseur à base d'une zéolithe poreuse (voir paragraphe 3.3) fournit non seulement les zones acides en surface nécessaires pour que la réaction puisse se produire, mais également un environnement qui augmente la sélectivité en para. Un tel procédé évite l'emploi du chlorure d'acétyle et de $AlCl_3$, qui sont des réactifs corrosifs, ainsi que la formation concomitante de HCl, toxique, qui est le sous-produit classique des acétylations de Friedel-Crafts. Ici, au contraire, le sous-produit est de l'acide acétique, qui est lui-même une marchandise de valeur.

Une acétylation verte d'un alkylbenzène



80 % de rendement, 96 % de sélectivité en para

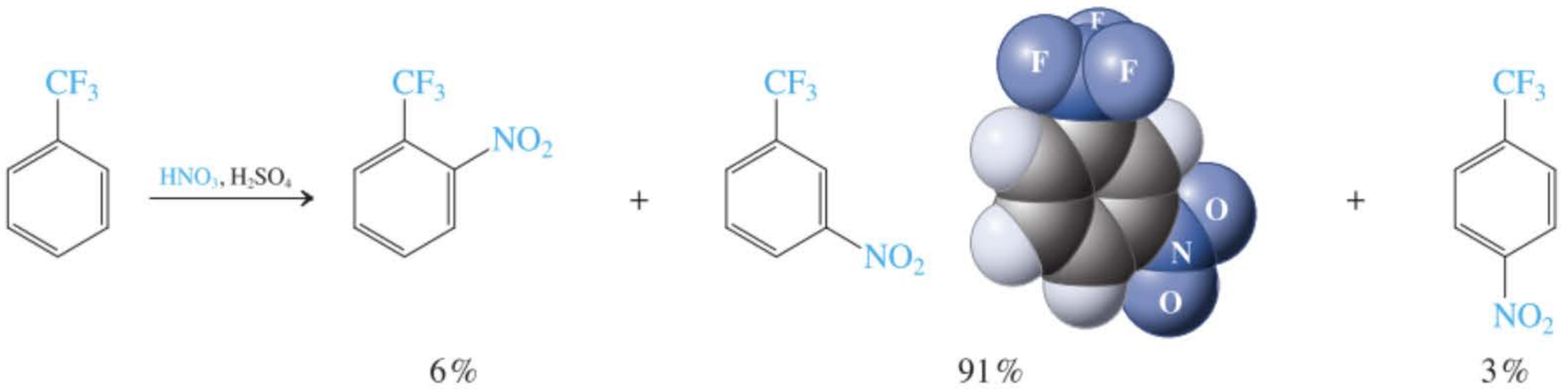
Les groupes qui sont électroattracteurs par effet inductif sont désactivants et orientent en méta

Les atomes de fluor extrêmement électronégatifs que l'on retrouve dans le (trifluorométhyl)benzène rendent le groupe trifluorométhyle électroattracteur par effet inductif (paragraphe 16.1). Dans le cas présent, le noyau benzénique est désactivé et la réaction avec les électrophiles est très lente. Dans des

conditions drastiques (par exemple, lors d'un chauffage), la substitution se réalise – mais *uniquement* aux positions méta : on dit du groupe trifluorométhyle qu'il est désactivant et qu'il **oriente en méta**.

La nitration électrophile du (trifluorométhyl)benzène donne lieu à une substitution en méta

RÉACTION



6 %
1-Nitro-2-(trifluorométhyl)benzène
[*o*-Nitro(trifluorométhyl)benzène]

91 %
1-Nitro-3-(trifluorométhyl)benzène
[*m*-Nitro(trifluorométhyl)benzène]

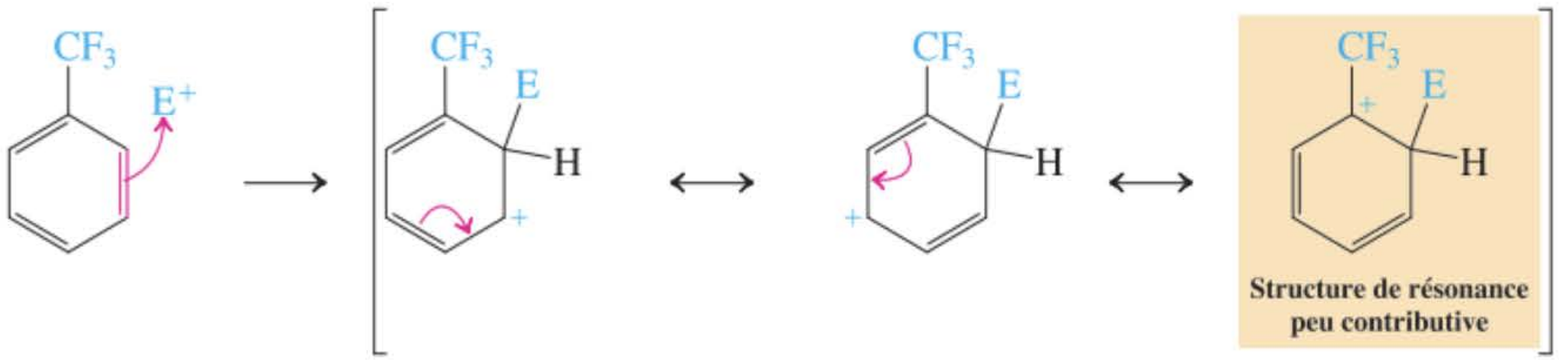
3 %
1-Nitro-4-(trifluorométhyl)benzène
[*p*-Nitro(trifluorométhyl)benzène]

Ici à nouveau, l'explication est liée aux diverses structures de résonance des cations issus de l'attaque en ortho, méta et para.

Conséquences de l'attaque du (trifluorométhyl)benzène en ortho, méta et para

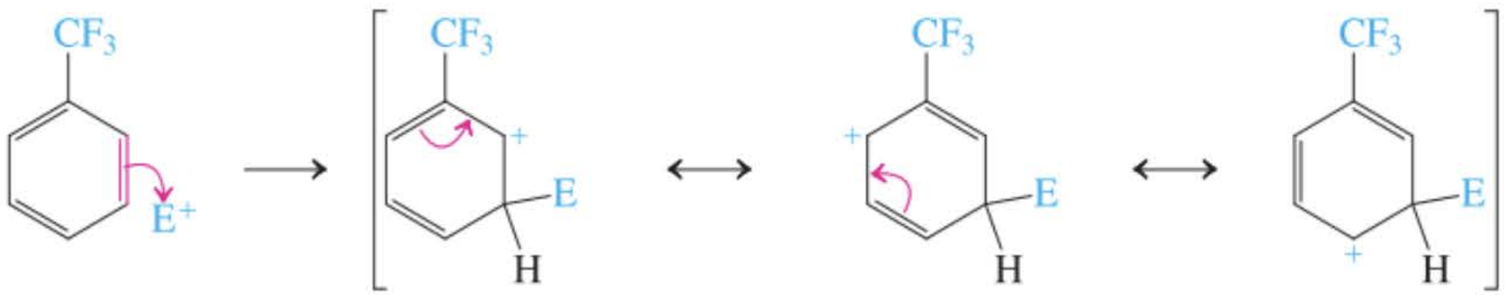
MÉCANISME

Attaque en ortho



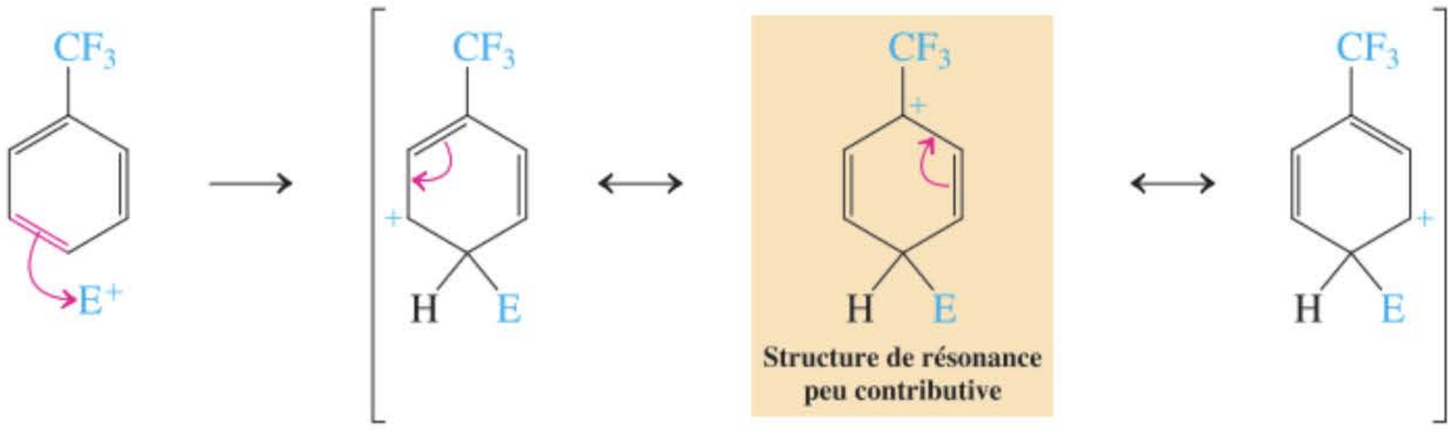
Cation fortement déstabilisé

Attaque en méta



Cation moins fortement déstabilisé

Attaque en para



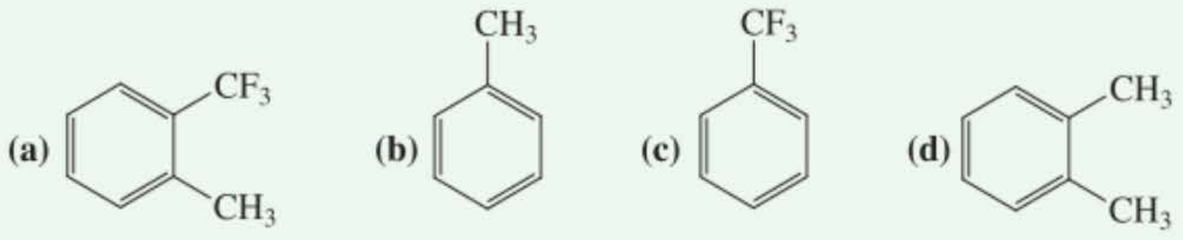
Cation fortement déstabilisé

La présence du substituant électroattracteur par effet inductif *dé*stabilise chacun des carbocations résultant de l'attaque électrophile *de n'importe quelle* position du cycle. Cependant, les attaques en ortho et para sont relativement encore moins favorables que l'attaque en méta pour les mêmes raisons qui les favorisaient dans le cas du méthylbenzène (toluène) : dans chaque cas, une des structures de

résonance du cation intermédiaire présente la charge positive au pied du substituant. Cette structure est stabilisée si le groupe est électrodonneur, mais *déstabilisée* par un substituant *électroattracteur,* puisque le fait de diminuer la densité électronique aux dépens d'un centre positivement chargé est énergétiquement défavorable. L'attaque en méta permet d'éviter cette situation. L'effet inductif déstabilisateur se ressent toujours dans l'intermédiaire méta, mais dans une moindre mesure. C'est pourquoi le groupe trifluorométhyle ralentit la substitution, mais, quand celle-ci a lieu, il oriente l'électrophile en méta ou, plus précisément, *de manière à éviter* les carbones ortho et para.

Exercice 16-4

Classer les composés suivants selon l'ordre de leur réactivité décroissante lors de substitutions électrophiles.



Exercice 16-5

La bromation électrophile d'un mélange équimolaire de méthylbenzène (toluène) et de (trifluorométhyl)benzène avec un équivalent de brome fournit uniquement du 1-bromo-2-méthylbenzène ainsi que du 1-bromo-4-méthylbenzène. Expliquer.

En résumé, les substituants électrodonneurs par effet inductif activent le cycle benzénique et orientent les électrophiles en ortho et para ; les groupes électroattracteurs, par contre, désactivent le noyau benzénique et orientent les électrophiles vers les positions méta.

16-3 Les effets orienteurs de substituants qui sont en résonance avec le cycle benzénique

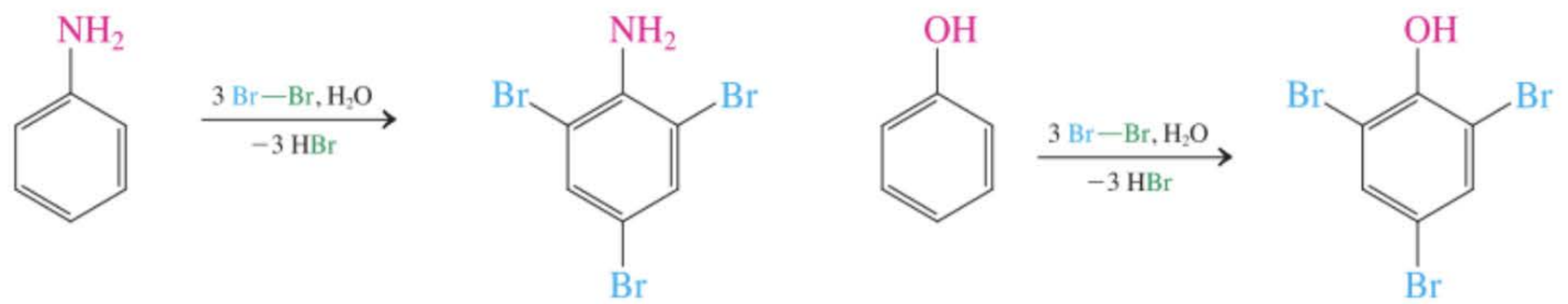
Quelle est l'influence des substituants dont les électrons sont en résonance avec ceux du cycle benzénique ? La réponse à cette question sera donnée dans ce paragraphe, à nouveau en comparant les structures de résonance des intermédiaires formés à la suite des diverses modalités d'attaque électrophile.

Les groupes qui sont électrodonneurs par résonance sont activants et orientent en ortho et para

RÉACTION

Les noyaux benzéniques qui sont porteurs de groupes $-NH_2$ ou –OH sont fortement activés. Ainsi, par exemple, les halogénations de la benzènamine (aniline) et du phénol, non seulement ne nécessitent pas de catalyseurs, mais de surcroît sont difficiles à stopper au stade de la monosubstitution. Ces réactions se déroulent très rapidement et – comme c'était le cas avec l'activation par effet inductif (paragraphe 16.2) – fournissent exclusivement des *produits substitués en ortho et para.*

La bromation électrophile de la benzènamine (aniline) et du phénol fournit des produits substitués en ortho et para



Benzènamine (Aniline)

2,4,6-Tribromobenzènamine (2,4,6-Tribromoaniline)

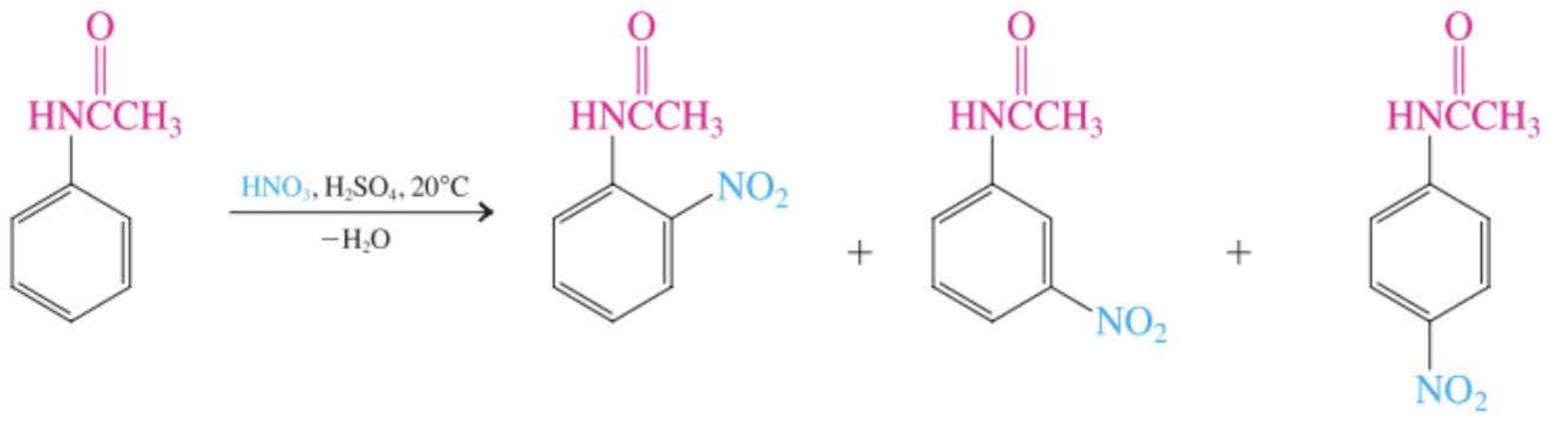
Phénol

2,4,6-Tribromophénol

Les dérivés modifiés de ces substrats, tels que le *N*-phénylacétamide (acétanilide) et le méthoxybenzène (anisole) réagissent lors de ces substitutions de manière plus contrôlée, et permettent de réaliser des monosubstitutions. Ces substituants apparentés orientent, à nouveau, en ortho et para tout en étant moins activants (paragraphe 16.5).

Nitration électrophile du *N*-phénylacétamide (acétanilide)

MÉCANISME



***N*-Phénylacétamide (Acétanilide)**

***N*-(2-Nitrophényl)-acétamide (*o*-Nitroacétanilide)**

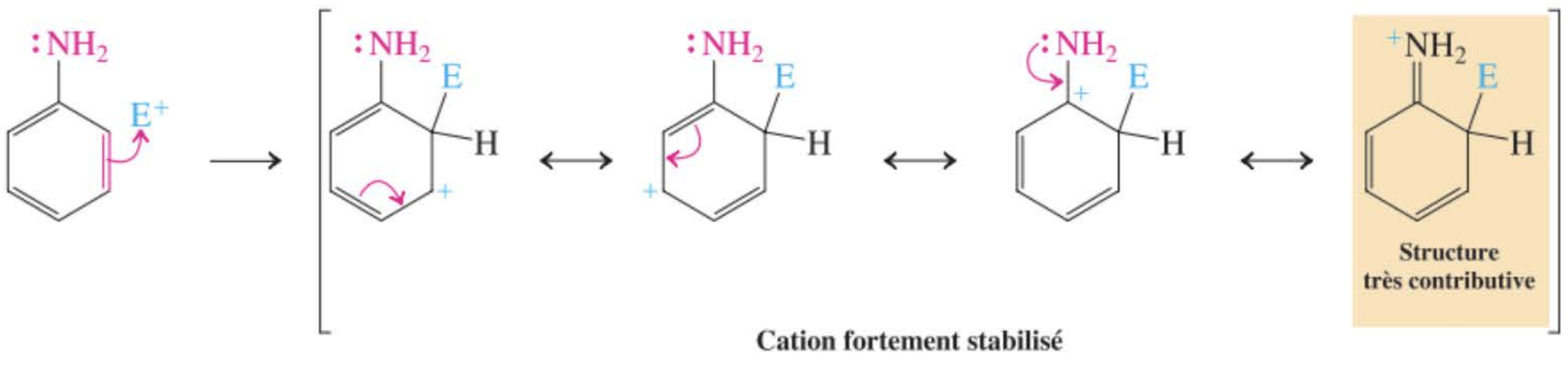
***N*-(3-Nitrophényl)-acétamide (*m*-Nitroacétanilide)**

***N*-(4-Nitrophényl)-acétamide (*p*-Nitroacétanilide)**

Il est à nouveau possible d'expliquer le caractère activé de ces composés ainsi que la régiosélectivité à laquelle on assiste lors des substitutions électrophiles en écrivant les structures de résonance des divers cations intermédiaires.

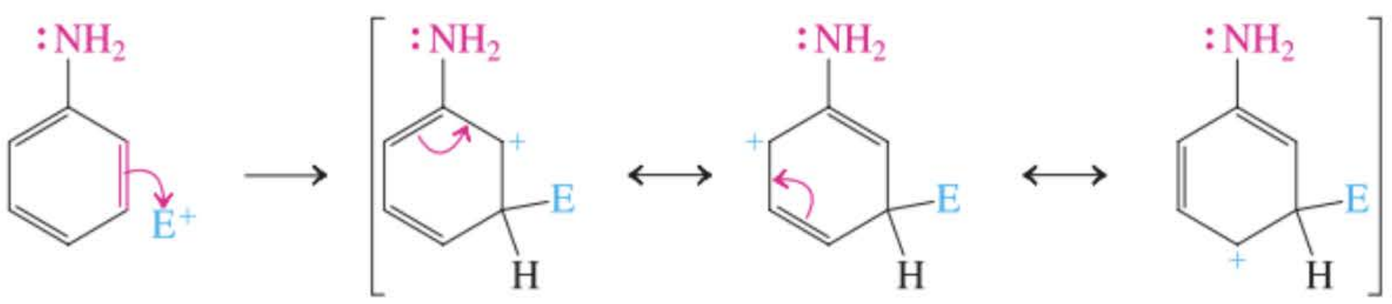
Conséquences de l'attaque de la benzènamine (aniline) en ortho, méta et para

Attaque en ortho

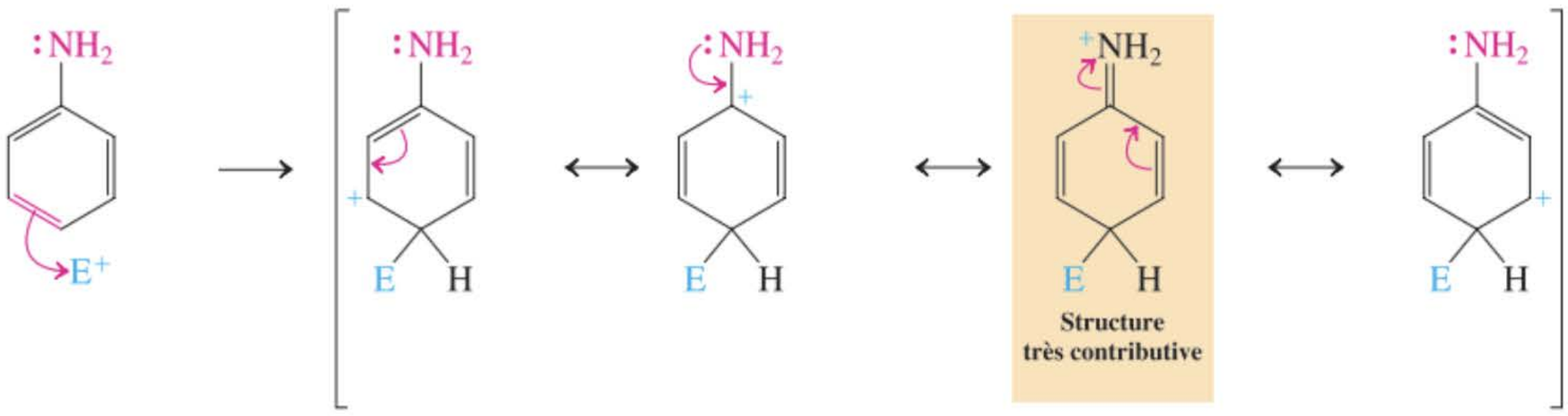


Cation fortement stabilisé

Attaque en méta



Attaque en para



Cation fortement stabilisé

Étant donné que l'azote est plus électronégatif que le carbone, le groupe amino de la benzènamine (aniline) est électroattracteur par effet inductif (paragraphe 16.1). Par contre, la paire électronique libre présente sur l'atome d'azote peut participer à la résonance, stabilisant par là les cations intermédiaires qui résultent des substitutions en ortho et para (mais pas en méta). Cette contribution à la stabilisation par résonance surpasse de loin l'effet inductif. Il en résulte que la barrière d'activation afférente à l'attaque en ortho ou en para est considérablement abaissée. Par conséquent, la benzènamine (aniline) est fortement activée vis-à-vis des substitutions électrophiles par rapport au benzène et, de surcroît, la réaction est extrêmement régiosélective puisqu'elle fournit quasi exclusivement les produits résultant de la substitution en ortho et para.

Exercice 16-6

Mise en pratique des concepts : prévoir la régiochimie lors des substitutions électrophiles sur aromatiques

Formuler les structures de résonance relatives aux diverses modalités d'attaque électrophile par E^+ sur le méthoxybenzène (anisole) et prédire l'issue de cette réaction.

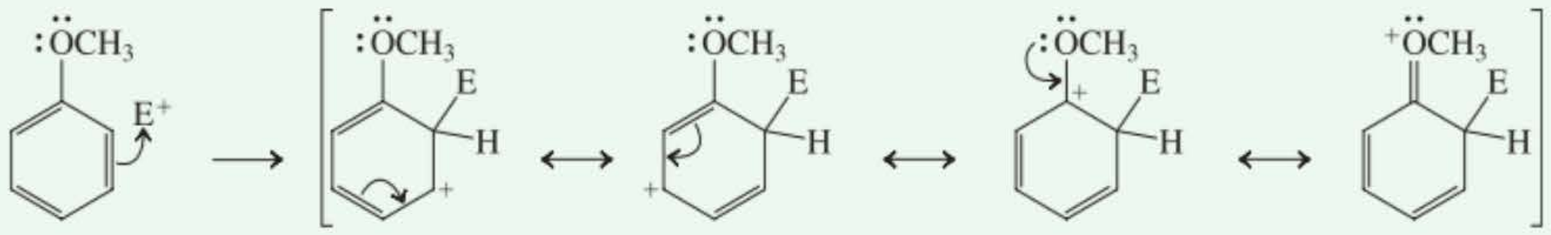
Stratégie

Dans tous les problèmes relatifs à la régiosélectivité potentielle des substitutions électrophiles sur des benzènes déjà substitués, il est impératif de suivre la règle d'or suivante : en cas de doute, écrire tous les intermédiaires susceptibles de se former lors des diverses modalités d'attaque avant d'imaginer la solution.

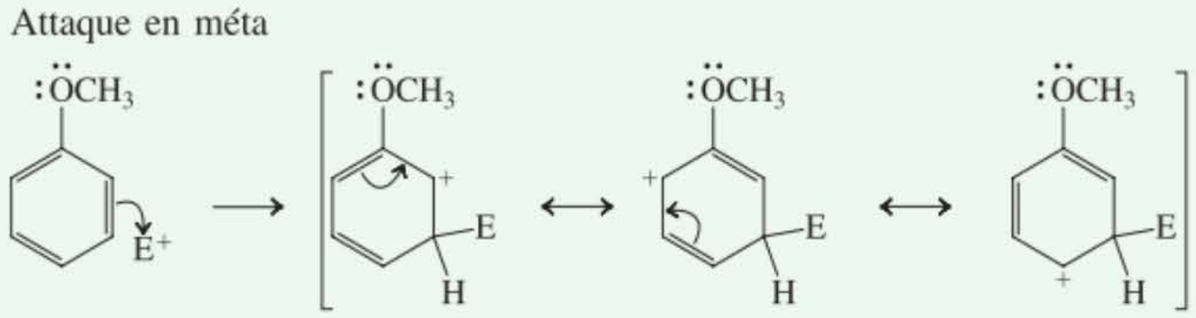
Solution

• Avec un substrat tel que le méthoxybenzène, cette approche aboutit aux cations suivants :

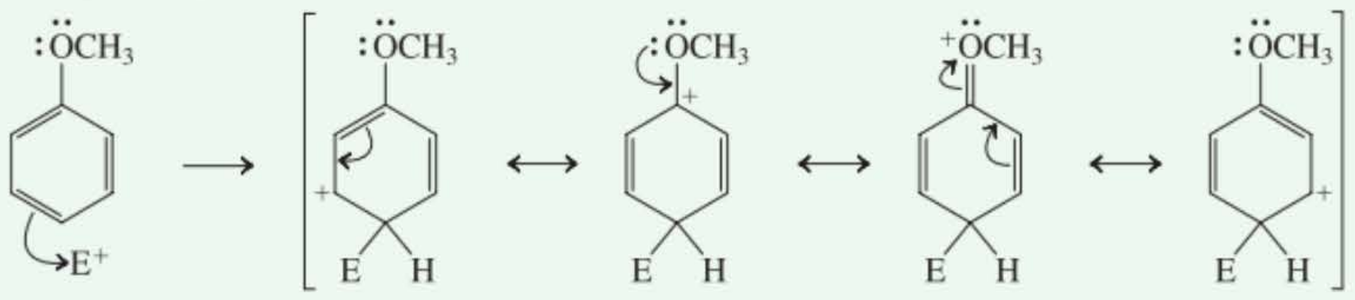
Attaque en ortho



Attaque en méta



Attaque en para



• En quoi ces structures de résonance diffèrent-elles ? On voit immédiatement que les attaques en ortho et para fournissent des intermédiaires caractérisés chaque fois par quatre formes de résonance, dont l'une fait intervenir la paire électronique libre de l'oxygène du groupe méthoxy.

• Par contre, la substitution en méta aboutit à un cation qui n'est décrit que par trois formes de résonance, dont aucune ne bénéficie de la participation de la paire électronique de l'oxygène méthoxylique.

• De ce fait, la substitution aura lieu exclusivement en ortho et en para du groupe méthoxy déjà présent sur le noyau benzénique.

Exercice 16-7

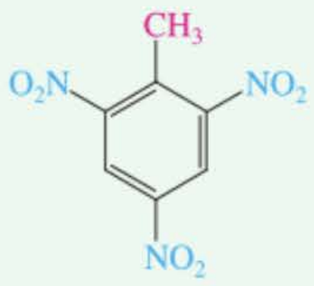
Essayez par vous-même

En solution fortement acide, la benzènamine (aniline) devient quasiment inerte vis-à-vis des attaques électrophiles et on observe davantage de substitution en méta. Expliquer. (**Indication :** l'atome d'azote de la benzènamine peut se comporter comme une base. Comment classeriez-vous le substituant qui en résulte dans le canevas des divers types de substituants dont il a été question dans le paragraphe 16.1 ?)

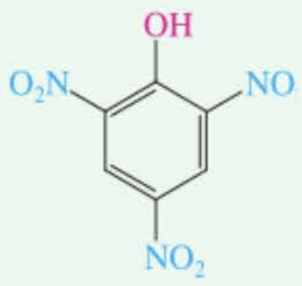
ENCADRÉ 16-1

Nitroarènes en guise d'explosifs : le TNT et l'acide picrique

La nitration exhaustive en ortho, para du méthylbenzène (toluène) ou du phénol (benzénol) fournit les dérivés trinitrés correspondants, lesquels sont tous deux des explosifs très puissants : le *TNT* (découvert en 1863) et l'*acide picrique* (1771). Ces deux composés ont une longue histoire en tant qu'explosifs militaires et industriels.



2-Méthyl-1,3,5-trinitrobenzène (2,4,6-Trinitrotoluène, TNT)



2,4,6-Trinitrophénol (Acide picrique)

Les explosifs sont généralement des composés à haute teneur énergétique qui sont capables de se décomposer extrêmement vite. Au contraire des substances propulsives (comme les combustibles pour fusées), les explosifs ne brûlent pas mais détonent grâce à la puissance qu'ils génèrent. Il y a en effet, lors d'une explosion, un dégagement d'une forte chaleur ainsi qu'une grande quantité de produits gazeux, ce qui crée une onde de choc (généralement destructrice). Ainsi, la vitesse de détonation du TNT est de 6940 m s^{-1}. L'explosion peut être déclenchée par impact (capsules amorceuses), par friction, par la chaleur ou par une flamme ; par une décharge électrique (notamment l'électricité statique) ou une irradiation UV, selon le type de composé employé. Il y a souvent des groupes nitro dans ces molécules parce que cette fonction chimique joue le rôle d'oxydant vis-à-vis du canevas carboné qui les porte (ce qui produira du CO et du CO_2) ainsi que de précurseur de N_2. Historiquement, le TNT est l'explosif qui a été le plus employé à des fins militaires. La raison de sa popularité est son faible coût, la simplicité de sa préparation, la sécurité de son emploi (il est peu sensible à l'impact et à la friction). Il est hautement explosible (tout en étant assez stable du point de vue chimique et thermique), peu volatil, peu toxique, compatible avec d'autres explosifs. De surcroît, son point de fusion est bas, ce qui fait qu'on peut le fondre pour le couler en des formes particulières.

Le TNT est devenu véritablement la référence, en particulier dans le secteur militaire, étant donné que la capacité de destruction des autres explosifs, en particulier ceux employés dans les bombes, sont souvent comparés à celle d'un équivalent de TNT. Ainsi par exemple, la première bombe atomique, qui a détoné le 16 juillet 1945 au Nouveau-Mexique, accusait une puissance équivalant à 19.000 tonnes de TNT. L'engin qui explosa à Hiroshima, au Japon, et qui tua plus de 140.000 personnes, avait une puissance équivalant à 13.000 tonnes de TNT. Bien que ces chiffres paraissent énormes, ils ne sont rien en comparaison avec la bombe à hydrogène dont l'équivalent destructeur correspond à 10 millions de tonnes de TNT. Comme autre point de repère, on peut



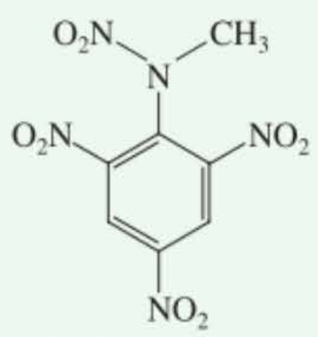
Les ondes de choc sphériques générées lors de la mise à feu des grosses pièces de bord du USS Iowa sont clairement visibles sur la surface de l'océan.

estimer que la totalité combinée de toutes les explosions qui ont été occasionnées durant la Seconde Guerre mondiale atteignait l'équivalent de « seulement » 2 millions de tonnes de TNT.

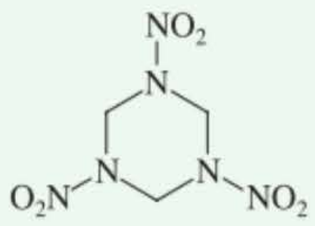
L'acide picrique a trouvé diverses applications commerciales autres que comme explosif : dans les allumettes, dans les tanneries, dans certaines piles électriques ou pour colorer le verre. Son nom rappelle l'acidité extraordinairement marquée de son groupe hydroxyle (pK_a = 0,38 ; paragraphe 22.3), qui se situe bien au-delà de celle de l'acide acétique (pK_a = 4,7) et même de celle du fluorure d'hydrogène (pK_a = 3,2 ; tableau 2.2). Ceci est dû à l'effet électroattracteur exercé par les trois groupes nitro.

Cette propriété a été en partie responsable de son remplacement par le TNT lors des usages militaires. Par exemple, dans les batteries d'artillerie, il provoquerait des corrosions au niveau du revêtement des canons, ce qui les rendrait finalement impropres à cause des fuites.

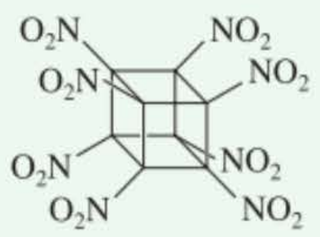
À l'heure actuelle, le TNT est rarement employé seul. On le mélange habituellement à d'autres composés à haute énergie, comme le Tétryl et le RDX. Dans les applications industrielles modernes, en particulier dans les opérations de minage ou de démolition de bâtiments, le TNT et l'acide picrique ont été supplantés par la nitroglycérine (paragraphe 9.11). Sur le front de la recherche, les chimistes continuent à explorer de nouvelles structures. L'octanitrocubane, synthétisé en 2000, est une molécule intéressante car la tension des cycles accentue le caractère brisant de ce composé. Sa formule moléculaire, $C_8N_8O_{16}$, indique une composition propice à la formation de produits gazeux (par ex., 8 CO_2 + 4 N_2), avec en association, une expansion de volume par un facteur de 1150 environ, tout en dégageant 3470 kJmol^{-1}.



2,4,6-Trinitrophényl-*N*-méthylnitramine (Tétryl)



1,3,5-Trinitro-1,3,5-triazacyclohexane (RDX)



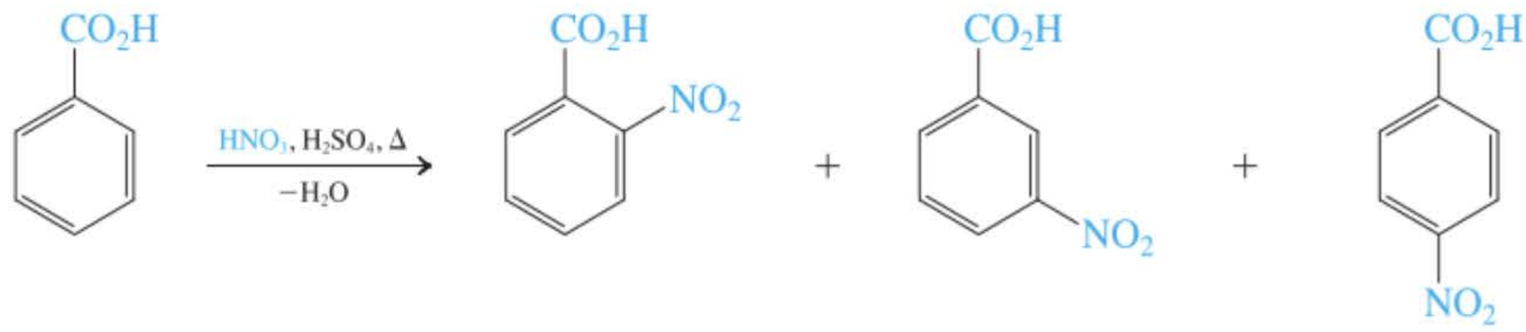
Octanitrocubane

Les groupes qui sont électroattracteurs par résonance sont désactivants et orientent en méta

Bon nombre de substituants *désactivent* le noyau benzénique par résonance (paragraphe 16.1). Un bon exemple de cette situation est le groupe carboxyle dans l'acide benzoïque, C_6H_5COOH. La nitration de l'acide benzoïque se déroule environ mille fois moins vite que celle du benzène et elle aboutit de manière prépondérante au produit substitué en méta. On dit du groupe COOH qu'il est désactivant et qu'il *oriente en méta* (cf. la désactivation par effet inductif, paragraphe 16.2).

RÉACTION

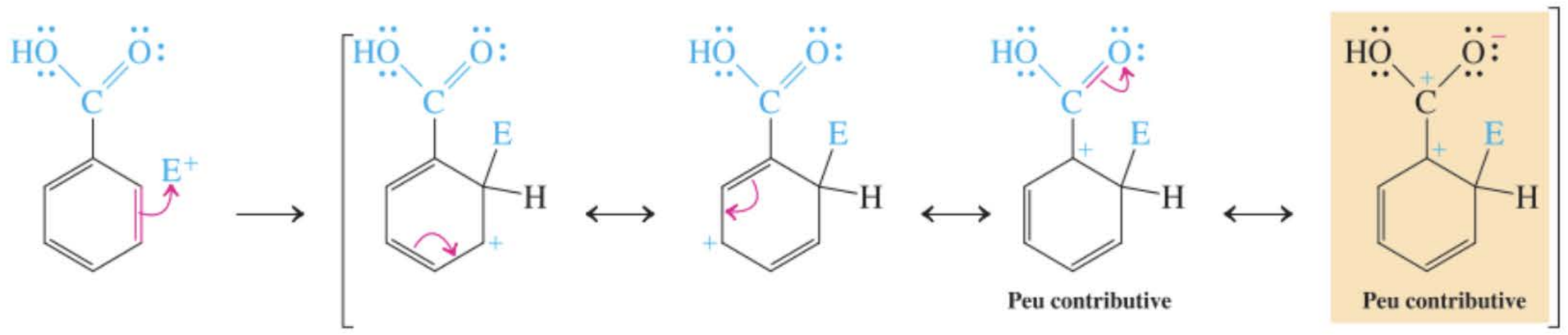
Nitration électrophile de l'acide benzoïque en méta



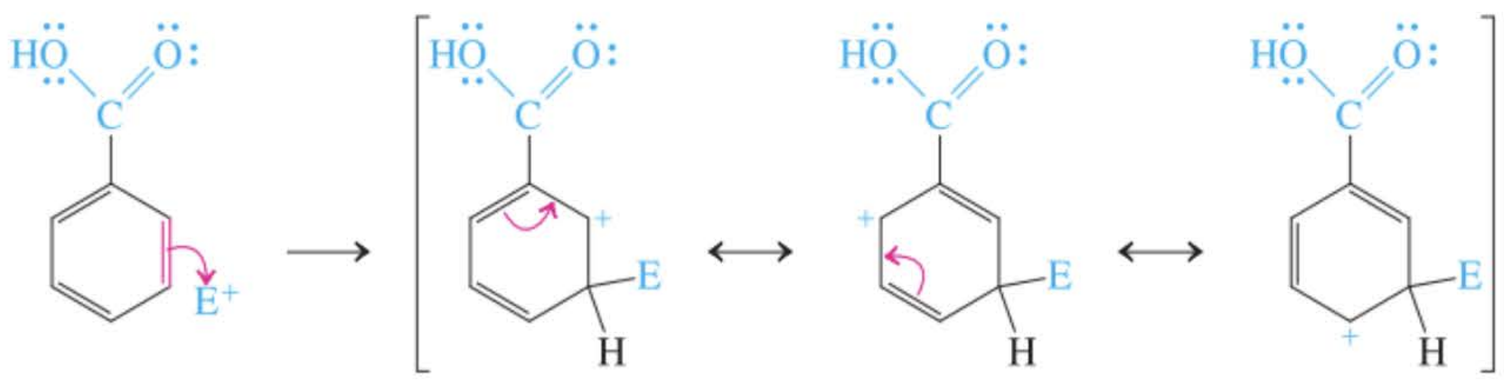
Voyons comment la conjugaison avec la fonction COOH affecte les structures de résonance des divers cations qui résultent d'une attaque électrophile sur l'acide benzoïque.

Conséquences de l'attaque de l'acide benzoïque en ortho, méta et para

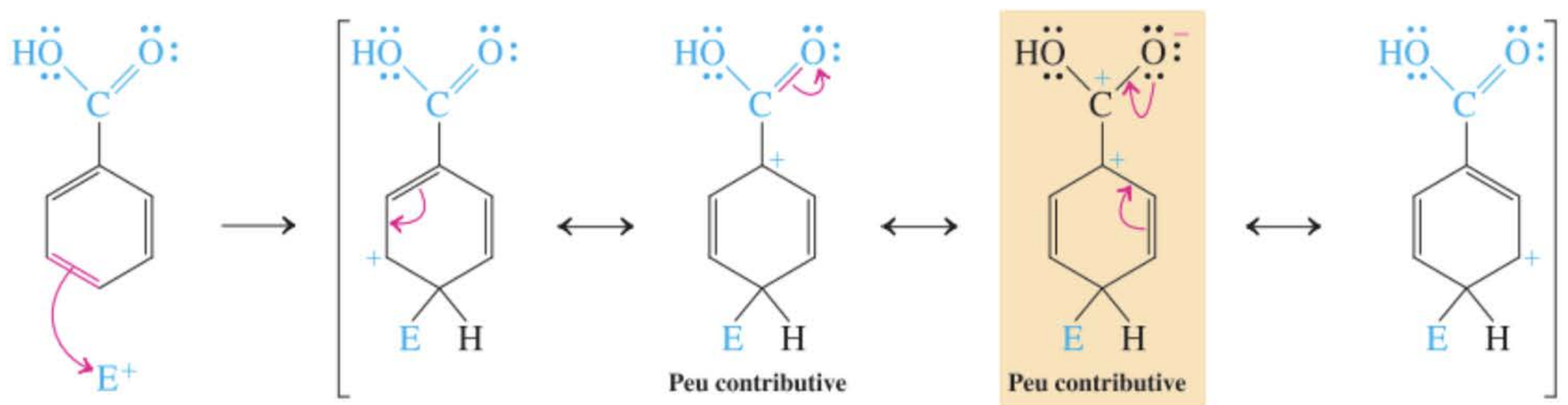
Attaque en ortho



Attaque en méta



Attaque en para



L'attaque en position méta évite l'apparition de la charge positive au pied du groupe carboxyle qui est électroattracteur, tandis que les attaques en ortho et para nécessitent la formulation de structures de résonance peu contributives. Ainsi, alors que ce substituant désactive *toutes* les positions, il le fait davantage au niveau des positions ortho et para, de sorte que la position méta est préférée. On peut dire en quelque sorte que la position méta «l'emporte par défaut».

Exercice 16-8

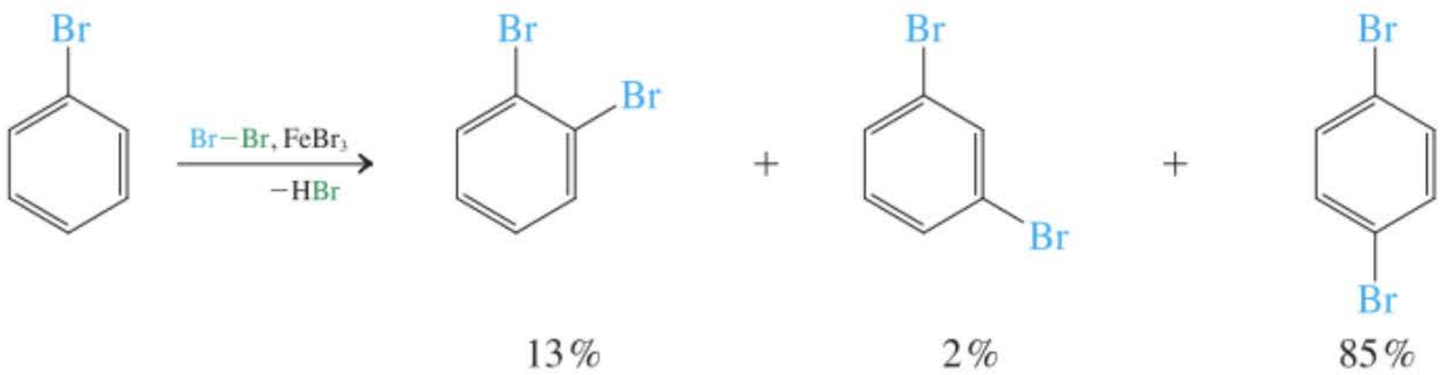
La nitration électrophile du nitrobenzène fournit pratiquement exclusivement du 1,3-dinitrobenzène. Formuler les structures de résonance (peu contributives) des cations intermédiaires issus de l'attaque par NO_2^+ des positions ortho et para qui expliquent ce résultat.

Une exception émerge dans tout ceci : les substituants halogénés, bien que désactivants, orientent en ortho et para

Les substituants halogénés diminuent la densité électronique du cycle benzénique par effet inductif (paragraphe 16.1), même s'ils sont électrodonneurs par résonance. Au total, l'effet inductif l'emporte, de sorte que les halogénoarènes sont *désactivés.* Toutefois, la substitution électrophile à laquelle on assiste se produit principalement aux *positions ortho et para.*



La bromation électrophile du bromobenzène aboutit à l'*ortho*- et au *para*-dibromobenzène



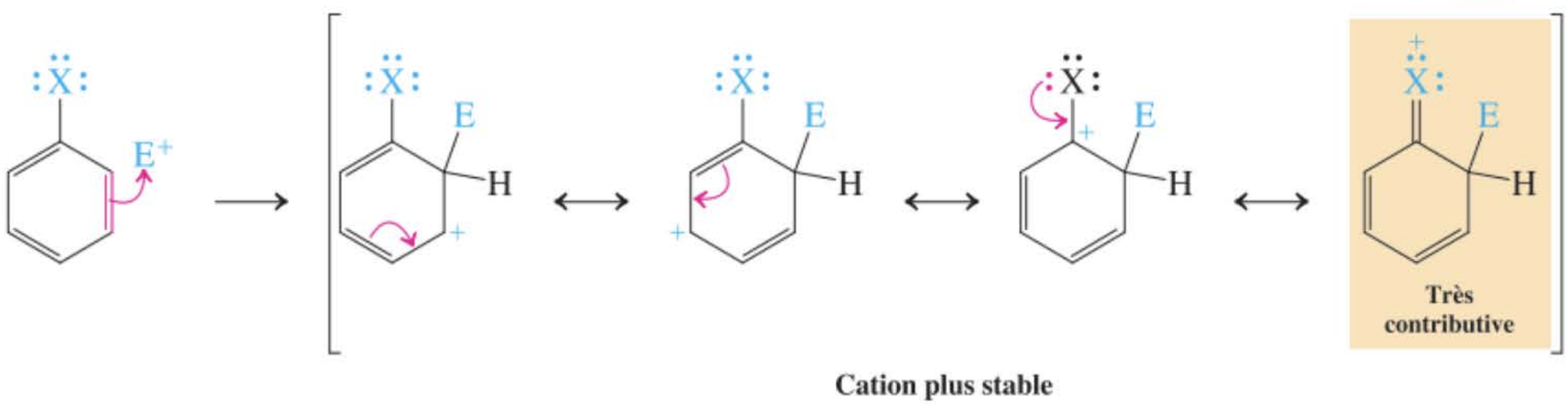
13 %	2 %	85 %
1,2-Dibromobenzène (*o*-Dibromobenzène)	**1,3-Dibromobenzène (*m*-Dibromobenzène)**	**1,4-Dibromobenzène (*p*-Dibromobenzène)**

C'est la compétition entre les effets de résonance et les effets inductifs qui explique ce type de réactivité apparemment contradictoire. À nouveau, il nous faut examiner les structures de résonance des divers intermédiaires possibles.



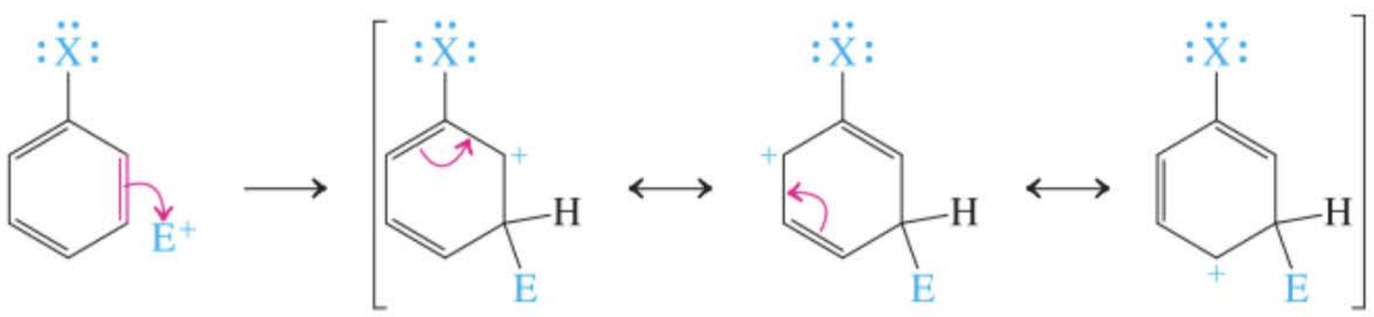
Conséquences de l'attaque d'un halogénobenzène en ortho, méta et para

Attaque en ortho



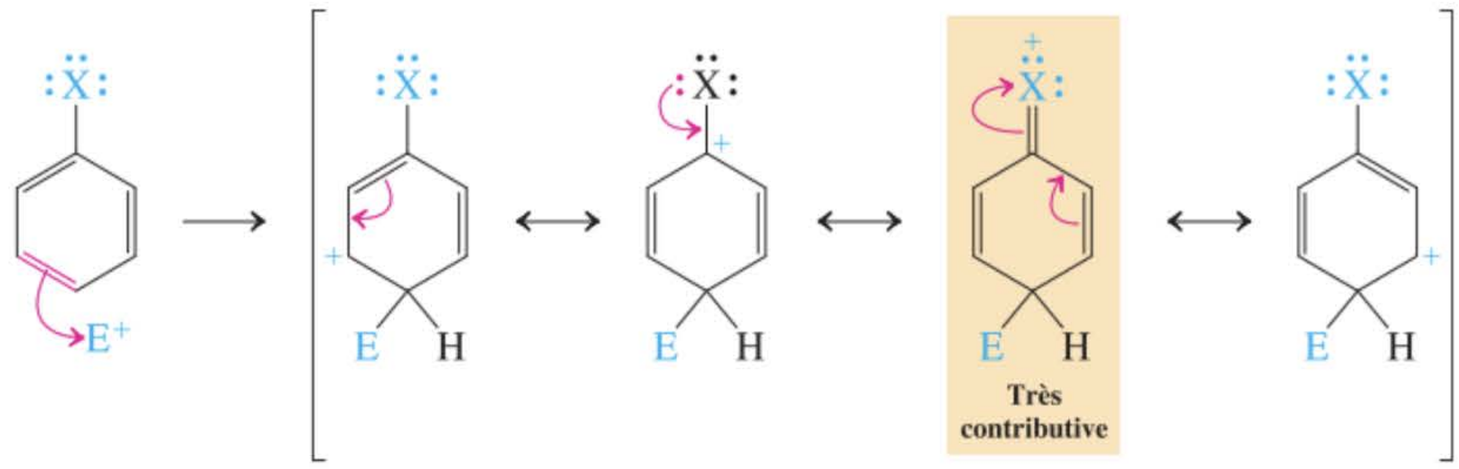
Cation plus stable

Attaque en méta



Cation moins stable

Attaque en para



On remarquera que l'attaque en ortho et para aboutit à des structures de résonance dans lesquelles la charge positive est placée au pied du substituant halogéné. Bien que l'on puisse s'attendre à ce que ce soit défavorable – puisque l'halogène est électroattracteur par effet inductif – la résonance avec les paires électroniques libres permet à la charge d'être délocalisée. De ce fait, la substitution en ortho et para devient le mode de réaction préférentiel. D'autre part, l'effet inductif de l'halogène est suffisamment fort pour rendre chacun des trois cations possibles moins stable que celui qui dérive du benzène lui-même. C'est pourquoi, on assiste au résultat curieux que les halogènes ***orientent en ortho et para*** mais avec un ***effet désactivant.***

Ce paragraphe termine l'étude de la régiosélectivité de l'attaque électrophile des benzènes monosubstitués, qui est résumée dans le tableau 16.1. Le tableau 16.2 classe les divers substituants selon leur puissance activante et indique les distributions des produits résultant de la nitration électrophile du noyau benzénique.

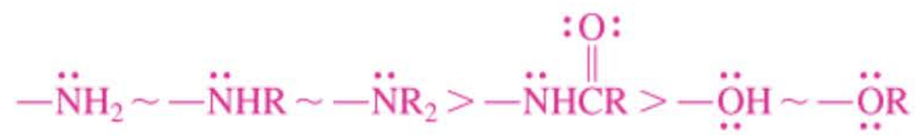
Exercice 16-9

Expliquer pourquoi **(a)** $-NO_2$, **(b)** $-\overset{+}{N}R_3$ et **(c)** $-SO_3H$ orientent en méta. **(d)** Pourquoi le phényle est-il activant et orienteur ortho-para (tableau 16.1) ? (**Indication :** écrire les structures de résonance des intermédiaires cationiques appropriés, c'est-à-dire ceux qui résultent de l'attaque électrophile sur le phénylbenzène [biphényle].)

Tableau 16-1 Orientation par les substituants lors de la substitution électrophile sur aromatique

Orienteurs en ortho et para

Activants modérés et forts



Activation croissante

Activants faibles

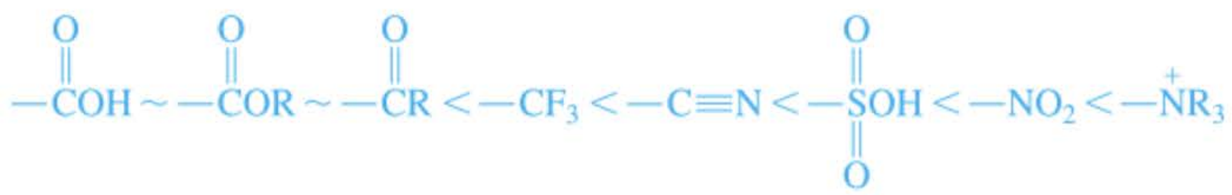
Alkyle ≅ phényle

Désactivants faibles



Orienteurs en méta

Désactivants forts



Désactivation croissante

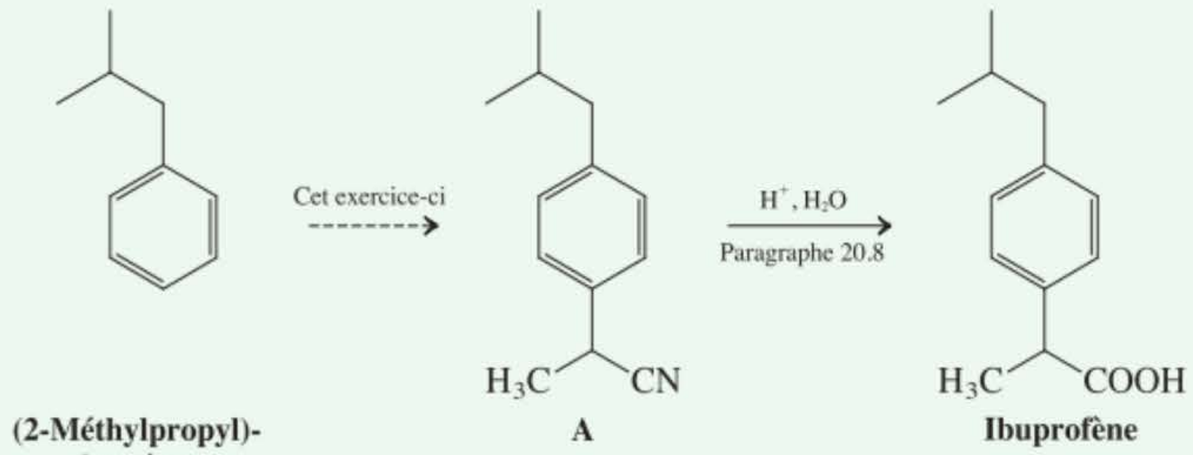
Tableau 16-2 **Vitesses relatives et orientations préférentielles lors de la nitration de certains dérivés monosubstitués du benzène, RC_6H_5**

	R	Vitesse relative	Pourcentage d'isomère		
			Ortho	Méta	Para
Orienteurs ortho, para	$NH(C_6H_5)$	$8{,}4 \times 10^5$	71	<0,1	29
	OH	1000	40	<2	58
	CH_3	25	58	4	38
	C_6H_5	8	30	<0,6	70
	H	1			
Cas spécial : orienteurs ortho, para	I	0,18	41	<0,2	59
	Cl	0,033	31	<0,2	69
Orienteurs méta	$CO_2CH_2CH_3$	0,0037	24	72	4
	CF_3	$2{,}6 \times 10^{-5}$	6	91	3
	NO_2	6×10^{-8}	5	93	2
	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$	$1{,}2 \times 10^{-8}$	0	89	11

Activation croissante ; Désactivation croissante ; Vitesse de nitration croissante

Exercice 16-10

Le composé A est un intermédiaire dans une des synthèses de l'ibuprofène (voir début du chapitre). Proposer une voie de synthèse du composé A, au départ du (2-méthylpropyl)benzène. (**Indication :** vous devrez introduire le groupe cyano par substitution nucléophile.)



(2-Méthylpropyl)-benzène **A** **Ibuprofène**

En résumé, il appert que les groupes activants, qu'ils agissent par effet inductif ou par résonance, orientent les électrophiles en approche vers les positions ortho et para, tandis que les groupes désactivants les orientent vers les carbones méta. Cette assertion est valable pour toutes les catégories de substituants excepté une, à savoir les halogènes. Ceux-ci sont désactivants par effet inductif mais ils orientent en ortho et para en stabilisant la charge positive par résonance.

16-4 Attaque électrophile sur des composés benzéniques disubstitués

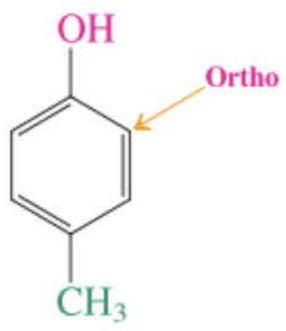
Les règles qui ont été développées jusqu'ici dans ce chapitre permettent-elles de prédire la réactivité ainsi que la régiosélectivité lors de substitutions plus poussées ? Nous allons voir que c'est bien le cas, pour autant que l'on prenne en considération les effets individuels de chaque substituant. Examinons la réactivité des composés benzéniques disubstitués vis-à-vis des électrophiles.

C'est le groupe le plus activant qui l'emporte

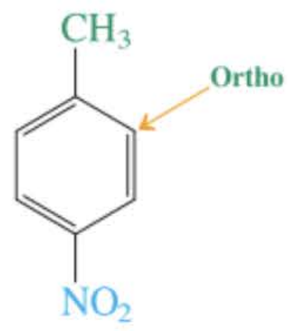
Lorsqu'on se propose de prédire la régiosélectivité de la substitution électrophile sur des benzènes disubstitués, nous devons nous baser sur les mêmes considérations que celles qui étaient nécessaires pour comprendre les effets orienteurs d'un seul substituant (paragraphes 16.1 à 16.3). Ceci peut sem-

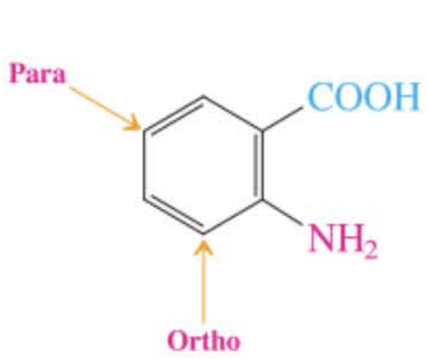
bler compliqué à première vue parce que les deux types de substituants peuvent être des orienteurs soit en ortho, para soit en méta et que ceux-ci peuvent être disposés sur le cycle de trois manières possibles : en 1,2, en 1,3 ou en 1,4. Quoi qu'il en soit, le problème se simplifie considérablement lorsqu'on se rappelle que les orienteurs en ortho, para sont des groupes activants, ce qui fait qu'il accélèrent l'attaque par l'électrophile des positions ortho et para en comparaison avec le benzène. Par contre, les orienteurs en méta sont désactivants : ils exercent leur régiocontrôle en retardant davantage la substitution en ortho, para par rapport à la substitution en méta. En tenant compte de ces effets électroniques, et conjointement avec des considérations stériques, il est possible de formuler un ensemble de règles simples qui permettent de prédire l'issue de la plupart de telles réactions.

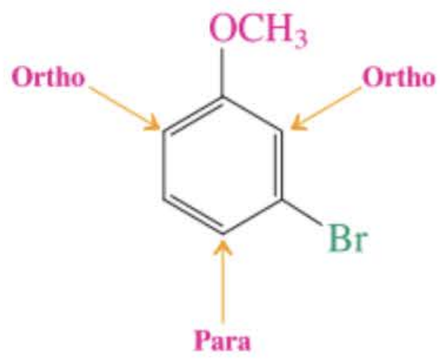
Règle 1. C'est l'activant le plus puissant qui contrôle la position de l'attaque (ce qui est indiqué à l'aide de flèches jaunes).



(Il y a deux positions équivalentes en ortho par rapport au OH. Seule l'attaque vers l'une des deux est indiquée)



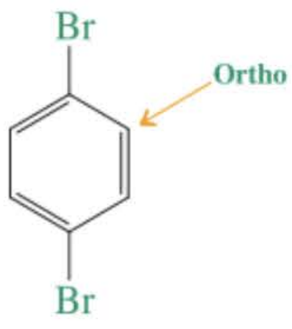




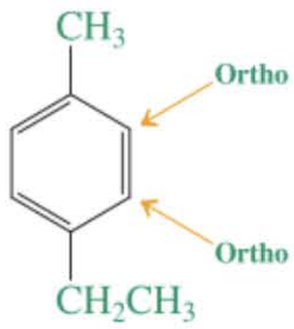
Règle 2. Expérimentalement, on peut classer la puissance d'orientation des substituants en trois groupes :

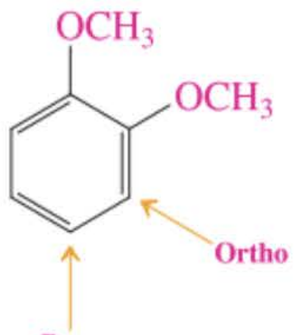
NR_2, OR > X, R > orienteurs en méta
I II III

Dans cette échelle, les membres d'un groupe plus haut classé surpassent en influence les effets des membres moins haut classés (règle 1). D'autre part, lorsque les substituants appartiennent à un même groupe, ceux-ci entrent alors en compétition, ce qui fournit des mélanges d'isomères (excepté lorsque de tels substituants orientent vers une même position ou lorsque la symétrie de la molécule impose la formation d'un seul produit).

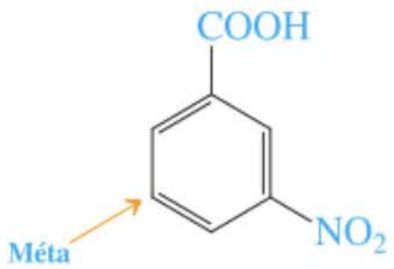


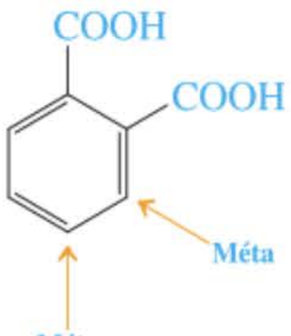
(Il y a quatre positions équivalentes en ortho par rapport aux deux substituants Br. Une seule d'entre elles est indiquée)





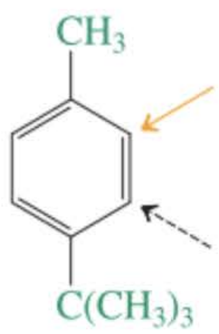
(Il y a quatre positions équivalentes, groupées par paires, qui sont en ortho, para par rapport aux deux substituants CH_3O. Une seule paire de celles-ci est indiquée)



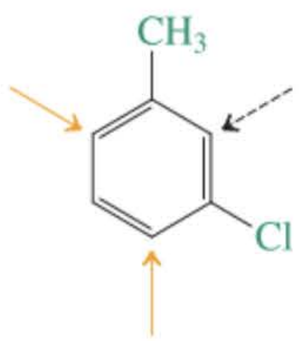


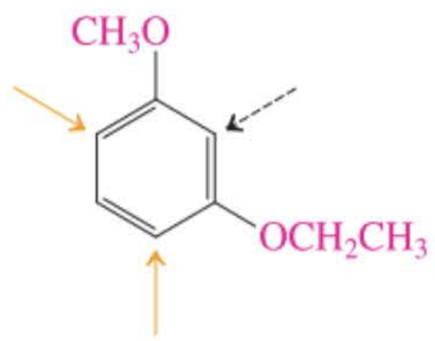
(Il y a quatre positions équivalentes, groupées par paires, qui sont en méta pa rapport aux deux substituants COOH. Seules deux d'entre elles sont indiquées)

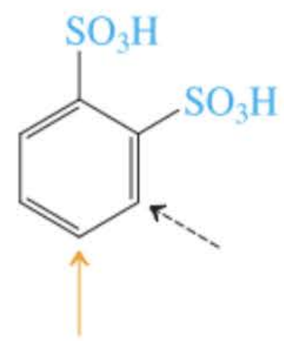
Règle 3. Dans les cas où, sur base des règles 1 et 2, on devrait s'attendre à des mélanges de produits, il est classiquement logique d'estimer au rabais la possibilité d'attaque en ortho par rapport à des groupes volumineux ou entre deux substituants (voir les flèches noires hachurées).



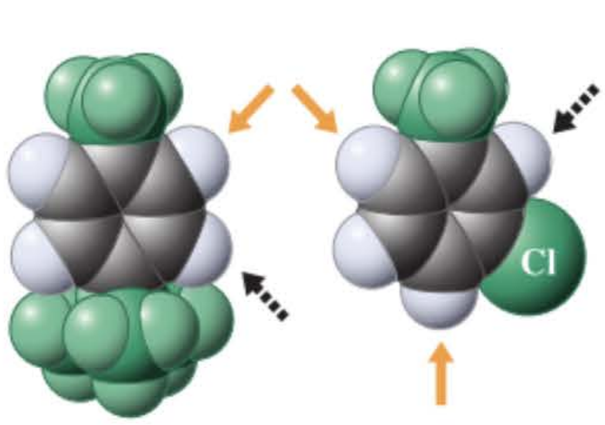
(Il y a deux positions équivalentes en ortho par rapport à $C(CH_3)_3$. Une seule est indiquée.)



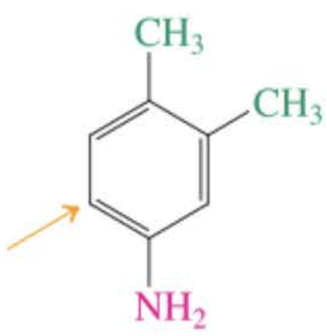


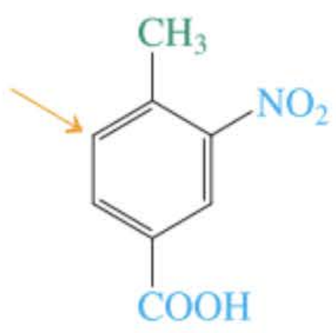


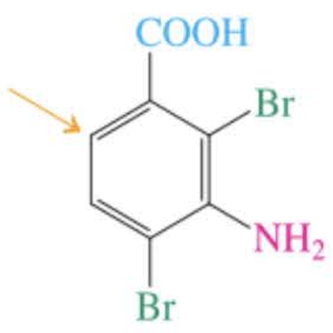
(Il y a quatre positions équivalentes, groupées par paires, qui sont en méta par rapport aux deux substituants SO_3H. Seule l'une d'entre elles est indiquée.)

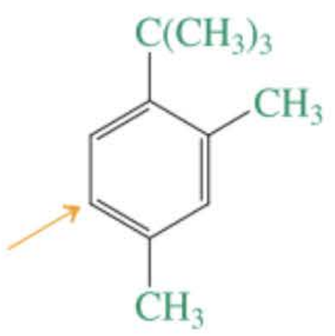


Règle 4. Les règles 1 à 3 peuvent s'appliquer aux benzènes porteurs d'un plus grand nombre de substituants chez qui le nombre moindre de position réactionnelles simplifie le nombre de produits qui pourraient être obtenus.









Exercice 16-11

Mise en pratique des concepts : prédire la régiochimie lors des substitutions électrophiles sur des benzènes di- et polysubstitués

Prédire le produit qui résultera de la mononitration du 1-bromo-2méthoxybenzène :

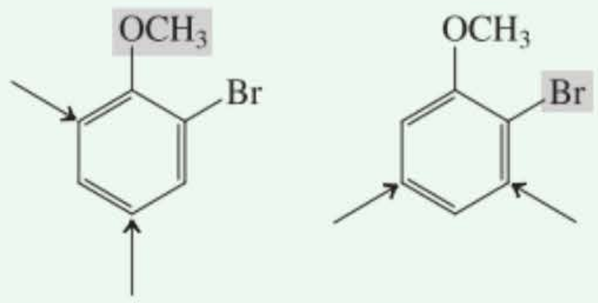


Stratégie

En se basant sur les règles énoncées ci-dessus, il suffit d'examiner séparément les effets électroniques et orienteurs globaux de chaque substituant.

Solution

- Le méthoxyle est un activateur puissant et il oriente en ortho, para.
- Le brome est un désactivateur faible, mais il oriente aussi en ortho, para :



Effet orienteur dû au groupe méthoxy — **Effet orienteur dû au brome**

- Manifestement, les deux substituants sont en contradiction quant à la direction vers laquelle ils orientent l'électrophile en approche. Les règles 1 et 2 permettent de faire un choix non ambigu entre les deux possibilités d'orientation : le méthoxyle l'emporte.

Exercice 16-12

Essayez par vous-même

Prédire le résultat de la mononitration de



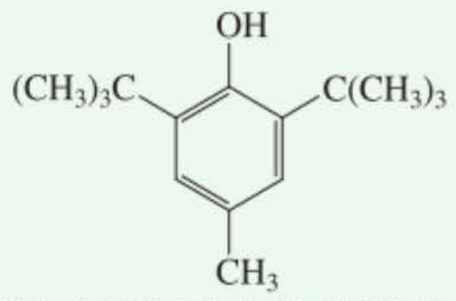
Exercice 16-13

Le chimiste allemand Wilhelm Körner (1893-1925) avait observé en 1874 que chacun des trois dibromobenzènes A, B et C fournissait un nombre différent de tribromobenzènes lors d'une nouvelle bromation. Ceci lui a permis d'attribuer à ces isomères la structure qui leur convenait. Essayez de faire de même sur base des résultats suivants.

(i) A fournit deux tribromobenzènes en quantités comparables.
(ii) B fournit trois tribromobenzènes, l'un d'entre eux étant minoritaire.
(iii) C ne fournit qu'un seul tribromobenzène.

Exercice 16-14

Le BHT (hydroxytoluène *tert*-butylé) est un conservateur alimentaire dont la structure apparaît ci-dessous. Proposer une méthode de synthèse de ce produit à partir de 4-méthylphénol (*p*-crésol).



4-Méthyl-2,6-bis(1,1-diméthyléthyl)phénol
(2,6-Di-*tert*-butyl-4-méthylphénol)

En résumé, la substitution électrophile sur les dérivés benzéniques polysubstitués est contrôlée par l'activant le plus fort et, dans une certaine mesure, par les effets stériques. La plus grande sélectivité en produits est observée lorsqu'il n'y a qu'un seul activant qui prédomine ou quand le profil des substituants déjà présents minimise le nombre d'isomères qui pourraient être formés.

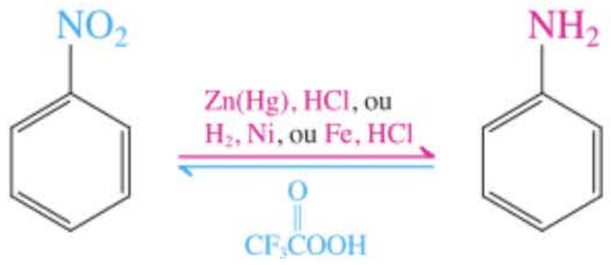
16-5 Stratégies de synthèse aboutissant à des benzènes substitués

La synthèse d'un dérivé benzénique particulier exige un plan afin de s'assurer de la possibilité d'obtenir le profil de substitution attendu. Comment aborde-t-on le problème de l'obtention d'un produit ciblé dans lequel ce profil semble incompatible avec l'effet orienteur des substituants déjà présents ? Par exemple, comment pourrions-nous synthétiser une benzènamine (aniline) substituée en méta ou un nitrobenzène substitué en ortho, para ? Pour résoudre de tels problèmes, nous devons trouver un couple de « truqueurs » de synthèse. Parmi ceux-ci, il y a la possibilité d'interconvertir chimiquement des orienteurs ortho, para en des orienteurs méta, comme par exemple avec les couples nitro $\rightleftharpoons$ amino ou carbonyle $\rightleftharpoons$ méthylène. Il nous faut aussi connaître quelques données supplémentaires au sujet de la réalisation de certaines substitutions électrophiles. Enfin, on ne perdra pas de vue l'emploi de stratégies de blocage réversible de certaines positions à l'aide de groupes acide sulfonique ($-SO_3H$).

Il est possible de modifier le sens de l'effet orienteur des substituants

La manière la plus simple d'introduire un substituant azoté dans un arène est de réaliser une nitration. Cela étant, une bonne part des molécules intéressantes comportent des noyaux benzéniques substitués par des fonctions amino. Qui plus est, le groupe nitro est un orienteur en méta, ce qui limite son intervention lors de la préparation de systèmes substitués en ortho, para. L'existence de réactifs simples qui permettent de convertir de façon réversible $-NO_2$, un orienteur méta, en $-NH_2$, un orienteur ortho, para, apporte une solution à ce type de problème. Ainsi, le groupe nitro peut être réduit en fonction amino soit par hydrogénation catalytique, soit par l'action d'un acide en présence de métaux actifs tel que le fer ou l'amalgame de zinc. À l'inverse, la réaction d'oxydation de NH_2 en NO_2 fait appel a l'acide trifluoroperacétique.

Transformation réversible d'un nitro (orienteur méta) en un amino (orienteur ortho-para)



Comme exemple de l'application de cette stratégie, considérons la synthèse de la 3-bromobenzènamine. La bromation directe de la benzènamine (aniline) aboutit exclusivement à la substitution des positions ortho et para (paragraphe 16.3) et est, dès lors, inutile. Par contre, la bromation du nitrobenzène permet de préparer le 3-bromonitrobenzène, lequel peut ensuite être reconverti en la molécule attendue par réduction. Il en résulte un noyau benzénique porteur de deux orienteurs ortho, para positionnés en méta l'un vis-à-vis de l'autre.



3-Bromobenzènamine

Exercice 16-15

La nitration du bromobenzène serait-elle une autre méthode efficace pour amorcer la synthèse de la 3-bromobenzènamine ?

Exercice 16-16

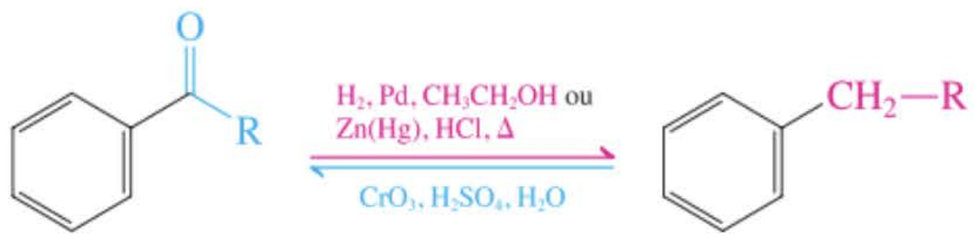
Proposer une voie de synthèse – à partir du benzène – de l'acide 3-aminobenzènesulfonique (acide métanilique, utilisé lors de la synthèse des colorants azoïques (paragraphe 22.11), tel le «jaune Metanil», ainsi que de certains sulfamides [paragraphe 15.10]).

Exercice 16-17

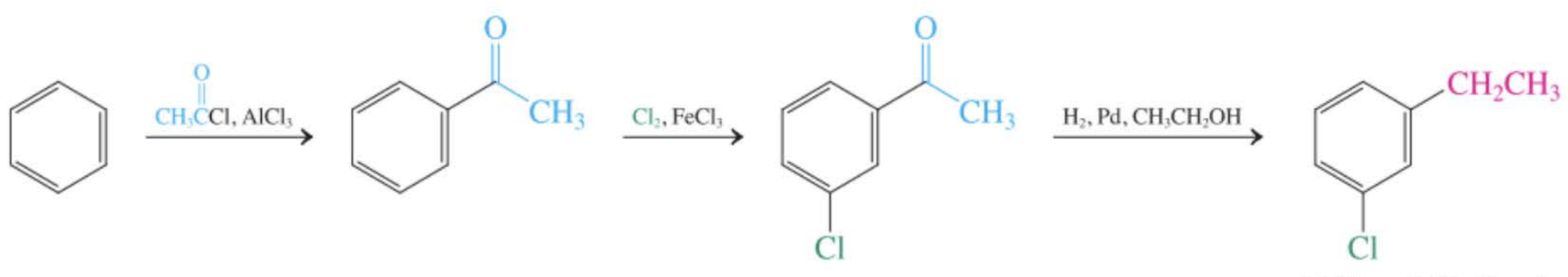
Faire appel aux méthodes présentées ci-dessus pour concevoir une synthèse de l'acide 4-nitrobenzènesulfonique à partir du benzène. (**Indication :** la sulfonation s'effectue sélectivement en para par rapport aux groupes activants, parce que ce réactif est stériquement encombré et que cette réaction est réversible [paragraphe 15.10].)

Un autre exemple d'interconversion de l'effet orienteur d'un substituant sur le cycle benzénique est la réaction redox alcanoyle ⇌ alkyle. Ainsi, le groupe carbonyle des alcanoylarènes peut être totalement réduit grâce à une hydrogénation catalysée par le palladium ou encore par un traitement avec de l'amalgame de zinc dans du HCl concentré (**réduction de Clemmensen***). Inversement, le groupe méthylène qui est juste adjacent au noyau aromatique des alkylarènes peut être oxydé en fonction carbonyle à l'aide de CrO_3, H_2SO_4 (paragraphe 22.2).

Transformation réversible d'un alcanoyle (orienteur méta) en un alkyle (orienteur ortho-para)



Quelle est l'utilité de cette interconversion ? Considérons la synthèse du 1-chloro-3-éthylbenzène à partir de benzène. L'analyse rétrosynthétique (paragraphe 8.9) indique que ni le chlorobenzène ni l'éthylbenzène ne peuvent être envisagés comme précurseurs immédiats de ce produit car chacun de ces substituants oriente en ortho, para. Par contre, on se rend compte qu'un groupe éthyle peut provenir d'un groupe acétyle (éthanoyle), lequel oriente en méta. C'est pourquoi, l'acétyl (éthanoyl) benzène, qui peut être aisément obtenu par alcanoylation de Friedel-Crafts, est une molécule qui constitue un relais de choix, étant donné qu'elle permet de réaliser une chloration en méta et qu'après avoir joué son rôle orienteur le groupe carbonyle peut être réduit de manière à obtenir le groupe alkyle voulu.



1-Chloro-3-éthylbenzène

Exercice 16-18

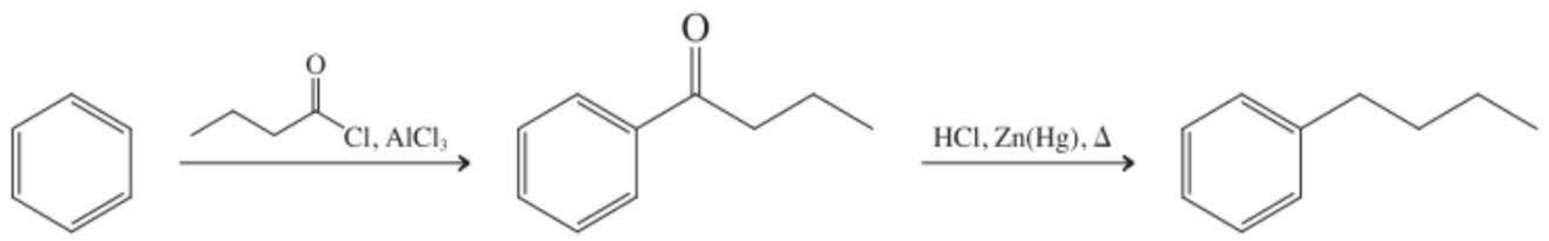
Proposer une voie de synthèse du 1-chloro-3-propylbenzène, au départ de propylbenzène.

La réduction aisée des alcanoyl- en alkylarènes permet également de synthétiser des alkylbenzènes en évitant le problème des réarrangements de groupes alkyle ainsi que la polyalkylation. Ainsi, par

* E. C. Clemmensen, 1876-1941, président de la Clemmensen Chemical Corporation, Newark, New Jersey.

exemple, le butylbenzène est synthétisé avec les meilleurs rendements via une alcanoylation de Friedel-Crafts à l'aide de chlorure de butanoyle, suivie d'une réduction de Clemmensen.

Synthèse du butylbenzène exempte de réarrangement



Une tentative de synthèse du même alkylbenzène par alkylation directe (butylation) de Friedel-Crafts échoue en raison de l'interférence d'une di- et trialkylation et de la formation d'un produit de réarrangement, en l'occurrence le (1-méthylpropyl)benzène (*sec*-butylbenzène ; paragraphe 15.12).

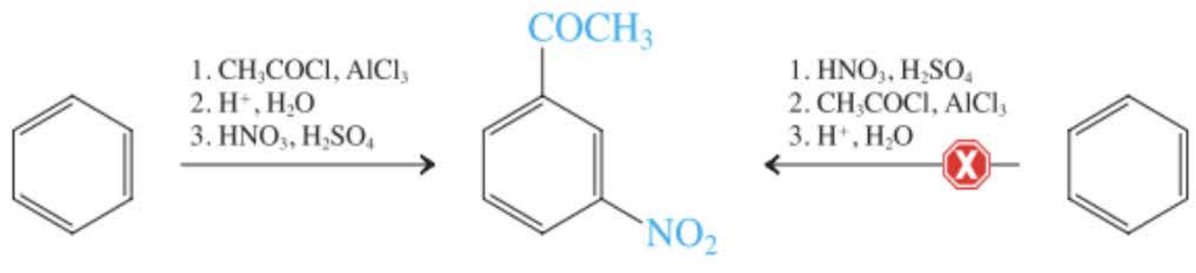
Exercice 16-19

Proposer une voie de synthèse efficiente du (2-méthylpropyl)benzène (isobutylbenzène, qui est le substrat de départ dans la synthèse de l'ibuprofène ; cf. exercice 16.10) à partir du benzène. (**Indication :** à quel produit majoritaire de monosubstitution doit-on, d'après vous, s'attendre lors de l'alkylation de Friedel-Crafts du benzène à l'aide de 1-chloro-2-méthylpropane [chlorure d'isobutyle] ?)

Les électrophiles de Friedel-Crafts n'attaquent pas les noyaux benzéniques qui sont fortement désactivés

Examinons des voies de synthèse possibles de la 1-(3-nitrophényl)éthanone (*m*-nitroacétophénone). Étant donné que les deux substituants sont orienteurs en méta, deux procédés sont en principe disponibles : la nitration de la 1-phényléthanone ou bien l'acétylation de Friedel-Crafts du nitrobenzène. Quoi qu'il en soit, en pratique, seule la première voie aboutit au produit désiré.

Voie de synthèse réussie ou non de la 1-(3-nitrophényl)éthanone (*m*-nitroacétophénone)



L'échec de la seconde voie résulte d'une combinaison de facteurs. L'un est l'extrême désactivation du cycle du nitrobenzène. L'autre est le fait que l'ion acylium est relativement peu électrophile, du moins lorsqu'on le compare aux autres électrophiles impliqués dans la substitution sur aromatique. En règle générale, ni les alkylations ni les alcanoylations de Friedel-Crafts ne réussissent en présence de dérivés benzéniques fortement désactivés par des groupes orientant en méta.

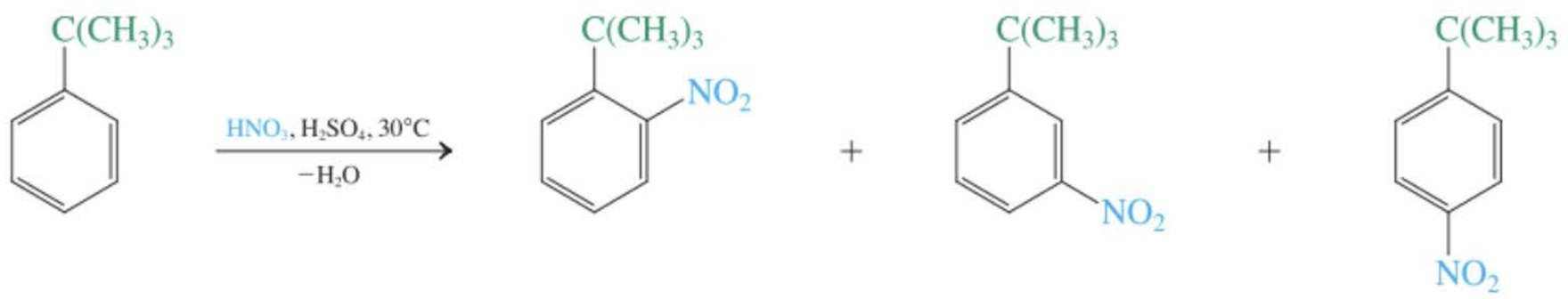
Exercice 16-20

Proposer une voie de synthèse de la 5-propylbenzène-1,3-diamine, au départ du benzène. (**Indication :** considérer avec soin l'ordre selon lequel les substituants seront introduits.)

La sulfonation réversible permet de synthétiser de manière efficiente des benzènes disubstitués en ortho

Un problème d'une autre nature émerge lorsqu'on tente d'obtenir un benzène disubstitué en ortho, même lorsqu'un des deux groupes est orienteur en ortho-para. S'il est bien vrai que des quantités non négligeables d'isomères ortho peuvent se former lors des substitutions électrophiles de benzènes porteurs de tels groupes, c'est l'isomère para qui est, dans la plupart de ces cas, le produit majoritaire (paragraphes 16.2 et 16.3). Supposons que l'on désire synthétiser de manière efficiente le 1-(1,1-diméthyléthyl)-2-nitrobenzène [*o*-(*tert*-butyl)nitrobenzène]. La nitration directe du (1,1-diméthyléthyl)benzène (*tert*-butylbenzène) ne donne pas de résultats satisfaisants.

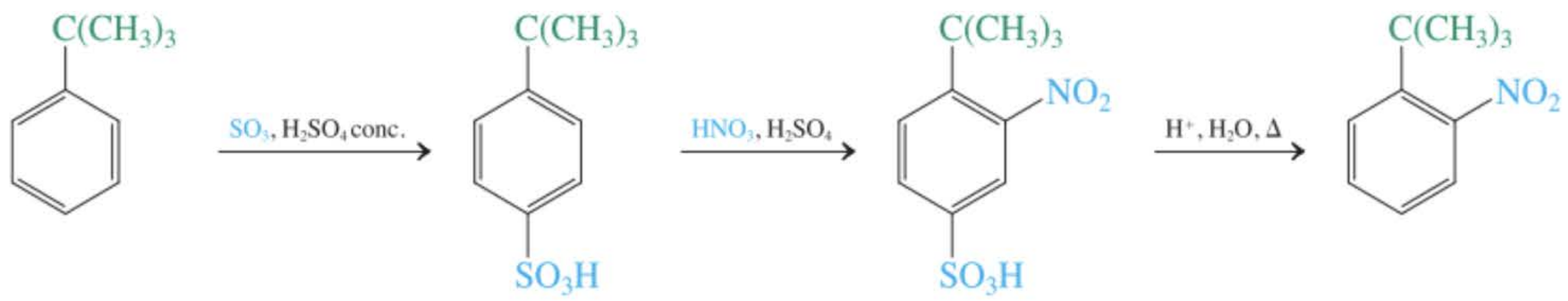
Une synthèse à faible rendement du 1-(1,1-diméthyléthyl)-2-nitrobenzène [*o*-(*tert*-butyl)nitrobenzène]



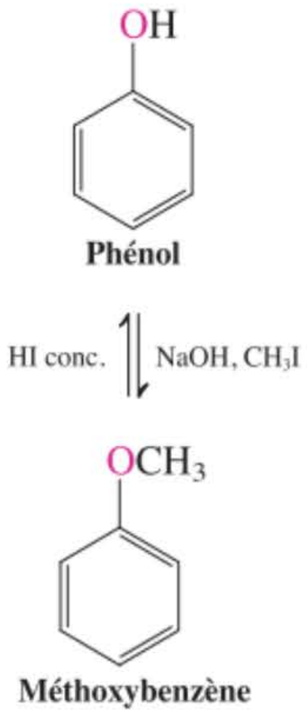
1-(1,1-Diméthyléthyl)-2-nitrobenzène [*o*-(*tert*-Butyl)nitrobenzène] — **1-(1,1-Diméthyléthyl)-3-nitrobenzène [*m*-(*tert*-Butyl)nitrobenzène]** — **1-(1,1-Diméthyléthyl)-4-nitrobenzène [*p*-(*tert*-Butyl)nitrobenzène]**

Un stratagème plus ingénieux consiste à faire appel à la sulfonation réversible (paragraphe 15.10) en guise de procédé de blocage. Le substituant mais *aussi* l'électrophile sont encombrés. Pour ces raisons stériques, le (1,1-diméthyléthyl)benzène est quasiment exclusivement sulfoné en para, ce qui bloque ce carbone vis-à-vis de toute autre attaque électrophile. La nitration peut à présent se réaliser, mais uniquement en ortho par rapport au groupe alkyle. Un chauffage subséquent en solution aqueuse acide a pour effet d'enlever le groupe protecteur, ce qui achève la synthèse.

Blocage par sulfonation réversible



Protection de l'atome d'oxygène du phénol



Exercice 16-21

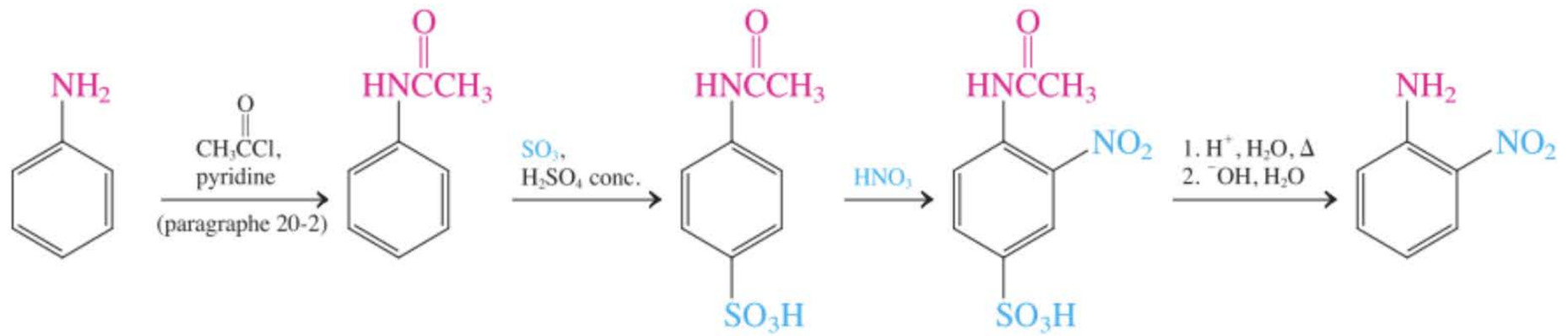
Proposer une voie de synthèse menant du benzène au 1,3-dibromo-2-nitrobenzène.

Certaines stratégies de protection ont pour effet de modérer le pouvoir activant des groupes amino et hydroxyle

Nous avions signalé dans le paragraphe 16.3 que les substitutions électrophiles de la benzènamine (aniline) et du phénol sont parfois difficiles à arrêter au stade de la monosubstitution, en raison du caractère extrêmement activant des groupes NH_2 et OH. En outre, en présence de ces fonctions basiques au sens de Lewis, des complications peuvent survenir à la suite d'une attaque directe au niveau de l'hétéroatome. Pour éviter ces problèmes, on fait intervenir des groupes protecteurs : acétyle (éthanoyle) dans le cas de la benzènamine, comme dans le *N*-phénylacétamide (acétanilide, paragraphes 20.2 et 20.6) et méthyle dans le cas du phénol, comme dans le méthoxybenzène. La déprotection de réalise ensuite par hydrolyse, respectivement basique ou acide.

De la sorte, il est possible de mener à bien des halogénations, des nitrations ou des réactions de Friedel-Crafts de manière sélective. Ainsi, par exemple, la synthèse de la 2-nitrobenzènamine (*o*-nitroaniline) fait intervenir cette stratégie de protection conjointement avec la sulfonation pour bloquer la position para.

Une synthèse de la 2-nitrobenzènamine (*o*-nitroaniline) via une benzènamine (aniline) protégée

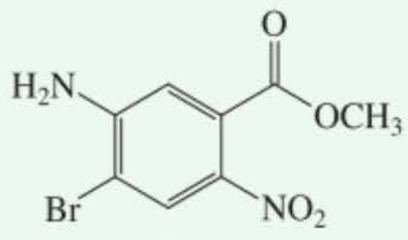


Benzènamine (Aniline) — ***N*-Phénylacétamide (Acétanilide)** — **2-Nitrobenzènamine (*o*-Nitroaniline)**

Exercice 16-22

Mise en pratique des concepts : stratégie de synthèse lors d'une substitution électrophile sur aromatique

Envisager une méthode de synthèse valable du dérivé benzénique A (présenté dans la marge), lequel est un intermédiaire dans la synthèse d'oligomères d'acides aminés non naturels.



A

Stratégie

À première vue, la molécule ciblée semble extraordinaire. Pour la simplifier, il faut appliquer les principes de la rétrosynthèse, en conjonction avec ce que nous avons appris dans ce paragraphe. Cette réflexion aboutira à une solution, encore que vous puissiez en trouver d'autres ! Commençons, par exemple, par évaluer le pouvoir orienteur des divers substituants.

Solution

• En évoluant dans le sens dextrorse, le brome est un orienteur o,p, mais désactivant, de sorte que partir de là pour introduire les fonctions amino et carbonyle ne semble pas être très prometteur.

• Le groupe amino semble meilleur : étant puissamment activant, il permettrait de nitrer en para et de bromer en ortho (et ce groupe amino gagne d'après les règles 1 et 2).

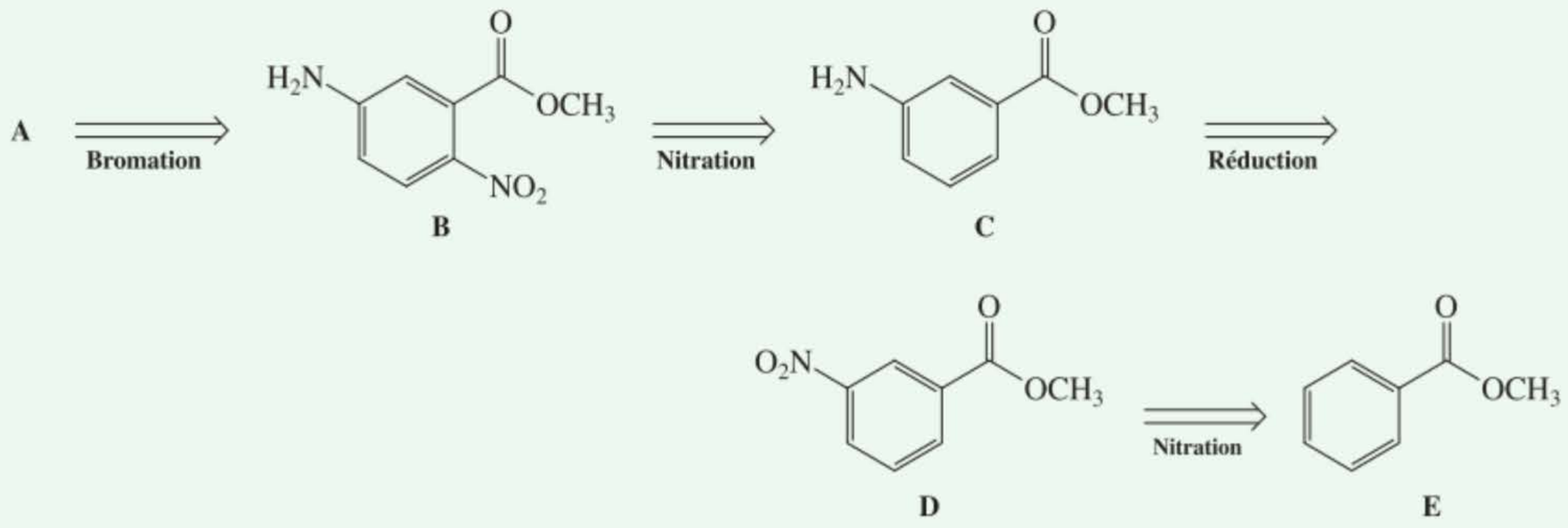
• Plus loin, le substituant carbonyle de l'ester est un orienteur méta, bref il pourrait s'avérer utile pour introduire l'azote en méta sous forme d'un groupe nitro.

• Enfin, la fonction nitro est sans utilité (du moins comme telle), du fait qu'elle oriente en méta tout en rendant les substitutions très lentes à cause de son effet suffisamment désactivant.

• L'analyse précédente semble donc nous mener à une étape rétrosynthétique plus efficace qui consiste à enlever le brome de manière à aboutir à B. La fonction amino de B peut être considérée comme un moyen d'introduire le groupe nitro, ce qui correspond à C.

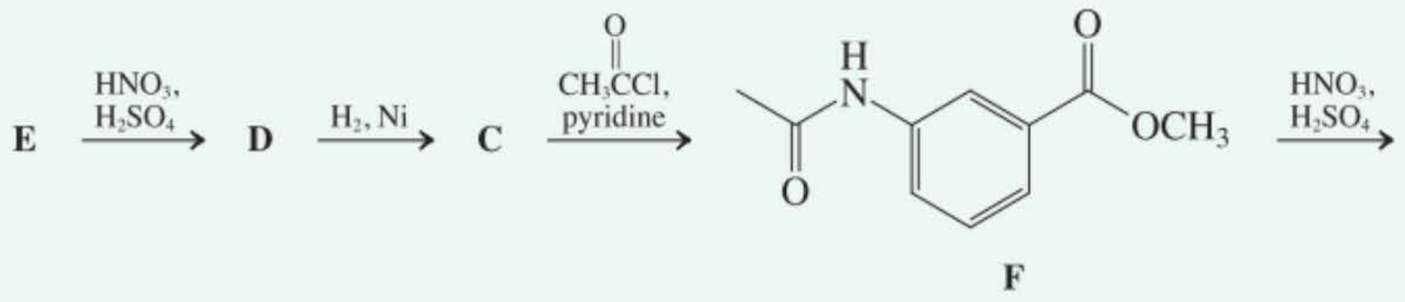
• À ce stade, les choses semblent plus claires, puisque ce groupe animo en méta a pu être accroché facilement via D, qui est le produit de la nitration du benzènecarboxylate de méthyle (benzoate de méthyle) E.

Rétrosynthèse de A

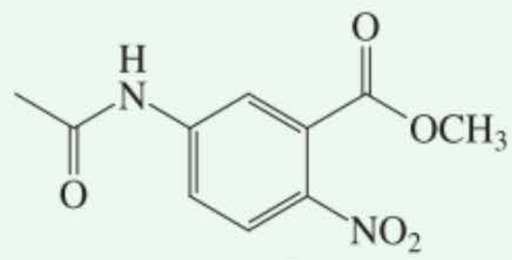


• Cette stratégie étant élaborée, envisageons l'exécution de cette synthèse afin de voir si des détails pratiques doivent être pris en considération. On peut se procurer le produit E dans le commerce. La nitration de E en D ne pose aucun problème (paragraphe 16.3).

Exécution de la synthèse de A



F



G

• Par réduction, D fournira C, dont la nitration aboutira directement à B. Cependant, le groupe amino libre dans C est suffisamment activant pour occasionner une nitration plus poussée de B, de sorte qu'il faut le désactiver quelque peu en formant l'acétamide F. Ceci permet de réaliser une mononitration, en l'occurrence une substitution aboutissant à G (substitution uniquement en para pour des raisons stériques).
• On déprotège ensuite l'amine en présence d'acide dans du méthanol en guise de solvant pour veiller à ce que le groupe ester reste intact (paragraphe 9.4), ce qui fournit B. Enfin, on s'attend à ce que la bromation finale, en ortho par rapport à la fonction amino, ait lieu en la position la moins encombrée, aboutissant ainsi à la molécule ciblée.

Exercice 16-23

Essayez par vous-même

Appliquer la stratégie dont il a été question ci-avant (voir synthèse de la 2-nitrobenzènamine p. 753) en vue de synthétiser le 4-acétyl-2-chlorophénol à partir du phénol.

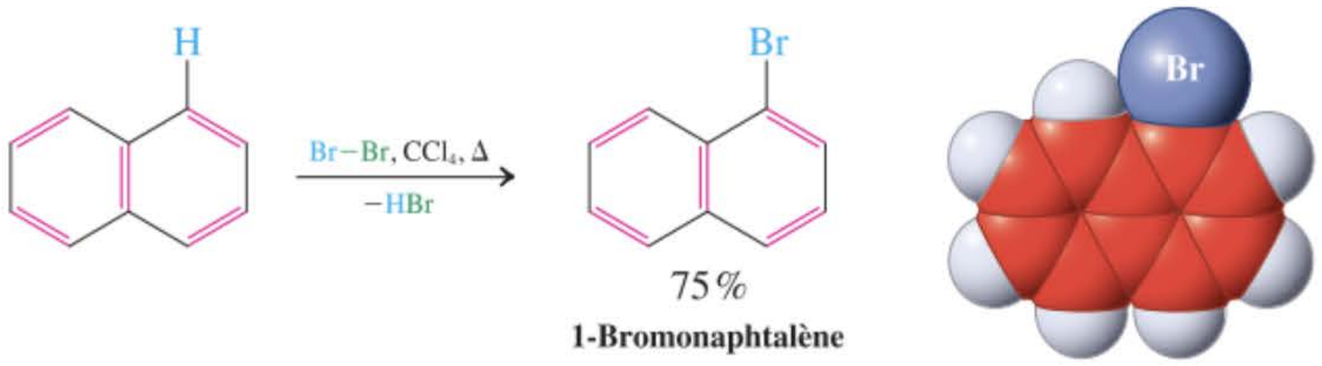
En résumé, en choisissant soigneusement la séquence d'introduction des nouveaux substituants, il est possible de concevoir des synthèses précises de composés benzéniques polysubstitués prédéterminés. De telles stratégies soit modifient le pouvoir orienteur de substituants, soit modèrent leur pouvoir activant, soit encore bloquent de manière réversible certaines positions du cycle.

16-6 Réactivité des hydrocarbures benzénoïdes polycycliques

Ce paragraphe-ci a pour objectif d'illustrer l'emploi de formes de résonance en vue de prévoir la régiosélectivité ainsi que la réactivité des molécules aromatiques polycycliques (paragraphe 15.5), en prenant le naphtalène pour exemple. Quelques implications biologiques de la réactivité de ces substances seront examinées dans le paragraphe 16.7.

Le naphtalène est une molécule activée vis-à-vis de la substitution électrophile

Le caractère aromatique du naphtalène se manifeste dans sa réactivité : cette molécule subit des substitutions électrophiles plutôt que des réactions d'addition. Ainsi, par exemple, lorsque le naphtalène est traité par du brome, même en l'absence de catalyseur, on assiste à la formation aisée de 1-bromonaphtalène. Les conditions douces que cette réaction tolère révèlent que le naphtalène est activé vis-à-vis de la substitution électrophile sur aromatique.



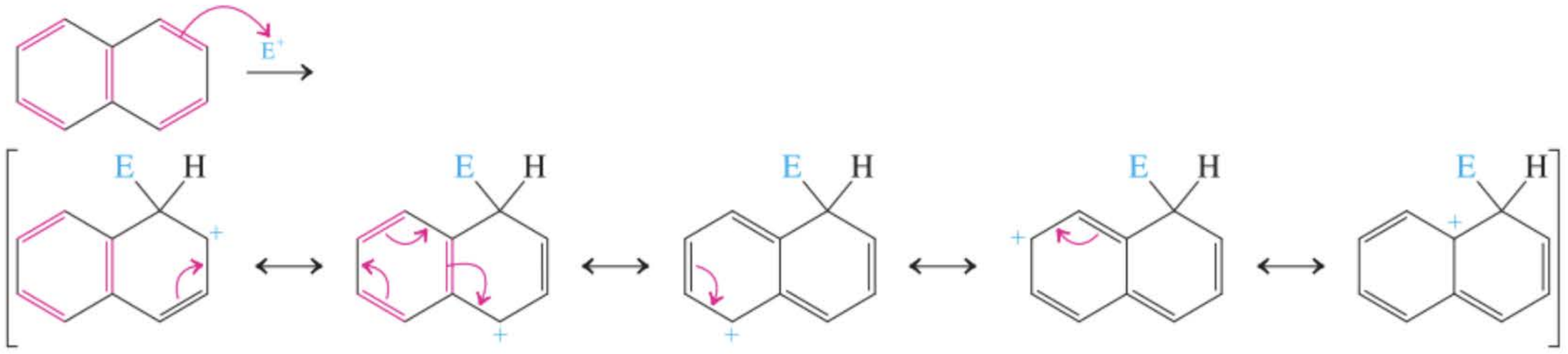


Les autres réactions de substitution électrophile se réalisent tout aussi aisément et sont, à nouveau, hautement sélectives, à savoir qu'elles se déroulent principalement en C1. Par exemple,



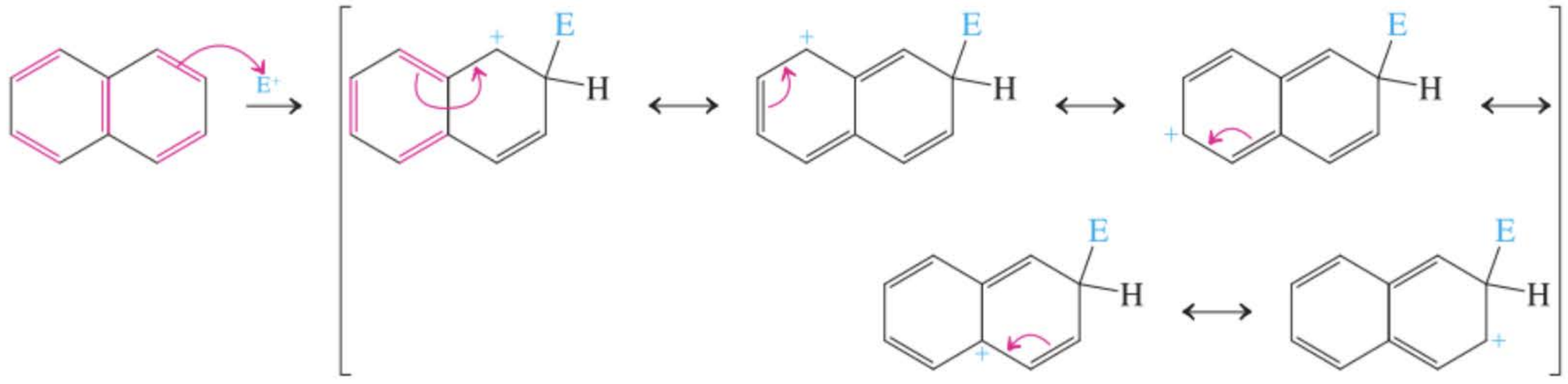
La facilité de l'attaque électrophile est due à la nature très délocalisée du cation intermédiaire qui en résulte. Celui-ci peut être minutieusement décrit par un hybride constitué de cinq structures de résonance.

Réactivité électrophile du naphtalène : attaque en C1



D'autre part, l'attaque d'un électrophile en C2 donne également lieu à la formation d'un cation qui peut être décrit par cinq formes de résonance.

Attaque électrophile du naphtalène : attaque en C2



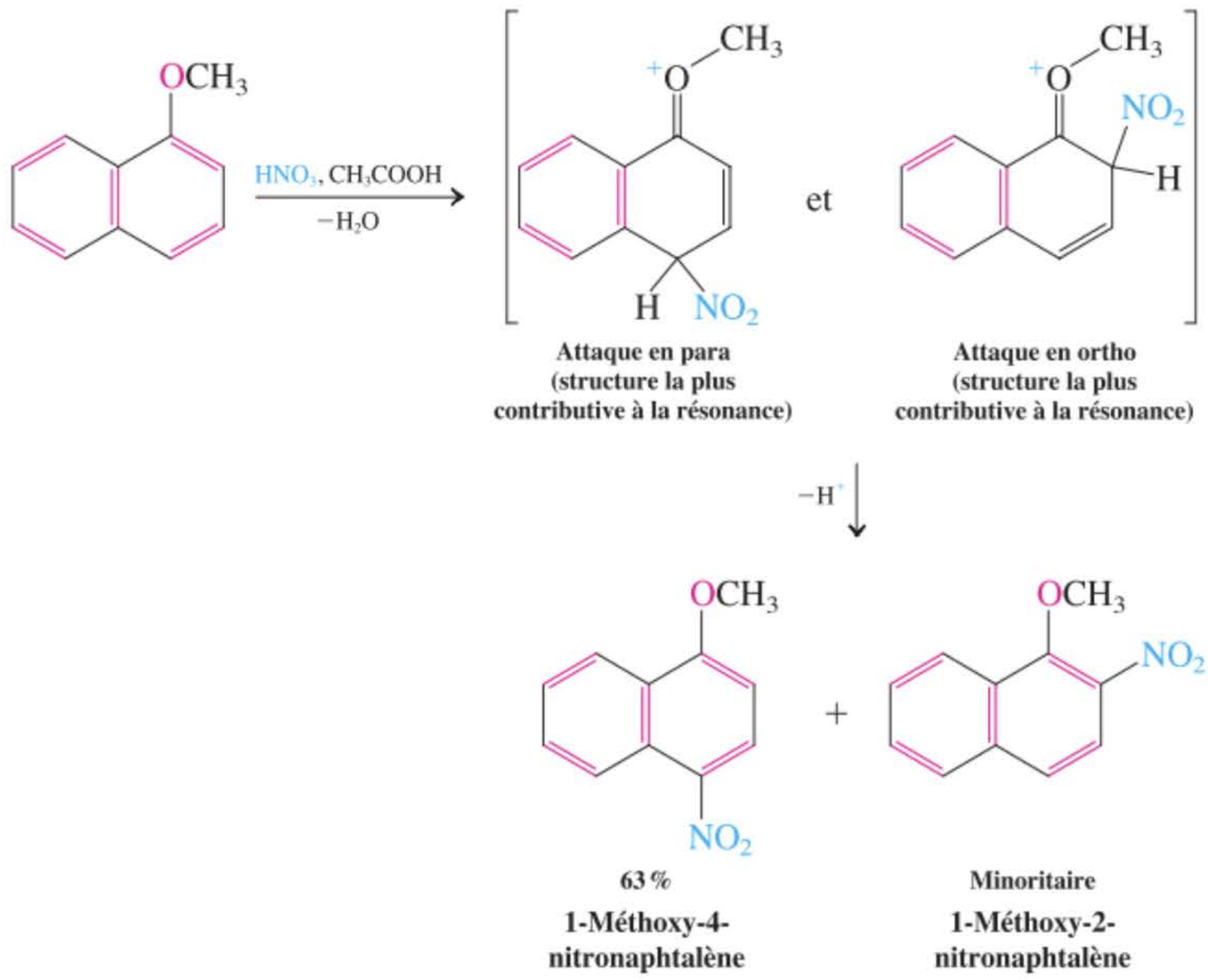
Pourquoi, dès lors, les électrophiles préfèrent-ils attaquer le naphtalène en C1 plutôt qu'en C2 ? Un examen attentif des structures de résonance des deux cations révèle une différence importante :

l'attaque en C1 permet à *deux,* parmi les structures de résonance de l'intermédiaire, de conserver un noyau benzénique intact, avec tout le bénéfice que confère la délocalisation dans un cycle aromatique. Par contre, l'attaque en C2 ne permet de formuler qu'*une* structure avec un noyau benzénique intact ; le carbocation qui en résulte est donc moins stable et l'état de transition qui y mène est moins favorable du point de vue énergétique. Étant donné que, dans la substitution électrophile sur aromatique, c'est la première étape qui est déterminante de vitesse, il se fait donc que l'attaque en C1 est plus rapide qu'en C2.

L'attaque électrophile des naphtalènes substitués est régiosélective

Les règles relatives à l'orientation de l'attaque électrophile des benzènes monosubstitués s'extrapolent facilement au cas du noyau naphtalénique. *Le cycle substitué est celui qui est le plus affecté par le substituant déjà présent :* un groupe activant oriente habituellement l'électrophile entrant vers le même cycle tandis qu'un groupe désactivant l'en écarte. Ainsi, par exemple, le 1-méthoxynaphtalène subit la nitration électrophile en C2 et C4.

Nitration du 1-méthoxynaphtalène



Attaque en para (structure la plus contributive à la résonance)

Attaque en ortho (structure la plus contributive à la résonance)

La présence de groupes désactivants sur un cycle oblige habituellement les substitutions électrophiles à se réaliser sur l'autre cycle et de préférence aux positions C5 et C8.



Exercice 16-24

Mise en pratique des concepts : prédiction de l'attaque électrophile sur des naphtalènes substitués

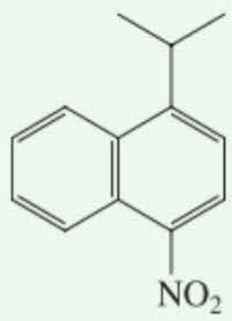
Prédire la position majoritaire de la nitration électrophile sur l'aromatique qu'est le 1-(1-méthyléthyl)naphtalène.

Stratégie

On applique les règles d'orientation qui ont été décrites dans ce paragraphe : c'est le cycle le plus activé (ou le moins désactivé) qui est sensible à l'attaque.

Solution

• Le cycle substitué porte un groupe alkyle, lequel est activant et orienteur en ortho, para. Le groupe 1-méthyléthyle est quelque peu encombrant, dès lors l'attaque en ortho est défavorisée. De ce fait, la nitration se fera de préférence en C4, ce qui donne :



Exercice 16-25

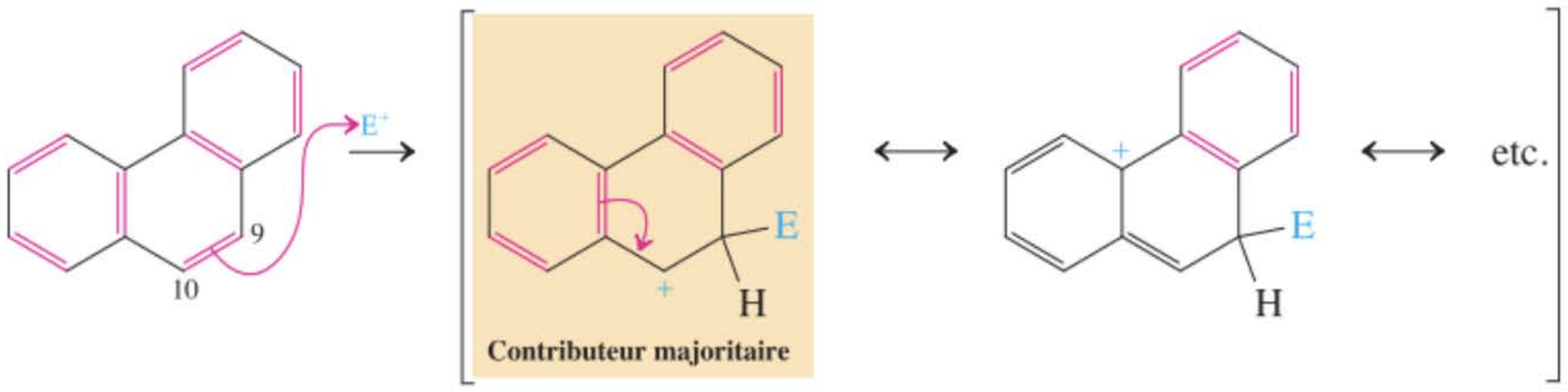
Essayez par vous-même

Prédire la position de la nitration électrophile sur (**a**) le 2-nitronaphtalène ; (**b**) le 5-méthoxy-1-nitronaphtalène ; (**c**) le 1,6-bis (1,1-diméthyléthyl)naphtalène. (**Attention :** dans le problème (c), les deux cycles sont activés. **Indication** : prendre en considération les effets stériques.)

Les structures de résonance permettent de prévoir la régiosélectivité dans le cas d'hydrocarbures aromatiques polycycliques de plus grand gabarit

Les mêmes principes de résonance, des considérations stériques ainsi que le pouvoir orienteur des substituants s'appliquent aussi aux systèmes polycycliques supérieurs, lesquels dérivent du naphtalène par accolement de nouveaux cycles benzéniques, comme par exemple l'anthracène et le phénanthrène (paragraphe 15.5). Ainsi, le site préféré de l'attaque électrophile sur le phénanthrène est le C9 (ou C10), parce que la structure de résonance la plus contributive du cation qui en résulte conserve deux noyaux benzéniques intacts et délocalisés, tandis que toutes les autres structures font apparaître une interruption de l'aromaticité d'un ou des deux noyaux précités.

Attaque électrophile du phénanthrène



Des considérations similaires se rapportant à l'anthracène et aux autres hydrocarbures aromatiques polycycliques supérieurs permettent également d'évaluer la facilité relative de l'attaque électrophile en les diverses positions.

Exercice 16-26

Formuler une structure de résonance du cation qui provient de l'attaque électrophile du phénanthrène en C9 dans laquelle l'aromaticité de *chacun des* noyaux benzéniques est interrompue.

Exercice 16-27

La protonation électrophile de l'anthracène donne lieu aux vitesses relatives suivantes : k (C9) : k (C1) : k (C2) < 11.000 : 7 : 1. Expliquer. (Pour le numérotage du squelette de l'anthracène, voir paragraphe 15.5.)

En résumé, le naphtalène est activé en ce qui concerne la substitution électrophile sur aromatique ; l'attaque la plus favorisée a lieu au niveau du C1. L'attaque électrophile d'un naphtalène substitué est dirigée vers le cycle activé et à l'écart du cycle désactivé, selon une régiosélectivité en accord avec les règles générales qui ont été élaborées dans le cas de la substitution électrophile sur les dérivés du benzène. Des considérations similaires sont applicables aux hydrocarbures aromatiques polycycliques de plus grand gabarit.

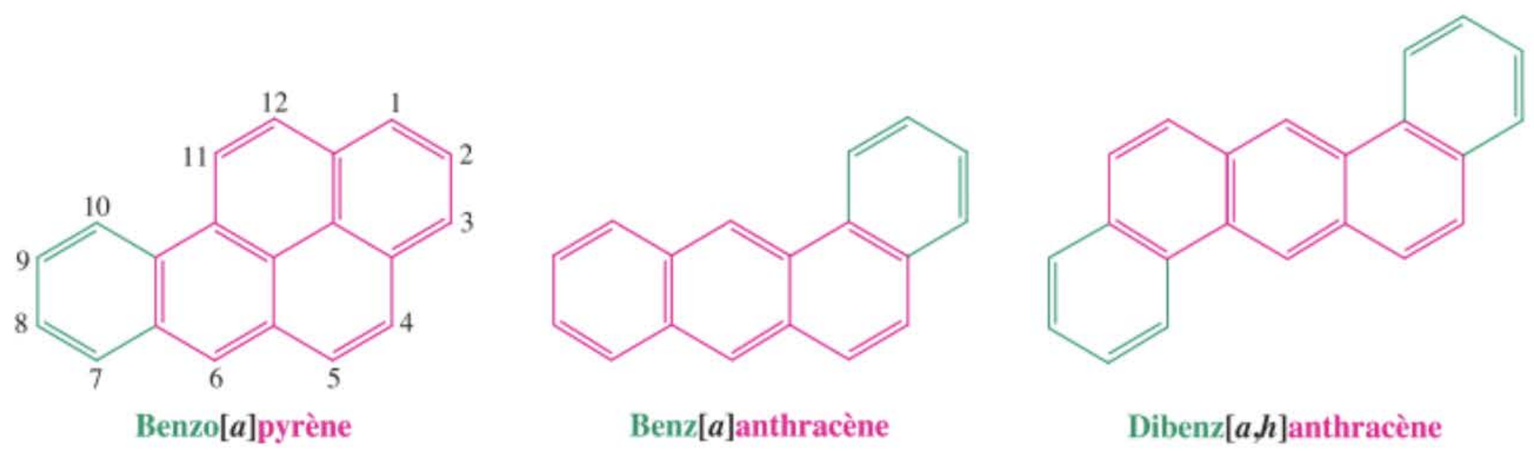


Les feux de forêt créent une bonne part des polluants environnementaux, dont le benzo[*a*]pyrène.

16-7 Hydrocarbures aromatiques polycycliques : substances cancérigènes

De nombreux hydrocarbures benzénoïdes polycycliques sont cancérigènes. La première observation d'un cancer humain provoqué par de telles substances fut faite en 1775 par Sir Percival Pott, un chirurgien de l'hôpital Saint-Barthélémy à Londres, qui constata que les ramoneurs étaient enclins à contracter un cancer du scrotum. Depuis lors, d'immenses efforts de recherche ont été portés sur l'identification des hydrocarbures benzénoïdes polycycliques responsables de ces effets pathologiques et sur la corrélation de leur structure avec leur activité. Une molécule qui a été tout particulièrement bien étudiée est le benzo[*a*]pyrène, qui est un polluant très largement répandu dans notre environnement. Cette substance apparaît très souvent lors de la combustion de matières organiques telles que l'essence et le gazole pour automobile (mais aussi les combustibles pour le chauffage domestique et pour la production de l'énergie industrielle), lors de l'incinération des ordures, dans les feux de forêts, lors de la combustion des cigarettes et cigares et même au cours du rôtissage des viandes. Le rejet annuel dans l'atmosphère, rien qu'aux États-Unis, a été estimé à 3.000 tonnes.

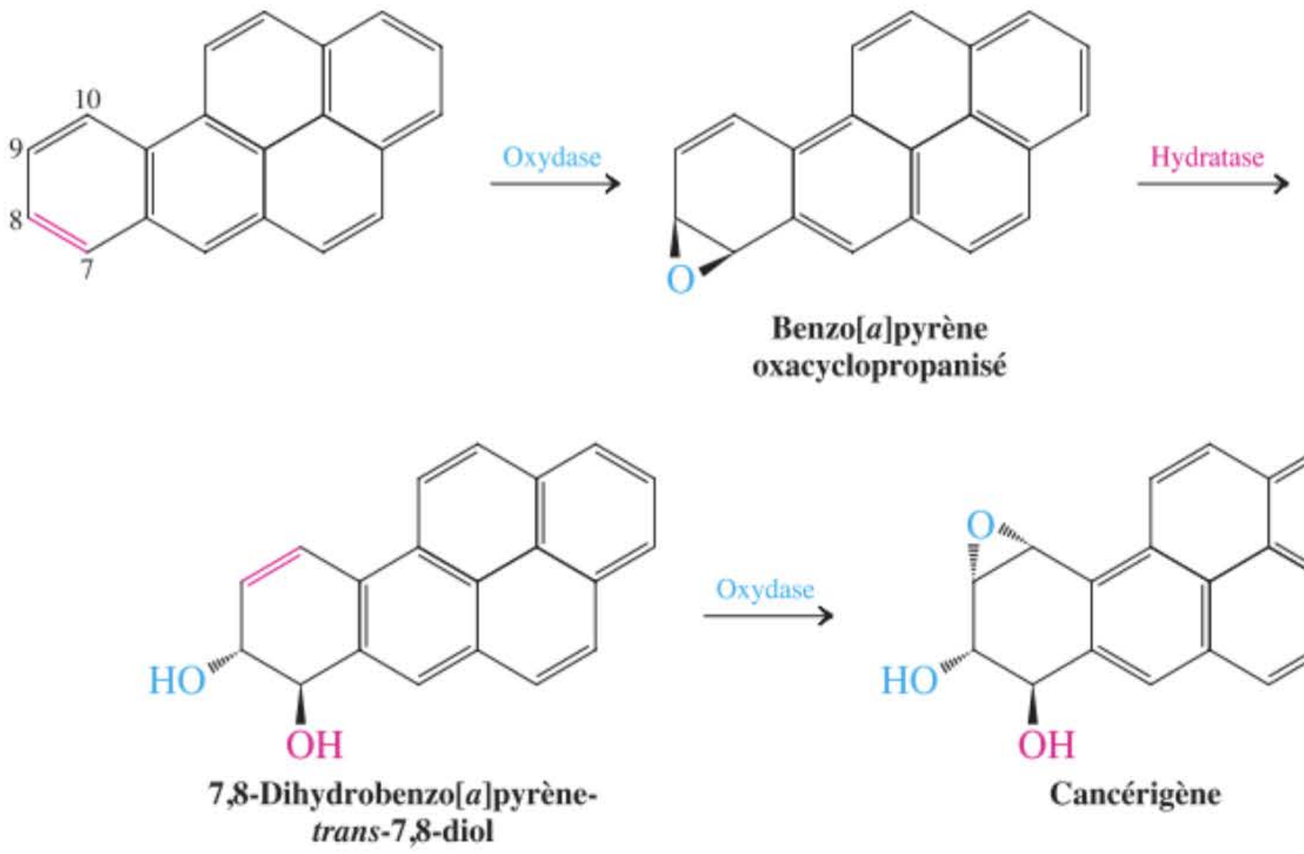
Hydrocarbures benzénoïdes cancérigènes



Benzo[*a*]pyrène — **Benz[*a*]anthracène** — **Dibenz[*a*,*h*]anthracène**

Quel est le mécanisme de l'action cancérigène du benzo[*a*]pyrène ? On pense qu'une enzyme hépatique (une *oxydase*) oxyde l'hydrocarbure en y greffant un oxacyclopropane en C7 et C8. Une autre enzyme *(époxyde hydratase)* catalyse l'hydratation de ce produit en diol trans. Une nouvelle oxydation aboutit ensuite à la substance cancérigène définitive, comprenant une autre entité oxacyclopropane en C9 et C10.

Conversion enzymatique du benzo[*a*]pyrène en substance cancérigène

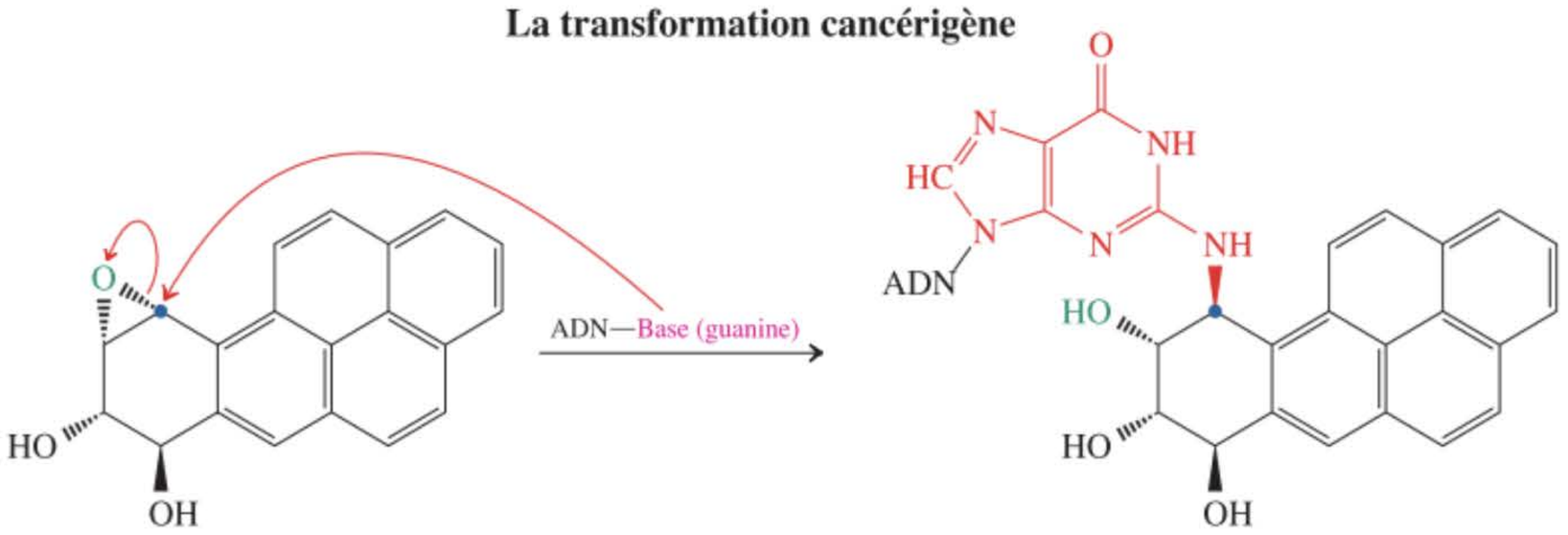


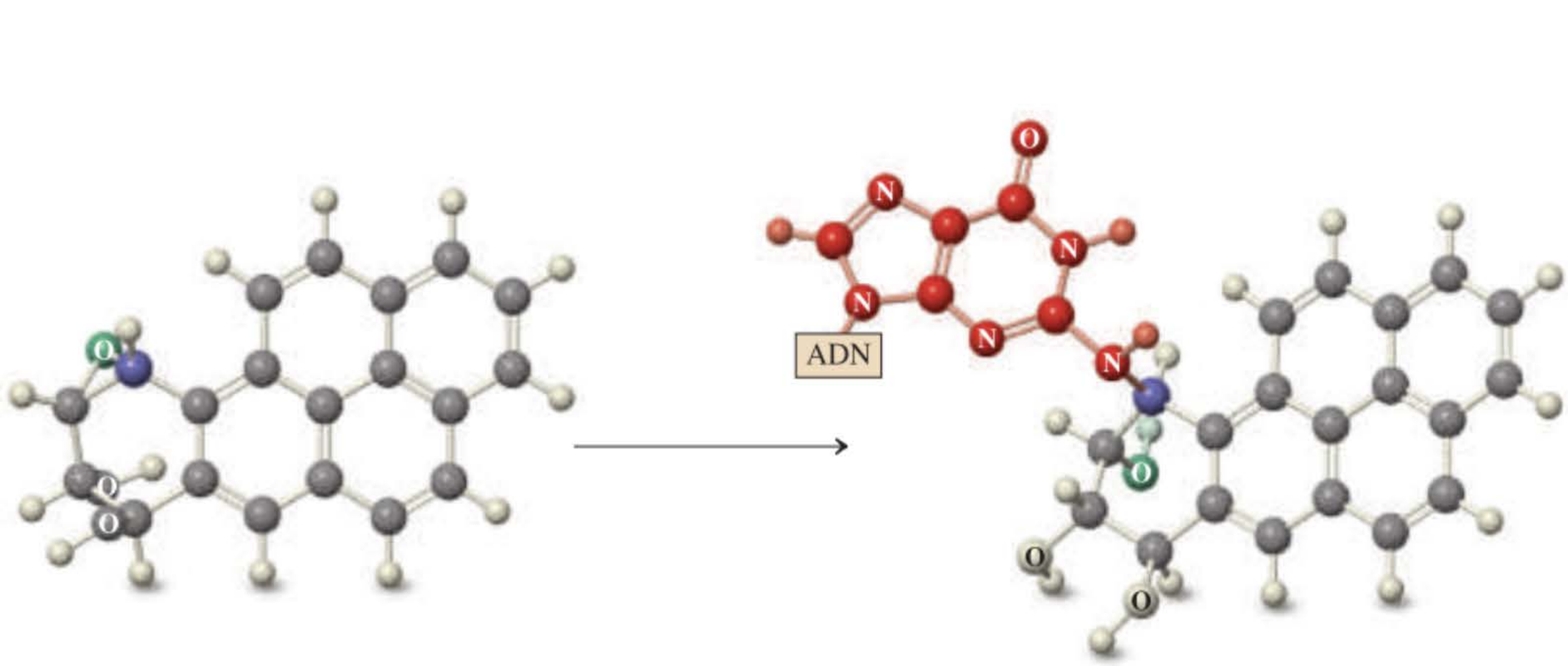


Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont également présents dans l'espace lointain. Cette photo montre la galaxie spiralée NGC7793, qui se trouve à 12,7 millions d'années-lumière de nous, comme on l'observe avec le télescope spatial Spitzer à l'infrarouge. Les couleurs bleues correspondent à l'émission $\tilde{\nu} = 2800\ \text{cm}^{-1}$ des étoiles. Les couleurs vertes et rouges représentent les émissions $\tilde{\nu} = 1700$ et $1250\ \text{cm}^{-1}$ des hydrocarbures aromatiques polycycliques et probablement de poussières.

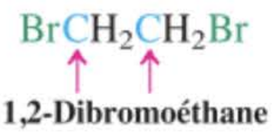
Qu'est-ce qui rend le composé cancérigène ? On pense que l'azote aminé de la guanine, une des bases de l'ADN (cf. chapitre 26), attaque, en tant que nucléophile, le cycle à trois pièces, c'est-à-dire l'oxacyclopropane. Cette réaction altère de manière notoire la structure de l'une des paires de bases de la double hélice d'ADN, en l'occurrence la guanine, ce qui aboutit à un accroc lors de la réplication dudit ADN.

La transformation cancérigène

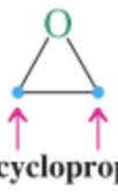




Agents alkylants cancérigènes avec leurs sites réactionnels



1,2-Dibromoéthane



Oxacyclopropane



Chloro(méthoxy)méthane (Oxyde de chlorométhyle et de méthyle)

Ce changement peut provoquer une altération (mutation) du code génétique, qui engendre alors une lignée de cellules qui prolifèrent rapidement et aveuglément, bref des cellules cancéreuses. Les mutations ne sont cependant pas toutes cancérigènes ; en fait, la plupart d'entre elles aboutissent seulement à la destruction de la cellule affectée. L'exposition à des substances cancérigènes augmente uniquement la probabilité d'une transformation cancérigène.

Il est à noter que le cancérigène agit sur l'ADN en tant qu'agent alkylant. Ceci suggère que d'autres agents alkylants pourraient également être cancérigènes, et il se trouve que c'est effectivement le cas. L'Administration de la sécurité professionnelle et de la santé (OSHA*) a publié une liste des substances cancérigènes réelles ou supposées dans laquelle figurent des agents alkylants simples tels que le 1,2-dibromoéthane et l'oxacyclopropane (revoir le problème 50 du chapitre 1).

La mise en évidence de l'action cancérigène d'un certain nombre de composés organiques a imposé leur remplacement dans les voies de synthèse où ils étaient impliqués. Les naphtalènes 1- et 2-aminés (naphtylamines) furent jadis largement employés lors de la synthèse des colorants, parce que la plupart de leurs dérivés présentent des couleurs éclatantes (voir colorants azoïques, paragraphe 22.11). Depuis pas mal d'années, on sait que ces substances sont cancérigènes, de sorte qu'il a fallu développer de nouvelles voies de synthèse qui évitaient de faire appel à ces molécules en guise d'intermédiaires et concevoir la création de nouveaux colorants présentant des structures tout à fait différentes. Un exemple plus récent est le cas du chloro(méthoxy)méthane ($ClCH_2OCH_3$, oxyde de chlorométhyle et de méthyle), qui était autrefois un réactif couramment employé pour protéger les alcools via la formation d'un éther. La découverte, dans les années 1970, des effets cancérigènes de cet agent alkylant a abouti à la mise au point de divers réactifs moins dangereux.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Les effets orienteurs des substituants qui sont présents sur un cycle benzénique constituent un autre exemple de régiosélectivité en chimie organique. Nous avons déjà rencontré de tels cas de sélectivité précédemment lors de l'ouverture nucléophile de cycles, qu'il s'agisse d'oxacyclopropanes (paragraphe 9.9) ou d'ions halogénium (paragraphe 12.6). Le contrôle se faisait là plutôt par des facteurs stériques ou électroniques (respectivement, dans des conditions basiques ou acides). Nous avons également observé une régiosélectivité dans le piégeage nucléophile des cations délocalisés (par exemple chez les cations allyliques, paragraphe 14.6), où la réversibilité occasionnait un phénomène de régiocontrôle de type cinétique ou thermodynamique. Dans les substitutions électrophiles sur aromatiques, l'issue régiochimique est (habituellement) d'origine cinétique et est essentiellement régie par des effets électroniques. Lorsque plusieurs sites électroniquement favorisés sont susceptibles d'être attaqués, ce sont bien souvent les facteurs stériques qui imposent leur loi. Pour pouvoir prédire le produit majoritaire qui émergera d'une substitution électrophile sur un aromatique donné, il faut écrire toutes les formules des intermédiaires cationiques et estimer l'importance relative de tous les effets stabilisateurs et déstabilisateurs dans les diverses formes contributives.

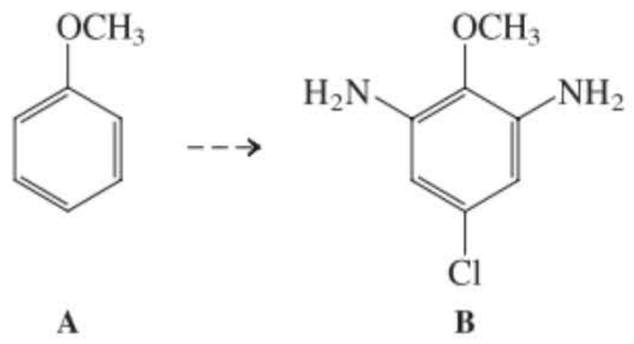
Nous terminons ici notre étude des liaisons multiples existant entre des atomes de carbone, comprenant en cela les alcènes et les alcynes, les diènes conjugués, ainsi que le benzène et autres composés aromatiques. Par la suite, nous allons aborder les liaisons doubles entre des atomes de carbone et d'oxygène, que l'on retrouve dans la très importante classe de composés qui contiennent une fonction carbonyle. Nous verrons que certains des effets électroniques propres aux doubles liaisons carbone-carbone sont également présents dans les doubles liaisons carbone-oxygène, encore que d'autres propriétés soient spécifiques du groupe carbonyle qui est polaire. De ce fait, la chimie du carbonyle est un secteur fécond et important de la chimie organique. La compréhension des réactions faisant intervenir le groupe carbonyle est essentielle pour maîtriser diverses réactions biochimiques, qu'il s'agisse du mécanisme d'action de certains médicaments ou d'aspects particuliers de génétique moléculaire. Dans le chapitre 17, nous aborderons l'étude de la fonction carbonyle, telle qu'on la rencontre dans les aldéhydes et les cétones.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

16.28. Certaines benzènamines (anilines) fonctionnalisées, substituées de manière précise, sont des intermédiaires de synthèse très importants dans l'industrie des médicaments mais aussi des colorants. Proposer une synthèse sélective du 5-chloro-2-méthoxybenzène-1,3-diamine, B, à partir du méthoxybenzène, A.

---

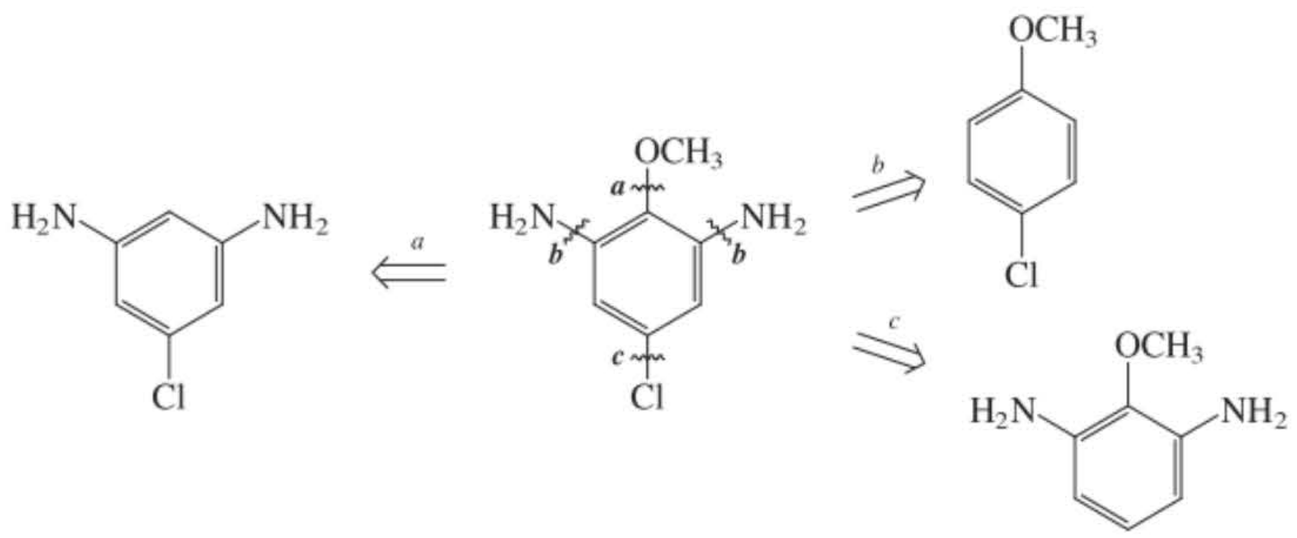
* Acronyme de *Occupational Safety and Health Administration.*



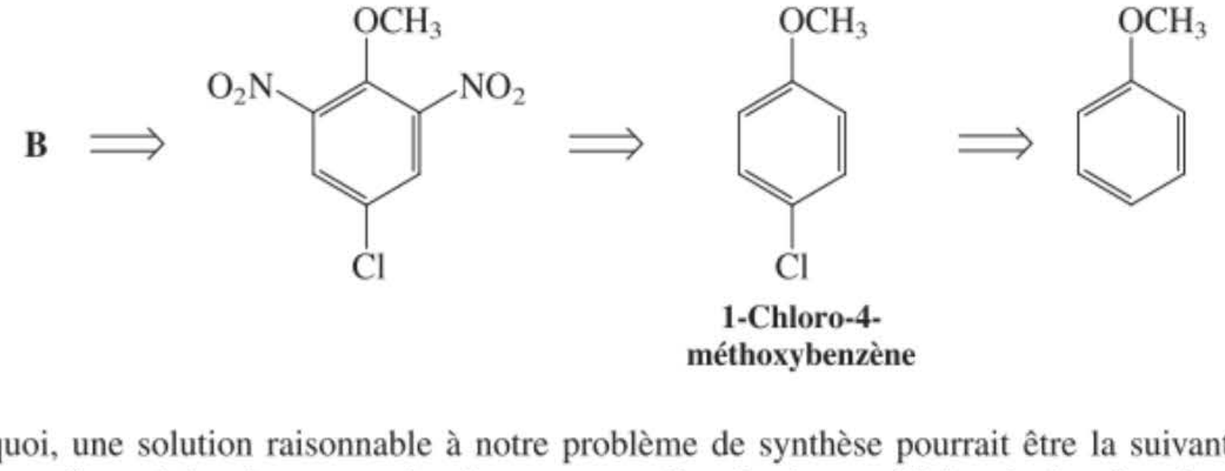
A **B**

SOLUTION

Par analyse rétrosynthétique (paragraphe 8.9), il nous faut répondre à la question : quelles sont les déconnexions réalisables au niveau des liaisons qui pourraient mener directement à un précurseur plus simple de B, *a*, *b* ou *c* ? La réponse est : aucune. L'étape rétrosynthétique *a* propose une transformation qu'il est impossible de réaliser avec le répertoire de réactions dont nous disposons et, de toutes façons, qu'il est très malaisé de mener à bien même avec des réactifs très particuliers (il faudrait une source de « CH_3O^+ »). Ce problème mis à part, l'étape *a* semble peu judicieuse parce qu'elle clive une liaison qui existe déjà dans le réactif de départ. L'étape *c* est l'inverse d'une chloration électrophile (paragraphe 15.9), laquelle peut se faire en principe mais pas en pratique parce qu'elle n'offre aucune sélectivité pour la position désirée (C5). De fait, si le CH_3O oriente bel et bien en para, c'est-à-dire vers C5 comme on le souhaite, les groupes amino activent encore plus les autres positions ortho, para (c'est-à-dire C4 et C6, cf. paragraphe 16.3), ce qui nous oblige à écarter l'étape *c* en tant qu'option valable, du moins comme telle.



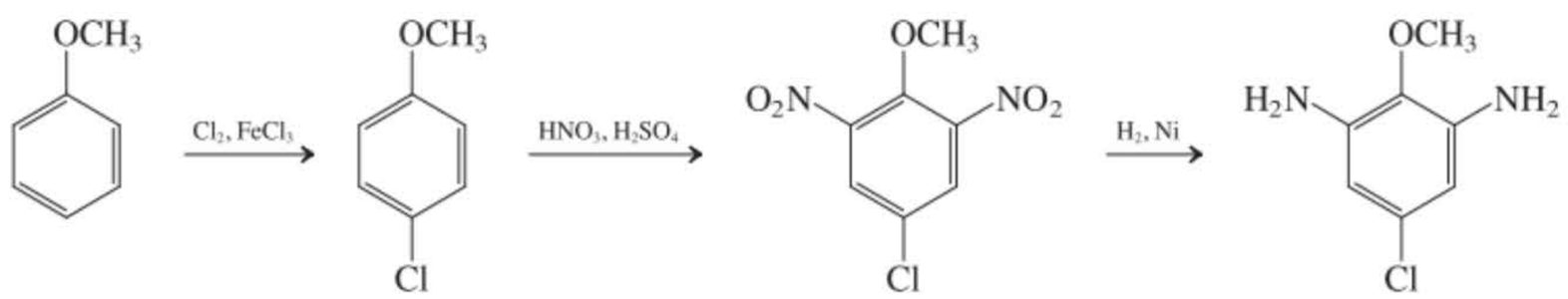
Qu'en est-il de la déconnexion *b* ? S'il est bien vrai qu'il est impossible de réaliser une amination électrophile directe d'un arène (au même titre que d'effectuer une alkoxylation ou une hydroxylation), nous savons qu'on peut y parvenir par voie indirecte, c'est-à-dire grâce à une séquence nitration-réduction (paragraphe 16.5). Ainsi donc, le problème revient à nitrer le 1-chloro-4-méthoxybenzène. Ceci se fera-t-il avec la régiosélectivité voulue ? La règle 2 du paragraphe 16.4 permet de répondre que oui. De cette analyse, il ressort que le 1-chloro-4-méthoxybenzène est la molécule-clé qu'il est possible d'obtenir, en même temps que son isomère ortho, par chloration du méthoxybenzène.



1-Chloro-4-méthoxybenzène

C'est pourquoi, une solution raisonnable à notre problème de synthèse pourrait être la suivante, présentée ci-après de manière schématique, avec la séquence complète des intermédiaires à obtenir grâce aux réactifs présentés.

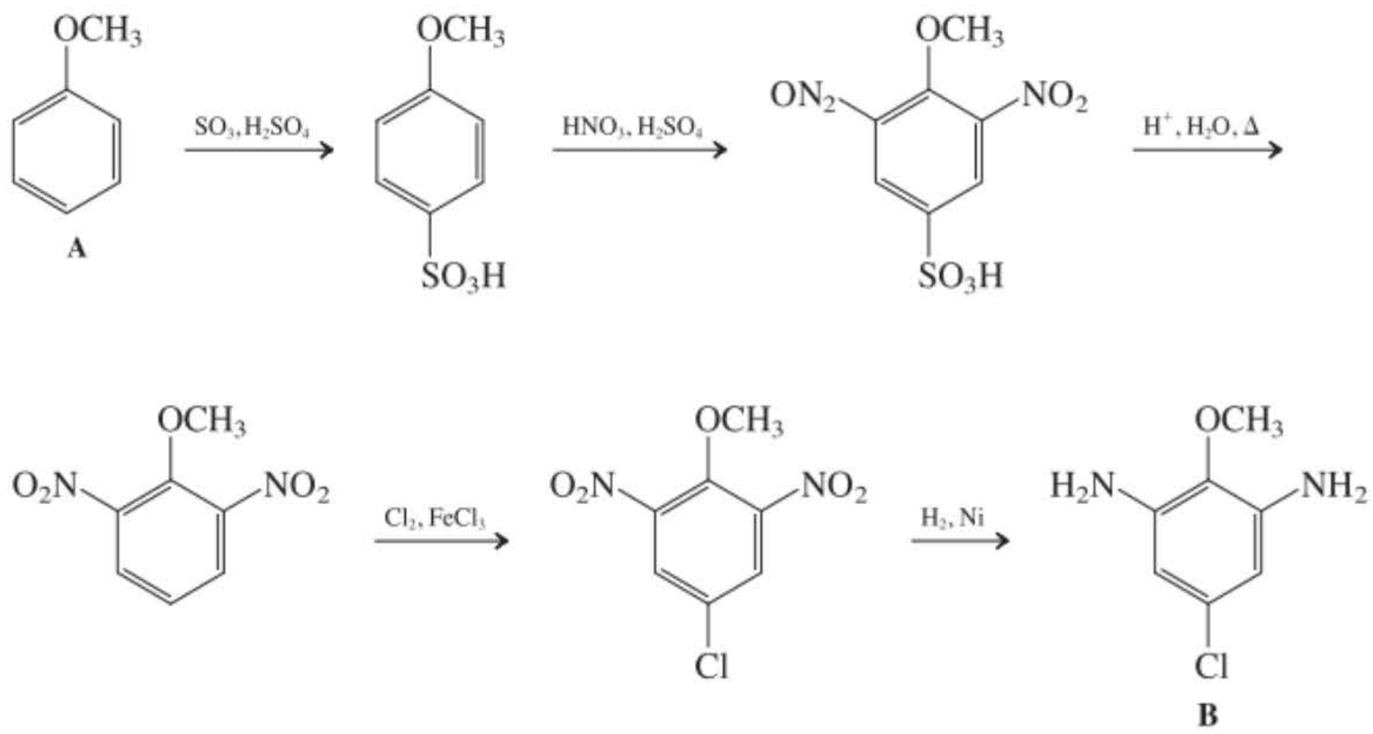
Premier schéma de synthèse proposé



A (+ isomère ortho) **B**

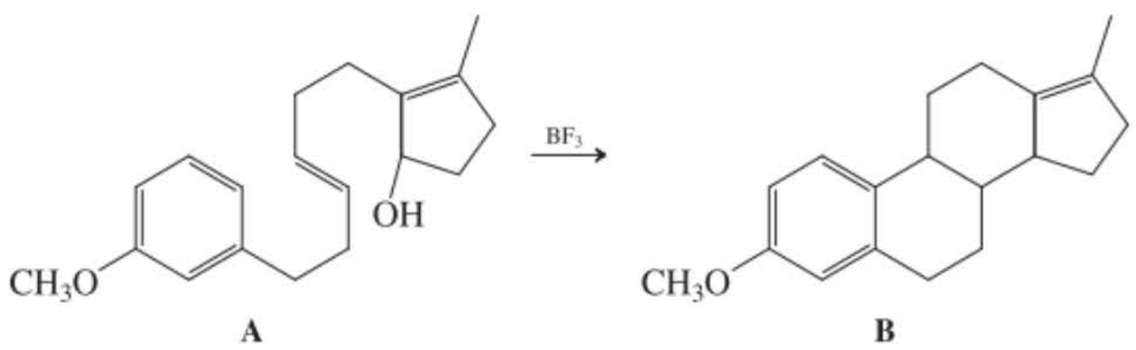
En tant que puriste, vous pourriez être peu satisfait par le manque de contrôle régiochimique de la première étape. Non seulement, cette étape ampute le rendement mais en outre elle exige une séparation laborieuse des isomères. Il serait dès lors utile d'envisager une stratégie de blocage basée sur une sulfonation (paragraphe 16.5). Le SO_3 est plus volumineux que le chlore et fournira, lors de l'attaque électrophile du méthoxybenzène, exclusivement le produit de substitution en para. La position para étant bloquée, il est possible de réaliser une dinitration sélective en ortho par rapport au méthoxy. Après déblocage, le chlore peut être introduit comme on le montre ci-dessous.

Deuxième schéma de synthèse proposé



Cette séquence-ci implique deux étapes supplémentaires. En pratique, pour faire un choix entre les deux voies de synthèse, on examinera divers paramètres, tels les rendements, la facilité des opérations à exécuter (y compris les parachèvements), le coût des déchets à éliminer, ainsi que le prix et la disponibilité des matières premières.

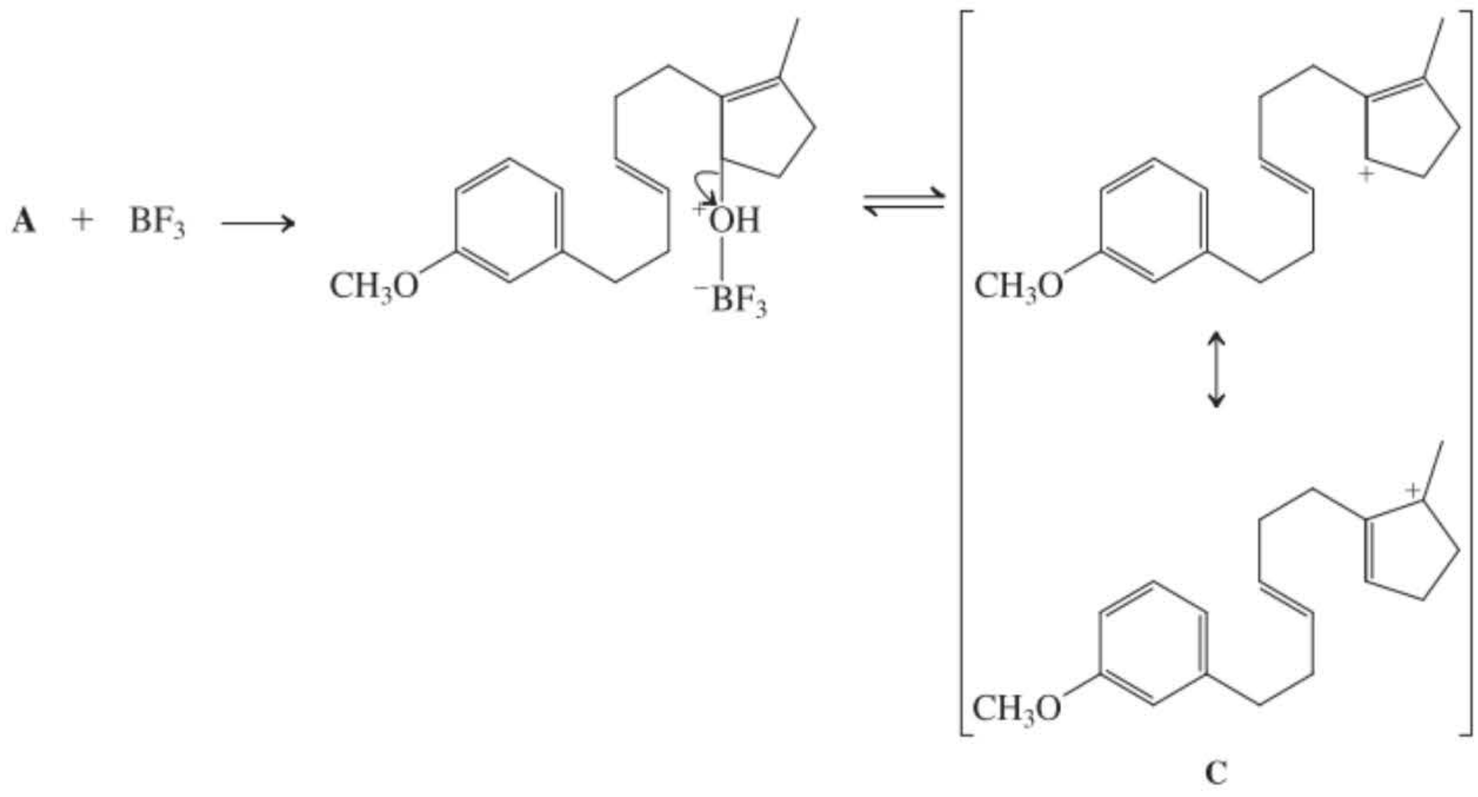
16.29. Des réactions en cascade sous catalyse acide sont souvent mises à profit par la nature mais aussi par les chimistes pour synthétiser des molécules polycycliques complexes, comprenant entre autres les stéroïdes (paragraphe 4.7). Proposer un mécanisme justifiant la polycyclisation suivante.



SOLUTION

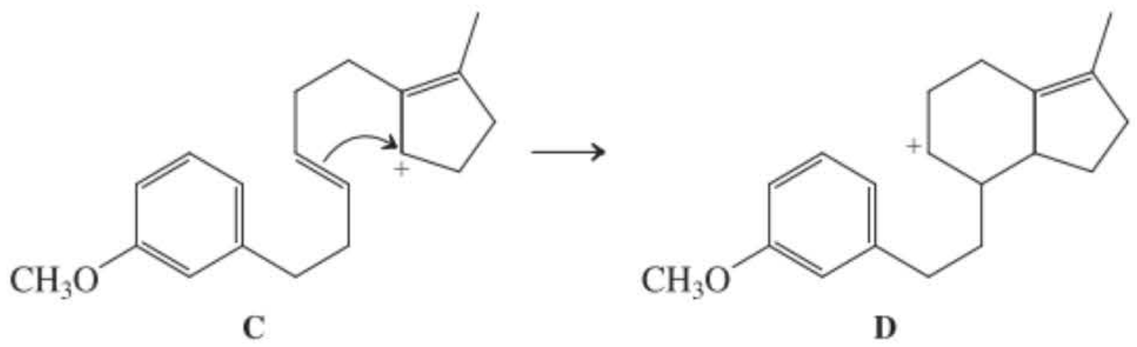
Ceci est un problème de mécanisme et non de synthèse, de sorte qu'on ne peut faire intervenir que ce qui est présenté ci-dessus. Examinons les caractéristiques générales de cette transformation. Un substrat qui ne contient au départ que deux cycles se transforme en un produit tétracyclique en formant deux nouvelles liaisons C–C et, quelque part durant cette séquence d'évènements, une fonction hydroxyle a été perdue. Le réactif BF_3 est un acide de Lewis (paragraphe 2.2), «avide» d'une paire électronique, et l'oxygène hydroxylique est manifestement une source de telles paires. Mais quel est donc la modification réelle de la formule moléculaire au cours de ce processus ? La formule du substrat est $C_{19}H_{26}O_2$ et celle-ci devient $C_{19}H_{24}O$. On constate donc que, globalement, c'est une déshydratation ($-H_2O$) qui s'est produite.

Après cette analyse générale, on peut s'attaquer au détails du mécanisme. À quoi doit-on logiquement s'attendre lorsqu'un alcool secondaire (et allylique) est traité par un acide de Lewis ? *Réponse :* à la formation du carbocation (C) qui est allylique (paragraphes 9.2, 9.3 et 14.3) :



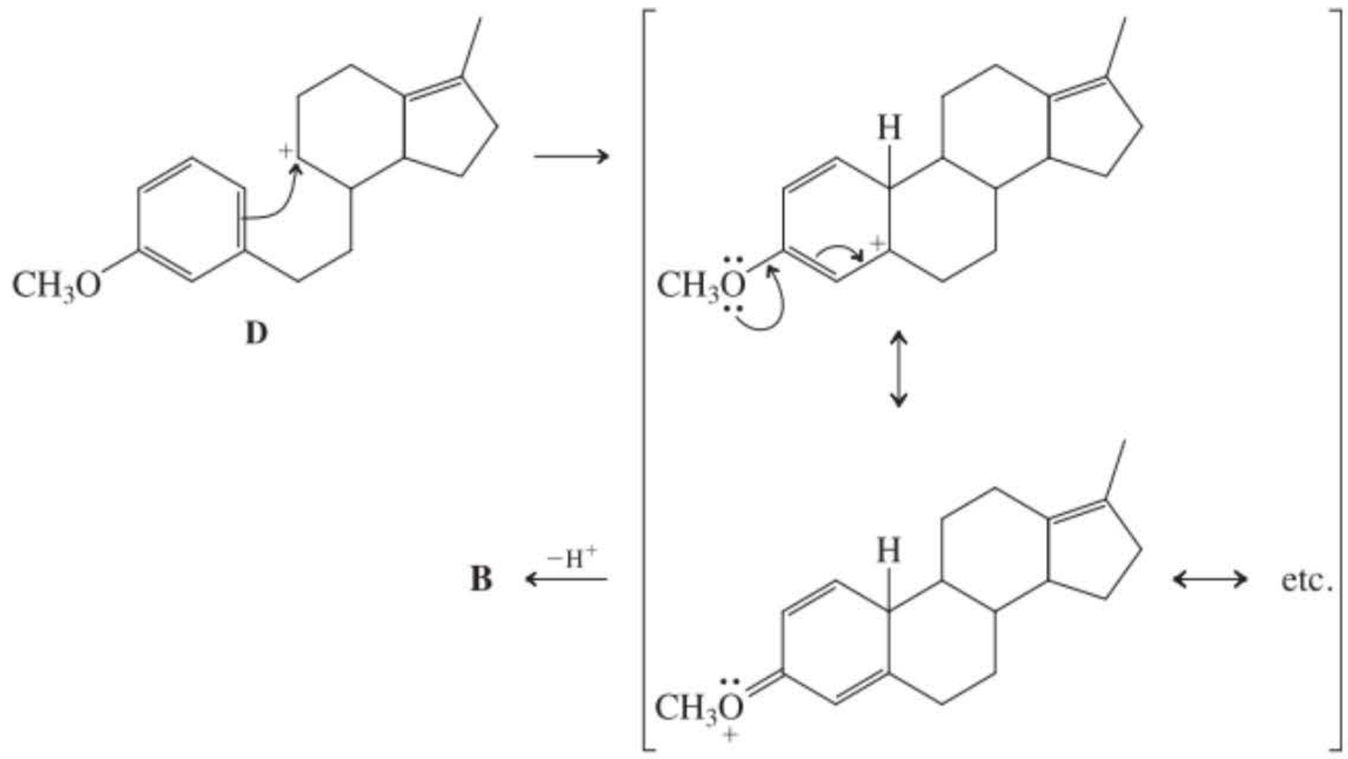
C

Et que ferait un carbocation en présence d'une double liaison qui lui est proche ? *Réponse :* une addition électrophile (paragraphe 12.14) de manière à former un nouveau carbocation (D) :



C **D**

Malgré que cette réponse satisfasse aux exigences structurales pour aboutir au produit final, on doit se poser plusieurs questions au sujet de la sélectivité de la formation de D. Tout d'abord, C contient deux sites électrophiles. Pourquoi seul l'un d'entre eux s'est impliqué dans la cyclisation ? *Réponse :* c'est le carbone le moins encombré qui réagit le plus vite. Deuxièmement, la formation de D crée un cycle à six pièces. Pourquoi ne pas attaquer l'autre extrémité de la double liaison, ce qui aurait fourni un cycle à cinq pièces ? *Réponse :* le cycle à six pièces, tel qu'on l'observe, est moins tendu (paragraphe 4.3). Troisièmement, en passant de C à D, un carbocation allylique (stabilisé par résonance) est converti en un carbocation secondaire « ordinaire ». Quelle est la force motrice de cette réaction ? *Réponse :* la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone. En arrivant à D, on remarque que la dernière étape est une simple alkylation de Friedel-Crafts sur un noyau benzénique activé, et en para par rapport au groupe orienteur qu'est le méthoxyle.

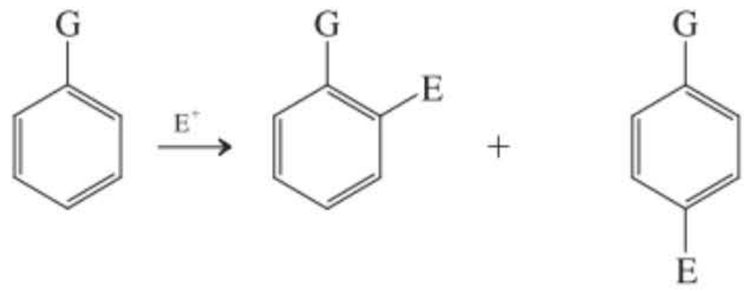


D

Nouvelles réactions

Substitution électrophile sur des benzènes déjà substitués

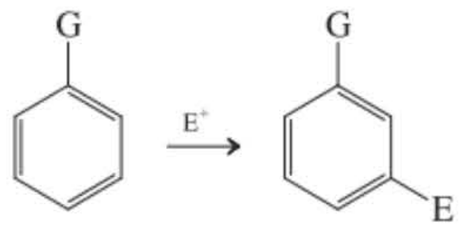
1. Groupes orienteurs en ortho et para (paragraphes 16.1 à 16.3)



Isomère ortho **Isomère para**
(qui, d'habitude, prédomine)

G = NH_2, OH; fortement activants
= NHCOR, OR; modérément activants
= alkyle, aryle; faiblement activants
= halogène; peu désactivants

2. Groupes orienteurs en méta (paragraphes 16.1 à 16.3)

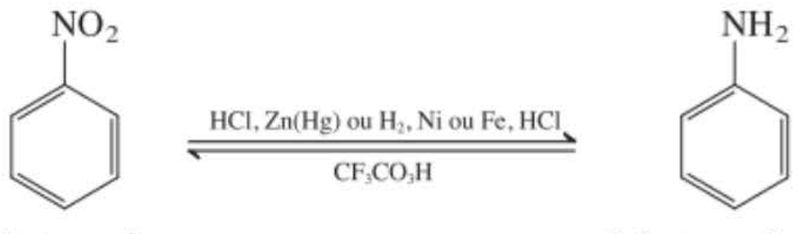


Isomère méta

G = $\overset{+}{N}(CH_3)_3$, NO_2, CF_3, $C{\equiv}N$, SO_3H; très fortement désactivants
= CHO, COR, COOH, COOR, $CONH_2$; fortement désactivants

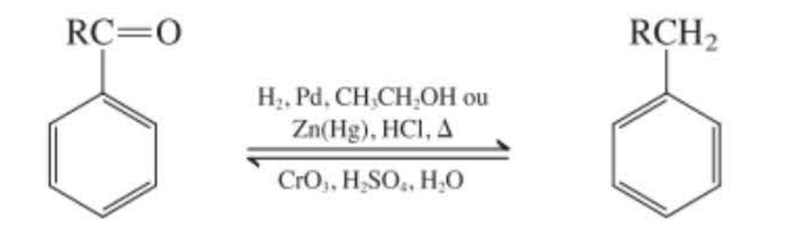
Planification des synthèses : modification et blocage du pouvoir orienteur

3. Interconversion des groupes nitro et amino (paragraphe 16.5)



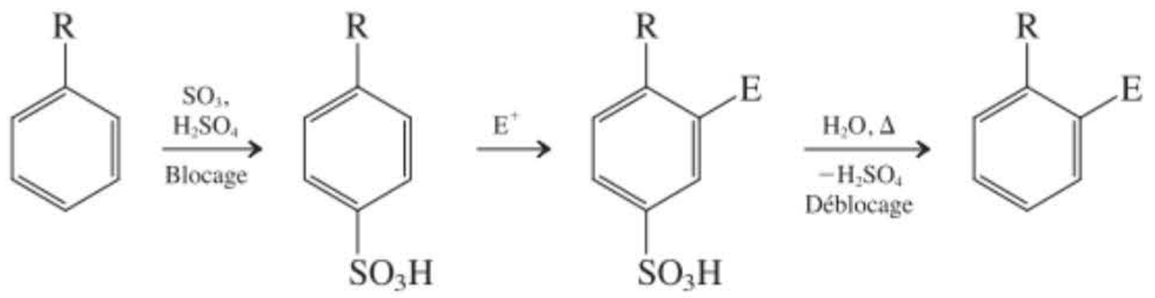
Orienteur méta **Orienteur ortho-para**

4. Interconversion d'un alcanoyle et d'un alkyle (paragraphe 16.5)

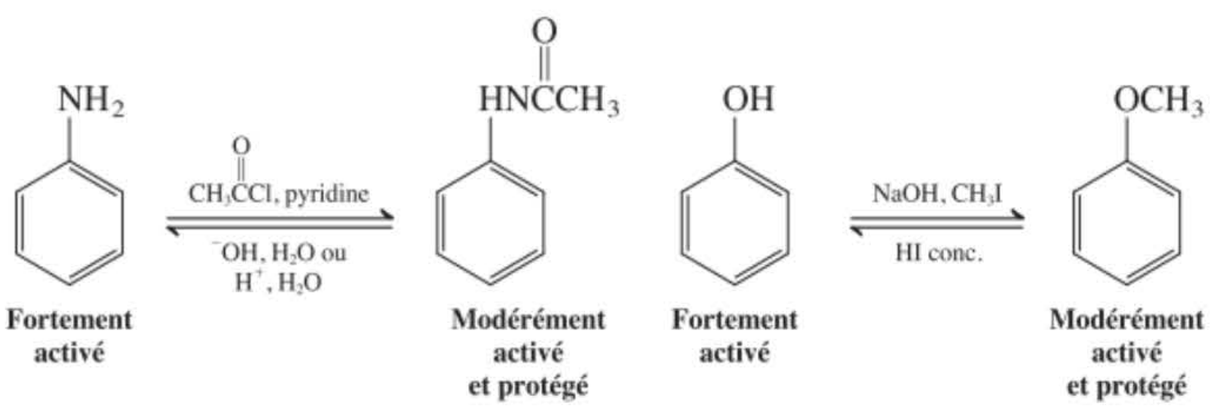


Orienteur méta **Orienteur ortho-para**

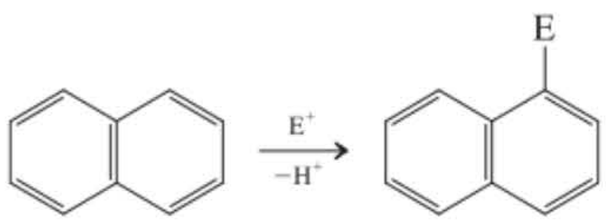
5. Blocage par sulfonation (paragraphe 16.5)



6. Atténuation des activants forts par protection (paragraphe 16.5)



7. Substitution électrophile aromatique du naphtalène (paragraphe 16.6)



Concepts importants

1. Les substituants du noyau benzénique peuvent être classés en deux catégories : ceux qui activent le cycle par **effet électrodonneur** et ceux qui le **désactivent** par **électroattraction**. Le caractère électrodonneur ou életroattracteur repose sur des mécanismes soit d'**induction**, soit de **résonance**. Ces effets peuvent œuvrer simultanément de manière à se renforcer ou à s'opposer. Les substituants amino et alkoxyle sont très activants, tandis que les alkyles et le phényle ne le sont que faiblement ; les groupes nitro, trifluorométhyle, acide sulfonique, oxo, nitrile et cationiques sont extrêmement désactivants. Les halogènes sont peu désactivants.

2. **Les groupes activants** orientent les électrophiles en **ortho** et **para** ; les **désactivants** les orientent en **méta**, quoique beaucoup plus lentement. Les **halogènes** constituent une exception : ils orientent en **ortho** et **para**.

3. Lorsque plusieurs substituants sont présents, l'activateur le plus fort (ou le désactivateur le plus faible) contrôle la régiosélectivité de l'attaque et ce, selon l'ordre décroissant suivant :

$$NR_2,\ OR > X_2,\ R > \text{orienteurs méta}$$

4. La planification des **synthèses** des noyaux benzéniques polysubstitués est basée sur le **mode d'orientation** des substituants, sur la possibilité de **modifier** le sens desdites orientations par transformation chimique de ces substituants et sur l'emploi de groupes **bloquants** et **protecteurs**.

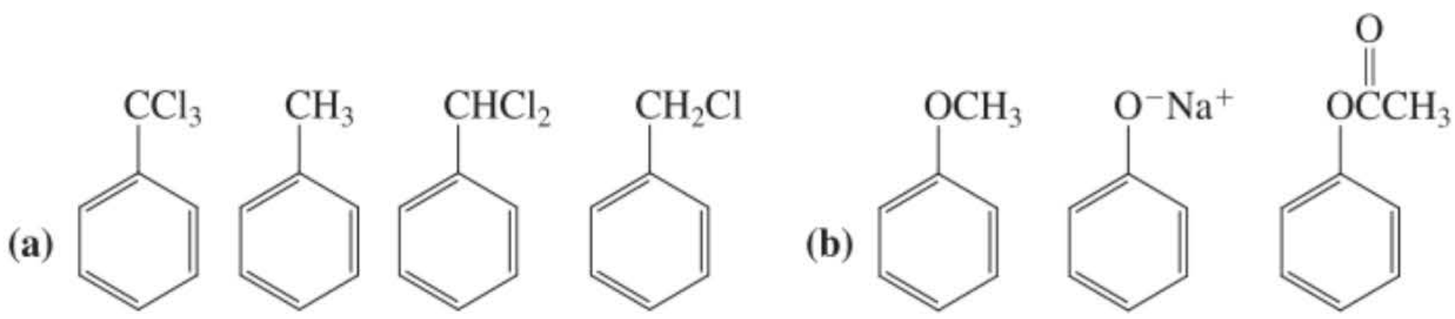
5. Le **naphtalène** subit une substitution électrophile qui est dirigée préférentiellement en C1 à cause de la relative stabilité du carbocation intermédiaire.

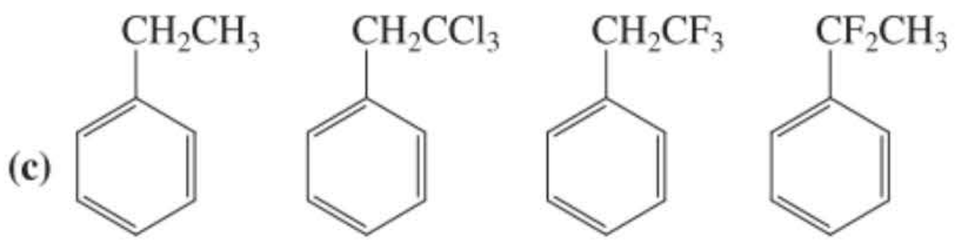
6. Les substituants électrodonneurs situés sur l'un des cycles du naphtalène orientent les électrophiles vers le même cycle, en ortho et para. Les substituants électroattracteurs orientent les électrophiles à l'écart de ce cycle ; la substitution se fait alors principalement en C5 et C8.

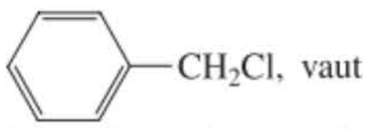
7. La vraie substance cancérigène qui provient du benzo[*a*]pyrène semble être un oxacyclopropanediol dans lequel C7 et C8 sont porteurs des groupes hydroxyle et où C9 et C10 sont pontés par un oxygène. Cette molécule alkyle un des azotes de l'une des bases de l'ADN, provoquant ainsi des mutations.

Problèmes

30. Classer les composés appartenant à chacun des groupes suivants dans l'ordre décroissant de leur réactivité vis-à-vis de la substitution électrophile. Justifier ces classements.

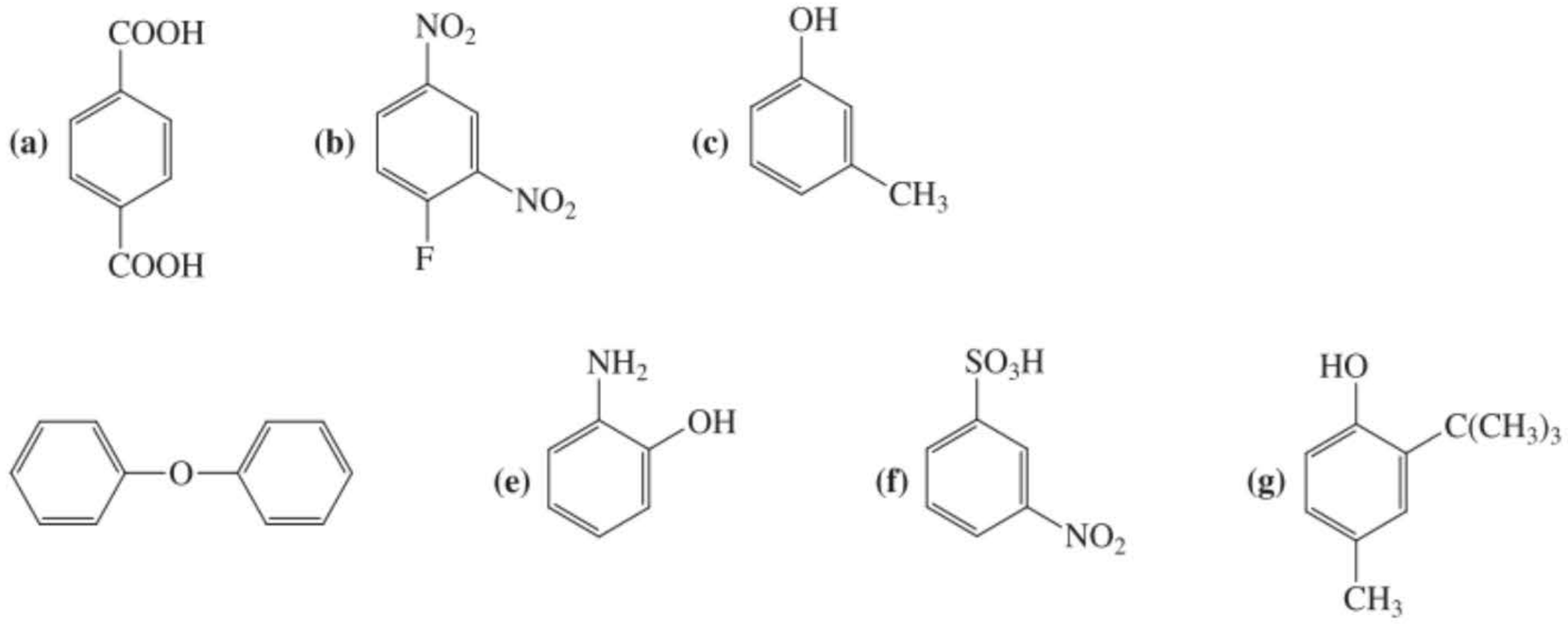




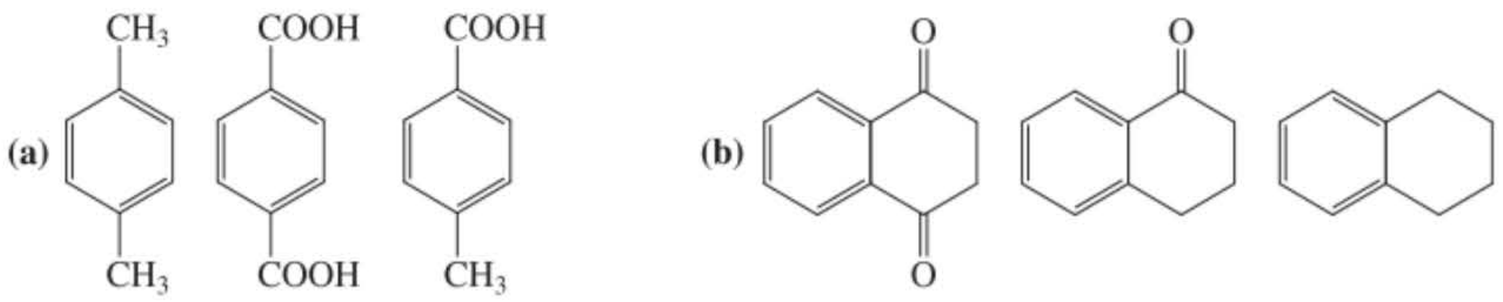
31. La vitesse de la nitration du (chlorométhyl)benzène, 

vaut 0,71 par rapport à la vitesse de la nitration du benzène (=1). Le produit obtenu, à savoir un mélange de (chlorométhyl) nitrobenzènes contient 32 % d'isomère ortho, 15,5 % d'isomère méta et 52,5 % d'isomère para. Expliquez.

32. Préciser s'il faut s'attendre à ce que les noyaux benzéniques des composés suivants soient activés ou désactivés.



33. Classer les composés dans chacun des groupes suivants selon l'ordre décroissant de leur réactivité vis-à-vis de la substitution électrophile aromatique. Justifier vos réponses.



34. L'halogénation du 1,3-diméthylbenzène (*m*-xylène) se déroule 100 fois plus vite que l'halogénation de n'importe lequel de ses isomères 1,2 ou 1,4 (*o*- et *p*-xylène). Proposer une explication.

35. Écrire la (les) structure(s) du (des) produit(s) majoritaire(s) qui résultera(ront) de chacune des substitutions électrophiles aromatiques suivantes. (a) Nitration du méthylbenzène (toluène) ; (b) sulfonation du méthylbenzène (toluène) ; (c) nitration du 1,1-diméthyléthylbenzène (*tert*-butylbenzène) ; (d) sulfonation du 1,1-diméthyléthylbenzène (*tert*-butylbenzène).

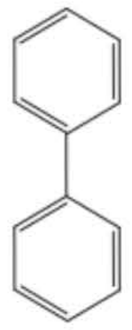
De quelle façon le fait de changer les structures du substrat, de méthylbenzène (toluène) en (a) et (b) en 1,1-diméthyléthylbenzène (*tert*-butylbenzène) en (c) et (d) affecte-t-il les distributions attendues en produits ?

36. Écrire la (les) structure(s) du (des) produit(s) majoritaire(s) qui résultera(ront) de chacune des substitutions électrophiles aromatiques suivantes. **(a)** Sulfonation du méthoxybenzène (anisole) ; **(b)** bromation du nitrobenzène ; **(c)** nitration de l'acide benzoïque ; **(d)** acétylation de Friedel–Crafts du chlorobenzène.

37. Écrire des structures de résonance appropriées pour expliquer le caractère méta-orienteur (et désactivant) du groupe SO_3H de l'acide benzènesulfonique.

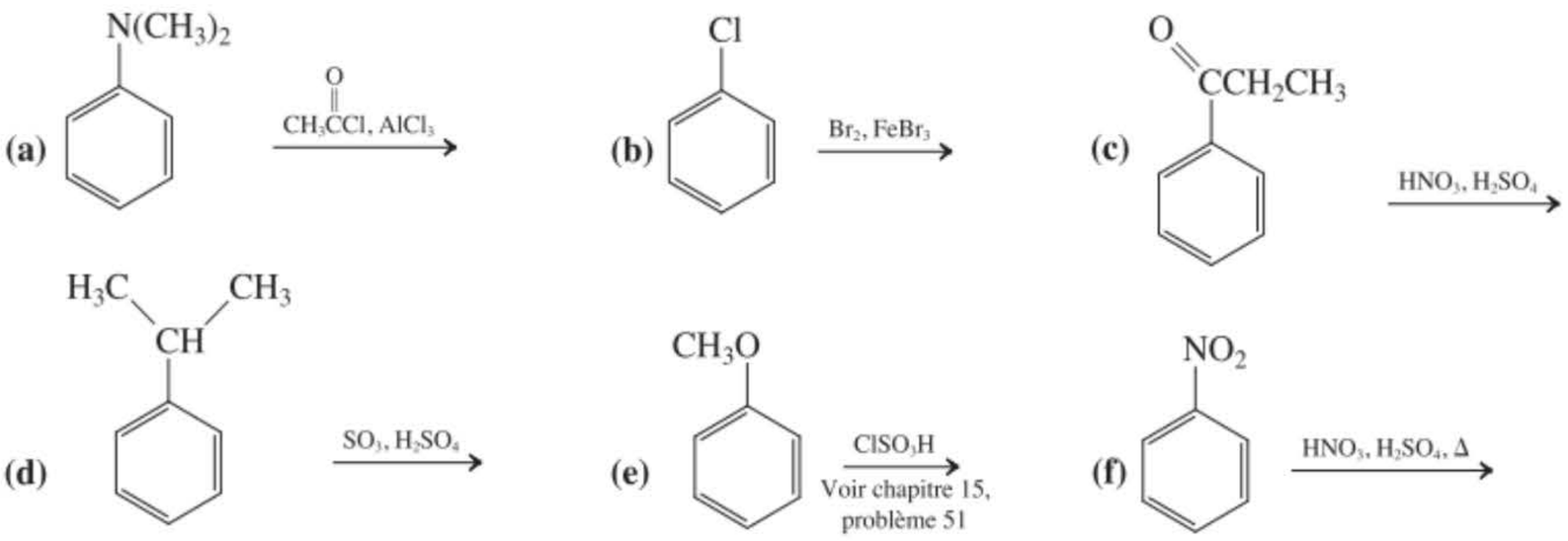
38. Êtes-vous d'accord avec l'énoncé suivant ? « Les substituants fortement électroattracteurs, présents sur les noyaux benzéniques, orientent en méta parce qu'ils désactivent moins les positions méta que les positions ortho et para. » Justifier votre réponse.

39. Écrire des structures de résonance appropriées pour expliquer le caractère ortho/para-orienteur (et activant) du substituant phényle dans le biphényle (voir dans la marge).

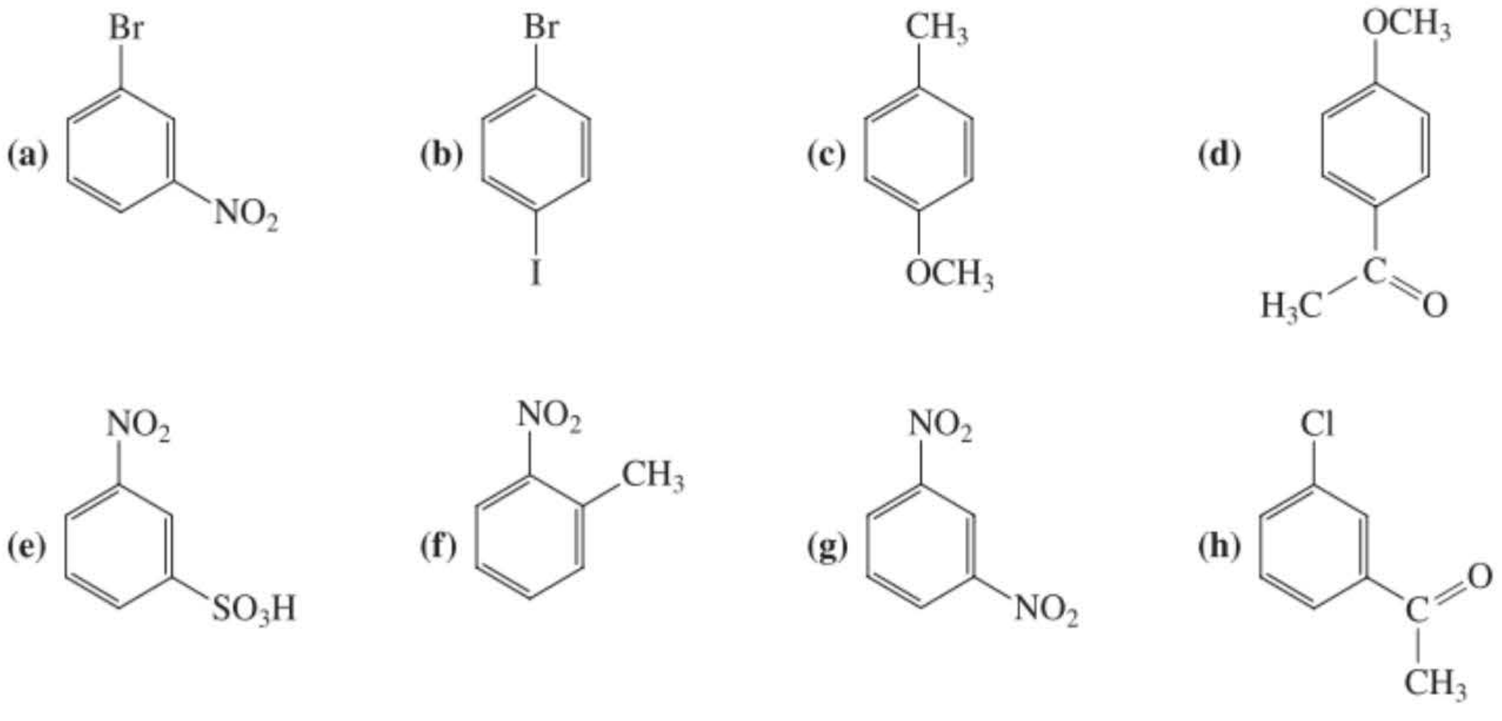


Biphényle

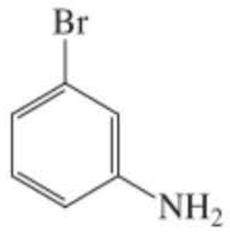
40. Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) qui résultera(ront) de chacune des réactions de substitution électrophile suivantes.

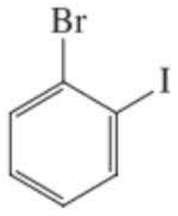


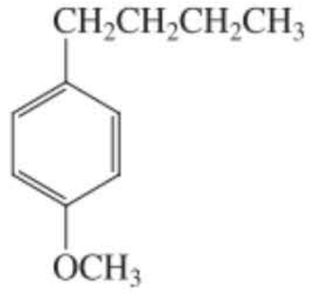
41. Récapitulation des réactions. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles de la page 721, proposez une combinaison de réactif et de benzène monosubstitué qui aboutirait à la production de chacun des composés suivants. (**Indication** : se référer aux informations du tableau 16.2. **Attention :** les effets orienteurs sont dus au groupe qui est déjà présent sur le cycle benzénique, et *non* au groupe que vous devez essayer d'attacher.)

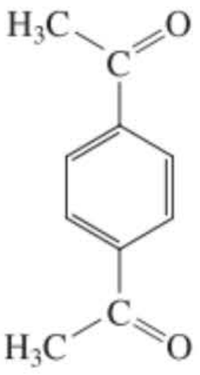


42. Récapitulation des réactions. La préparation des composés suivants exige plus d'une étape. Comme dans le problème 41, proposez un benzène monosubstitué en guise de substrat de départ ainsi que les réactifs voulus pour toutes les étapes nécessaires en vue d'aboutir au produit désiré.

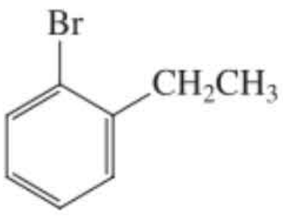
(a) 

(b) 

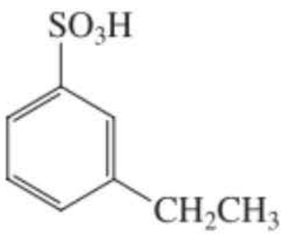
(c) 

(d) 

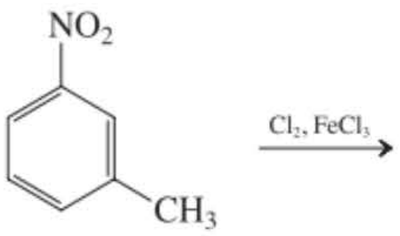
(e) 

(f) 

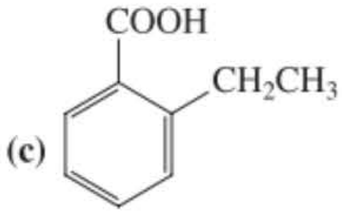
(g) 

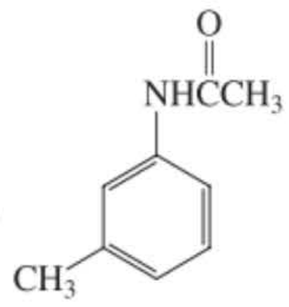
(h) 

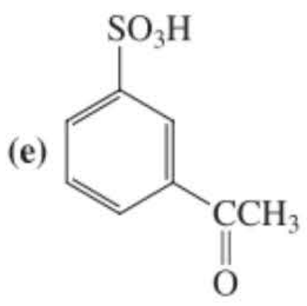
43. À quel(s) produit(s) majoritaire(s) doit-on s'attendre lors de chacune des réactions suivantes ?

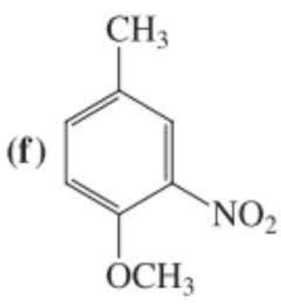
(a) 

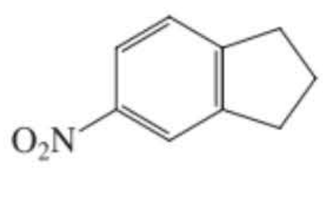
(b) 

(c) 

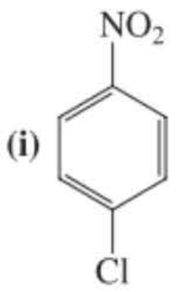
(d) 

(e) 

(f) 

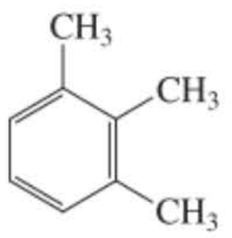
(g) 

(h) 

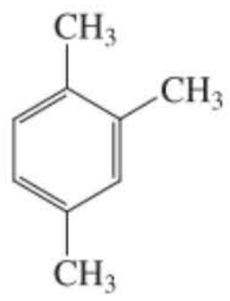
(i) 

44. DÉFI **(a)** Lorsqu'un mélange contenant une mole de chacun des trois diméthylbenzènes (*o*-, *m*- et *p*-xylène) est traité par une mole de chlore en présence d'un acide de Lewis en guise de catalyseur, l'un des trois hydrocarbures se laisse monochlorer avec un rendement de 100 %, alors que les deux autres restent totalement inertes. Quel est l'isomère qui réagit ? Expliquer ces différences de réactivité. **(b)** La même expérience exécutée en présence d'un mélange des trois triméthylbenzènes présentés

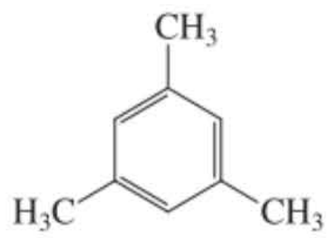
ci-dessous aboutit à un résultat similaire. Répondre aux questions posées en (a) dans le cas de ce mélange de composés.



1,2,3-Triméthylbenzène

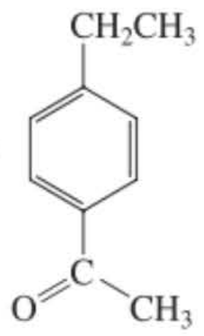


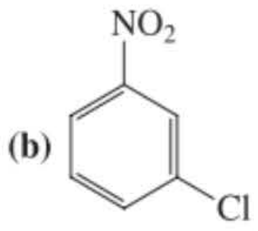
1,2,4-Triméthylbenzène

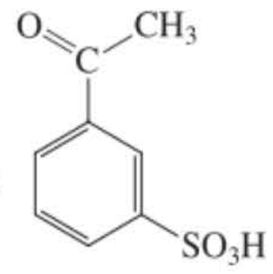


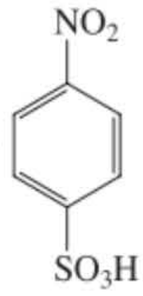
1,3,5-Triméthylbenzène

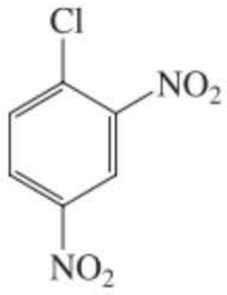
45. Proposer une voie de synthèse plausible pour chacun des arènes polysubstitués suivants, à partir du benzène.

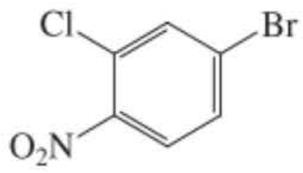
(a) 

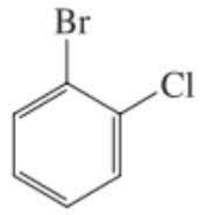
(b) 

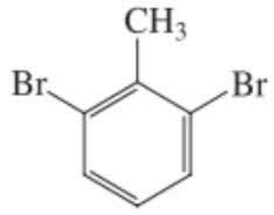
(c) 

(d) 

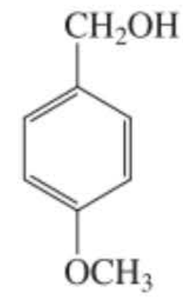
(e) 

(f) 

(g) 

(h) 

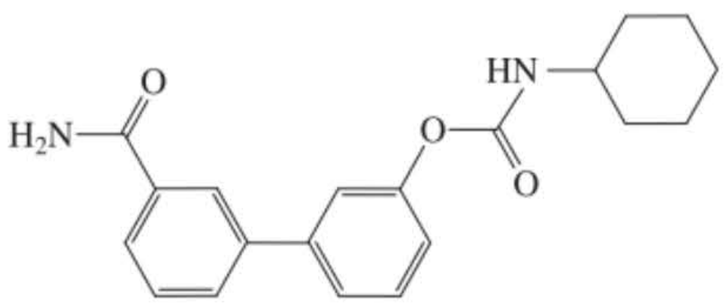
46. Le (4-méthoxyphényl)méthanol (alcool anisylique) (voir dans la marge) donne le goût à la réglisse mais contribue également à l'odeur de la lavande. Proposer une méthode de synthèse de ce composé à partir de méthoxybenzène (anisole). (**Indication**: prendre en considération les diverses possibilités de synthèse des alcools. Si besoin est, se référer au problème 55 du chapitre 15.)



(4-Méthoxyphényl)méthanol (Alcool anisylique)

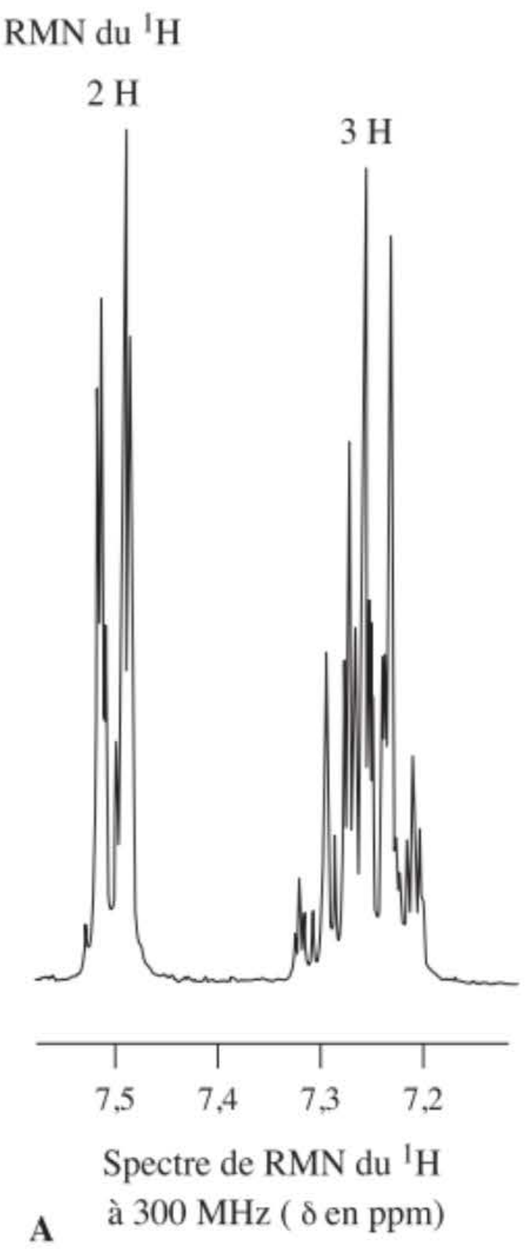
47. Les recherches dans le secteur de l'analgésie ont grandement évolué ces dernières années. L'organisme se protège de la douleur en sécrétant de l'anandamide (voir paragraphe 20.6). L'anandamide se fixe au récepteur cannabinoïde, c'est-à-dire au même site que celui qui reconnait les ingrédients actifs de la marijuana. Le fait de se fixer à ce site supprime la sensation de douleur. Cet effet ne persiste toutefois pas longtemps, étant donné qu'une autre enzyme dégrade progressivement l'anandamide. Voilà pourquoi les recherches les plus récentes se sont focalisées sur la mise au point de molécules médicamenteuses capables de bloquer cette enzyme qui détruit l'anandamide. Le dérivé biphénylique URB597 est une substance expérimentale qui exerce cette propriété de bloquer l'enzyme en question et il a été démontré qu'elle aide à supprimer la douleur chez les rats.

Examiner la structure de l'URB597 et répondre à la question suivante: l'URB597 est-elle une molécule facile ou difficile à synthétiser au départ de biphényle (problème 39)? Si vous avez répondu «facile», illustrez comment les réactions décrites dans ce chapitre pourraient être mises à profit pour réussir la synthèse de ce médicament. Si vous avez répondu «difficile», justifiez votre réponse.

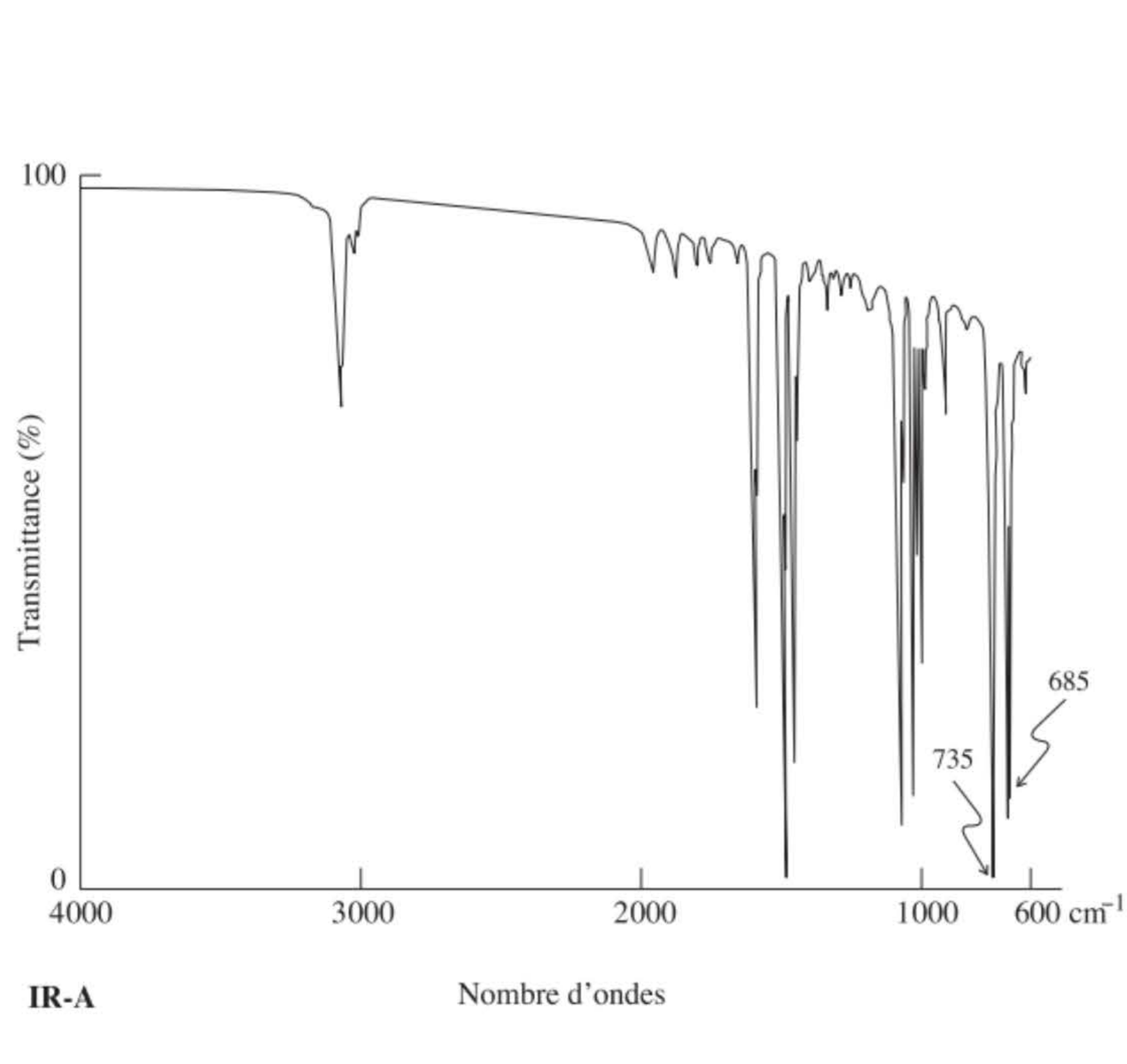


URB597

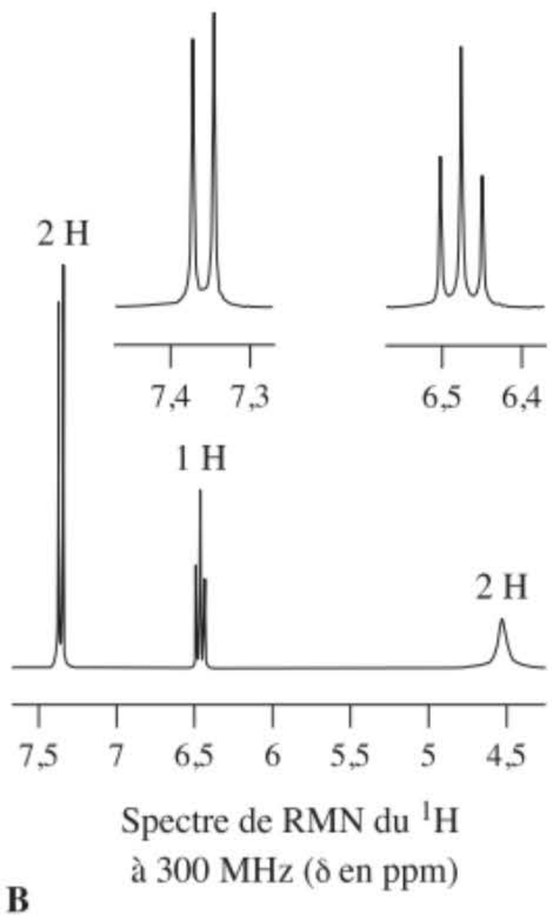
48. Les spectres de RMN et IR de quatre composés inconnus A–D sont présentés ci-après, ainsi que dans les deux pages suivantes. Des formules brutes possibles pour ceux-ci sont (sans aucun ordre particulier) C_6H_5Br, C_6H_6BrN et $C_6H_5Br_2N$ (l'une de celles-ci se retrouve deux fois parce que deux parmi les composés inconnus sont des isomères). Proposer une structure pour ceux-ci et suggérer une voie de synthèse de chacun d'eux à partir du benzène.



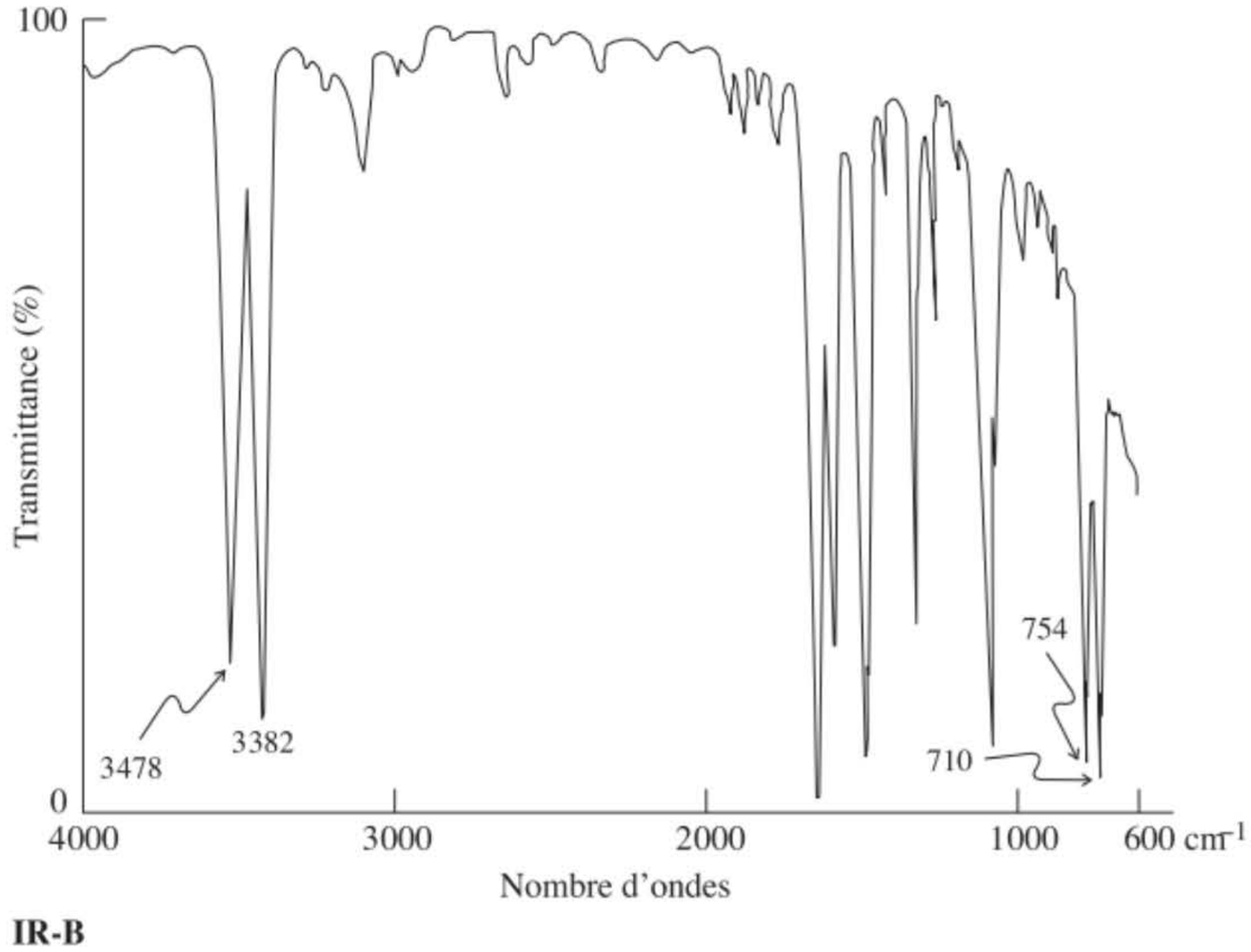
A



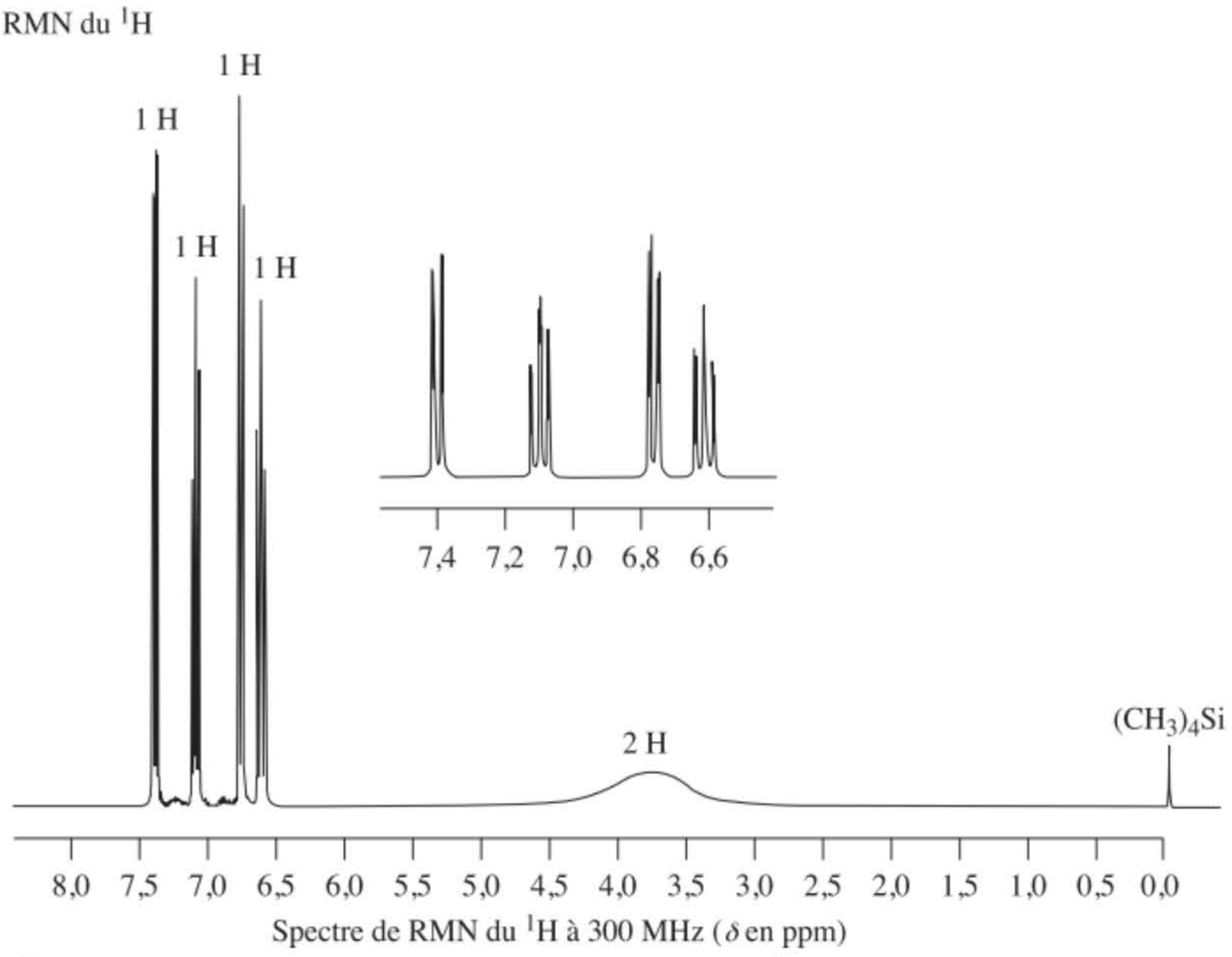
IR-A



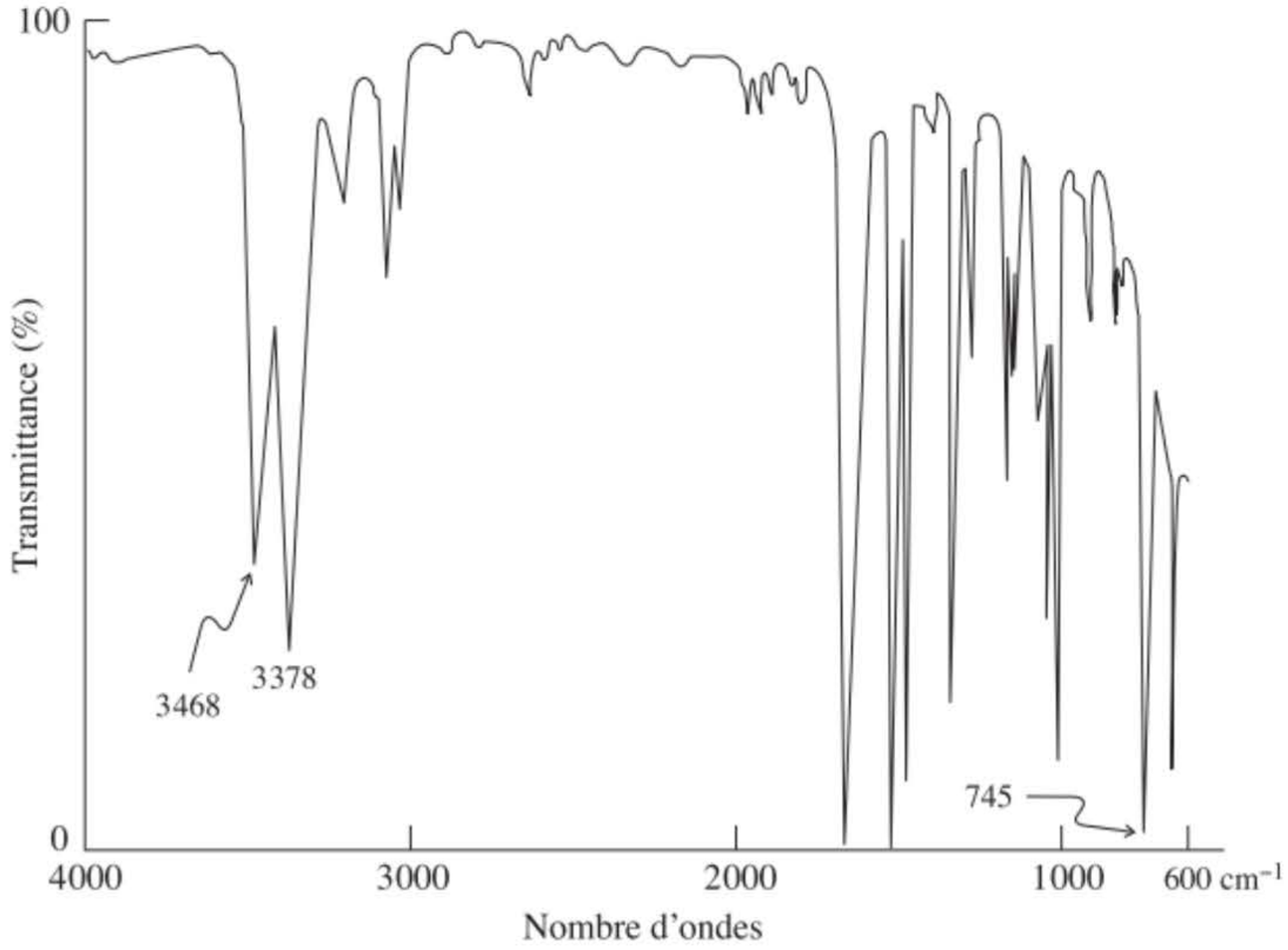
B



IR-B



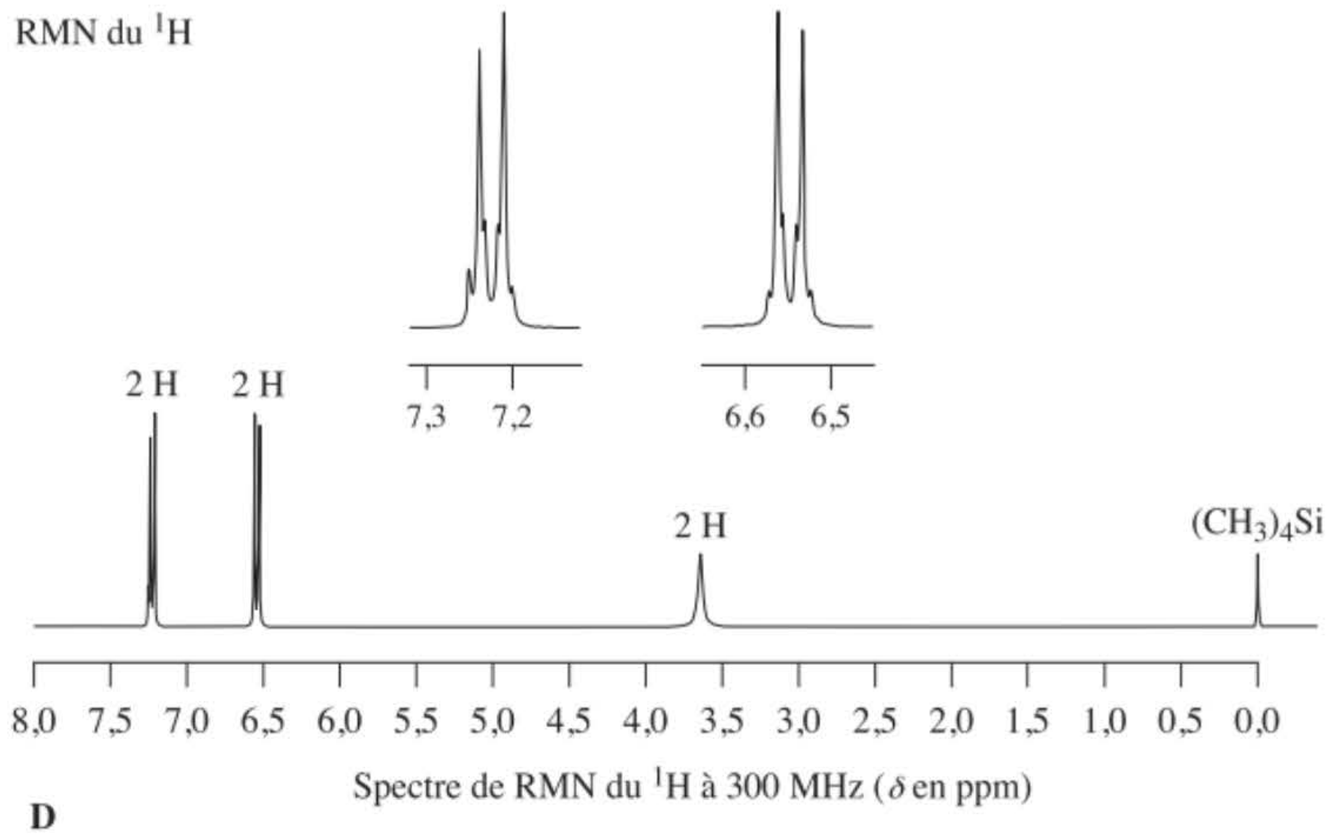
C



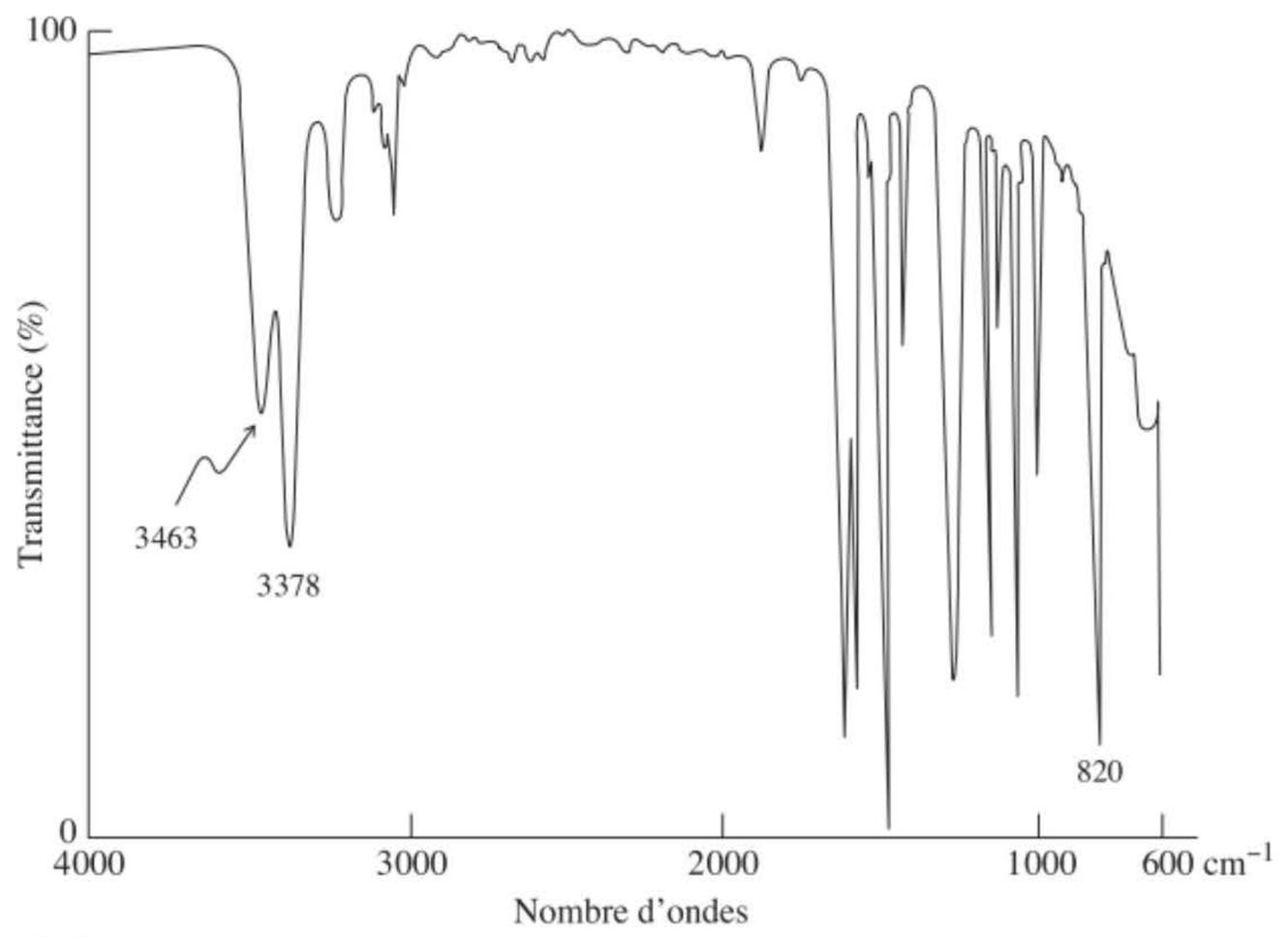
IR-C

49. L'hydrogénation catalytique du naphtalène sur Pd-C aboutit à une addition rapide de deux moles de H_2. Proposer une structure pour ce produit.

50. Prédire quel sera le produit de mononitration majoritaire de chacun des naphtalènes disubstitués suivants. **(a)** 1,3-Diméthylnaphtalène ; **(b)** 1-chloro-5-méthoxynaphtalène ; **(c)** 1,7-dinitronaphtalène ; **(d)** 1,6-dichloronaphtalène.

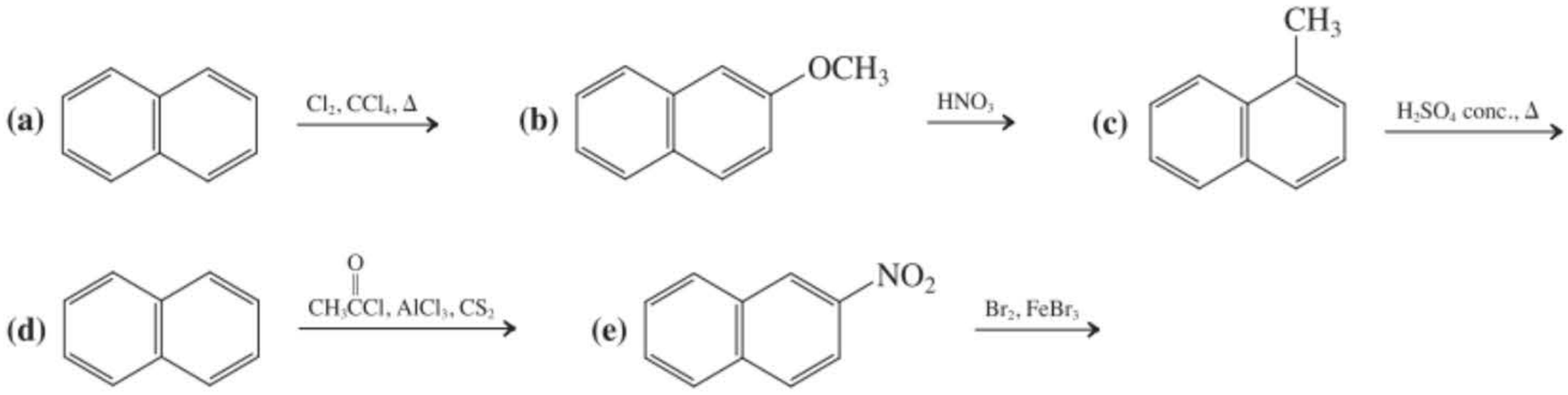


D



IR-D

51. Écrire la formule du(des) produit(s) qui résulterait (résulteraient) de chacune des réactions suivantes.

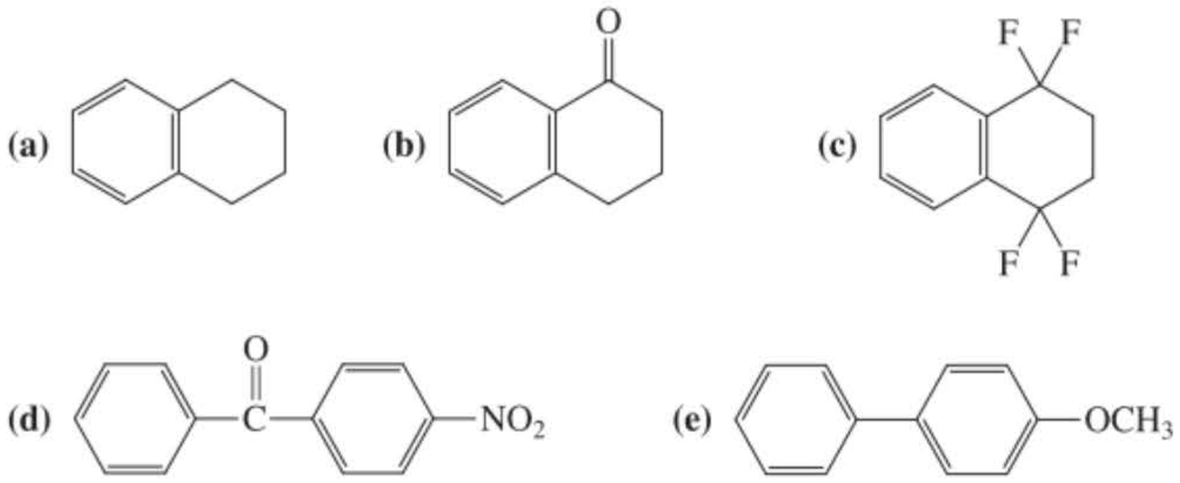


52. DÉFI La sulfonation du naphtalène à 80°C fournit quasi exclusivement de l'acide naphtalène-1-sulfonique, tandis que la même réaction exécutée à 160°C aboutit à de l'acide naphtalène-2-sulfonique. Proposer une explication. (**Indication** : se reporter au paragraphe 14.6 pour revoir le principe sous-jacent.)

53. La substitution électrophile sur le noyau benzénique du benzènethiol (thiophénol, C_6H_5SH) n'est pas possible. Pourquoi ? Que se passe-t-il, d'après vous, lorsque le benzènethiol est mis en réaction avec un électrophile ? (**Indication** : revoir le paragraphe 9.10.)

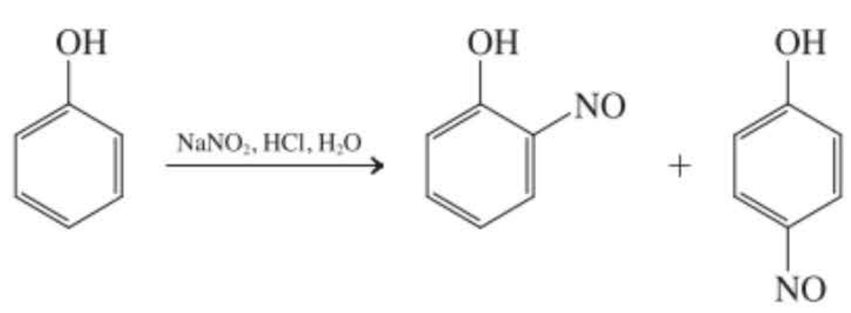
54. Alors que le groupe méthoxyle est un activant énergique (et qu'il oriente en ortho-para), les positions méta du méthoxybenzène (anisole) sont, de fait, légèrement *désactivées* vis-à-vis des substitutions électrophiles, par rapport au benzène. Expliquer.

55. Prédire le résultat de la mononitration de



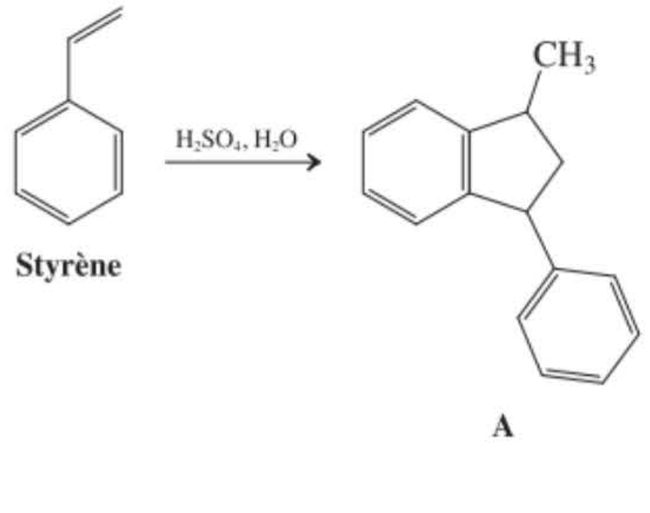
56. DÉFI Le groupe *nitroso,* –NO, en tant que substituant sur un noyau benzénique, agit comme orienteur ortho-para mais exerce un effet désactivant. Expliquer cette observation par la structure de Lewis du groupe nitroso et en examinant les interactions de celui-ci, tant inductives que par résonance, avec le cycle benzénique. (**Indication** : prendre en considération les similitudes possibles avec un autre type de substituant qui est orienteur ortho-para et désactivant.)

57. Les conditions opératoires typiques pour réaliser les nitrosations sont illustrées dans l'équation ci-dessous. Proposer un mécanisme détaillé pour cette réaction.



Problème pour équipes

58. Le polystyrène (polyéthénylbenzène) est un polymère qui nous est familier. On l'emploie pour réaliser des emballages alvéolés légers ou comme chips de remplissage. On pourrait, en principe, synthétiser le polystyrène par polymérisation cationique en milieu acide. En réalité, cette approche est irréalisable en raison de la formation du dimère A.



Styrène

A

Scindez votre équipe en deux groupes. Le premier groupe est invité à formuler un mécanisme rendant compte de la polymérisation cationique du styrène en milieu acide ; le second doit en faire autant pour expliquer la formation de A. Réunissez-vous ensuite afin de comparer vos notes. À quel stade la séquence normale de polymérisation bifurque-t-elle pour donner lieu à la production de A ?

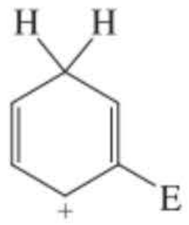
Problèmes préprofessionnels

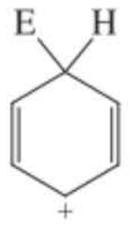
59. Laquelle, parmi les réactions suivantes, est une substitution électrophile sur aromatique ?

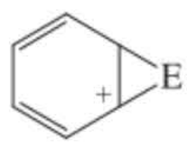
(a) $C_6H_{12} \xrightarrow{Se,\ 300°} C_6H_6$ **(b)** $C_6H_5CH_3 \xrightarrow{Cl_2,\ h\nu} C_6H_5CH_2Cl$

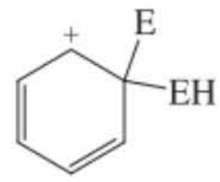
(c) $C_6H_6 + (CH_3)_2CHOH \xrightarrow{BF_3,\ 60°C} C_6H_5CH(CH_3)_2$ **(d)** $C_6H_5Br \xrightarrow{Mg,\ éther} C_6H_5MgBr$

60. Le cation intermédiaire A dans la séquence $C_6H_6 + E^+ \rightarrow A \rightarrow C_6H_5E + H^+$ correspond le mieux à

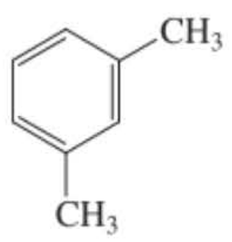
(a) 

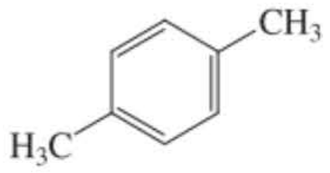
(b) 

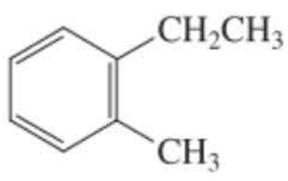
(c) 

(d) 

61. Le spectre de RMN du ^1H d'un composé inconnu laisse entrevoir des absorptions (les multiplicités *ne sont pas* précisées) à δ = 7,3 (5 H), 2,3 (1 H) et 0,9 (6 H) ppm. L'une des cinq structures suivantes satisfait à ces données. Laquelle ? (**Indication** : le signal en RMN du ^1H relatif à l'éthane est à δ = 0,9 ppm, celui du benzène est à 7,3 ppm.)

(a) $C_6H_5CH_2CH_2CH_3$ **(b)** 

(c) $C_6H_5CH(CH_3)_2$ **(d)** 

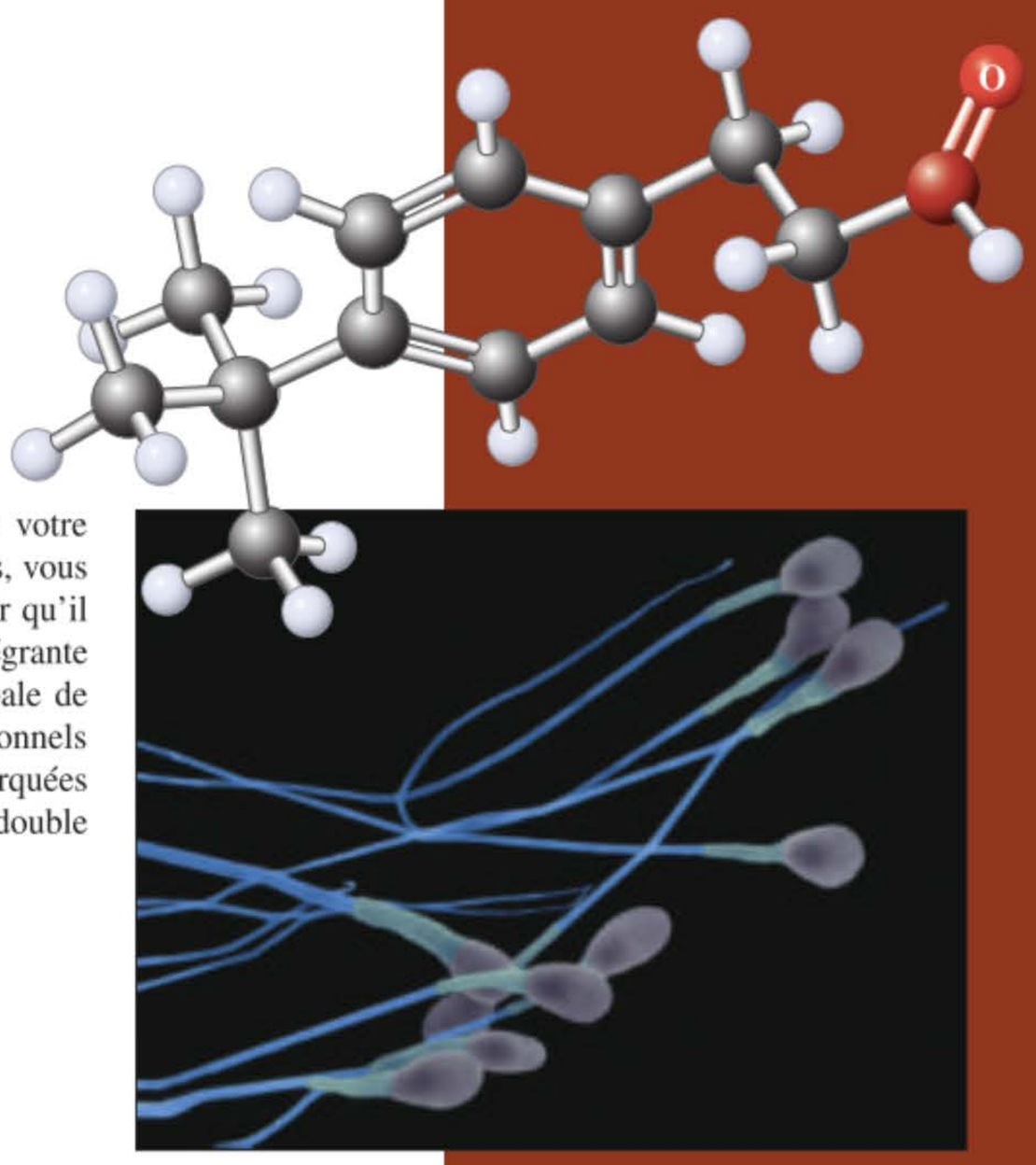
(e) 

62. Un volume de 135 ml de benzène a été traité par du Cl_2 en excès en présence de $AlCl_3$ et on a obtenu 50 ml de chlorobenzène. Sachant que les masses atomiques de C, H et Cl valent, respectivement, 12,0 ; 1,00 et 35,5 et que les masses volumiques du benzène et du chlorobenzène sont 0,78 g ml^{-1} et 1,10 g ml^{-1}, le rendement en % se rapproche le plus de **(a)** 15 ; **(b)** 26 ; **(c)** 35 ; **(d)** 46 ; **(e)** 55.

63. Parmi les choix suivants, le groupe qui *active* le noyau benzénique vis-à-vis d'une substitution électrophile aromatique est **(a)** $-NO_2$; **(b)** $-CF_3$; **(c)** $-CO_2H$; **(d)** $-OCH_3$; **(e)** –Br.

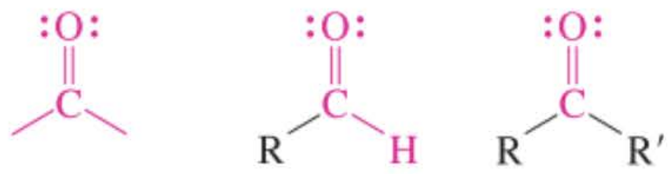
Aldéhydes et cétones

La fonction carbonyle



Le mécanisme biochimique de la reproduction implique que le sperme (voir photo) habilité à fertiliser l'ovule « reconnaisse » celui-ci. Il existe un aldéhyde (appelé bourgeonal) qui potentialise cette propriété de reconnaître un ovule proche (voir le modèle moléculaire ci-dessus). Par contre, un autre aldéhyde à chaîne droite, en l'occurrence l'undécanal (aldéhyde à 11 C), entrave cette potentialité.

Avez-vous jamais senti une odeur qui, subitement, faisait revenir à votre esprit un souvenir lointain enfoui dans votre mémoire ? Si c'est le cas, vous avez vécu un phénomène caractéristique du sens de l'odorat, à savoir qu'il s'agit d'un sens primitif, le seul pour lequel les nerfs sensoriels font partie intégrante du cerveau lui-même. Ces nerfs sont activés d'après à la fois la forme globale de la molécule volatile et la présence au sein de celle-ci, de groupes fonctionnels polaires. Parmi les composés organiques présentant les fragrances les plus marquées et les plus diversifiées, viennent en tête de peloton celles qui possèdent une double liaison carbone-oxygène, en l'occurrence la **fonction carbonyle.**



Fonction carbonyle **Un aldéhyde** **Une cétone**

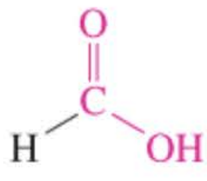
Ce chapitre ainsi que le suivant traitent de deux types de composés carbonylés : les **aldéhydes,** dans lesquels le carbone carbonylique est lié à au moins un atome d'hydrogène et les **cétones,** dans lesquelles il est lié à deux carbones. Ces composés se rencontrent fort souvent dans la nature : ils sont responsables en partie des goûts et des arômes d'un bon nombre d'aliments et ils interviennent dans les mécanismes biochimiques de beaucoup d'enzymes. Même des cellules individuelles, comme les spermatozoïdes qui apparaissent sur la photo ci-dessus, font preuve d'une sensibilité comparable à celle de l'odorat. Un aldéhyde appelé bourgeonal imite une molécule encore non identifiée que produit l'ovule pour attirer les spermatozoïdes en vue de réaliser la fécondation. Lorsque ce phénomène sera bien compris, il y aura de nouveaux espoirs pour les couples stériles.

En outre, l'industrie consomme énormément d'aldéhydes et de cétones, tant comme réactifs que comme solvants lors des synthèses. De ce fait, la fonction carbonyle est bien souvent considérée comme étant la plus importante fonction en chimie organique.

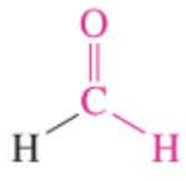
Dans ce chapitre, après avoir passé en revue la nomenclature des aldéhydes et des cétones, on examinera la structure de ces composés ainsi que leurs propriétés physiques. Au même titre que les alcools, les groupes carbonyle sont des bases de Lewis faibles, parce que l'oxygène est porteur de deux paires électroniques libres. En outre, la liaison double carbone–oxygène est polarisée, ce qui rend le carbone carbonylique électrophile. Dans le reste de ce chapitre, on s'efforcera de montrer comment ces propriétés conditionnent la réactivité de ce groupe fonctionnel aux multiples facettes.

17-1 La nomenclature des aldéhydes et des cétones

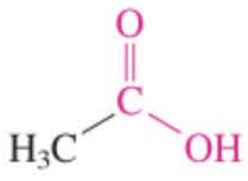
Parmi les divers groupes rencontrés jusqu'ici, la fonction carbonyle est celle qui se classe le plus en tête en ce qui concerne la nomenclature. La fonction aldéhyde est en outre prioritaire vis-à-vis de la fonction cétone. Pour des raisons historiques, de nombreux aldéhydes – parmi les plus simples – ont gardé leurs appellations courantes. Celles-ci dérivent du morphème rappelant le nom courant de l'acide carboxylique correspondant en remplaçant la désinence *-ique* par **-aldéhyde** et en supprimant le mot *acide.*



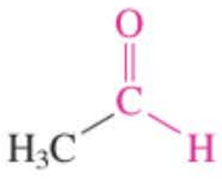
Acide formique



Formaldéhyde



Acide acétique



Acétaldéhyde



Acide *o*-bromobenzoïque



***o*-Bromobenzaldéhyde**

Un certain nombre de cétones ont également reçu des noms courants, où l'on voit apparaître les noms des deux substituants suivis du mot *cétone.* La diméthylcétone, qui est l'exemple le plus simple, est un solvant couramment employé que l'on connaît mieux sous le nom d'**acétone.** Les phénylcétones ont des appellations courantes se terminant par **-phénone.**



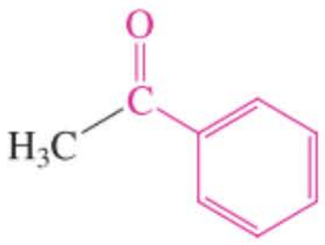
Diméthylcétone (Acétone)



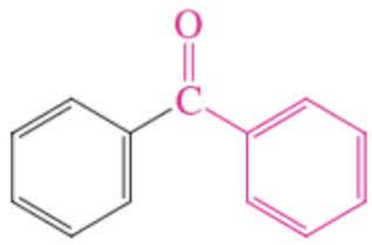
Éthylméthylcétone



Diéthylcétone

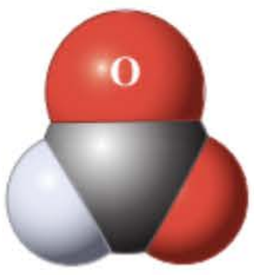


Acétophénone



Benzophénone

Les noms systématiques (IUPAC) s'obtiennent en considérant les aldéhydes comme des dérivés des alcanes, la terminaison *-e* de ces derniers étant remplacée par **-al.** Ainsi, un alcane devient un **alcanal.** Par exemple, l'aldéhyde le plus simple, qui dérive du méthane, est le méthanal. L'éthanal provient de l'éthane, le propanal du propane et ainsi de suite. Quoi qu'il en soit, les *Chemical Abstracts* ont retenu les noms courants pour les deux premiers et nous ferons de même. On numérote la chaîne porteuse de substituants en attribuant le numéro 1 au carbone carbonylique.





Méthanal (Formaldéhyde)



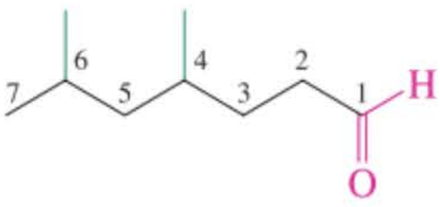
Éthanal (Acétaldéhyde)



Propanal



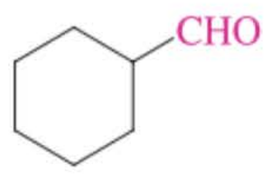
4-Chlorobutanal



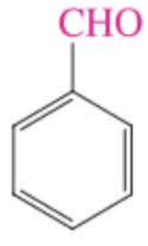
4,6-Diméthylheptanal

Il est à noter que ces noms sont analogues à ceux des alcan-1-ols (paragraphe 8.1), excepté que la position du groupe carbonyle aldéhydique ne doit pas être précisée ; *le carbone aldéhydique est, par définition, le C1.*

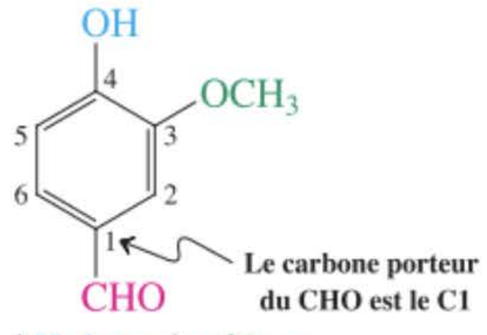
Lorsque le groupe –CHO est attaché à un cycle, ces composés sont plutôt décrits comme des **carbaldéhydes** et le carbone qui porte le groupe –CHO est le C1. L'aldéhyde aromatique parental, par exemple, est le benzènecarbaldéhyde, encore que son appellation courante, benzaldéhyde, soit toujours couramment employée et acceptée par les *Chemical Abstracts.*



Cyclohexanecarbaldéhyde

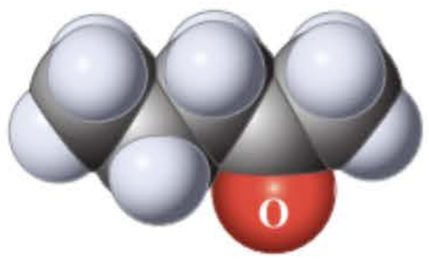


Benzènecarbaldéhyde (Benzaldéhyde)

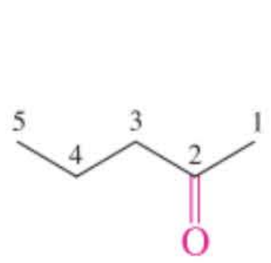


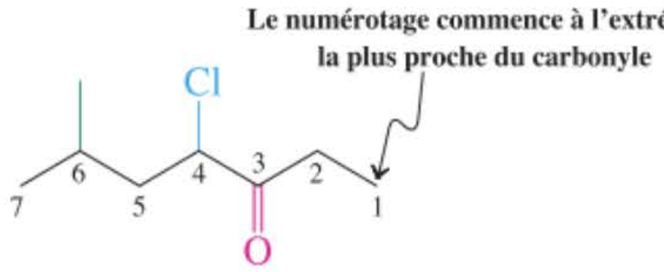
4-Hydroxy-3-méthoxybenzènecarbaldéhyde (4-Hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde)

Les cétones sont appelées des **alcanones,** la terminaison *-e* du nom de l'alcane étant remplacée par **-one.** C'est ainsi, par exemple, que l'acétone devrait être appelée propanone. On numérote la chaîne de manière à attribuer le plus petit nombre possible au carbone carbonylique, sans regarder à la présence d'autres substituants ou d'autres groupes fonctionnels tels que OH, C=C ou C≡C. Les cétones aromatiques sont nommées en tant qu'alcanones substituées par un groupe aryle. Les cétones, au contraire des aldéhydes, peuvent également être serties dans un cycle, auquel cas on obtient des composés appelés **cycloalcanones.**

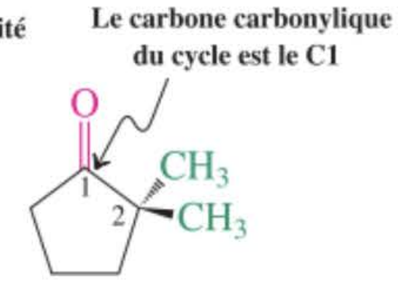


Pentan-2-one

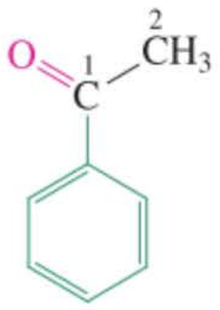




4-Chloro-6-méthylheptan-3-one



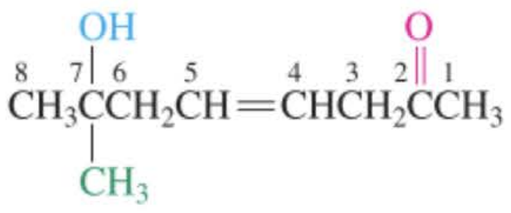
2,2-Diméthylcyclopentanone



1-Phényléthanone (Acétophénone)

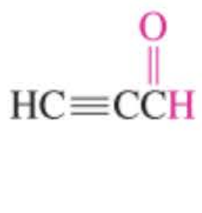
On aura remarqué que l'on attribue le numéro 1 au carbone carbonylique lorsque celui-ci fait partie d'un cycle. Dans le cadre du numérotage et de la nomenclature, le groupe carbonyle d'un aldéhyde a la priorité sur tous les autres groupes que nous avons rencontrés jusqu'ici. Ainsi, les aldéhydes et les cétones sont tous deux prioritaires par rapport aux alcools, mais pas par rapport à la fonction acide carboxylique que nous retrouverons au chapitre 19 lorsque nous présenterons l'ordre complet des priorités relatives de tous les groupes fonctionnels habituels.

Aldéhydes et cétones comprenant d'autres groupes fonctionnels

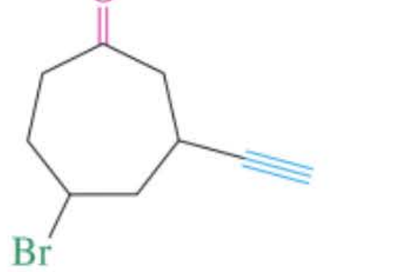


7-Hydroxy-7-méthyloct-4-én-2-one

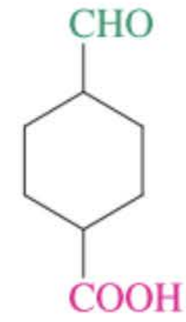
(On remarquera que le *e* de *-ène* et *-yne* est élidé dans *énone* et *ynal*.)



Propynal



5-Bromo-3-éthynylcycloheptanone



Acide-4-formylcyclohexane-carboxylique

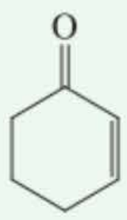


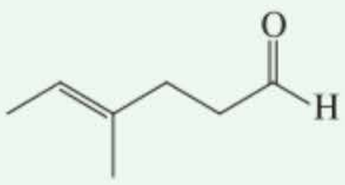
3-Oxobutanal

Le nom systématique du fragment de la formule générale RC(=O)— est **alcanoyle,** bien que le terme plus ancien **acyle** soit encore largement employé (voir paragraphe 15.13). Tant l'IUPAC que les *Chemical Abstracts* ont retenu les noms courants **formyle** pour HC(=O)– et **acétyle** pour $CH_3C(=O)$–. Le terme **oxo** désigne la localisation d'un groupe carbonyle de type cétone lorsque celui-ci est présent conjointement avec une fonction aldéhyde.

Exercice 17-1

Nommer ou donner la structure des composés suivants.

(a) 

(b) 

(c) Oct-4-yn-3-one

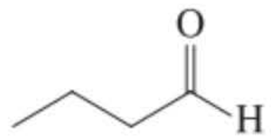
(d) 3-Hydroxybutanal

(e) 4-Bromocyclohexanone

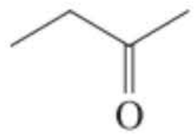
Il y a diverses manières de représenter les aldéhydes et les cétones. Comme d'habitude, on peut employer des formules condensées ou choisir la notation en zigzag. On remarquera que les formules condensées des aldéhydes s'écrivent RCHO, et *jamais* RCOH, pour éviter toute confusion avec le

groupe hydroxyle des alcools. Le formaldéhyde s'écrit HCHO, l'acétaldéhyde CH_3CHO, le propanal, CH_3CH_2CHO, ainsi de suite.

Diverses manières d'écrire les structures des aldéhydes et des cétones

Butanal : $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$ $CH_3CH_2CH_2CHO$ 

Ce n'est pas un hydroxyle

Butan-2-one : $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ $CH_3CH_2COCH_3$ 

En résumé, les aldéhydes et les cétones sont nommés systématiquement en tant qu'alcanals et alcanones. La fonction carbonyle est prioritaire – en ce qui concerne le numérotage – vis-à-vis du groupe hydroxyle et des liaisons C–C doubles et triples. Ceci étant dit, on suit la démarche habituelle pour numéroter l'infrastructure et indiquer les substituants.

17-2 La structure de la fonction carbonyle

Dans une certaine mesure, le groupe carbonyle est un analogue oxygéné du groupe fonctionnel alcénique. Cette similitude apparaît dans sa description en termes d'orbitales moléculaires, dans la structure des aldéhydes et des cétones et dans certaines de leurs propriétés physiques. Par contre, il existe des différences marquées de réactivité entre les doubles liaisons alcéniques et carbonyliques à cause de l'électronégativité de l'oxygène et de la présence de ses deux paires électroniques libres.

Le groupe carbonyle contient une liaison courte, forte et très polaire

Dans le groupe carbonyle, tant le carbone que l'oxygène sont hybridés en sp^2 et se situent de ce fait dans le même plan que les deux groupements liés au carbone, avec des angles entre les liaisons valant environ 120°. À la perpendiculaire de cette infrastructure moléculaire, apparaissent deux orbitales *p*, une sur le carbone et l'autre sur l'oxygène, qui réalisent la liaison π (figure 17.1).

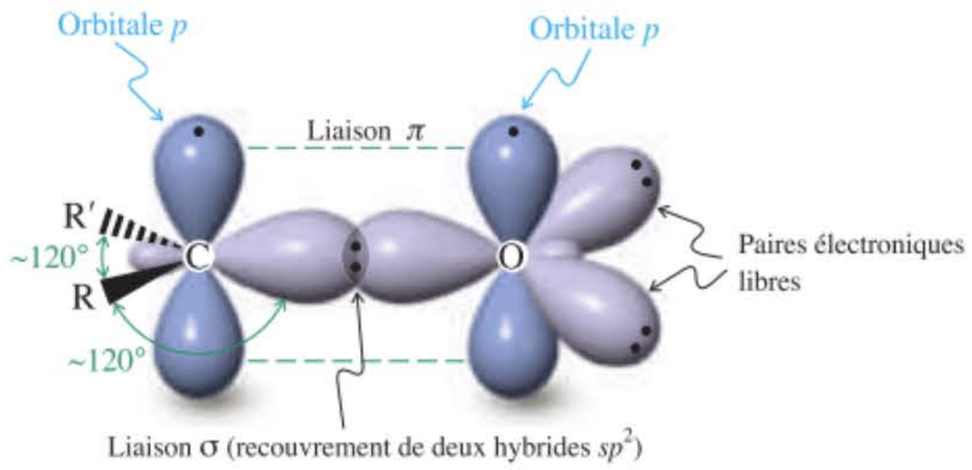


Figure 17-1 Représentation, en termes d'orbitales moléculaires, du groupe carbonyle. L'hybridation sp^2 de même que la disposition des orbitales sont similaires à celles de l'éthène (figure 11.2). Par contre, tant les deux paires électroniques libres que l'électronégativité de l'atome d'oxygène modifient les propriétés du groupe fonctionnel.

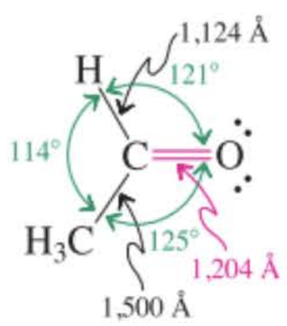


Figure 17-2 La structure moléculaire de l'acétaldéhyde.

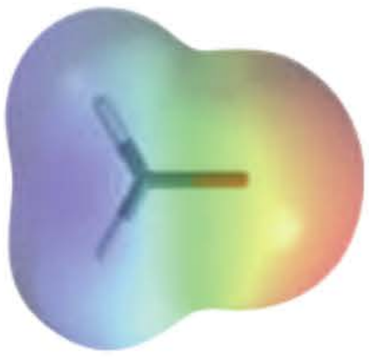
La figure 17.2 montre certaines des caractéristiques structurales de l'acétaldéhyde. Comme on s'y attend, la molécule est plane, avec un carbone carbonylique trigonal et une courte liaison carbone–oxygène, en raison de son caractère de double liaison. Fait non surprenant, cette liaison est également plutôt forte, se situant dans la fourchette des 732 à 753 kJ mol^{-1}.

La comparaison de ceci avec la structure électronique de la double liaison d'un alcène révèle deux différences importantes. Primo, l'atome d'oxygène porte deux paires électroniques libres situées dans deux orbitales hybrides sp^2. Deuxièmement, l'oxygène est plus électronégatif que le carbone. Cette propriété provoque une polarisation notoire de la double liaison carbone–oxygène, avec une charge positive partielle sur le carbone et une quantité identique de charge négative sur l'oxygène. De la sorte, le carbone est rendu électrophile tandis que l'oxygène devient nucléophile et légèrement basique.

Tableau 17-1 Points d'ébullition des aldéhydes et des cétones

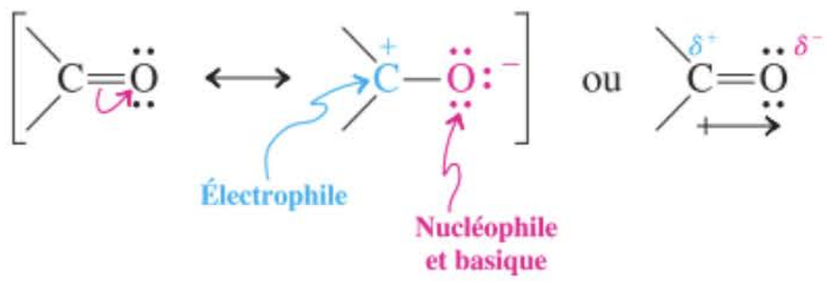
Formule	Nom	Point d'ébullition (°C)
HCHO	Formaldéhyde	−21
CH_3CHO	Acétaldéhyde	21
CH_3CH_2CHO	Propanal (propionaldéhyde)	49
CH_3COCH_3	Propanone (acétone)	56
$CH_3CH_2CH_2CHO$	Butanal (butyraldéhyde)	76
$CH_3CH_2COCH_3$	Butanone (éthylméthylcétone)	80
$CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$	Pentanal	102
$CH_3COCH_2CH_2CH_3$	Pentan-2-one	102
$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	Pentan-3-one	102

Cette polarisation peut être décrite, soit en représentant l'entité carbonyle par une structure de résonance polaire, soit en y faisant figurer des charges partielles. Elle est également visible dans le profil de potentiels électrostatiques du formaldéhyde qui apparaît dans la marge : la zone entourant l'atome de carbone est bleutée (positivée), tandis que celle autour de l'oxygène est rougeâtre (négativée). Comme on l'a vu (paragraphe 16.1), la charge positive partielle qui apparaît sur le carbone carbonylique rend les groupes alcanoyle électroattracteurs.



Formaldéhyde

Description du groupe carbonyle



La polarisation modifie les constantes physiques des aldéhydes et des cétones

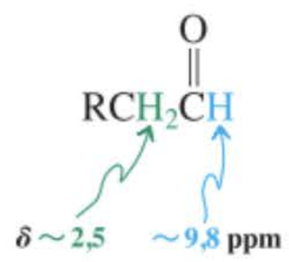
La polarisation de la fonction carbonyle rend les points d'ébullition des aldéhydes et des cétones plus élevés que ceux des hydrocarbures de masse moléculaire comparable (tableau 17.1). En raison de leurs moments dipolaires, les composés carbonylés inférieurs, comme, par exemple, l'acétaldéhyde, de même que la propanone (acétone), sont tout à fait miscibles avec l'eau. Une solution aqueuse de formaldéhyde (paragraphe 17.6) a des propriétés désinfectantes et fongicides. Toutefois, au fur et à mesure que la partie hydrocarbonée hydrophobe prend de l'importance au sein de la molécule, la solubilité dans l'eau diminue. Les composés carbonylés comportant plus de six carbones sont franchement insolubles dans l'eau.

En résumé, le groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones est un analogue oxygéné de la double liaison carbone–carbone. Quoi qu'il en soit, l'électronégativité de l'oxygène polarise la liaison π, rendant ainsi le substituant alcanoyle électroattracteur. La disposition des liaisons autour du carbone et de l'oxygène est plane, ce qui est une conséquence de l'hybridation sp^2.

17-3 Propriétés spectroscopiques des aldéhydes et des cétones

La fonction carbonyle donne lieu à des spectres caractéristiques. En spectroscopie de RMN du ^1H, l'hydrogène formylique des aldéhydes est très fortement déblindé : il apparaît dans la zone des 9 à 10 ppm, ce qui est un déplacement chimique exceptionnel pour cette classe de composés. La raison de cet effet est double. Tout d'abord, le mouvement des électrons π, comme dans les alcènes (paragraphe 11.4), crée un champ magnétique local qui renforce le champ extérieur. En second lieu, la charge située sur le carbone positivement polarisé exerce un effet supplémentaire de déblindage. La figure 17.3 montre le spectre de RMN du ^1H relatif au propanal, avec l'hydrogène formylique réson-

Déblindage en RMN du ^1H des aldéhydes et des cétones



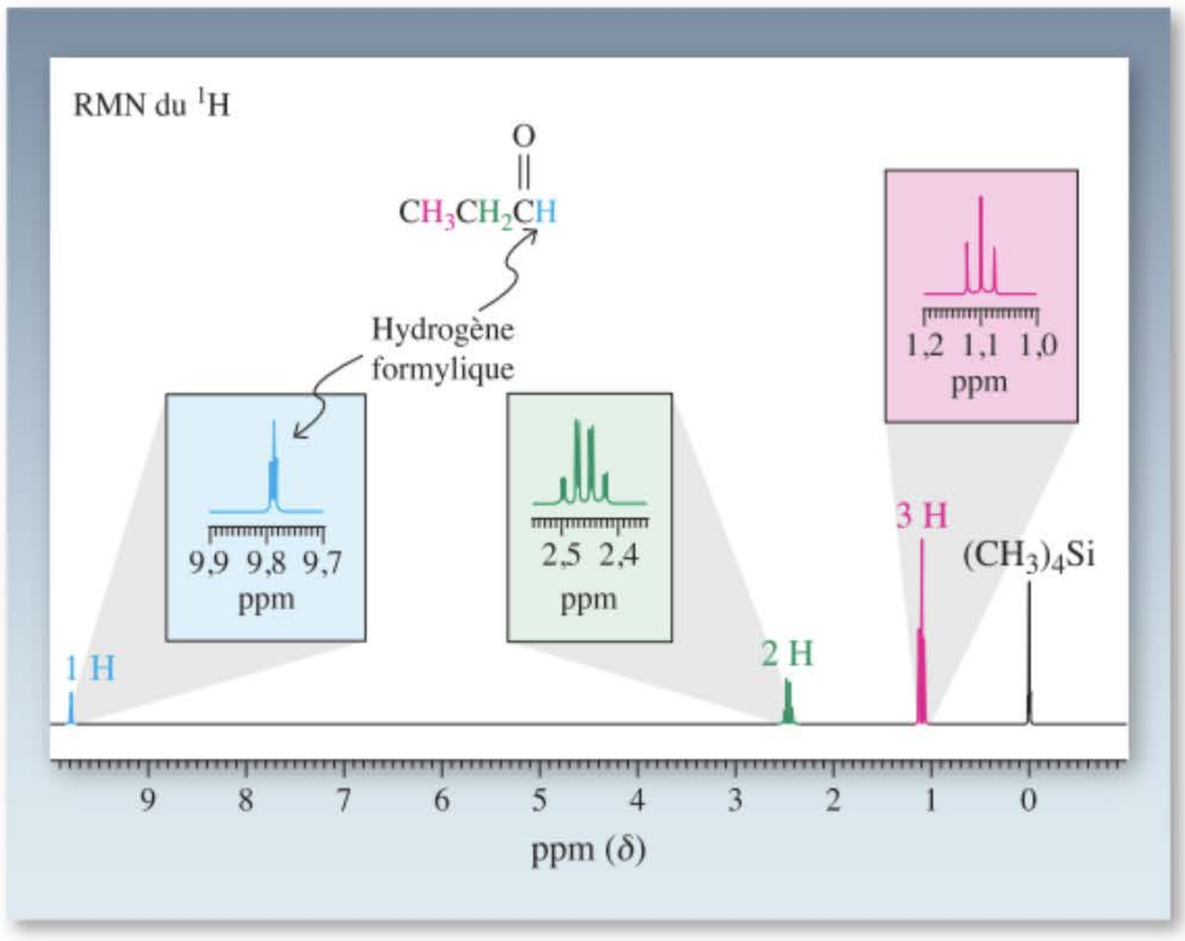


Figure 17-3 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz du propanal. L'hydrogène formylique (à δ = 9,79 ppm) est fortement déblindé.

nant à δ = 9,79 ppm, scindé en un triplet (J = 2 Hz) à cause d'un faible couplage avec les hydrogènes méthyléniques situés de l'autre côté de la fonction carbonyle. Ces derniers sont aussi légèrement déblindés par rapport aux hydrogènes d'un alcane en raison du caractère électroattracteur du groupe fonctionnel. Cet effet est également observé dans les spectres de RMN du ^{1}H des cétones : les hydrogènes en α apparaissent normalement dans la fourchette de δ située entre 2,0 et 2,8 ppm.

Les spectres de RMN du carbone-13 permettent d'identifier aisément à la fois les aldéhydes *et* les cétones, à cause du déplacement chimique caractéristique du carbone carbonylique. En partie à cause de l'électronégativité de l'oxygène qui y est directement lié, le carbone carbonylique des aldéhydes et des cétones apparaît à des champs encore plus bas (~ 200 ppm) que ne le font les atomes de carbone hybridés en sp^2 des alcènes (paragraphe 11.4). Les carbones adjacents au groupe carbonyle sont également déblindés en comparaison avec ceux qui sont situés plus loin. Le spectre de RMN du ^{13}C de la cyclohexanone est présenté dans la figure 17.4.

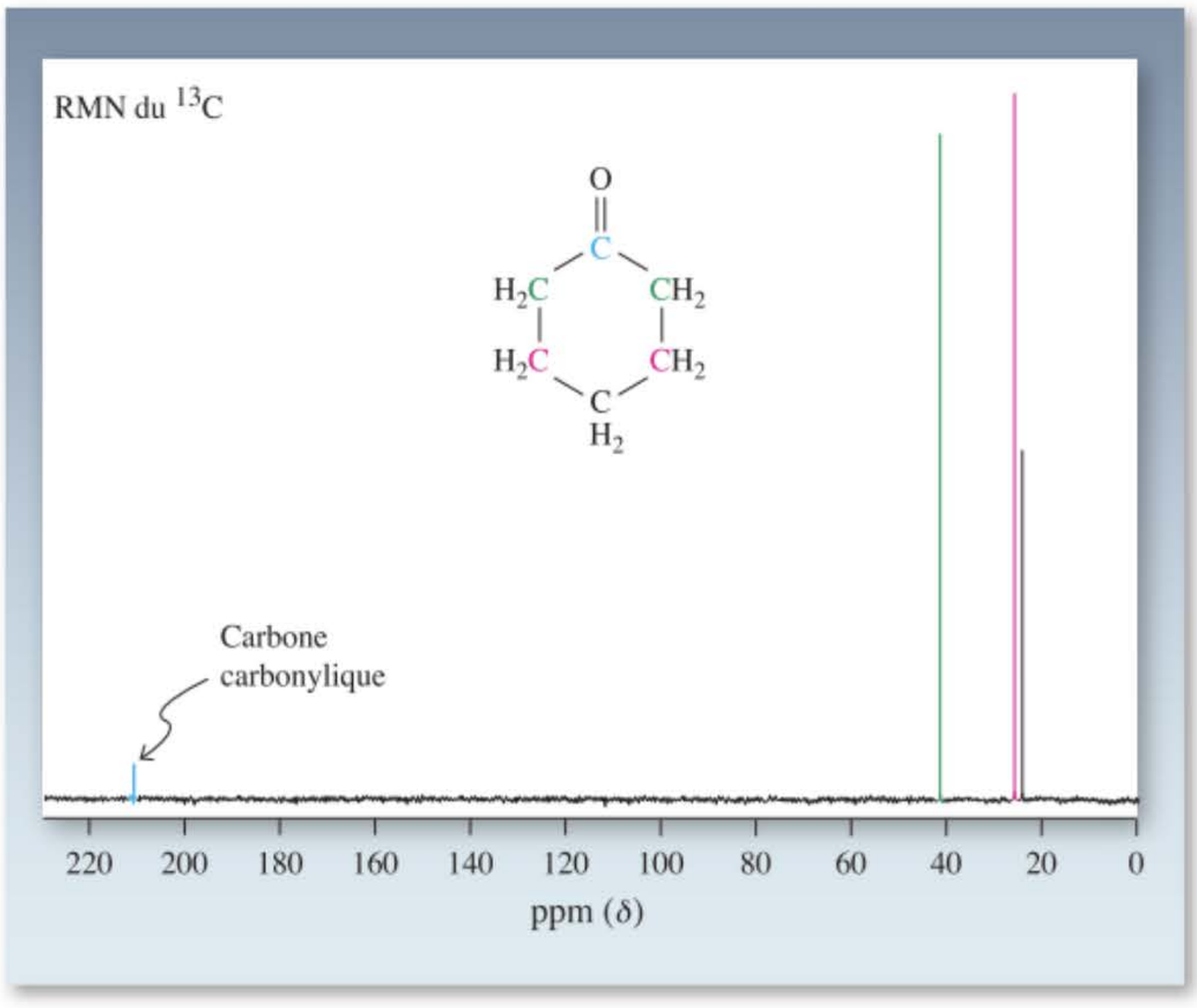
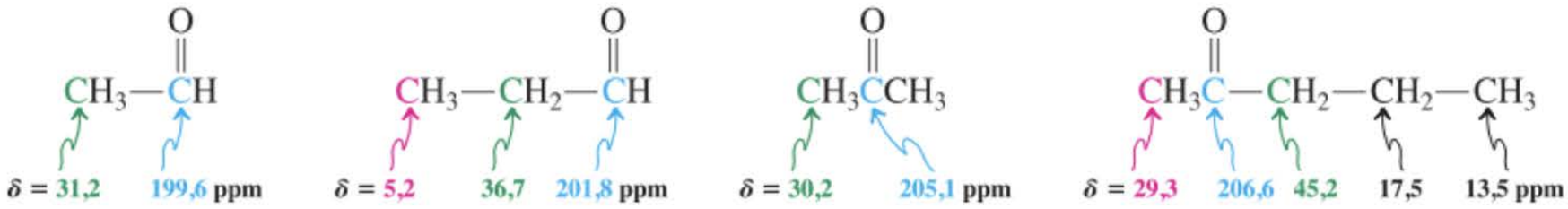


Figure 17-4 Spectre de RMN du ^{13}C de la cyclohexanone. Le carbone carbonylique à 211,8 ppm est fortement déblindé par rapport aux autres carbones. En raison de sa symétrie, la molécule présente seulement quatre pics ; les résonances des trois types de carbones méthyléniques absorbent à des champs de plus en plus faibles au fur et à mesure qu'ils sont proches du groupe carbonyle.

Déplacements chimiques en RMN du ^{13}C de certains aldéhydes et cétones



La spectroscopie infrarouge constitue une méthode très commode pour détecter rapidement la présence d'un groupe carbonyle. La fréquence d'élongation du C=O donne lieu à une bande intense qui apparaît typiquement dans une fourchette relativement étroite (1690-1750 cm^{-1}; figure 17.5). L'absorption carbonylique des aldéhydes se situe classiquement vers les 1735 cm^{-1}. Celle des alcanones acycliques et de la cyclohexanone se retrouvent vers les 1715 cm^{-1}. Lorsqu'il y a conjugaison avec des systèmes π soit alcéniques, soit benzéniques, la fréquence infrarouge du carbonyle est réduite d'environ 30 à 40 cm^{-1}; c'est ainsi que la 1-phényléthanone (acétophénone) laisse entrevoir une bande IR à 1680 cm^{-1}. Par contre, la fréquence d'élongation augmente pour les groupes carbonyle présents dans des cycles contenant moins de six atomes: la cyclopentanone absorbe à 1745 cm^{-1}, la cyclobutanone à 1780 cm^{-1}.

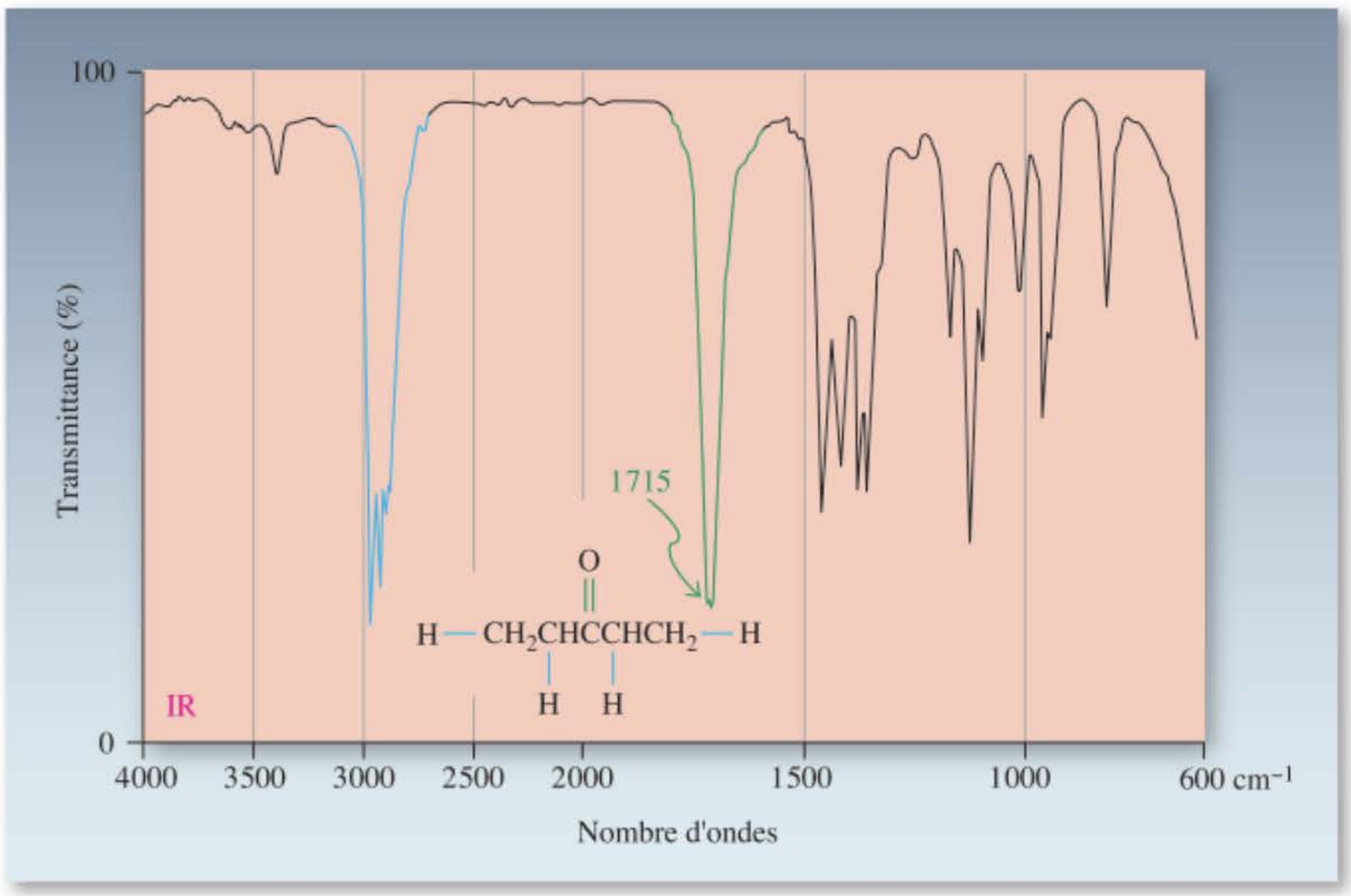


Figure 17-5 Spectre IR de la pentan-3-one; $\tilde{\nu}_{\text{élongation C=O}}$ = 1715 cm^{-1}.

Les composés carbonylés présentent également des spectres électroniques (UV) caractéristiques, parce que les paires électroniques libres, non liantes, présentes sur l'atome d'oxygène subissent des transitions peu énergétiques $n \rightarrow \pi^*$, de même que des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ (figure 17.6). Ainsi, par exemple, la propanone (acétone) montre une bande $n \rightarrow \pi^*$ à 280 nm (ε = 15) dans l'hexane. La transition $\pi \rightarrow \pi^*$ correspondante apparaît vers 190 nm (ε = 1100). La conjugaison avec une double liaison carbone–carbone déplace les absorption vers les plus grandes longueurs d'onde. Par exemple, le spectre électronique de la but-3-én-2-one, $CH_2{=}CHCOCH_3$, se caractérise par des pics à 324 nm (ε = 24, $n \rightarrow \pi^*$) et 219 nm (ε = 3600, $\pi \rightarrow \pi^*$).

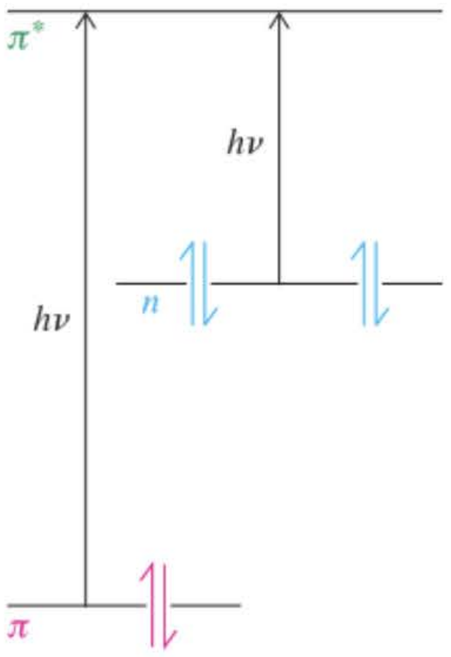
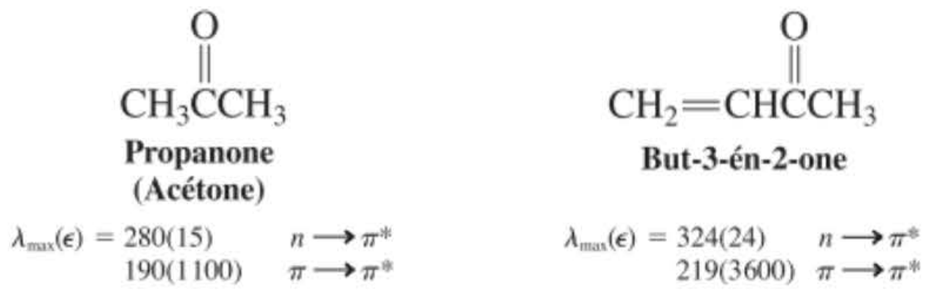
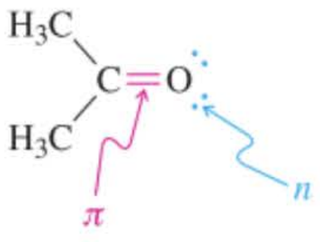


Figure 17-6 Les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ relatives à la propanone (acétone).

Transitions électroniques dans la propanone (acétone) et la but-3-én-2-one





Exercice 17-2

Mise en pratique des concepts : l'usage de la spectroscopie revisitée

Comment pourriez-vous différencier, grâce à la spectroscopie, $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ de $CH_3CH_2CH_2CHO$? Précisez la méthode spectroscopique choisie ainsi que les caractéristiques spectrales qui y sont les plus utiles.

Stratégie

Examinez les différences de structure entre ces deux composés dans le contexte des possibilités qu'offrent les quatre méthodes spectroscopiques (RMN, IR, SM et UV). Évaluez comment chaque technique pourrait fournir une information utile pour accomplir la tâche demandée.

Solution

• Du point de vue de la structure, ces composés présentent des groupes fonctionnels tout à fait différents : $-CH_2-O-H$ pour l'alcool primaire et $-CH{=}O$ pour l'aldéhyde. La spectroscopie de RMN, IR ou UV reflètera, chacune pour sa part, cette disparité fonctionnelle d'une façon qui lui est propre. Les caractères distinctifs les plus manifestes suivent.

• Dans le spectre de RMN du ^1H, les différences de déplacements chimiques seront évidentes entre le $-CH_2-O-H$ de l'alcool à ≈ 3,7 ppm et le $-CH{=}O$ de l'aldéhyde à ≈ 9,7 ppm (tableau 10.2). De même, dans le spectre de RMN du ^{13}C, des pics distincts apparaitront à ≈ 70 ppm pour le $-CH_2-O-H$ de l'alcool et à ≈ 200 ppm pour le $-CH{=}O$ de l'aldéhyde (tableau 10.6). La spectroscopie IR permet de distinguer les fonctions (tableau 11.4). L'alcool O—H donnera lieu à une absorption intense, large, entre 3200 et 3600 cm^{-1} (voir figure 11.21). En revanche, l'aldéhyde C=O donnera un pic plus étroit mais tout aussi intense vers 1735cm^{-1} (similaire à celui de la cétone dont le spectre est présenté dans la figure 17.5). Les alcools ordinaires ne donnent pas lieu à des bandes significatives en UV, tandis que le groupe carbonyle de l'aldéhyde donnera lieu à un λ_{max} à environ 280 nm.

• Enfin, les masses molaires de ces deux molécules diffèrent de deux unités. Une comparaison de leurs spectres de masse révèlera ce fait très clairement.

Exercice 17-3

Essayez par vous-même

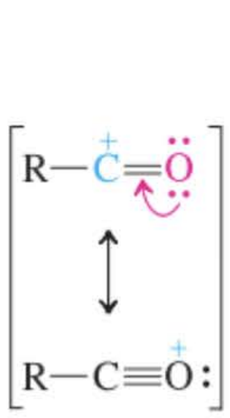
Répondre à la même question que dans l'exercice 17.2 pour chacune des paires suivantes de composés.

(a) $CH_3COCH_2CH_3$ et $CH_3CH_2CH_2CHO$
(b) $CH_3CH{=}CHCH_2CHO$ et $CH_3CH_2CH{=}CHCHO$
(c) Pentan-2-one et pentan-3-one

Exercice 17-4

Un composé inconnu de formule moléculaire C_4H_6O présente les données spectrales suivantes : RMN du ^1H, δ = 2,03 ppm (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 3 H), 6,06 ppm (ddq, J = 16,1, 7,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,88 ppm (dq, J = 16,1, 6,7 Hz, 1 H) et 9,47 ppm (d, J = 7,7 Hz, 1 H) ; RMN du 13C, δ = 18,4, 132,8, 152,1 et 191,4 ppm ; UV $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 220 nm (15 000) et 314 nm (32). Proposer une structure pour ce composé.

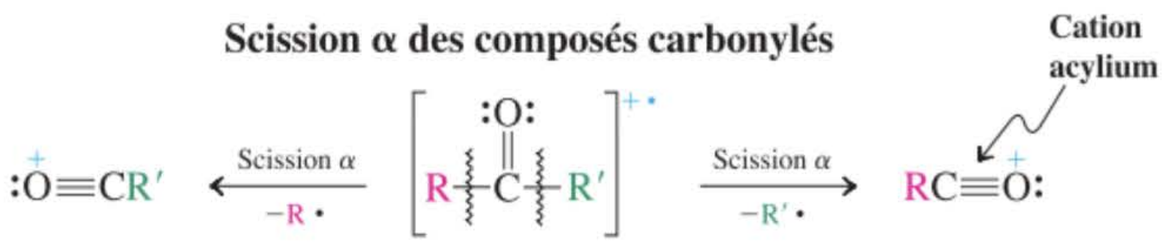
Les profils de fragmentation, en spectrométrie de masse, des aldéhydes et des cétones fournissent d'importantes informations au sujet de leur structure



Cation Acylium

Les diagrammes de fragmentation des composés carbonylés sont également très utiles pour établir les structures de ces molécules. Considérons, par exemple, la pentan-2-one, la pentan-3-one et la 3-méthylbutan-2-one qui sont des cétones isomères. Leurs spectres de masse (figure 17.7) révèlent des ions de fragmentation très nets et distincts. La voie prédominante de décomposition est la scission α. Lors de ce processus, la liaison de l'un ou l'autre groupe alkyle attenant à la fonction carbonyle est rompue, ce qui engendre le **cation acylium** correspondant ainsi qu'un radical alkyle.

Scission α des composés carbonylés



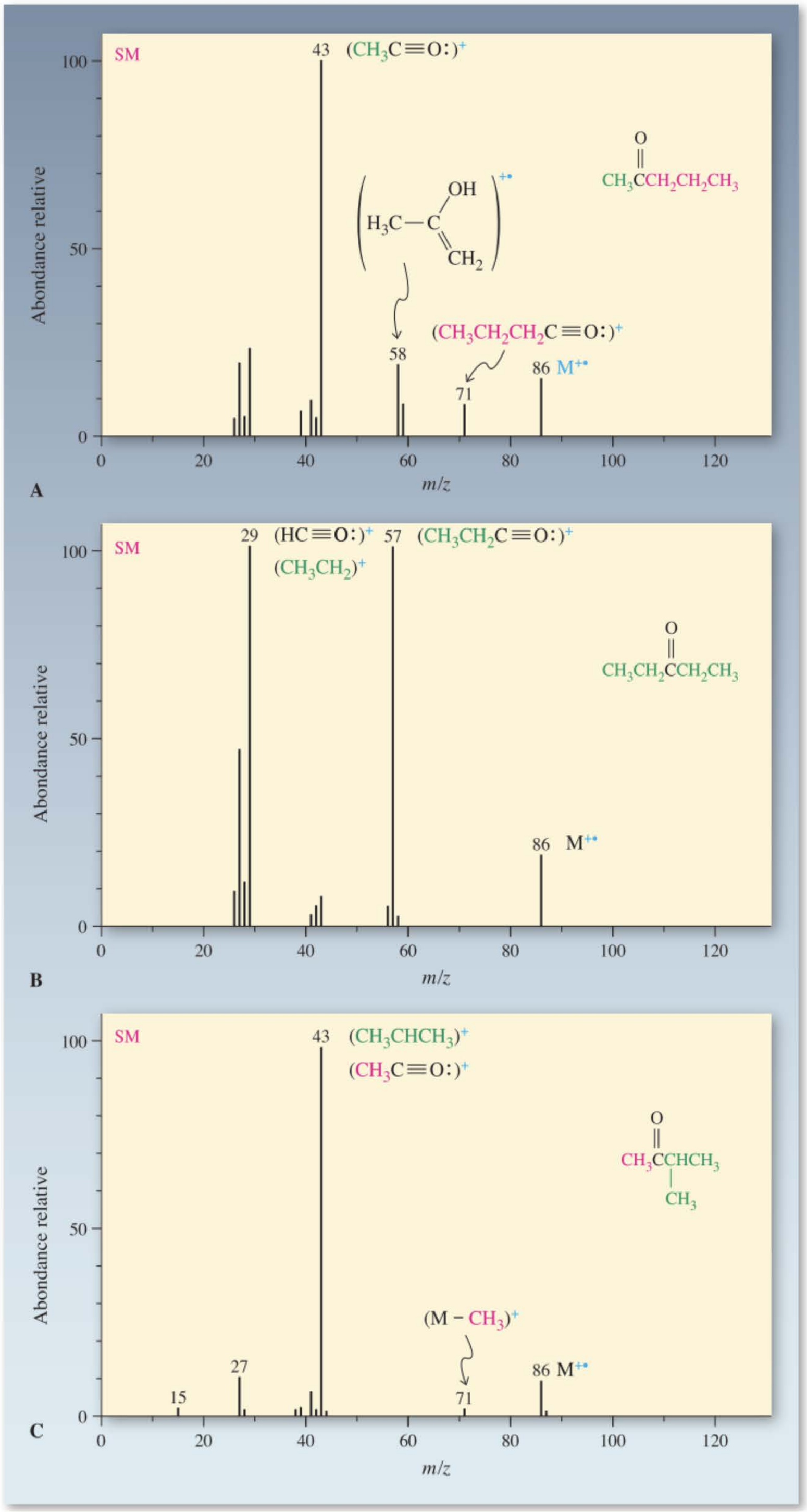


Figure 17-7 Spectres de masse (A) de la pentan-2-one, montrant deux pics résultant de la scission α et un relatif à un réarrangement de McLafferty ; (B) de la pentan-3-one, ne laissant entrevoir qu'un seul pic de scission α en raison de la symétrie de la molécule, et (C) de la 3-méthylbutan-2-one, révélant deux scissions α.

Le cation acylium se forme facilement en raison de sa stabilisation par résonance. Ces ions de fragmentation sont précieux, parce qu'ils permettent de déduire, à partir du spectre, la composition brute des deux groupes alkyle d'une cétone. Ainsi, il est possible de différencier aisément la pentan-2-one de la pentan-3-one : la scission α de la pentan-2-one fournit deux ions acylium, à m/z = 43 et 71, tandis que la pentan-3-one n'en laisse entrevoir qu'un, à m/z = 57. (Le pic situé à m/z = 29 dans le spectre de masse de cette dernière est dû en partie à $CH_3CH_2^+$ et en partie à $HC{\equiv}O^+$, qui résulte de la perte de C_2H_4 aux dépens de $CH_3CH_2C{\equiv}O^+$.)

Scission α dans la pentan-2-one



m/z = 71 *m/z* = 86 *m/z* = 43

Pentan-2-one

Scission α dans la pentan-3-one

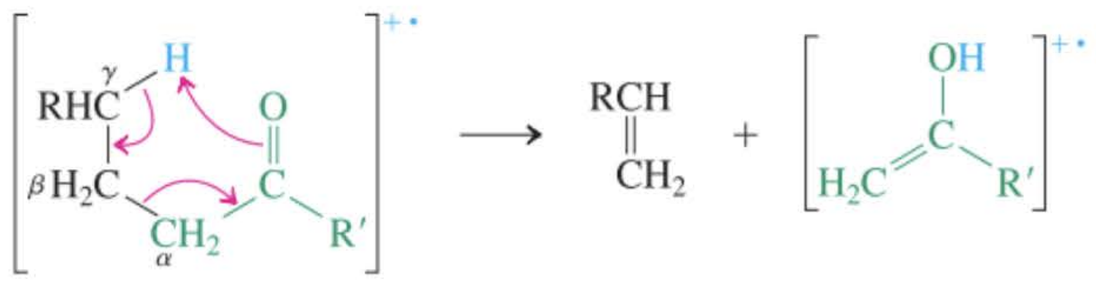


m/z = 86 *m/z* = 57

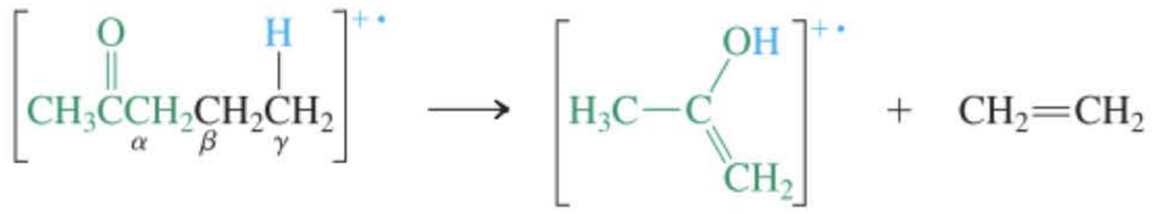
Pentan-3-one

Peut-on distinguer la pentan-2-one de la 3-méthylbutan-2-one ? Pas en examinant la scission α puisque, dans les deux molécules, les deux groupes substituants sont CH_3 et C_3H_7. Mais, cependant, la comparaison des spectres de masse des deux composés (figure 17.7, A et C) révèle un pic supplémentaire remarquable pour la pentan-2-one à m/z = 58, signifiant qu'il y a eu perte d'un fragment moléculaire de masse m/z = 28. Ce fragment est absent dans les spectres des deux autres isomères et caractérise la présence d'hydrogènes situés en γ par rapport au groupe carbonyle. Les composés présentant cette caractéristique structurale – et dont la chaîne est suffisamment mobile pour permettre à l'hydrogène en γ de venir à proximité de l'oxygène carbonylique – subissent une décomposition appelée **réarrangement de McLafferty***. Lors de cette réaction, l'ion moléculaire de la cétone de départ se scinde, à la suite d'un processus unimoléculaire, en deux fragments (un fragment neutre et un cation radicalaire).

Réarrangement de McLafferty



Le réarrangement de McLafferty fournit un alcène ainsi que la forme énolique d'une nouvelle cétone. Dans le cas de la pentan-2-one, on assiste à la production d'éthène et de l'énol de la propan-2-one (acétone) ; le cation radicalaire de ce dernier est observé à m/z = 58.



m/z = 86 *m/z* = 58

Ni la pentan-3-one ni la 3-méthylbutan-2-one ne possède d'hydrogène en γ ; de ce fait, aucune de ces deux molécules n'est capable de subir un réarrangement de McLafferty.

Exercice 17-5

Comment pourrait-on déceler la différence entre **(a)** la 3-méthylpentan-2-one et la 4-méthylpentan-2-one et **(b)** la 2-éthylcyclohexanone et la 3-éthylcyclohexanone, en faisant uniquement appel à la spectrométrie de masse ?

---

* Professeur Fred W. McLafferty, né en 1923, Université Cornell, Ithaca, New York.

En résumé, les spectres de RMN des hydrogènes formyliques et des carbones carbonyliques des aldéhydes et des cétones présentent un déblindage important. La double liaison carbone–oxygène donne lieu à une forte bande infrarouge vers 1715 cm^{-1}, laquelle est déplacée vers des fréquences plus basses lorsqu'il y a conjugaison ou vers des fréquences plus hautes dans le cas de petits cycles. En outre, l'aptitude des électrons non liants à être excités vers les orbitales moléculaires π^* amène le groupe carbonyle à présenter des absorptions UV caractéristiques, situées à des longueurs d'ondes relativement grandes. Enfin, les aldéhydes et les cétones se fragmentent en spectrométrie de masse selon des scissions α et des réarrangements de McLafferty

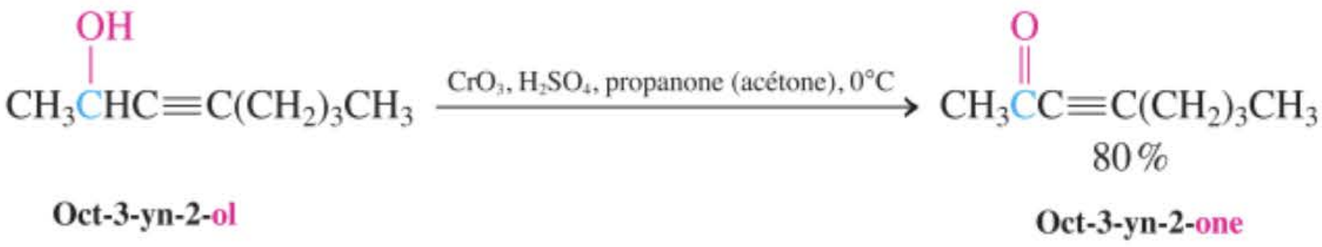
17-4 La préparation des aldéhydes et des cétones

Diverses manières de préparer les aldéhydes et les cétones ont déjà été décrites en rapport avec la chimie d'autres groupes fonctionnels (voir la carte résumant les diverses voies réactionnelles aux pages 816-817). Ce paragraphe récapitule les méthodes susmentionnées, en insistant sur certaines caractéristiques particulières ainsi que sur certains exemples supplémentaires. D'autres voies menant aux aldéhydes et aux cétones seront décrites dans des chapitres ultérieurs.

Quatre méthodes classiques permettent de synthétiser au laboratoire des aldéhydes et des cétones

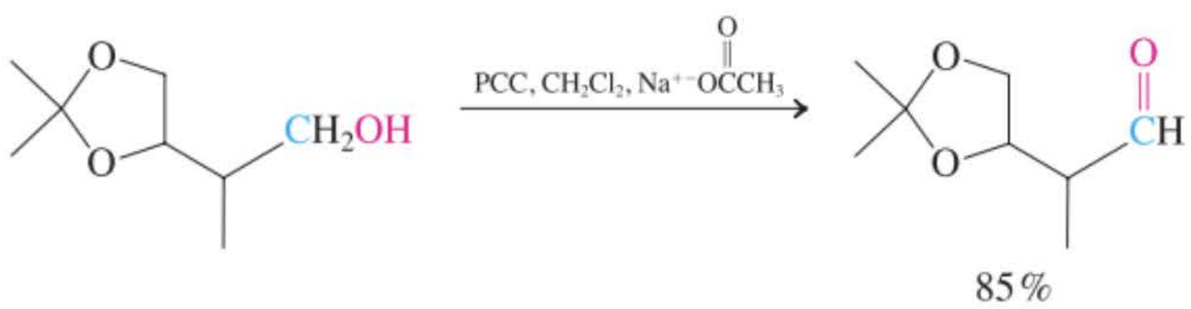
Dans le tableau 17.2 se trouvent résumées quatre approches qui permettent de synthétiser des aldéhydes et des cétones. Tout d'abord, nous avons vu (paragraphe 8.6) que l'*oxydation* des alcools à l'aide de réactifs à base de chrome(VI) fournit des composés carbonylés. Les alcools secondaires aboutissent à des cétones, tandis que les alcools primaires engendrent des aldéhydes mais, dans ce dernier cas, uniquement en l'absence d'eau, de manière à éviter la suroxydation en acides carboxyliques. L'oxydant chromique est sélectif, même en présence d'entités alcéniques ou alcyniques.

Oxydation sélective des alcools

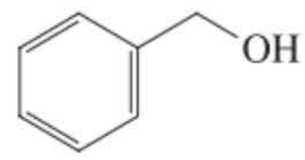


Oct-3-yn-2-ol → **Oct-3-yn-2-one**

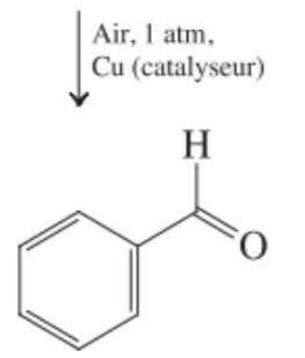
Emploi de PCC (CrO_3 + pyridine + HCl) pour oxyder un alcool primaire en aldéhyde



Une oxydation "verte" des alcools



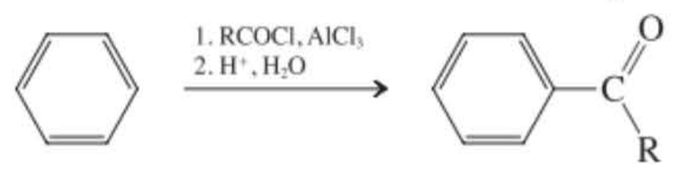
Phénylméthanol (Alcool benzylique)



Benzènecarbaldéhyde (Benzaldéhyde)

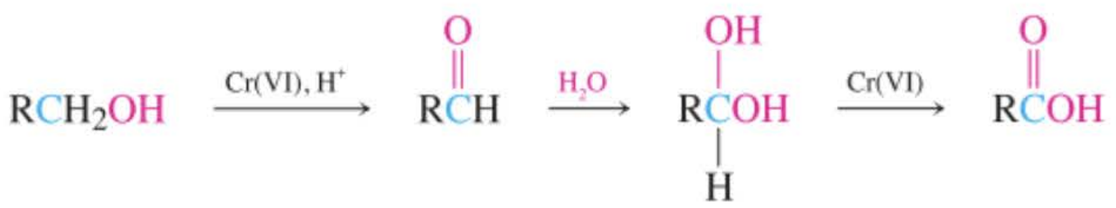
L'air est l'agent oxydant le plus « vert ». De nombreux efforts de recherche sont consentis afin de pouvoir oxyder les alcools dans des conditions aérobies douces.

Tableau 17-2 Méthodes de synthèse d'aldéhydes et de cétones

Réaction	Schéma illustratif
1. Oxydation des alcools (Paragraphe 8.6)	$-CH_2OH \xrightarrow{PCC,CH_2Cl_2} -\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$
2. Ozonolyse des alcènes (Paragraphe 12.12)	$>C=C< \xrightarrow[2.\ (CH_3)_2S]{1.\ O_3,\ CH_2Cl_2} >C=O + O=C<$
3. Hydratation des alcynes (Paragraphes 13.7 et 13.8)	$-C\equiv C- \xrightarrow{H_2O,\ H^+,\ Hg^{2+}} -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-$
4. Alcanoylation de Friedel-Crafts (Paragraphe 15.13)	

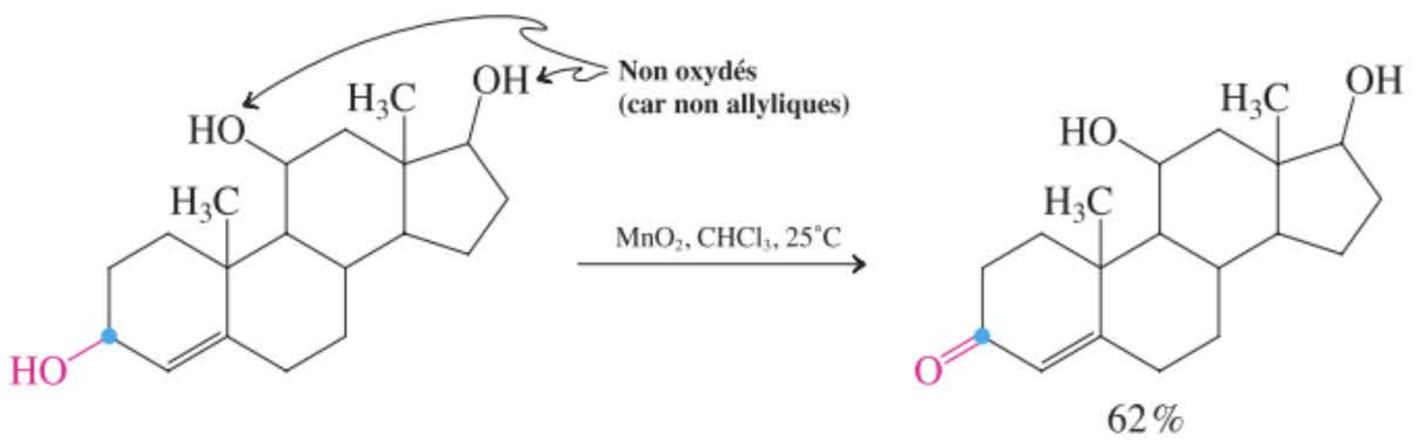
La suroxydation des aldéhydes en présence d'eau est due à l'hydratation en un 1,1-diol (paragraphe 17.6). L'oxydation de ce diol aboutit à l'acide carboxylique.

L'eau provoque la suroxydation des alcools primaires

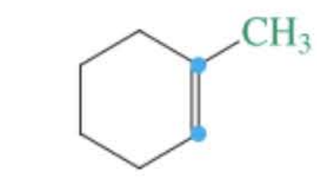


Le dioxyde de manganèse est un autre réactif dont l'action modérée permet d'oxyder spécifiquement les alcools allyliques (paragraphe 14.3). Les alcools ordinaires ne sont pas attaqués à la température ambiante, comme le montre l'oxydation sélective aboutissant à un stéroïde que l'on retrouve dans la glande surrénale.

Oxydation sélective des alcools allyliques à l'aide de dioxyde de manganèse



Ozonolyse



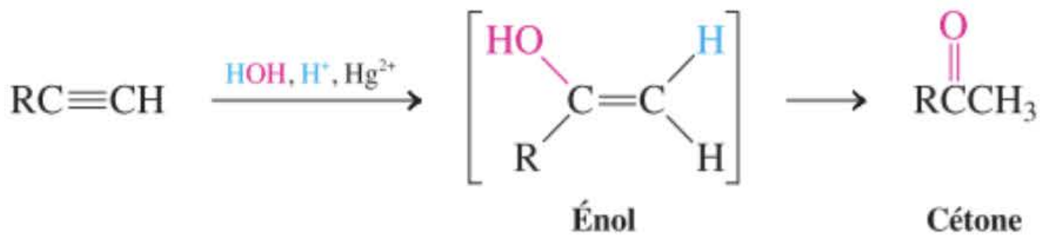
Exercice 17-6

Concevoir une méthode de synthèse de la 1-cyclohexylbut-2-yn-1-one au départ du cyclohexane. Tous les autres réactifs jugés nécessaires vous sont disponibles.

La seconde méthode permettant de synthétiser des composés carbonylés dont il a déjà été question est le clivage oxydatif des doubles liaisons carbone–carbone, à savoir l'*ozonolyse* (paragraphe 12.12). L'action de l'ozone, suivie d'un traitement par un agent réducteur modéré tel que du zinc métallique ou le sulfure de diméthyle, scinde les alcènes et engendre des aldéhydes et des cétones.

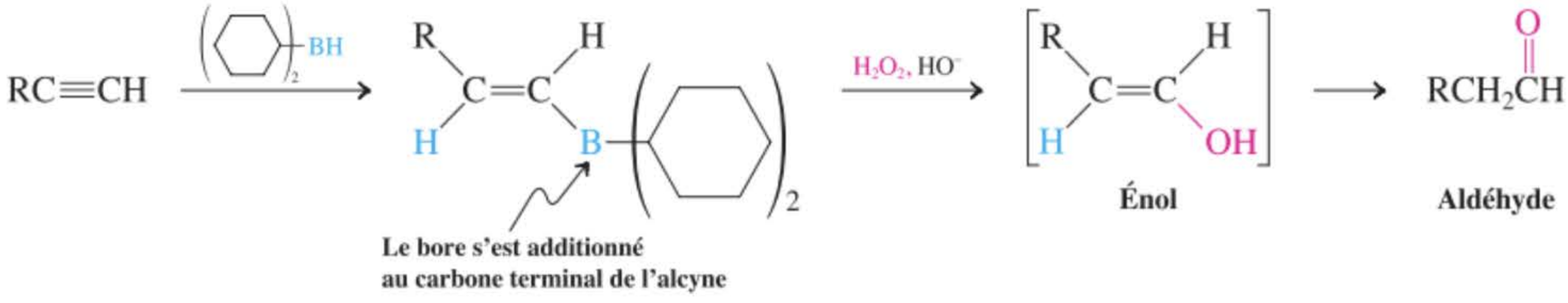
Troisième méthode, l'*hydratation* de la triple liaison carbone–carbone fournit des énols qui se tautomérisent en composés carbonylés (paragraphes 13.7 et 13.8). En présence d'ions mercuriques, l'addition de l'eau obéit à la règle de Markovnikov, ce qui aboutit à des cétones.

Hydratation des alcynes selon Markovnikov



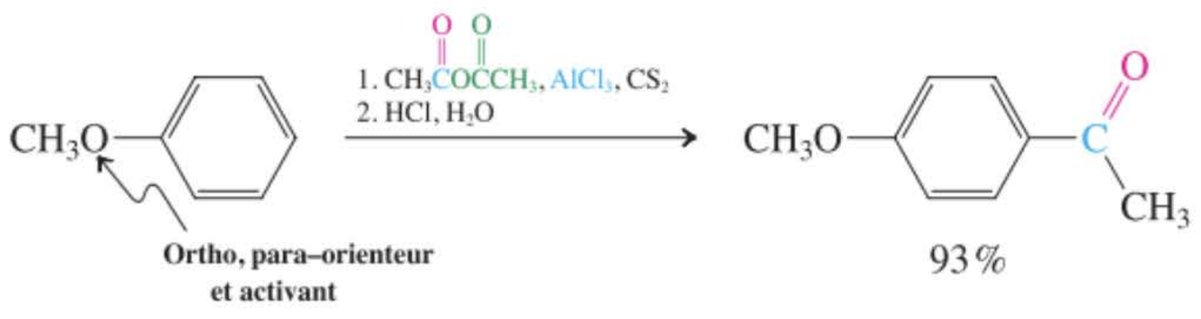
L'addition anti-Markovnikov est observée lors de l'hydroboration-oxydation.

Hydratation anti-Markovnikov des alcynes



Enfin, il existe la synthèse des arylcétones par *alcanoylation de Friedel-Crafts* (paragraphe 15.13), qui est une des variétés de substitution électrophile sur aromatique. L'exemple qui est présenté ci-dessous aboutit à un additif très employé dans l'industrie des parfums.

Alcanoylation (acylation) de Friedel-Crafts



En résumé, quatre méthodes générales permettent de synthétiser les aldéhydes et les cétones : l'oxydation des alcools, le clivage oxydatif des alcènes, l'hydratation des alcynes et l'alcanoylation de Friedel-Crafts. Il existe de nombreux autres procédés qui seront examinés dans des chapitres ultérieurs.

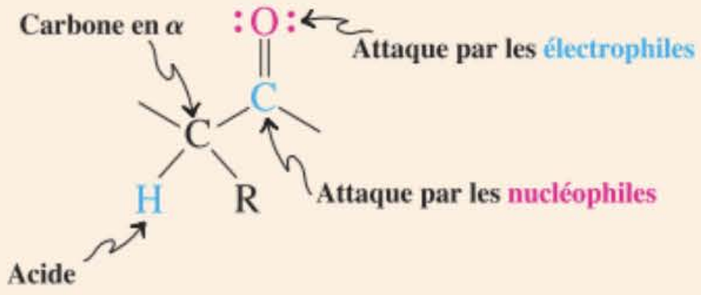
17-5 La réactivité de la fonction carbonyle : mécanismes d'addition

Comment la connaissance que nous avons au sujet de la structure du groupe carbonyle (paragraphe 17.2) nous aide-t-elle à comprendre les réactions caractéristiques de celui-ci ? Nous allons voir qu'au même titre que la liaison π des alcènes, la double liaison carbone-oxygène est encline à subir des additions. À cet effet, la fonction C=O, qui est fortement polaire, est sensible à l'attaque par des nucléophiles au niveau du carbone et par des électrophiles au niveau de son oxygène. Ce paragraphe entame l'étude de la chimie du groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones.

Les trois centres réactionnels des aldéhydes et des cétones

Les aldéhydes et les cétones possèdent trois sites où la plupart des réactions se déroulent : l'oxygène (qui est une base au sens de Lewis), le carbone carbonylique (qui est électrophile) ainsi que le carbone adjacent à la fonction carbonyle, c'est-à-dire le carbone en α.

Sites réactionnels des aldéhydes et des cétones

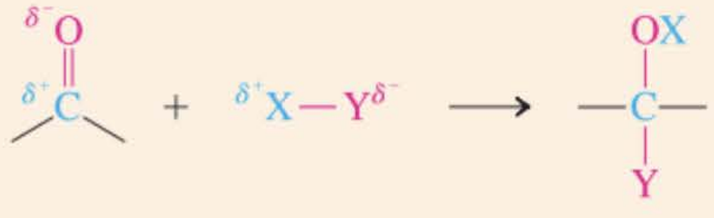


Le reste de ce chapitre est consacré à l'étude des deux premiers centres réactionnels qui, tous deux, aboutissent à des additions ioniques sur la liaison π carbonylique. D'autres réactions, ayant plutôt trait à l'hydrogène acide qui est présent sur le carbone adjacent à la fonction carbonyle, seront examinées dans le chapitre 18.

Le groupe carbonyle subit des additions ioniques

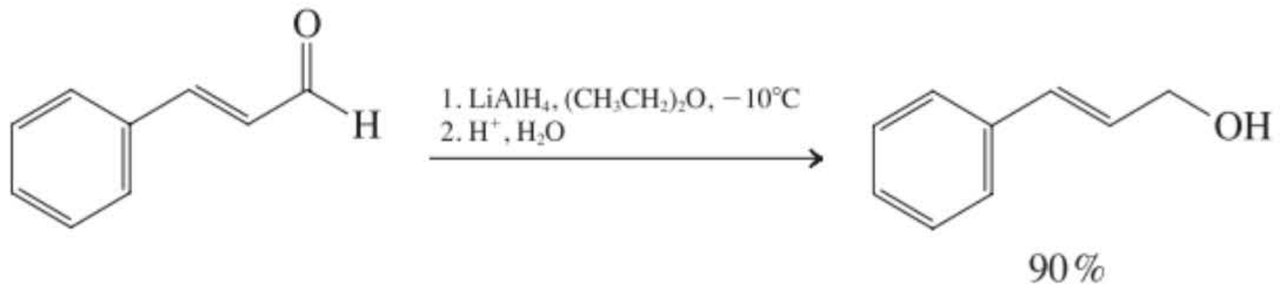
Les réactifs polaires s'additionnent au groupe carbonyle dipolarisé, d'après la loi de Coulomb (paragraphe 1.2) et d'après les principes fondamentaux des interactions acido-basiques de Lewis (paragraphe 2.2) : les nucléophiles se lient au carbone (électrophile), les électrophiles à l'oxygène (basique au sens de Lewis). De telles additions impliquant des réactifs organométalliques ou générateurs d'hydrure – et qui aboutissent à des alcools – ont été décrites aux paragraphes 8.6 et 8.8. Le tableau 17.3 résume de manière schématique ces divers procédés. Ces additions entrent dans la catégorie de mécanisme 4(a), cf. paragraphe 2.2.

Schéma général de l'addition ionique au groupe carbonyle





Des réactifs générateurs d'hydrures tels que $NaBH_4$ et $LiAlH_4$ réduisent les groupes carbonyle mais pas les doubles liaisons carbone–carbone. De ce fait, ces réactifs transforment les aldéhydes et les cétones insaturés en des alcools insaturés.



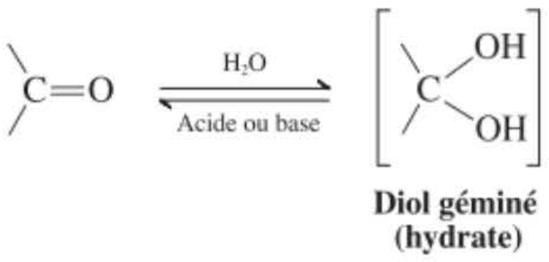
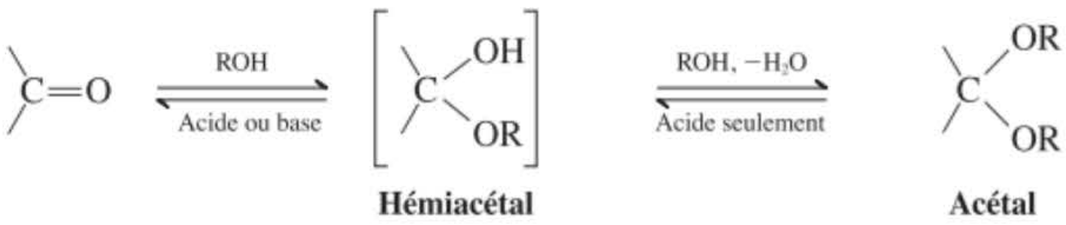
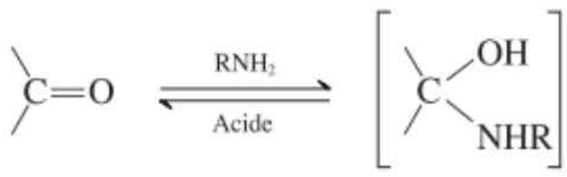
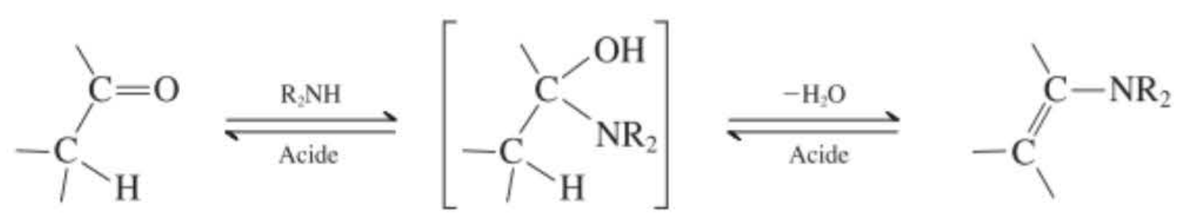
Étant donné que les réactifs nucléophiles qui apparaissent dans le tableau 17.3 sont des bases très fortes, les additions auxquelles ils donnent lieu sont irréversibles. Dans ce paragraphe-ci ainsi que dans les paragraphes 17.6 à 17.9 sont envisagées les additions ioniques de nucléophiles Nu–H moins basiques, tels que l'eau, les alcools, les thiols et les amines. Ces réactions ne sont pas très exothermiques mais donnent lieu à des équilibres que l'on peut déplacer dans le sens souhaité en jouant sur un choix judicieux des conditions opératoires. Le tableau 17.4 résume ces réactions.

Tableau 17-3 Additions des hydrures et des réactifs organométalliques aux aldéhydes et aux cétones

Réaction	Schéma illustratif			
1. Aldéhyde + hydrure	RCHO	$\xrightarrow{NaBH_4,\ CH_3CH_2OH}$	RCH_2OH	Alcool primaire
2. Cétone + hydrure	R_2CO	$\xrightarrow{NaBH_4,\ CH_3CH_2OH}$	R_2CHOH	Alcool secondaire
3. Formaldéhyde + réactif de Grignard	H_2CO	$\xrightarrow{R'MgX,\ (CH_3CH_2)_2O}$	$R'CH_2OH$[a]	Alcool primaire
4. Aldéhyde + réactif de Grignard	RCHO	$\xrightarrow{R'MgX,\ (CH_3CH_2)_2O}$	$R'RCHOH$[a]	Alcool secondaire
5. Cétone + réactif de Grignard	R_2CO	$\xrightarrow{R'MgX,\ (CH_3CH_2)_2O}$	$R'R_2COH$[a]	Alcool tertiaire

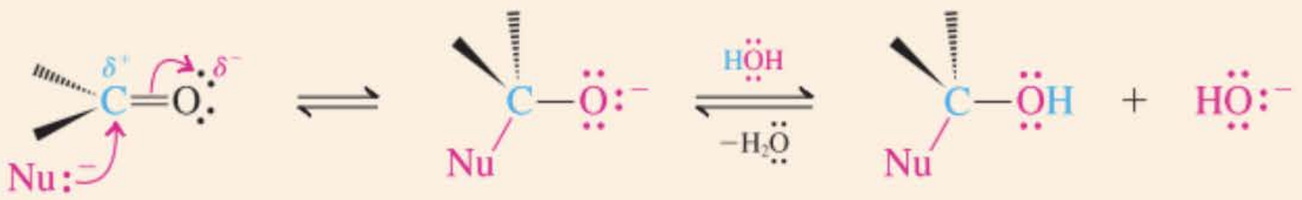
[a]Après parachèvement aqueux.

Tableau 17-4 Additions de nucléophiles modérément basiques aux aldéhydes et aux cétones

Nucléophile	Intermédiaire (habituellement non isolé)	Produit final (stable)
1. Eau	 **Diol géminé (hydrate)**	
2. Alcool	 **Hémiacétal**	**Acétal**
3. Ammoniac (R = H) ou amine primaire (R = alkyle ou aryle)	 **Hémiaminal**	**Imine**
4. Amine secondaire	 **Hémiaminal**	**Énamine**

Quel est le mécanisme de l'addition ionique de ces réactifs plus doux à la double liaison carbone–oxygène ? Deux voies réactionnelles peuvent être formulées : une addition nucléophile suivie de protonation ou une protonation électrophile suivie d'addition. La première alternative, qui est enclenchée par l'attaque nucléophile, se réalise dans des conditions neutres, ou, plus couramment, basiques. Au moment où le nucléophile s'approche du carbone électrophile, ce dernier se rehybride et la paire électronique de la liaison π bascule vers l'oxygène, créant ainsi un ion alkoxyde. Il s'ensuit une protonation, généralement grâce à un solvant protique tel que l'eau ou un alcool, ce qui fournit le produit final de l'addition.

Addition nucléophile suivie de protonation (en milieu basique)

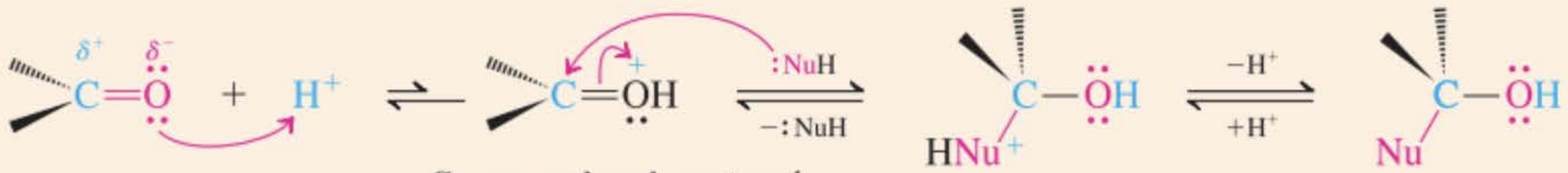


Ion alkoxyde

Il est à noter que la nouvelle liaison Nu–C est entièrement élaborée à partir de la paire d'électrons du nucléophile. Tout ceci rappelle une réaction S_N2. Toutefois, à la place de l'éjection d'un groupe sortant, une paire électronique – qui est partagée par le carbone et l'oxygène – bascule ici de manière à se localiser uniquement sur l'atome d'oxygène. L'ajout de nucléophiles fortement basiques aux groupes carbonyle donnent typiquement lieu à ce processus d'addition nucléophile suivie de protonation.

Le deuxième mécanisme prévaut en milieu acide et débute par une attaque électrophile. Au cours de la première étape, il y a protonation de l'oxygène carbonylique, facilitée par la polarisation de la liaison C=O et par la présence de paires électroniques libres sur l'atome d'oxygène. Ce dernier n'est que faiblement basique, comme l'indique le pK_a de son acide conjugué, se situant dans la fourchette de –7 à –8. Dès lors, en milieu acide dilué, tel que celui dans lequel maintes réactions d'addition sur la fonction carbonyle se déroulent, la plupart des molécules carbonylées ne sont pas protonnées. Néanmoins, les quelques entités protonnées se comportent comme des centres carbonés *extrêmement* électrophiles. L'attaque par le nucléophile complète le processus d'addition et déplace le premier équilibre qui était défavorable.

Protonation électrophile suivie d'addition (en milieu acide)



Groupe carbonyle protonné

p$K_a \approx -8$

Le mécanisme de protonation électrophile suivie d'addition convient mieux pour les réactions où interviennent des nucléophiles relativement peu basiques. Un milieu acide est, en effet, incompatible en présence de nucléophiles fortement basiques parce qu'il y a, dans ces cas, protonation desdits nucléophiles.

En résumé, il y a trois centres réactionnels chez les aldéhydes et les cétones. Les deux premiers sont les deux atomes du groupe carbonyle qui constituent le sujet du restant de ce chapitre. Le troisième est le carbone adjacent au groupe carbonyle. La réactivité du groupe carbonyle est régie par des réactions d'addition. Les hydrures et les réactifs organométalliques, qui sont nucléophiles, donnent lieu à la formation irréversible d'alcools (après protonation). Les additions ioniques de Nu–H (Nu = OH, OR, SR, NR_2) sont réversibles et peuvent commencer par l'attaque nucléophile du carbone carbonylique suivie du piégeage électrophile de l'anion alkoxyde ainsi engendré. Ou bien, en milieu acide, c'est la protonation qui précède l'addition du nucléophile.

17-6 L'addition de l'eau aboutissant à des hydrates

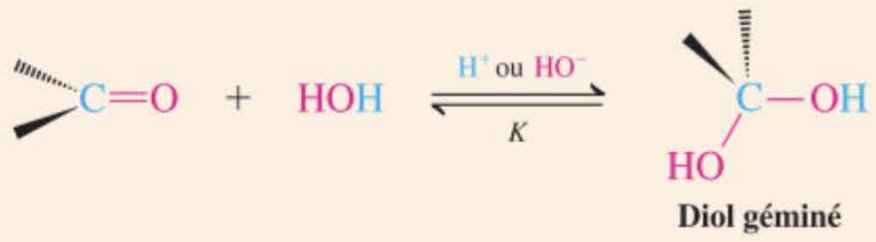
Les trois paragraphes à venir présentent les réactions des aldéhydes et des cétones avec l'eau et les alcools. Ces composés attaquent la fonction carbonyle selon chacun des deux mécanismes dont il vient d'être question, à savoir par catalyse soit acide, soit basique.

L'eau hydrate le groupe carbonyle

Un des réactifs capables d'attaquer la fonction carbonyle des aldéhydes et des cétones est l'eau. Cette réaction, qui est catalysée soit par un acide, soit par une base, aboutit à un système en équilibre avec le **diol géminé** correspondant, $RC(OH)_2R'$, encore appelé **hydrate de carbonyle.**

RÉACTION

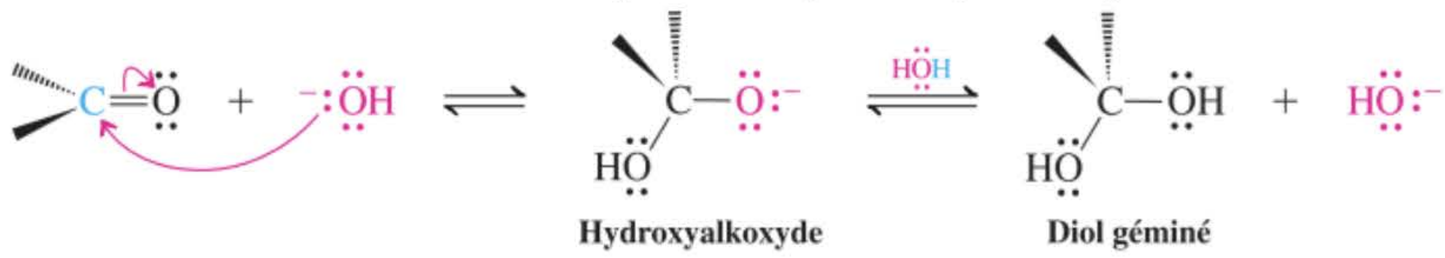
Hydratation de la fonction carbonyle



Dans le mécanisme par catalyse basique, l'hydroxyde joue le rôle du nucléophile. L'eau vient ensuite protonner l'adduit intermédiaire, en l'occurrence un hydroxyalkoxyde, ce qui fournit le diol et ce qui régénère le catalyseur.

MÉCANISME

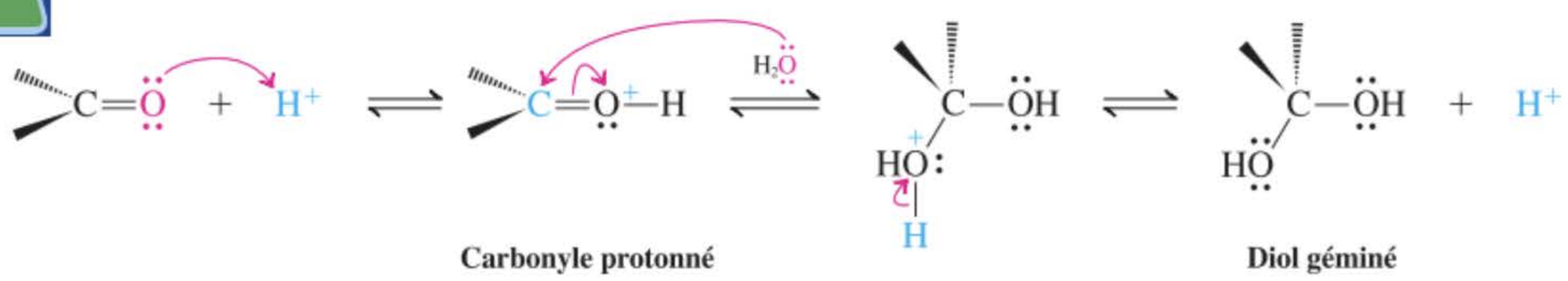
Mécanisme de l'hydratation par catalyse basique



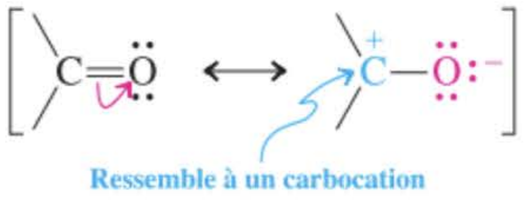
Dans le mécanisme par catalyse acide, la séquence des événements est inversée. Ici, la protonation initiale facilite l'attaque nucléophile par le nucléophile faible qu'est l'eau. Par la suite, un proton est éjecté de manière à réamorcer le cycle catalytique.

MÉCANISME

Mécanisme de l'hydratation par catalyse acide



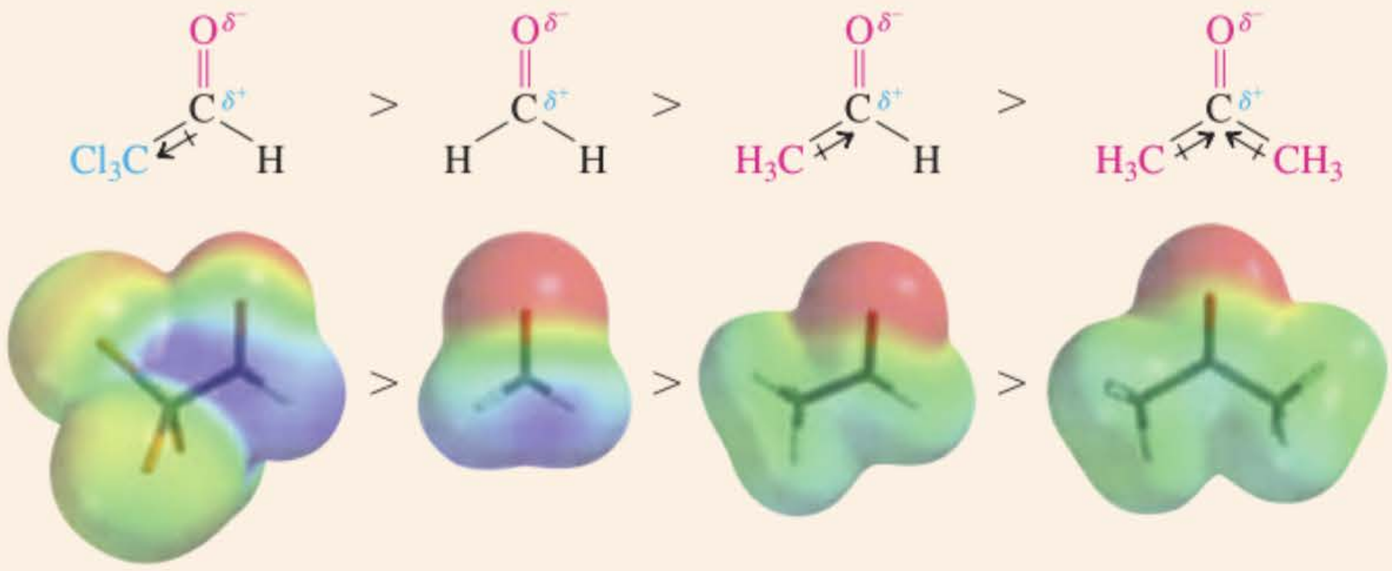
L'hydratation est réversible



Comme ces équations l'indiquent, l'hydratation des aldéhydes et des cétones est réversible. L'équilibre est déplacé vers la gauche avec les cétones et vers la droite avec le formaldéhyde ou dans le cas des aldéhydes portant des substituants électroattracteurs par effet inductif. Les aldéhydes ordinaires présentent un comportement intermédiaire avec des constantes d'équilibre proches de l'unité.

Comment peut-on expliquer ces tendances ? Examinons à nouveau les structures de résonance du groupe carbonyle telles qu'elles ont été présentées dans le paragraphe 17.2 et qui réapparaissent ici dans la marge. Dans la forme de résonance dipolaire, le carbone présente un caractère de carbocation. C'est pourquoi, les groupes alkyle, qui stabilisent les carbocations (paragraphe 7.5), stabilisent tout aussi bien les composés carbonylés. Par contre, les substituants électroattracteurs par effet inductif, comme CCl_3 et CF_3, augmentent la charge positive au niveau du carbone carbonylique et déstabilisent les composés carbonylés. Les stabilités des diols produits sont moins affectées par la nature des substituants. Globalement, il résulte dès lors que par rapport à l'hydratation du formaldéhyde, les réactions d'hydratation des aldéhydes et des cétones sont de plus en plus endothermiques, tandis que les hydratations des composés carbonylés contenant des groupes électroattracteurs sont plus exothermiques. Ces effets thermodynamiques vont de pair avec des différences de réactivité cinétique : les composés carbonylés qui contiennent des groupes électroattracteurs sont les plus électrophiles et donc les plus réactionnels, suivis à leur tour par le formaldéhyde, les autres aldéhydes et enfin par les cétones. Nous allons voir par la suite que les mêmes paramètres contrôlent également d'autres réactions d'addition.

Ordre de réactivité des groupes carbonyle



Constantes d'équilibre *K* relatives à l'hydratation de certains composés carbonylés

Cl_3CCH	$K > 10^4$
HCH	$K > 10^3$
CH_3CH	$K \sim 1$
CH_3CCH_3	$K < 10^{-2}$

Addition de plus en plus favorable

Exercice 17-7

(a) Classer par ordre de réactivité croissante lors de l'hydratation : Cl_3CCH, Cl_3CCCH_3, Cl_3CCCCl_3. **(b)** Lorsque la propanone (acétone) est traitée par $H_2{}^{18}O$, on assiste à la formation de propanone marquée, $CH_3{}^{18}CCH_3$. Expliquer.



L'artiste anglais Damien Hirst devint célèbre grâce à toutes ces compositions dans lesquelles des animaux morts sont préservés dans une solution aqueuse de formaldéhyde, comme, ici « L'impossibilité physique de la mort dans l'esprit d'une créature vivante », en l'occurrence un requin-tigre de 4,3 m immergé dans un récipient en verre.

Malgré le fait que l'hydratation soit, dans certains cas, énergétiquement favorable, il n'est généralement *pas* possible d'isoler les diols géminés à l'état pur. Ces substances perdent trop facilement H_2O, ce qui régénère le composé carbonylé d'origine. Par contre, ces diols peuvent constituer des intermédiaires au cours de réactions plus avancées, comme par exemple l'oxydation des aldéhydes en acides carboxyliques en milieu aqueux (paragraphes 8.6 et 17.4).

En résumé, le groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones se laisse hydrater par l'eau. Les aldéhydes sont plus réactionnels que les cétones. Les substituants électroattracteurs rendent le carbone carbonylique plus électrophile. L'hydratation est un processus régi par un équilibre et qui peut être catalysé à la fois par des acides ou par des bases.

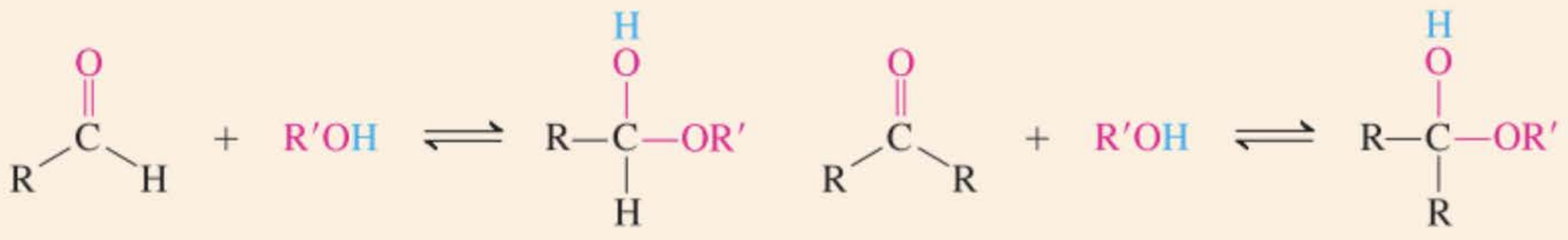
17-7 L'addition des alcools aboutissant à des hémiacétals et à des acétals

Dans ce paragraphe, nous allons voir que les alcools s'additionnent aux groupes carbonyle selon une modalité assez similaire à celle de l'eau. Les acides et les bases catalysent tous deux cette réaction, mais seuls les acides catalysent la transformation plus poussée du produit d'addition initial en acétals et ce, via le remplacement du groupe hydroxyle par un substituant alkoxyle.

Les aldéhydes et les cétones donnent lieu à la formation réversible d'hémiacétals

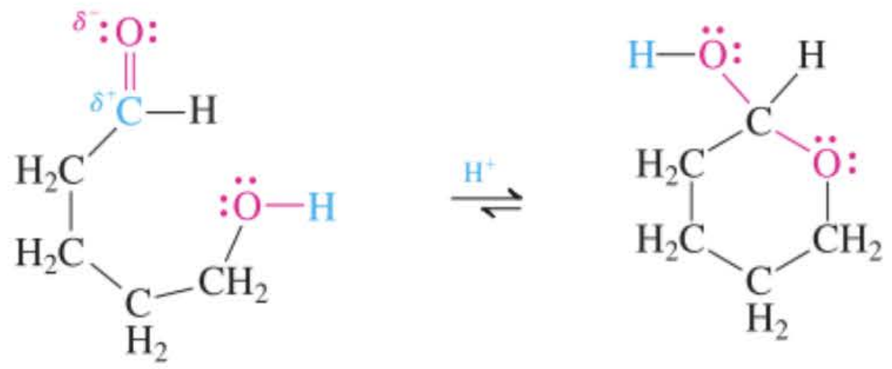
Il n'est pas surprenant de constater que les alcools s'additionnent également aux aldéhydes et aux cétones selon un mécanisme qui, de fait, est identique à celui qui concernait l'eau. Les adduits formés sont appelés des **hémiacétals** (*hemi,* grec, demi), parce que ce sont des intermédiaires dans la voie menant aux acétals.

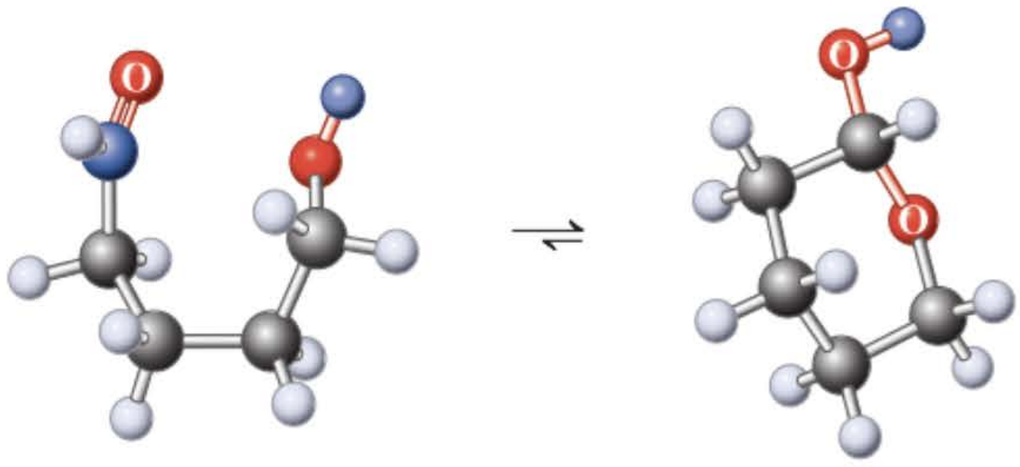
Schéma général de la formation d'un hémiacétal



Au même titre que l'hydratation, ces réactions d'addition sont régies par des équilibres qui, en général, sont en faveur du composé carbonylé de départ. C'est pourquoi les hémiacétals, tout comme les hydrates, ne sont habituellement pas isolables. Comme exceptions, on citera ceux qui dérivent de composés carbonylés réactionnels tels le formaldéhyde et le 2,2,2-trichloroacétaldéhyde. On peut également isoler les hémiacétals provenant d'hydroxyaldéhydes ou d'hydroxycétones lorsqu'une cyclisation aboutit à la formation de cycles à cinq et six pièces qui sont quasiment dépourvus de toute tension.

Formation intramoléculaire d'un hémiacétal
Les hémiacétals cycliques sont plus stables que les hémiacétals acycliques

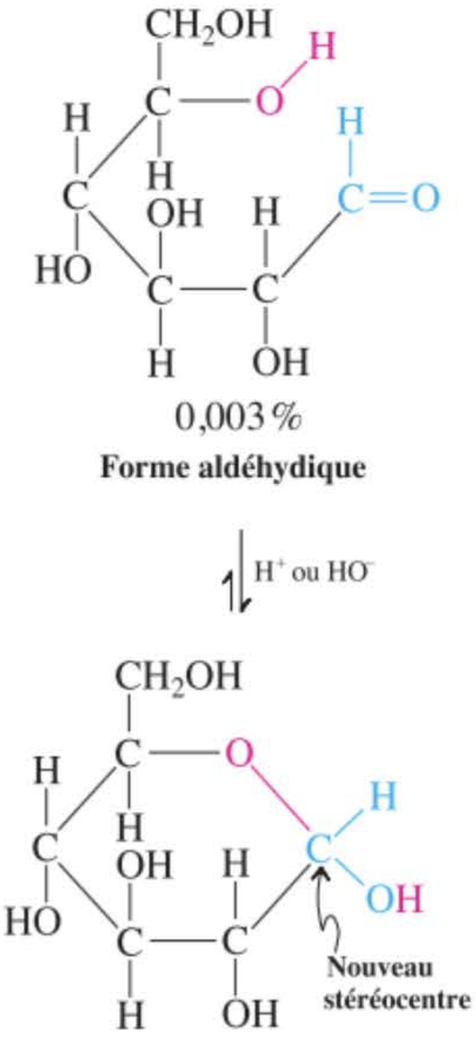




5-Hydroxypentanal — Un hémiacétal cyclique, stable

La formation intramoléculaire d'hémiacétals est courante dans la chimie des glucides (chapitre 24). Ainsi, par exemple, le glucose, qui est l'ose simple le plus courant dans la nature, existe en solution sous forme d'un mélange en équilibre qui est constitué d'un pentahydroxyaldéhyde acyclique et de deux hémiacétals cycliques stéréo-isomères. Ces derniers représentent plus de 99 % des constituants du mélange, en solution aqueuse.

Glucose



0,003 %

Forme aldéhydique

H^+ ou HO^-

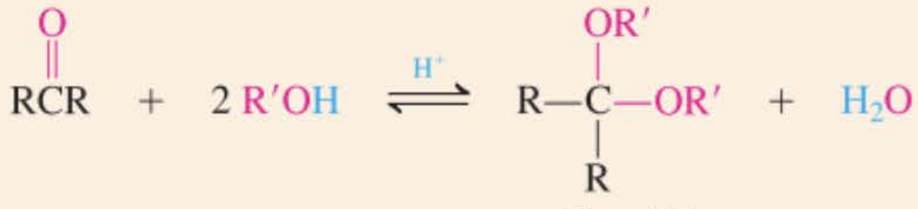
> 99 %

Hémiacétal cyclique
(Deux stéréo-isomères)

Les acides catalysent la formation des acétals

En présence d'un excès d'alcool et sous catalyse *acide,* la réaction des aldéhydes et des cétones se poursuit au-delà du stade de l'hémiacétal. Dans ces conditions, la fonction hydroxyle de l'adduit initialement formé est substituée par une autre entité alkoxyle provenant de l'alcool. Les composés qui en résultent sont appelés des **acétals.** (Anciennement, les acétals dérivant des cétones étaient appelés des **cétals.**)

Schéma général de la formation d'un acétal





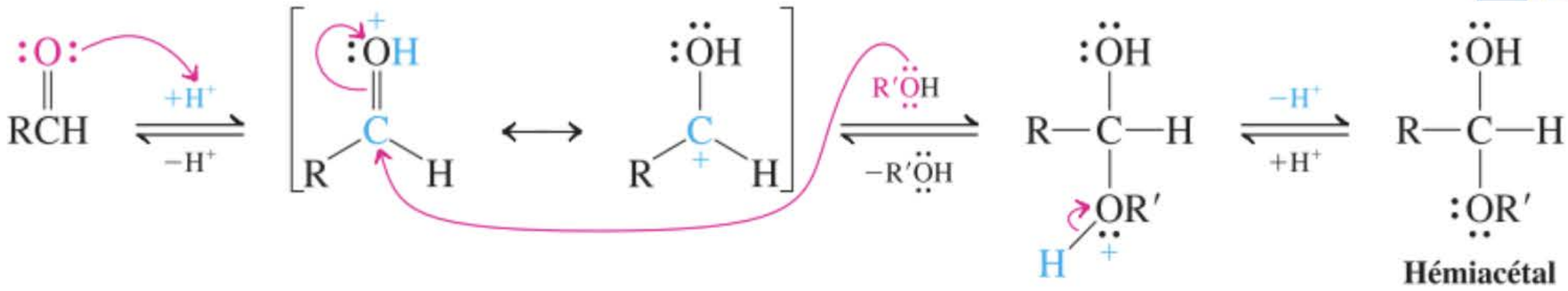
Le bilan de cette réaction est donc le remplacement de l'oxygène du carbonyle par deux groupes alkoxyle et la formation d'un équivalent d'eau.

Examinons le mécanisme de cette transformation dans le cas d'un aldéhyde. La première réaction est l'addition classique, par catalyse acide, de la première molécule d'alcool. L'hémiacétal qui en résulte peut être protonné au niveau du groupe hydroxyle, ce qui transforme ce substituant en eau, en l'occurrence un bon groupe sortant. À la suite de la perte d'eau, le carbocation qui apparaît est stabilisé par résonance grâce à une des paires électroniques libres de l'oxygène. Une deuxième molécule d'alcool s'additionne alors au carbone électrophile, ce qui aboutit tout d'abord à l'acétal protonné, lequel perd ensuite un proton pour donner le produit final.

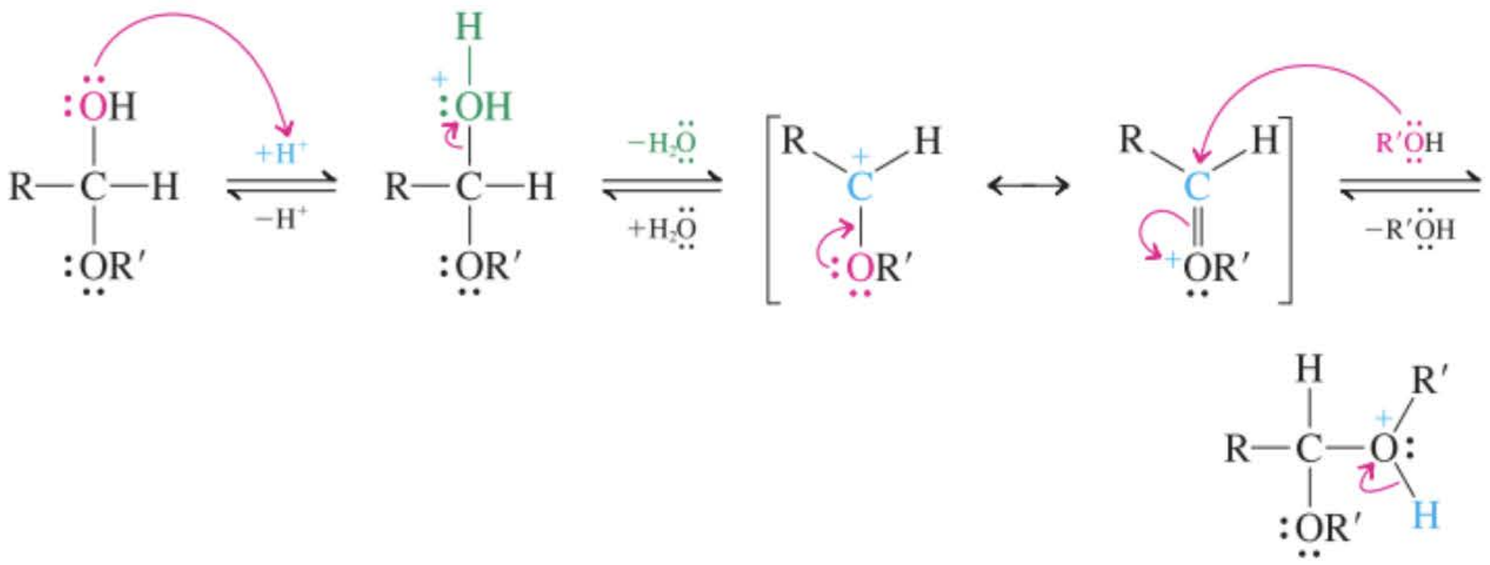
Mécanisme de la formation d'un acétal

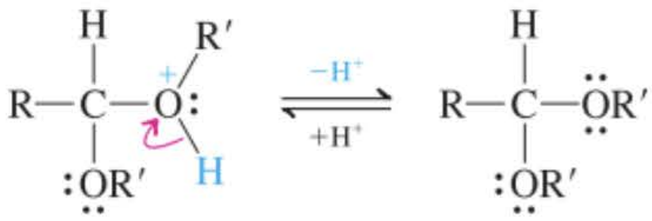
MÉCANISME

Étape 1. Production d'un hémiacétal : addition acido-catalysée de la première molécule d'alcool



Étape 2. Production de l'acétal : éjection acido-catalysée (S_N1) d'eau par une deuxième molécule d'alcool





Chaque étape est réversible, de sorte que toute la séquence, depuis le composé carbonylé jusqu'à l'acétal final, est un processus équilibré. La position de l'équilibre global peut être déplacée dans l'une ou l'autre direction en jouant sur les conditions opératoires : vers l'acétal, en employant l'alcool en excès ou en écartant continuellement l'eau du mélange réactionnel ; vers l'aldéhyde ou la cétone en employant un excès d'eau. Cette dernière réaction est ce qu'on appelle l'**hydrolyse de l'acétal.** Quoi qu'il en soit, *au contraire des diols géminés et des hémiacétals, les acétals peuvent être isolés sous forme de substances pures en neutralisant le catalyseur acide qui a servi à leur obtention.* Le déblocage d'un acétal, c'est-à-dire l'inverse de sa formation, est impossible en l'absence d'acide. C'est pourquoi la conversion en acétals peut être intéressante en synthèse organique, comme on le verra dans le paragraphe suivant.

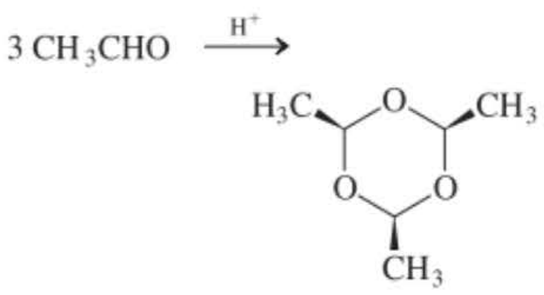
En résumé, la réaction des alcools avec les aldéhydes et les cétones aboutit à la formation d'hémiacétals. Ce processus est, au même titre que l'hydratation, réversible et est catalysé tant par les acides que par les bases. Les hémiacétals sont convertis, en présence d'acide et d'alcool en excès, en acétals, lesquels sont stables en milieu neutre ou basique mais pas en présence d'une solution aqueuse d'acide.

17-8 Mise à profit des acétals en tant que groupes protecteurs

Lors de la conversion d'un aldéhyde ou d'une cétone en un acétal, la fonction carbonyle, qui est assez réactive, est transformée en une entité de type éther qui est relativement inerte. Étant donné que l'acétalisation est réversible, cette opération revient à *masquer* ou à *protéger* le groupe carbonyle. Une telle protection s'avère indispensable lorsque des réactions précises (par exemple avec des nucléophiles) sont voulues au niveau d'un autre site fonctionnel de la même molécule et que celles-ci endommageraient le carbonyle non protégé. Dans ce paragraphe, diverses stratégies seront présentées en vue de réaliser de telles protections.



L'acétaldéhyde subit une cyclotrimérisation acido-catalysée en un acétal mieux connu sous le nom de paraldéhyde. Il s'agit d'un sédatif hypnotique qui sert également à empêcher le développement de moisissures sur le cuir.



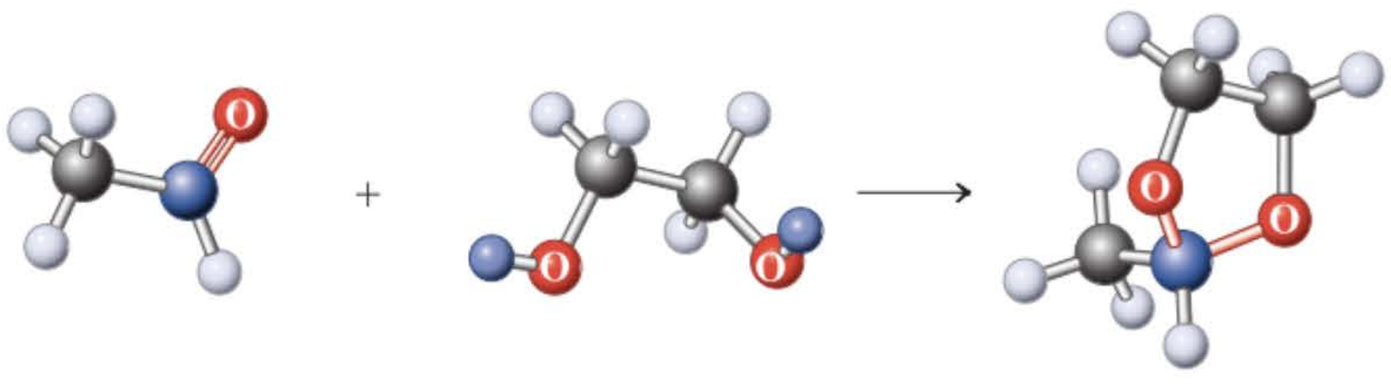
Paraldéhyde

Les acétals cycliques protègent les groupes carbonyle vis-à-vis de l'attaque par les nucléophiles

Par rapport aux alcools ordinaires, les diols, comme par exemple l'éthane-1,2-diol, sont des réactifs d'acétalisation particulièrement efficaces. Grâce à leur emploi, les aldéhydes et les cétones sont transformés en acétals *cycliques*, lesquels sont en général plus stables que leurs pendants acycliques. La raison de cela est en partie due à leur entropie de formation (paragraphe 2.1) qui est relativement plus favorable (ou, mieux, moins défavorable). De fait, comme on le montre ici, deux molécules de réactifs (le composé carbonylé et le diol) sont converties en deux molécules de produits (l'acétal et l'eau) au cours de cette réaction. Par contre, la formation d'un acétal avec un alcool ordinaire (paragraphe 17.7) consomme *trois* molécules (le composé carbonylé et deux équivalents d'alcool) pour aboutir au même nombre de molécules de produits.

Acétalisation cyclique

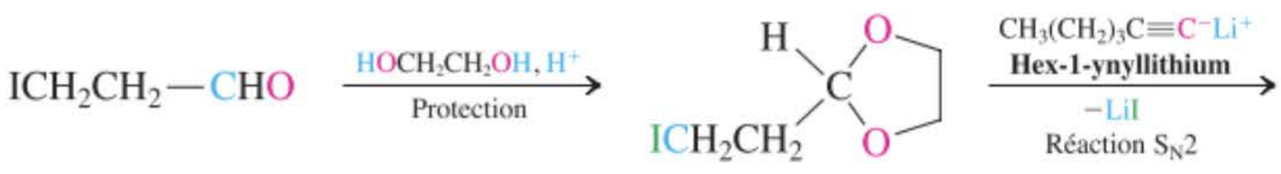




Un acétal cyclique

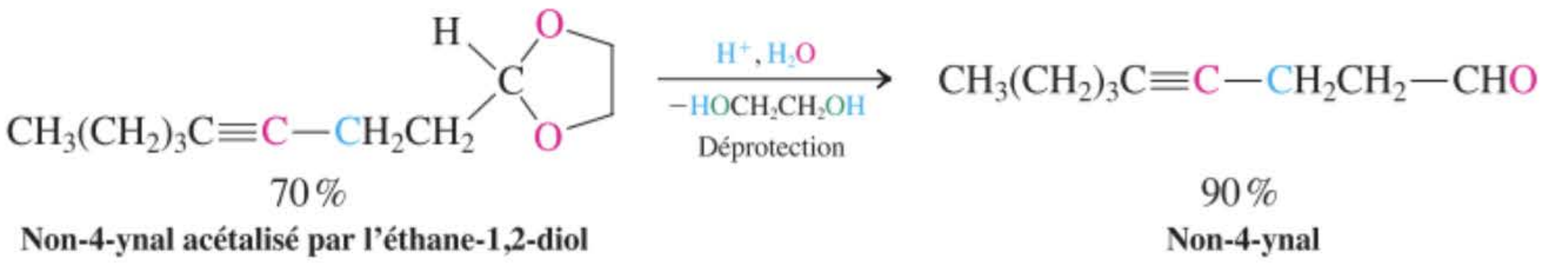
Ces acétals cycliques restituent aisément le composé carbonylé de départ par hydrolyse à l'aide d'un excès d'eau acidulée et sont cependant inertes vis-à-vis de nombreux réactifs basiques, organométalliques ou générateurs d'hydrure. Ces propriétés font de ceux-ci de très utiles **groupes protecteurs** pour la fonction carbonyle des aldéhydes et des cétones. L'exemple suivant concerne l'alkylation d'un anion alcynyle à l'aide du 3-iodopropanal acétalisé par l'éthane-1,2-diol.

L'emploi d'un aldéhyde protégé en synthèse



3-Iodopropanal

3-Iodopropanal acétalisé par l'éthane 1,2-diol



Non-4-ynal acétalisé par l'éthane-1,2-diol

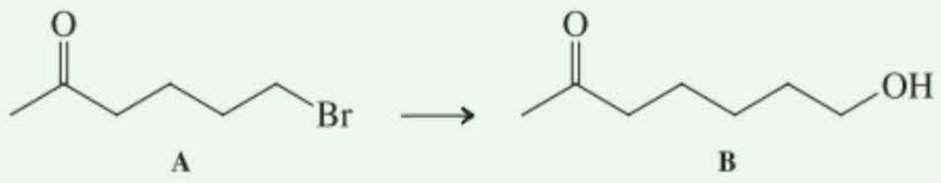
Non-4-ynal

Si la même alkylation était tentée avec du 3-iodopropanal non protégé, l'anion alcynyle attaquerait le groupe carbonyle.

Exercice 17-8

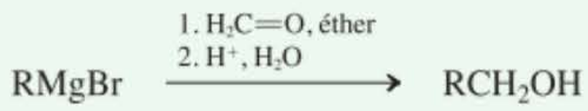
Mise en pratique des concepts : la protection sous forme d'acétal en synthèse

Suggérer une manière commode permettant de transformer le composé A en B.



Stratégie

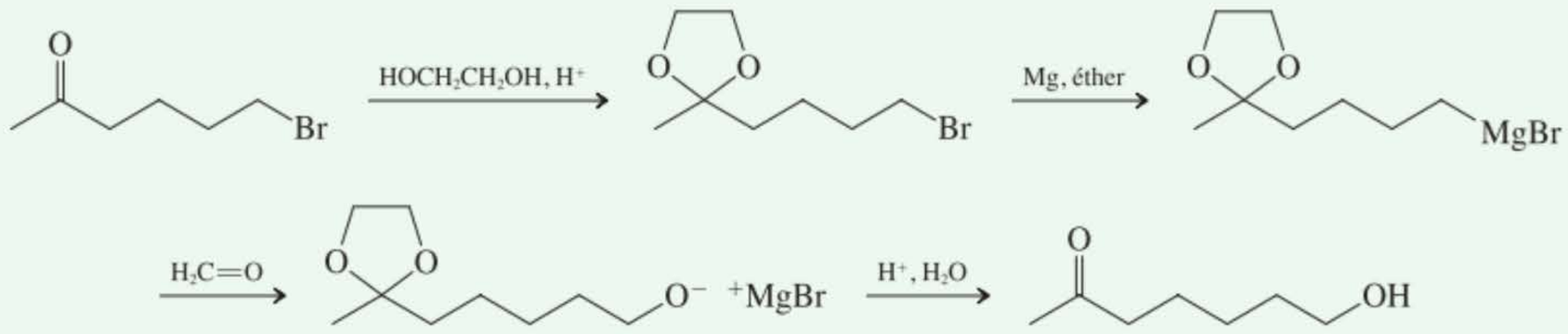
Il faut tout d'abord identifier les modifications de structure que ce problème exige. Prudence ! On aura remarqué que la molécule ciblée B contient, dans sa chaîne, un atome de carbone de plus que la molécule de départ A. De ce fait, la transformation qui s'impose est RBr → RCH_2OH. Les alcools primaires peuvent être obtenus en faisant réagir des réactifs de Grignard avec du formaldéhyde (paragraphe 8.8) :



Le problème lié au substrat A est qu'il contient lui-même un groupe carbonyle, lequel est susceptible d'interférer avec la création et l'emploi du réactif de Grignard ailleurs dans la molécule.

Solution

• La solution est donc de commencer par protéger la fonction cétonique de A sous forme d'acétal. Les acétals sont inertes en présence des réactifs de Grignard, ce qui nous permet de mener à bien la transformation voulue. Le groupe fonctionnel bromoalcane est transformé en réactif de Grignard puis est amené à réagir avec du formaldéhyde afin d'ajouter l'atome de carbone nécessaire. Le milieu aqueux acide qui parachève la réaction de Grignard en protonnant l'alkoxyde intermédiaire réalise en même temps l'hydrolyse de l'acétal, ce qui a pour effet de libérer la fonction cétone d'origine. Ceci correspond à l'étape de déprotection dont il a été question dans le texte ci-avant.



Exercice 17-9

Essayez par vous-même

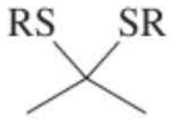
Proposez un schéma de synthèse permettant de convertir le bromobenzène en



. (**Indication :** voir paragraphes 15.13 et 16.3.)

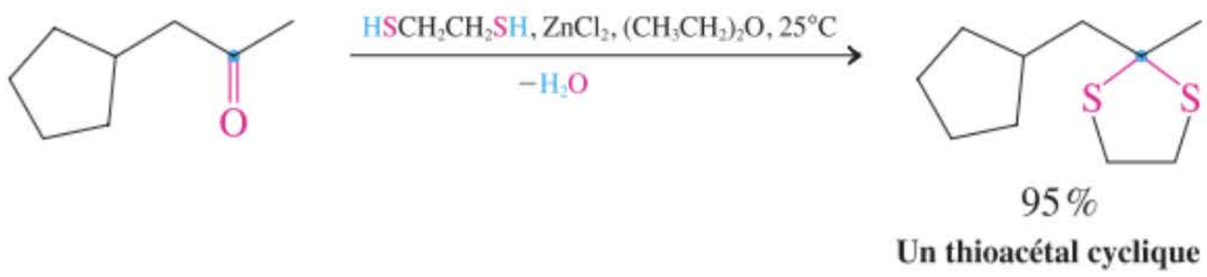
Les thiols réagissent avec la fonction carbonyle et fournissent des thioacétals

Les thiols, étant les analogues soufrés des alcools (voir paragraphe 9.10), réagissent également avec les aldéhydes et les cétones selon un mécanisme identique à celui décrit dans le cas des alcools. À la place de la catalyse par le proton, un acide de Lewis, tel que BF_3 ou $ZnCl_2$, est souvent employé dans de l'éther en guise de solvant. La réaction aboutit à la formation des analogues soufrés des acétals, en l'occurrence les **thioacétals.**



Un thioacétal

Formation d'un thioacétal cyclique à partir d'une cétone

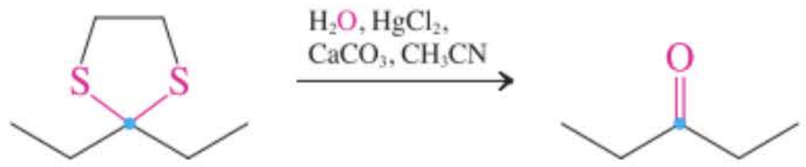


95 %

Un thioacétal cyclique

Ces dérivés soufrés sont stables dans un acide dilué, alors que ce milieu hydrolyse les acétals ordinaires. Cette différence de réactivité peut s'avérer utile en synthèse lorsqu'il est nécessaire de différencier deux groupes carbonyle différents dans la même molécule. L'hydrolyse des thioacétals est effectuée à l'aide de chlorure mercurique dans une solution aqueuse d'acétonitrile. La force motrice de la réaction est la précipitation de sulfures mercuriques.

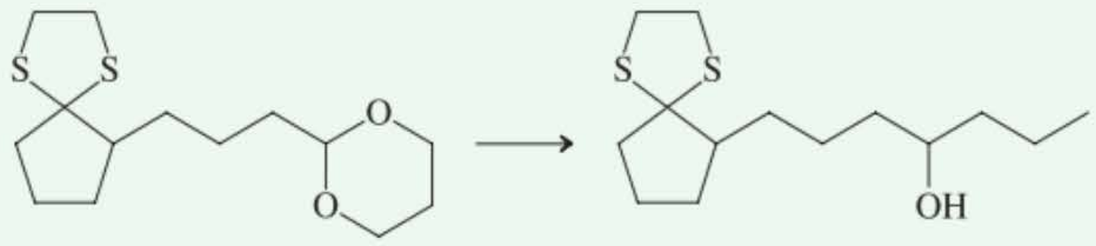
Hydrolyse d'un thioacétal



Exercice 17-10

Mise en pratique des concepts : différenciation de groupes carbonyle

Comment accompliriez-vous la transformation suivante ? (**Indication :** voir paragraphe 8.8)

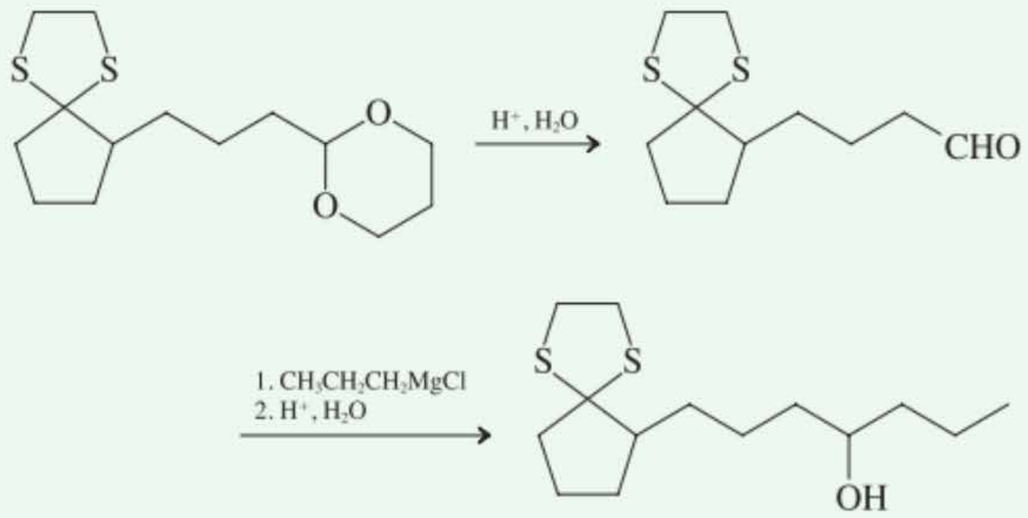


Stratégie

La formation d'un alcool secondaire peut être réalisée en ajoutant un réactif de Grignard à un aldéhyde. Il faut donc choisir une méthode de déprotection qui libérera la fonction carbonyle de l'aldéhyde tout en laissant intacte la cétone cyclique protégée sous forme de thioacétal.

Solution

• Hydrolysez l'acétal par une solution aqueuse d'acide, puis faire réagir l'aldéhyde qui en résulte avec le réactif de Grignard approprié en vue d'obtenir l'alcool voulu.

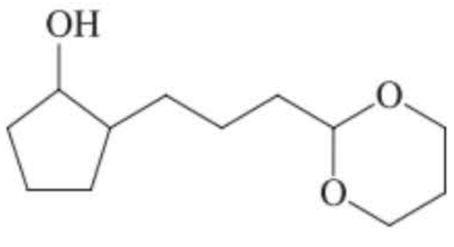


Aucune de ces étapes n'affecte l'entité thioacétal.

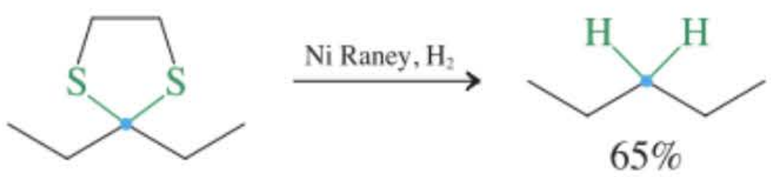
Exercice 17-11

Essayez par vous-même

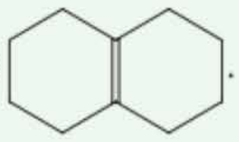
Montrez comment le substrat de départ de l'exercice 17.10 pourrait être converti en l'alcool présenté dans la marge.



Les thioacétals peuvent aussi être **désoufrés** à la suite d'un traitement au nickel Raney (paragraphe 12.2), ce qui fournit l'hydrocarbure correspondant. La formation d'un thioacétal suivie de la désulfuration de ce dernier permet de transformer un groupe carbonyle en un méthylène en milieu neutre.



Exercice 17-12

Suggérer une voie de synthèse possible du cyclodécane à partir de  .
(**Indication :** revoir le paragraphe 12.12)

En résumé, les acétals de même que les thioacétals sont des groupes protecteurs très intéressants pour les aldéhydes et les cétones. Les acétals se forment en milieu acide et restent stables vis-à-vis des bases et des nucléophiles. Ils se laissent hydrolyser en solution aqueuse acide. Les thioacétals s'obtiennent habituellement à l'aide de catalyseurs acides de Lewis et ils sont stables à la fois en milieu aqueux basique et acide. Pour les hydrolyser, il faut faire intervenir des sels mercuriques. On peut également les désoufrer avec du nickel Raney, de manière à obtenir des hydrocarbures.

17-9 Addition nucléophile de l'ammoniac et de ses dérivés

L'ammoniac, de même que les amines, peuvent être considérés comme les analogues azotés de l'eau et des alcools. On peut, dès lors, s'attendre à ce que ces molécules s'additionnent tout aussi efficacement aux aldéhydes et aux cétones. C'est bien en fait ce que l'on constate, et ces réactions aboutissent à des produits qui correspondent à ceux que l'on vient d'examiner. Nous allons voir qu'il existe toutefois une différence importante. Les produits qui résultent de l'addition des amines et de leurs dérivés perdent de l'eau, ce qui aboutit à la formation de l'un ou l'autre parmi deux dérivés nouveaux des composés carbonylés d'origine, à savoir des imines ou des énamines.



Ammoniac



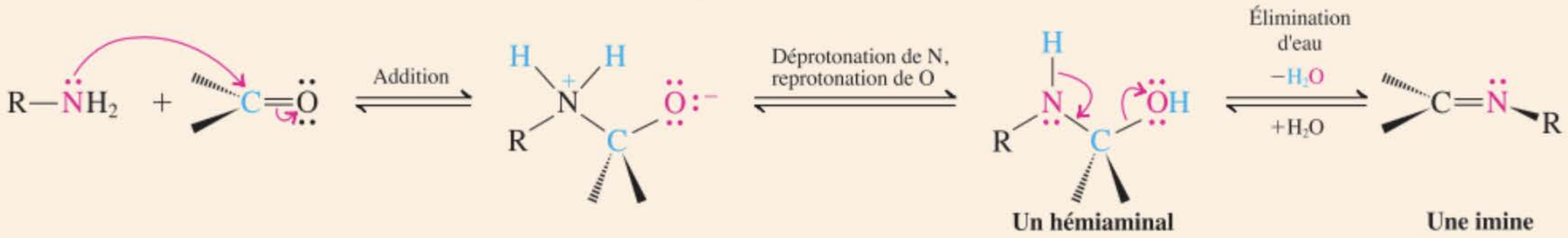
Une amine primaire

L'ammoniac ainsi que les amines primaires forment des imines

En présence d'une amine, les aldéhydes et les cétones forment des **hémiaminals,** analogues azotés des hémiacétals. Les hémiaminals provenant d'amines primaires perdent facilement de l'eau, ce qui engendre une double liaison carbone–azote. Ce groupe fonctionnel est appelé une **imine** (anciennement une **base de Schiff***) et est l'analogue azoté d'un groupe carbonyle.



Formation d'une imine à partir d'amines et d'aldéhydes ou de cétones



Un hémiaminal **Une imine**

Le mécanisme de l'élimination d'eau à partir de l'hémiaminal est identique à celui de la décomposition d'un hémiacétal en composé carbonylé et en alcool. Il débute par la protonation du groupe hydroxyle. (La protonation de l'azote, qui est plus basique, aboutirait tout simplement au composé carbonylé de départ.) Il s'ensuit une déshydratation, puis la déprotonation de l'**ion iminium** intermédiaire.

---

* Professeur Hugo Schiff, 1834-1915, Université de Florence, Italie.

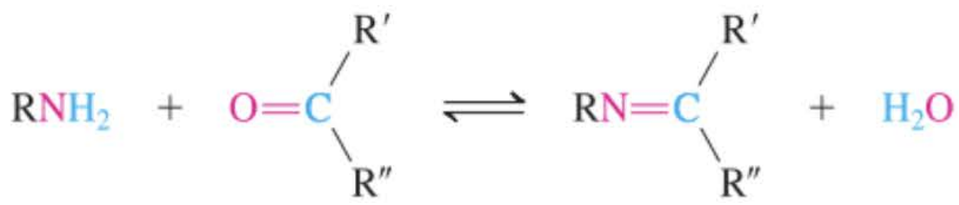
MÉCANISME

Mécanisme de la déshydratation d'un hémiaminal



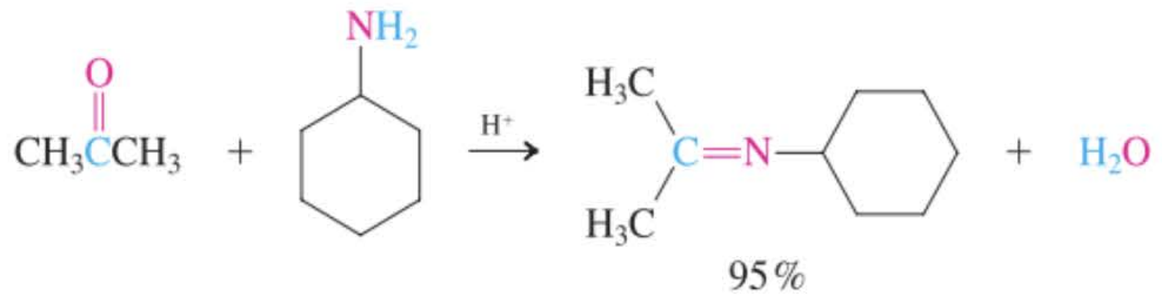
Des réactions telles que la formation d'une imine à partir d'une amine primaire et d'un aldéhyde ou d'une cétone, lors desquelles deux molécules s'attachent en éliminant de l'eau, sont appelées des **condensations.**

Condensation d'une cétone avec une amine primaire



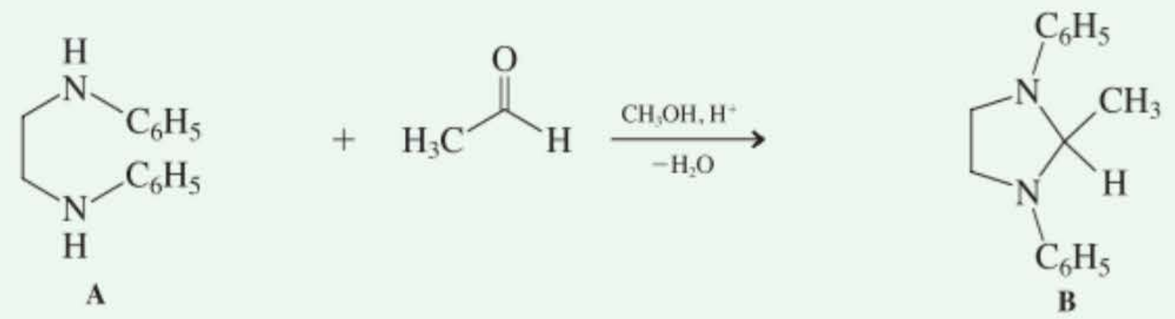
Les imines sont des composés très utiles. Elles servent notamment à synthétiser des amines plus complexes (paragraphe 21.6). Cependant, la réaction de condensation qui apparaît ci-dessus est réversible, ce qui rend les imines très sensibles vis-à-vis de l'hydrolyse. Il est en outre souvent difficile de les isoler sous forme de substances pures. De ce fait, lorsqu'une imine est impliquée comme intermédiaire dans une séquence réactionnelle, l'amine voulue et le composé carbonylé ad hoc sont mélangés avec le réactif qui devra servir à transformer davantage l'imine obtenue. Bref, l'imine est appelée à réagir dès qu'elle se forme. Ainsi, l'équilibre de cette condensation est constamment déplacé dans le sens de la formation de l'imine, ce qui permet à la réaction de se poursuivre jusqu'au bout.

Si on prend soin d'écarter l'eau au fur et à mesure de son apparition lors de la réaction de condensation (par exemple en la chassant continuellement par distillation du mélange réactionnel), ces imines peuvent alors être isolées, bien souvent d'ailleurs avec un rendement élevé. Par exemple,



Exercice 17-13

Le réactif A a été employé parce qu'il permet de préparer, à partir des aldéhydes, des dérivés cristallins de l'imidazolidine tels que B, ce qui permet d'isoler lesdits aldéhydes et d'identifier leur structure. Écrire un mécanisme expliquant la formation de B. (**Indication :** il est à noter que le produit est un analogue azoté d'un acétal. Développer un mécanisme similaire à celui de la formation d'un acétal [paragraphe 17.7], en faisant intervenir les deux groupes amine de la diamine de départ à la place de deux molécules d'alcool.)



A

***N,N′*-Diphényléthane-1,2-diamine**

B

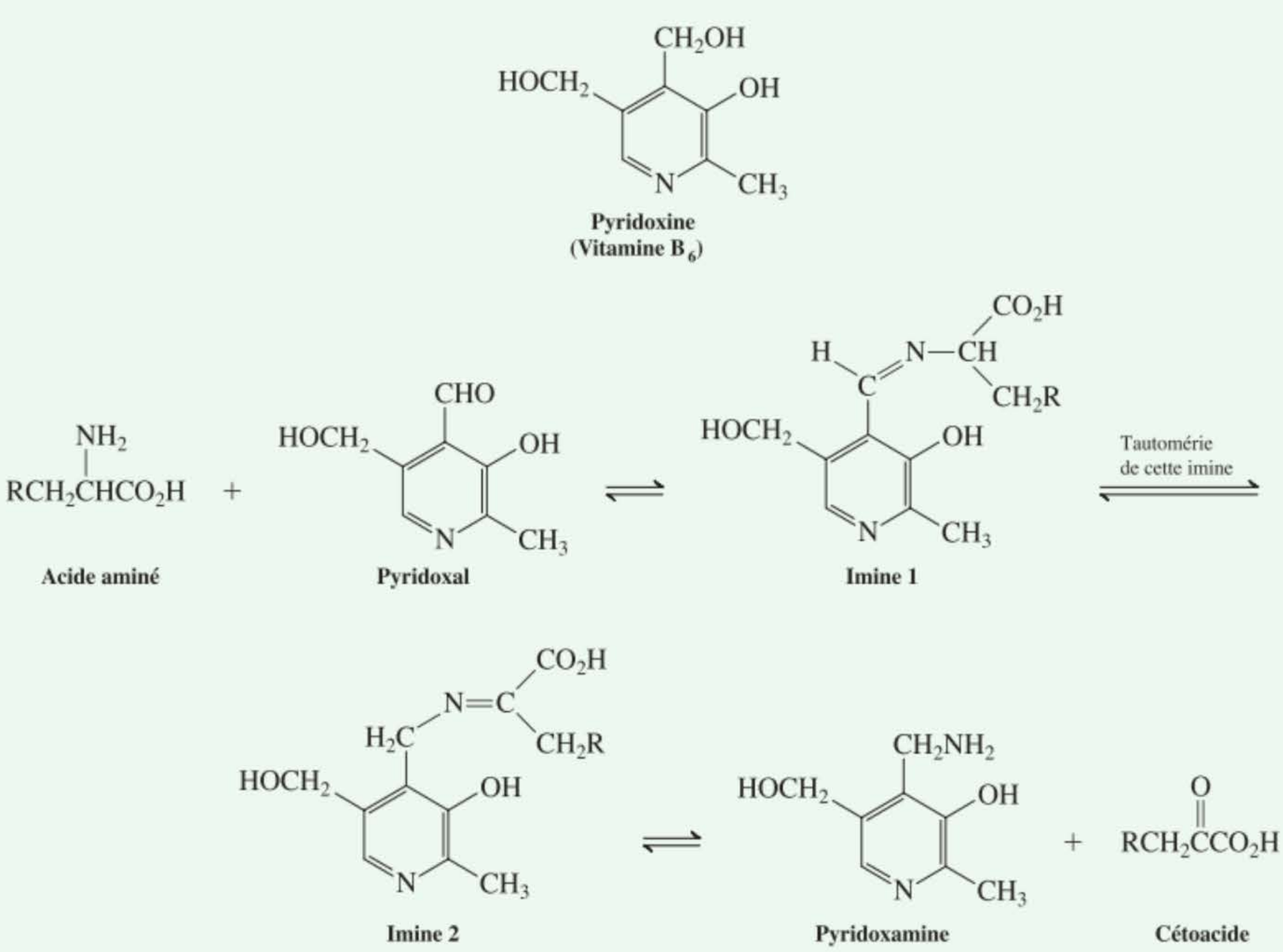
2-Méthyl-1,3-diphényl-1,3-diazacyclopentane
(2-Méthyl-1,3-diphénylimidazolidine)

(p. fus. 102°C)

ENCADRÉ 17-1

Intervention des imines en biochimie

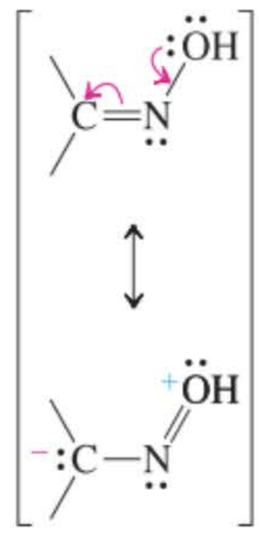
Les imines jouent des rôles de tout permier plan lors des transformations biochimiques des acides 2-aminocarboxyliques (*acides aminés*), qui sont les blocs de construction des protéines (chapitre 26). Le pyridoxal et la pyridoxamine, deux dérivés de la vitamine B_6 (pyridoxine), sont des médiateurs dans l'interconversion des acides aminés en acides 2-oxocarboxyliques (*cétoacides*). Les imines sont des intermédiaires très importants lors de cette transformation, grâce à laquelle les acides aminés sont dégradés par voie biochimique (un processus qu'on appelle le *catabolisme*).



La séquence débute avec la formation d'une imine à partir de l'acide aminé et de la forme oxydée de la vitamine B_6, en l'occurence le pyridoxal. Cette imine se transforme en un isomère par tautomérie : déplacement simultané d'un proton et d'une double liaison (voir paragraphes 13.7 et 13.8). L'hydrolyse de cette nouvelle imine fournit de la pyridoxamine ainsi que le cétoacide. Selon les besoins métaboliques de l'organisme, la pyridoxamine ainsi formée peut se mettre à réagir avec d'autres cétoacides pour produire d'autres acides aminés qui seraient nécessaires (le schéma ci-dessus se déroule alors en sens inverse), ou elle peut servir à faciliter l'élimination définitive de l'azote par excrétion.

Des imines particulières sont très utiles pour identifier les aldéhydes et les cétones

Divers dérivés des amines se condensent avec les aldéhydes ou les cétones et donnent lieu à la formation d'imines qui sont des produits parfaitement cristallins et dont le point de fusion est souvent net. Parmi ceux-ci, il y a l'*hydroxylamine*, divers dérivés de l'*hydrazine*, H_2NNH_2, comme la *2,4-dinitrophénylhydrazine* et la *semicarbazide.* Les imines produites, appelées **oximes**, **hydrazones** et **semicarbazones**, respectivement, sont plus stables que les imines simples dont il a été question ci-avant. Comme on le montre dans la marge dans le cas des oximes, chacun de ces dérivés est stabilisé par résonance, grâce à la délocalisation d'une paire électronique libre de l'oxygène ou de l'azote voisin de l'atome d'azote de l'imine. Les structures de ces substances sont reprises dans le tableau 17.5, ainsi que celles de leurs produits de condensation avec les composés carbonylés.



Stabilisation par résonance dans les oximes

Tableau 17-5 Imines dérivant des aldéhydes et des cétones

Réactif	Produit de réaction avec $\rangle C{=}O$
H_2NOH **Hydroxylamine**	$C{=}NOH$ **Oxime**
O_2N, $H_2N{-}NH$, NO_2 **2,4-Dinitrophénylhydrazine**	O_2N, H, N, NO_2, $C{=}N$ **2,4-Dinitrophénylhydrazone**
$H_2N{-}NHC(=O)NH_2$ **Semicarbazide**	$NHC(=O)NH_2$, $C{=}N$ **Semicarbazone**

Dans des livres ad hoc se trouvent répertoriés les points de fusion des dérivés iminés de milliers d'aldéhydes et de cétones. Avant que les méthodes spectroscopiques ne fussent disponibles en routine, les chimistes faisaient appel à des comparaisons de ces points de fusion en vue de déterminer si un aldéhyde ou une cétone de structure inconnue était identique à un composé déjà caractérisé. Ainsi, par exemple, la distillation de l'huile de ricin fournit un composé dont la formule est $C_7H_{14}O$. Son point d'ébullition proche de 150°C est similaire à ceux qui caractérisent l'heptanal, l'heptan-2-one et l'heptan-4-one. Ce composé inconnu est rapidement identifié comme étant de l'heptanal en préparant et en déterminant les points de fusion de sa semicarbazone (109°C) et de sa 2,4-dinitrophénylhydrazone (108°C). Ces valeurs s'accordent parfaitement à celles que l'on retrouve dans les tables pour les dérivés de l'heptanal et sont tout à fait différentes de celles qui ont trait aux deux cétones : les dérivés respectifs de l'heptan-2-one affichent des points de fusion de 127 et 89°C, tandis que ceux de l'heptan-4-one se situent à 133 et 75°C.

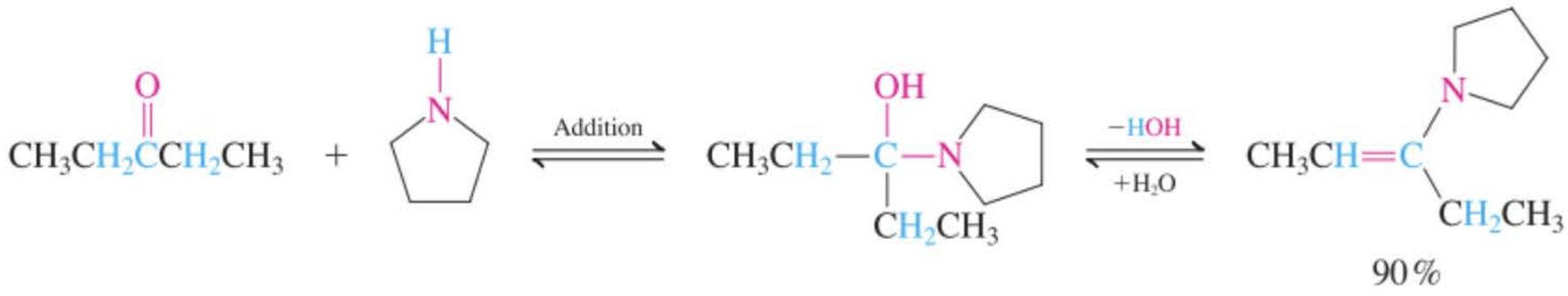
Les condensations avec des amines secondaires aboutissent aux énamines



Une amine secondaire

Les condensations des amines dont il a été question jusqu'ici ne sont réalisables qu'avec les dérivés primaires puisque l'azote de l'amine doit à lui seul fournir les deux hydrogènes nécessaires à la formation de l'eau. De ce fait, la réaction avec une amine secondaire, comme l'azacyclopentane (pyrrolidine), suit une voie différente. Juste après l'addition initiale, l'eau est éliminée par déprotonation au niveau du *carbone* et on obtient une **énamine.** Ce groupe fonctionnel comprend à la fois la fonction *ène* d'un alcène et le groupe *amino* d'une amine.

Formation d'une énamine



Azacyclopentane (Pyrrolidine) — **Hémiaminal** — **Une énamine**

La formation d'une énamine est réversible : son hydrolyse est très aisée en solution aqueuse acide. Les énamines constituent des substrats utiles pour les alkylations (paragraphe 18.4).

Exercice 17-14

Mise en pratique des concepts : la formation d'une énamine

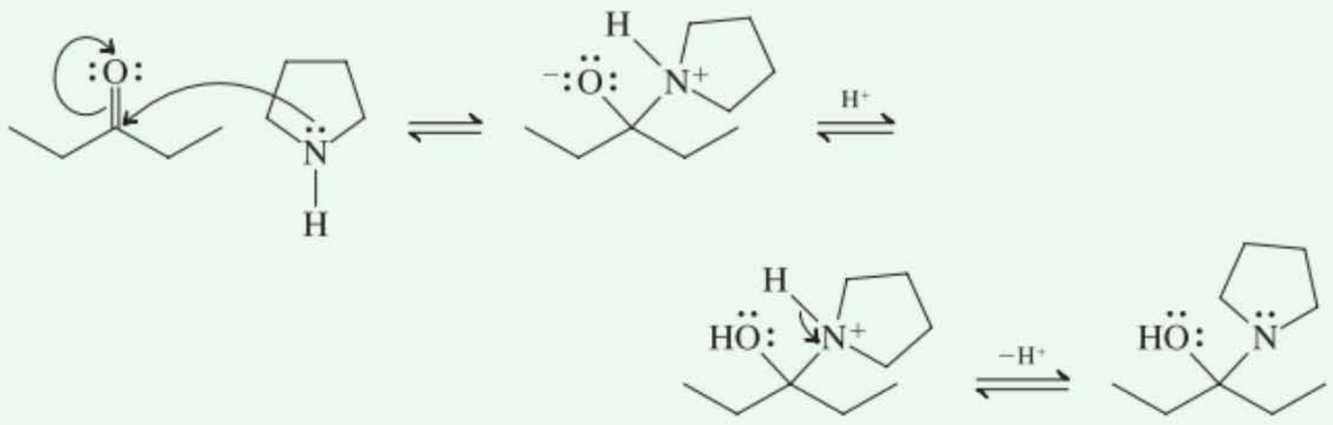
Formuler un mécanisme détaillé pour la formation de l'énamine présentée en bas de la page précédente en imaginant des conditions de catalyse acide.

Stratégie

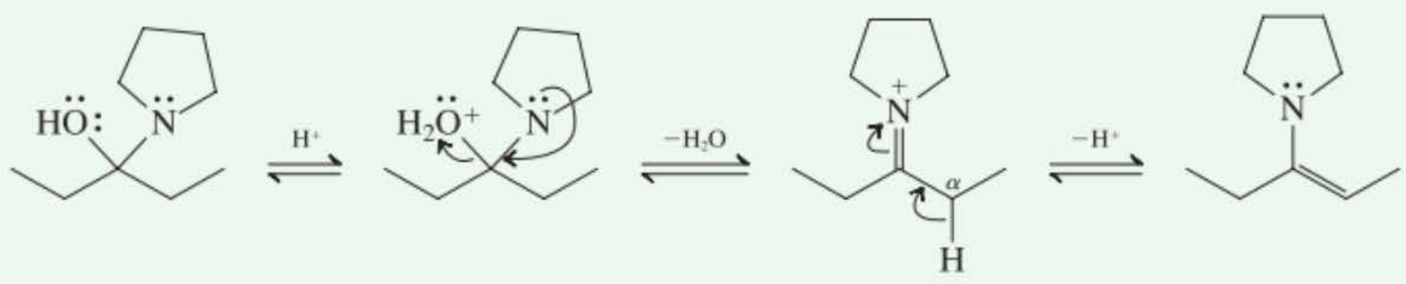
Commencer d'une manière identique aux mécanismes d'addition de l'ammoniac et des amines primaires aboutissant aux imines. En procédant étape par étape, il faudra faire attention au point où la structure de l'amine secondaire oblige le mécanisme à diverger de la formation d'une imine.

Solution

• Commencer par l'addition de l'azote nucléophile de l'amine comme cela a été décrit auparavant dans ce paragraphe. L'oxygène qui acquiert alors une charge négative capture un proton, tandis que l'azote positivé perd le sien de manière à fournir, comme d'habitude, un hémiaminal en guise d'intermédiaire.



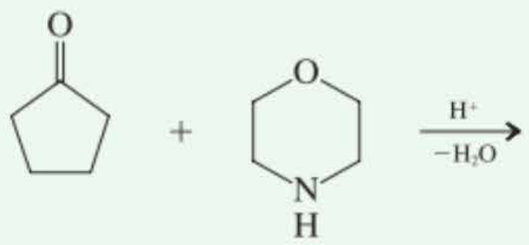
• Il s'ensuit une protonation de l'oxygène hydroxylique, ce qui en fait un meilleur groupe sortant (l'eau), qui s'éjecte, laissant pour tout reste un ion iminium, exactement comme dans le cas de la formation des imines. Mais ici, l'azote n'a plus d'autre hydrogène à éjecter et, dès lors, le système choisit une voie alternative, à savoir la perte d'un proton au niveau d'un des carbones en α pour aboutir à l'énamine :



Exercice 17-15

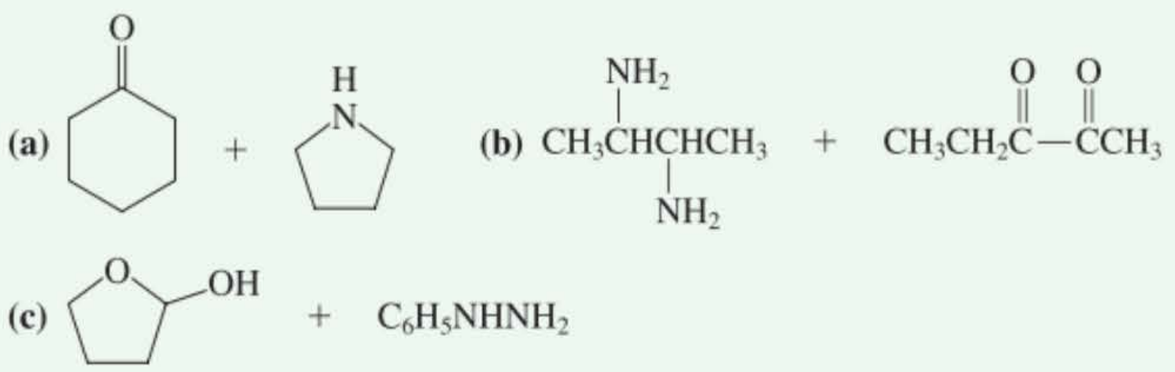
Essayez par vous-même

Écrire le produit, ainsi que le mécanisme de sa formation, qui résultera de la réaction acido-catalysée suivante.



Exercice 17-16

Écrire les produits des réactions suivantes sous catalyse acide.



(**Indication :** voir le paragraphe 17.7)

En résumé, les amines primaires attaquent les aldéhydes et les cétones, ce qui fournit des imines par condensation. L'hydroxylamine donne des oximes, les hydrazines aboutissent à des hydrazones, tandis que la semicarbazide engendre des semicarbazones. Les amines secondaires réagissent avec les aldéhydes et les cétones de manière à fournir des énamines.

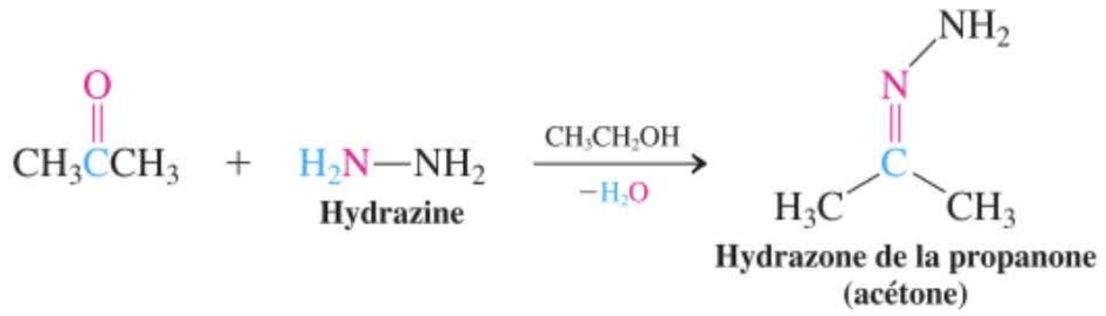
17-10 Désoxygénation de la fonction carbonyle

Dans le paragraphe 17.5, nous avons passé en revue les méthodes qui permettent de réduire les composés carbonylés en alcools. La réduction du groupe C=O en CH_2 **(désoxygénation)** est également possible. Nous avons déjà décrit deux méthodes qui permettent de réaliser cet objectif : la réduction de Clemmensen (paragraphe 16.5) ainsi que la formation d'un thioacétal suivie de désulfuration (paragraphe 17.8). Dans ce paragraphe-ci, une troisième méthode permettant de désoxygéner les aldéhydes et les cétones sera présentée : la réduction de Wolff-Kishner.

Les bases fortes transforment les hydrazones ordinaires en hydrocarbures

La condensation de l'hydrazine comme telle avec les aldéhydes et les cétones aboutit à la formation d'hydrazones non substituées.

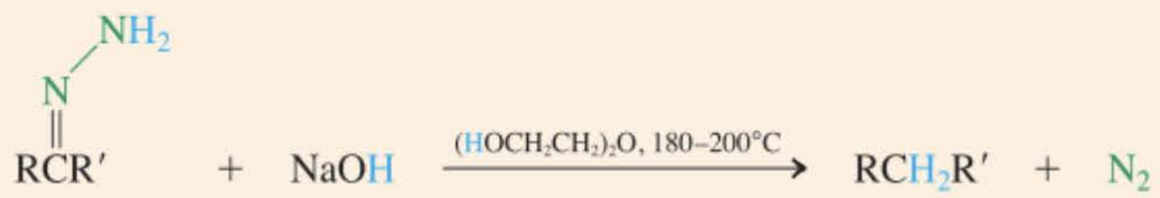
Synthèse d'une hydrazone



Chauffés à une température élevée en présence d'une base, ces dérivés se décomposent avec dégagement d'azote. Il résulte de cette réaction – qu'on appelle la **réduction de Wolff-Kishner*** – l'hydrocarbure correspondant.



Réduction de Wolff-Kishner



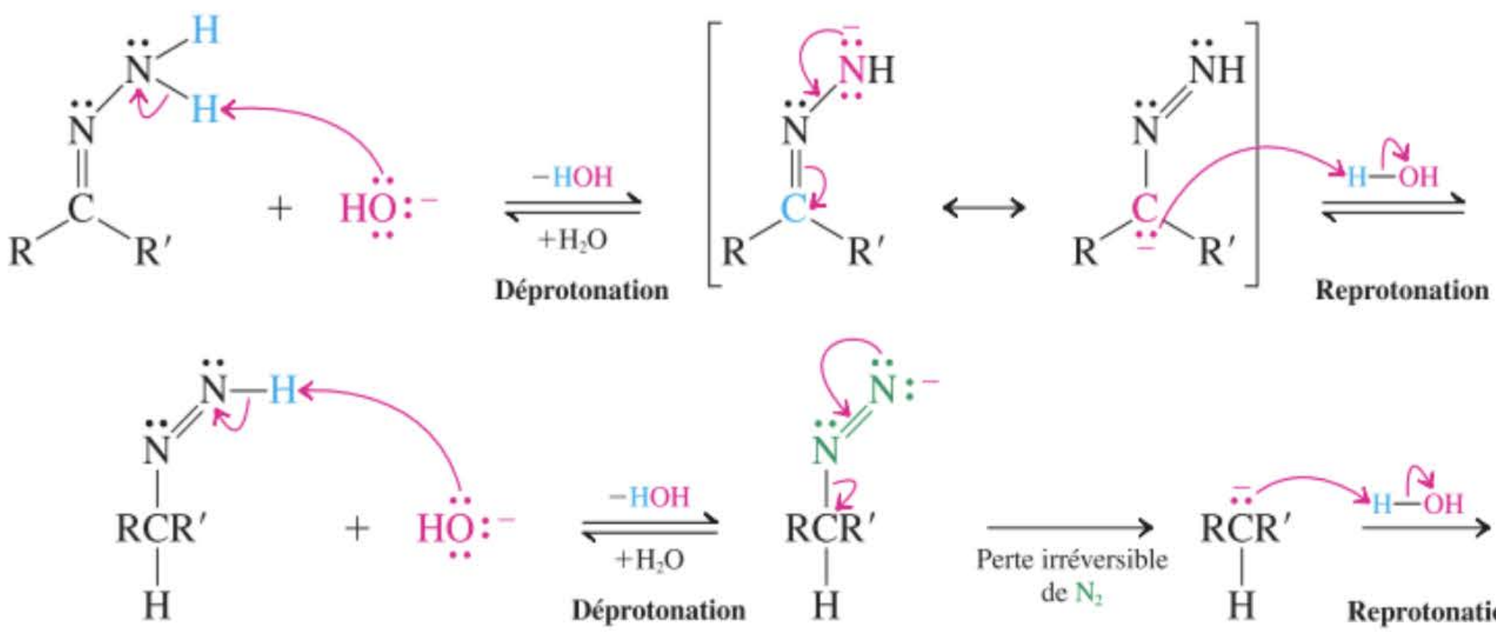
Le mécanisme de l'élimination de l'azote comprend toute une séquence de migrations d'hydrogène, sous catalyse basique. Dans un premier temps, la base arrache un proton de l'hydrazone pour donner ainsi l'anion correspondant qui est délocalisé. La reprotonation subséquente peut se réaliser au niveau de l'azote, ce qui régénère le réactif de départ, ou bien sur le carbone, ce qui conduit au produit via un intermédiaire de type azo (paragraphe 22.11). La base arrache un autre proton lié à

* Professeur Ludwig Wolff (1857–1919), Université de Iéna, Allemagne ; Professeur N. M. Kishner (1867–1935), Université de Moscou.

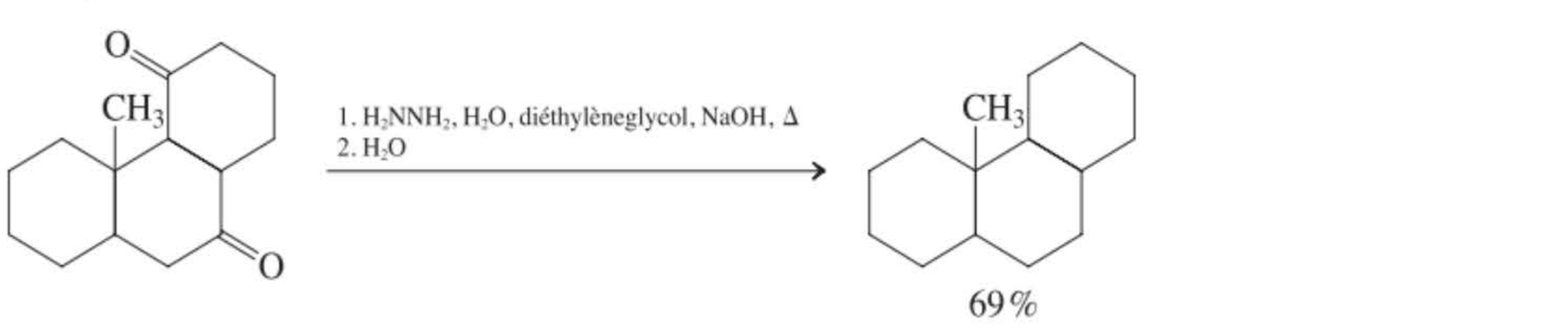
l'azote dans le nouvel intermédiaire azo, engendrant un autre anion qui se décompose rapidement et irréversiblement en dégageant de l'azote. L'anion alkyle très basique ainsi formé est alors très vite protonné dans le milieu aqueux et devient un hydrocarbure.

MÉCANISME

Mécanisme de l'élimination d'azote dans la réduction de Wolff-Kishner



En pratique, la réduction de Wolff-Kishner est effectuée sans que l'on isole l'hydrazone intermédiaire. Une solution aqueuse d'hydrazine à 85 % (hydrate d'hydrazine) est additionnée au composé carbonylé dissous dans un solvant de type alcool à point d'ébullition élevé comme le diéthylèneglycol ($HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, p. éb. 245°C) ou le triéthylèneglycol ($HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, p. éb. 285°C) contenant NaOH ou KOH, et le mélange est chauffé. Un traitement subséquent avec de l'eau fournit l'hydrocarbure.

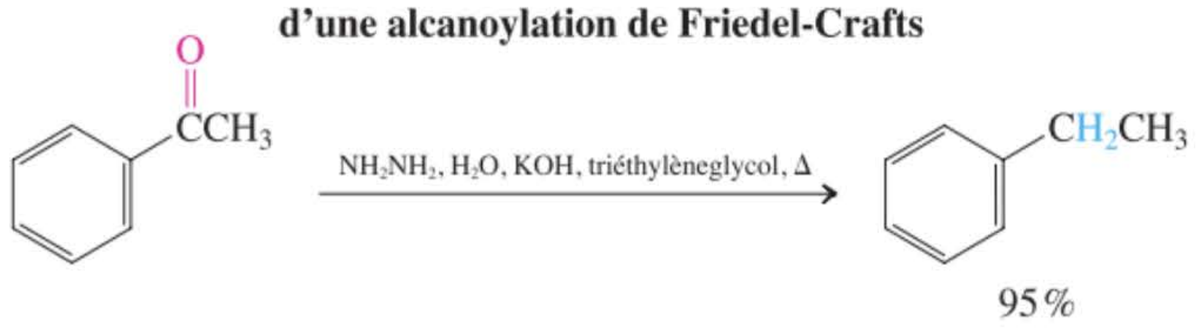


La réduction de Wolff-Kishner s'ajoute utilement à la réaction de Clemmensen et à la désulfuration des thioacétals permettant de désoxygéner les aldéhydes et les cétones. En effet, la réduction de Clemmensen est inapplicable dans le cas de composés contenant des groupes sensibles aux acides ; par ailleurs, l'hydrogénation de liaisons multiples peut toujours accompagner la désulfuration à l'aide d'hydrogène et de nickel Raney. De tels groupes fonctionnels ne sont en général pas affectés par les conditions de Wolff-Kishner.

La réduction de Wolff-Kishner est d'une grande utilité lors de la synthèse des alkylbenzènes

Nous avons déjà vu que les produits qui émergent des alcanoylations de Friedel-Crafts peuvent être transformés en alkylbenzènes grâce à la réduction de Clemmensen. La désoxygénation de Wolff-Kishner est également souvent mise à profit dans ce but et s'indique tout particulièrement lorsqu'on a affaire à des substrats sensibles aux acides mais stables en milieu basique.

Réduction de Wolff-Kishner d'un produit résultant d'une alcanoylation de Friedel-Crafts



Exercice 17-17

Proposer une méthode de synthèse de l'hexylbenzène à partir d'acide hexanoïque.

En résumé, la réduction de Wolff-Kishner est la décomposition d'une hydrazone par une base. C'est le pendant d'autres méthodes de désoxygénation des aldéhdydes et des cétones. Elle s'ajoute utilement à la réduction de Clemmensen et à la désulfuration des thioacétals.

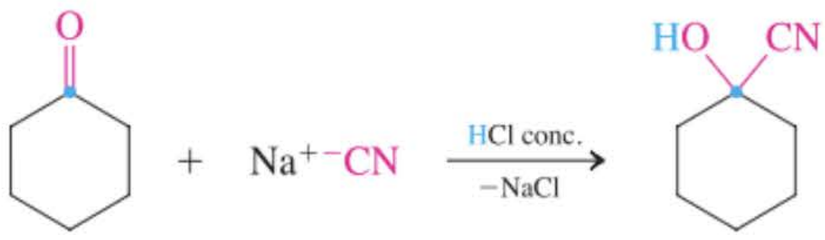
17-11 L'addition du cyanure d'hydrogène aboutissant à des cyanhydrines

Outre les alcools et les amines, divers autres réactifs nucléophiles peuvent attaquer la fonction carbonyle. Les nucléophiles carbonés sont tout particulièrement importants parce qu'ils permettent ainsi de former de nouvelles liaisons carbone–carbone. On a vu au paragraphe 8.8 que les composés organométalliques, tels que les réactifs de Grignard ou les alkyllithiens, s'additionnent aux aldéhydes et aux cétones pour produire des alcools. Les deux paragraphes à venir traitent du comportement de nucléophiles carbonés qui ne sont pas des organométalliques : on y envisagera les additions de l'ion cyanure et d'une nouvelle classe de composés appelés ylures.

Le cyanure d'hydrogène s'additionne de manière réversible au groupe carbonyle et forme des hydroxyalcanenitriles couramment appelés des **cyanhydrines.** L'équilibre peut être déplacé vers l'adduit si on emploie du HCN liquide comme solvant. Il est toutefois dangereux d'employer de grandes quantités de HCN, qui est volatil et extrêmement toxique. Comme alternative, on peut générer HCN in situ à partir d'un cyanure alcalin auquel on ajoute lentement un acide fort tel que HCl.

RÉACTION

Formation d'une cyanhydrine



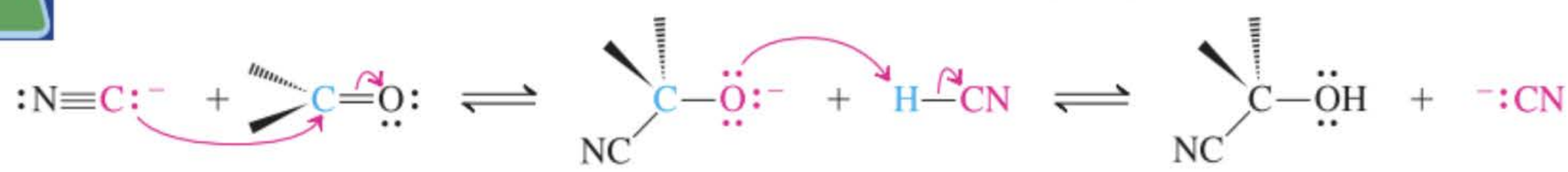
60 %

1-Hydroxycyclohexanecarbonitrile (Cyanhydrine de la cyclohexanone)

La formation d'une cyanhydrine exige à la fois la présence d'ions cyanure libres et de HCN non dissocié, conditions que l'on peut réaliser en maintenant le pH légèrement basique. Dans la première étape du mécanisme, l'ion cyanure s'additionne lentement et réversiblement au carbone carbonylique. Le HCN qui se trouve dans le mélange réactionnel protonne ensuite l'oxygène négatif parce qu'il est fort basique, ce qui déplace l'équilibre en faveur du produit.

MÉCANISME

Mécanisme de la formation d'une cyanhydrine



Exercice 17-18

Classer les composés carbonylés suivants selon l'ordre décroissant de la faisabilité thermodynamique d'y additionner HCN : propanone (acétone), formaldéhyde, 3,3-diméthylbutan-2-one, acétaldéhyde. (**Indication :** voir paragraphe 17.6.)

Nous allons voir dans les chapitres à venir (paragraphes 19.6 et 26.2) que les cyanhydrines sont des intermédiaires très utiles, parce que le groupe nitrile peut par la suite être transformé par d'autres réactions.

En résumé, le groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones peut être attaqué par des nucléophiles carbonés. Les réactifs organométalliques donnent des alcools, tandis que le cyanure aboutit à des cyanhydrines.

17-12 Addition des ylures de phosphore : la réaction de Wittig

Un autre réactif très utile lors des additions nucléophiles contient un carbanion qui est stabilisé par un groupe adjacent contenant un phosphore positif. Pareille espèce est appelée un **ylure de phosphore** et, lorsqu'elle attaque un aldéhyde ou une cétone, on parle de **réaction de Wittig*.** La réaction de Wittig est un procédé très efficace lorsqu'on désire synthétiser de manière sélective des alcènes à partir des aldéhydes et des cétones.



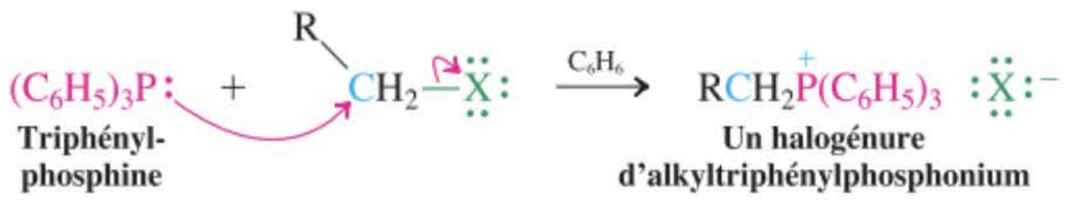
Un ylure

* Professeur Georg Wittig, 1897-1987, Université de Heidelberg, Allemagne, prix Nobel de chimie 1979.

La déprotonation des sels de phosphonium fournit des ylures de phosphore

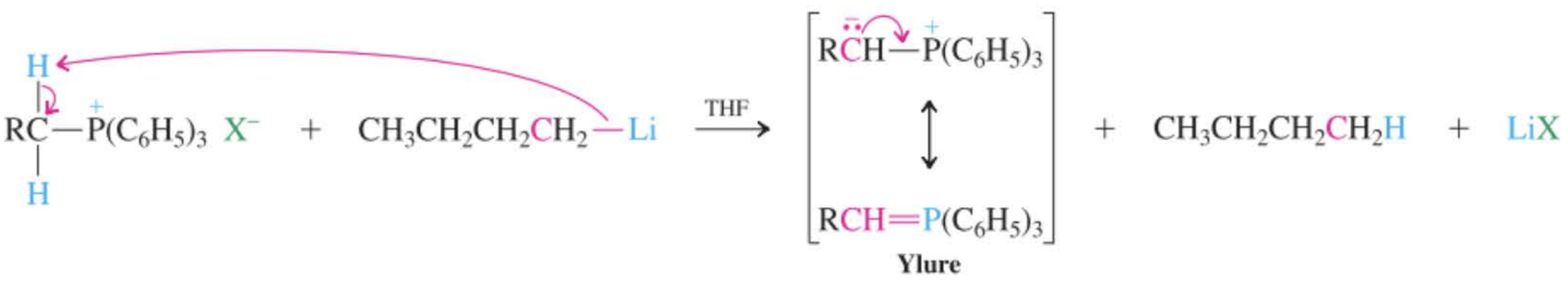
Les ylures de phosphore sont le plus commodément préparés à partir des halogénoalcanes lors d'un processus biséquentiel : la première étape consiste en une substitution nucléophile de l'halogène par la triphénylphosphine, ce qui fournit un sel d'alkyltriphénylphosphonium.

Synthèse d'un sel de phosphonium



L'atome de phosphore, chargé positivement, exalte l'acidité de tout proton qui lui est voisin. Dans la seconde étape, la déprotonation par une base, telle un alkoxyde, l'hydrure de sodium ou le butyllithium, donne l'ylure. Les ylures peuvent être isolés, mais en général on les produit et on les emploie comme réactifs in situ.

Formation d'un ylure



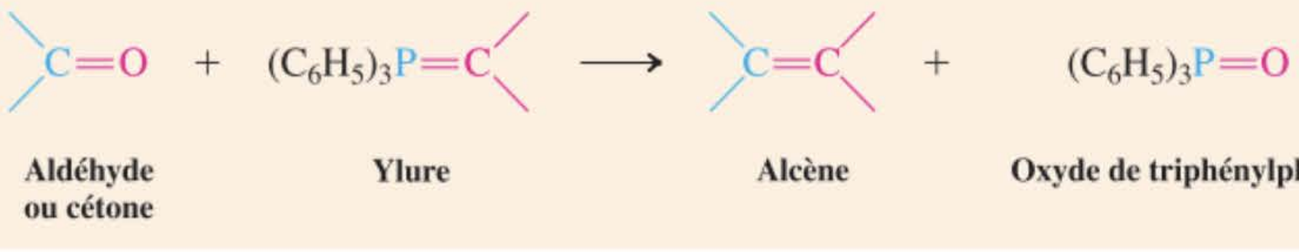
On aura remarqué qu'il est possible de formuler une deuxième structure de résonance pour l'ylure en transférant la charge négative vers le phosphore. Dans cette dernière forme, la couche de valence du phosphore a subi une expansion et il s'y présente, par ailleurs, une double liaison carbone–phosphore.

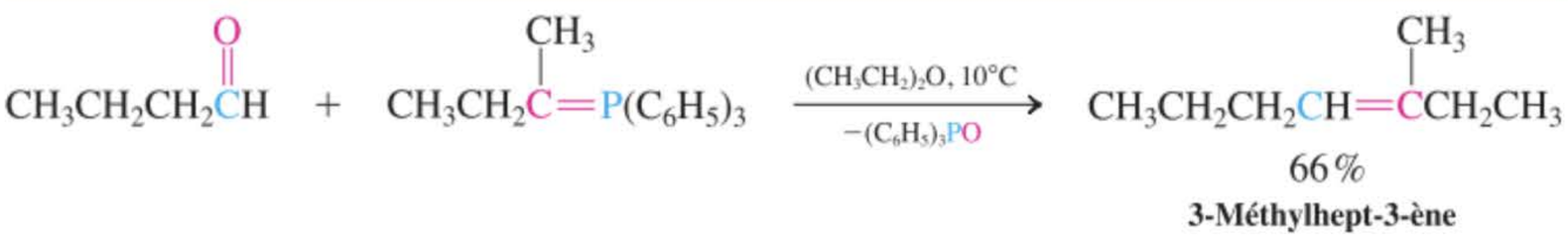
La réaction de Wittig permet de former des doubles liaisons carbone–carbone

Lorsqu'un ylure est mis en présence d'un aldéhyde ou d'une cétone, leur réaction aboutit finalement à la production d'un alcène à la suite du couplage entre le carbone de l'ylure et celui du carbonyle. L'autre produit de cette réaction est l'oxyde de triphénylphosphine.



La réaction de Wittig

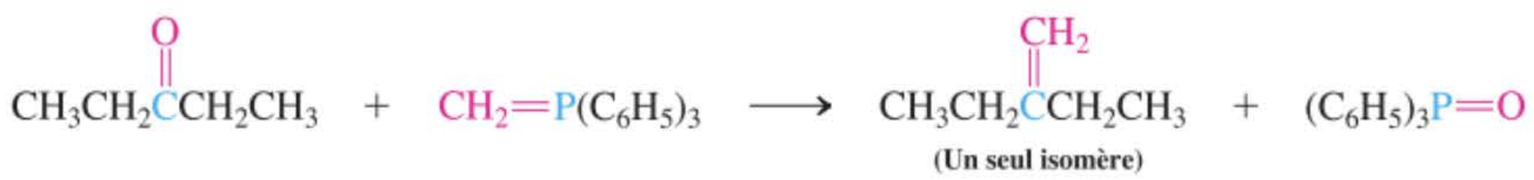




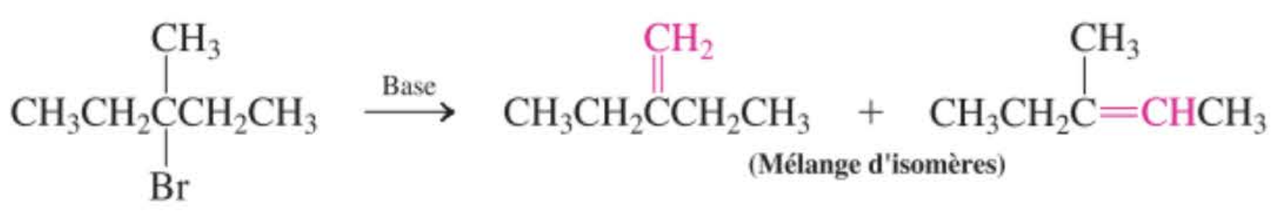
La réaction de Wittig représente un ajout précieux à notre arsenal de synthèse, parce qu'elle permet de former des doubles liaisons carbone–carbone. Au contraire des éliminations (paragraphes 11.6 et 11.7), elle donne naissance à des alcènes dans lesquels la position de la double liaison nouvellement formée est non ambiguë. Comparer, à titre d'exemple, deux synthèses du 2-éthylbut-1-ène, l'une via la réaction de Wittig et l'autre par élimination.

Comparaison de deux synthèses du 2-éthylbut-1-ène

Via la réaction de Wittig



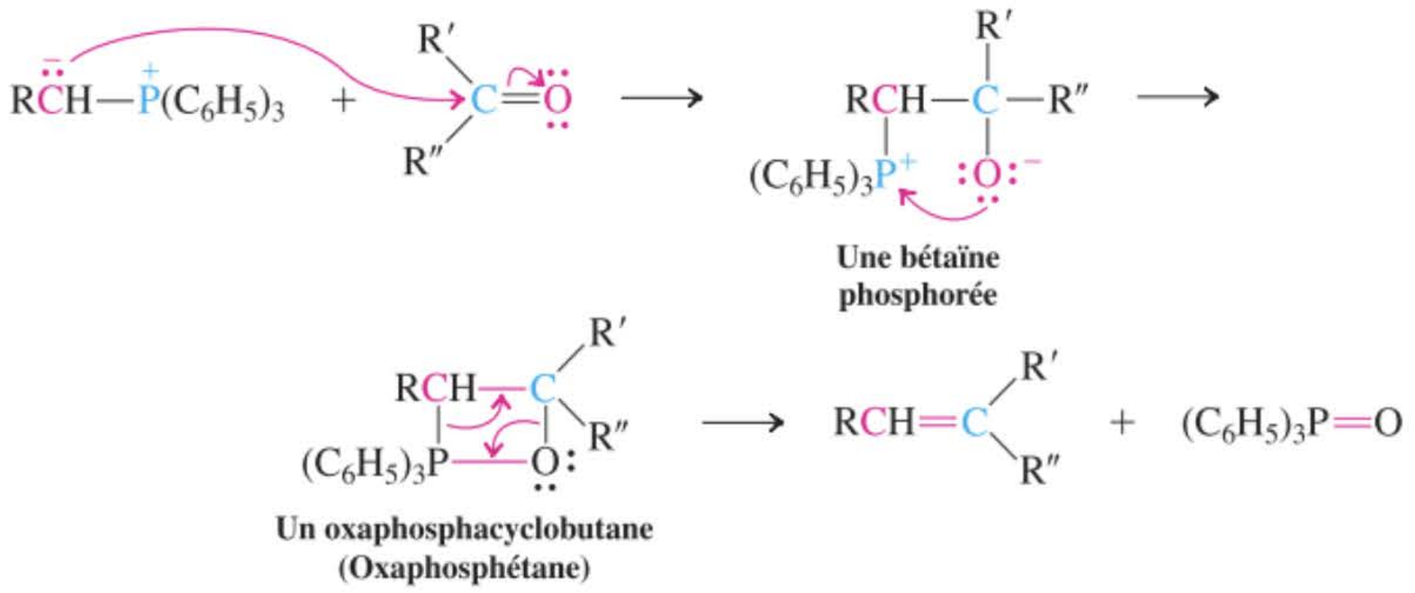
Par élimination



Quel est le mécanisme de la réaction de Wittig ? Le carbone de l'ylure, polarisé négativement, est nucléophile et peut de ce fait attaquer le groupe carbonyle. Il en résulte une **bétaïne*** **phosphorée,** en l'occurrence une espèce dipolaire d'un type appelé *zwittérion* (*Zwitter,* allemand, hybride). La bétaïne a une durée de vie courte et forme rapidement un hétérocycle neutre, à savoir un **oxaphosphacyclobutane (oxaphosphétane),** caractérisé par un cycle à quatre pièces contenant du phosphore et de l'oxygène. Cette substance se décompose ensuite en alcène et en oxyde de triphénylphosphine. La force motrice de la dernière étape est la formation de la double liaison phosphore–oxygène qui est très forte.

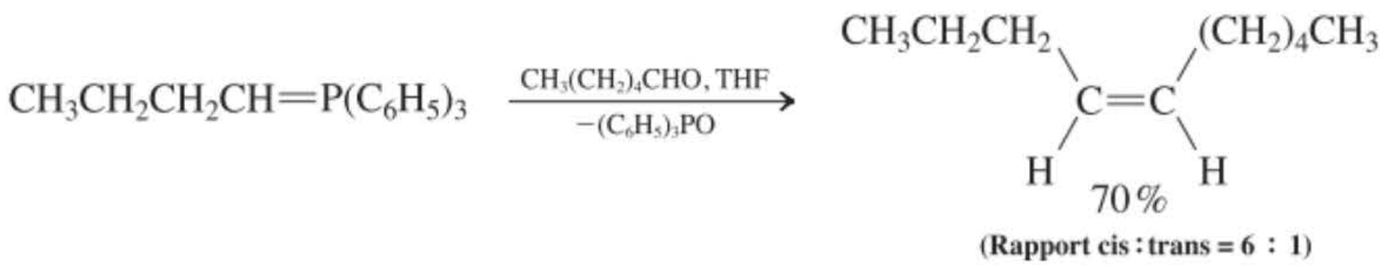
MÉCANISME

Mécanisme de la réaction de Wittig



Les réactions de Wittig peuvent être effectuées en présence de fonctions éther, ester, halogénées, d'alcènes et d'alcynes. Souvent, elles font preuve d'une stéréosélectivité intéressante. Par exemple, les réactions entre des ylures non conjugués et des aldéhydes résultent typiquement en des alcènes cis (ou Z) avec une bonne sélectivité.

Exemple de réaction de Wittig stéréosélective aboutissant principalement à un produit cis

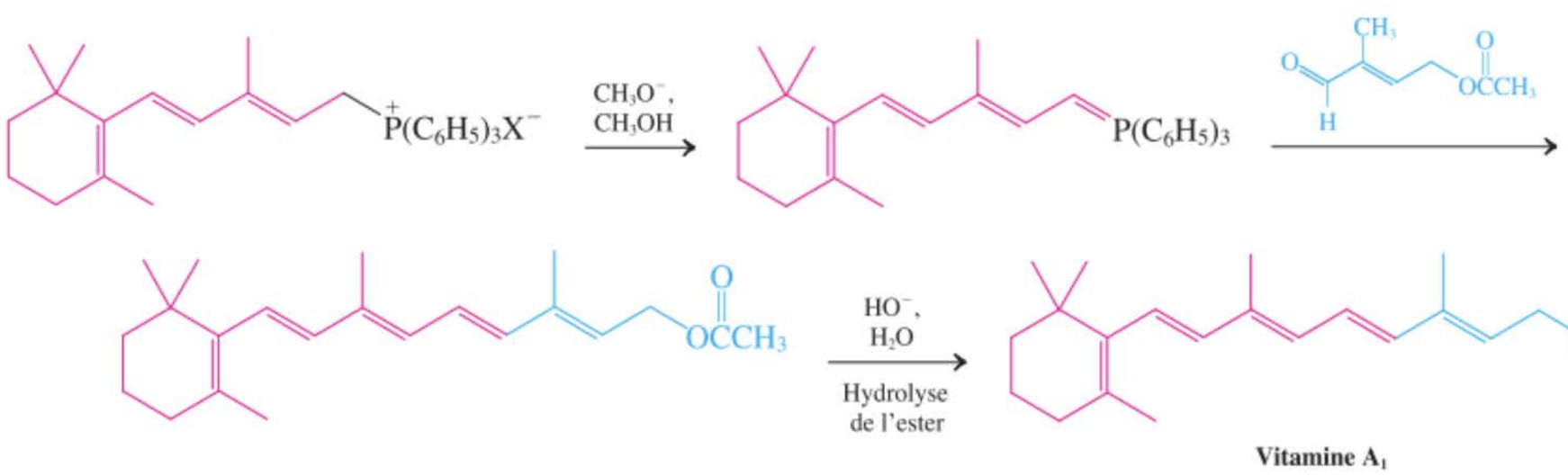


---

* Bétaïne est le nom d'un acide aminé, $(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2COO^-$, que l'on trouve dans le sucre de betterave (*beta*, latin, betterave) et qui existe sous forme de zwittérion.

En revanche, la présence d'une conjugaison dans un ylure aboutit le plus souvent à des produits trans, comme on le montre dans l'exemple ci-dessous, tiré de la synthèse industrielle de la vitamine A_1 (paragraphe 14.7) par la société chimique allemande BASF (Badische Anilin und Soda Fabriken).

Une réaction de Wittig hautement trans-sélective : la synthèse de la vitamine A_1 chez BASF



Vitamine A_1

Exercice 17-19

Proposer des méthodes de synthèse du 3-méthylènecyclohexène à partir (a) de cyclohex-2-énone et (b) de 3-bromocyclohexène, en faisant intervenir des réactions de Wittig.

Exercice 17-20

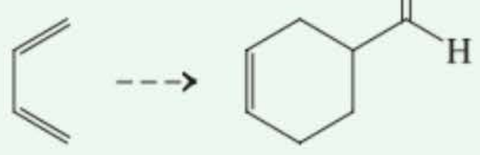
Proposer une méthode de synthèse de la diénone présentée ci-dessous à partir des molécules indiquées. [**Indication :** faire intervenir un groupe protecteur (paragraphe 17.8).]

$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH{=}CHCH{=}CH_2$ à partir de $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_2Br$ et de $H\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH{=}CH_2$

Exercice 17-21

Concevoir des voies de synthèse concises menant des substrats suivants aux produits voulus. Tout réactif, en plus du composé de départ imposé, peut être employé (plus d'une étape sera nécessaire).

(a)  ---> $CH_2{=}CH(CH_2)_4CH{=}CH_2$ (**Indication:** cf. paragraphe 12.12)

(b) 

(**Indication :** cf. paragraphe 14.8)

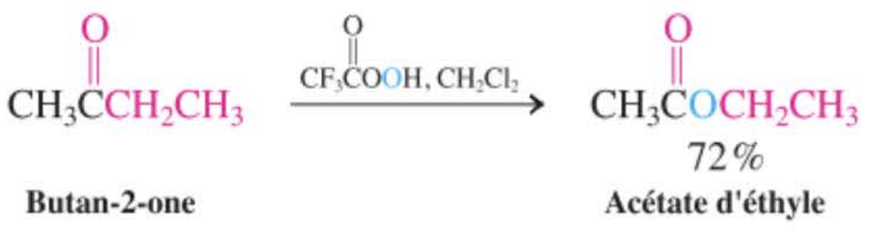
En résumé, les ylures de phosphore s'additionnent aux aldéhydes et aux cétones pour donner des bétaïnes qui se décomposent en formant des doubles liaisons carbone–carbone. La réaction de Wittig fournit un moyen de synthétiser des alcènes à partir de composés carbonylés et d'halogénoalcanes via les sels de phosphonium correspondants.

17-13 Oxydation à l'aide d'acides peroxycarboxyliques : l'oxydation de Baeyer-Villiger

Lorsqu'on soumet des cétones à l'action d'acides peroxycarboxyliques (paragraphe 12.10), il en résulte l'oxydation de la fonction carbonyle en un ester grâce à une transformation appelée **oxydation de Baeyer-Villiger***. Le mécanisme de cette réaction débute par l'addition nucléophile du groupe hydroperoxyle du peracide au groupe carbonyle, ce qui donne naissance à un analogue peroxydé d'un hémiacétal. Cet adduit instable se décompose via un état de transition cyclique dans lequel un groupe alkyle migre du carbone carbonylique où il était fixé au départ vers un oxygène de manière à fournir un ester.

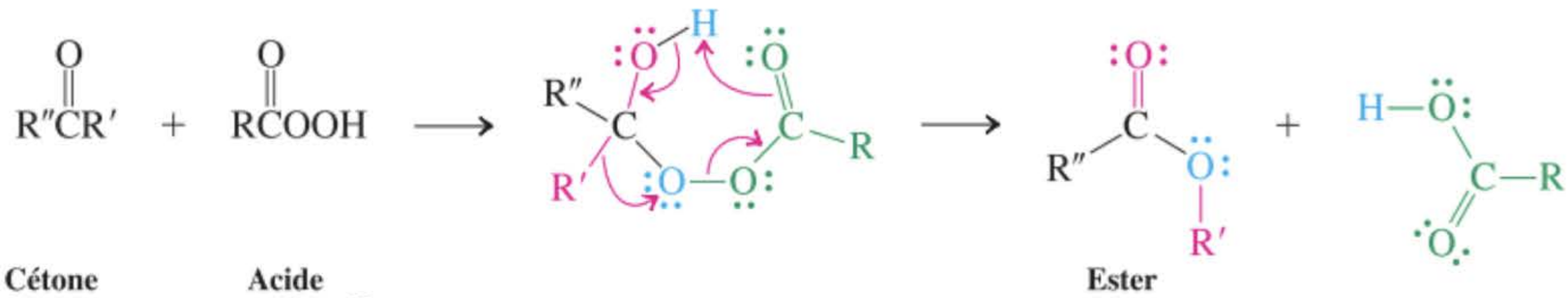
RÉACTION

Oxydation de Baeyer-Villiger



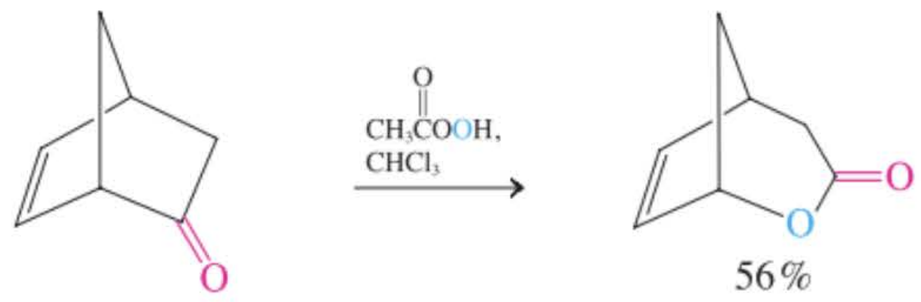
Butan-2-one — **Acétate d'éthyle**

MÉCANISME



Cétone — **Acide peroxycarboxylique** — **Ester**

Les cétones cycliques sont transformées en esters cycliques. L'attaque vise la fonction carbonyle plutôt que la double liaison carbone–carbone (paragraphe 12.10). Dans le cas de cétones dissymétriques (comme dans la réaction suivante), il est en principe possible d'obtenir deux esters différents. Pourquoi obtient-on en pratique un seul produit ? La réponse tient au fait que certains substituants migrent plus facilement que d'autres. À la suite de diverses expériences, on a pu évaluer la facilité relative de migration de ces substituants, bref établir une liste de leurs **aptitudes migratrices.**



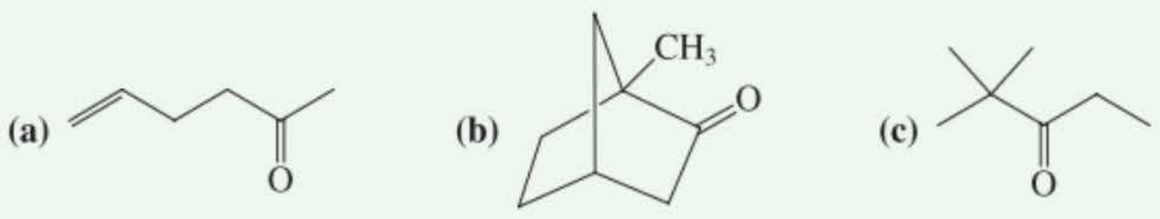
Cette séquence indique que le carbone migrant pourrait présenter un caractère de carbocation dans l'état de transition du réarrangement.

Aptitudes migratrices lors de la réaction de Baeyer-Villiger

Méthyle < primaire < phényle < secondaire < tertiaire

Exercice 17-22

Prédire l'issue des oxydations suivantes à l'aide d'un acide peroxycarboxylique.



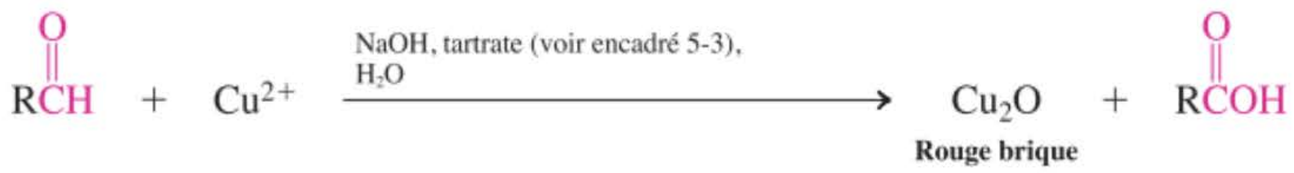
* Professeur Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer, 1835-1917, Université de Munich, prix Nobel de chimie 1905 ; Victor Villiger, 1868-1934, BASF, Ludwigshafen, Allemagne.

En résumé, les cétones peuvent être oxydées par les acides peroxycarboxyliques, ce qui aboutit à des esters. Dans le cas de cétones dissymétriques, les esters se forment de manière sélective, à la suite de la migration de seulement un des substituants.

17-14 Tests chimiques d'oxydation pour identifier les aldéhydes

Bien que l'avènement de la RMN et autres types de spectroscopies aient rendu plus rare l'exécution des tests chimiques permettant d'identifier une fonction, ceux-ci restent cependant en vogue dans des situations particulières où d'autres tests analytiques peuvent échouer. Deux tests simples, caractérisant les aldéhydes, reviendront à nouveau lors de l'étude de la chimie des glucides au chapitre 24 ; ils se basent sur l'oxydation aisée des aldéhydes en acides carboxyliques. Le premier est le **test de Fehling***, dans lequel l'oxydant est l'ion cuivrique. En milieu basique, la précipitation d'oxyde cuivreux rouge brique indique la présence d'une fonction aldéhyde.

Test de Fehling

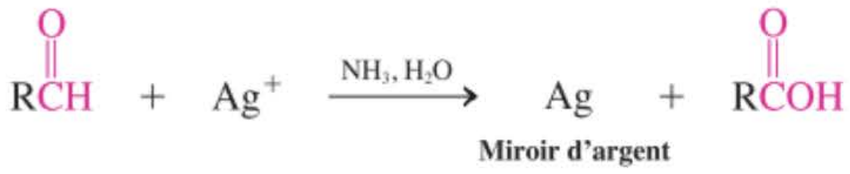




Le test de Fehling permet d'identifier la présence d'une fonction aldéhyde au sein d'une molécule : il se forme dans ce cas un précipité rouge brique d'oxyde de cuivre (I).

Le deuxième est le **test de Tollens****, dans lequel une solution ammoniacale d'ions argentiques (provenant de $AgNO_3$), mise en présence d'un aldéhyde, provoque l'apparition d'un miroir d'argent.

Test de Tollens





Le test de Tollens permet d'identifier la présence de groupes fonctionnels aisément oxydables au sein des molécules organiques, comme par exemple des aldéhydes : il se forme rapidement un dépôt sur la paroi du tube, en l'occurrence un miroir d'argent.

Les tests de Fehling et de Tollens ne sont en général pas mis à profit lors des synthèses à grande échelle. Quoi qu'il en soit, la réaction de Tollens est exécutée à l'échelle industrielle pour produire de brillants miroirs d'argent sur certaines surfaces vitrées, comme par exemple sur la paroi interne des bouteilles Thermos.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Nous avons abordé l'étude systématique et exhaustive des composés contenant une fonction carbonyle. Neuf chapitres vont encore être développés dans ce livre. La chimie du carbonyle y apparaîtra régulièrement dans chacun de ceux-ci et constituera le sujet principal de *six* parmi ces neuf chapitres. Mais pourquoi ces composés jouent-ils un rôle si important en chimie organique ? On se rappellera que les notions d'électrophilie et de nucléophilie ont été présentées dans le chapitre 2, en indiquant dans quelle mesure ces propriétés sous-tendent une bonne part de la réactivité des composés organiques. Dans ce chapitre qui s'achève, nous avons envisagé le groupe carbonyle en tant que fonction *électrophile*, illustrant ainsi divers processus caractérisés par l'addition de nucléophiles au carbone carbonylique. Dans le chapitre qui suivra, nous découvrirons l'autre facette de la chimie du carbonyle : l'atome de carbone qui est *adjacent* au groupe carbonyle, c'est-à-dire le carbone en α, représente un site potentiel de réactivité *nucléophile*. C'est cette potentialité de comportement *à la fois* électrophile *et* nucléophile au niveau de sites adjacents dans une *même molécule* qui fait des composés carbonylés des substances incomparables par rapport à pratiquement toutes les autres classes de composés. Il n'est donc pas étonnant que, dans la nature, la formation des liaisons carbone-carbone soit dans une large mesure contrôlée par la chimie du carbonyle.

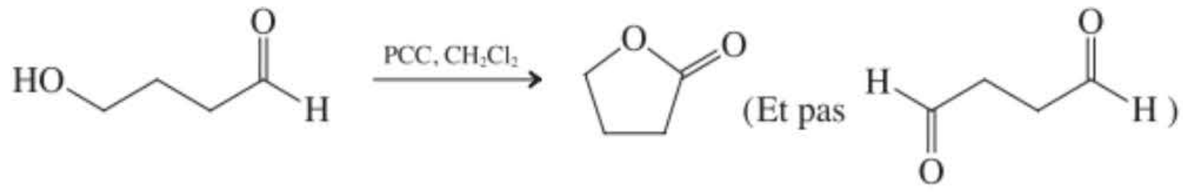
---

* Professeur Hermann C. von Fehling, 1812-1885, École polytechnique de Stuttgart, Allemagne.
** Professeur Bernhard C.G. Tollens, 1841-1918, Université de Göttingen, Allemagne.

Dans le chapitre suivant, nous verrons comment créer une réactivité nucléophile au niveau des carbones en α d'aldéhydes ou de cétones et comment tirer profit de cette réactivité pour former des liaisons avec divers électrophiles, comprenant en cela des atomes de carbone d'autres molécules.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

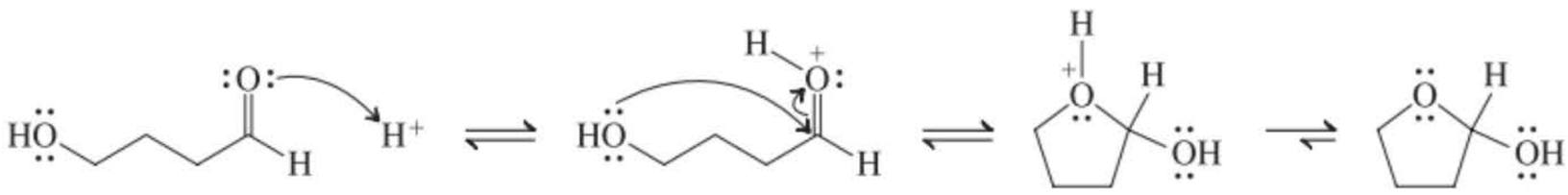
17.23. L'oxydation du 4-hydroxybutanal à l'aide de PCC ($pyH^+\ CrO_3Cl^-$, paragraphe 8.6) ne fournit pas le dialdéhyde auquel on pourrait s'attendre. En réalité, il se forme un composé cyclique qu'on appelle une lactone :

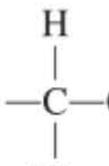


Expliquer ce résultat.

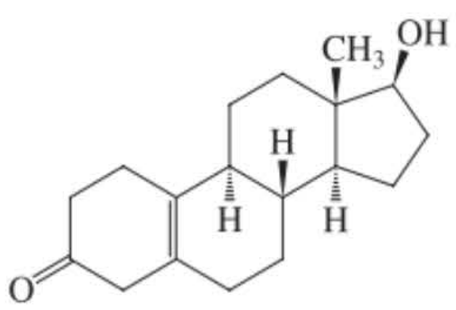
SOLUTION

Examinons tout d'abord le type de composé auquel nous avons affaire. Il contient à la fois une fonction alcool et une fonction aldéhyde. Dans le paragraphe 17.7, il a été question de l'addition réversible des alcools aux aldéhydes et aux cétones pour donner des hémiacétals. Qui plus est, il y a été dit que l'équilibre d'un tel processus se trouve fortement déplacé du côté du produit lorsqu'il se forme un cycle à cinq ou six pièces. Par exemple :

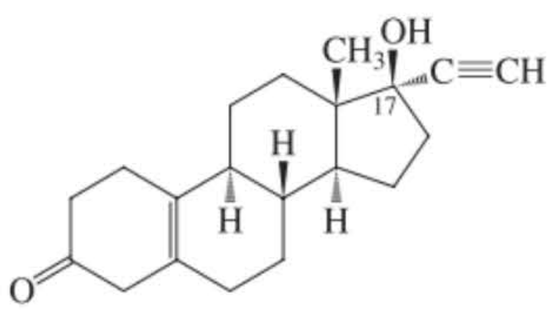


Si on compare cet hémiacétal au produit de la soi-disant réaction d'oxydation qui a été présentée ci-dessus, on constate que c'est l'*hémiacétal* qui subit une oxydation pour aboutir au produit observé. On aura remarqué que les hémiacétals d'aldéhydes possèdent généralement la même caractéristique structurale que celle que l'on retrouve dans les alcools ordinaires, laquelle peut bien évidemment être oxydée en composés carbonylés :  .

17.24 a. Proposer une méthode de synthèse du noréthynodrel, qui est le principe actif majoritaire d'un médicament contraceptif couramment employé par voie orale (Enovid, à comparer avec l'encadré 4.3). Faire intervenir, comme substrat de départ, le dérivé suivant de la nortestostérone (structure de gauche).



Substrat de départ

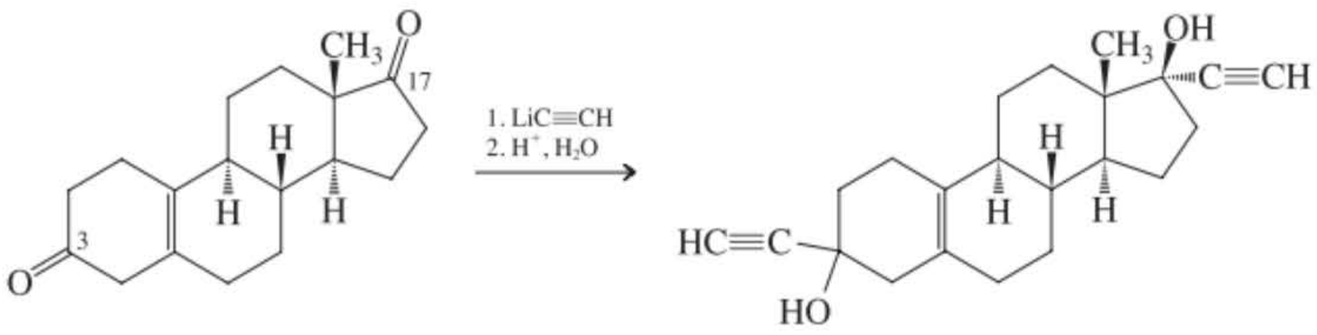


Noréthynodrel

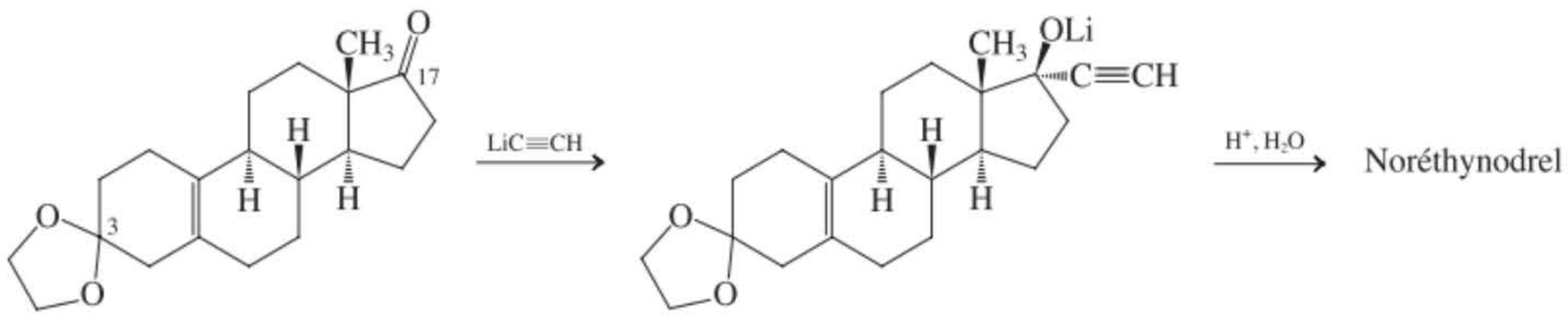
SOLUTION

Ce problème doit être analysé de manière rétrosynthétique (paragraphe 8.9). La molécule ciblée ressemble en tous points au composé de départ, hormis à un niveau : elle présente un substituant supplémentaire sur le noyau cyclopentane, en l'occurrence en C17. Nous savons qu'il est impossible d'ajouter directement des groupes aux alcools secondaires en vue d'en faire des alcools tertiaires. Par contre, les réactions d'addition de réactifs organométalliques à des *cétones* fournissent des alcools tertiaires (paragraphe 8.8). Le réactif organométallique qui s'impose dans le cas présent est $Li^{+-}C{\equiv}CH$, à savoir un anion alcynyle (paragraphe 13.5). Voyons s'il est possible de concevoir un plan de synthèse faisant intervenir ce type de réactivité.

Il semblerait que l'étape finale de la synthèse implique l'addition de $LiC{\equiv}CH$ à une cétone en C17 mais, comme la réaction suivante le montre, il y a un gros problème : la molécule qui fait office de précurseur contient un *second groupe carbonyle* dans le cycle à six pièces situé en bas à gauche (en C3). Au cours d'une telle réaction, il serait donc impossible d'empêcher l'anion alcynyle de s'additionner aussi bien en C3 qu'en C17.

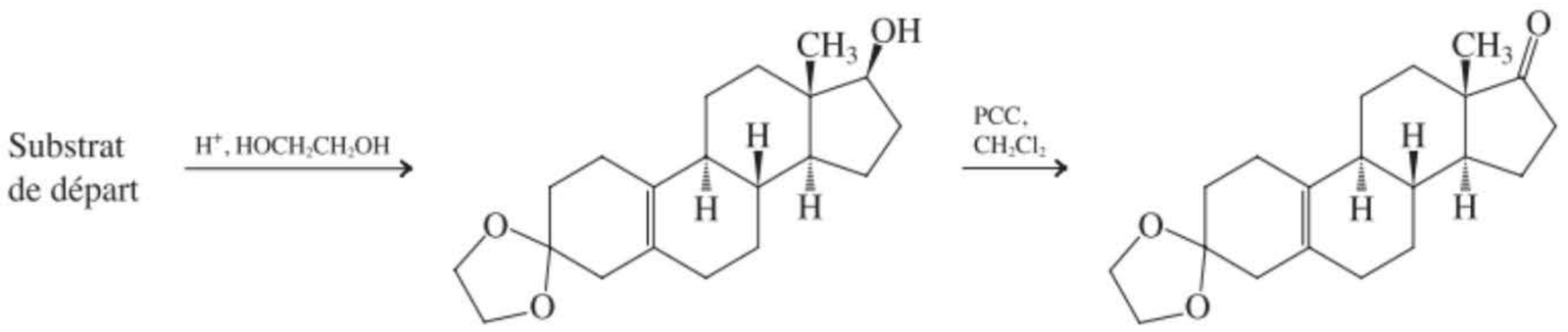


Que faire ? Un problème analogue s'était présenté lors de la synthèse de la testostérone, qui a été décrite dans l'encadré 9.2. Il avait été résolu grâce à la mise en œuvre de groupes protecteurs. On pourrait envisager quelque chose de similaire dans le cas présent. Le problème conceptuel sous-jacent est qu'il est *impératif d'éviter l'existence simultanée de C3 et C17 sous forme de carbonyles dans* ***n'importe quelle*** *molécule impliquée dans la synthèse*. S'il n'en est pas ainsi, le plan de synthèse sera anéanti. Avec cette idée en tête, on peut concevoir une finale modifiée de notre synthèse, au cours de laquelle la double liaison carbone–oxygène en C3 est protégée sous une forme insensible aux réactifs organométalliques au cours de l'étape dont il a été question précédemment. Après que la réaction d'addition aura été exécutée, le groupe protecteur peut être enlevé. La réalisation d'un dérivé acétalique avec l'éthane-1,2-diol ferait merveilleusement l'affaire (paragraphe 17.8) :



Dans ce schéma, l'acide aqueux agit de deux manières : il protonne d'une part l'alkoxyde qui résulte de l'addition de l'alcynyllithien et d'autre part il hydrolyse l'acétal en une cétone.

Mais comment débute la synthèse ? Le groupe hydroxyle en C17 dans le substrat de départ doit être oxydé en un carbonyle. Cependant, nous ne pouvons pas réaliser cette oxydation en présence de la fonction carbonyle en C3, parce qu'on n'obéirait pas au principe susmentionné : on créerait une molécule avec deux carbonyles présents en même temps et on se heurterait au problème subséquent de faire réagir l'un et pas l'autre avec un réactif qui est incapable de distinguer l'un de l'autre. Avec ces considérations à l'esprit, il devient évident que la protection du C3 doit précéder l'oxydation en C17 :



b. Pourquoi le chlorochromate de pyridinium (PCC) dans CH_2Cl_2 est-il un meilleur choix que $K_2Cr_2O_7$ comme oxydant lors de la seconde étape ?

SOLUTION

Qu'est-ce qui serait néfaste avec $K_2Cr_2O_7$? Examinons les conditions opératoires liées à l'emploi d'un tel réactif : il agit typiquement dans une solution aqueuse d'acide sulfurique (paragraphe 8.6). De ce fait, ce réactif présente le risque d'hydrolyser le groupe acétal, vu le milieu acide. Le PCC est un réactif neutre, non aqueux, idéal en présence de substrats qui contiennent des fonctions sensibles aux acides.

c. L'addition de l'alcynyllithien au carbonyle en C17 est stéréosélective et aboutit à l'alcool tertiaire présenté. Pourquoi ? L'addition au carbonyle en C3 serait-elle également stéréosélective ?

SOLUTION

Quelle est l'origine habituelle de la stéréosélectivité dans des réactions de ce type-ci ? La gêne stérique à proximité immédiate du centre réactionnel est la cause la plus fréquente. Le substituant méthyle qui est en position adjacente au C17 est axial par rapport au cycle à six pièces et, d'un point de vue stérique, il gêne ainsi l'approche du réactif alcynyle par le dessus du plan du carbone carbonylique en C17 (cf. paragraphe 4.7). L'addition par en dessous est dès lors très fortement favorisée. Il n'existe pas de gêne stérique comparable au voisinage du C3 pour justifier une préférence d'addition pile ou face.

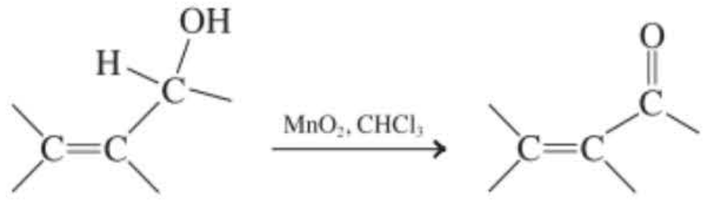
Nouvelles réactions

Synthèse des aldhéhydes et des cétones

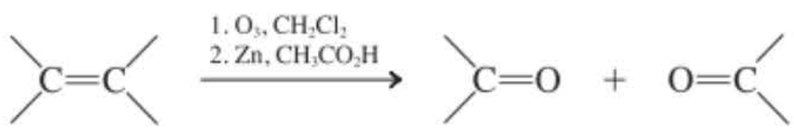
1. Oxydation des alcools (paragraphe 17.4)



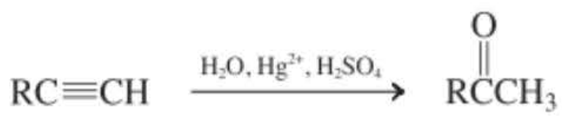
Oxydation allylique



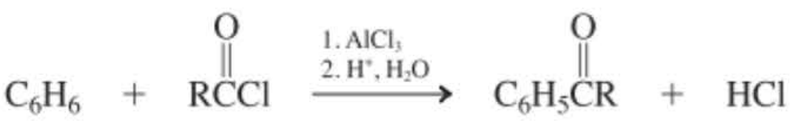
2. Ozonolyse des alcènes (paragraphe 17.4)



3. Hydratation des alcynes (paragraphe 17.4)

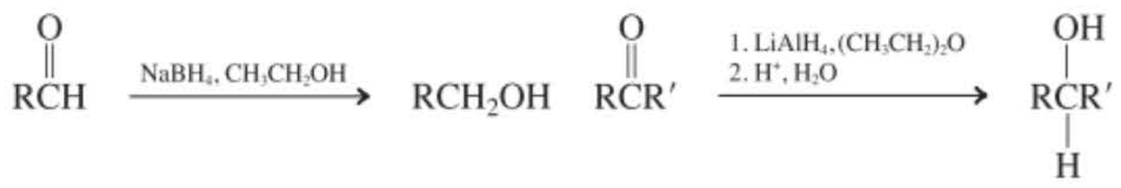


4. Alcanoylation de Friedel-Crafts (paragraphe 17.4)

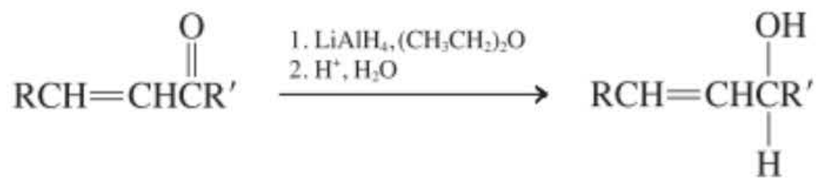


Réactions des aldéhydes et des cétones

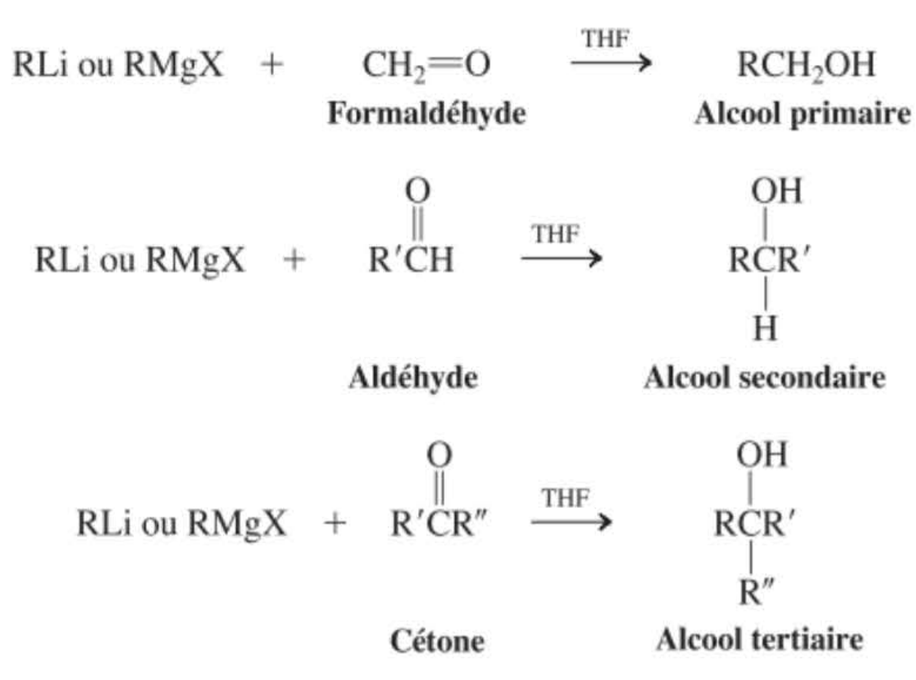
5. Réduction par des hydrures (paragraphe 17.5)



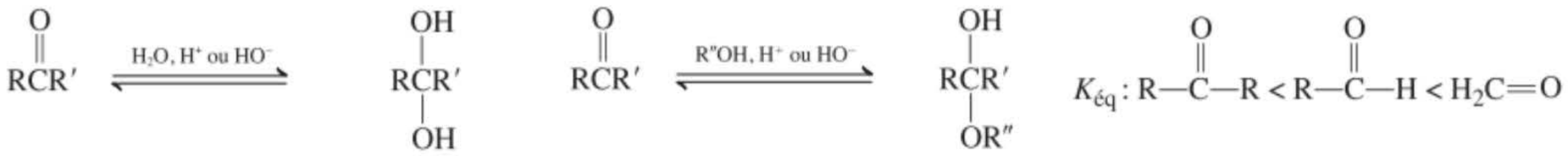
Sélectivité



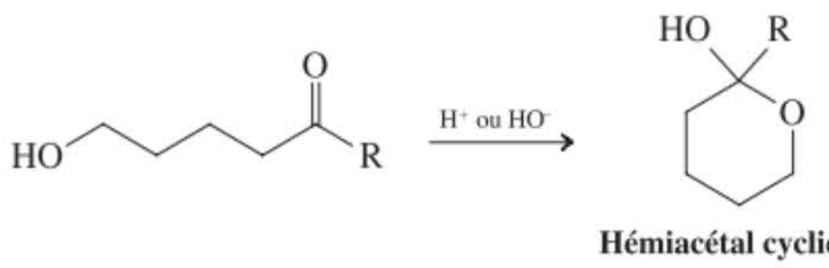
6. Addition de composés organométalliques (paragraphe 17.5)



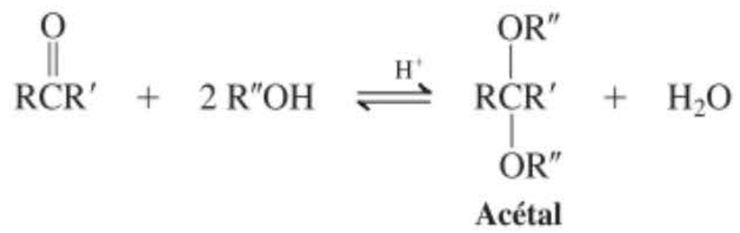
7. Addition de l'eau et des alcools–hémiacétals (paragraphes 17.6 et 17.7)



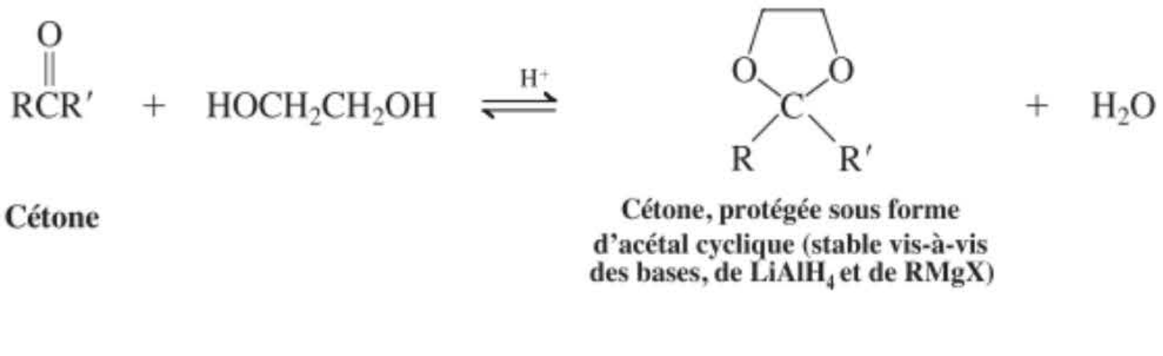
Addition intramoléculaire



8. Addition des alcools sous catalyse acide–acétals (paragraphes 17.7 et 17.8)

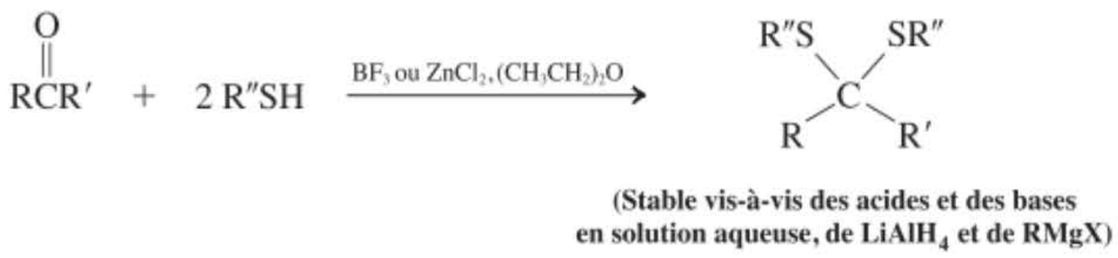


Acétals cycliques

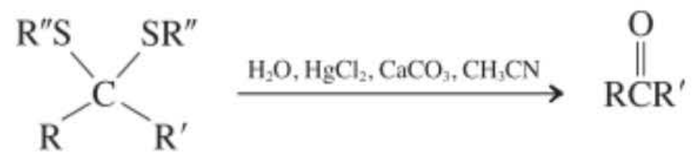


9. Thioacétals (paragraphe 17.8)

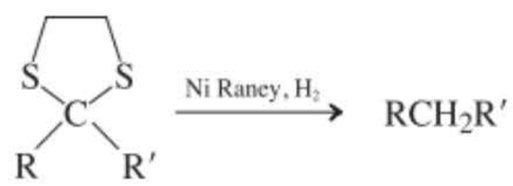
Formation



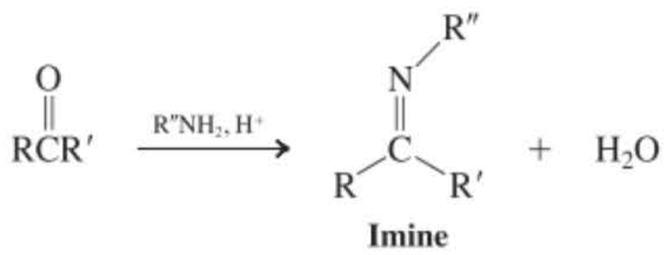
Hydrolyse



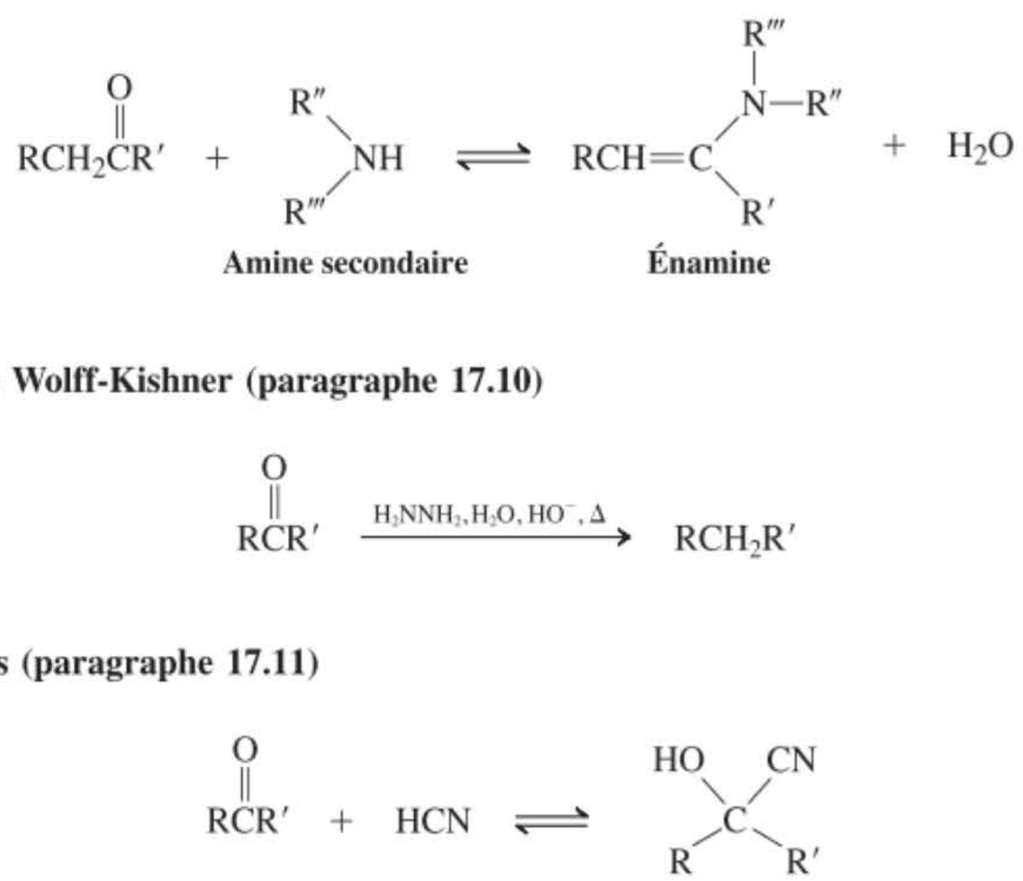
10. Désulfuration par le nickel Raney (paragraphe 17.8)



11. Addition des dérivés aminés (paragraphe 17.9)



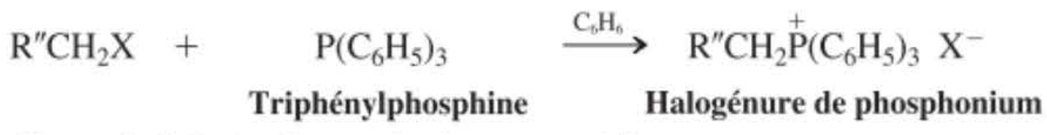
12. Énamines (paragraphe 17.9)

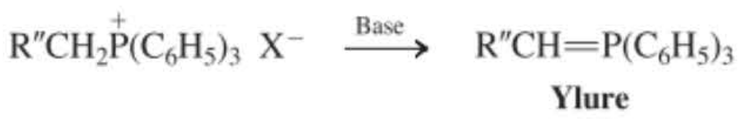


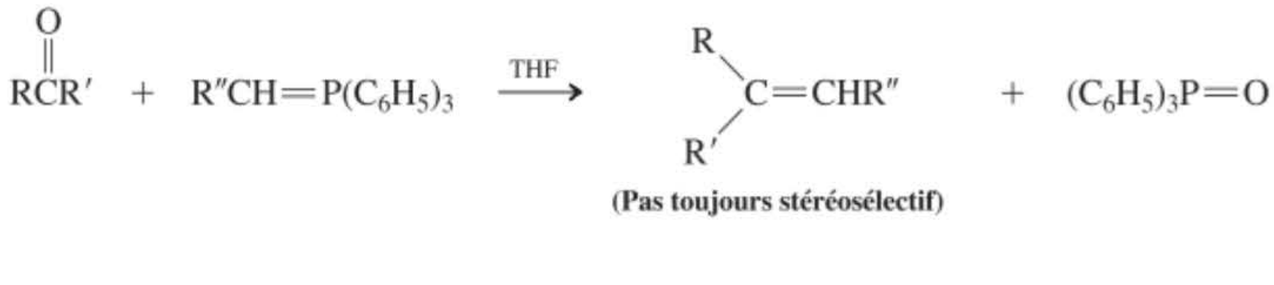
13. Réduction de Wolff-Kishner (paragraphe 17.10)

14. Cyanhydrines (paragraphe 17.11)

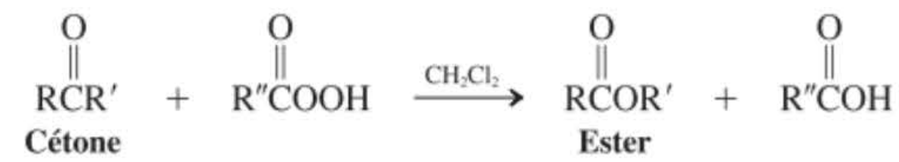
15. Réaction de Wittig (paragraphe 17.12)







16. Oxydation de Baeyer-Villiger (paragraphe 17.13)



Aptitudes migratrices lors de l'oxydation de Baeyer-Villiger

Méthyle < primaire < phényle ~ secondaire < cyclohexyle < tertiaire

Concepts importants

1. Le groupe carbonyle est le groupe fonctionnel des **aldéhydes (alcanals)** et des **cétones (alcanones)**. En ce qui concerne la nomenclature des molécules organiques, il a la préséance sur les groupes hydroxyle, alcényle et alcynyle.

2. Dans les aldéhydes et les cétones, la double liaison carbone–oxygène, de même que les deux atomes qui y sont attachés, forment un plan. L'entité C═O est **polarisée**, avec une charge négative partielle située sur l'oxygène et une charge positive partielle située sur le carbone.

Les **spectres** de RMN du ^{1}H des aldéhydes présentent un pic à $\delta \sim 9{,}8$ ppm. En RMN du ^{13}C, le carbone carbonylique absorbe à $\delta \sim 200$ ppm. Les aldéhydes et les cétones laissent entrevoir de fortes bandes infrarouges dans la fourchette 1690-1750 cm^{-1}. Cette absorption est due à l'élongation de la liaison C═O. En raison de la possibilité de réaliser des transitions $n \rightarrow \pi^*$ peu énergétiques, les spectres électroniques des aldéhydes et des cétones montrent des bandes dont la longueur d'onde est relativement grande. Cette classe de composés laisse entrevoir des fragmentations caractéristiques autour de la fonction carbonyle en spectrométrie de masse.

3. La double liaison carbone-oxygène subit des **additions ioniques**. Les catalyseurs pour ce faire sont des acides ou des bases.

4. La réactivité du groupe carbonyle augmente avec l'accroissement du **caractère électrophile** du carbone carbonylique. C'est pourquoi les aldéhydes sont plus réactionnels que les cétones.

5. Les amines primaires réalisent des réactions de **condensation** avec les aldéhydes et les cétones aboutissant à des imines ; les amines secondaires se condensent en énamines.

6. La combinaison de l'alcanoylation de Friedel-Crafts avec la réduction de Wolff-Kishner ou de Clemmensen permet de synthétiser des alkylbenzènes non contaminés par les produits parasites qui apparaissent lors des alkylations de Friedel-Crafts.

7. La **réaction de Wittig** est une réaction importante qui permet de former une liaison carbone–carbone et qui engendre directement des alcènes à partir des aldéhydes et des cétones.

8. La réaction des **acides peroxycarboxyliques** avec le groupe carbonyle des cétones aboutit à la formation d'**esters**.

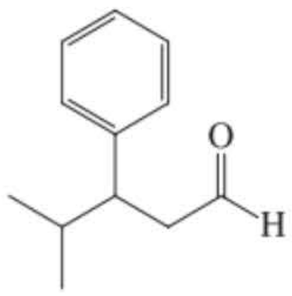
Problèmes

25. Écrire les structures et donner les noms IUPAC de chacun des composés suivants. **(a)** Méthyléthylcétone ; **(b)** éthylisobutylcétone ; **(c)** méthyl*tert*-butylcétone ; **(d)** diisopropylcétone ; **(e)** acétophénone ; **(f)** *m*-nitroacétophénone.

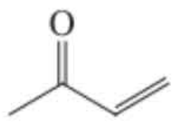
26. Nommer ou représenter la structure de chacun des composés suivants.

(a) $(CH_3)_2CHC(=O)CH(CH_3)_2$

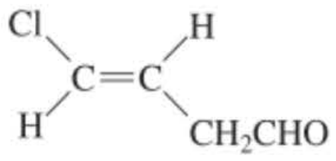
(b)



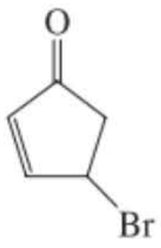
(c)



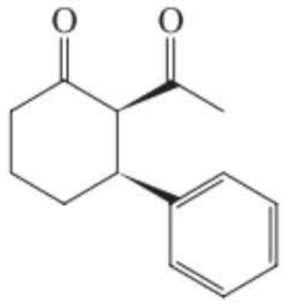
(d)



(e)

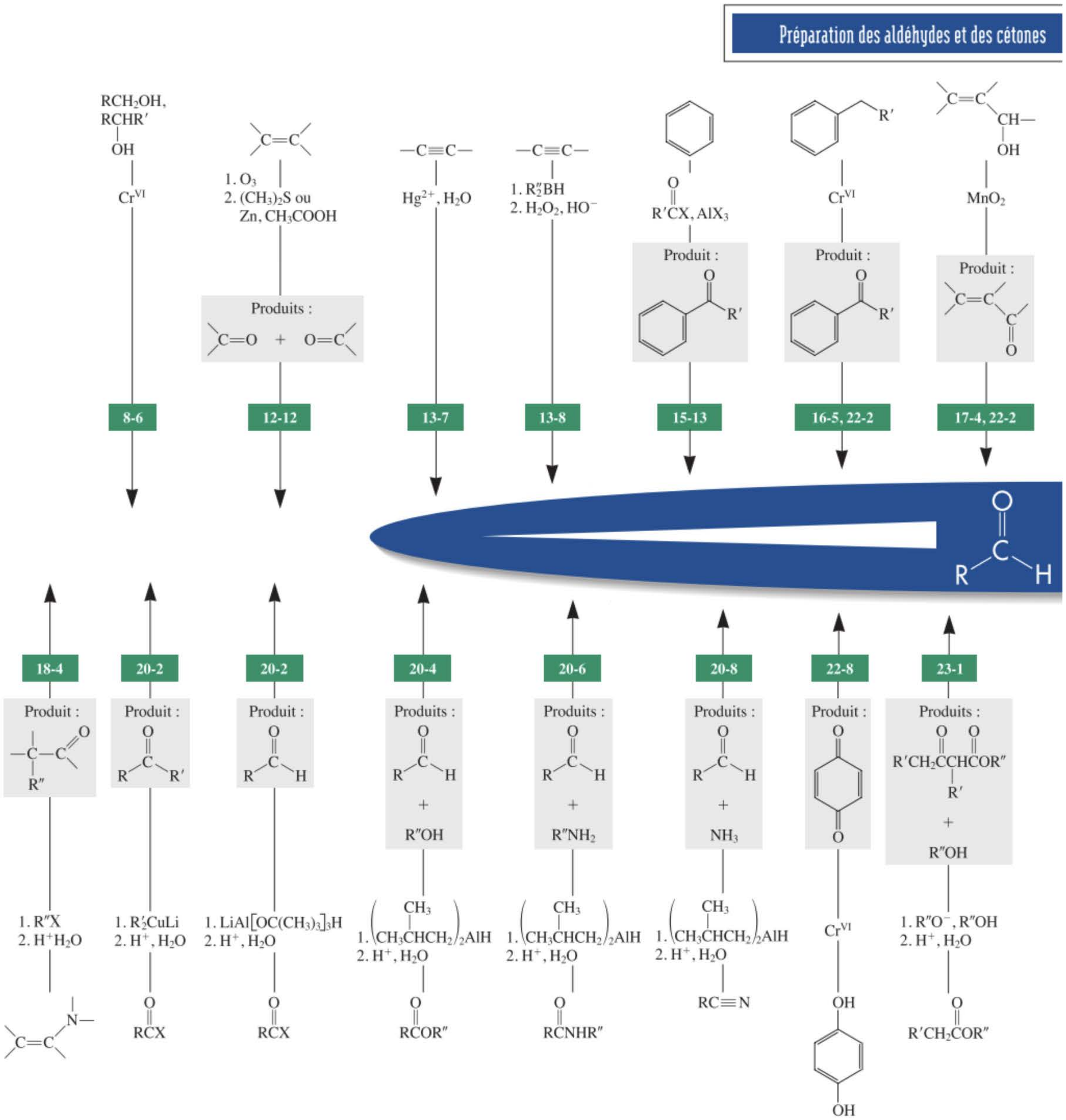


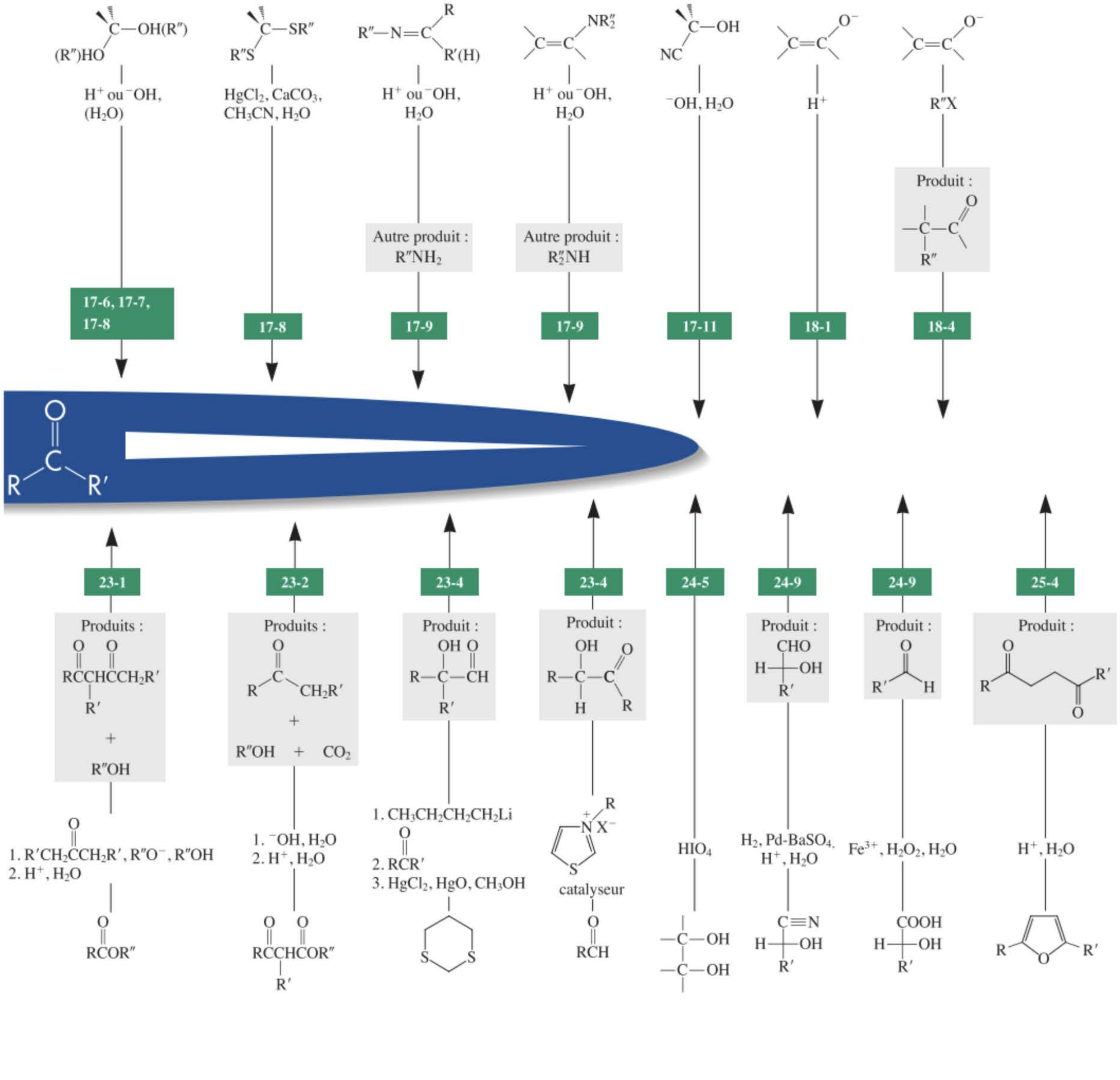
(f)

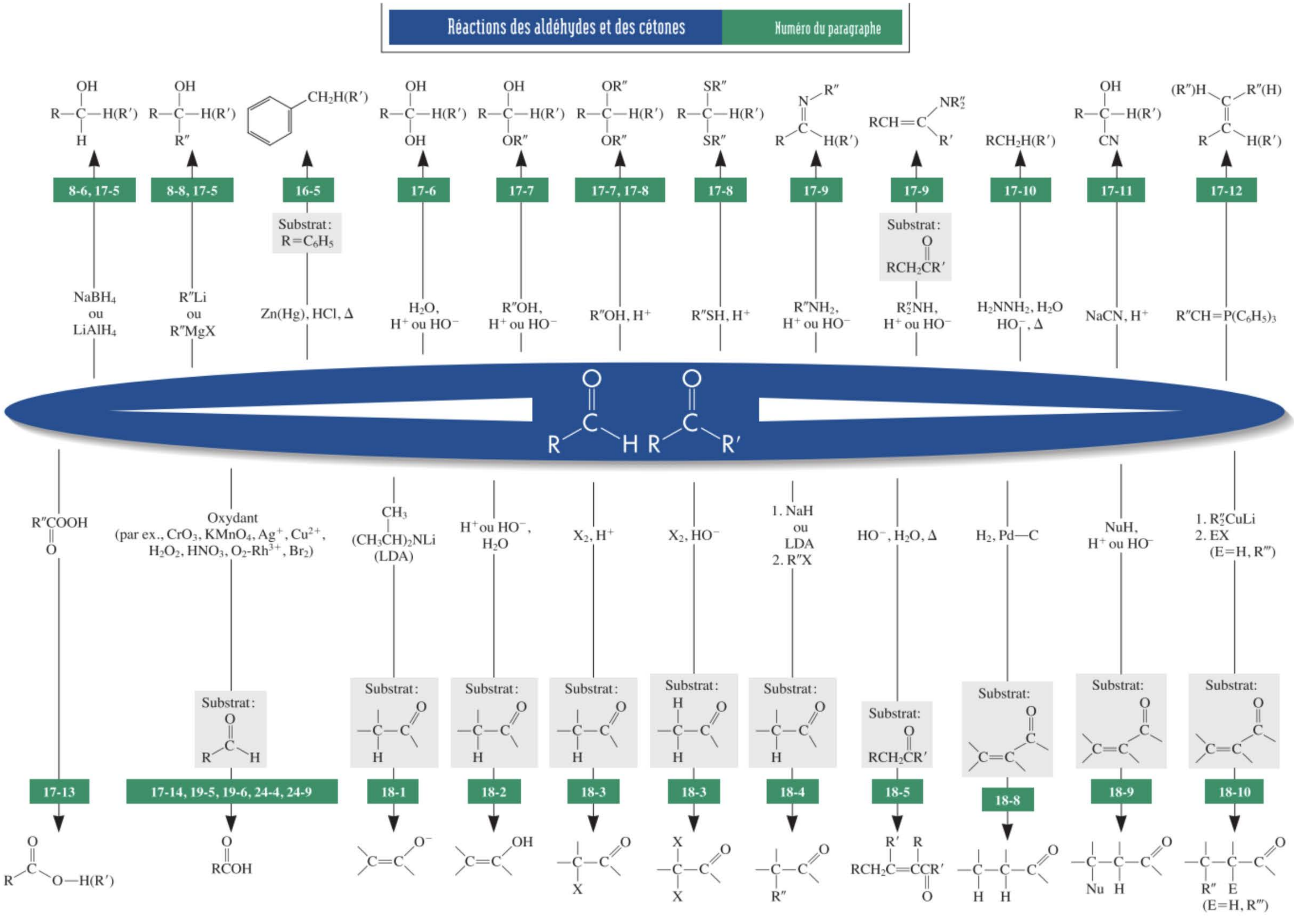


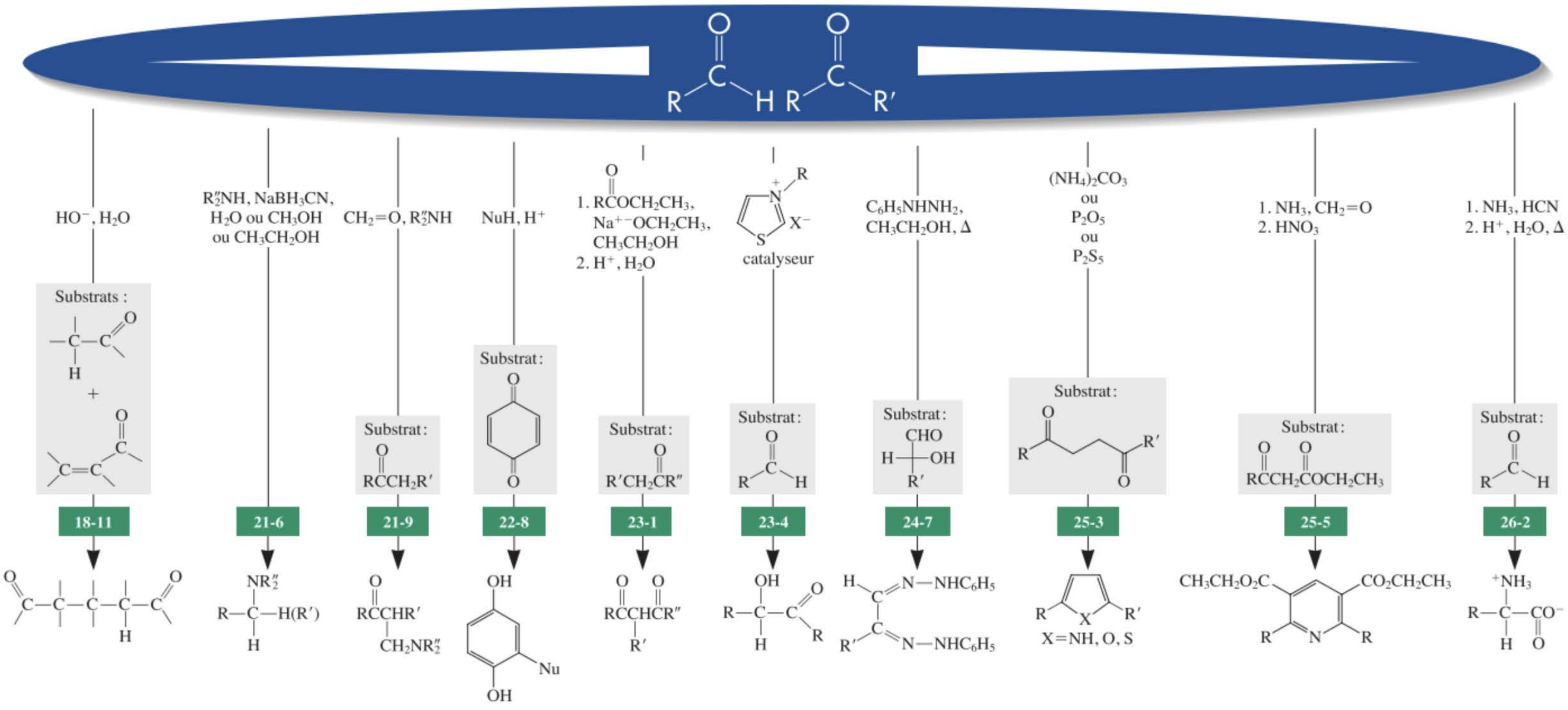
(g) (*Z*)-2-Acétylbut-2-énal **(h)** *trans*-3-Chlorocyclobutanecarbaldéhyde

Préparation des aldéhydes et des cétones




Numéro du paragraphe
C—OH(R″)
(R″)HO
H+ ou −OH, (H2O)
17-6, 17-7, 17-8
C—SR″
R″S
HgCl2, CaCO3, CH3CN, H2O
17-8
R″—N=C
R
R′(H)
H+ ou −OH, H2O
Autre produit : R″NH2
17-9
C=C
NR″2
H+ ou −OH, H2O
Autre produit : R″2NH
17-9
C—OH
NC
−OH, H2O
17-11
C=C
O−
H+
18-1
C=C
O−
R″X
Produit :
—C—C
O
R″
18-4
R
O
C
R′
23-1
Produits :
RCCHCCH2R′
O O
R′
+
R″OH
1. R′CH2CCH2R′, R″O−, R″OH
2. H+, H2O
RCOR″
23-2
Produits :
R
CH2R′
+
R″OH + CO2
1. −OH, H2O
2. H+, H2O
RCCHCOR″
R′
23-4
Produit :
R—C—CH
OH O
R′
1. CH3CH2CH2CH2Li
2. RCR′
3. HgCl2, HgO, CH3OH
S S
23-4
Produit :
R—C—C
OH O
H R
catalyseur
RCH
24-5
HIO4
—C—OH
—C—OH
24-9
Produit :
CHO
H—OH
R′
H2, Pd-BaSO4, H+, H2O
C≡N
H—OH
R′
24-9
Produit :
R′ H
Fe3+, H2O2, H2O
COOH
H—OH
R′
25-4
Produit :
R R′
H+, H2O
R R′


Réactions des aldéhydes et des cétones
Numéro du paragraphe
8-6, 17-5
NaBH4 ou LiAlH4
8-8, 17-5
R″Li ou R″MgX
16-5
Substrat: R=C6H5
Zn(Hg), HCl, Δ
17-6
H2O, H+ ou HO−
17-7
R″OH, H+ ou HO−
17-7, 17-8
R″OH, H+
17-8
R″SH, H+
17-9
R″NH2, H+ ou HO−
17-9
Substrat: RCH2CR′
R2″NH, H+ ou HO−
17-10
H2NNH2, H2O HO−, Δ
17-11
NaCN, H+
17-12
R″CH=P(C6H5)3
17-13
R″COOH
18-1
Substrat:
18-2
Substrat:
H+ ou HO−, H2O
18-3
Substrat:
X2, H+
18-3
Substrat:
X2, HO−
18-4
Substrat:
1. NaH ou LDA 2. R″X
18-5
Substrat: RCH2CR′
HO−, H2O, Δ
18-8
Substrat:
H2, Pd—C
18-9
Substrat:
NuH, H+ ou HO−
18-10
Substrat:
1. R2″CuLi 2. EX (E=H, R‴)
17-14, 19-5, 19-6, 24-4, 24-9
Oxydant (par ex., CrO3, KMnO4, Ag+, Cu2+, H2O2, HNO3, O2-Rh3+, Br2)
Substrat:
(CH3CH)2NLi (LDA)

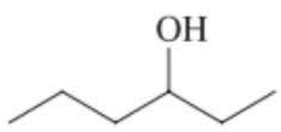

R C H R C R′
HO⁻, H₂O
Substrats :
18-11
R″₂NH, NaBH₃CN, H₂O ou CH₃OH ou CH₃CH₂OH
21-6
CH₂=O, R″₂NH
Substrat : RCCH₂R′
21-9
NuH, H⁺
Substrat :
22-8
1. RCOCH₂CH₃, Na⁺⁻OCH₂CH₃, CH₃CH₂OH
2. H⁺, H₂O
Substrat : R′CH₂CR″
23-1
catalyseur
Substrat :
23-4
C₆H₅NHNH₂, CH₃CH₂OH, Δ
Substrat : CHO H OH R′
24-7
(NH₄)₂CO₃ ou P₂O₅ ou P₂S₅
Substrat :
25-3
X=NH, O, S
1. NH₃, CH₂=O
2. HNO₃
Substrat : RCCH₂COCH₂CH₃
25-5
1. NH₃, HCN
2. H⁺, H₂O, Δ
Substrat :
26-2

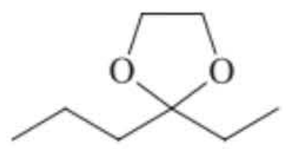
27. Les données spectroscopiques relatives à deux composés carbonylés de formule $C_8H_{12}O$ sont données ci-dessous. Proposer une structure pour chacun d'eux. La lettre « m » signifie que l'aspect de cette partie du spectre est un multiplet ininterprétable. **(a)** RMN du ^1H: δ = 1,60 ppm (m, 4 H), 2,15 ppm (s, 3 H), 2,19 ppm (m, 4 H) et 6,78 ppm (t, 1 H). RMN du ^{13}C: δ = 21,8, 22,2, 23,2, 25,0, 26,2, 139,8, 140,7 et 198,6 ppm. **(b)** RMN du ^1H: δ = 0,94 ppm (t, 3 H), 1,48 ppm (sex, 2 H), 2,21 ppm (q, 2 H), 5,8-7,1 ppm (m, 4 H) et 9,56 ppm (d, 1 H). RMN du ^{13}C: δ = 13,6, 21,9, 35,2, 129,0, 135,2, 146,7, 152,5 et 193,2 ppm.

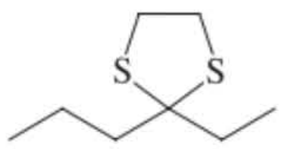
28. Les composés dont il a été question dans le problème 27 donnent des spectres ultraviolets tout à fait différents. L'un présente des $\lambda_{max}(\varepsilon)$ à 232 nm (13 000) et 308 nm (1450), tandis que pour l'autre, $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 272 nm (35 000) ainsi qu'une plus faible absorption aux alentours de 320 nm (la valeur de ε est ici difficile à déterminer avec précision en raison de l'intensité de la plus forte absorption). Connaissant les structures des deux composés (établies au problème 27), restituer à chaque spectre UV la molécule qui y correspond. Expliquer ces spectres en termes de structures.

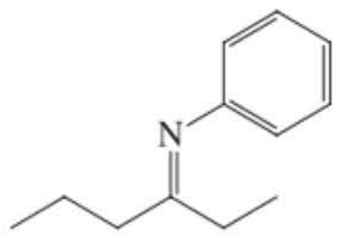
29. Certaines caractéristiques spectroscopiques et analytiques propres à un composé inconnu sont données ci-après. Proposer une structure pour ce composé. Formule brute: $C_8H_{16}O$. RMN du ^1H: δ = 0,90 (t, 3 H), 1,0-1,6 (m, 8 H), 2,05 (s, 3 H) et 2,25 (t, 2 H) ppm. IR: 1715 cm^{-1}. UV: $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 280 (15) nm. SM: m/z = 128 ($M^{+\bullet}$); l'intensité du pic $(M + 1)^+$ vaut 9 % du pic $M^{+\bullet}$; présence de fragments importants à m/z = 113 $(M - 15)^+$, m/z = 85 $(M - 43)^+$, m/z = 71 $(M - 57)^+$, m/z = 58 $(M - 70)^+$ (deuxième pic par ordre d'importance) et m/z = 43 $(M - 85)^+$ (le pic de base).

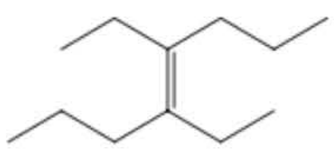
30. Récapitulation des réactions. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles des pages 816-817, proposer des réactifs pour convertir chacun des substrats de départ ci-dessous en hexan-3-one.

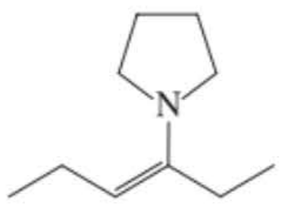
(a) 

(b) 

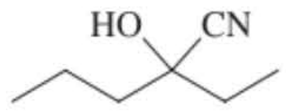
(c) 

(d) 

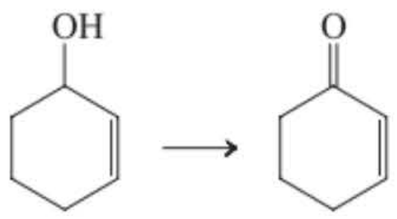
(e) 

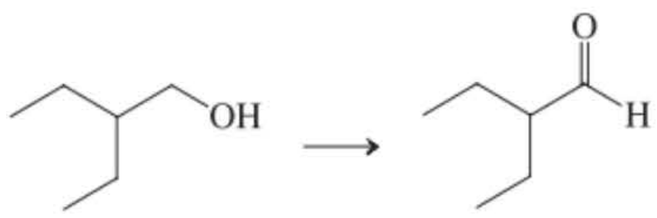
(f) 

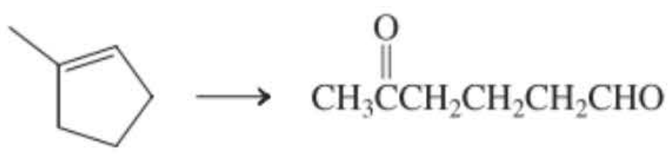
(g) 

(h) 

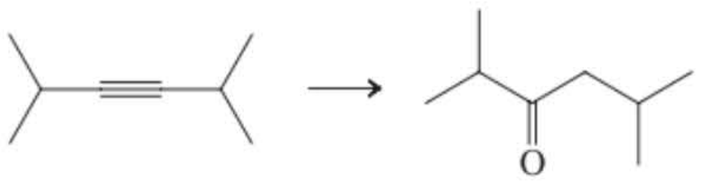
31. Indiquer le réactif ou la combinaison de réactifs qui serait le(la) plus approprié(e) pour réaliser chacune des réactions suivantes.

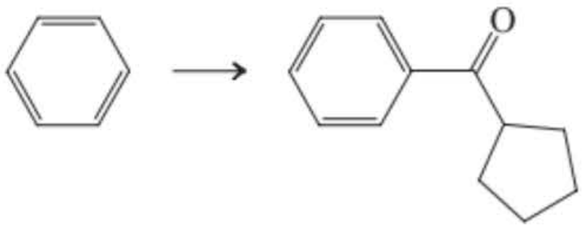
(a) 

(b) 

(c) 

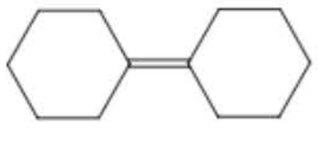
(d) 

(e) 

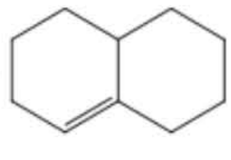
(f) 

32. Écrire les produits qui résulteront de l'ozonolyse (suivie d'une réduction douce, par exemple par le Zn) de chacune des molécules suivantes.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$

(b) 

(c) 

(d) 

33. Pour chacun des groupes suivants, classer les molécules selon l'ordre décroissant de leur réactivité vis-à-vis de l'addition d'un nucléophile au carbone — hybridé en sp^2 — le plus électrophile.

(a) $(CH_3)_2C{=}O$, $(CH_3)_2C{=}NH$, $(CH_3)_2C{=}\overset{+}{O}H$

(b) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$, $CH_3\overset{OO}{\overset{\|\,\|}{C}}CH_3$, $CH_3\overset{OOO}{\overset{\|\,\|\,\|}{C}}CH_3$

(c) $BrCH_2COCH_3$, CH_3COCH_3, CH_3CHO, $BrCH_2CHO$

34. Donner la structure des produits auxquels on doit s'attendre lors de la réaction du butanal avec chacun des réactifs suivants.

(a) $LiAlH_4$, $(CH_3CH_2)_2O$, puis H^+, H_2O

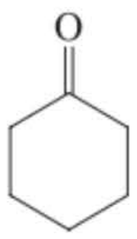
(b) CH_3CH_2MgBr, $(CH_3CH_2)_2O$, puis H^+, H_2O

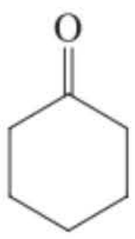
(c) $HOCH_2CH_2OH$, H^+

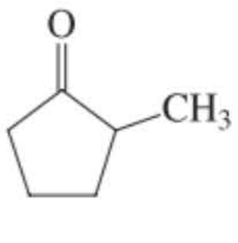
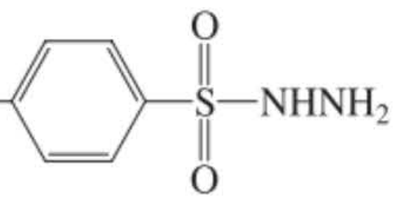
35. Donner la structure des produits auxquels on doit s'attendre lors de la réaction de la pentan-2-one avec chacun des réactifs du problème 34.

36. Donner la structure des produits auxquels on doit s'attendre lors de la réaction du 4-acétylcyclohexène avec chacun des réactifs du problème 34.

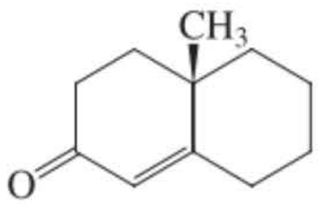
37. Écrire la structure du(des) produit(s) auquel(auxquels) on doit s'attendre pour chacune des réactions suivantes.

(a)  + CH_3OH en excès $\xrightarrow{^-OH}$

(b)  + CH_3OH en excès $\xrightarrow{H^+}$

(c)  + H_3C  $\xrightarrow{H^+}$

(d) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ + $HOCH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3$ $\xrightarrow{H^+}$

(e)  + $2\,CH_3CH_2SH$ $\xrightarrow{BF_3,\,(CH_3CH_2)_2O}$

(f)  + $(CH_3CH_2)_2NH$ $\longrightarrow$

38. Formuler des mécanismes détaillés **(a)** dans le cas de la formation d'un hémiacétal entre l'acétaldéhyde et le méthanol tant par catalyse acide que par catalyse basique et **(b)** dans le cas de la formation d'un hémiacétal intramoléculaire à partir du 5-hydroxypentanal (paragraphe 17.7), à nouveau par catalyse acide puis par catalyse basique.

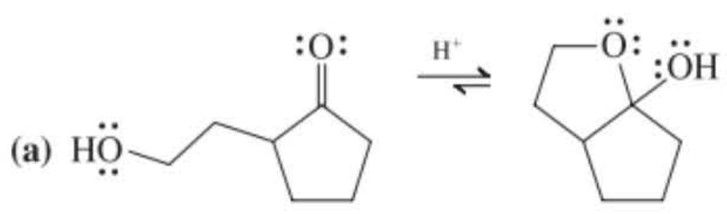
39. Écrire en détail le mécanisme de la réaction, catalysée par BF_3, de CH_3SH avec le butanal (paragraphe 17.8).

40. DÉFI La suroxydation des alcools primaires en acides carboxyliques est provoquée par l'eau présente dans les solutions aqueuses acides des réactifs habituels à base de Cr(VI). L'eau s'additionne à l'aldéhyde initialement produit, ce qui forme un hydrate qui est alors davantage oxydé (paragraphe 17.6). Au vu de ces faits, expliquer les deux observations suivantes. **(a)** L'eau s'additionne aux cétones pour former des hydrates, mais aucune suroxydation ne suit la transformation d'un alcool secondaire en cétone. **(b)** La réussite de l'oxydation des alcools primaires en aldéhydes par le réactif PCC anhydre nécessite une lente addition de l'alcool au réactif à base de Cr(VI). Si, au lieu de cela, c'est le réactif PCC qui est ajouté *à l'alcool,* une nouvelle réaction parasite aboutit à la formation d'un ester. Ceci est illustré dans le cas du butan-1-ol.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{PPC,\ CH_2Cl_2} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_2CH_2CH_3$$

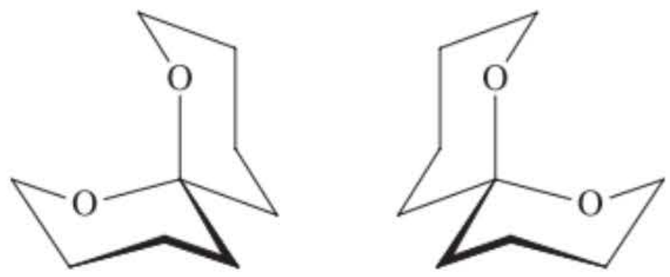
(c) Donner la structure des produits attendus lors de la réaction du 3-phénylpropan-1-ol avec du CrO_3 anhydre (1) lorsque l'alcool est ajouté à l'agent oxydant et (2) lorsque l'oxydant est ajouté à l'alcool.

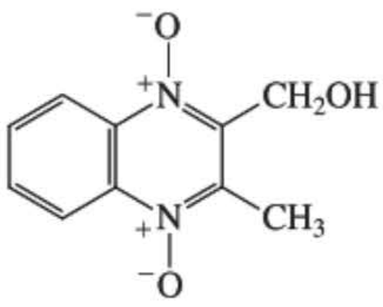
41. Expliquer les résultats des réactions ci-dessous à l'aide de mécanismes.



(c) Expliquer pourquoi la formation d'un hémiacétal peut être catalysée aussi bien par un acide que par une base, alors que la formation d'un acétal n'est catalysée que par un acide (et jamais par une base).

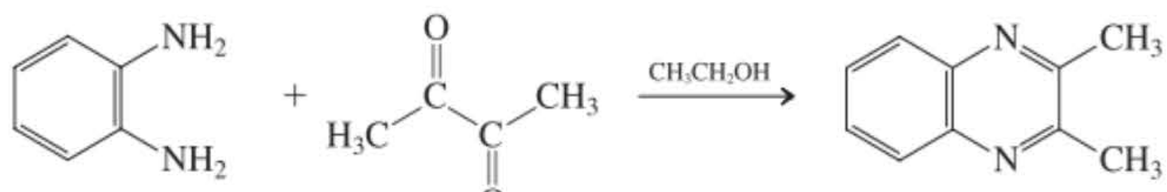
42. Les deux produits isomères ci-dessous sont des phéromones naturelles des insectes. L'isomère de gauche attire le mâle de la mouche de l'olivier ; celui de droite attire la femelle. **(a)** Quelle sorte de relation d'isomérie existe-t-il entre ces deux molécules ? **(b)** Quel groupe fonctionnel reconnaissez-vous dans ces deux structures ? **(c)** Ces composés sont tous les deux hydrolysés en milieu aqueux acide. Écrire les produits qui en résultent. Ces molécules de produits, issues des deux isomères, sont-elles identiques ou différentes ?





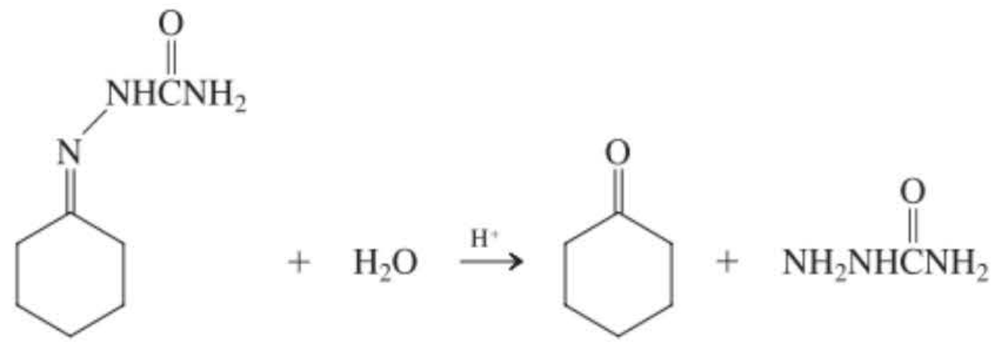
Mediquox

43. Formuler un mécanisme plausible pour la réaction présentée ci-après. Le produit est un précurseur du *mediquox* (présenté dans la marge), lequel est un médicament utilisé en médecine vétérinaire pour combattre les infections respiratoires des poulets. (Non, ceci n'est pas une blague !)

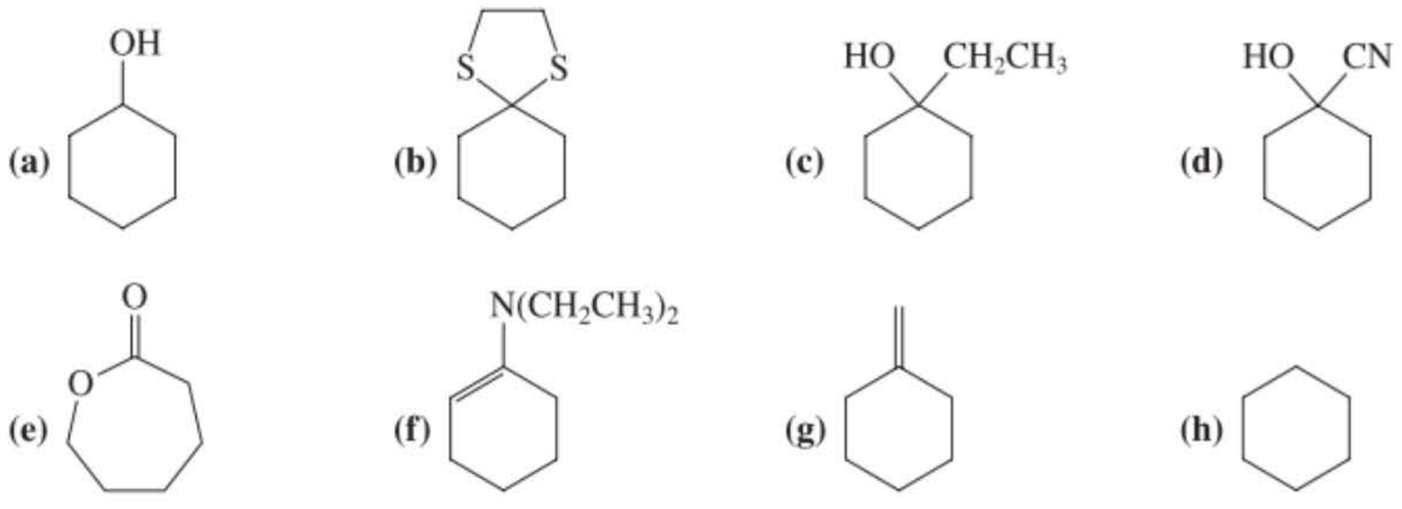


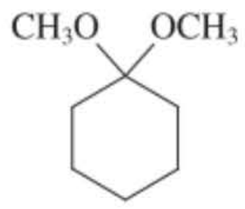
Benzène-1,2-diamine **2,3-Diméthylquinoxaline**

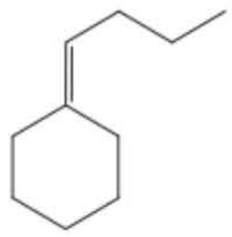
44. La formation des imines, oximes, hydrazones et autres dérivés analogues des composés carbonylés est réversible. Proposer un mécanisme détaillé de l'hydrolyse — par catalyse acide — de la semicarbazone de la cyclohexanone régénérant la cyclohexanone et la semicarbazide.

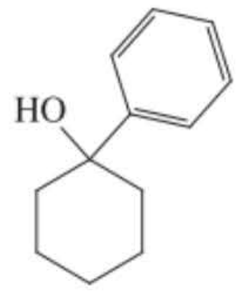


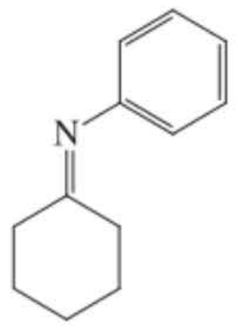
45. Récapitulation des réactions II. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles de la page 818, proposer des réactifs pour convertir la cyclohexanone en chacun des composés ci-dessous.



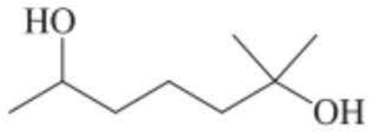
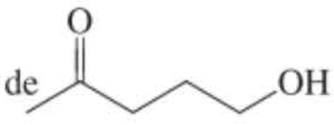
(i) 

(j) 

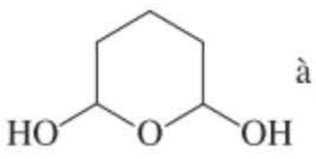
(k) 

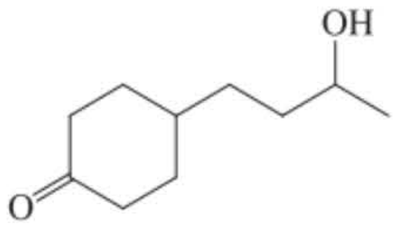
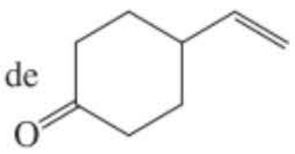
(l) 

46. Proposer des synthèses plausibles de chacune des molécules suivantes à partir du substrat indiqué.

(a)  à partir de 

(b) $C_6H_5N{=}C(CH_2CH_3)_2$ à partir de pentan-3-ol

(c)  à partir de pentane-1,5-diol

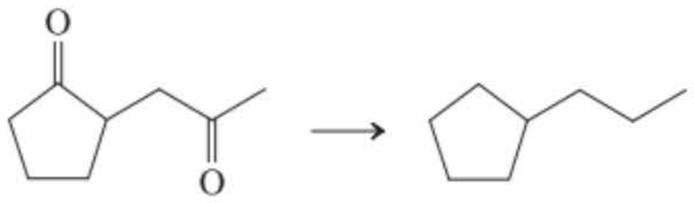
(d)  à partir de 

47. Les absorptions UV de même que les couleurs des 2,4-dinitrophénylhydrazones des aldéhydes et des cétones dépendent sensiblement de la structure du composé carbonylé. Supposons qu'on vous demande d'identifier les contenus de trois flacons dont les étiquettes sont tombées. On lit sur les trois étiquettes les noms suivants : butanal, *trans*-but-2-énal et *trans*-3-phénylprop-2-énal. Les 2,4-dinitrophénylhydrazones préparées avec les contenus des flacons présentent les caractéristiques suivantes :

Flacon 1 : p.fus. 187-188°C ; λ_{max} = 377 nm : couleur orange
Flacon 2 : p.fus. 121-122°C ; λ_{max} = 358 nm : couleur jaune
Flacon 3 : p.fus. 252-253°C ; λ_{max} = 394 nm : couleur rouge

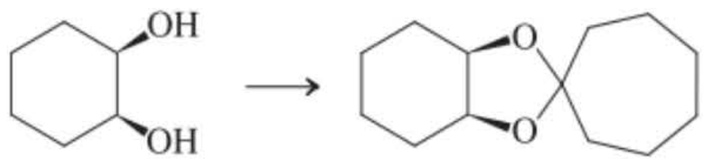
Faire correspondre les hydrazones aux aldéhydes (*sans* regarder d'emblée les points de fusion de ces dérivés) et justifier vos choix. (**Indication :** cf. paragraphe 14.11.)

48. Indiquer le(s) réactif(s) le(s) plus approprié(s) pour réaliser les transformations suivantes.

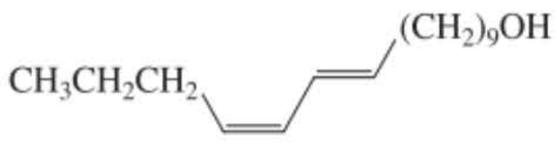
(a) 

(b) $CH_3CH{=}CHCH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$

(c) $CH_3CH{=}CHCH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \longrightarrow CH_3CH{=}CHCH_2CH_2CH_2OH$

(d) 

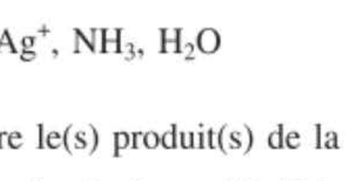
49. Le bombykol, dont la structure moléculaire est présentée ci-dessous, est, chez les insectes, une puissante phéromone agissant comme attractif sexuel des mites femelles s'attaquant à la soie (paragraphe 12.17). En extrayant 2 tonnes de pupes de mites, les chimistes ont pu isoler à l'origine seulement 12 mg de cette substance. Proposer une synthèse du bombykol à partir de $BrCH_2(CH_2)_9OH$ et de $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCHO$, en faisant appel à une réaction de Wittig (qui, pour un tel système, est capable de former une double liaison trans).



Bombykol

50. Pour chacune des molécules suivantes, proposer *deux* méthodes de synthèse, à partir des divers précurseurs indiqués.

(a) $CH_3CH{=}CHCH_2CH(CH_3)_2$ à partir (1) d'un aldéhyde et (2) d'un autre aldéhyde

(b)  à partir (1) d'un dialdéhyde et (2) d'une dicétone

51. Trois cétones isomères répondant à la formule moléculaire $C_7H_{14}O$ sont transformées en heptane par la réduction de Clemmensen. Le composé A fournit un produit unique lors de l'oxydation de Baeyer-Villiger ; le composé B donne naissance à deux produits différents avec des rendements très inégaux ; le composé C aboutit à deux produits différents dans un rapport quasi égal à 1 : 1. Identifier les composés A, B et C.

52. Écrire le(s) produit(s) de la réaction de l'hexanal avec chacun des réactifs suivants.

(a) $HOCH_2CH_2OH$, H^+ **(b)** $LiAlH_4$, puis H^+, H_2O **(c)** NH_2OH, H^+

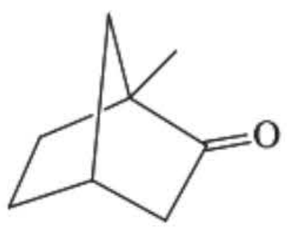
(d) NH_2NH_2, KOH, chaleur **(e)** $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}P(C_6H_5)_3$ **(f)**  , H^+

(g) Ag^+, NH_3, H_2O **(h)** CrO_3, H_2SO_4, H_2O **(i)** HCN

53. Écrire le(s) produit(s) de la réaction de la cycloheptanone avec chacun des réactifs du problème 52.

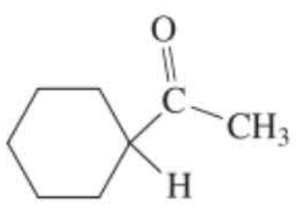
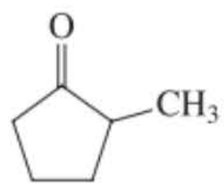
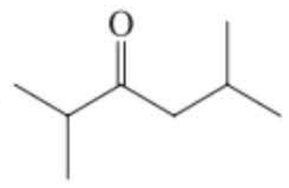
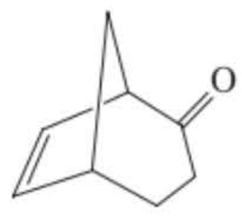
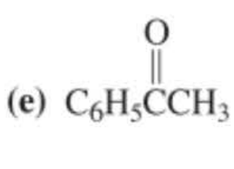
54. Formuler de façon détaillée le mécanisme de la réduction de Wolff-Kishner qui permet de convertir la 1-phényléthanone (acétophénone) en éthylbenzène (voir page 803).

55. L'équation générale de l'oxydation de Baeyer-Villiger (voir page 808) débute par une réaction entre une cétone et un acide peroxycarboxylique de manière à former un analogue peroxy d'un hémiacétal. Formuler un mécanisme détaillé expliquant ce processus.

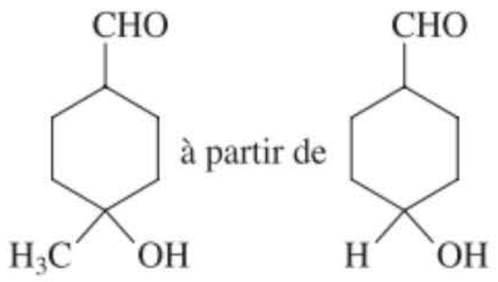


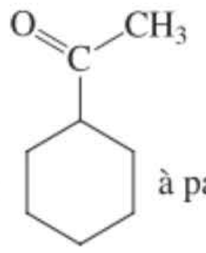
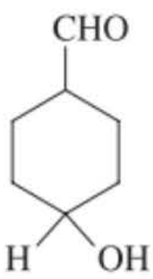
56. Formuler un mécanisme détaillé relatif à l'oxydation de Baeyer-Villiger de la cétone présentée dans la marge (se référer à l'exercice 17.22).

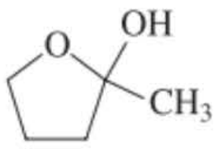
57. Écrire les deux produits qui peuvent théoriquement résulter de l'oxydation de chacun des composés suivants par la réaction de Baeyer-Villiger. Indiquer lequel se formera préférentiellement.

(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)**  **(e)** 

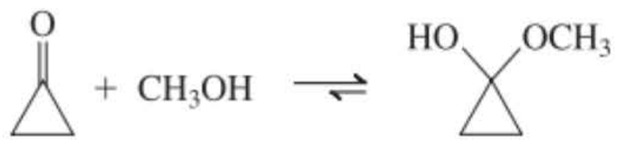
58. Proposer des synthèses efficientes de chacune des molécules suivantes à partir des produits de départ indiqués.

(a)  à partir de

(b)  à partir de 

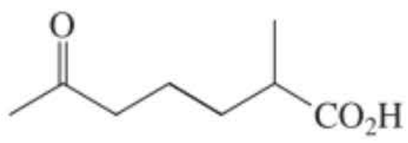
(c)  à partir de $ClCH_2CH_2CH_2OH$

59. DÉFI Expliquer le fait que, malgré que la formation d'un hémiacétal entre le méthanol et la cyclohexanone soit défavorisée du point de vue thermodynamique, l'addition du méthanol à la cyclopropanone se réalise pratiquement quantitativement :



60. La vitesse de la réaction de NH_2OH avec les aldéhydes et les cétones est très sensible vis-à-vis du pH. Elle est extrêmement lente dans les solutions acides dont le pH est inférieur à 2, de même que dans les solutions basiques dont le pH est supérieur à 7. La réaction est la plus rapide en solution modérément acide (pH ~ 4). Proposer des explications justifiant ces observations.

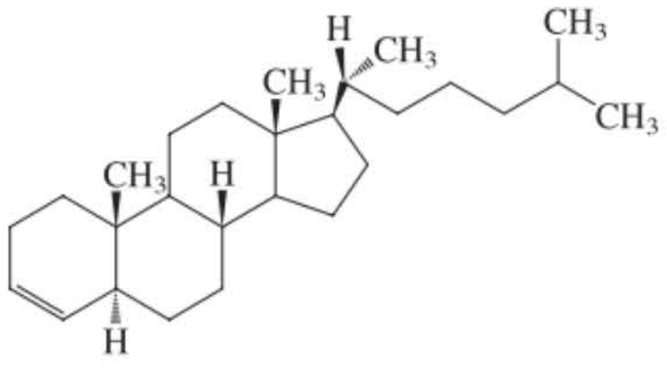
61. Le composé D, de formule $C_8H_{14}O$, est transformé par $CH_2{=}P(C_6H_5)_3$ en E, C_9H_{16}. Le traitement de D par $LiAlH_4$ fournit *deux* produits isomères F et G, $C_8H_{16}O$, dans des proportions inégales. L'action de la chaleur, sur F ou sur G, en présence de H_2SO_4 concentré, produit H, dont la formule est C_8H_{14}. L'ozonolyse de H fournit, après traitement par $Zn–H^+$, H_2O, un aldéhyde cétonique. L'oxydation de cet aldéhyde cétonique par du Cr(VI) aqueux aboutit à



Identifier les composés D à H. Prêter une attention toute particulière à la stéréochimie de D.

62. On a découvert en 1862 que le cholestérol (pour sa structure, cf. paragraphe 4.7) est transformé par les bactéries du tractus digestif de l'homme en une nouvelle substance appelée coprostanol. Se servir des informations suivantes pour déduire la structure du coprostanol. Identifier également les structures des composés J à M. (1) Le coprostanol, traité par un réactif à base de Cr(VI), donne le composé J dont le $\lambda_{max}(\varepsilon)$ en UV vaut 281 nm (22) et qui présente une bande IR à 1710 cm^{-1}. (2) Le cholestérol, traité par H_2-Pt, donne le composé K, qui est un stéréo-isomère du coprostanol. Le traitement de K avec le réactif contenant du Cr(VI) aboutit au composé L, qui présente en UV un pic très semblable à celui de J, $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 258 nm (23) et qui s'avère être un stéréo-isomère de J. (3) Un traitement prudent du cholestérol par le réactif chromique [Cr(VI)] aboutit au produit M : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ en UV = 286 nm (109). Lorsque M est traité par H_2-Pt, on obtient également le composé L décrit ci-dessus.

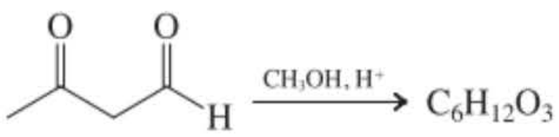
63. DÉFI On décrit ci-dessous trois réactions relatives au composé M (cf. problème 62). Répondre aux questions qui suivent. **(a)** Lorsque M, dissous dans l'éthanol, est traité par un catalyseur acide, il s'isomérise en N : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ en UV : 241 nm (17 500) et 310 nm (72). Proposer une structure pour N. **(b)** L'hydrogénation de N (H_2-Pd, solvant = éther) produit J (problème 62). Ceci est-il le résultat que vous auriez prévu, ou y a-t-il quelque anomalie à ce sujet ? **(c)** La réduction de N selon Wolff-Kishner (H_2NNH_2, H_2O, HO^-, Δ) fournit le cholest-3-ène. Proposer un mécanisme pour cette transformation.



Cholest-3-ène

Problème pour équipes

64. Dans du méthanol acide, le 3-oxobutanal est transformé en un composé dont la formule moléculaire est $C_6H_{12}O_3$.



3-Oxobutanal

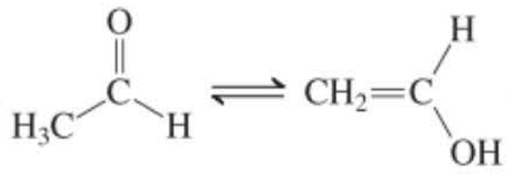
Votre équipe est invitée à analyser les données spectrales de RMN du ^1H et IR suivantes : RMN du ^1H (CCl_4), δ =2,19 (s, 3 H), 2,75 (d, 2 H), 3,38 (s, 6 H) et 4,89 (t, 1 H) ppm ; IR, 1715 cm^{-1}.

Prendre en considération les déplacements chimiques, les profils de fragmentation ainsi que les intégrations des signaux dans le spectre de RMN et examiner les fragments qui seraient susceptibles de donner lieu aux multiplicités observées. Exploiter l'information IR pour identifier le groupe fonctionnel qui existe dans la nouvelle molécule. Présenter une explication justifiant la structure attribuée, en s'appuyant sur les données spectrales. Proposer un mécanisme détaillé montrant comment le nouveau produit a pu se former.

Problèmes préprofessionnels

65. Pour la transformation présentée ci-dessous, lequel parmi les composés suivants est le meilleur candidat pour être le composé A (nom IUPAC) ? **(a)** Oct-5-yn-7-one ; **(b)** oct-5-yn-2-one ; **(c)** oct-3-yn-2-one ; **(d)** oct-2-yn-3-one.

$$\text{Oct-3-yn-2-ol} \xrightarrow{CrO_3,\ H_2SO_4,\ \text{propanone}} \text{A}$$

66. La réaction  est un exemple de **(a)** résonance ;

(b) tautomérie ; **(c)** conjugaison ; **(d)** déblindage.

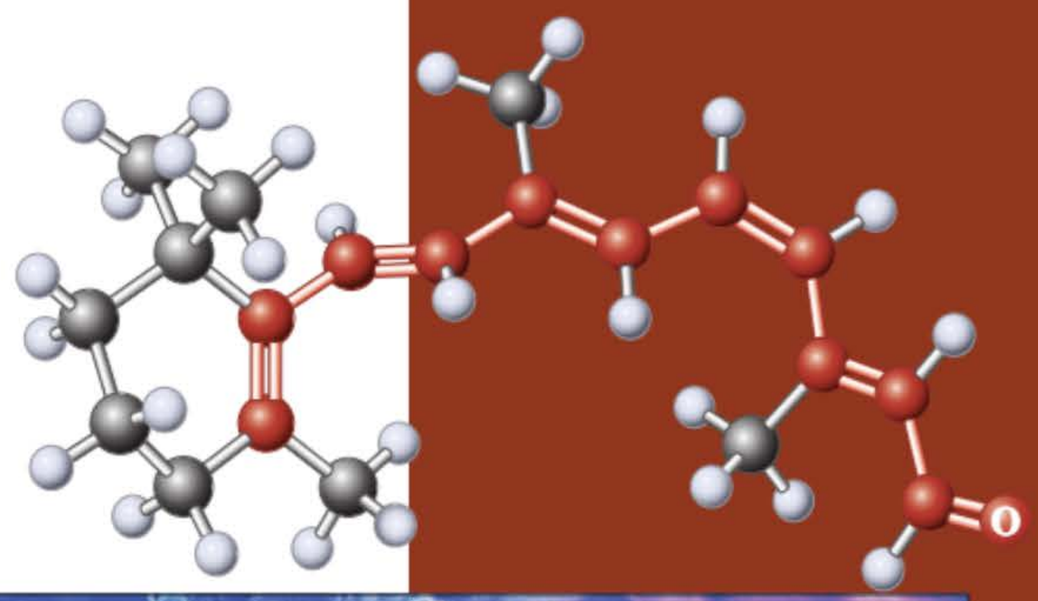
67. Lequel parmi les réactifs suivants permet de transformer le benzènecarbaldéhyde (benzaldéhyde) en une oxime ? **(a)** $H_2NNHC_6H_5$; **(b)** H_2NNH_2 ; **(c)** O_3 ; **(d)** H_2NOH ; **(e)** $CH_3CH(OH)_2$.

Laquelle, parmi les propositions suivantes, est correcte ? Dans le spectre IR de la 3-méthylbutan-2-one, l'absorption la plus intense se situe à **(a)** 3400 cm^{-1} due à un mode d'élongation OH **(b)** 1700 cm^{-1}, due à un mode d'élongation C=O ; **(c)** 2000 cm^{-1}, due à un mode d'élongation CH ; **(d)** 1500 cm^{-1}, due au balancement d'un groupe isopropyle.

CHAPITRE DIX-HUIT

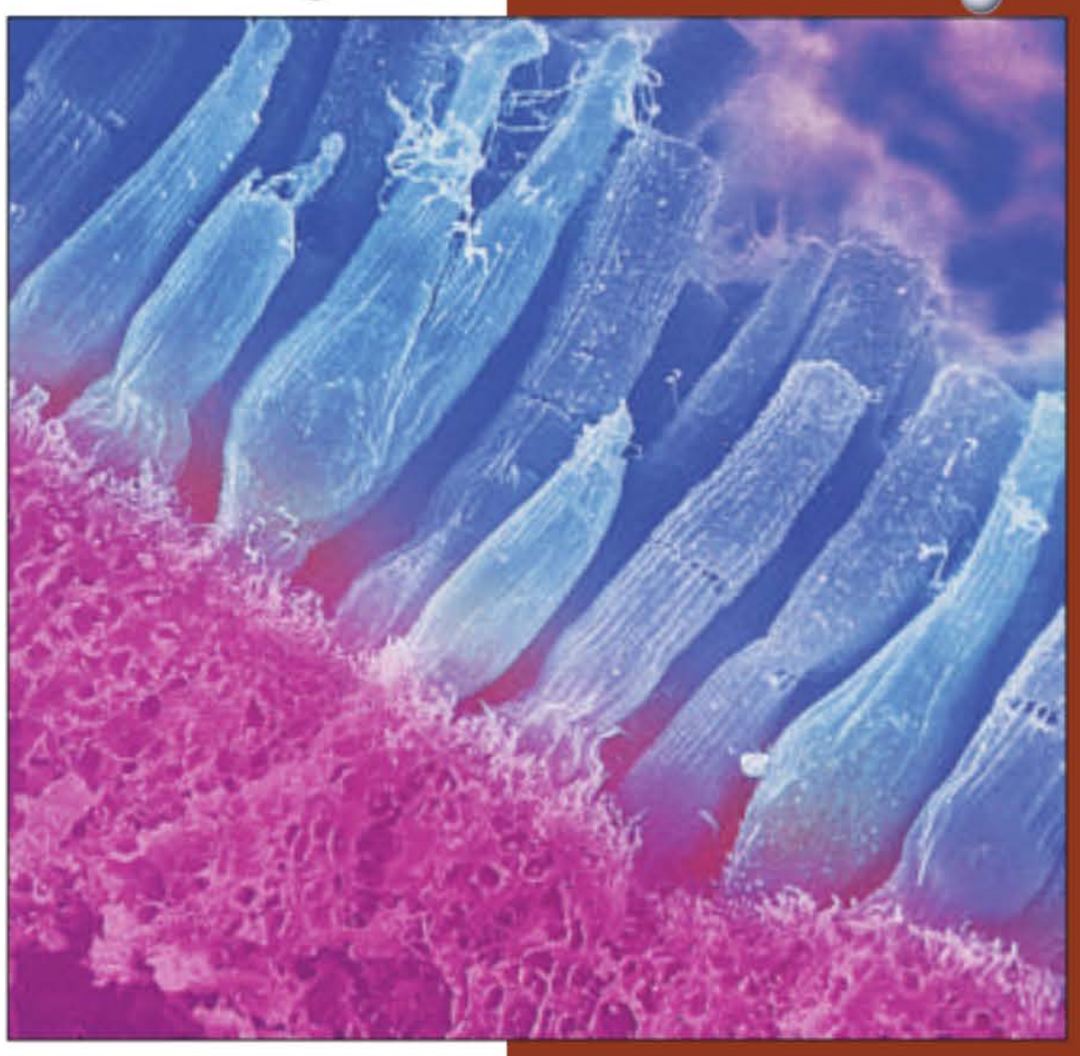
Énols, énolates et condensation aldolique

Aldéhydes et cétones α,β-insaturés

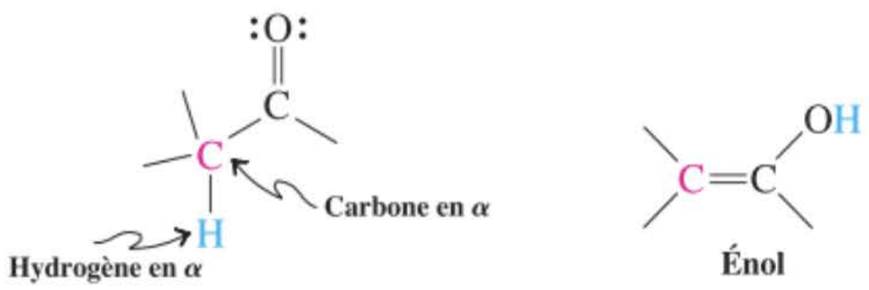


Regardons encore une fois la photographie présentée ci-contre. La raison réelle qui vous permet de la voir est due au phénomène chimique associé à la capture de photons. Les photons atteignant le système π (paragraphe 14.11) du *cis*-rétinal lié à une protéine provoquent l'isomérisation cis-trans. Il en résulte une modification des conformations avoisinantes, ce qui, en l'espace de quelques picosecondes, déclenche un influx nerveux que le cerveau retraduit en « vision » (encadré 18.3). La caractéristique cruciale du rétinal qui rend ce processus possible est la communication par conjugaison (dans le cas présent étendue) entre le groupe carbonyle et le système π adjacent. Dans ce chapitre, on verra que le groupe carbonyle (un peu comme une double liaison carbone–carbone ordinaire, paragraphe 14.1) active les liaisons C—H et C═C adjacentes, même si les molécules sont beaucoup plus simples, à cause de la résonance. Lorsque vous aurez assimilé les notions qui suivent, vous serez capables de « regarder » cette page avec une perspective tout à fait différente !

Dans le chapitre précédent, nous avons vu comment la structure du groupe carbonyle – une liaison double qui est en outre *fortement polarisée* – donne lieu à une combinaison caractéristique de comportements fonctionnels : des réactions d'addition impliquant l'attaque électrophile (habituellement par des protons) de l'oxygène basique au sens de Lewis, ainsi que l'attaque du carbone par des nucléophiles. Nous nous focalisons à présent sur un troisième site réactionnel, à savoir le carbone qui est *adjacent* au groupe carbonyle, encore appelé le **carbone en α.** Les hydrogènes portés par ces carbones en α sont rendus acides par le groupe carbonyle adjacent ; l'arrachement de tels **hydrogènes en α** aboutit à deux espèces possibles qui sont riches en électrons : soit à des alcools insaturés, qu'on appelle des énols, soit à leurs bases conjuguées correspondantes, appelées des ions énolate. Ces deux entités sont des intermédiaires nucléophiles de grande importance lors des réactions des composés carbonylés. Nous allons voir qu'ils peuvent réaliser l'attaque de protons, d'agents alkylants, d'halogènes, d'halogénoalcanes ou encore de carbones d'autres composés carbonylés, tous de nature électrophile.



Photomicrographie des cellules en forme de bâtonnets et de cônes au niveau de la rétine. Les yeux de toutes les espèces capables de visualiser leur entourage et, d'ailleurs, tous les systèmes de vision connus dans la nature font appel à une molécule toute simple, le *cis*-rétinal, pour détecter la lumière. L'absorption d'un photon provoque l'isomérisation de la double liaison cis en trans, ce qui induit une modification importante de la géométrie moléculaire dans sa globalité : cette perturbation génère l'influx nerveux qui sera décodé dans l'aire visuelle du cerveau.



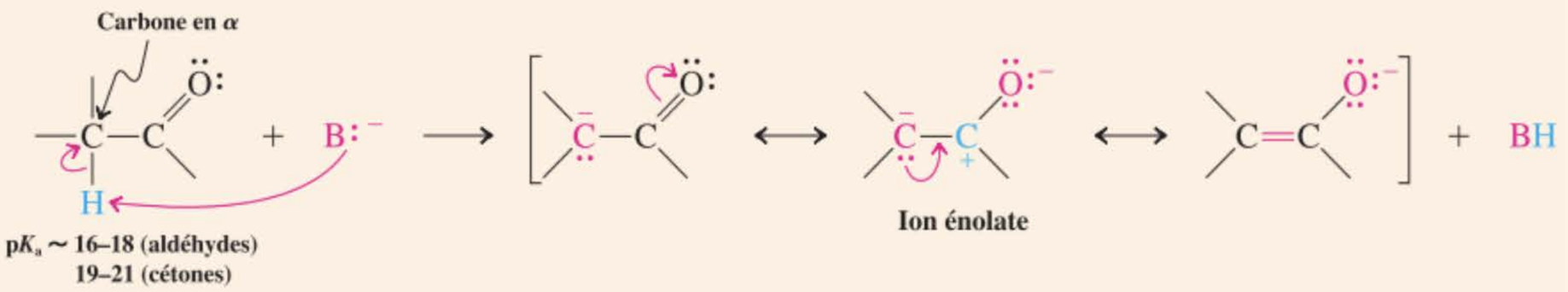
Énol

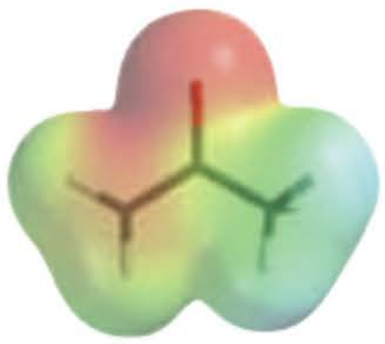
Pour commencer, nous allons aborder les propriétés chimiques des énolates et des énols. Une réaction de toute première importance, la condensation aldolique, fait intervenir des ions énolate en présence de composés carbonylés. Cette condensation est largement mise à profit, tant au laboratoire que dans la nature, pour former des liaisons carbone–carbone. Parmi les produits possibles de la condensation aldolique, il y a les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés, lesquels contiennent des liaisons π carbone–carbone et carbone–oxygène conjuguées. Comme on peut s'y attendre, des additions électrophiles peuvent se réaliser au niveau de l'une comme l'autre. Fait plus frappant, les composés carbonylés α,β-insaturés sont également sensibles aux attaques nucléophiles, lesquelles réactions peuvent impliquer le système conjugué *tout entier.*

18-1 L'acidité des aldéhydes et des cétones : ions énolate

Les valeurs des pK_a des hydrogènes en α des aldéhydes et des cétones se situent dans la fourchette 16-21, ce qui est nettement plus bas que les valeurs de pK_a de l'éthène (44) ou de l'éthyne (25), mais comparable à celles des alcools (15-18). Les bases fortes sont dès lors capables d'arracher un hydrogène en α. Les anions qui résultent de la déprotonation sont appelés des **ions énolate** ou, tout simplement, des **énolates.**

Schéma général de la déprotonation d'un composé carbonylé au niveau du carbone en α

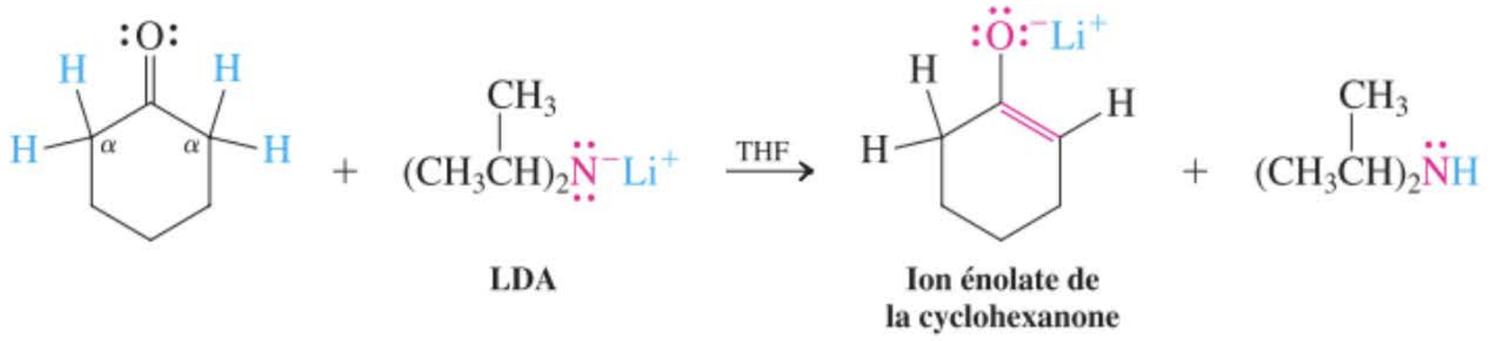




Ion énolate de l'acétone

Pourquoi les aldéhydes et les cétones sont-ils relativement acides ? Nous savons que la force d'un acide est exaltée par la stabilisation de sa base conjuguée (paragraphe 2.2). Dans l'ion énolate, l'effet inductif du carbone carbonylique (qui est polarisé positivement) stabilise fortement la charge négative en position α. Les aldéhydes sont plus acides que les cétones parce que leur carbone carbonylique est davantage positivé (paragraphe 17.6). En outre, les ions énolate sont fortement stabilisés par résonance, laquelle délocalise la charge négative vers un oxygène électronégatif (voir schéma de résonance ci-dessus). L'effet de cette délocalisation se reflète également dans le profil de potentiels électrostatiques de l'énolate issu de l'acétone (voir le résultat dans la marge), qui montre bien que la charge négative (en rouge) se trouve répartie à la fois sur le carbone en α et sur l'oxygène. Comme exemple de la formation d'un énolate, citons la déprotonation de la cyclohexanone par le diisopropylamidure de lithium (LDA ; paragraphe 7.8).

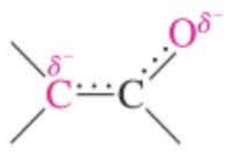
Préparation d'un énolate



LDA — **Ion énolate de la cyclohexanone**

Exercice 18-1

Identifier les hydrogènes les plus acides dans chacune des molécules suivantes. Donner la structure de l'ion énolate qui résulte de la déprotonation. **(a)** Acétaldéhyde ; **(b)** propanal ; **(c)** propanone ; **(d)** heptan-4-one ; **(e)** cyclopentanone.

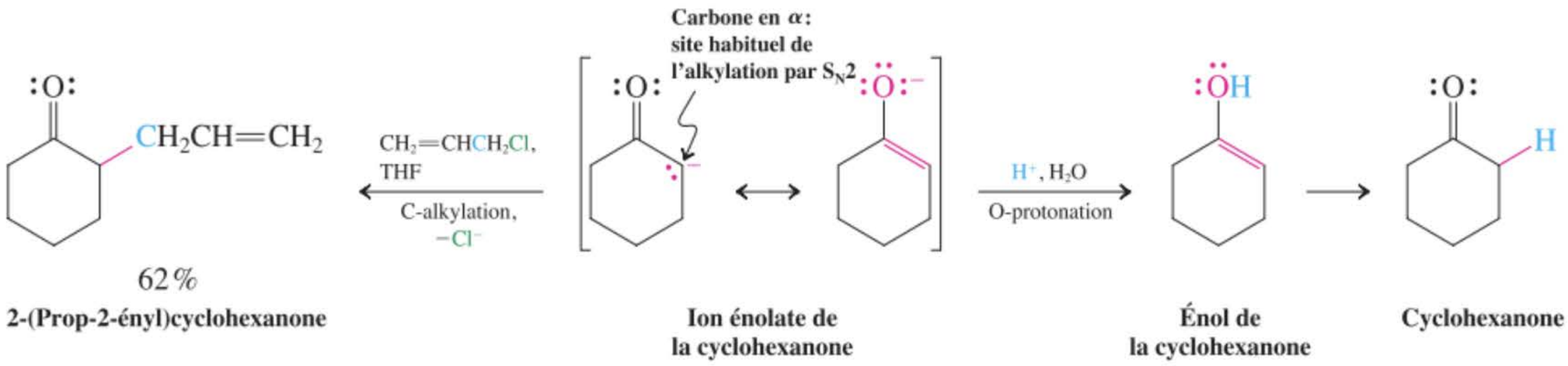


Hybride de résonance

Les deux structures limites de résonance de l'énolate contribuent aux caractéristiques de l'anion et, dès lors, justifient le comportement chimique des composés carbonylés. L'hybride de résonance présente des charges négatives partielles tant sur le carbone que sur l'oxygène ; il en résulte qu'il est nucléophile et que n'importe laquelle de ces deux positions peut attaquer des électrophiles. Une espèce

qui peut réagir au niveau de deux sites pour donner deux produits différents est qualifiée d'**ambidente** («à deux crocs»: de *ambi,* latin, l'un et l'autre; *dens,* latin, dent). L'ion énolate est ainsi donc un anion ambident. Son atome de carbone est normalement le site privilégié de la réaction, donnant lieu à des substitutions de type S_N2 avec les substrats ad hoc, tels les halogénoalcanes. Étant donné que grâce à cette réaction un groupe alkyle se fixe au carbone réactionnel, on parle d'**alkylation** (plus précisément, une C-alkylation) et, comme on le verra dans le paragraphe 18.4, il s'agit là d'une méthode très efficace pour former des liaisons C—C dans des cétones. Ainsi, par exemple, l'alkylation de l'énolate de la cyclohexanone par le 3-chloropropène se produit au niveau du carbone. L'alkylation au niveau de l'oxygène (O-alkylation) est peu courante, alors que l'oxygène est typiquement le site de la *protonation*. Le produit résultant de la protonation est un alcool insaturé, qu'on appelle un **alcénol,** ou en abrégé **énol.** Les énols sont instables et se tautomérisent rapidement en la cétone dont ils proviennent (cf. paragraphe 13.7).

Comportement ambident de l'ion énolate de la cyclohexanone



Exercice 18-2

Donner les produits qui résulteront de la réaction de l'énolate de la cyclohexanone avec **(a)** l'iodoéthane (il y a C-alkylation) et **(b)** le chlorotriméthylsilane, $(CH_3)_3Si\text{-}Cl$ (il y a O-silylation).

En résumé, les hydrogènes du carbone adjacent au groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones sont acides, avec des valeurs de pK_a se situant dans la zone 16-21. La déprotonation aboutit aux ions énolate correspondants, lesquels peuvent être attaqués par des réactifs électrophiles, tant sur l'oxygène que sur le carbone. La protonation de l'oxygène aboutit à des énols.

18-2 Tautomérie céto-énolique

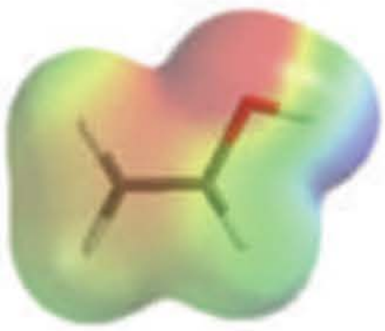
Nous avons vu que la protonation d'un énolate au niveau de son oxygène aboutit à un énol. L'énol, qui est un isomère instable d'un aldéhyde ou d'une cétone, se reconvertit rapidement en la structure carbonylée: il se **tautomérise** (paragraphe 13.7). Ces isomères sont appelés des **tautomères énol** et **céto.** Dans ce paragraphe, on décrira les facteurs qui influencent les équilibres céto-énoliques, chez lesquels la forme céto prédomine normalement. Enfin, on examinera le mécanisme de la tautomérie ainsi que les conséquences chimiques de ces processus.

Un énol se met en équilibre avec sa forme céto en solution tant acide que basique



La tautomérisation énol-céto se réalise soit par catalyse acide, soit par catalyse basique. Dans la réaction en milieu basique, le proton est simplement arraché à l'oxygène énolique, annihilant ainsi la protonation initiale. La reprotonation subséquente (et plus lente) au niveau du carbone fournit la forme céto qui est plus stable du point de vue thermodynamique.

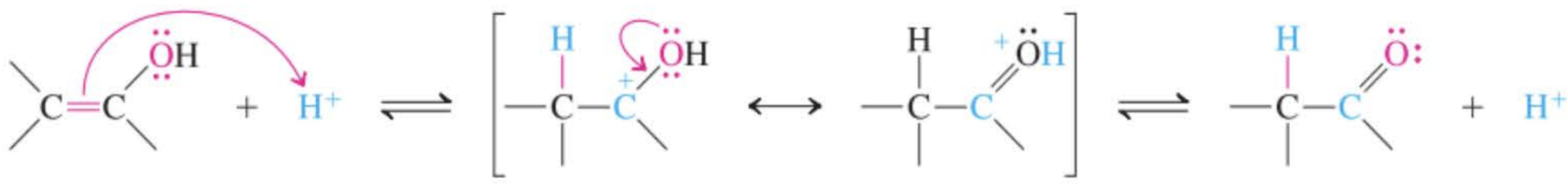
Équilibrage énol-céto par catalyse basique



Éthénol

Lors du processus catalysé par un acide, la forme énol est protonnée au niveau du carbone voisin de celui qui porte l'hydroxyle. Le profil des potentiels électrostatiques relatif à l'éthénol (voir dans la marge) montre que ce carbone possède davantage de densité électronique (en rouge). En outre, le cation qui en résulte est stabilisé par résonance grâce au groupe hydroxyle qui y est fixé. En y regardant de plus près, cette forme de résonance n'est rien d'autre qu'une fonction carbonyle protonnée. Sa déprotonation fournit dès lors la forme céto.

Équilibrage énol-céto par catalyse acide



Forme énol — **Système carbonyle protonné** — **Forme céto**

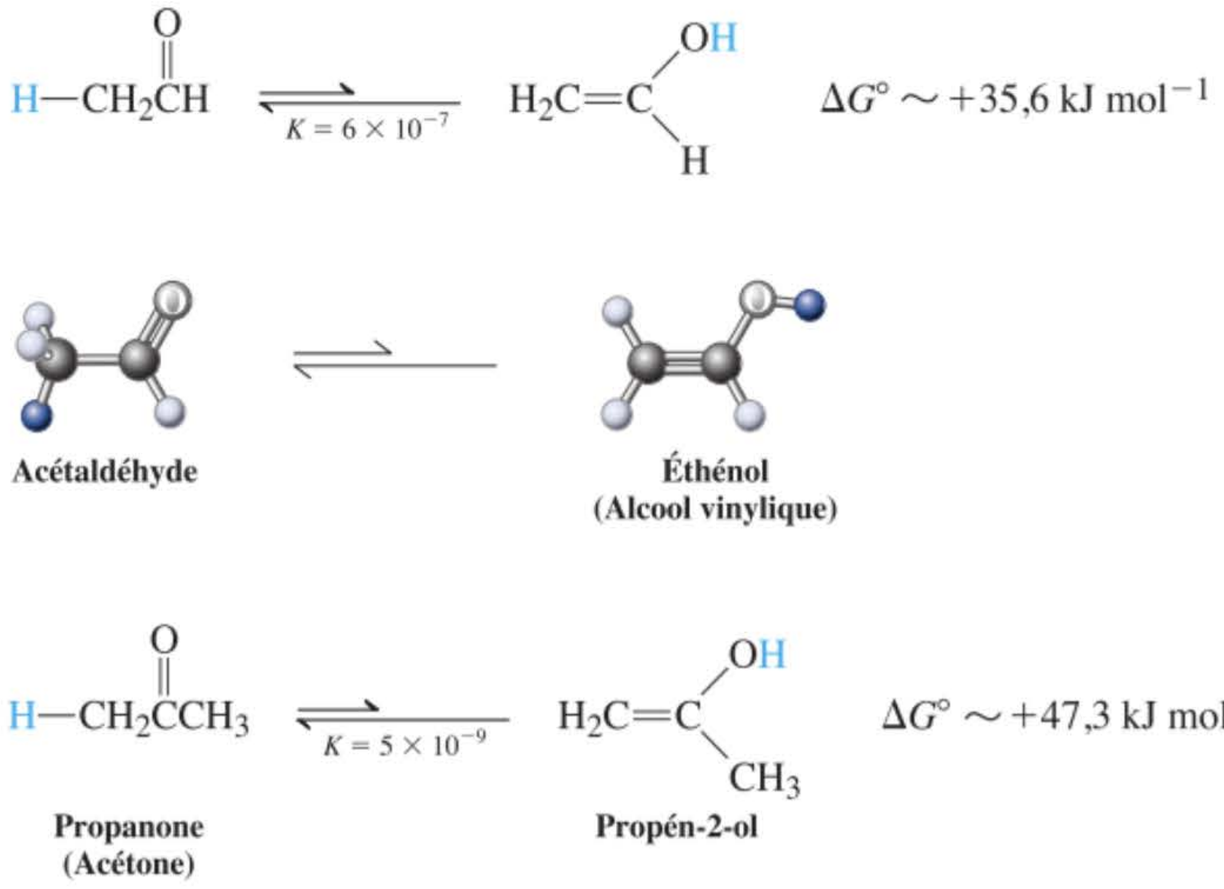
Les interconversions énol-céto, tant par voie acide que basique, se produisent relativement vite en solution pour autant qu'il y ait des traces des catalyseurs voulus. On se rappellera que s'il est bien vrai que la forme céto soit celle qui (habituellement) prédomine, la conversion de la forme énol en forme céto est réversible et les mécanismes grâce auxquels la forme céto se tautomérise avec son pendant énol sont exactement les deux schémas ci-dessus lus de droite à gauche.

L'équilibre céto-énolique peut être « shifté » selon la nature des substituants

Les constantes d'équilibre relatives à la conversion des formes céto en formes énoliques sont très petites dans le cas des aldéhydes et des cétones ordinaires, de sorte que seules des traces d'énol (qui est moins stable à raison de 33 à 50 kJ mol^{-1}) sont présentes. Quoi qu'il en soit, par rapport à sa forme céto, l'énol de l'acétaldéhyde est près de cent fois plus stable que l'énol de la propanone (acétone), parce que le carbonyle de l'aldéhyde – qui est moins substitué – est moins stable que le carbonyle de la cétone – qui est plus substitué.

RÉACTION

Équilibres céto-énoliques



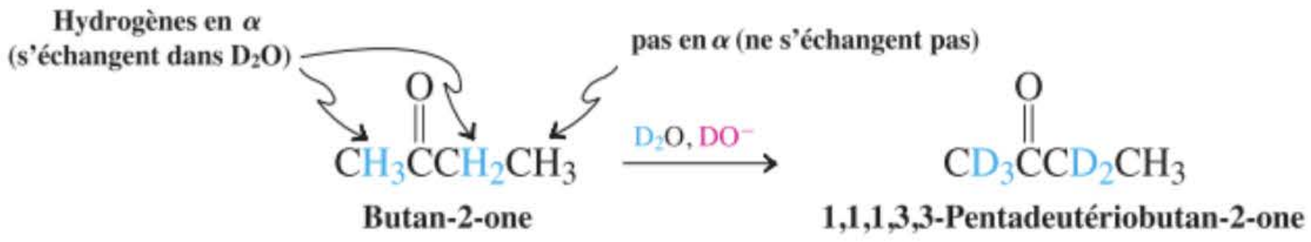
Acétaldéhyde — **Éthénol (Alcool vinylique)**

Propanone (Acétone) — **Propén-2-ol**

La formation d'énol aboutit à un échange de deutérium et à une stéréo-isomérisation

Y a-t-il certaines conséquences entraînées par la formation d'énols par tautomérie ? Effectivement, et l'une d'entre elles est que lorsqu'on traite une cétone par des traces d'acide ou de base dans D_2O en guise de solvant, on assiste à un échange complet de *tous* les hydrogènes en α.

Échange des hydrogènes énolisables par du deutérium



Butan-2-one **1,1,1,3,3-Pentadeutériobutan-2-one**

Cette réaction peut être opportunément suivie par RMN du ^1H parce que le signal de ces hydrogènes disparaît peu à peu au fur et à mesure que chaque hydrogène est, l'un après l'autre, remplacé par du deutérium. De cette manière, le nombre d'hydrogènes en α qui sont présents dans une molécule peut être très facilement déterminé.

Exercice 18-3

Formuler des mécanismes expliquant le remplacement d'un hydrogène en α de la propanone, sous catalyse basique et acide, par du deutérium en provenance de D_2O.

Exercice 18-4

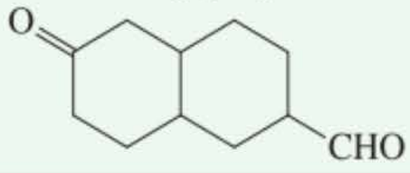
Écrire les produits (s'il y en a) résultant de l'incorporation du deutérium à la suite du traitement des composés suivants par D_2O–NaOD.

(a) Cycloheptanone

(b) 2,2-Diméthylpropanal

(c) 3,3-Diméthylbutan-2-one

(d)



Exercice 18-5

Mise en pratique des concepts : attribution des signaux de RMN d'une cétone cyclique

Le spectre de RMN du ^1H relatif à la cyclobutanone consiste en un quintuplet à $\delta = 2{,}00$ ppm et en un triplet à $\delta = 3{,}13$ ppm. Attribuer les signaux de ce spectre aux hydrogènes appropriés dans la molécule.

Stratégie

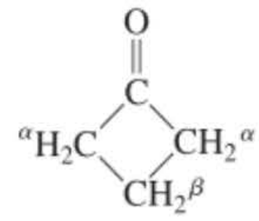
En faisant intervenir les informations du paragraphe 17.3 au sujet des déplacements chimiques des hydrogènes dans les cétones, il suffit d'appliquer les outils de l'analyse par RMN, tels qu'ils ont été décrits dans le chapitre 10.

Solution

• Au vu de la structure de la cyclobutanone, deux signaux devraient apparaître dans le spectre de RMN du ^1H : un pour les quatre hydrogènes en α (sur C2 et C4) et un autre pour les deux hydrogènes en β (sur C3).

• Nous avons appris dans le paragraphe 17.3 que les hydrogènes en α des composés carbonylés sont plus déblindés que les hydrogènes en β. En outre, en accord avec la règle $N + 1$ pour les couplages spin-spin (paragraphe 10.7), le signal propre aux hydrogènes en α devrait apparaître sous forme d'un triplet en raison du couplage avec les deux hydrogènes en β qui leur sont voisins. Ainsi, le triplet à $\delta = 3{,}13$ ppm est un signal qui est attribuable aux hydrogènes en α.

• Par contre, le signal des hydrogènes en β, en raison du couplage avec quatre hydrogènes α voisins doit apparaître sous forme d'un quintuplet, lequel est effectivement signalé à $\delta = 2{,}00$ ppm.



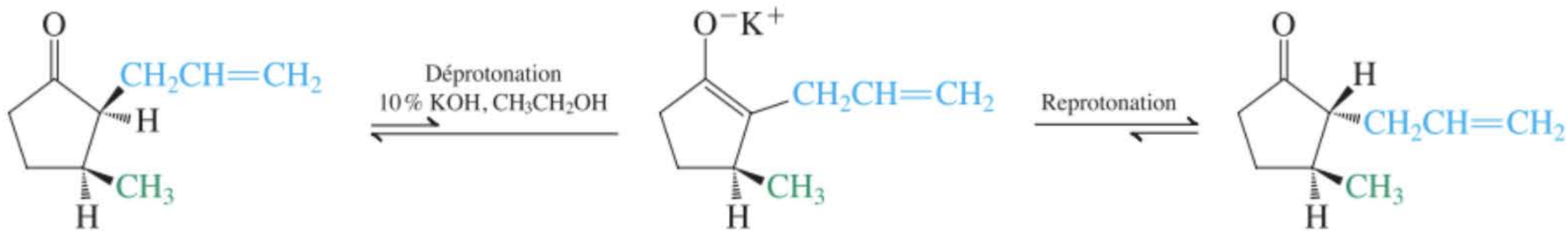
Exercice 18-6

Essayez par vous-même

Quel changement observera-t-on, selon vous, dans le spectre de RMN du ^1H de la cyclobutanone à la suite du traitement de celle-ci par D_2O-NaOD ? (**Indication** : dans un spectre de RMN du ^1H, les atomes de deutérium ne laissent pas entrevoir de signaux.)

Une autre conséquence de la formation d'un énol, ou **énolisation,** est la facilité avec laquelle les stéréo-isomères au niveau des carbones en α s'interconvertissent. Ainsi, par exemple, le traitement des cyclopentanones disubstituées de manière cis en 2,3 à l'aide d'une base faible fournit les isomères trans correspondants. Pour des raisons stériques, ceux-ci sont plus stables thermodynamiquement.

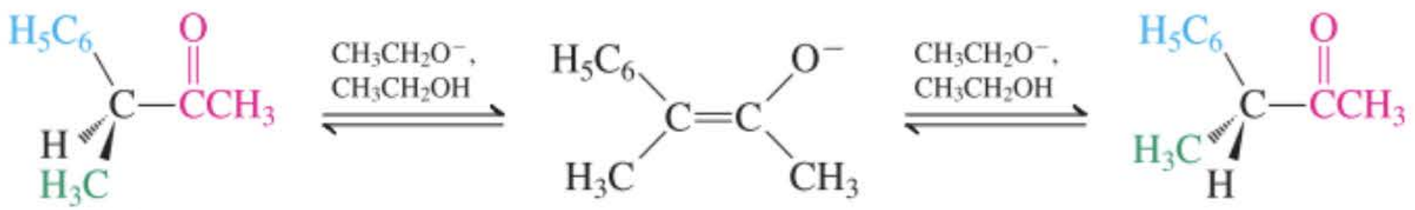
Isomérisation d'une cétone substituée en α par catalyse basique



La réaction transite par l'ion énolate, dans lequel le carbone en α est plan et ne constitue dès lors plus un stéréocentre. La reprotonation du côté cis par rapport au groupe méthyle en 3 aboutit au diastéréo-isomère trans (paragraphes 4.1 et 5.5).

Une autre conséquence de l'énolisation est la difficulté de conserver l'activité optique dans un composé dont le seul stéréocentre est un carbone en α. Pourquoi ? Tout simplement parce que, lorsque l'énol (achiral) se reconvertit en forme céto, on assiste à la production d'un mélange racémique d'énantiomères *R* et *S*. Ainsi, par exemple, la 3-phénylbutan-2-one (optiquement active) se racémise à la température ordinaire, avec une demi-vie de quelques minutes, dans l'éthanol basique.

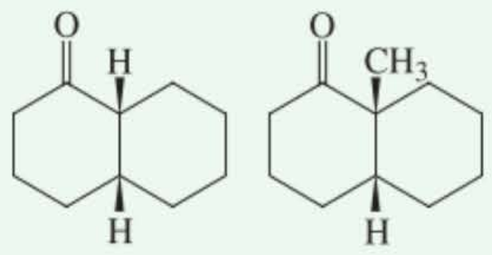
Racémisation de la 3-phénylbutan-2-one optiquement active



(*S*)-3-Phénylbutan-2-one — **Ion énolate** Achiral — **(*R*)-3-Phénylbutan-2-one**

Exercice 18-7

La cétone bicyclique A s'interconvertit rapidement en présence d'une base en un autre stéréo-isomère selon un processus équilibré, alors que la cétone B ne le fait pas. Expliquer.



A **B**

En résumé, les aldéhydes et les cétones sont en équilibre avec leurs formes énoliques qui sont, grosso modo, de 40 kJ mol^{-1} moins stables. La tautomérie céto-énolique est catalysée par les acides ou par les bases. L'énolisation est responsable de l'échange aisé de H avec D dans D_2O et provoque la stéréo-isomérisation au niveau des stéréocentres adjacents au groupe fonctionnel.

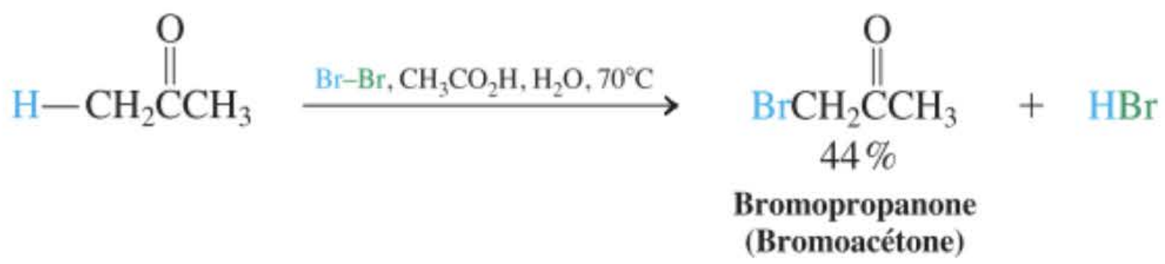
18-3 Halogénation des aldéhydes et des cétones

Dans ce paragraphe, on se propose d'examiner une réaction de la fonction carbonyle, en l'occurrence l'halogénation, qui transite via soit des énols, soit des ions énolate en guise d'intermédiaires. Les aldéhydes et les cétones réagissent avec les halogènes au niveau du carbone adjacent au groupe carbonyle. Contrairement à la deutériation qui est exhaustive en milieu tant acide que basique, l'ampleur de l'halogénation dépend du type de catalyseur, à savoir s'il est acide ou basique.

Ainsi, en présence d'un acide, l'halogénation s'arrête généralement après que le premier halogène a été introduit, comme l'illustre l'exemple suivant.

Halogénation en α des cétones sous catalyse acide



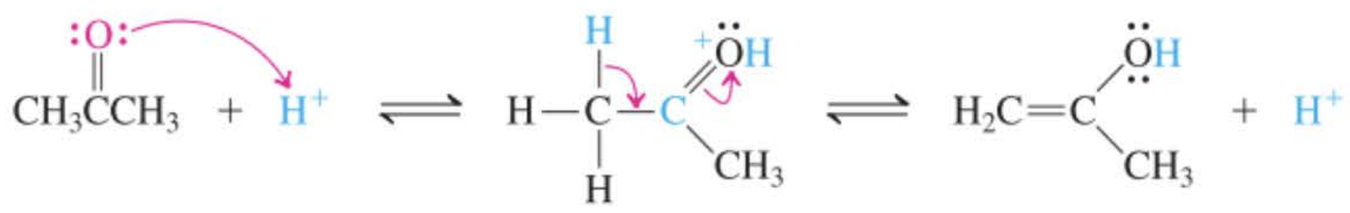


La vitesse de l'halogénation par catalyse acide est *indépendante de la concentration en halogène*, ce qui suggère une première étape, déterminante de vitesse, qui implique le substrat carbonylé. Cette étape est l'énolisation. L'halogène attaque ensuite rapidement la double liaison pour former un halogénocarbocation intermédiaire stabilisé par l'oxygène. La déprotonation subséquente de cette espèce fournit le produit.

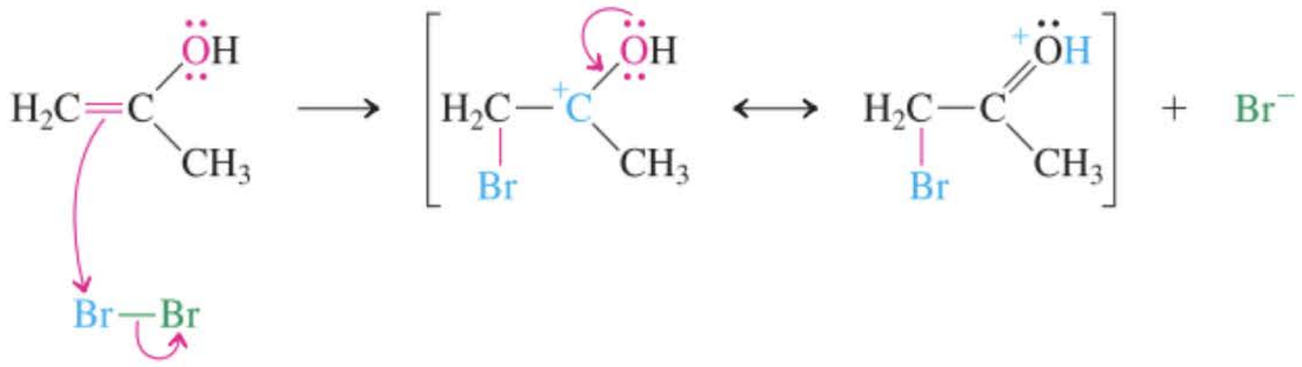
Mécanisme de la bromation de la propanone (acétone) par catalyse acide



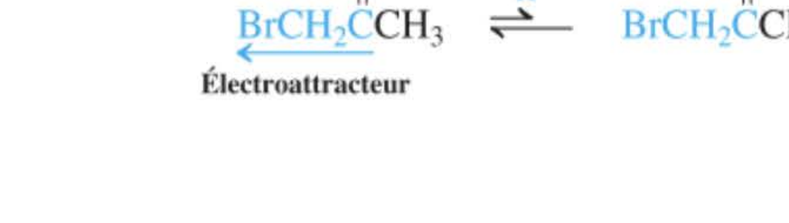
Étape 1. Énolisation (*déterminante de vitesse*)



Étape 2. Attaque de l'halogène



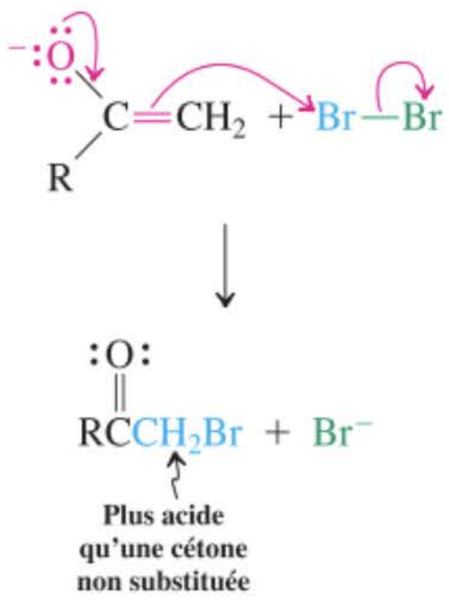
Étape 3. Déprotonation



Pourquoi assiste-t-on à un ralentissement de l'halogénation après que le premier halogène a été introduit ? La réponse tient à la nécessité de l'énolisation. Pour halogéner une nouvelle fois, le composé halogénocarbonylé doit à nouveau s'énoliser selon le mécanisme habituel, en l'occurrence par catalyse acide. Et à présent, l'effet électroattracteur de l'halogène rend la protonation, à savoir l'étape initiale de l'énolisation, *plus difficile* que dans le composé carbonylé de départ.

L'halogénation ralentit l'énolisation parce que la déprotonation est défavorisée

Mécanisme de l'halogénation d'un ion énolate



C'est pourquoi le produit monohalogéné ne sera pas attaqué par un nouvel halogène tant que l'aldéhyde ou la cétone de départ n'aura pas été consommé.

L'halogénation par catalyse basique est tout à fait différente. Cette fois, il y a tout d'abord formation d'un ion énolate, lequel attaque ensuite la molécule d'halogène. Dans ce cas-ci, la réaction se poursuit jusqu'à ce que le carbone en α soit *complètement* halogéné, ne laissant du substrat intact que si l'halogène est présent en quantité insuffisante. Pourquoi est-il si difficile de stopper l'halogénation par catalyse basique au stade de la monohalogénation ? Le caractère électroattracteur de l'halogène exalte l'acidité des hydrogènes restant sur le carbone en α, ce qui accélère la formation d'un nouvel énolate et, dès lors, favorise une nouvelle halogénation.

Exercice 18-8

Écrire les produits de la bromation, par catalyse acide et basique, de la cyclohexanone.

En résumé, l'halogénation en milieu acide des aldéhydes et des cétones peut aboutir sélectivement aux composés carbonylés monohalogénés. En milieu basique, l'halogénation des hydrogènes en α est *exhaustive,* avant qu'une autre molécule de substrat ne soit attaquée.

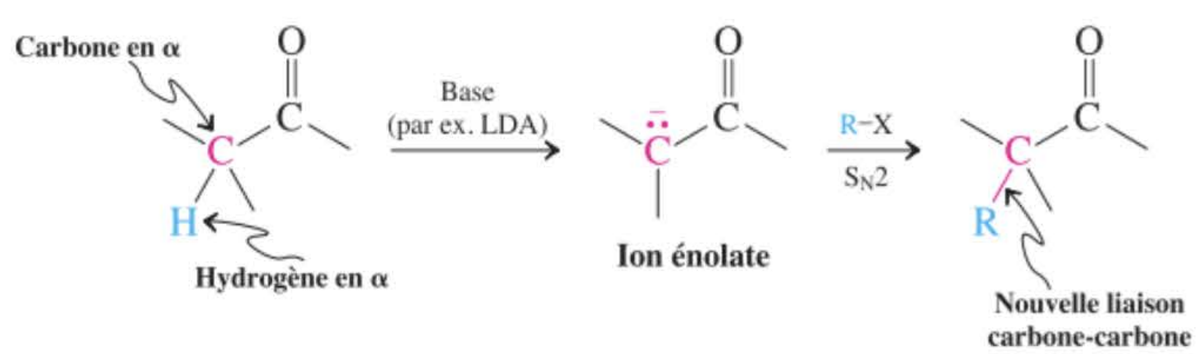
18-4 L'alkylation des aldéhydes et des cétones

Nous avons vu qu'on pouvait obtenir des énolates en traitant des cétones ou des aldéhydes par une base, comme le LDA (paragraphes 7.8 et 18.1). Dès qu'il s'est formé, le carbone en α de l'énolate, qui est nucléophile, peut participer à des réactions S_N2 d'alkylation avec des halogénoalcanes appropriés, ce qui permet de créer une nouvelle liaison carbone-carbone. Ce paragraphe a pour objet de présenter certaines particularités liées à l'alkylation des énolates et de les comparer avec un cas apparenté, en l'occurrence l'alkylation d'une espèce appelée *énamine*.

L'alkylation des énolates peut être difficile à contrôler

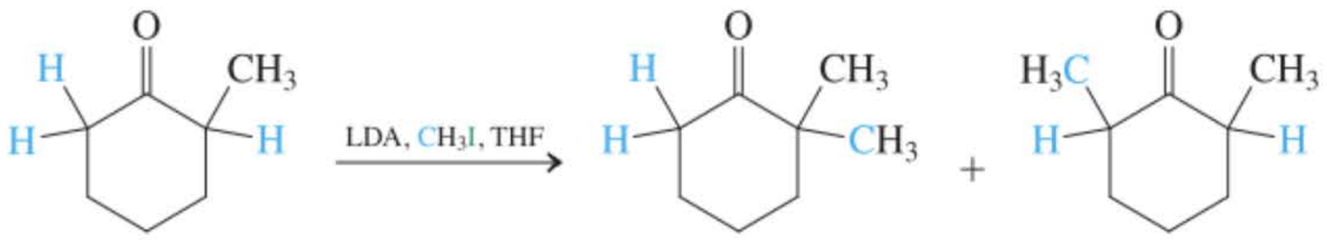
En principe, l'alkylation d'un énolate provenant d'un aldéhyde ou d'une cétone n'est rien d'autre qu'une simple substitution nucléophile ordinaire.

Alkylation d'un aldéhyde ou d'une cétone

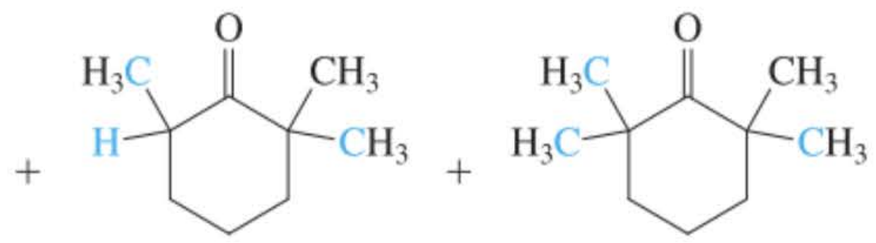


En pratique, toutefois, une telle réaction peut se compliquer pour diverses raisons. Un ion énolate est une base relativement forte. De ce fait, l'alkylation ne se réalise correctement qu'avec des halogénométhanes ou des halogénoalcanes primaires. Avec d'autres substrats, des processus d'élimination E2 deviennent non négligeables et ceux-ci ont pour effet de transformer lesdits halogénoalcanes en alcènes (paragraphe 7.8). D'autres réactions secondaires sont à l'origine de difficultés supplémentaires. L'alkylation des aldéhydes peut aussi échouer parce que leurs énolates donnent lieu à une réaction de condensation extrêmement favorable dont il sera question dans le paragraphe suivant. Même l'alkylation des cétones peut poser problème, puisque le produit issu de la monoalkylation peut perdre un autre hydrogène en α dans les conditions réactionnelles et se faire alkyler une deuxième fois. Qui plus est, si la cétone engagée est dissymétrique, l'alkylation peut se faire sur n'importe lequel des deux carbones en α, ce qui fournit deux produits régio-isomères. La réaction de la 2-méthylcyclohexanone avec l'iodométhane illustre ces deux problèmes.

Produits résultant de l'alkylation de la 2-méthylcyclohexanone



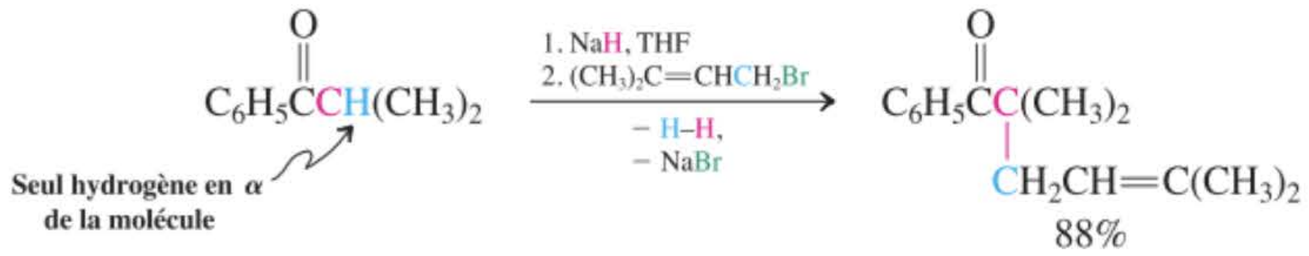
Produits régio-isomères de monoalkylation



Produits de polyalkylation

Dans certaines circonstances, des cétones peuvent être alkylées avec succès. Dans l'exemple pratiquement idéal présenté ci-après, la cétone ne possède qu'un seul hydrogène en α et, de surcroît, l'halogénure allylique primaire est un excellent substrat S_N2 (paragraphe 14.3). La base employée dans cet exemple est l'hydrure de sodium, NaH (paragraphe 8.6).

Alkylation réussie d'une cétone

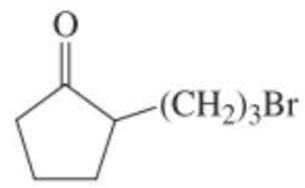


2-Méthyl-1-phényl-propan-1-one

2,2,5-Triméthyl-1-phényl-hex-4-én-1-one

Exercice 18-9

Lorsque le composé présenté dans la marge est amené à réagir avec une base, on obtient trois produits isomères de formule $C_8H_{12}O$. Quels sont-ils ? (**Indication :** imaginer des alkylations intramoléculaires. **Attention :** comme cela a été dit dans le paragraphe 18.1, l'alkylation d'un énolate ne se fait « normalement » que sur un carbone. Le cas présent est-il « normal » ?)



Exercice 18-10

La C-alkylation de l'énolate de la cyclohexanone avec le 3-chloropropène (paragraphe 18.1) est beaucoup plus rapide que la réaction correspondante avec le 1-chloropropane. Expliquer. (**Indication** : voir paragraphe 14.3). À quel(s) produit(s) doit-on s'attendre selon vous lors de la réaction de l'énolate de la cyclohexanone avec **(a)** le 2-bromopropane et **(b)** le 2-bromo-2-méthylpropane ? (**Indication :** voir chapitre 7.)

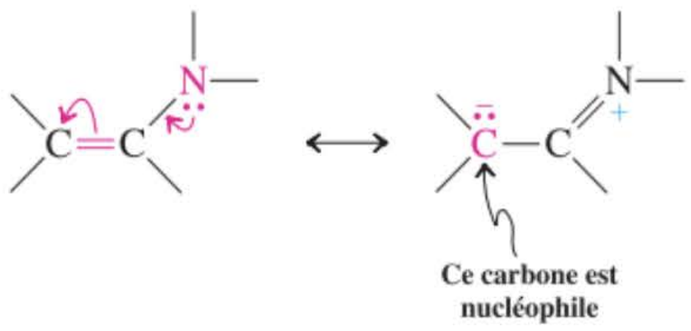
Les énamines ouvrent une autre voie permettant d'alkyler les aldéhydes et les cétones

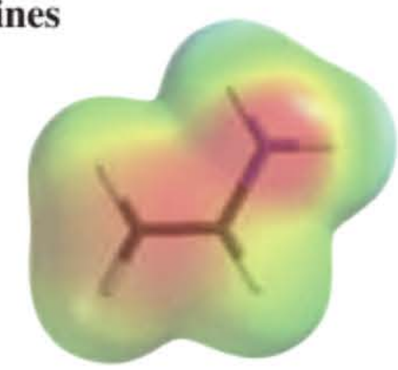
On a vu, dans le paragraphe 17.9, que la réaction des amines secondaires telles que l'azacyclopentane (pyrrolidine) avec les aldéhydes ou les cétones produisait des énamines. Comme les formes de résonance présentées ci-après l'indiquent, le substituant azoté rend la double liaison carbone–carbone de l'énamine riche en électrons. Qui plus est, la structure de résonance dipolaire laisse entrevoir un carbone notoirement nucléophile, malgré que globalement l'énamine soit neutre. C'est pourquoi les électrophiles cherchent à attaquer cette position. Voyons comment une telle attaque pourrait être mise à profit pour synthétiser des aldéhydes et des cétones alkylés.



Azacyclopentane (Pyrrolidine)

Résonance dans les énamines

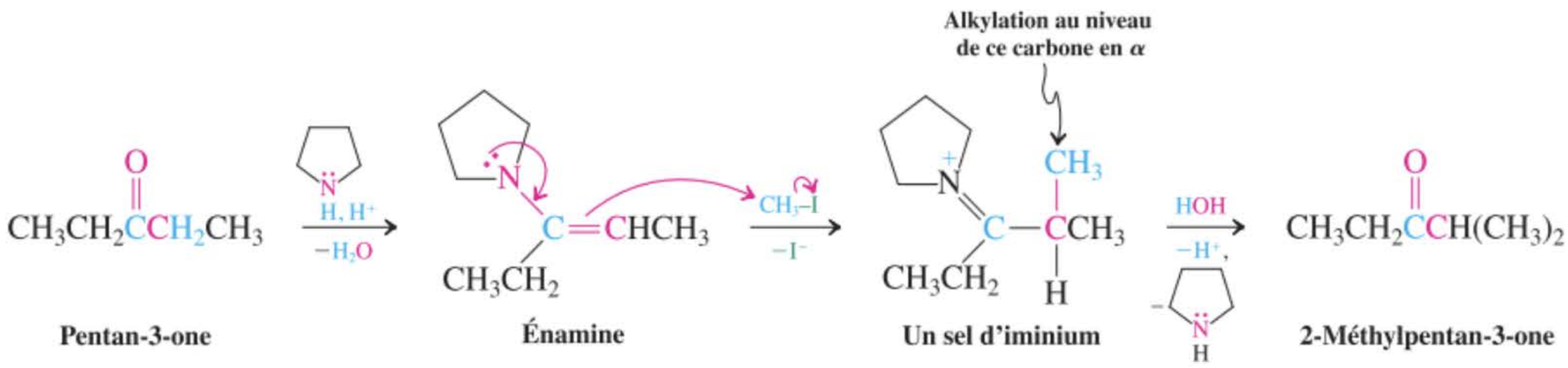




Éthénamine

Les énamines, mises en présence d'halogénoalcanes, sont alkylées au niveau du carbone nucléophile, ce qui aboutit à des sels d'iminium. Traités par l'eau, les sels d'iminium s'hydrolysent selon un mécanisme qui est l'inverse de celui qui a été formulé pour la formation des imines (paragraphe 17.9). On voit ainsi apparaître un produit nouveau, à savoir un aldéhyde ou une cétone alkylé(e), ainsi que l'amine secondaire de départ.

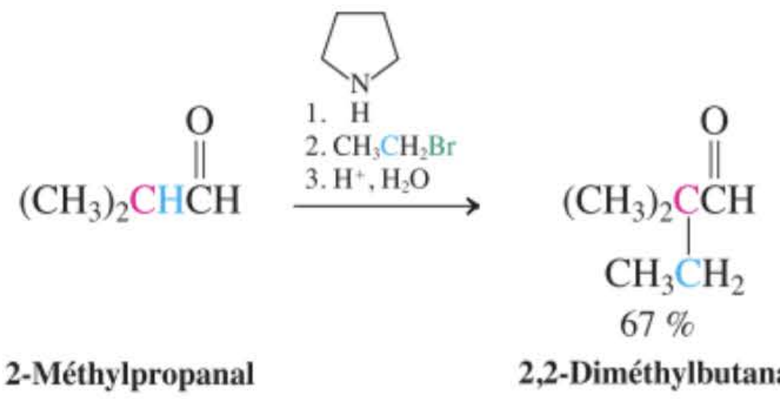
Alkylation d'une énamine



Exercice 18-11

Expliciter le mécanisme de l'étape finale de la séquence réactionnelle présentée ci-dessus, à savoir l'hydrolyse du sel d'iminium.

En quoi l'alkylation d'une énamine est-elle comparable à l'alkylation des énolates ? Elle lui est de loin supérieure, étant donné qu'elle minimise l'alkylation double ou multiple. Dans les conditions opératoires, le sel d'iminium qui se forme après la première alkylation est relativement stable et est incapable de réagir avec un nouveau halogénoalcane. Cette séquence offre l'avantage supplémentaire d'être applicable à l'alkylation des aldéhydes, comme on le montre ci-après. (Nous allons voir dans le paragraphe suivant que les énolates provenant des aldéhydes donnent lieu à une nouvelle réaction appelée *condensation aldolique*, de sorte qu'ils ne se laissent pas facilement alkyler.)



2-Méthylpropanal **2,2-Diméthylbutanal**

Exercice 18-12

Les alkylations de l'énolate de la cétone A sont très difficiles à arrêter avant qu'il n'y ait eu dialkylation, comme on l'indique ci-dessous. Montrer comment vous feriez intervenir une énamine pour préparer la cétone monoalkylée B.



A **B**

En résumé, les énolates, traités par des halogénoalcanes, donnent naissance à des dérivés alkylés. Lors de ces réactions, le contrôle de l'ampleur et de la position de l'alkylation – lorsqu'un choix se présente – peut poser problème. Les énamines dérivant des aldéhydes et des cétones se laissent alkyler en sels d'iminium correspondants, lesquels peuvent être hydrolysés en composés carbonylés alkylés.

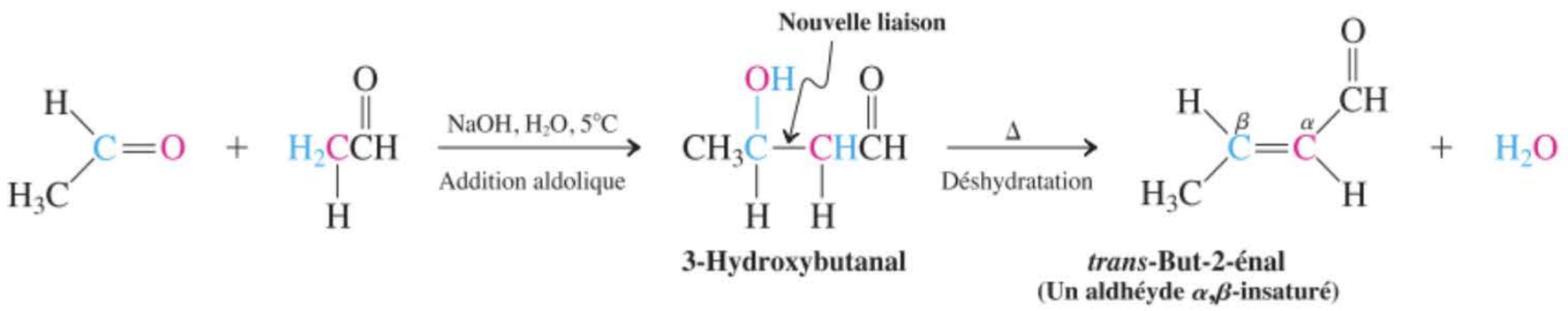
18-5 Attaque de la fonction carbonyle par les énolates : la condensation aldolique

Nous venons de voir que les composés carbonylés font preuve d'une double fonctionnalité : le carbone carbonylique est électrophile, tandis que le carbone en α est susceptible de devenir nucléophile. Dans ce paragraphe-ci, nous abordons l'une des stratégies les plus employées pour créer une liaison carbone-carbone, à savoir l'attaque d'un carbone carbonylique par un ion énolate. Le produit qui émerge d'une telle réaction est un composé carbonylé β-hydroxylé. L'élimination subséquente d'eau fournit des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés. Les trois paragraphes à venir décrivent ces réactions en détail. Les encadrés 18.1 et 18.2 montrent l'importance de celles-ci dans un contexte biologique.

Les aldéhydes se condensent en milieu basique

L'ajout d'une petite quantité d'une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium à de l'acétaldéhyde amorce, même à basse température, la transformation dudit aldéhyde en son dimère, à savoir le 3-hydroxybutanal. Il s'agit de ce qu'on appelle un *aldol* (pour *ald*éhyde alco*ol*). Sous l'action de la chaleur, cet hydroxyaldéhyde se reconvertit, par déshydratation, en produit ultime de condensation, en l'occurrence en un aldéhyde α,β-insaturé, ici le *trans*-but-2-énal. Cette réaction est un exemple de **condensation aldolique.** La condensation aldolique est une réaction classique des aldéhydes qui, comme on le verra, peut également parfois avoir lieu avec les cétones. Nous allons commencer par examiner son mécanisme avant d'envisager les applications possibles de cette réaction en synthèse organique

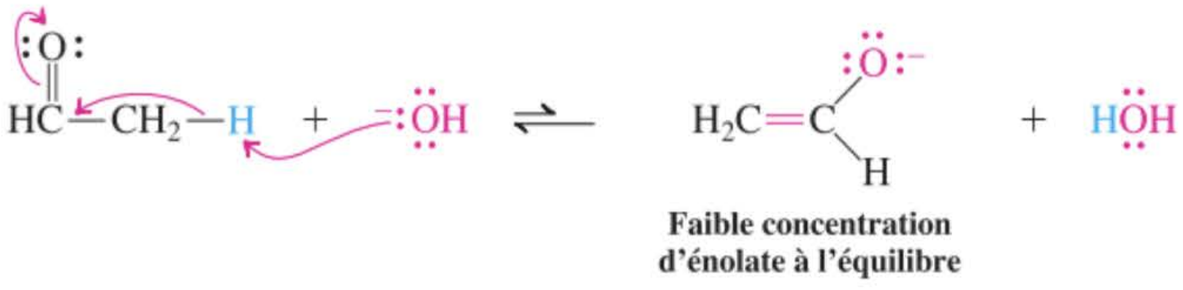
Condensation aldolique entre deux molécules d'acétaldéhyde



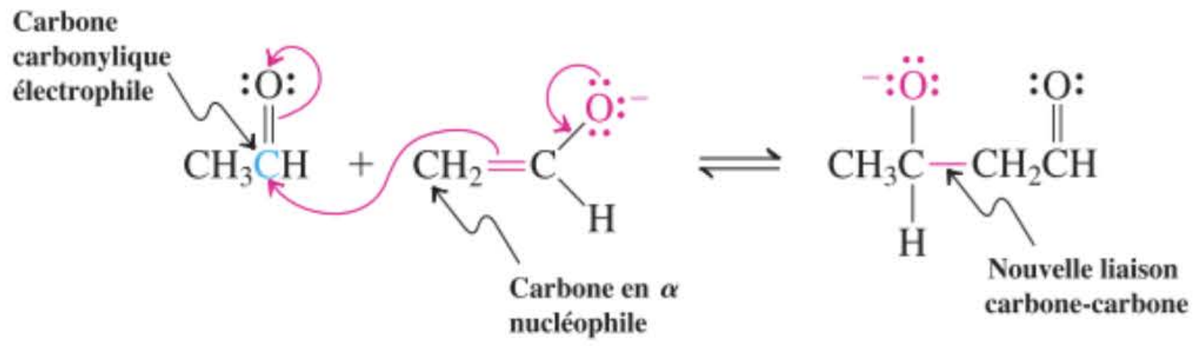
La condensation aldolique met en exergue les deux facettes les plus importantes de la réactivité de la fonction carbonyle : la formation d'un énolate et l'attaque nucléophile par ce dernier d'un autre carbone carbonylique. Certes, la base (l'hydroxyde) n'est pas assez forte pour convertir la totalité de l'aldéhyde engagé en l'ion énolate correspondant, mais un équilibre s'instaure entre ledit aldéhyde et une petite fraction d'énolate. Étant donné que cet ion se retrouve en présence d'un large excès d'aldéhyde, son carbone en α, qui est nucléophile, a la possibilité d'attaquer le groupe carbonyle d'une autre molécule d'acétaldéhyde. La protonation de l'alkoxyde qui en résulte fournit le 3-hydroxybutanal.

Mécanisme de la formation d'un aldol

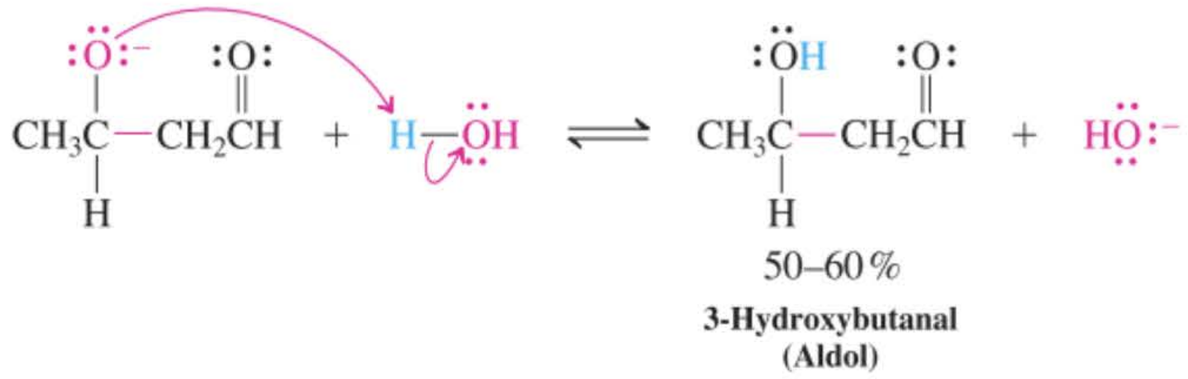
Étape 1. Création de l'énolate



Étape 2. Attaque nucléophile



Étape 3. Protonation



On remarquera que l'ion hydroxyde joue le rôle de catalyseur dans cette réaction. Les deux dernières étapes de la séquence déplacent l'équilibre, qui était défavorable au départ, vers le produit. Malgré cela, la réaction globale n'est pas très exothermique. L'aldol est formé avec un rendement de 50 à 60 % et ne réagit pas davantage si sa préparation est effectuée à basse température (5°C).

Exercice 18-13

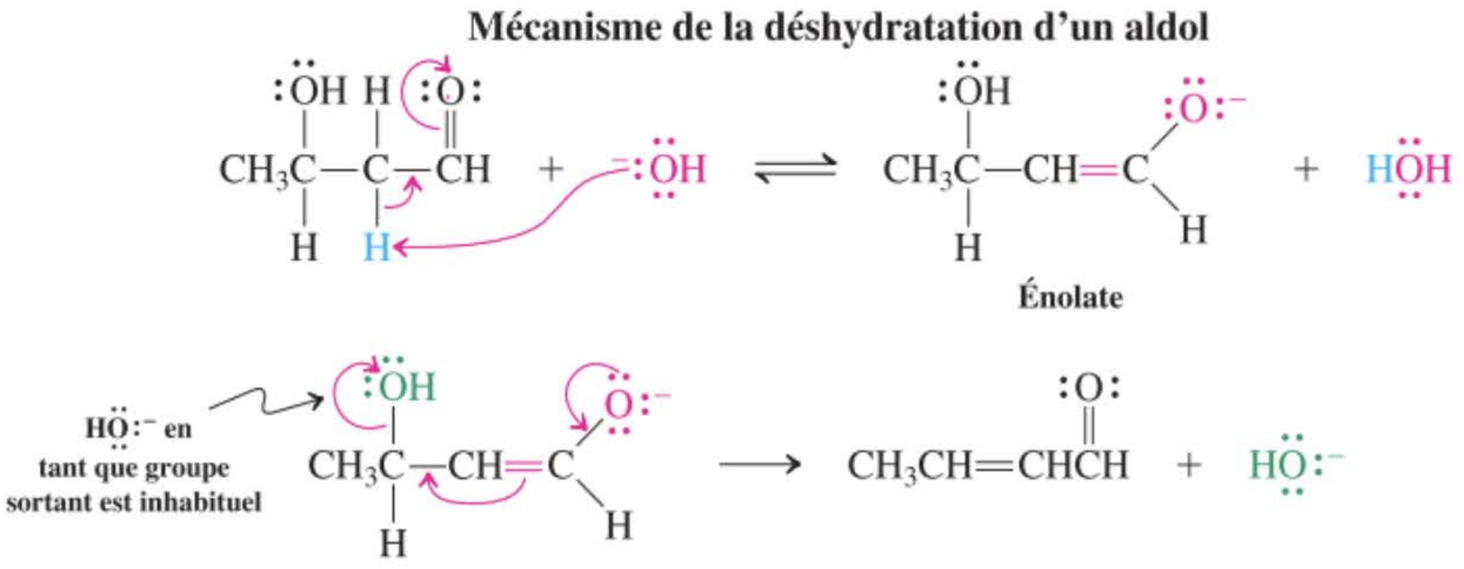
Donner la structure de l'hydroxyaldéhyde qui apparaîtra à la suite de la condensation aldolique à 5°C de chacun des aldéhydes suivants. **(a)** Propanal ; **(b)** butanal ; **(c)** 2-phénylacétaldéhyde et **(d)** 3-phénylpropanal.

Exercice 18-14

Le benzaldéhyde peut-il donner lieu à une condensation aldolique ? Justifier votre réponse.

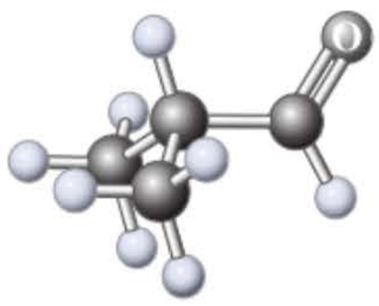
À des températures plus élevées, l'aldol se transforme en son ion énolate. L'élimination d'un ion hydroxyde, qui est habituellement un mauvais groupe sortant, est rendue possible thermodynamiquement, du fait qu'il y a formation, en guise de produit final, d'un système conjugué relativement stable. Le résultat global de cette seconde séquence est la déshydratation de l'aldol, catalysée par l'ion hydroxyde. Globalement, ce processus de réaction aldolique suivi de déshydratation est appelé une **condensatin aldolique**. Pour rappel (paragraphe 17.9), une condensation est une réaction qui associe deux molécules en une seule avec, en même temps, l'élimination d'une petite molécule (typiquement de l'eau).

Mécanisme de la déshydratation d'un aldol



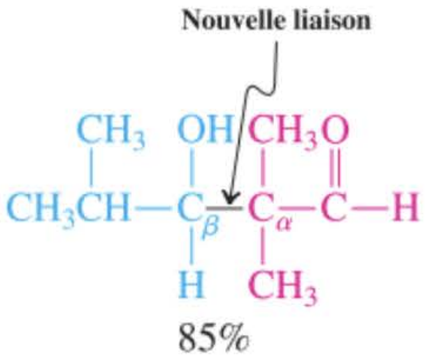
Qu'est-ce qui rend la condensation aldolique utile en synthèse organique ? Cette réaction couple deux composés carbonylés, en créant une liaison carbone–carbone, tout en fournissant deux nouveaux groupes fonctionnels. Ainsi, selon la température, son issue est, soit un composé β-hydroxycarbonylé,

soit un composé carbonylé α,β-insaturé. Par exemple, à basse température, son issue est un composé β-hydroxycarbonylé :

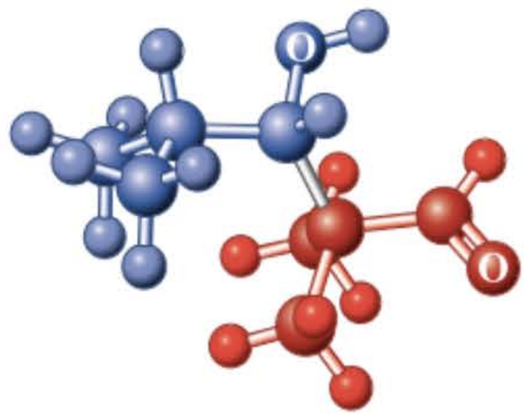


2 CH_3CHCH (O, CH_3)

$\xrightarrow[\text{Addition aldolique}]{NaOH,\ H_2O,\ 5°C}$



85%

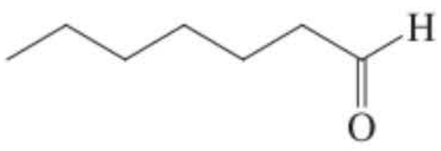


2-Méthylpropanal

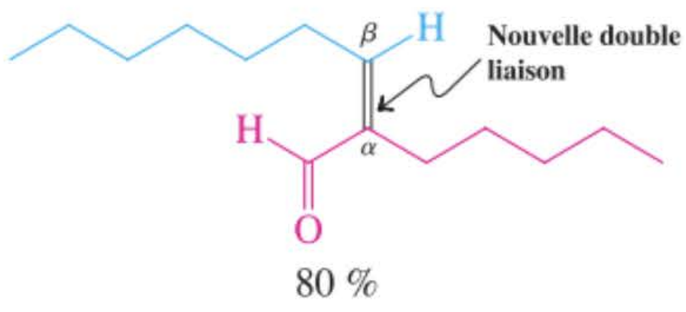
3-Hydroxy-2,2,4-triméthylpentanal

À température plus élevée, par contre, il y a formation d'un composé carbonylé α,β-insaturé, lequel est fort utile en synthèse (paragraphes 18.9 à 18.11) :

2



$\xrightarrow[\text{Addition aldolique et déshydratation}]{NaOH,\ H_2O,\ \Delta}$



80 %

Heptanal

(Z)-2-Pentylnon-2-énal

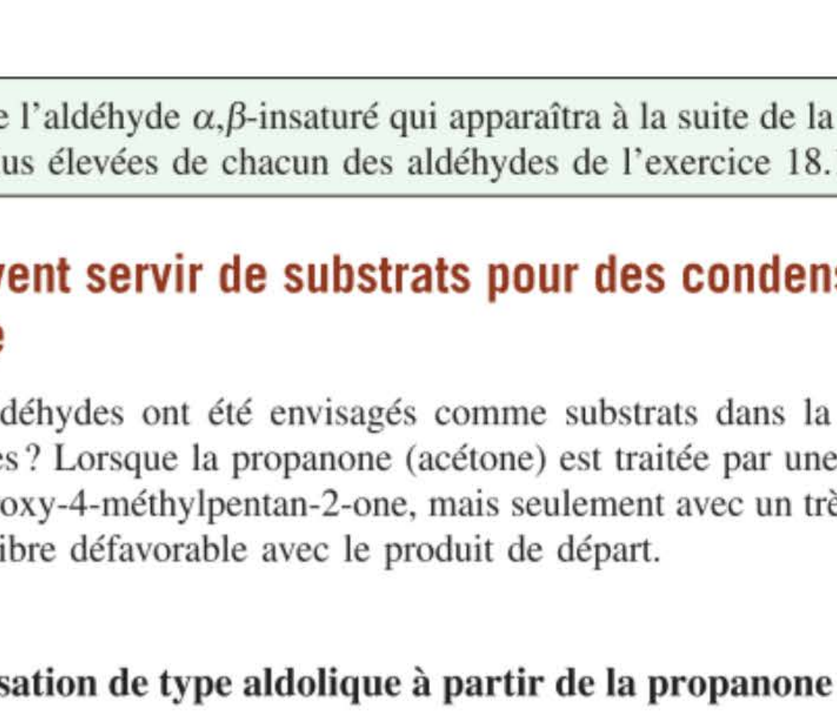
Exercice 18-15

Donner la structure de l'aldéhyde α,β-insaturé qui apparaîtra à la suite de la condensation aldolique à des températures plus élevées de chacun des aldéhydes de l'exercice 18.13.

Les cétones peuvent servir de substrats pour des condensations de type aldolique

Jusqu'ici, seuls des aldéhydes ont été envisagés comme substrats dans la condensation aldolique. Qu'en est-il des cétones ? Lorsque la propanone (acétone) est traitée par une base, on obtient effectivement quelque 4-hydroxy-4-méthylpentan-2-one, mais seulement avec un très faible rendement parce qu'en situation d'équilibre défavorable avec le produit de départ.

Condensation de type aldolique à partir de la propanone (acétone)



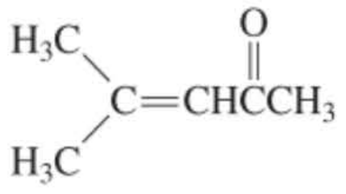
94 % 6 %

4-Hydroxy-4-méthylpentan-2-one

$\xrightarrow[\text{Addition aldolique et déshydratation}]{NaOH,\ H_2O,\ \Delta}$



$\xrightarrow{NaOH,\ H_2O,\ \Delta}$



80 %

4-Méthylpent-3-én-2-one

\+

H_2O (écartée)

Comment explique-t-on que la force motrice de la réaction aldolique des cétones soit plus faible que celle relative aux aldéhydes ? Étant donné que la liaison carbonyle des cétones est légèrement plus forte (à raison d'environ 13 kJ mol^{-1}) que celle des aldéhydes, l'addition aldolique des cétones s'avère être endothermique. Pour la mener à bien, il faut continuellement écarter l'alcool du mélange réactionnel au fur et à mesure de sa formation. Ou bien, dans des conditions opératoires plus drastiques, on déshydrate l'alcool et on écarte l'eau de manière à déplacer l'équilibre vers la cétone α,β-insaturée, comme on le montre dans la marge.

Exercice 18-16

Mise en pratique des concepts : la pratique des mécanismes des réactions aldoliques

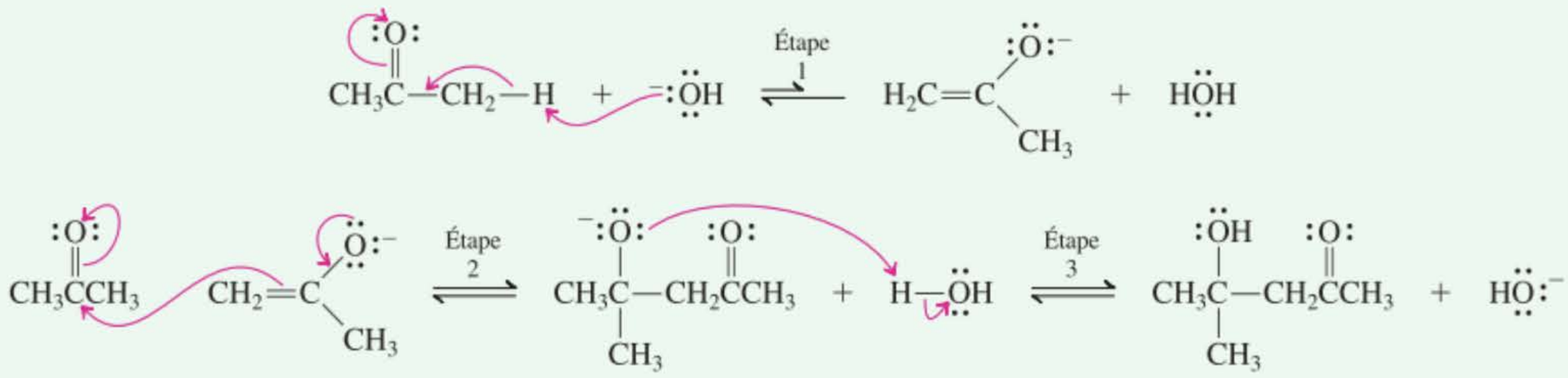
Formuler le mécanisme relatif à la réaction aldolique de l'acétone.

Stratégie

Comme nous l'avons recommandé précédemment en guise de stratégie pour apprendre à résoudre de tels problèmes, essayez de trouver quelque part dans ce livre ou dans vos notes un profil mécanistique utilisable, en l'occurrence ici celui de la condensation aldolique ayant trait à l'acétaldéhyde. Modifier ce substrat de manière à obtenir le nouveau et suivre scrupuleusement la même succession d'étapes *en veillant à ce que tous les processus de formations et de ruptures de liaisons se produisent aux endroits ad hoc par rapport aux groupes fonctionnels.*

Solution

• Il faudra ainsi (1) faire intervenir la base pour déprotonner un carbone en α de manière à former un ion énolate, (2) accrocher le carbone en α de l'énolate (qui est chargé négativement) au carbone carbonylique d'une deuxième molécule de cétone et enfin (3) protonner l'oxygène de l'alkoxyde qui en résulte de manière à obtenir le produit final, en l'occurrence une hydroxycétone :



Exercice 18-17

Essayez par vous-même

La réaction aldolique ci-dessus est réversible. Proposer un mécanisme expliquant la reconversion de son produit, en l'occurrence la 4-hydroxy-4-méthylpentan-2-one, en deux molécules d'acétone en présence de HO^-.

En résumé, lorsqu'on traite les aldéhydes énolisables par des quantités catalytiques de bases, on obtient, à basse température, des β-hydroxyaldéhydes et, à des températures plus élevées, des aldéhydes α,β-insaturés. La réaction implique l'attaque de la fonction carbonyle par un énolate. La condensation de type aldolique avec les cétones est défavorable du point de vue énergétique. Pour mener cette dernière réaction à son terme, il faut faire appel à des conditions opératoires particulières telles que l'élimination de l'eau ou de l'aldol formés au cours de l'évolution du processus.

18-6 Condensation aldolique croisée

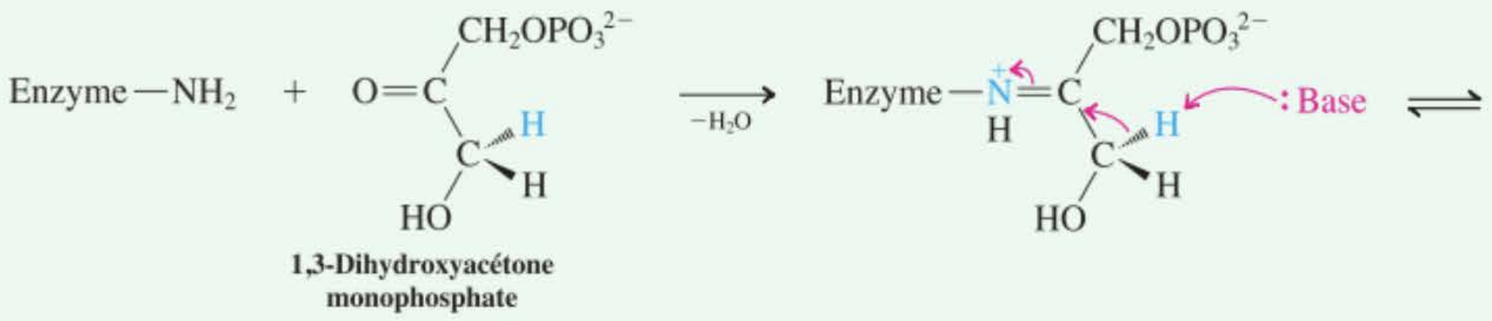
Que se passe-t-il si on tente d'effectuer une condensation aldolique entre l'énolate d'un aldéhyde et le carbone carbonylique d'un autre ? Dans une telle situation, que l'on appelle **condensation aldolique croisée,** on obtient des mélanges car les énolates en provenance des deux aldéhydes existent en solution, lesquels peuvent réagir avec la fonction carbonyle de l'un ou l'autre composé de départ. Ainsi, par exemple, un mélange 1 : 1 d'acétaldéhyde et de propanal donne naissance aux quatre aldols possibles, ces divers produits apparaissant dans des proportions comparables.

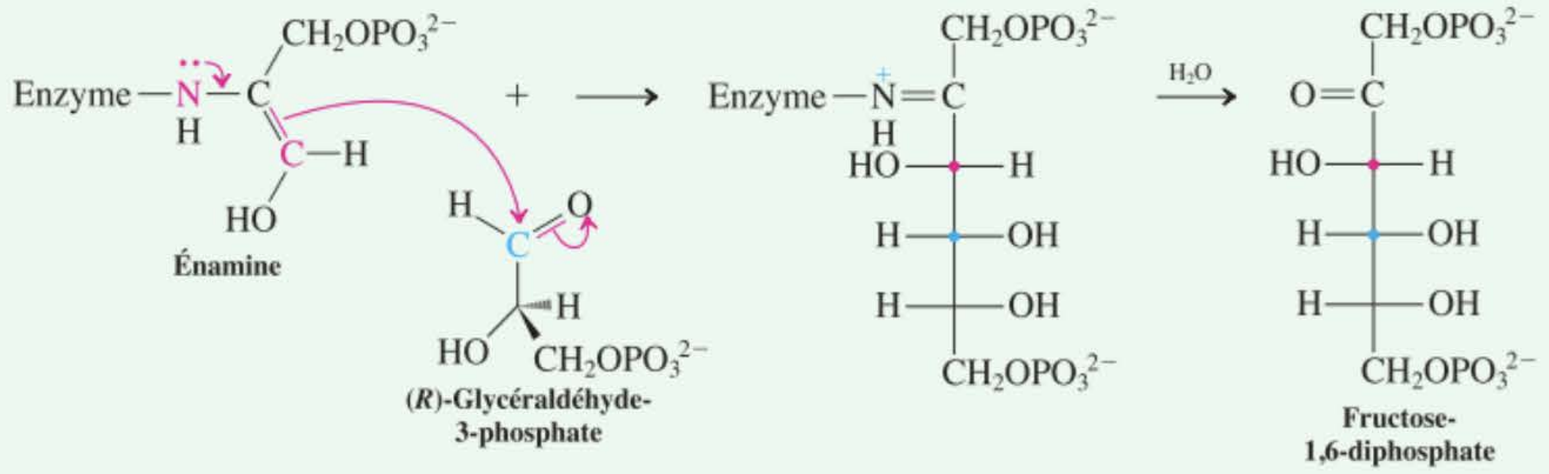
ENCADRÉ 18-1

Intervention d'enzymes dans des condensations aldoliques stéréosélectives

Le glucose ($C_6H_{12}O_6$, paragraphe 24.1), qui est le sucre le plus courant dans la nature, est absolument indispensable du point de vue vital. Pour bon nombre d'espèces, c'est la seule source d'énergie pour les principaux organes, comprenant parmi ceux-ci le système nerveux central. Le glucose est toujours synthétisé à partir de molécules plus petites. Ce processus est la *gluconéogenèse* et il fait intervenir une condensation aldolique croisée (catalysée par une enzyme judicieusement appelée *aldolase*) afin d'élaborer une liaison carbone-carbone entre deux précurseurs à trois carbones.

Une amine primaire de l'enzyme (très précisément, un substituant dans l'acide aminé qu'est la lysine, paragraphe 26.1) se condense tout d'abord avec le groupe carbonyle de la 1,3-dihydroxyacétone monophosphate de manière à former un sel d'iminium. La déprotonation subséquente par catalyse enzymatique aboutit à une énamine (paragraphe 17.9), dont le carbone nucléophile (en rouge) attaque le carbone carbonylique de l'aldéhyde (en bleu), en l'occurrence le 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde) 3-phosphate. Cet équivalent azoté de condensation aldolique croisée se produit avec 100 % de stéréosélectivité : l'enzyme oblige les deux molécules de substrat de s'approcher selon une géométrie bien précise. La liaison se forme exclusivement entre les faces inférieures tant du carbone de l'énamine (en rouge) que du carbone carbonylique (en bleu), ce qui aboutit à la stéréochimie particulière du produit (voir ci-dessous). L'hydrolyse du sel d'iminium qui en résulte fournit l'ester phosphaté d'un ose à six carbones, en l'occurrence le fructose, lequel sera transformé en glucose lors d'une étape ultérieure.

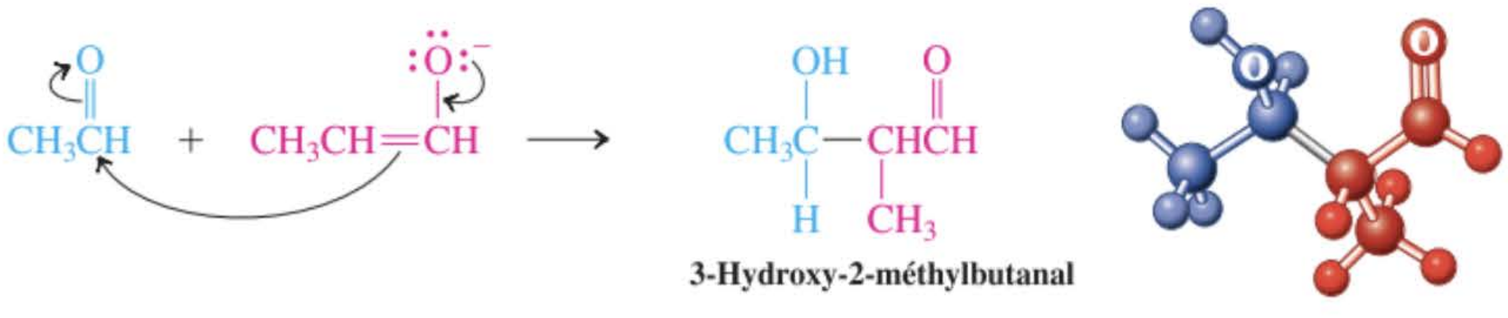




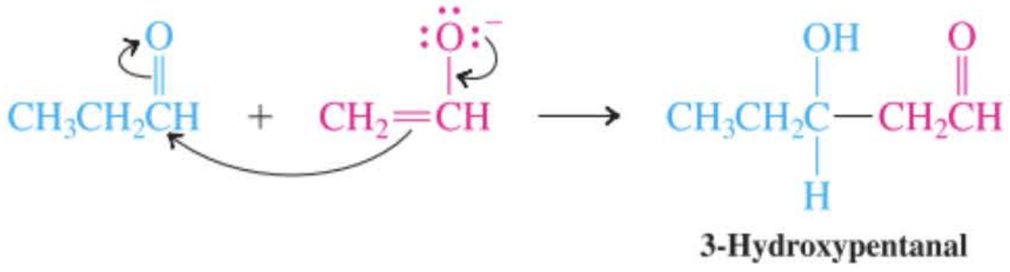
Réaction aldolique croisée (non sélective) entre l'acétaldéhyde et le propanal

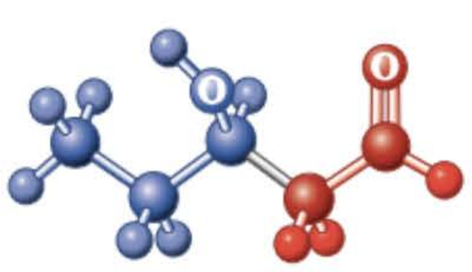
(Les quatre réactions se déroulent simultanément)

1. L'énolate du propanal s'additionne à l'acétaldéhyde.



2. L'énolate de l'acétaldéhyde s'additionne au propanal.





ENCADRÉ 18-2

La mise à profit d'enzymes en synthèse : condensations aldoliques croisées stéréosélectives

Au laboratoire, il est possible de faire intervenir les mêmes enzymes qui catalysent les condensations aldoliques dans la nature. Ainsi, chez tous les êtres vivants, une enzyme appelée « 2-désoxyribose-5-phosphate aldolase (DERA) » catalyse la condensation de l'acétaldéhyde avec le glycéraldéhyde 3-phosphate pour produire l'ester phosphorique du 2-désoxyribose, qui est le composant osidique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (voir chapitre 26).



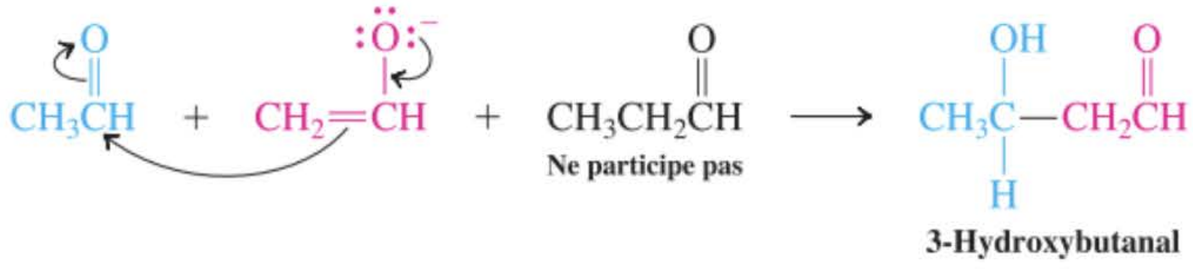
(*R*)-Glycéraldéhyde 3-phosphate — **2-Désoxyribose 5-phosphate**

La DERA est mise à profit au laboratoire pour réaliser des synthèses de produits d'aldolisations croisées avec 100 % de stéréosélectivité et de sélectivité dans les rôles des molécules mises en jeu. En guise d'exemple, citons la catalyse de la condensation du propanal avec le (2*R*)-3-azido-2-hydroxypropanal. Cette condensation ne se produit que selon l'une des quatre manières possibles, en l'occurrence via la réaction du carbone en α du propanal avec le carbone carbonylique de l'aldéhyde substitué. En outre, les deux nouveaux stéréocentres se créent avec des configurations bien précises : *R* pour le nouveau C2, *S* pour le C3. Cette application particulière est importante, car le groupe azido peut être réduit aisément en un groupe amino (NH_2), de sorte que le composé qui en résulte est le membre d'une catégorie de substances très actives du point de vue biochimique, à savoir les *amino-oses*. Parmi ces substances, on retrouve des antibiotiques et des médicaments antitumoraux (paragraphe 24.12), de même que des antihypertenseurs.

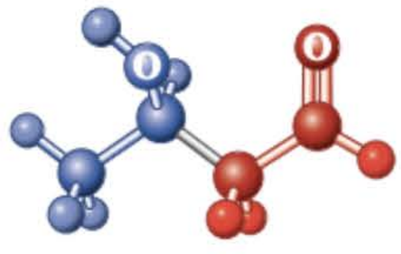


(*2R*)-3-Azido-2-hydroxypropanal — **(*2R,3S,4R*)-5-Azido-3,4-dihydroxy-2-méthylpentanal**

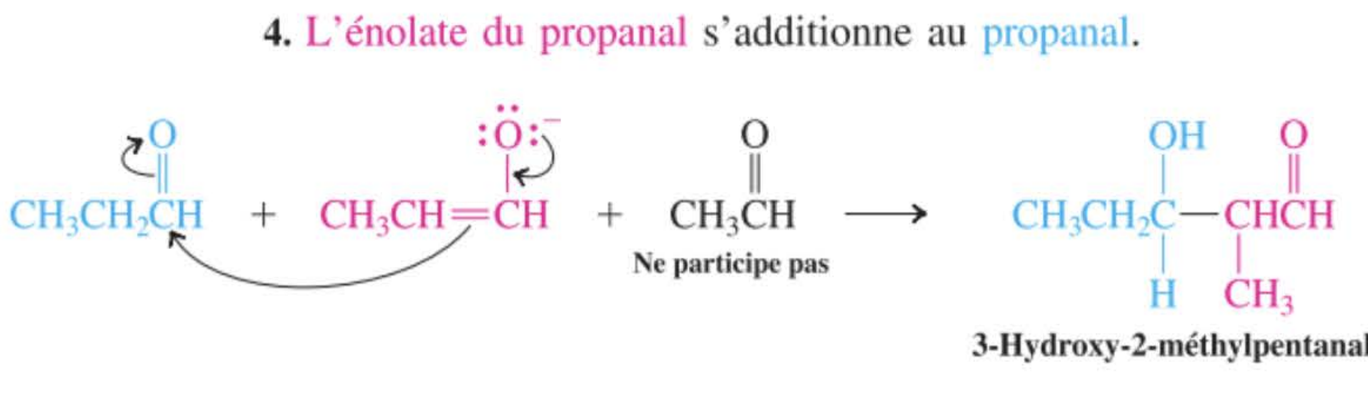
3. L'énolate de l'acétaldéhyde s'additionne à l'acétaldéhyde.



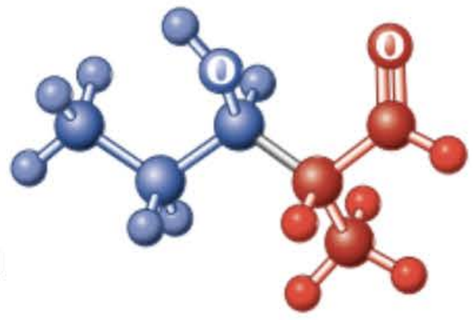
3-Hydroxybutanal



4. L'énolate du propanal s'additionne au propanal.

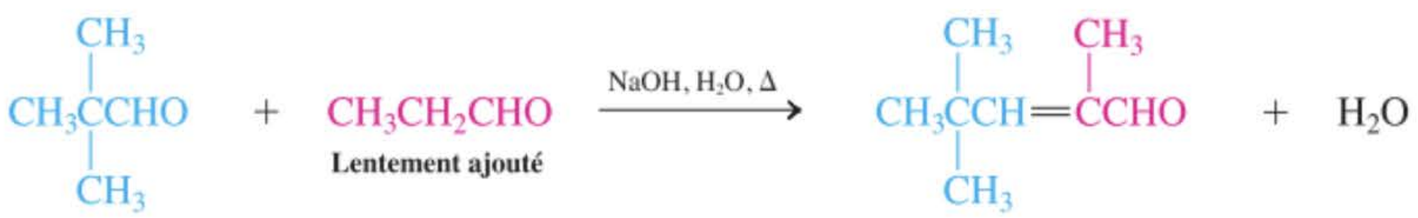


3-Hydroxy-2-méthylpentanal



Pourrait-on imaginer une méthode qui permettrait de synthétiser de manière efficiente un seul produit aldolique à partir d'un mélange réactionnel qui contient deux aldéhydes différents ? Cela est possible lorsqu'un des aldéhydes ne possède *pas d'hydrogène énolisable,* puisque, dans ce cas, deux des quatre produits de condensation normalement attendus ne peuvent se former. En pratique, on ajoute lentement l'aldéhyde énolisable au réactif non énolisable engagé en excès, et ce, en présence d'une base. Dès que l'ion énolate est formé, il sera piégé par l'autre aldéhyde.

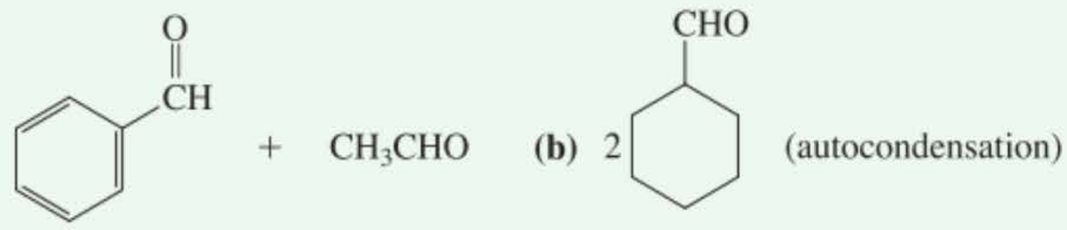
Une condensation aldolique croisée assez sélective



2,2-Diméthylpropanal (Pas d'hydrogène en α) — **Propanal** — **2,4,4-Triméthylpent-2-énal**

Exercice 18-18

Indiquer les produits probables des condensations aldoliques suivantes.



(c) $CH_2{=}CHCHO + CH_3CH_2CHO$



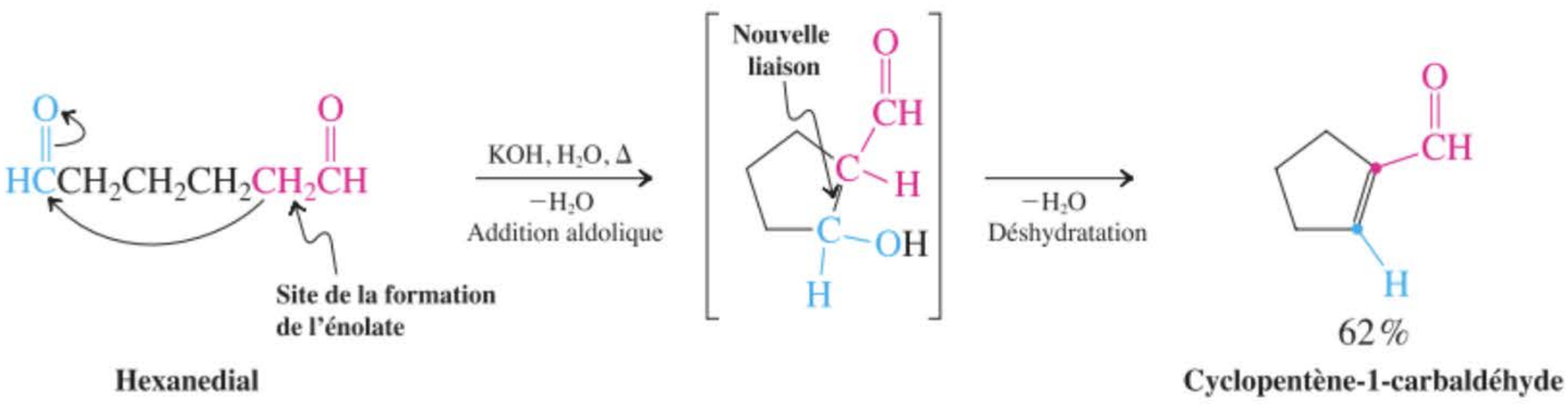
Le produit de la réaction en (a) de l'exercice 18.18 doit son nom – cinnamaldéhyde – au goût qu'il confère à ces délicieuses friandises.

En résumé, les condensations aldoliques croisées fournissent des mélanges de produits, à moins qu'un des partenaires réactionnels ne puisse s'énoliser.

18-7 Condensation aldolique intramoléculaire

Il est possible d'effectuer une condensation aldolique entre un ion énolate et un groupe carbonyle appartenant *à la même molécule*; une telle réaction est appelée une **condensation aldolique intramoléculaire.** Dans ce paragraphe, on examinera l'utilité de ce type de réaction lors de la synthèse de composés cycliques.

Lorsqu'une solution diluée d'hexanedial est traitée par une base aqueuse, on assiste à la formation d'un produit cyclique. Dès qu'un ion énolate apparaît, celui-ci attaque le carbone carbonylique de l'autre extrémité de la molécule.

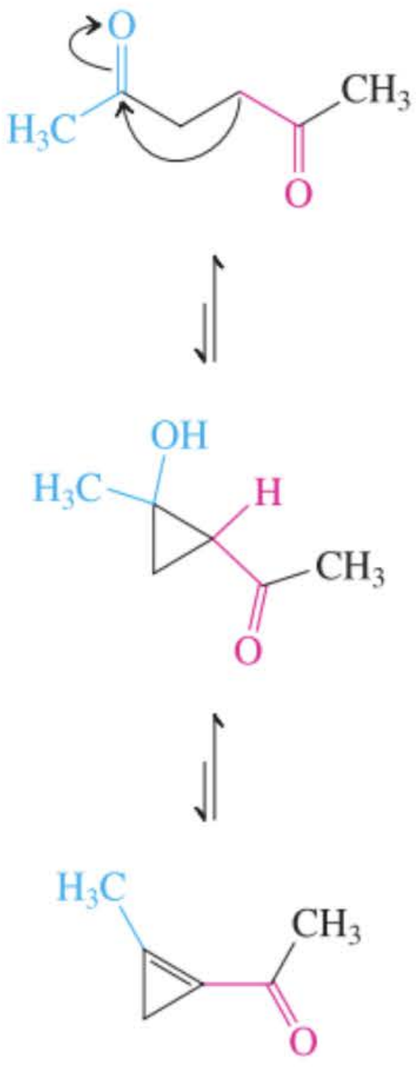


Hexanedial — **Cyclopentène-1-carbaldéhyde**

Pourquoi la condensation aldolique intramoléculaire a-t-elle lieu de préférence à l'alternative *intermoléculaire*? D'une part, l'attaque du carbone carbonylique d'une molécule différente est minimisée par la grande dilution du dialdéhyde dans le mélange réactionnel. Plus important encore, les réactions intermoléculaires doivent surpasser la perte d'entropie qui survient lors de la conversion de deux molécules en une seule lorsque le produit initial, l'hydroxyaldéhyde, se forme. Par contre, leur variante intramoléculaire transforme simplement le substrat acyclique en une molécule cyclique et pareil processus coûte beaucoup moins en termes entropiques, de sorte qu'il est plus favorable, tant du point de vue cinétique (paragraphe 9.6) que du point de vue thermodynamique (paragraphe 17.8).

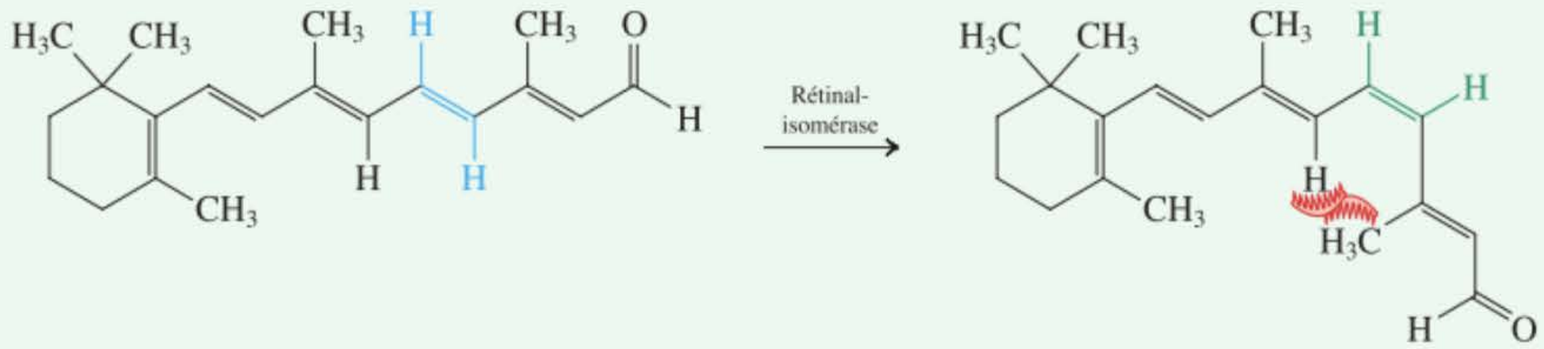
Les avantages entropiques de l'intramolécularité sont particulièrement visibles dans le cas des condensations intramoléculaires de cétones. Il s'agit de transformations qui fournissent une source facile de cétones α,β-insaturées cycliques et bicycliques. Étant donné que les cétones peuvent présenter deux

Formation défavorable d'un cycle tendu à partir d'hexane-2,5-dione



ENCADRÉ 18-3

Réactions des aldéhyles insaturés dans la nature : la chimie de la vision



trans-Rétinal — *cis*-Rétinal

La vitamine A (rétinol, voir paragraphe 14.7 et au début de ce chapitre) est un facteur nutritionnel important de la vision. Une oxydation, catalysée par une enzyme, la transforme en *trans*-rétinal. Le *trans*-rétinal est présent dans les cellules photosensibles de l'œil humain, mais avant de pouvoir accomplir sa fonction biologique, il doit être isomérisé en *cis*-rétinal par une enzyme, la *rétinal-isomérase*. Le *cis*-rétinal se comporte comme un « ressort tendu » en raison de la gêne stérique qui est associée à la double liaison en cis (paragraphe 11.5). Cette méthode s'emboîte bien dans le site actif d'une protéine appelée *opsine* (masse moléculaire approximative : 38000). Comme on le montre à la page d'en face, le *cis*-rétinal réagit avec un des substrats aminés de l'opsine pour former une imine, la *rhodopsine*, qui est l'entité chimique photosensible de la rétine. Le spectre électronique de la rhodopsine, avec un λ_{max} à 506 nm (ε = 40.000), se comprend comme étant le reflet de la présence d'un groupe imine protonné.

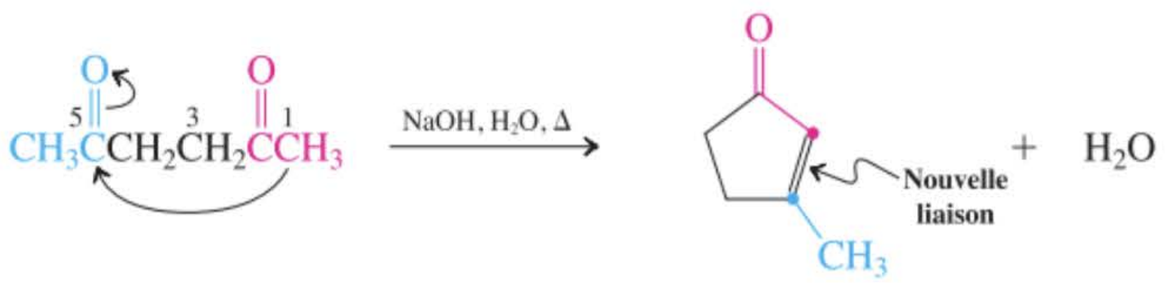
Lorsqu'un photon atteint la rhodopsine, le fragment *cis*-rétinal s'isomérise immédiatement, en quelques picosecondes (10^{-12} s), en l'isomère trans. Cette isomérisation provoque une énorme modification géométrique qui semble désorganiser gravement l'ajustage précis de la molécule initiale dans la cavité protéique. En moins de quelques nanosecondes (10^{-9} s), toute une série de nouveaux intermédiaires se forment à partir de ce photoproduit, ce qui implique des changements conformationnels de la protéine suivis par l'hydrolyse finale du rétinal mal emboîté. Cette séquence de transformations génère un influx nerveux que nous percevons sous forme de lumière. Le *trans*-rétinal est ensuite réisomérisé en forme cis par la rétinal-isomérase et reconstitue la rhodopsine, prête à recevoir l'impact d'un autre photon. Ce qui est extraordinaire dans ce mécanisme, c'est sa sensibilité qui permet à l'œil d'enregistrer l'impact d'un seul photon à la fois.

Des études à l'aide de neurones ont démontré que les modifications géométriques occasionnées par l'isomérisation du rétinal lié dans la rhodopsine ouvrent un « pore » dans une espèce de protéine particulière qu'on appelle un canal à ions, laquelle est localisée dans la membrane plasmique. Des ions positifs entrent alors, via ce pore ouvert, dans la cellule, ce qui crée un courant électrique. La différence entre ce processus-ci et celui de la vision est que la modification géométrique au niveau de la rhodopsine n'ouvre pas directement le pore ionique des cellules du système visuel. En fait, la dissociation du *trans*-rétinal de la rhodopsine provoque plutôt l'activation d'une substance qu'on appelle la protéine G, découverte par Gilman* et Rodbell**. La protéine G est liée à la surface interne de la membrane plasmique et, lors de son activation, elle ouvre le canal à ions pour amorcer le signal électrique de l'influx nerveux.

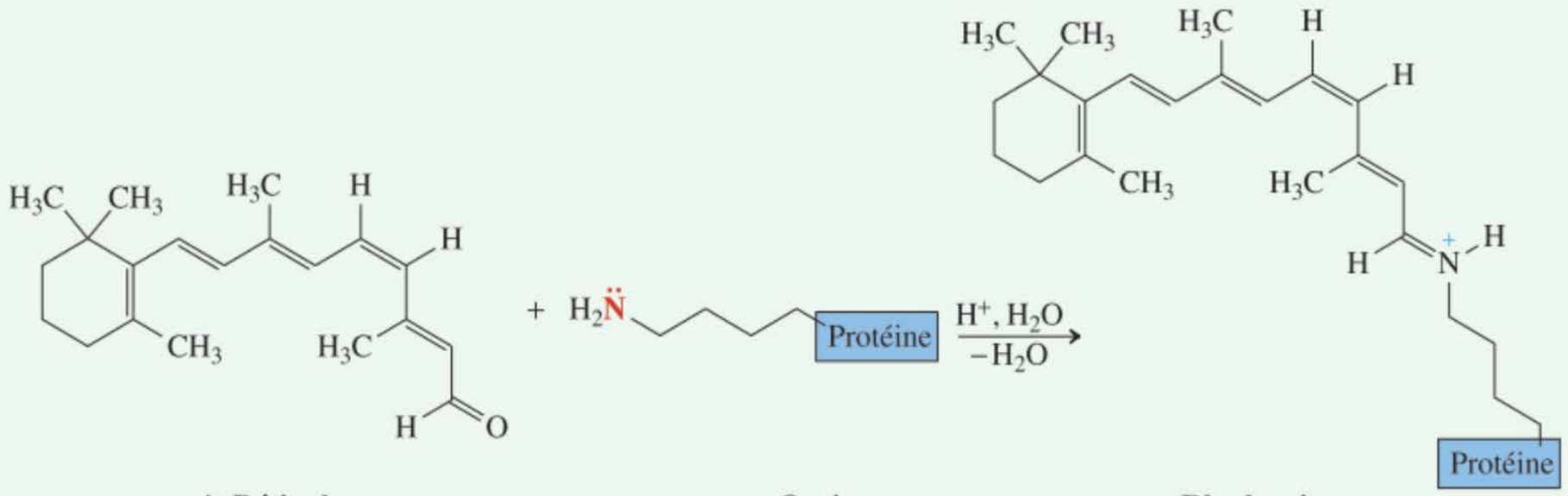
* Professeur Alfred G. Gilman (né en 1941), University of Texas South Western Medical School, prix Nobel 1994 de physiologie ou médecine.
** Dr Martin Rodbell (1925-1998), National Institute of Health, prix Nobel 1994 de physiologie ou médecine.

carbones en α énolisables, plusieurs produits aldoliques pourraient, en principe, émerger. Toutefois, en raison de la réversibilité, c'est habituellement le cycle le moins tendu qui se forme, soit typiquement des cycles à cinq ou six pièces. Ainsi, par exemple, la réaction de l'hexane-2,5-dione aboutit à une condensation entre un énolate en C1 et le groupe carbonylique du C5. La voie alternative, à savoir l'attaque d'un énolate en C3 sur le C5 – ce qui aboutirait à un cycle tendu à trois pièces – n'est pas observée.

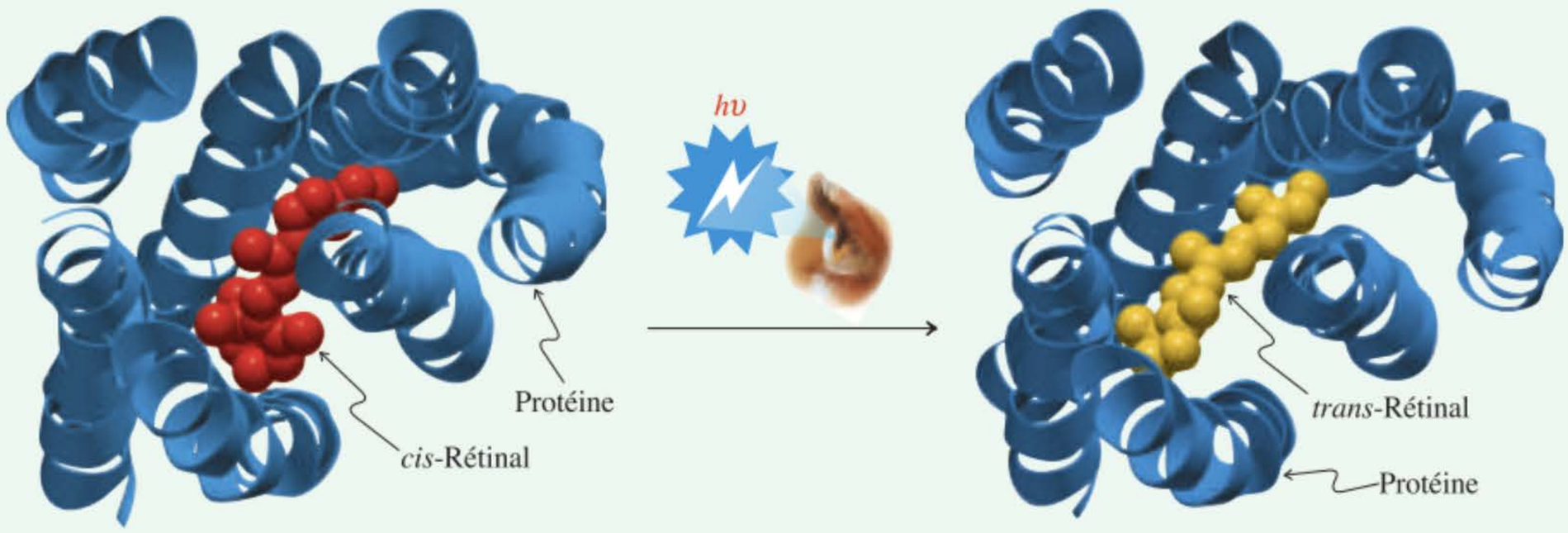
Condensation aldolique intramoléculaire d'une dione



Hexane-2,5-dione — **3-Méthylcyclopent-2-énone**



cis-Rétinal Opsine Rhodopsine



Rhodopsine avant qu'un photon ne soit absorbé

Rhodopsine après absorption d'un photon

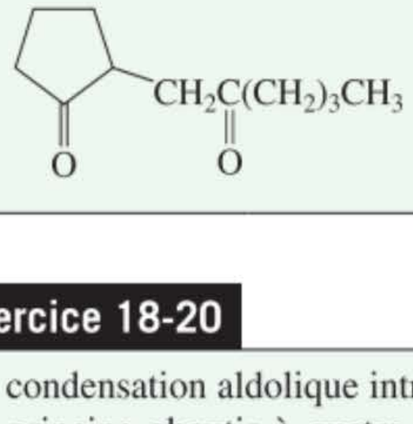
Exercice 18-19

Prédire l'issue des condensations aldoliques intramoléculaires des composés suivants.

(a) Cyclodécane-1,5-dione

(b) $C_6H_5C(=O)(CH_2)_2C(=O)CH_3$

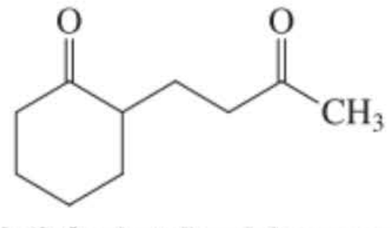
(c)



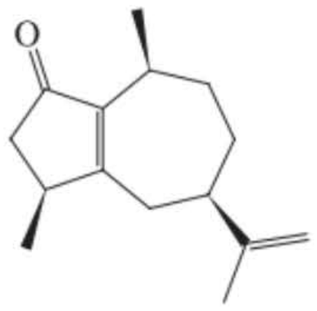
(d) Octane-2,7-dione

Exercice 18-20

La condensation aldolique intramoléculaire de la 2-(3-oxobutyl)cyclohexanone (dans la marge) peut en principe aboutir à quatre composés différents (en ne tenant pas compte de la stéréochimie). Écrire ces produits et suggérer lequel de ceux-ci a le plus de chances de se former. (**Indication :** construire des modèles !)



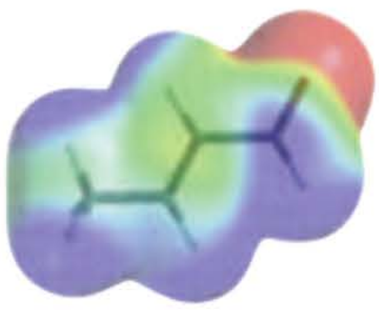
2-(3-Oxobutyl)cyclohexanone



Rotundone



Le poivre noir (on voit ici sur la photo le fruit avant qu'il ne soit séché) doit son arôme caractéristique à la présence de rotundone, qui est une cétone α,β-insaturée bicyclique mais aussi un sesquiterpène (paragraphe 4.7). La rotundone est également présente dans le basilic, l'origan et le thym, et confère un goût poivré à certains vins rouges. Une synthèse plausible de la rotundone via une condensation aldolique intramoléculaire fait l'objet du problème 46.



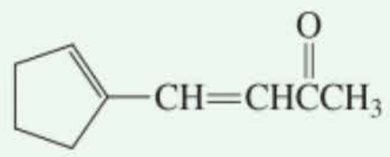
But-2-énal



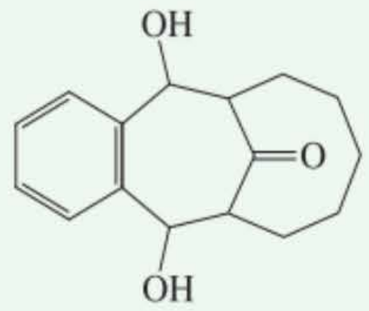
Exercice 18-21

Préparer les composés suivants à partir de n'importe quel réactif de départ, en faisant intervenir des condensations aldoliques dans l'étape cruciale. (**Indication :** la dernière synthèse requiert une double addition aldolique.)

(a)



(b)



En résumé, les condensations aldoliques intramoléculaires se réalisent avec succès, tant avec les aldéhydes qu'avec les cétones. Elles peuvent être hautement régiosélectives et donnent naissance aux cycloalcénones présentant le moins de tension.

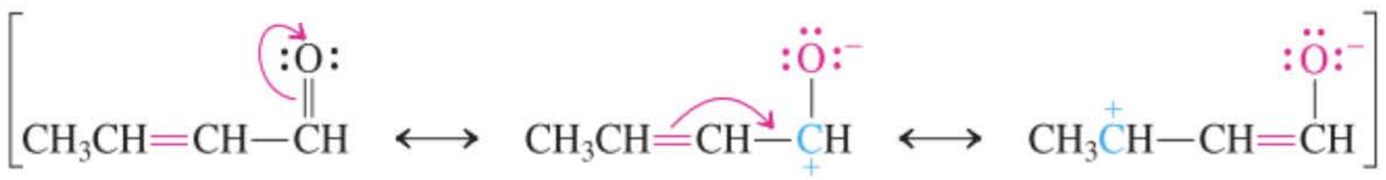
18-8 Propriétés des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés

Nous avons vu que les condensations aldoliques aboutissent en définitive à des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés. Comment peut-on comparer les propriétés des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés aux caractéristiques individuelles de leurs deux types de doubles liaisons ? Nous allons voir que leur comportement chimique peut être soit une simple combinaison des propriétés individuelles des deux types de doubles liaisons, ou bien peut impliquer la fonction carbonyle α,β-insaturée, ou **énone,** comme un tout. Comme on le montrera dans divers chapitres ultérieurs, une telle réactivité quelque peu complexe est tout à fait typique dans le cas de molécules contenant deux groupes fonctionnels, c'est-à-dire dans le cas de **composés difonctionnels.**

Les aldéhydes et les cétones insaturés conjugués sont plus stables que leurs isomères non conjugués

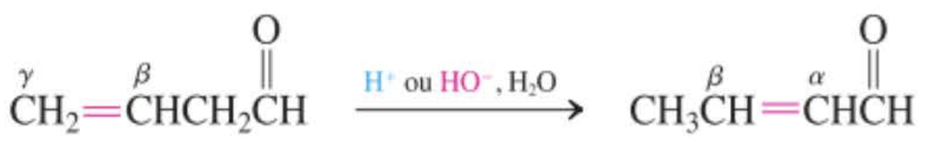
Tout comme les diènes conjugués (paragraphe 14.5), les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés sont stabilisés par délocalisation électronique. Cette résonance a pour effet de délocaliser la charge positive partielle qui existe sur le carbone carbonylique. En conséquence, comme le montre dans la marge le profil des potentiels électrostatiques relatif au but-2-énal, la double liaison est relativement pauvre en densité électronique (elle est verte et pas rouge ; à comparer avec le paragraphe 12.3), tandis que le carbone en β est électrophile (bleu).

Résonance dans le but-2-énal



C'est pourquoi les composés carbonylés β,γ-insaturés, qui sont non conjugués, se réarrangent volontiers en leurs isomères conjugués. On dit de la double liaison carbone–carbone qu'elle « se déplace pour entrer en conjugaison » avec le groupe carbonyle, comme l'exemple suivant le montre.

Isomérisation d'un composé carbonylé β,γ-insaturé en un système conjugué

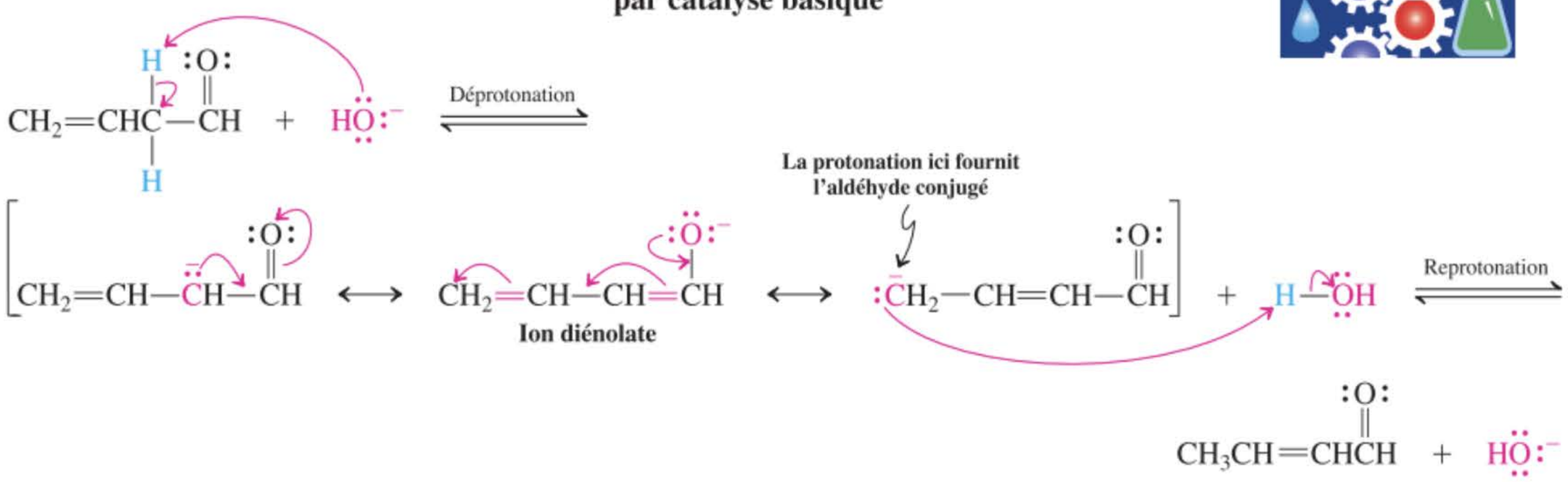


But-3-énal → **But-2-énal : plus stable à cause de la conjugaison**

Cette isomérisation peut être catalysée par un acide ou par une base. Dans la réaction catalysée par une base, l'intermédiaire est l'ion diénolate conjugué qui est reprotonné à son extrémité carbonée.

Mécanisme de l'isomérisation des composés carbonylés β,γ-insaturés par catalyse basique

MÉCANISME

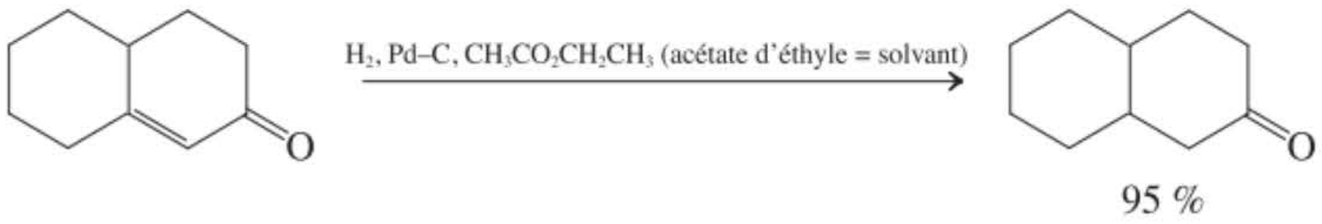


Exercice 18-22

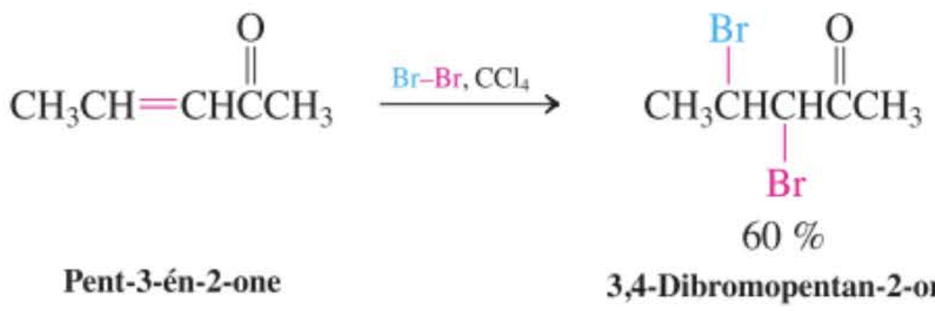
Proposer un mécanisme pour l'isomérisation – par catalyse *acide* – du but-3-énal en but-2-énal. (**Indication :** faire intervenir, en guise d'intermédiaire, le buta-1,3-dién-1-ol.)

Les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés subissent les réactions propres aux groupes fonctionnels qu'ils contiennent

Les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés subissent de nombreuses réactions qui sont parfaitement prévisibles d'après nos connaissances de la chimie des doubles liaisons carbone–carbone et carbone–oxygène. Ainsi, l'hydrogénation sur Pd-C aboutit à la formation du composé carbonylé saturé.

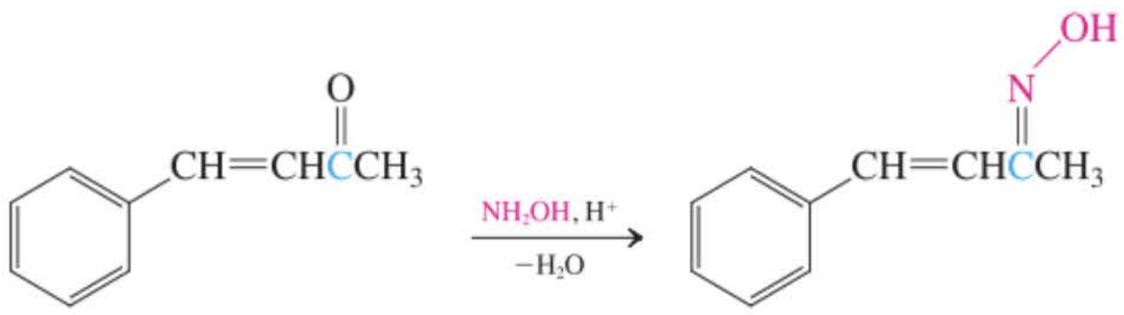


Le système π carbone–carbone subit également des additions électrophiles. Ainsi, par exemple, la bromation fournit un composé dibromocarbonylé (à comparer avec le paragraphe 12.5).



Pent-3-én-2-one — **3,4-Dibromopentan-2-one**

La fonction carbonyle peut subir les réactions d'addition habituelles (paragraphe 17.5). Ainsi, l'addition nucléophile de l'hydroxylamine (paragraphe 17.9) aboutit au produit de condensation attendu (cf., cependant, le paragraphe suivant).



4-Phénylbut-3-én-2-one — **Oxime (p.fus. 115°C)**

Exercice 18-23

Proposer une synthèse du 3-phényl-2-méthylpropan-1-ol à partir du propanal.

En résumé, les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés sont plus stables que leurs pendants non conjugués. L'interconversion d'isomères insaturés peut se réaliser tant par catalyse basique que sous l'action d'un acide. Les réactions typiques des alcènes et des composés carbonylés sont également caractéristiques pour les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés.

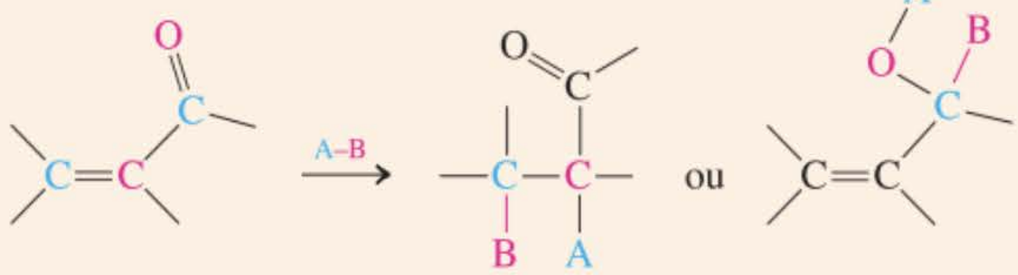
18-9 Additions conjuguées aux aldéhydes et aux cétones α,β-insaturés

Nous allons à présent montrer comment le groupe carbonyle conjugué des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés peut participer à des réactions qui impliquent l'entièreté du système fonctionnel. Il s'agit d'additions-1,4 du même type que celui qui concernait les diènes conjugués, tel le buta-1,3-diène (paragraphe 14.6). Selon la nature des réactifs, ces réactions se déroulent suivant des mécanismes par catalyse acide, ou par voie radicalaire, ou encore via des additions nucléophiles.

Les additions-1,4 font intervenir l'entièreté du système conjugué

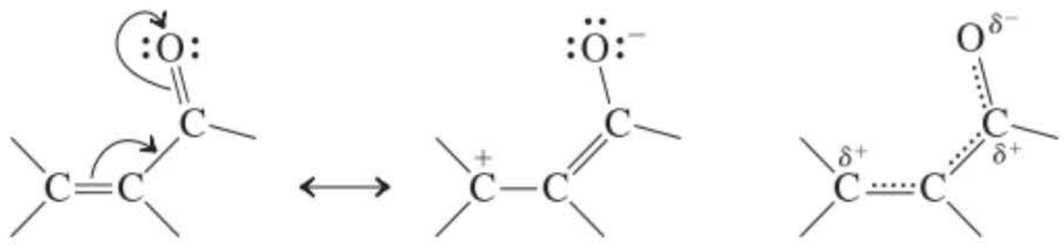
Les réactions d'addition qui n'impliquent qu'une seule des liaisons π d'un système conjugué appartiennent à la catégorie des additions-1,2 (comparer avec le paragraphe 14.6). Comme exemples, on mentionnera les additions de Br_2 à la double liaison carbone–carbone et de NH_2OH à la double liaison carbone–oxygène des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés dont il a été question dans le paragraphe précédent.

Addition-1,2 d'un réactif polaire A–B à une énone conjuguée



Toutefois, plusieurs réactifs s'additionnent au système π conjugué selon la modalité 1,4, ce que l'on qualifie d'**addition conjuguée.** Lors de ces réactions, la partie nucléophile du réactif s'accroche au carbone β, tandis que la partie électrophile (très souvent, un proton) se lie à l'oxygène carbonylique. Comme les formes de résonance et l'hybride de résonance ci-dessous le montrent, le carbone en β d'un composé carbonylé α,β-insaturé possède une charge positive partielle et constitue dès lors, dans ces molécules, un second site électrophile, outre le carbone carbonylique lui-même (voir, pour rappel, le paragraphe 17.2). L'addition des nucléophiles au carbone en β n'est donc pas un processus surprenant.

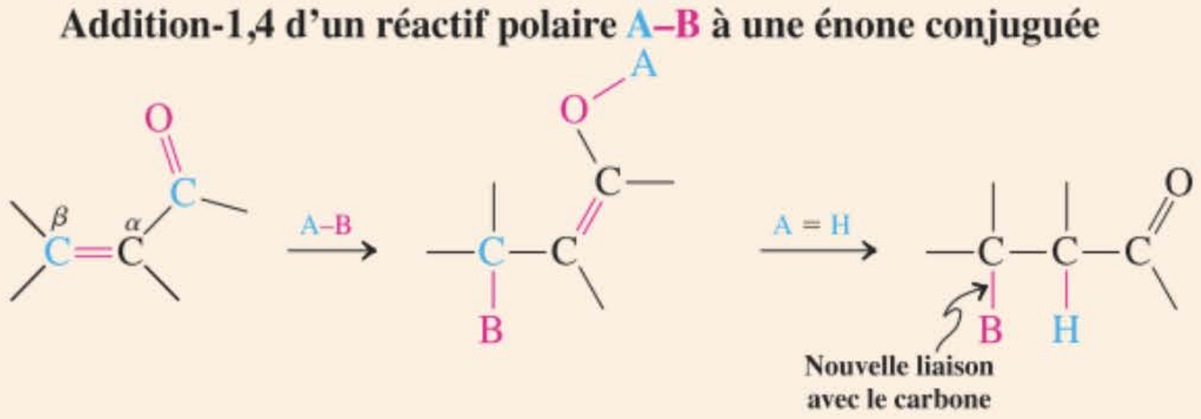
Formes de résonance des composés carbonylés α,β-insaturés



Hybride de résonance : tant le carbone carbonylique que le carbone en β sont électrophiles

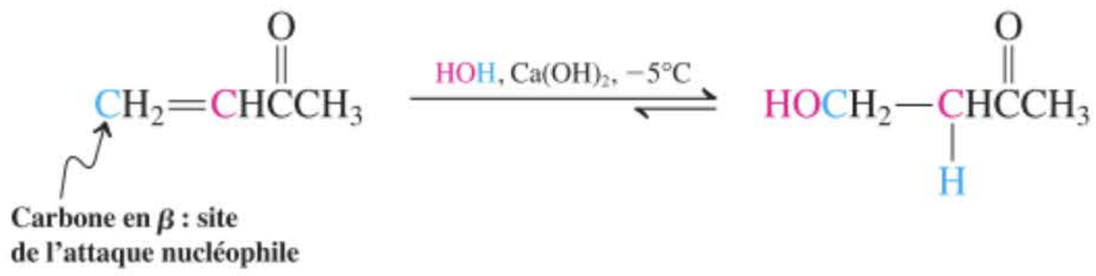
Le produit initialement formé à la suite de l'addition conjuguée à un composé carbonylé α,β-insaturé est un énol, qui se réarrange ensuite en sa forme céto. C'est pourquoi, le résultat final *semble* être celui d'une addition-1,2 de HNu à la double liaison carbone–carbone.

Addition-1,4 d'un réactif polaire A–B à une énone conjuguée

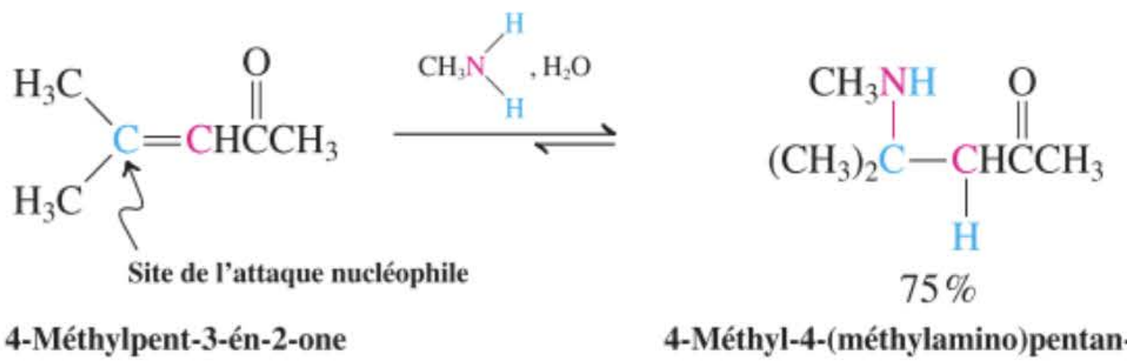


Des nucléophiles tels que l'oxygène et l'azote réalisent des additions conjuguées

L'eau, les alcools, de même que les amines et autres nucléophiles similaires, peuvent être amenés à réaliser des additions-1,4, comme les exemples suivants le montrent (hydratation et amination). Bien que ces réactions puissent être tout aussi bien catalysées par des acides que par des bases, on forme en général plus rapidement les produits — et avec de meilleurs rendements — en milieu basique. Ces processus sont facilement inversés aux températures élevées.



But-3-én-2-one — 4-Hydroxybutan-2-one

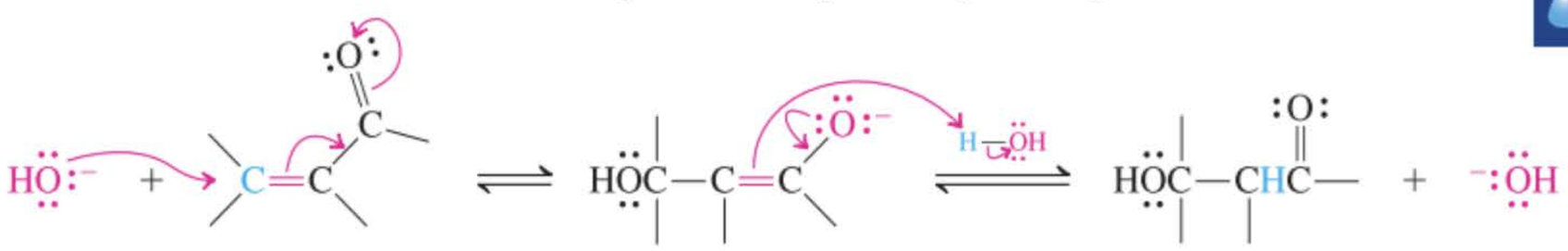


4-Méthylpent-3-én-2-one — 4-Méthyl-4-(méthylamino)pentan-2-one

Qu'est-ce qui détermine si on aura affaire à une addition-1,2 ou -1,4 ? Dans le cas des nucléophiles présentés, les deux processus sont réversibles. D'habitude, on assiste à la formation de produits-1,4 parce que ce sont des composés carbonylés et qu'ils sont plus stables que les espèces résultant d'additions-1,2 (hydrates, hémiacétals et hémiaminals, paragraphes 17.6, 17.7 et 17.9). Parmi les exceptions, on citera des dérivés des amines tels que l'hydroxylamine, la semicarbazide ou les hydrazines pour lesquels l'addition-1,2 aboutit en définitive à un produit de type imine dont la précipitation, c'est-à-dire son écartement de la solution, déplace l'équilibre.

Le mécanisme de l'addition – par catalyse basique – aux aldéhydes et cétones conjugués implique une attaque nucléophile directe sur le carbone β, ce qui aboutit à l'ion énolate qui est ensuite protonné.

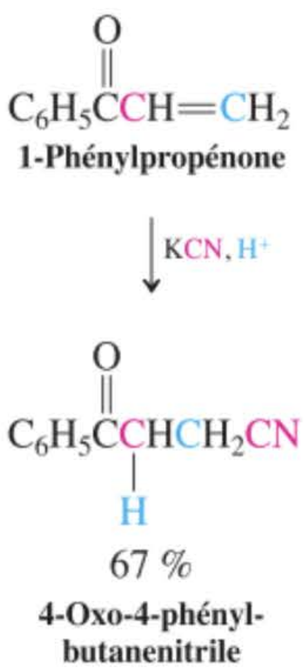
Mécanisme de l'hydratation des aldéhydes et cétones α,β-insaturés par catalyse basique



Exercice 18-24

Lorsqu'on traite la 3-chlorocyclohex-2-énone par du méthoxyde de sodium dans le méthanol, on obtient la 3-méthoxycyclohex-2-énone. Écrire le mécanisme de cette réation. (**Indication :** commencer par une addition conjuguée.)

Du fait que des nucléophiles soient capables de former de nouvelles liaisons au niveau de leur carbone en β, les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés sont fort utiles en synthèse. Cette possibilité s'étend aux nucléophiles carbonés, ce qui permet d'élaborer de nouvelles liaisons carbone-carbone. Dans la suite de ce chapitre, nous allons passer en revue divers exemples de telles réactions.



Le cyanure d'hydrogène donne également lieu à une addition conjuguée

Lorsqu'on traite un aldéhyde ou une cétone conjugué(e) par du cyanure en présence d'un acide, il peut en résulter une attaque dudit cyanure au niveau du carbone β, ce qui contraste avec la formation d'une cyanhydrine dont il a été question au paragraphe 17.11. Cette réaction se déroule selon une voie mécanistique répondant à une addition-1,4. Elle implique la protonation de l'oxygène suivie d'une attaque nucléophile en β puis, finalement, d'une tautomérie énol-céto.

Exercice 18-25

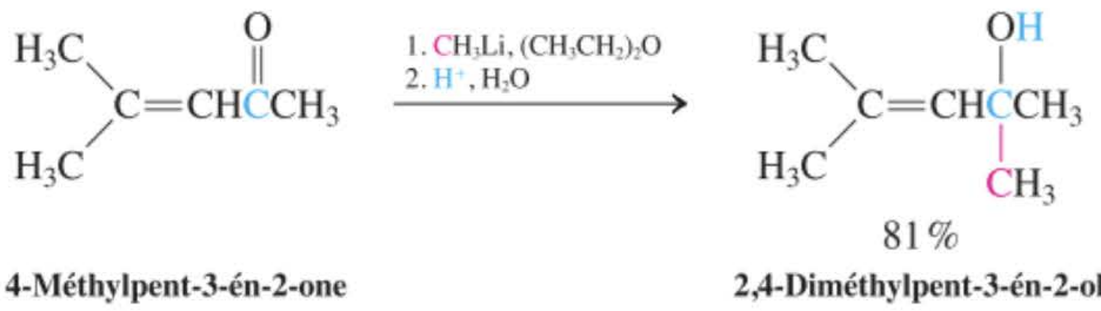
Formuler le mécanisme de l'addition-1,4 de cyanure – par catalyse acide – à la 1-phénylpropénone (voir dans la marge)

En résumé, les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés constituent des éléments de construction utiles en synthèse organique en raison de leur aptitude à subir des additions-1,4. L'addition de cyanure d'hydrogène aboutit à des composés β-cyanocarbonylés. Quant aux nucléophiles oxygénés et azotés, ils peuvent également s'additionner au carbone β.

18-10 Additions-1,2 et -1,4 des réactifs organométalliques

Les réactifs organométalliques peuvent s'additionner à la fonction carbonyle α,β-insaturée selon la modalité 1,2 ou 1,4. Les organolithiens, par exemple, réagissent préférentiellement par attaque nucléophile directe sur le carbone carbonylique.

Addition-1,2 exclusive d'un organolithien



4-Méthylpent-3-én-2-one — **2,4-Diméthylpent-3-én-2-ol**

L'ajout de réactifs de Grignard à des aldéhydes ou des cétones α,β-insaturés n'est généralement pas très utile, parce que ces organomagnésiens peuvent s'additionner selon la modalité 1,2, 1,4 ou selon les deux, d'après les structures des espèces engagées et en fonction des conditions opératoires. Heureusement, il existe un autre type de réactif organométallique, en l'occurrence les organocuprates, qui est très efficace pour ne fournir que des produits résultant d'une addition conjuguée. Les **organocuprates**, dont la formule empirique est R_2CuLi, s'obtiennent en ajoutant deux équivalents d'un réactif organolithien à un équivalent d'iodure de cuivre(I), CuI.

Exemple de préparation d'un organocuprate

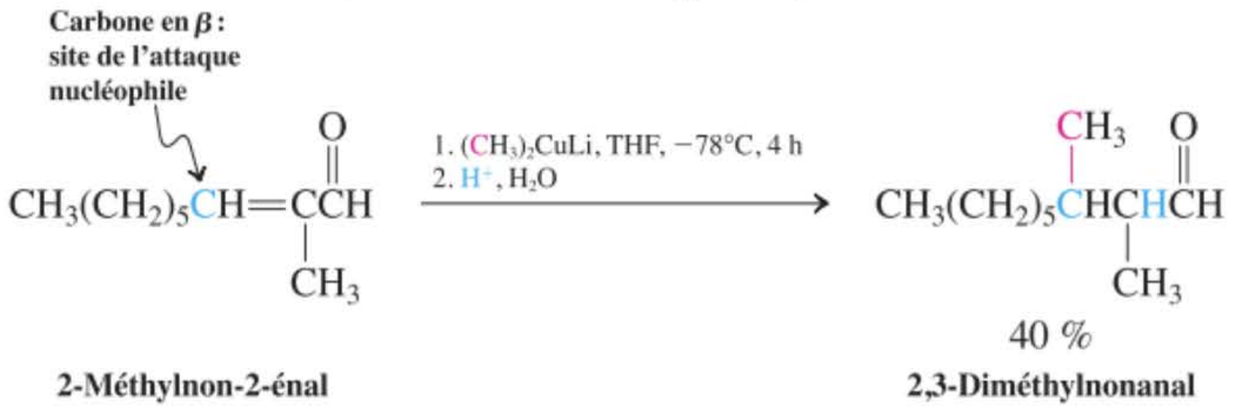
$$2\ CH_3Li + CuI \rightarrow (CH_3)_2CuLi + LiI$$

Diméthylcuprate de lithium

(Un organocuprate)

Les organocuprates donnent lieu à des réactions d'addition-1,4 hautement sélectives :

Addition-1,4 exclusive d'un organocuprate de lithium

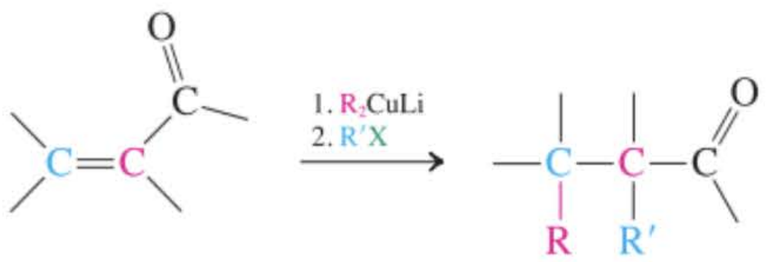


2-Méthylnon-2-énal — **2,3-Diméthylnonanal**

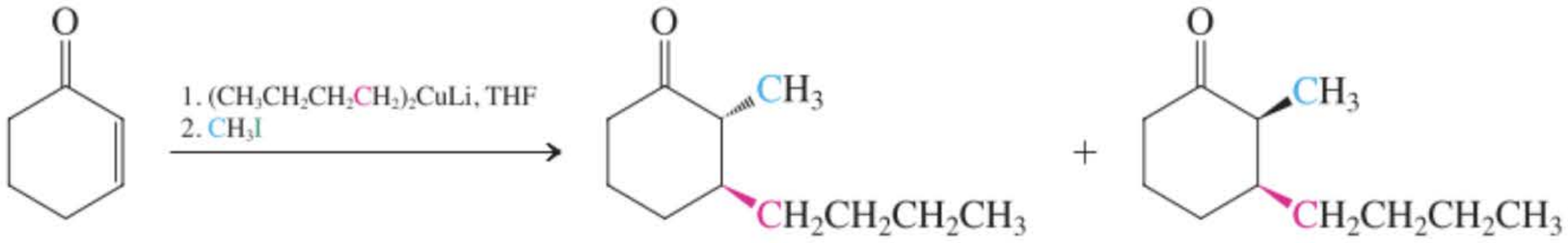
On pense que les réactions d'addition-1,4 où intervient le cuivre se déroulent selon des mécanismes complexes de transferts d'électrons. Le premier intermédiaire que l'on puisse isoler est un ion énolate, qui peut être piégé par des espèces alkylantes comme on l'a montré dans le paragraphe 18.4.

L'addition conjuguée suivie d'alkylation constitue une séquence commode pour réaliser la dialkylation-α,β des aldéhydes et cétones insaturés.

Schéma général de la dialkylation-α,β des composés carbonylés insaturés



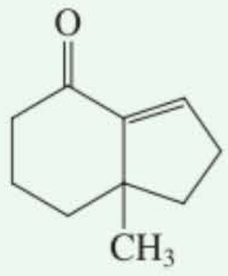
L'exemple suivant illustre cette réaction.



***trans*- et *cis*-3-Butyl-2-méthylcyclohexanone**

Exercice 18-26

Mise en pratique des concepts : l'addition conjuguée en synthèse

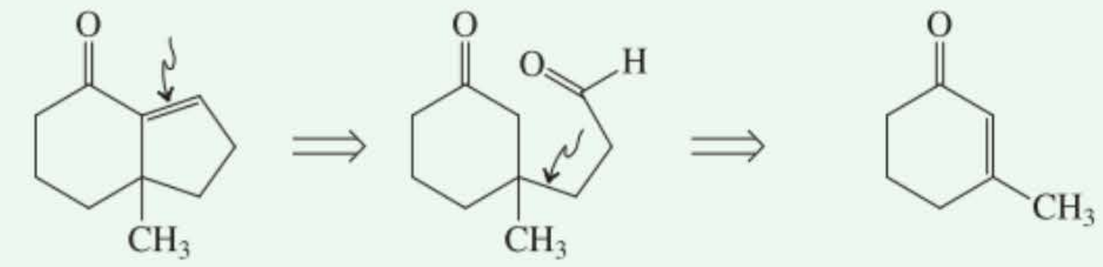
Montrer comment il serait possible de synthétiser  à partir de 3-méthylcyclohex-2-énone.

Stratégie

Le fait que votre substrat de départ soit une cétone α,β-insaturée et que votre produit présente une liaison additionnelle au niveau du carbone en β plaide en faveur d'une addition conjuguée d'entrée de jeu. Par ailleurs, pour ce problème-ci, l'analyse rétrosynthétique (raisonnement à rebours) s'avère particulièrement utile. La présence d'un cycle supplémentaire suggère une condensation aldolique intramoléculaire comme possibilité de synthèse. Commencer par analyser ce problème d'un point de vue rétrosynthétique, puis envisager la synthèse dans le sens direct.

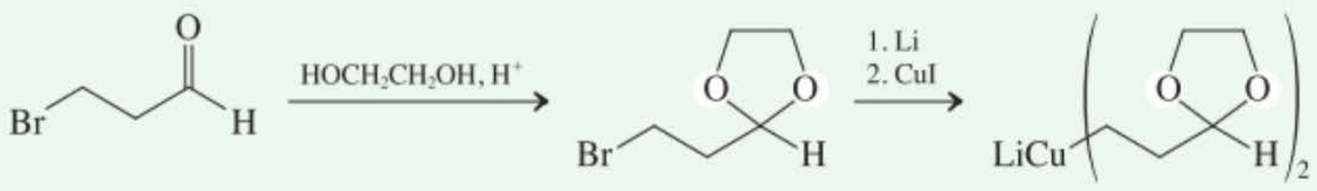
Solution

• Dans la molécule voulue (voir ci-dessous à gauche), la double liaison C=C de la cétone α,β-insaturée (flèche) doit être considérée comme étant le résultat d'une condensation aldolique intramoléculaire entre le carbone en α d'une cyclohexanone et une fonction aldéhyde présente sur une chaîne latérale (voir au centre). Dans ce cétoaldéhyde, on peut imaginer que la liaison qui connecte la chaîne latérale au carbone en β de la cyclohexanone (flèche) provient d'une addition conjuguée à la 3-méthylcyclohex-2-énone, laquelle molécule est le substrat de départ proposé :

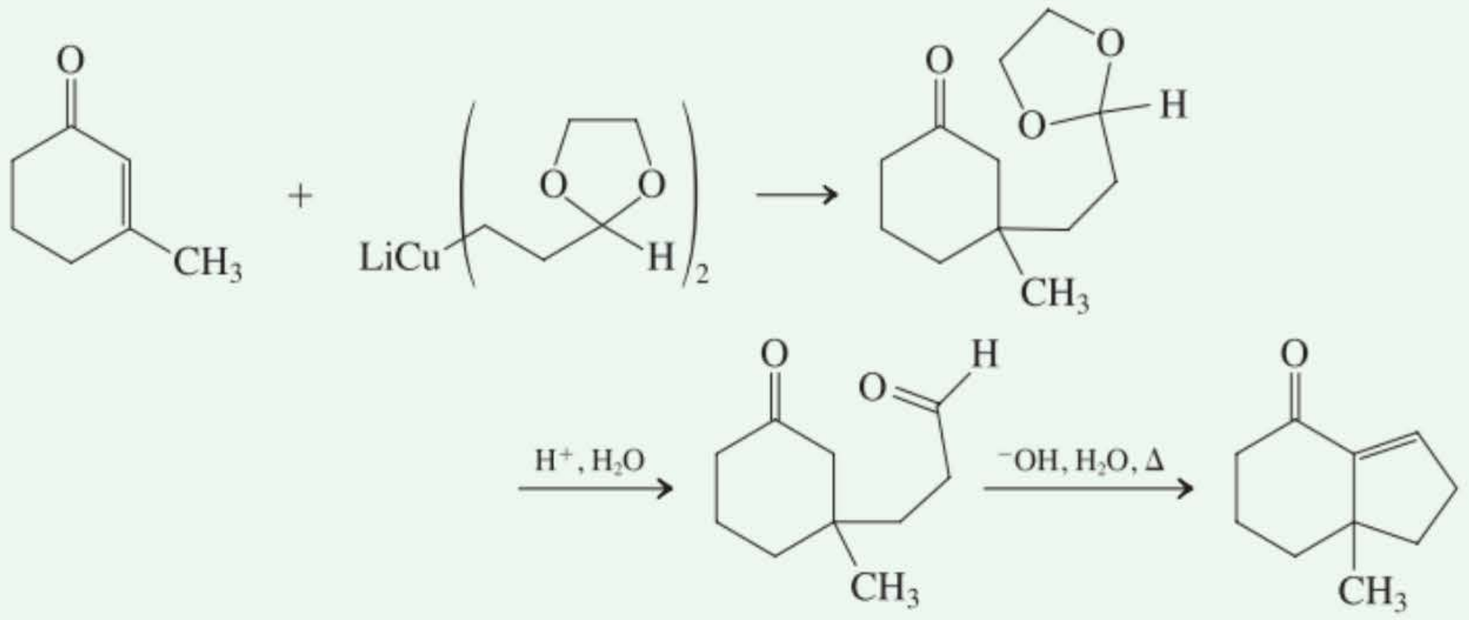


Molécule à obtenir **Cétoaldéhyde** **3-Méthylcyclohex-2-énone**

• Avant de convertir cette analyse rétrosynthétique en procédé de synthèse dans le sens voulu, il est opportun de faire remarquer que la chaîne latérale, qui servira de nucléophile lors de l'addition-1,4, devra être introduite sous forme d'organocuprate, lequel devra à son tour provenir d'un halogénure via une espèce organolithienne. Mais comme cette chaîne contient aussi une fonction aldéhyde, il faudra la protéger afin de pouvoir synthétiser correctement le réactif organolithien ad hoc (voir paragraphe 17.8) :

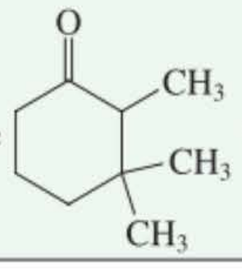


• La synthèse se poursuit en ajoutant le cuprate à la cyclohexénone, puis par l'hydrolyse de l'acétal – ce qui démasque la fonction aldéhyde – et enfin par la condensation aldolique intramoléculaire :



Exercice 18-27

Essayez par vous-même

Concevoir une synthèse de  à partir de 3-méthylcyclohex-2-énone.

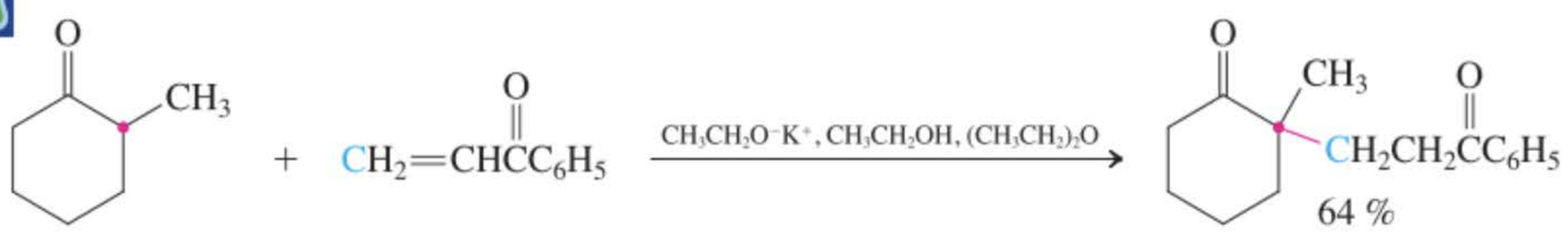
En résumé, les organolithiens réalisent des additions-1,2 avec les systèmes carbonylés α,β-insaturés, tandis que les organocuprates donnent lieu à des additions-1,4. Ce dernier processus fournit initialement un énolate β-substitué, lequel, lorsqu'il est mis en présence d'halogénoalcanes, aboutit à des aldéhydes et à des cétones α,β-dialkylés.

18-11 Additions conjuguées d'ions énolate : l'addition de Michael et l'annellation de Robinson

Tout comme les autres nucléophiles, les ions énolate réalisent des additions conjuguées aux aldéhydes et cétones α,β-insaturés, lors d'une réaction connue sous le nom d'**addition de Michael*.**

RÉACTION

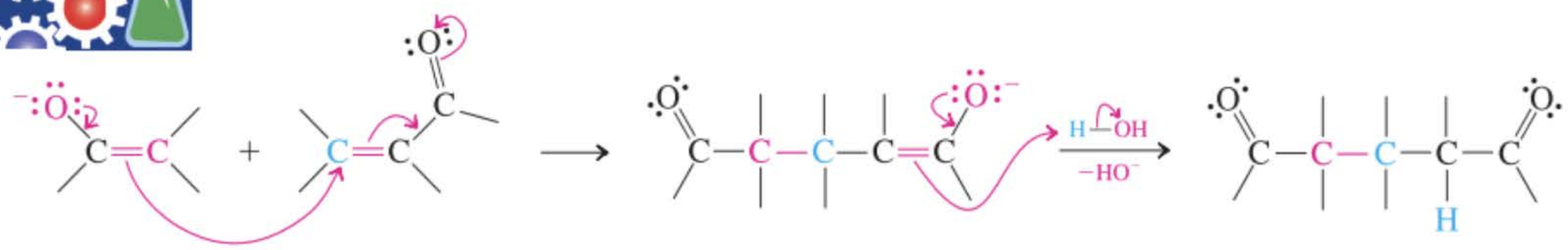
Addition de Michael



Le mécanisme de l'addition de Michael comprend l'attaque nucléophile de l'ion énolate sur le carbone β du composé carbonylé insaturé (l'« accepteur » de Michael), suivie de la protonation de l'énolate qui en résulte.

MÉCANISME

Mécanisme de l'addition de Michael : l'addition-1,4 d'un énolate



* Professeur Arthur Michael, 1853–1942, Université Harvard, Cambridge, MA, États-Unis.

ENCADRÉ 18-4

Alexandre Borodine : compositeur, chimiste et professeur pionnier

Alexandre Borodine (1833-1887) fut l'un des compositeurs russes les plus célèbres du XIXe siècle. Il est surtout connu pour ses diverses compositions orchestrales ainsi que pour son opéra, *Prince Igor*, à partir duquel un certain nombre d'extraits restèrent tout à fait populaires, dont les *danses polovetsiennes* ainsi que la musique qui intervint dans la pièce musicale *Kismet* à Broadway dans les années 1950 (en 1954, il fut récompensé à titre posthume pour sa musique dans ce show). Quoi qu'il en soit, Borodine faisait des expériences de chimie bien avant qu'il ne compose de la musique, ce qui créait des odeurs infâmes dans l'appartement familial alors qu'il n'avait qu'une dizaine d'années. Il fit ses études à Saint-Pétersbourg et fut diplômé en médecine en 1856. Sa carrière en chimie débuta alors qu'il avait obtenu un poste de postdoctorat à Heidelberg, en Allemagne, dans le laboratoire du professeur Emil Erlenmeyer – un nom qui vous dit probablement quelque chose en rapport avec la fiole qui a reçu son nom.

Durant les années suivantes, Borodine fit quelques synthèses importantes en chimie organique. Il réalisa la première synthèse d'un composé organofluoré, contribua au développement de la chimie des acides carboxyliques et inventa une méthode analytique pour mesurer la concentration en azote qui permit de déterminer la quantité d'urée qui était excrétée dans l'urine. Il est peut-être plus connu grâce à ses travaux sur les aldéhydes : les documents historiques sont un peu embrouillés, mais il *se peut* que Borodine ait découvert la réaction aldolique. L'Allemand August Kekulé (connu par son benzène) et le Français Adolphe Wurtz travaillaient également à la même époque sur des réactions d'aldéhydes en milieu basique, mais Borodine avait certainement pris de l'avance et avait mené ses investigations bien plus loin. Dans les années 1860, il décrivit des réactions et des condensations aldoliques à partir d'aldéhydes à chaîne droite ; son principal défaut était sans doute une certaine paresse à écrire en bonne et due forme ses résultats afin qu'ils soient publiés, ce qui alimente les éternels débats quant à la priorité des découvertes.

L'héritage scientifique de Borodine prit une autre tournure dans les années 1870, lorsqu'il se consacra davantage à l'enseignement. Il introduisit les premiers cours avancés en sciences médicales pour les femmes et défendit la cause de celles-ci dans le contexte de la poursuite d'études scientifiques et médicales. Il mit également à profit sa réputation de musicien pour organiser des concerts de charité en vue de récolter des fonds pour aider les étudiants pauvres. Bien que ses œuvres musicales n'atteignent pas le standing de celles de ses contemporains Tchaïkovski et Rimsky-Korsakov, Borodine était et continue d'être un homme fort estimé pour sa brillante carrière tant artistique que scientifique.

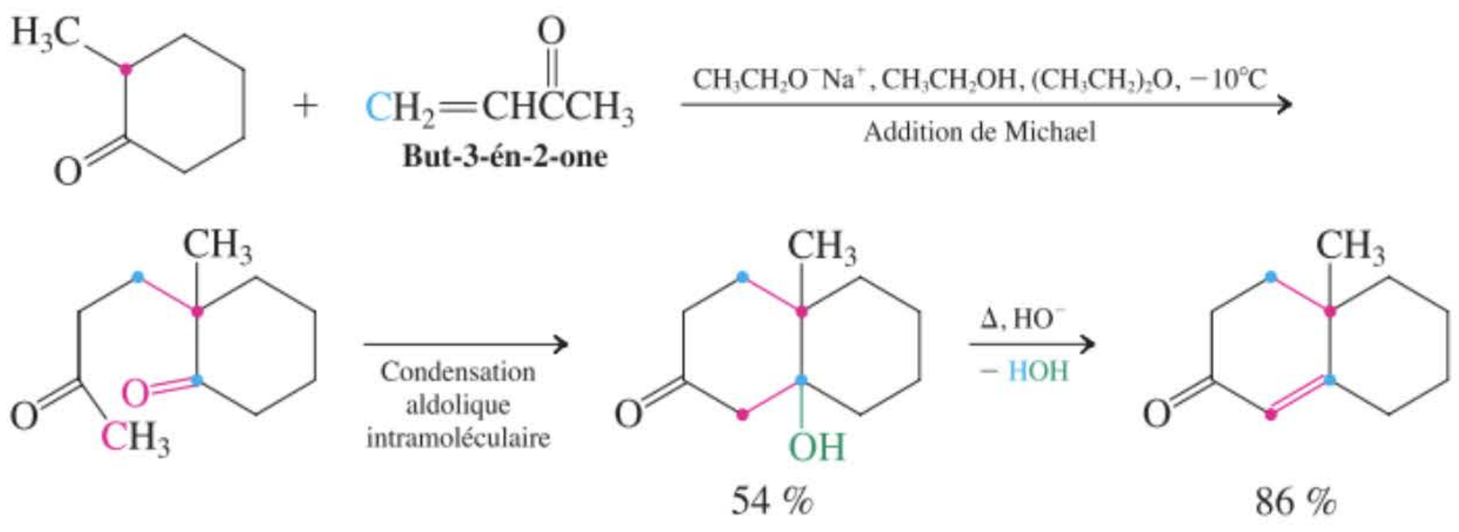


Tombe du compositeur et chimiste Alexandre Borodine à Saint-Petersbourg, en Russie.

Comme le mécanisme l'indique, cette réaction fonctionne à cause du pouvoir nucléophile du carbone α de l'énolate et de la réactivité électrophile du carbone β du composé carbonylé α,β-insaturé.

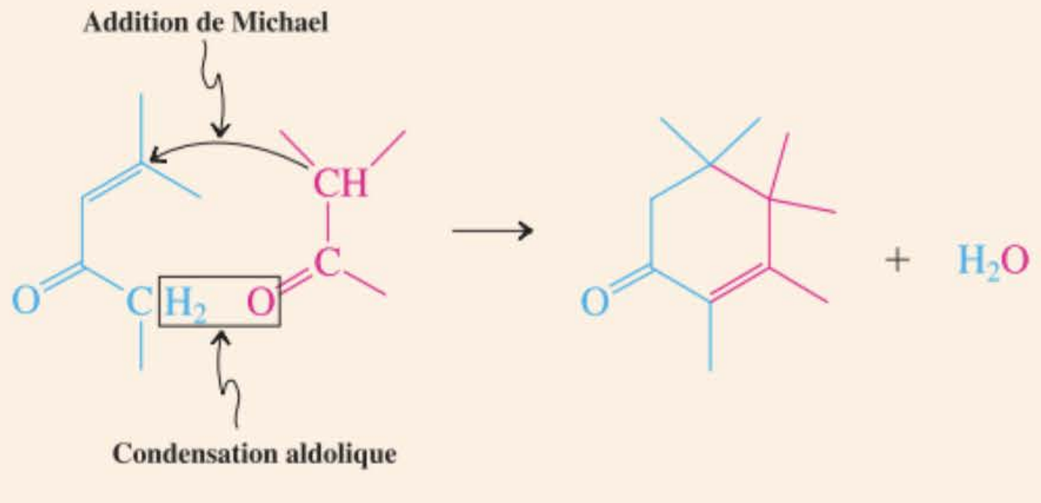
Avec certains accepteurs de Michael, tels que la but-3-én-2-one, les produits résultant de l'addition initiale peuvent ensuite réaliser une condensation aldolique intramoléculaire, ce qui aboutit à la formation d'un nouveau cycle.

Addition de Michael suivie de condensation aldolique intramoléculaire



Lorsque, en synthèse organique, on fait suivre une addition de Michael par une condensation aldolique intramoléculaire, on appelle le tout une **annellation de Robinson*.**

Schéma général de l'annellation de Robinson



L'annellation de Robinson a trouvé des applications considérables dans la synthèse des systèmes polycycliques, y compris les stéroïdes et autres produits naturels contenant des cycles à six pièces.

Exercice 18-28

Mise en pratique des concepts : l'emploi des réactions de Michael et de Robinson en synthèse

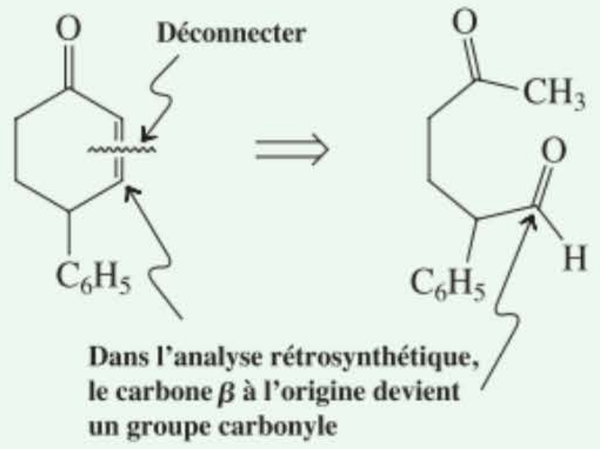
Proposer une synthèse de  en faisant intervenir des réactions de Michael et de Robinson.

Stratégie

Faire appel à l'analyse rétrosyntéthique pour identifier des substrats de départ plausibles. (**Indication** : *toujours* réaliser la première déconnexion au niveau de la double liaison C=C de la cétone α,β-insaturée. Puis poursuivre dans le sens direct, en suivant les étapes présentées dans ce paragraphe.)

Solution

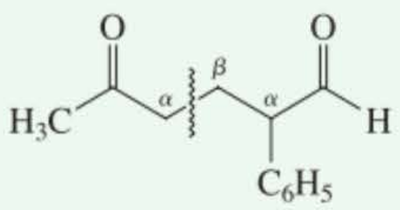
• La double liaison C=C dans une cétone α,β-insaturée peut être formée grâce à une condensation aldolique. Dès lors, on commence par sa déconnexion afin d'identifier un composé qui pourrait être transformé en le produit final desiré. Casser cette liaison et placer un groupe carbonyle (« =O ») au niveau de ce qui était le carbone β. Pourquoi ? Dans le sens *direct*, la condensation aldolique convertit le groupe carbonyle du composé de départ en carbone β dans le produit. Le résultat de cette déconnexion est le cétoaldéhyde ci-dessous :



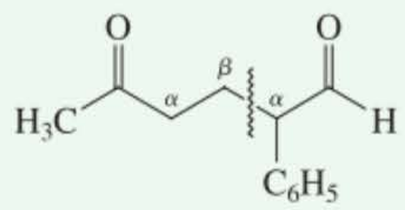
• Ce composé est un exemple de composé « 1,5-dicarbonylé ». Si vous commencez à compter au niveau de l'un ou de l'autre de ces carbones carbonyliques, l'autre est alors au rang du cinquième. Une telle structure peut être préparée par addition de Michael d'un énolate sur un composé α,β-insaturé. On identifie par voie rétrosynthétique les substrats de départ possibles et ce, en déconnectant une liaison α-β, quelle qu'elle soit, entre les carbones carbonyliques. Deux déconnexions sont possibles :

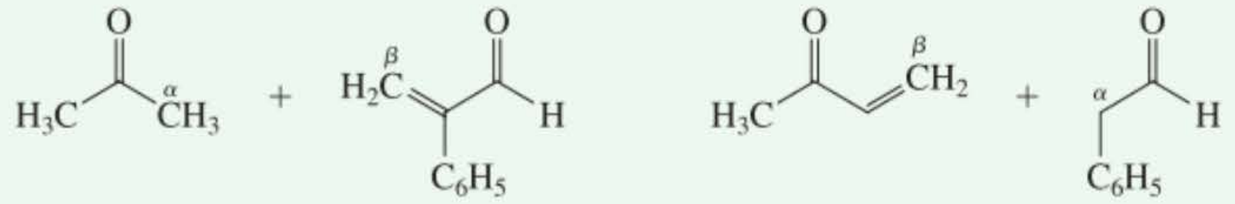
* Sir Robert Robinson, 1886–1975, Université d'Oxford, Angleterre, Prix Nobel de chimie 1947.

Première déconnexion possible

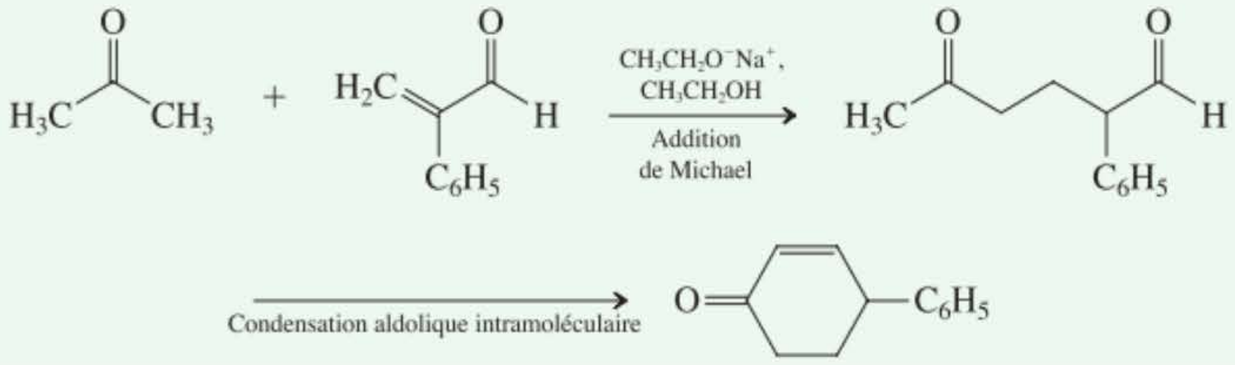


Deuxième déconnexion possible





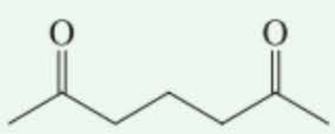
• Deux options se présentent, au choix : l'addition de Michael de l'énolate de l'acétone au 2-phénylpropénal (ci-dessus, à gauche) et une addition de Michael de l'énolate du 2-phénylacétaldéhyde à la but-3-én-2one (ci-dessus, à droite). Quel est le meilleur choix ? Les additions de Michael sont habituellement exécutées dans des conditions basiques et nous savons (paragraphe 18.5) que les aldéhydes subissent des condensations aldoliques en milieu basique beaucoup plus facilement que les cétones ordinaires. Bref, la seconde option ci-dessus risque de souffrir d'une interférence, à savoir une réaction aldolique entre deux molécules de 2-phénylacétaldéhyde. La première option est meilleure parce que l'énolate de l'acétone donnera lieu à une addition de Michael avec l'aldéhyde bien plus aisément qu'une condensation aldolique avec lui-même. Ainsi donc, nous disposons à présent de toutes les pièces nécessaires pour concevoir la synthèse dans le sens direct. Il s'agit en définitive d'une annellation de Robinson :

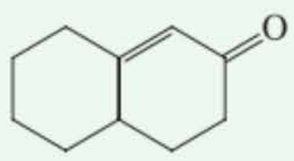


Exercice 18-29

Essayez par vous-même

Proposer des synthèses qui aboutissent aux composés suivants, via des réactions de Michael ou de Robinson.

(a) 

(b) 

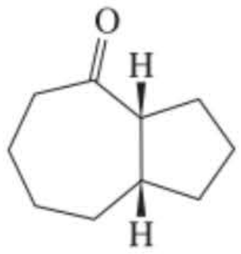
En résumé, l'addition de Michael consiste en l'addition conjuguée d'un ion énolate, ce qui donne naissance à des composés dicarbonylés. La réaction d'annellation de Robinson fait suivre une addition de Michael par une condensation aldolique intramoléculaire, ce qui crée des énones cycliques.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

La condensation aldolique, avec toutes les possibilités de réactions qui s'articulent autour d'elle, nous offre un arsenal méthodologique puissant en vue de synthétiser des molécules organiques complexes. Ces réactions permettent de former des liaisons carbone-carbone à trois endroits : le carbone en α ou en β ainsi que le carbone carbonylique. Grâce à celles-ci, il nous est possible de synthétiser des composés acycliques sophistiqués, mais aussi de créer des structures cycliques. Dans les problèmes qui vont suivre, observez attentivement la remarquable diversité des composés qui peuvent être obtenus en faisant simplement intervenir les propriétés chimiques du groupe carbonyle et de ses atomes voisins.

Nous allons poursuivre notre étude de la chimie de ce groupe carbonyle en passant aux acides carboxyliques. En quoi ces systèmes, dans lesquels le carbone présente un étage d'oxydation supérieur,

sont-ils comparables ? Le principe de l'acidité exaltée des hydrogènes liés à des atomes *adjacents* à un carbone carbonylique est illustré par l'acidité de l'hydrogène de la portion O–H de ces composés. En outre, l'entité OH de la fonction acide carboxylique constitue un groupe sortant potentiel. Le chapitre suivant présentera une nouvelle méthode grâce à laquelle des réactions de substitution peuvent se produire, réactions qui s'avèreront fondamentales pour tous les composés de la famille des acides carboxyliques. Il s'agira en l'occurrence de réactions chimiques impliquant un processus d'addition suivi d'élimination.



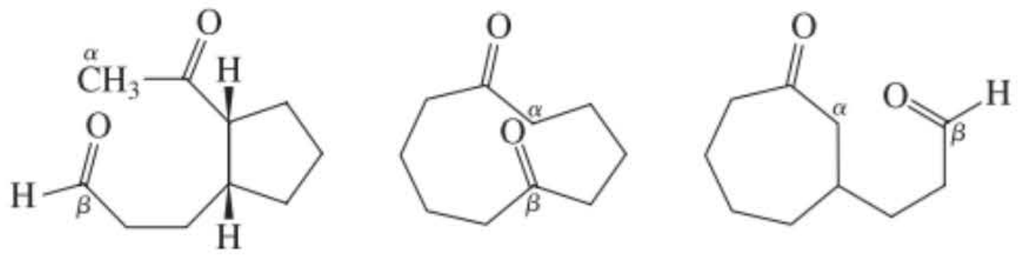
PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

18.30. Proposer le plus grand nombre possible de synthèses de la cétone bicyclique qui apparaît dans la marge, en faisant chaque fois intervenir au moins une condensation aldolique. Vous pouvez partir de n'importe quel substrat.

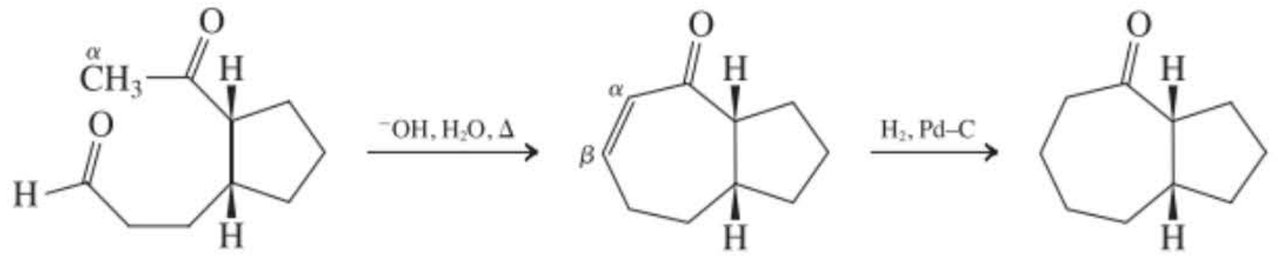
SOLUTION

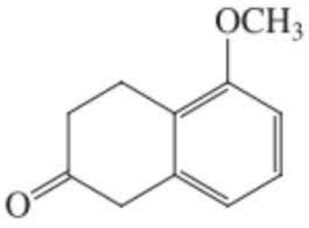
Pour résoudre un tel problème, il est primordial d'analyser l'information dont on dispose. Le composé à obtenir est une cétone saturée, alors que les condensations aldoliques aboutissent à des composés carbonylés α,β-*insaturés*. De ce fait, on peut déduire que chacune des synthèses à envisager devra se terminer par l'hydrogénation d'une double liaison C=C conjuguée avec le groupe carbonyle. Sur base de la structure ciblée, trois cétones α,β-insaturées sont concevables en guise de précurseurs possibles.

Ayant identifié ces trois structures, il reste à imaginer la formule des composés qui, à la suite d'une condensation aldolique intramoléculaire, les génèreront. D'un point de vue rétrosynthétique, il faut déconnecter chaque liaison double C=C. Chaque carbone β déconnecté provient d'un groupe carbonyle. Ceci aboutit aux structures suivantes, présentées dans le même ordre gauche-droite que les énones correspondantes ci-dessus (issues d'une condensation aldolique).

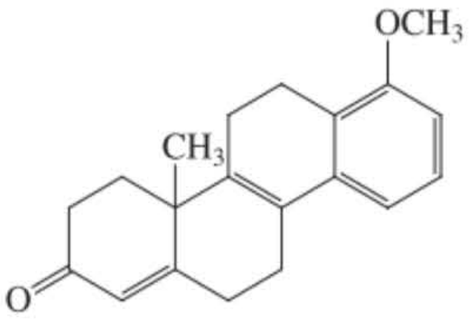


Il reste à présent uniquement à compléter la synthèse dans le sens constructif, en y adjoignant les réactifs voulus. On montre ci-après la démarche à suivre avec le premier de ces trois substrats de départ. En ce qui concerne les deux autres, la procédure à suivre est tout à fait comparable.



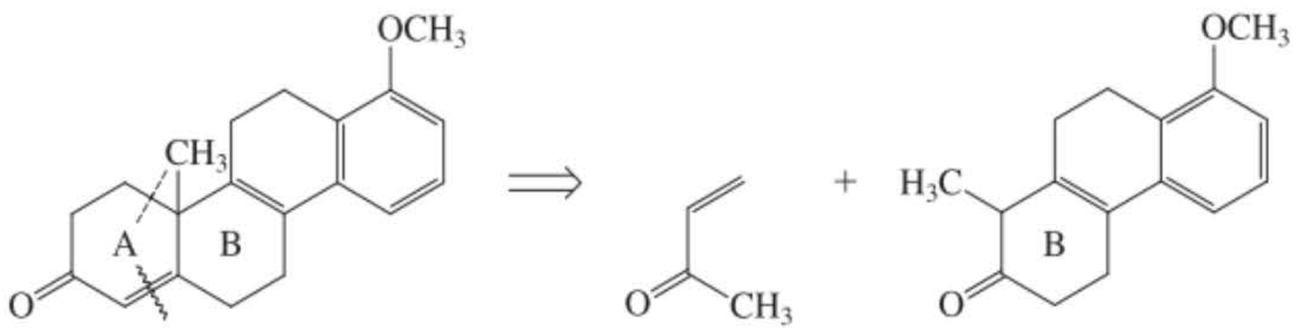


18.31. La séquence d'annellation de Robinson constitue une méthode très efficace de construction de cycles à six pièces. Il n'est dès lors pas surprenant que ce procédé ait été largement employé lors des synthèses de stéroïdes. En partant de la cétone bicyclique présentée dans la marge, proposer une synthèse qui fait intervenir une ou plusieurs annellations de Robinson en vue d'obtenir le stéroïde présenté ci-après.

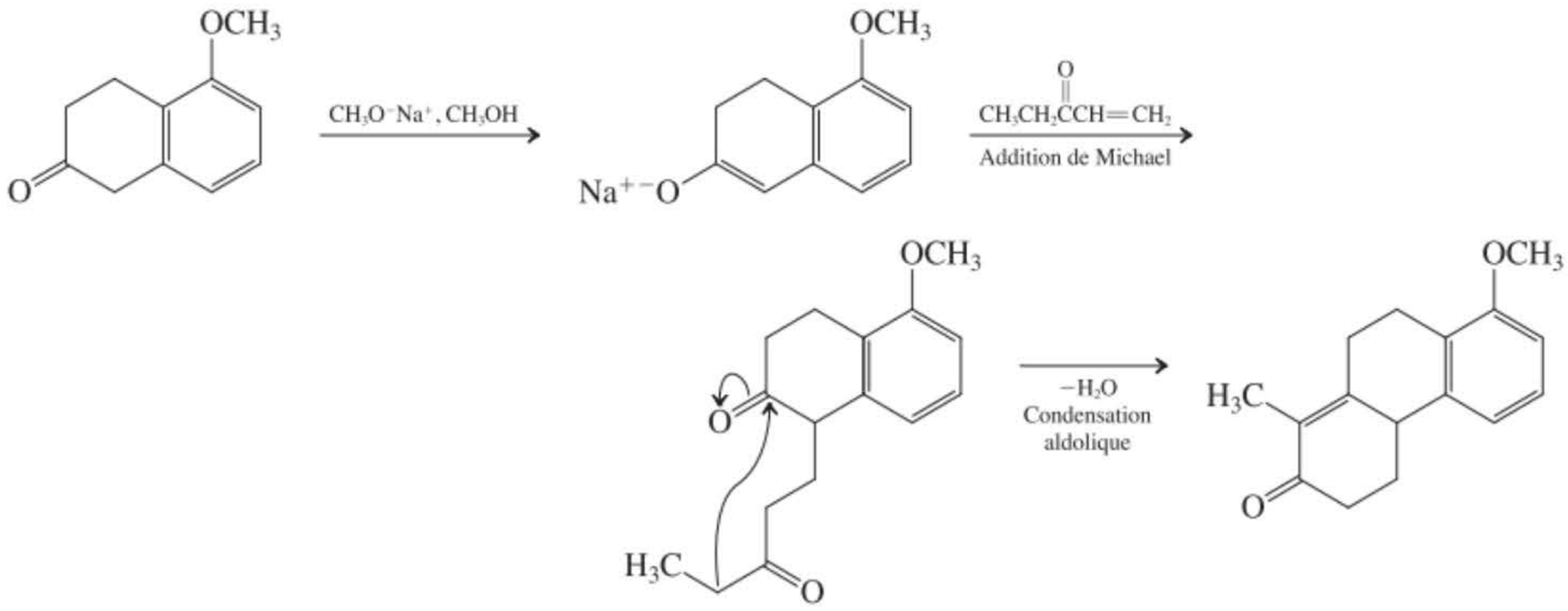


SOLUTION

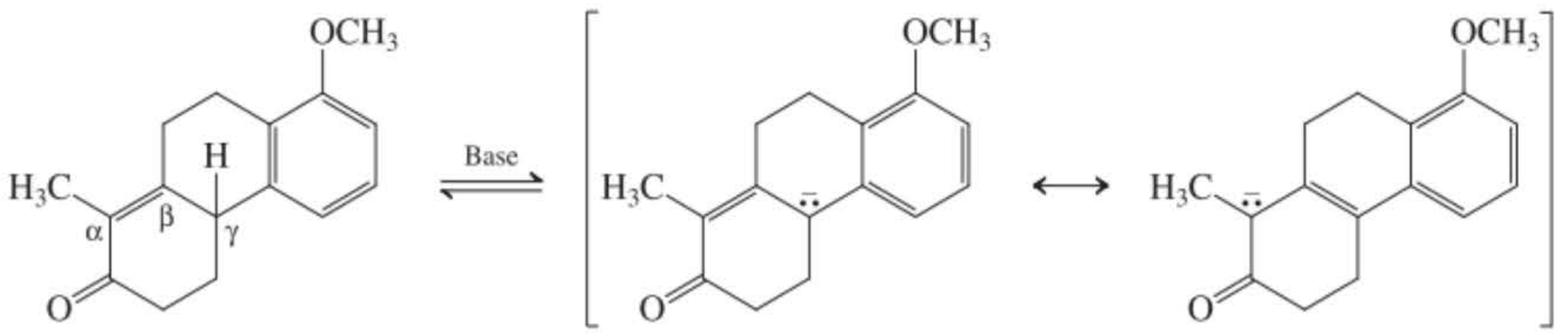
L'annellation de Robinson combine une addition de Michael à une cétone α,β-insaturée avec une condensation aldolique intramoléculaire (paragraphe 18.11), ce qui fournit une cyclohexénone. L'analyse rétrosynthétique (paragraphe 8.9) de la molécule ciblée aboutit à la déconnexion de deux liaisons dans le cycle A : la liaison double carbone–carbone, par condensation rétroaldolique et une liaison simple, par une addition rétro-Michael. L'annellation de Robinson qui correspond à la construction du cycle A est étroitement apparentée à l'exemple du paragraphe 18.11, dans lequel de la 2-méthylcyclohexanone était condensée avec de la but-3-én-2-one.



À ce stade, la tâche menant à la molécule ciblée se retrouve simplifiée : de tétracyclique qu'elle était, la molécule est devenue tricyclique. Cependant, cette dernière est une cétone β,γ-insaturée, *ce qui n'est pas* le produit qui résulte comme tel de l'annellation de Robinson menant à la formation du cycle B. Postposons l'examen de ce problème pour l'instant. Peut-on formuler une annellation de Robinson qui transforme la cétone de départ en un produit tricyclique ayant le *même squelette moléculaire* que celui du produit de la toute dernière réaction envisagée ? Oui, c'est possible. En fait, on peut ainsi construire un isomère au niveau de la position de la double liaison :

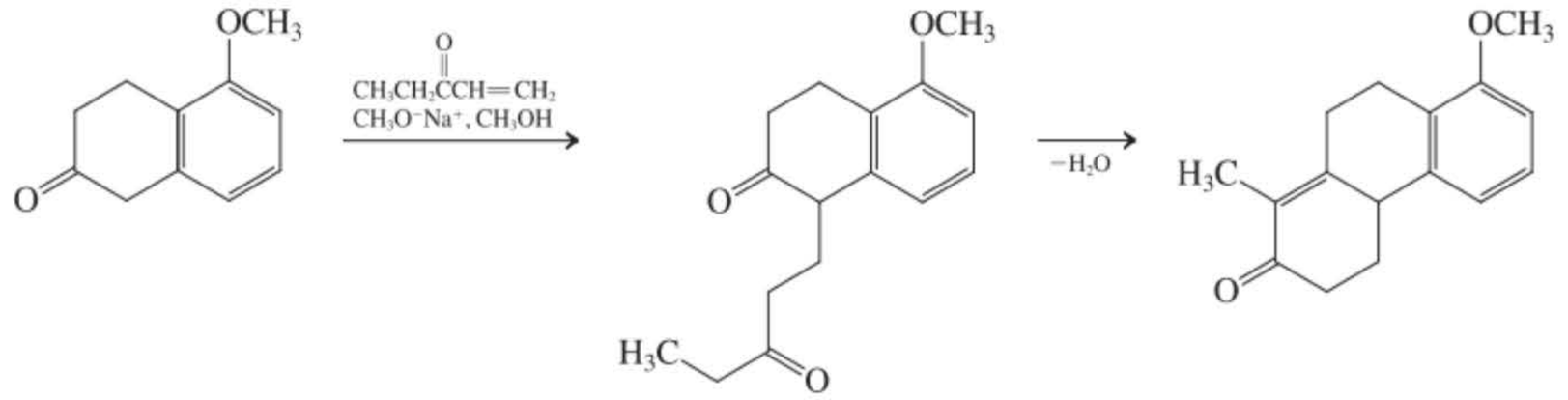


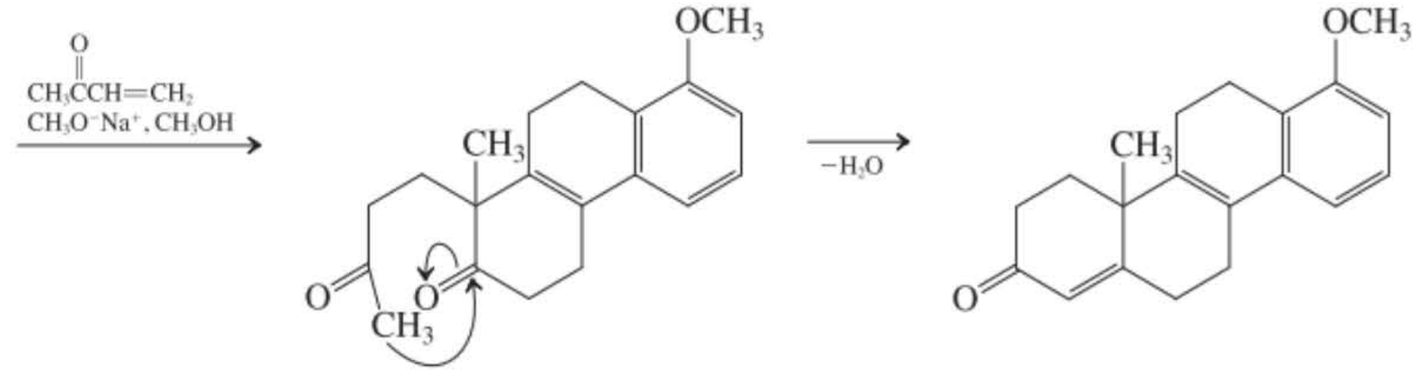
Nous sommes à présent très proches de la solution définitive du problème. Tout ce qu'il reste à faire, c'est de connecter la cétone tricyclique qui vient juste d'être obtenue avec la deuxième séquence de Robinson adéquate. Pour ce faire, nous devons *penser en termes de mécanismes* et nous demander « quelle structure doit nécessairement présenter l'énolate pour amorcer l'annellation ? » Celle-ci est présentée à droite dans la réaction suivante et nous remarquons qu'il s'agit d'un anion énolate de type *allylique* (paragraphe 14.4), pour lequel on peut écrire une deuxième structure de résonance tout aussi contributive. Cette dernière indique qu'elle pourrait provenir de la déprotonation de la cétone tricyclique de la réaction précédente en position allylique (γ).



Anion énolate de type allylique, stabilisé par résonance

Qu'impliquent ces considérations en termes pratiques ? On peut exécuter la deuxième annellation de Robinson voulue en partant directement de la cétone α,β-insaturée précédente ; il n'est pas nécessaire de préparer dans un premier temps la cétone β,γ-insaturée qui émergeait de notre déconnexion rétrosynthétique du départ, étant donné que toutes deux aboutissent au même énolate lors de leur déprotonation. La synthèse complète est présentée à la page suivante.



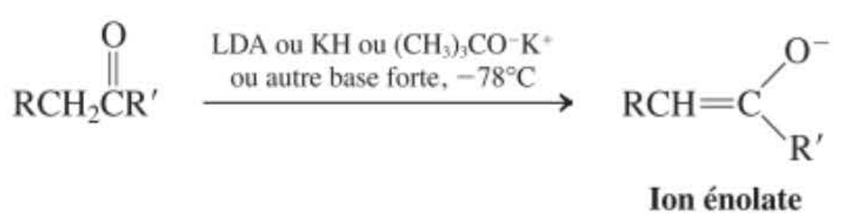


Une remarque finale : vous aurez peut-être remarqué que l'anion allylique dont il vient d'être question est également benzylique, de sorte qu'il profite d'une stabilisation supplémentaire par résonance, grâce à la conjugaison avec le cycle benzénique. La résonance benzylique sera examinée en détail dans le paragraphe 22.1. Pour plus de pratique au sujet des annellations de Robinson, se reporter aux problèmes 59, 63 et 64.

Nouvelles réactions

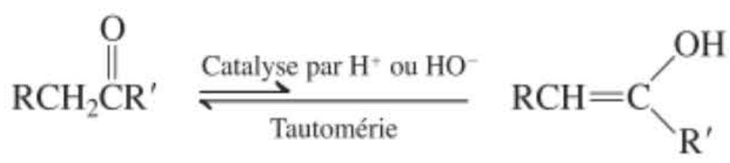
Synthèse et réactions des énolates et des énols

1. Ions énolate (paragraphe 18.1)

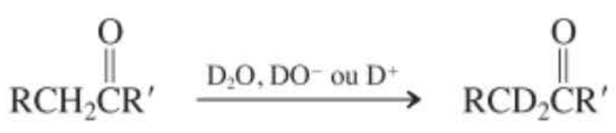


Ion énolate

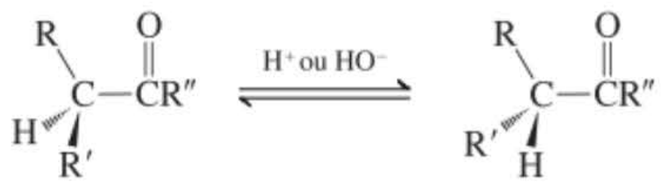
2. Tautomérie céto-énolique (paragraphe 18.2)



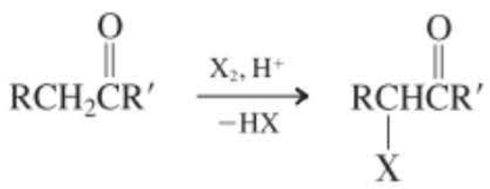
3. Échange hydrogène–deutérium (paragraphe 18.2)



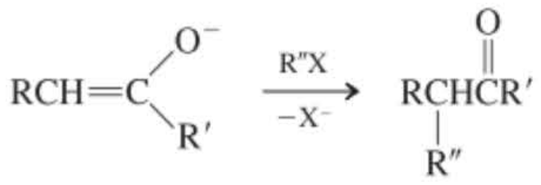
4. Stéréo-isomérisation (paragraphe 18.2)



5. Halogénation (paragraphe 18.3)

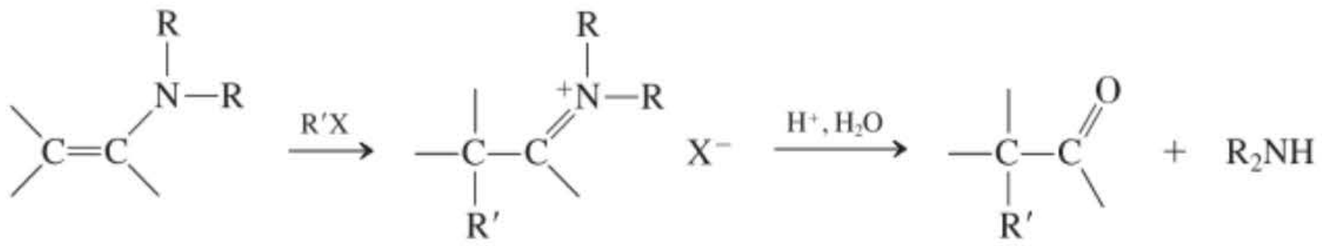


6. Alkylation des énolates (paragraphe 18.4)



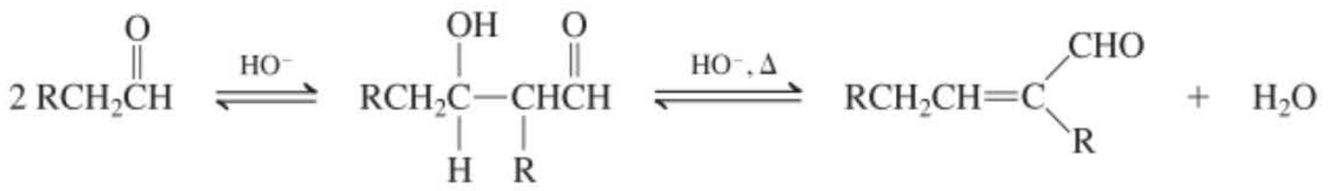
Réaction S_N2 : R″X doit être un halogénure de méthyle ou un halogénure primaire

7. Alkylation des énamines (paragraphe 18.4)



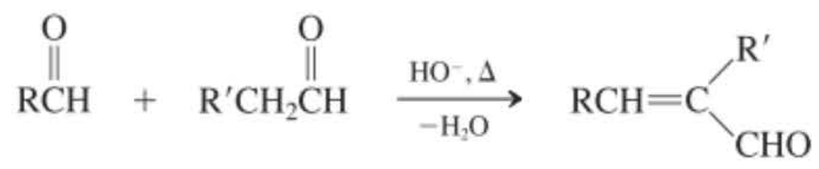
Réaction S_N2 : R′X doit être un halogénure de méthyle ou encore un halogénure primaire ou secondaire

8. Condensations aldoliques (paragraphes 18.5 à 18.7)

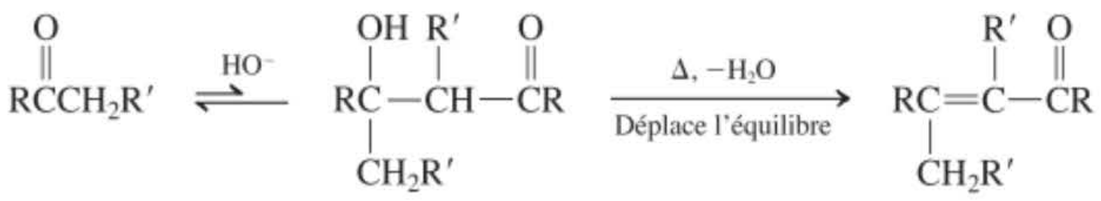


Aldol **Produit de condensation**

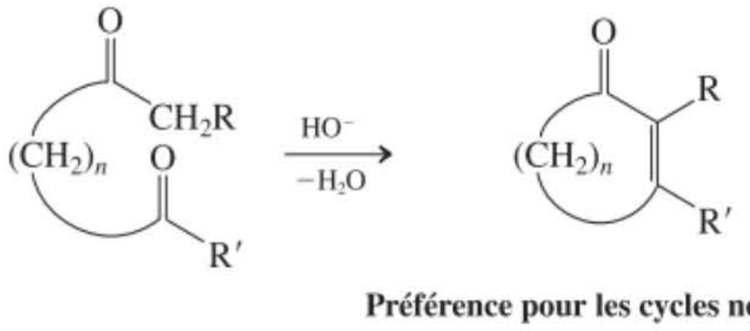
Condensation aldolique croisée (un des aldéhydes n'est pas énolisable)



Cétones



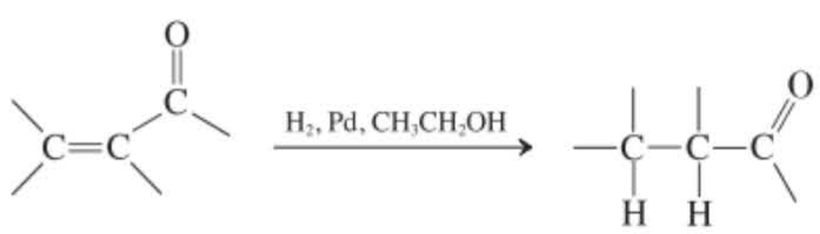
Condensation aldolique intramoléculaire



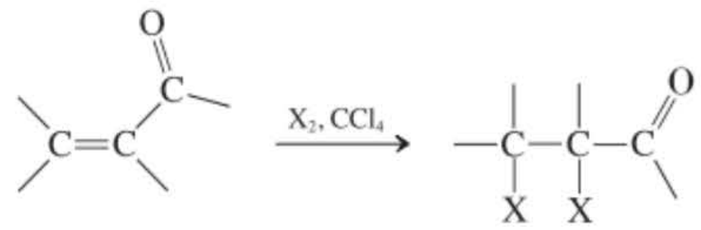
Préférence pour les cycles non tendus

Réactions des aldéhydes et cétones α,β-insaturés

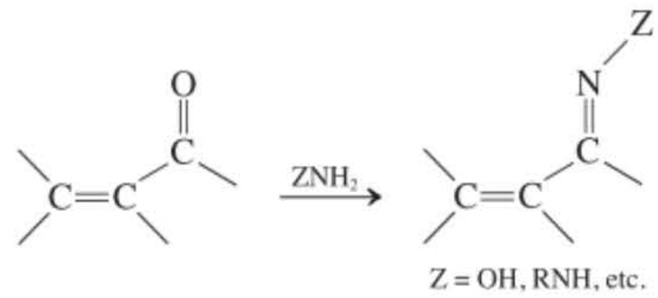
9. Hydrogénation (paragraphe 18.8)



10. Addition d'halogènes (paragraphe 18.8)

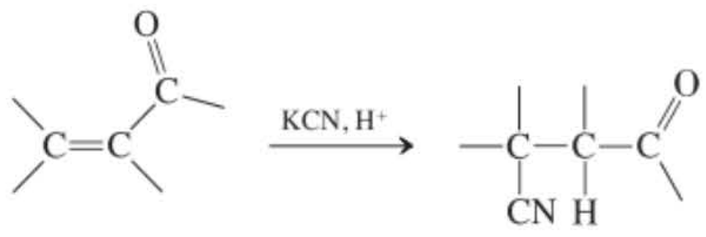


11. Condensations avec des dérivés aminés (paragraphe 18.8)

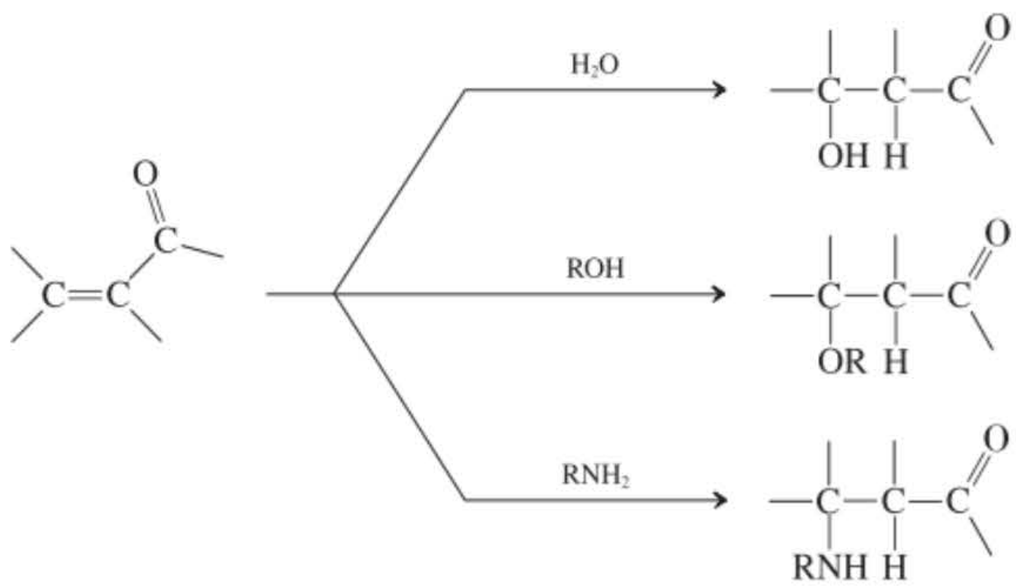


Additions conjuguées aux aldéhydes et cétones α,β-insaturés

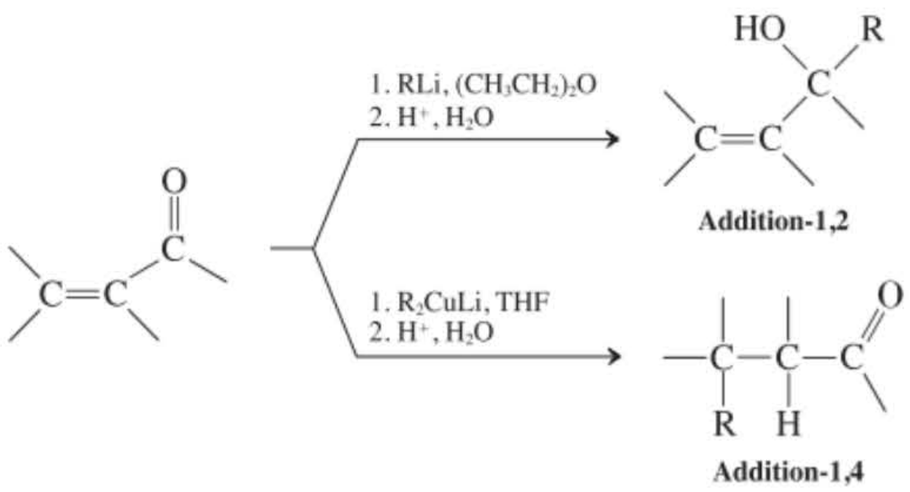
12. Addition de cyanure d'hydrogène (paragraphe 18.9)



13. Eau, alcools, amines (paragraphe 18.9)



14. Réactifs organométalliques (paragraphe 18.10)

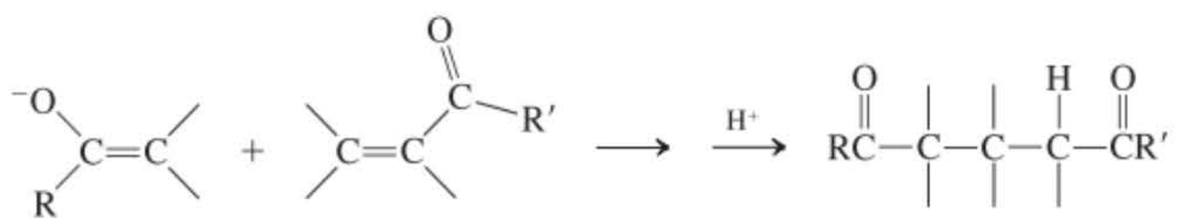


Les additions de RMgX peuvent être de type -1,2 ou -1,4, d'après la nature du réactif et la structure du substrat.

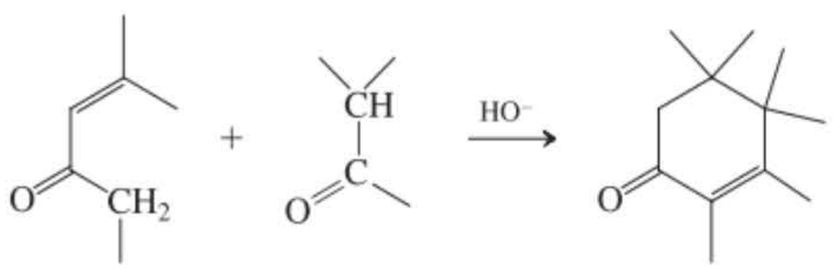
Addition de cuprate suivie de l'alkylation de l'énolate



15. Addition de Michael (paragraphe 18.11)



16. Annellation de Robinson (paragraphe 18.11)



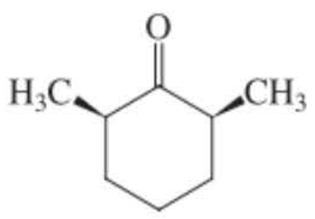
Concepts importants

1. Les hydrogènes adjacents au groupe carbonyle (**hydrogènes en α**) sont acides en raison de la nature électroattractrice du groupe fonctionnel et parce que l'**ion énolate** qui en résulte est stabilisé par résonance.
2. L'attaque électrophile des énolates peut aussi bien viser le carbone α que l'oxygène. Les halogénoalcanes préfèrent généralement attaquer le carbone. La protonation de l'oxygène aboutit à des **énols**.
3. Les **énamines** sont des analogues neutres des énolates. Elles peuvent être alkylées en β, ce qui aboutit à des cations iminium qui s'hydrolysent en aldéhydes et cétones à la suite d'un traitement par de l'eau.
4. Les aldéhydes et les cétones sont en équilibre (tautomérie) avec leurs formes énoliques ; l'**interconversion énol–céto** est catalysée par les acides ou par les bases. Ceci permet de réaliser aisément l'α-deutériation et explique l'isomérisation stéréochimique.
5. L'**halogénation en α** des composés carbonylés est catalysée tant par les acides que par les bases. En milieu acide, l'énol est halogéné via une attaque au niveau de la double liaison ; une nouvelle énolisation subséquente est défavorisée par le substituant halogéné. En milieu basique, l'énolate est attaqué au niveau du carbone et la formation subséquente d'un nouvel énolate est accélérée par les halogènes introduits.
6. Les énolates sont nucléophiles et attaquent de manière réversible le carbone carbonylique des aldéhydes et des cétones (**condensation aldolique**) et le carbone en β des composés carbonylés α,β-insaturés (**addition de Michael**).
7. Les aldéhydes et les cétones α,β-insaturés présentent les propriétés chimiques propres à chacune des deux fonctions considérées individuellement, mais le système conjugué peut aussi réagir comme un tout, comme l'indique l'aptitude à subir des **additions-1,4** par catalyse acide ou basique. Les cuprates réalisent des additions de type 1,4, tandis que les alkyllithiens attaquent normalement la fonction carbonyle.

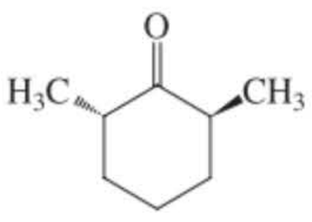
Problèmes

32. Souligner les carbones en α et encercler les hydrogènes en α dans chacune des structures suivantes.

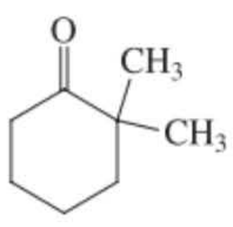
(a) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_3$ **(b)** $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH(CH_3)_2$ **(c)**



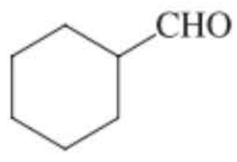
(d)



(e)



(f)



(g) $(CH_3)_3CCH$ (O)

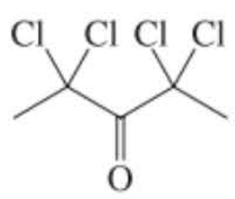
(h) $(CH_3)_3CCH_2CH$ (O)

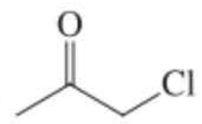
33. Écrire les structures de chaque énol et de chaque ion énolate qui peuvent apparaître dans le cas de chacun des composés carbonylés du problème 32.

34. À quel(s) produit(s) devrait-on s'attendre lors du traitement de chaque composé carbonylé du problème 32 par (a) D_2O en milieu alcalin ; (b) 1 équivalent de Br_2 dans de l'acide acétique et (c) du Cl_2 en excès en solution aqueuse basique ?

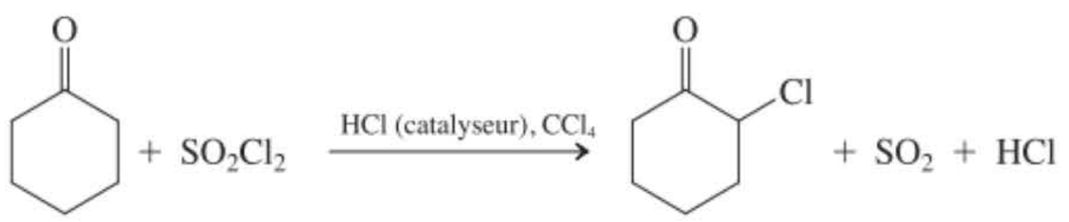
35. Décrire les conditions expérimentales qui seraient les plus appropriées pour synthétiser avec de bons rendements chacun des composés suivants à partir de la cétone non halogénée correspondante.

(a) $C_6H_5CHBrCCH_3$ (O)

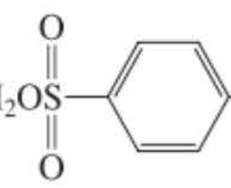
(b) 

(c) 

36. Proposer un mécanisme pour la réaction suivante. (**Indication** : noter tous les produits qui sont susceptibles de se former et baser votre réponse sur le mécanisme de la bromation de la propanone [acétone] sous catalyse acide, comme cela a été présenté dans le paragraphe 18.3.)

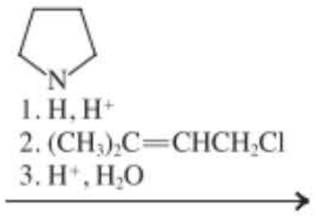


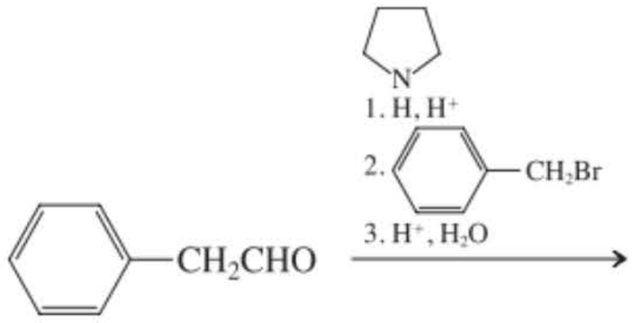
37. Écrire le(s) produit(s) auquel(auxquels) on devrait s'attendre lorsqu'on fait réagir la pentan-3-one avec un équivalent de LDA, suivi de l'ajout d'un équivalent de

(a) CH_3CH_2Br **(b)** $(CH_3)_2CHCl$ **(c)** 

(d) $(CH_3)_3CCl$

38. Écrire le(s) produit(s) des séquences réactionnelles suivantes.

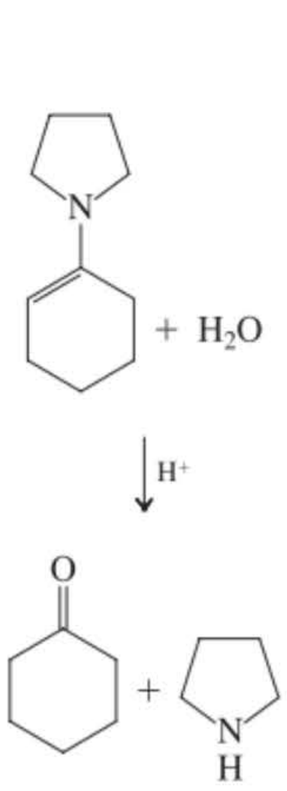
(a) CH_3CHO 

(b) 

39. Il a été question dans le paragraphe 18.4 du problème de l'alkylation double comparée à l'alkylation simple des cétones à l'aide d'iodométhane et d'une base. Écrire un mécanisme détaillé qui montre comment il se produit toujours un peu d'alkylation double même lorsqu'on n'engage qu'un seul équivalent d'iodure et de base. Doit-on s'attendre à ce que le procédé d'alkylation via une énamine résolve ce problème ? Expliquer.

40. L'emploi d'une énamine à la place d'un énolate améliore-t-il les chances d'alkyler avec succès une cétone par un halogénoalcane secondaire ?

41. Formuler un mécanisme pour l'hydrolyse, par catalyse acide, de l'énamine pyrrolidinée de la cyclohexanone présentée dans la marge.



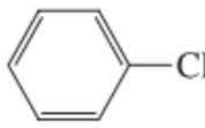
42. Écrire les structures des produits qui résulteront de la condensation aldolique **(a)** du pentanal ; **(b)** du 3-méthylbutanal ; **(c)** de la cyclopentanone.

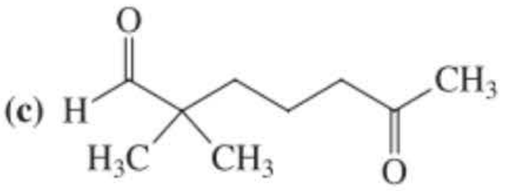
43. Écrire les structures des produits majoritaires attendus à la suite d'une condensation aldolique croisée (à haute température) entre du benzaldéhyde en excès et **(a)** la 1-phényléthanone (acétophénone, cf. paragraphe 17.1 pour la structure) ; **(b)** la propanone (acétone) ; **(c)** la 2,2-diméthylcyclopentanone.

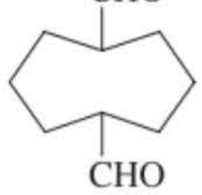
44. Formuler un mécanisme détaillé au sujet de la réaction écrite en (c) du problème 43.

45. Écrire les structures des produits probables qui résulteront de chacune des réactions d'addition aldolique suivantes.

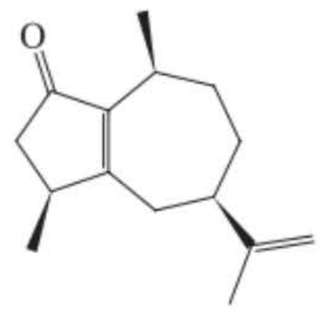
(a) 2  CH_2CHO $\xrightarrow{NaOH,\ H_2O}$

(b)  $CHO + (CH_3)_2CHCHO$ $\xrightarrow{NaOH,\ H_2O}$

(c)  $\xrightarrow{NaOH,\ H_2O}$

(d)  $\xrightarrow{NaOH,\ H_2O}$

46. La rotundone (voir dans la marge) est le produit naturel qui est responsable de l'arôme poivré des poivres divers, de nombreux condiments et même de certains vins rouges (p. 846). Quelle dicétone cyclique pourrait aboutir à la rotundone après avoir subi une condensation aldolique intramoléculaire ?



Rotundone

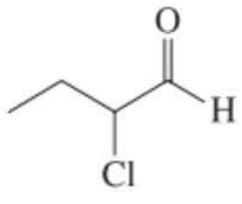
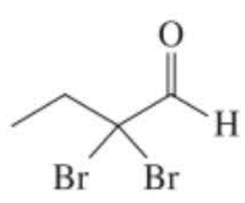
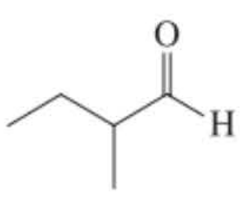
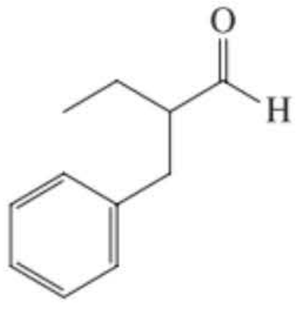
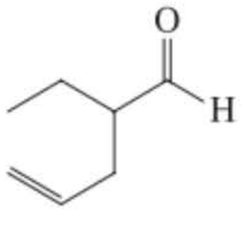
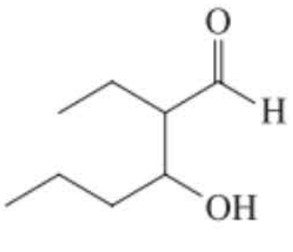
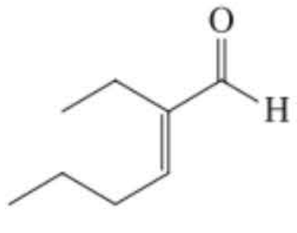
47. Écrire *tous* les produits qui sont susceptibles d'apparaître lors des réactions aldoliques croisées entre chaque paire de partenaires ci-dessous. (**Indication** : divers produits sont possibles dans chacun de ces cas ; soyez sûrs d'inclure les produits tant défavorables que favorables du point de vue thermodynamique.)

(a) Butanal et acétaldéhyde
(b) 2,2-Diméthylpropanal et acétophénone
(c) Benzaldéhyde et butan-2-one

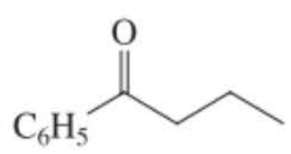
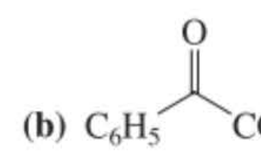
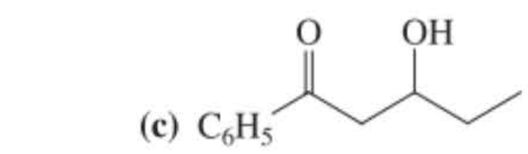
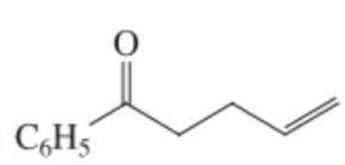
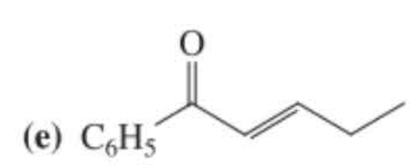
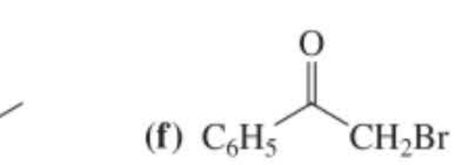
48. Pour chacune des trois réactions aldoliques croisées décrites dans le problème 47, indiquez lequel, si c'est le cas, parmi les divers produits possibles, devrait être majoritaire à l'équilibre et justifiez votre réponse.

49. Les condensations aldoliques peuvent être catalysées par des acides. Proposer un rôle pour H^+ dans la condensation aldolique par catalyse acide. (**Indication :** imaginer le type de nucléophile qui puisse exister en milieu acide, où il est *peu probable* que des ions énolate soient présents.)

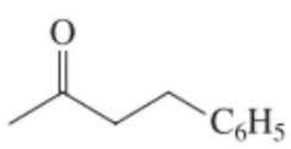
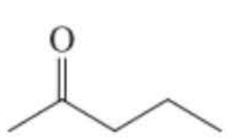
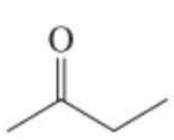
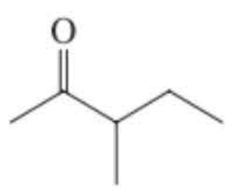
50. Récapitulation des réactions. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles aux pages 818-819, proposer des réactifs pour convertir le butanal en chacun des composés suivants.

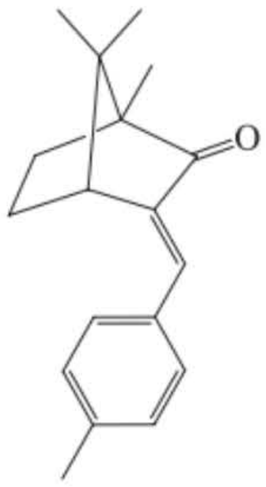
(a) 
(b) 
(c) 
(d) 
(e) 
(f) 
(g) 

51. Récapitulation des réactions II. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles aux pages 818-819, proposer des réactifs pour convertir l'acétophénone en chacun des composés suivants.

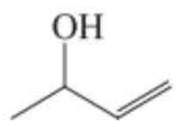
(a) 
(b) 
(c) 
(d) 
(e) 
(f) 

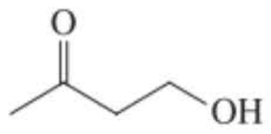
52. Récapitulation des réactions III. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles aux pages 818-819, proposer des réactifs pour convertir la but-3-én-2-one en chacun des composés suivants.

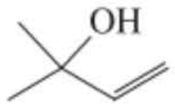
(a) 
(b) 
(c) 
(d) 

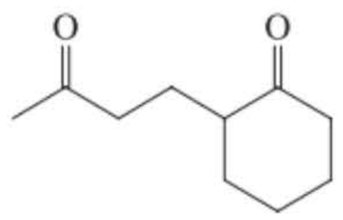


4-MBC

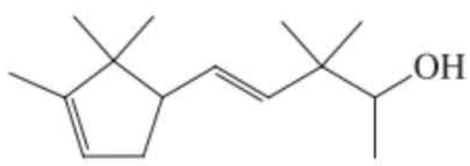
(e) 

(f) 

(g) 

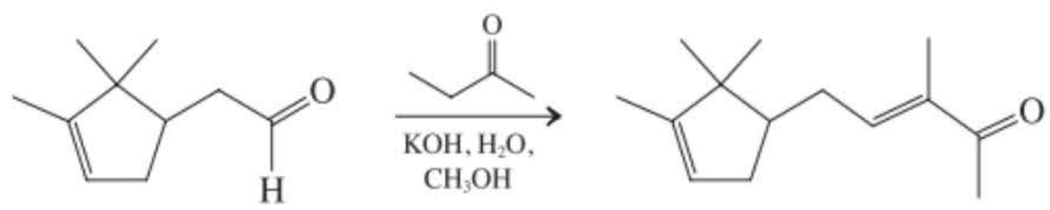
(h) 

53. Un certain nombre de composés organiques fortement conjugués ont été choisis en tant qu'écrans solaires. L'un des plus fréquemment employés est le 4-méthylbenzylidène camphre (4-MBC), dont la structure apparaît dans la marge. Ce composé est efficace parce qu'il absorbe ce que l'on appelle les UV-B (dont la longueur d'onde, se situant entre 280 et 320 nm, est responsable de la plupart des coups de soleil). Proposer une méthode simple permettant de synthétiser ce composé, en faisant intervenir une condensation aldolique croisée.



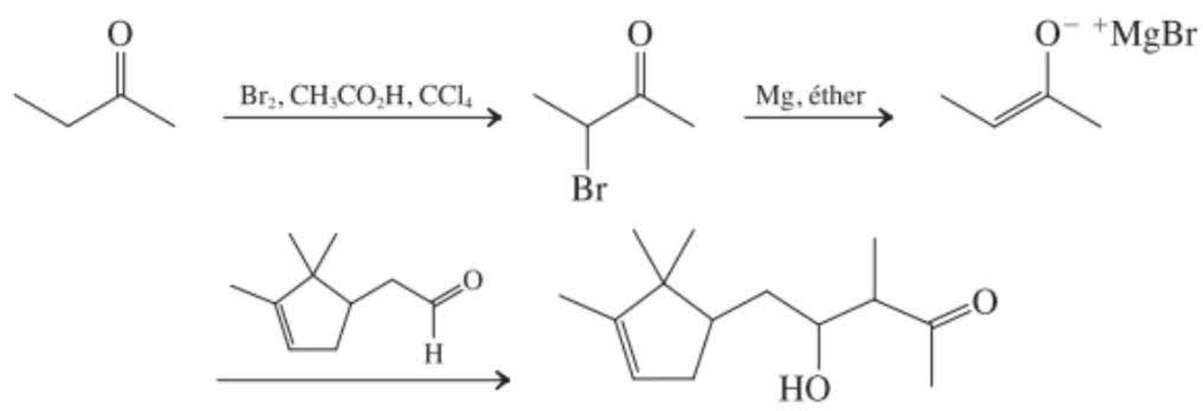
Polysantol®

54. DÉFI La distillation du bois de santal fournit l'une des fragrances les plus anciennes et les plus recherchées en parfumerie. L'huile essentielle est commercialisée en très petites quantités et, jusqu'il y a peu, il a été très difficile d'obtenir des composés apparentés par synthèse. Le polysantol® (voir dans la marge) est un de ces substituts qui rencontre un énorme succès. Sa synthèse, en 1984, reposait sur la condensation aldolique présentée ci-après.

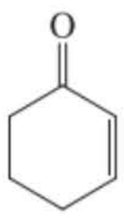


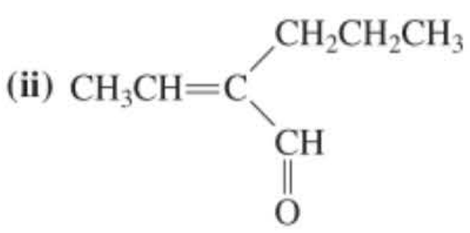
(a) Cette étape de la synthèse, bien que faisable, présente un inconvénient majeur qui est responsable du faible rendement (66 %). Identifier ce problème en détail.

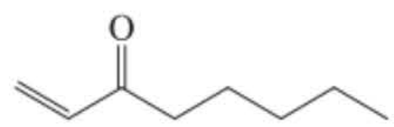
(b) Une solution qui permet d'éviter cette condensation aldolique conventionnelle a été publiée en 2004. Une bromocétone est synthétisée, puis est convertie par du Mg en un énolate de magnésium. Ce dernier réagit ensuite sélectivement avec l'aldéhyde, ce qui fournit une hydroxycétone qu'il suffit de déshydrater pour obtenir le produit voulu. Expliquer en quoi cette approche permet de résoudre le problème évoqué dans la partie (a).



55. Écrire le produit majoritaire auquel il faudrait s'attendre lors de la réaction de chacun des composés carbonylés (i)-(iii) avec chacun des réactifs (a)-(h).

(i) 

(ii) 

(iii) 

(a) H_2, Pd, CH_3CH_2OH

(b) $LiAlH_4$, $(CH_3CH_2)_2O$

(c) Cl_2, CCl_4

(d) KCN, H^+, H_2O

(e) CH_3Li, $(CH_3CH_2)_2O$

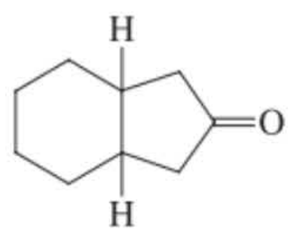
(f) $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2CuLi$, THF

(g) NH_2NHCNH_2, CH_3CH_2OH

(h) $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2CuLi$, suivi d'un traitement avec $CH_2{=}CHCH_2Cl$ dans du THF

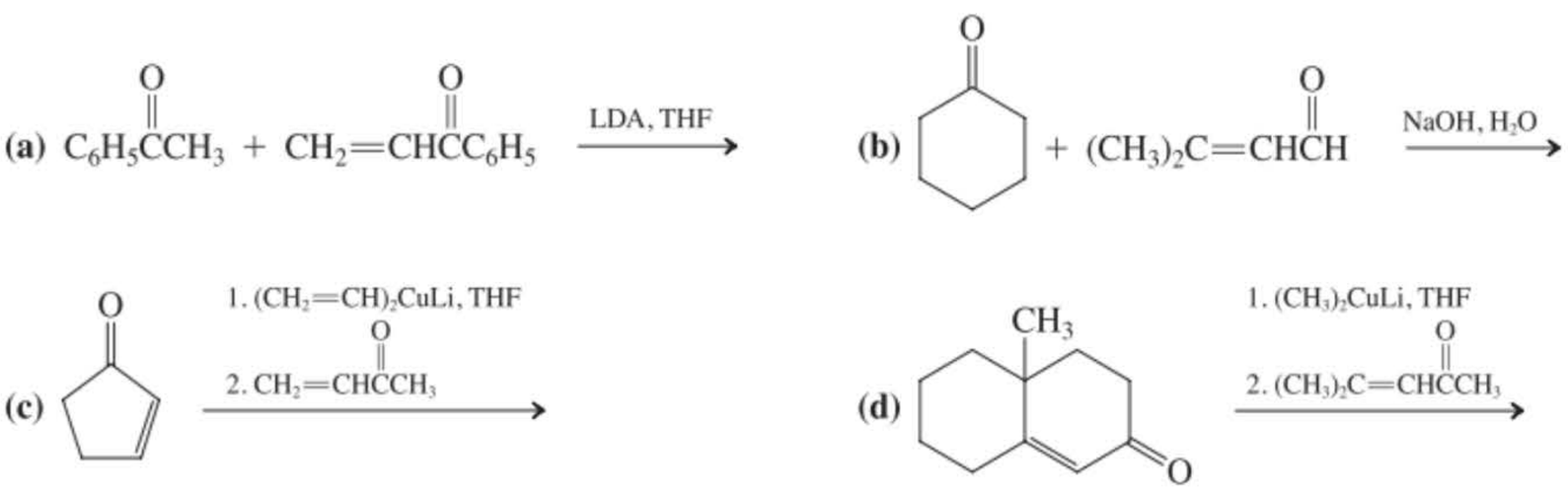
56. Donner le(s) produit(s) auquel(auxquels) on devrait s'attendre à la suite de chacune des réactions suivantes.

(a) $C_6H_5CCH_2CH_2CH_3$ (O) — 1. LDA, THF; 2. CH_3CH_2Br, HMPA →

(b)  — 1. LDA, THF; 2. $BrCH_2COCH_3$ (O) →

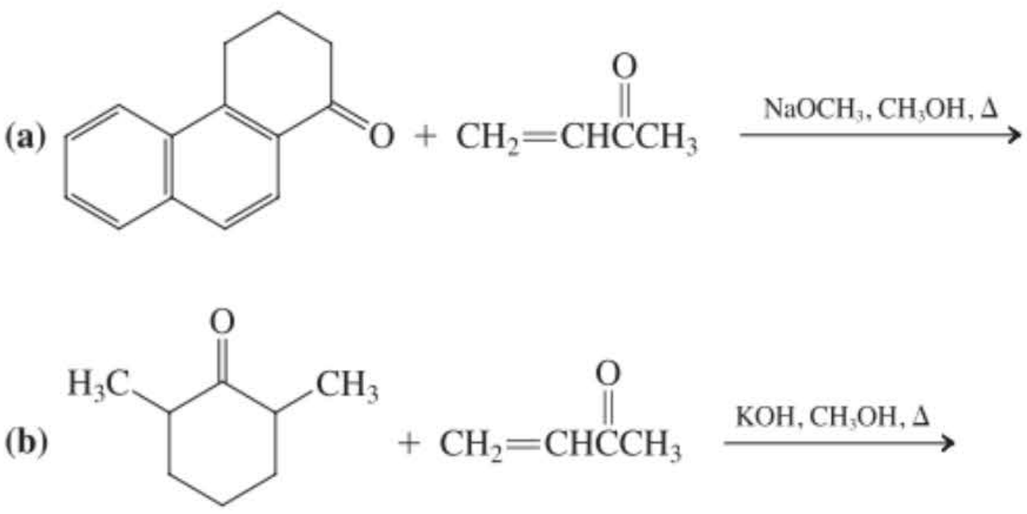


57. Écrire les produits qui résulteront de chacune des réactions suivantes après un traitement final par de l'eau.



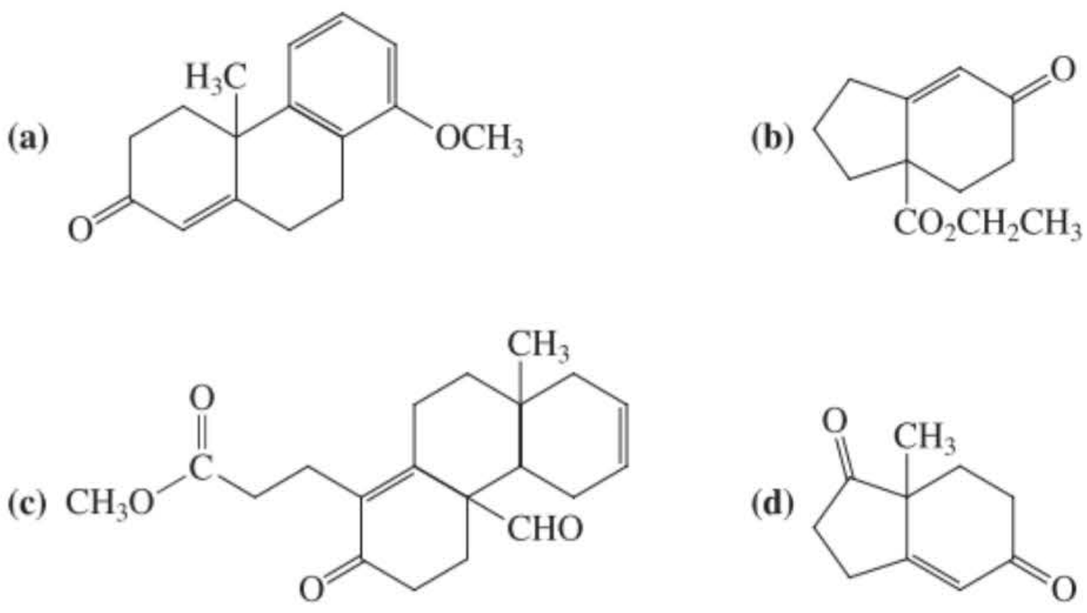
(e) Écrire les résultats auxquels vous vous attendriez à la suite du traitement par une base des produits des réactions (c) et (d).

58. Écrire les produits finals des séquences réactionnelles suivantes.

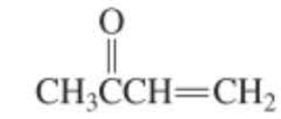


(d) Écrire un mécanisme détaillé pour la séquence réactionnelle (c). (**Indication :** traiter le réactif qu'est la but-3-yn-2-one comme un accepteur de Michael dans la première étape.)

59. Proposer des schémas de synthèse des composés suivants en faisant intervenir des additions de Michael suivies de condensations aldoliques (c'est-à-dire l'annellation de Robinson). Chacun des composés présentés a joué un rôle décisif dans l'une ou l'autre synthèse totale des hormones stéroïdes.

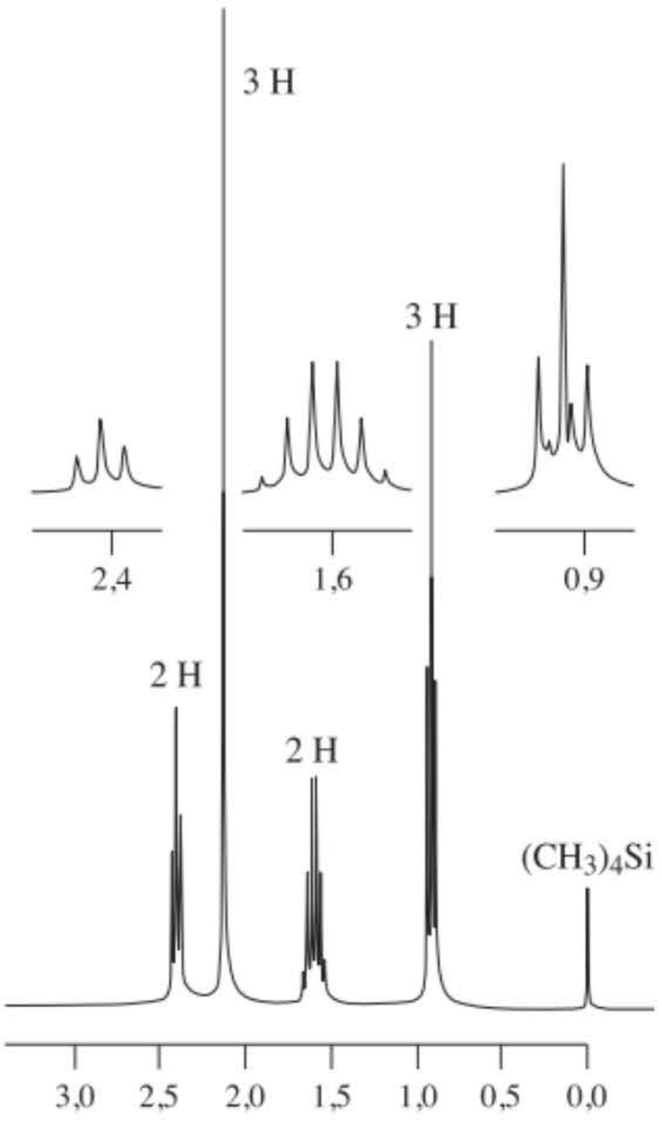


60. Doit-on s'attendre à ce que l'addition de HCl à la double liaison de la but-3-én-2-one (présentée dans la marge) suive, quant à son orientation, la règle de Markovnikov ? Justifier votre réponse à l'aide d'un mécanisme.



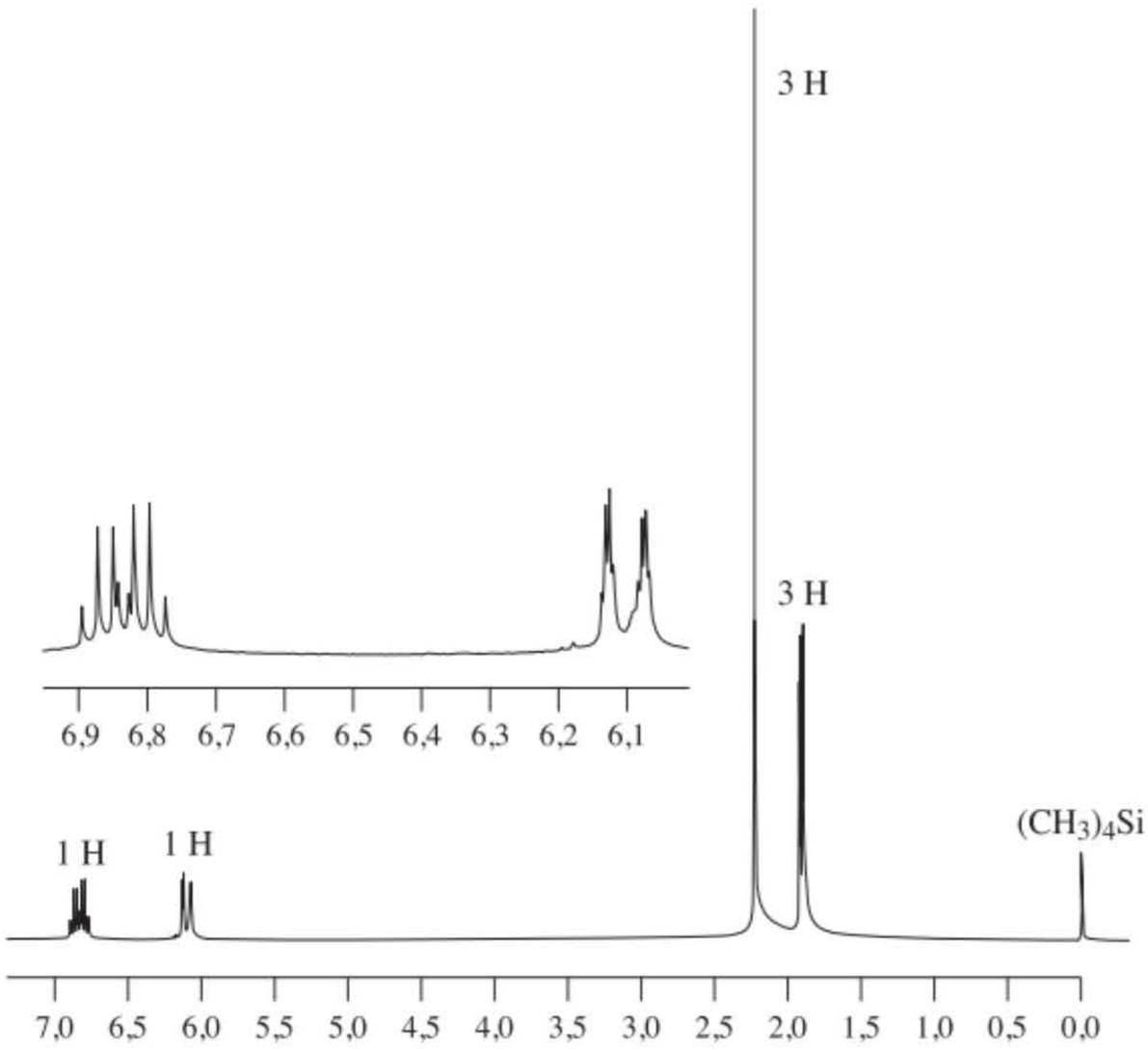
But-3-én-2-one

61. D'après les informations données ci-après, proposer des structures pour chacun de ces composés. **(a)** $C_5H_{10}O$, spectre de RMN A, $\lambda_{max}(\varepsilon)$ en UV = 280 nm (18); **(b)** C_5H_8O, spectre de RMN B, $\lambda_{max}(\varepsilon)$ en UV = 220 nm (13200), 310 nm (40); **(c)** C_6H_{12}, spectre de RMN C, $\lambda_{max}(\varepsilon)$ en UV = 189 nm (8000); **(d)** $C_6H_{12}O$, spectre de RMN D, $\lambda_{max}(\varepsilon)$ en UV = 282 nm (25). (Voir à la page suivante, en ce qui concerne le spectre D.)



Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

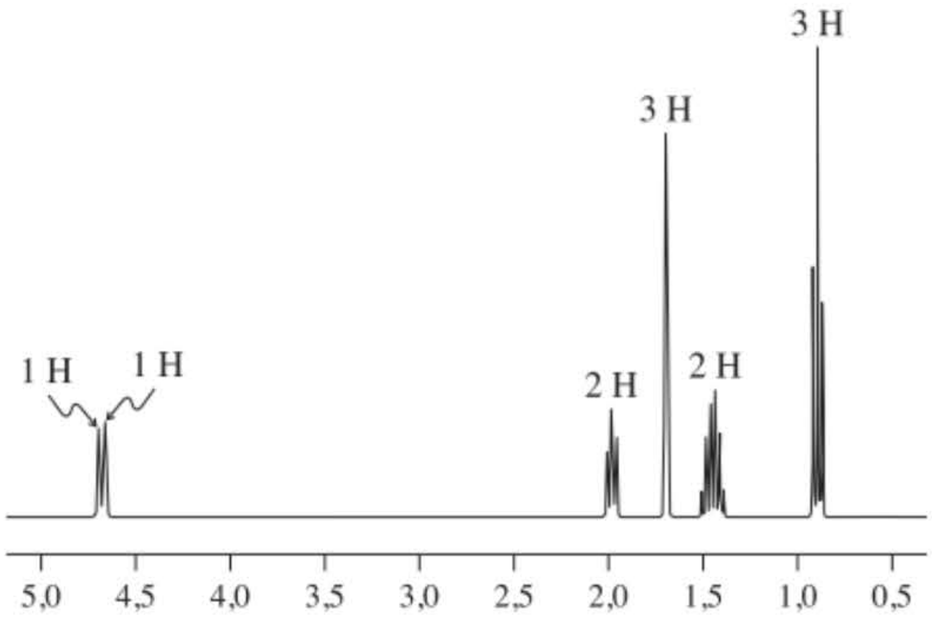
A



Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

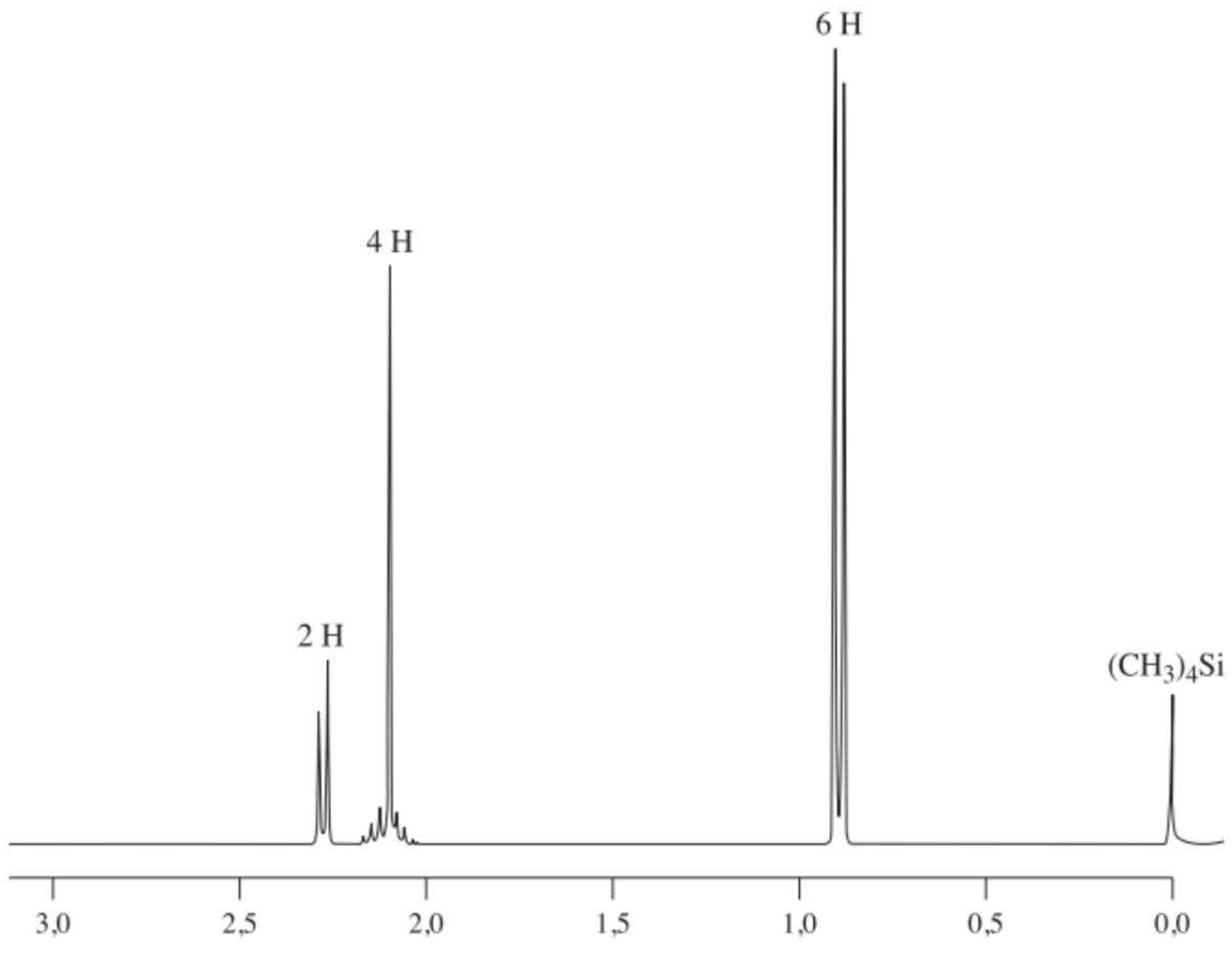
B

Ensuite, pour chacune des réactions suivantes, citer un réactif approprié qui permettrait de réaliser l'interconversion indiquée. (Les lettres se réfèrent aux composés donnant lieu aux spectres de RMN A à D.) **(e)** A→C; **(f)** B→D; **(g)** B→A.



Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

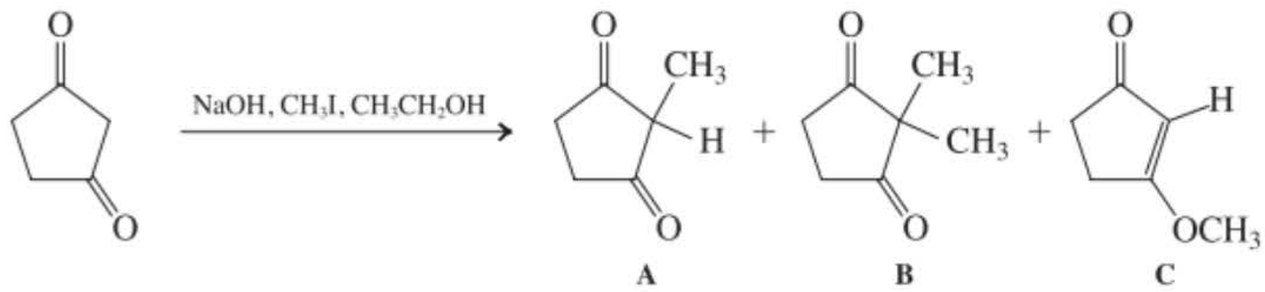
C



Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

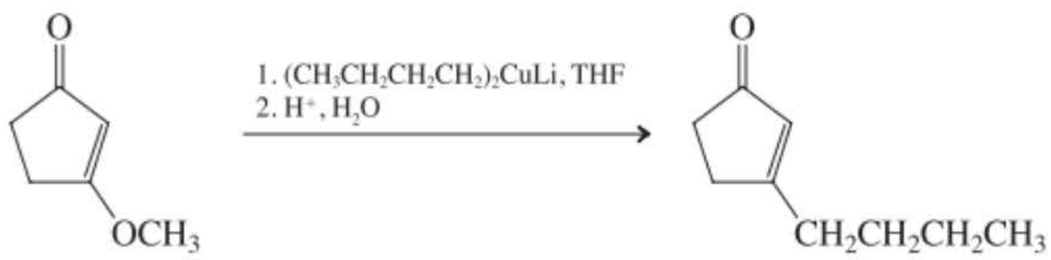
D

62. DÉFI Lorsqu'on traite la cyclopentane-1,3-dione par de l'iodométhane en présence d'une base, on obtient principalement un mélange de trois produits.



A **B** **C**

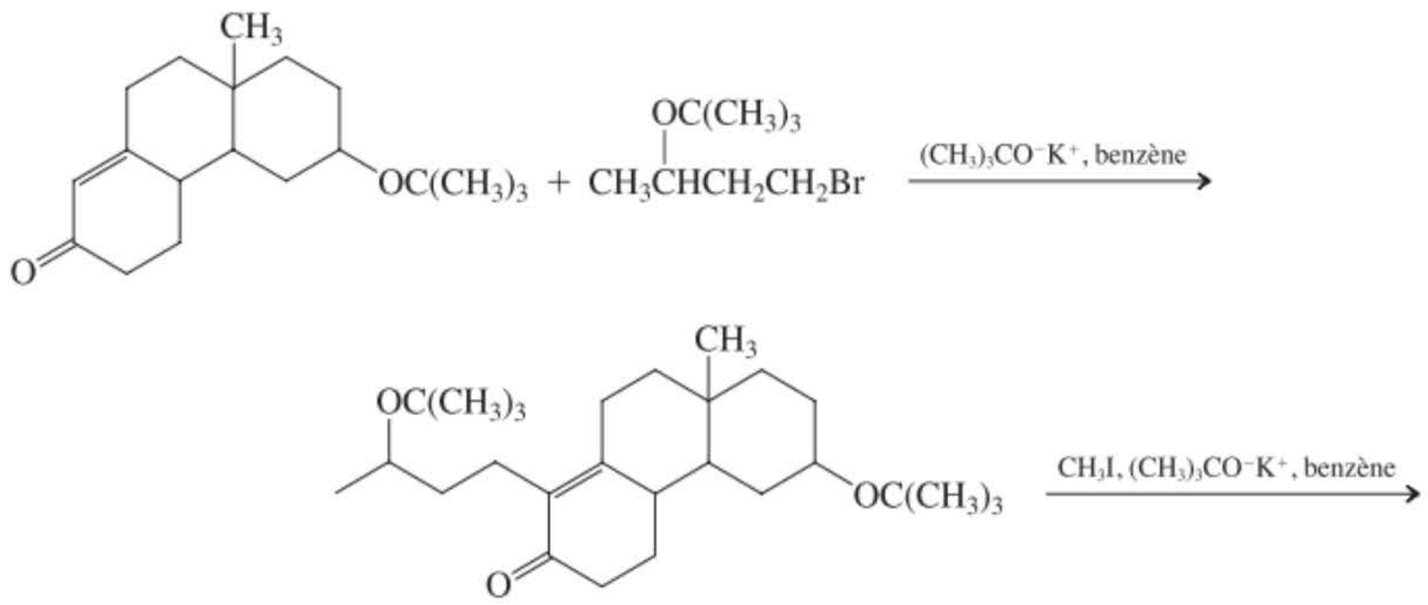
(a) Décrire, à l'aide d'un mécanisme, la manière dont ces trois produits se sont formés.
(b) La réaction du produit (C) avec un cuprate aboutit à la perte du groupe méthoxyle. Par exemple,

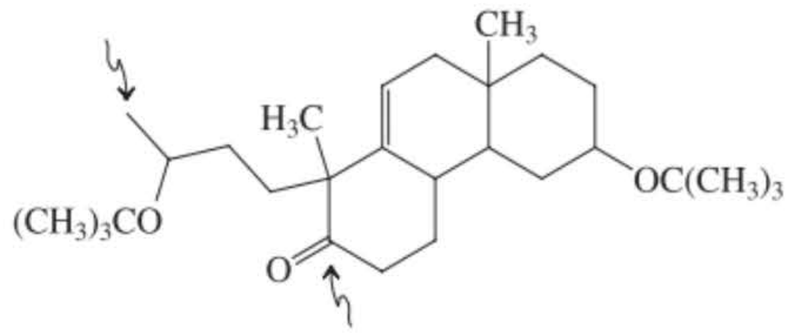


C **D**

Proposer un mécanisme pour cette réaction, qui constitue une autre voie de synthèse aboutissant aux énones substituées au niveau de leur carbone β. (**Indication :** voir l'exercice 18.24.)

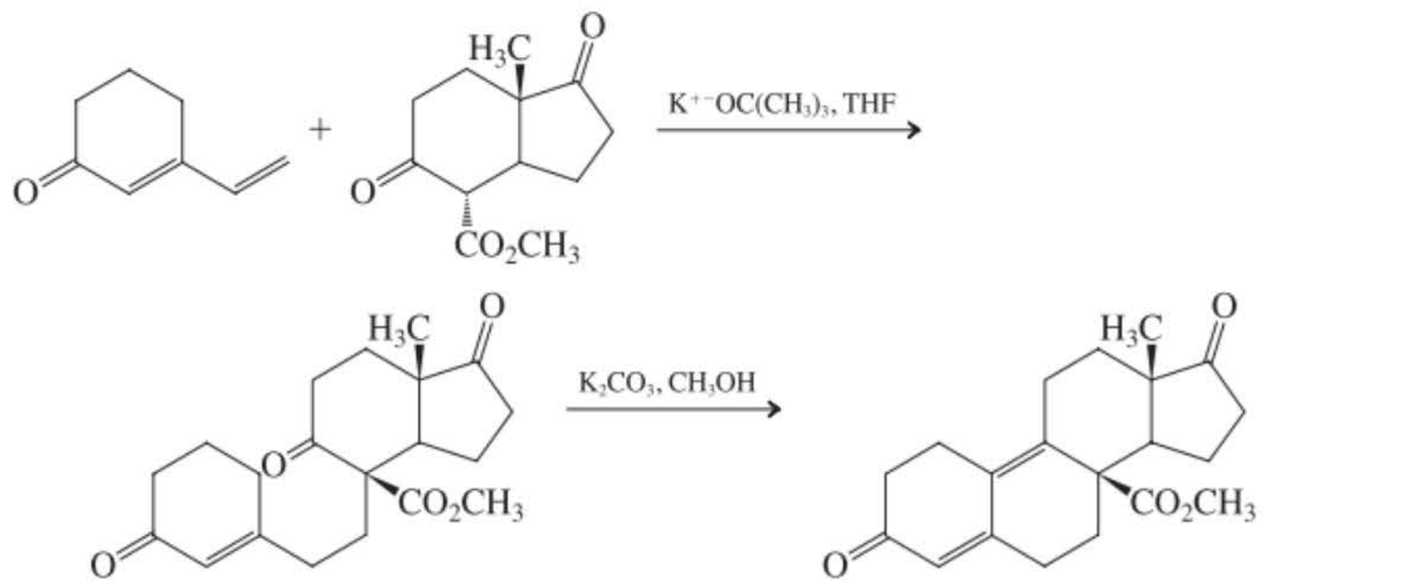
63. DÉFI Une synthèse quelque peu insolite de stéroïdes apparentés à la cortisone comprend les deux réactions suivantes.



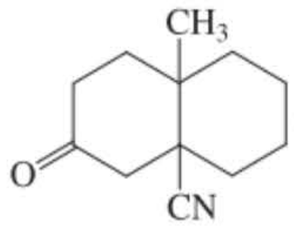


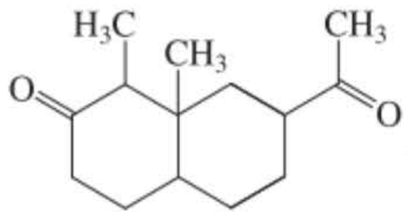
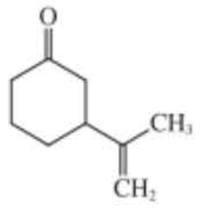
(a) Proposer des mécanismes pour ces deux transformations. Être prudent quant au choix du site initial de déprotonation dans l'énone de départ. En particulier, l'hydrogène alcénylique *n'est pas suffisamment acide* pour être initialement arraché par la base dans cette réaction.
(b) Proposer une séquence de réactions qui permettra de connecter les carbones marqués par des flèches (dans la troisième structure ci-avant) de manière à former un autre cycle à six pièces.

64. La synthèse suivante d'un stéroïde repose sur des versions modifiées de deux types clés de réactions présentées dans ce chapitre. Identifier ces types de réactions et donner des mécanismes détaillés pour chaque réaction présentée.

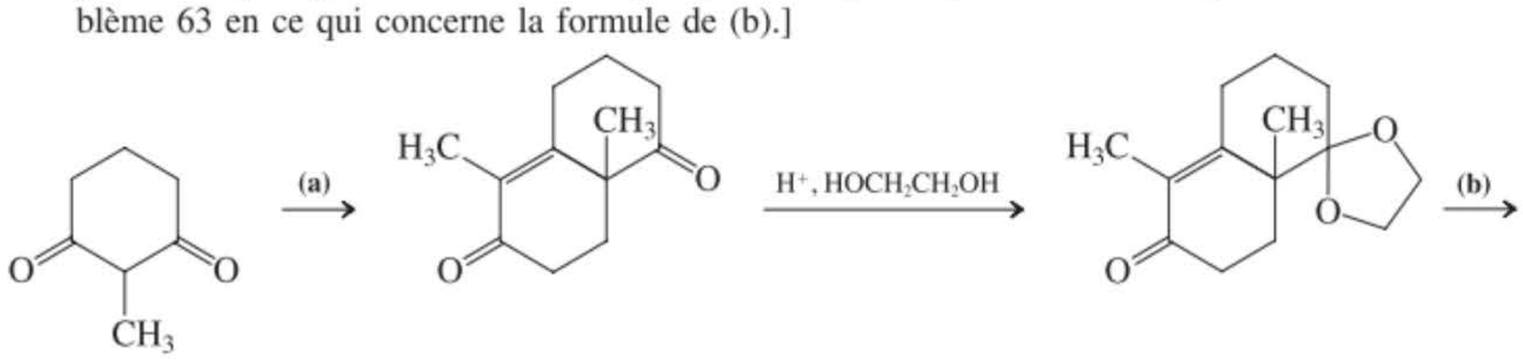


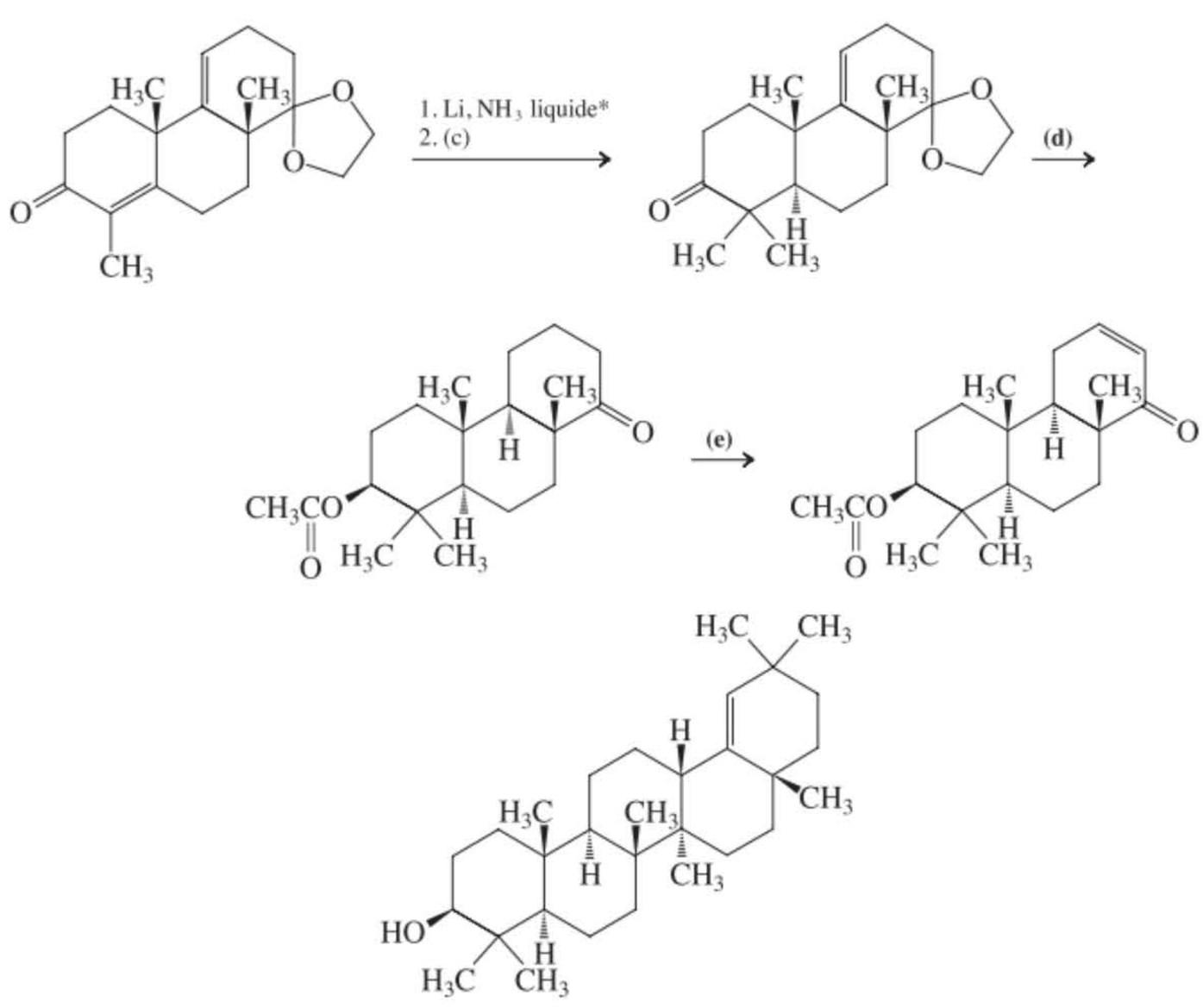
65. Imaginer des voies plausibles pour mener à bien les synthèses suivantes. Ne pas se préoccuper de la stéréochimie dans ces stratégies.

(a)  , à partir de cyclohexanone

(b)  , à partir de cyclohex-2-énone (**Indication :** préparer  dans la première étape.)

66. Écrire les réactifs (a, b, c, d et e) là où il convient dans la séquence des réactions suivantes. Chaque lettre peut correspondre à une ou plus d'une étape réactionnelle. Il s'agit ici du début de la synthèse du germanicol, un triterpène naturel. Le diol mis en œuvre lors de l'étape comprise entre (a) et (b) permet de protéger sélectivement le groupe carbonyle le plus réactionnel. [**Indication**: voir le problème 63 en ce qui concerne la formule de (b).]

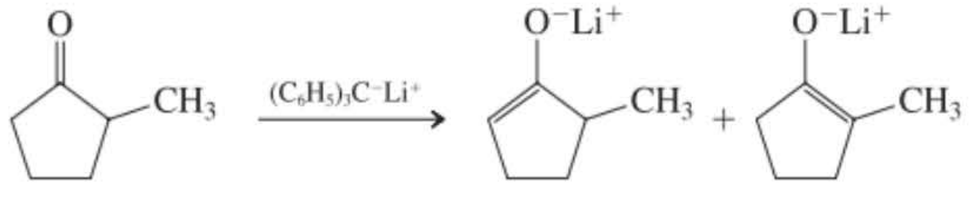




Germanicol

Problème pour équipes

67. Lorsque la 2-méthylcyclopentanone est traitée par une base très encombrée telle que le triphénylméthyllithium dans les deux contextes de conditions précisées ci-après, on obtient les deux types possibles d'énolates, mais dans des proportions différentes. Pourquoi en est-il ainsi ?



Conditions A : la cétone est ajoutée à la base en excès	**72 %**	**28 %**
Conditions B : la cétone en excès est ajoutée à la base	**6 %**	**94 %**

Pour s'attaquer à ce problème, il sera nécessaire d'envisager les principes du contrôle cinétique et du contrôle thermodynamique (revoir les paragraphes 11.6, 14.6 et 18.2) ; en l'occurrence, il s'agit de savoir quel est l'énolate qui se forme le plus rapidement et lequel est le plus stable. Partagez votre équipe en deux groupes : l'un examinera les conditions A et l'autre prendra en considération les conditions B. Faire usage de flèches incurvées pour montrer les déplacements des électrons lors de la formation de chaque énolate. Puis décider si votre contexte de conditions permet une conversion des énolates (contrôle thermodynamique) ou non (contrôle cinétique). Rassemblez-vous pour discuter de ces résultats et dessinez un diagramme (qualitatif) de l'énergie potentielle en rapport avec l'évolution de la déprotonation au niveau des deux sites α.

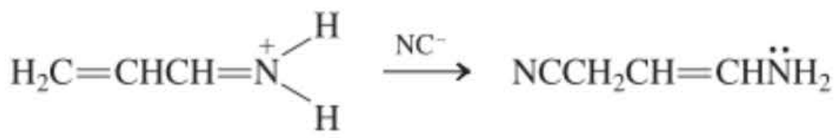
---

* Un processus de transfert électronique (cf. réduction des alcynes, paragraphe 13.6) équivaut à ajouter un hydrure, $H:^-$, au carbone en β. Il en résulte l'énolate de la cétone saturée.

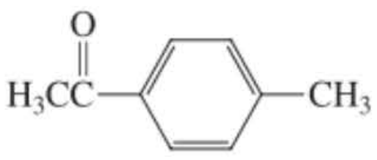
Problèmes préprofessionnels

68. Lorsqu'on traite la 3-méthyl-1,3-diphénylbutan-2-one par D_2O en excès en présence d'une quantité catalytique d'acide, certains de ses hydrogènes sont remplacés par du deutérium. Combien ? **(a)** Un ; **(b)** deux ; **(c)** trois ; **(d)** six ; **(e)** huit.

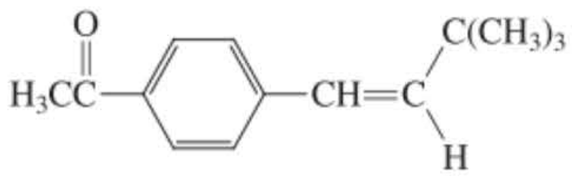
69. Comment classeriez-vous au mieux la réaction suivante ? **(a)** Réaction de Wittig ; **(b)** formation d'une cyanhydrine ; **(c)** addition conjuguée ; **(d)** condensation aldolique.



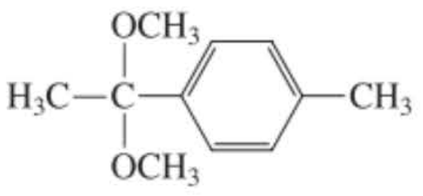
70. La réaction du composé présenté dans la marge, en milieu basique aqueux, avec $(CH_3)_3CCHO$ fournit exclusivement un seul composé. Lequel ?



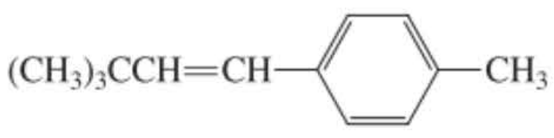
(a)



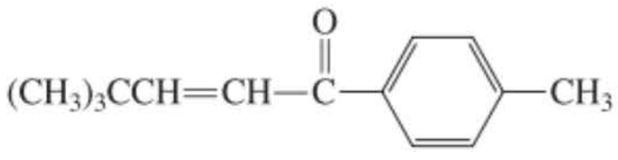
(b)



(c)

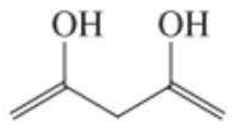


(d)

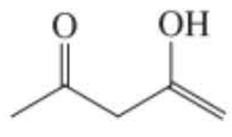


71. Le spectre de RMN du ^1H de la pentane-2,4-dione indique la présence d'un tautomère énolique de la dione. Quelle en est la structure la plus plausible ?

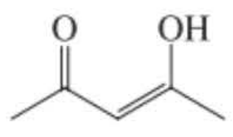
(a)



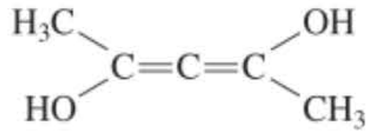
(b)



(c)

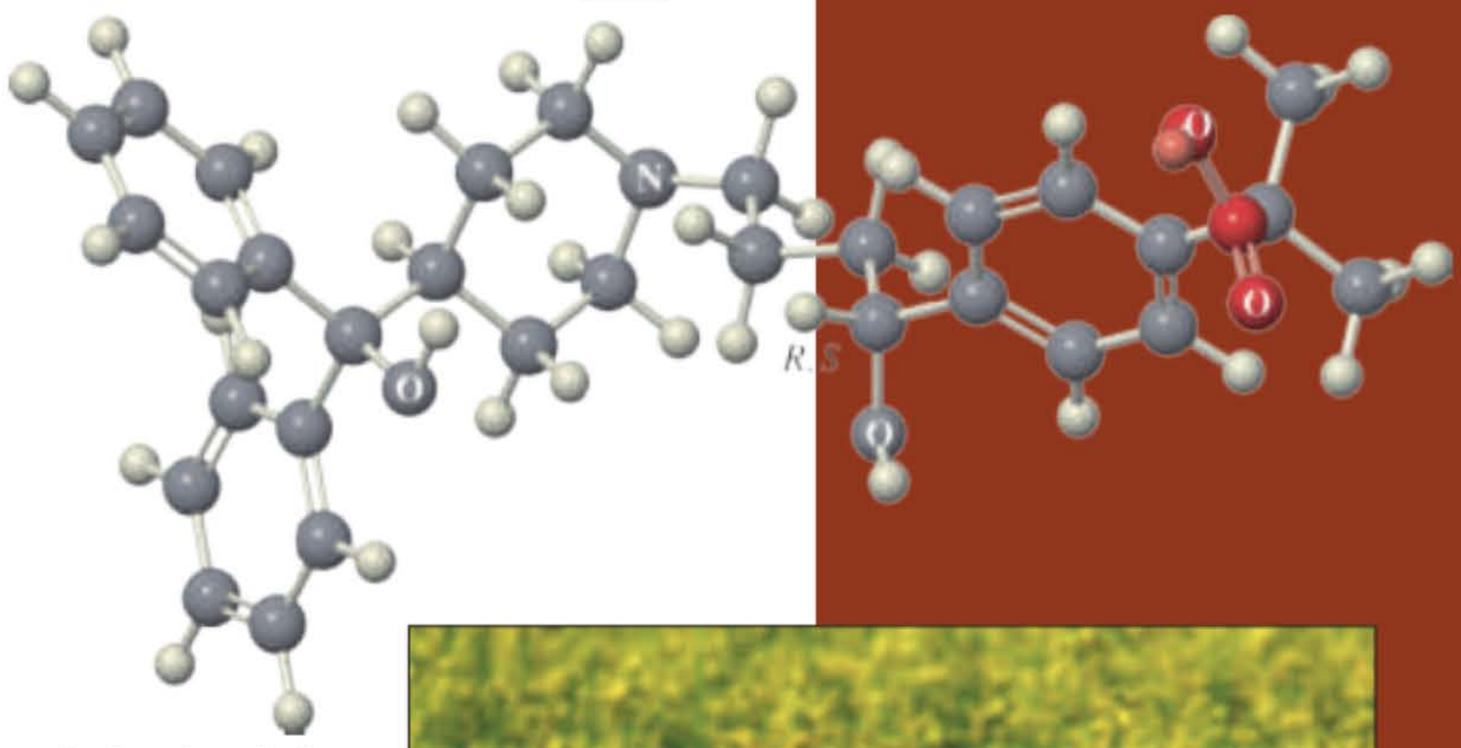


(d)



CHAPITRE DIX-NEUF

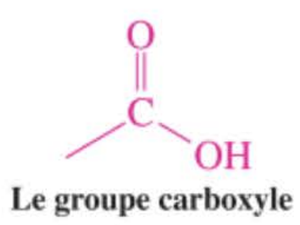
Les acides carboxyliques



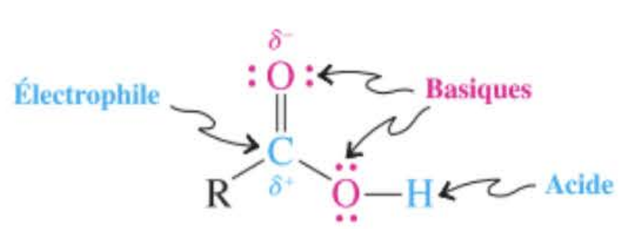
Quels types de composés constituent les issues finales des chaînes métaboliques ? Nous inhalons de l'oxygène et exhalons du dioxyde de carbone, lequel est un des produits résultant de l'oxydation des substrats organiques (chapitre 3). Les **acides carboxyliques** sont également les produits les plus souvent générés lors des divers processus biochimiques réalisés dans des conditions oxydantes et sont donc très largement répandus parmi les organismes terrestres. Vous avez tous déjà goûté du vin qui a tourné au vinaigre, à la suite de l'oxydation enzymatique de l'éthanol en acide acétique. Les acides carboxyliques sont caractérisés par la présence du **groupe carboxyle**, lequel est un groupe fonctionnel contenant une entité hydroxyle attachée à un carbone carbonylique. Ce substituant s'écrit généralement –COOH ou $-CO_2H$, conventions qui seront toutes deux employées dans ce chapitre.

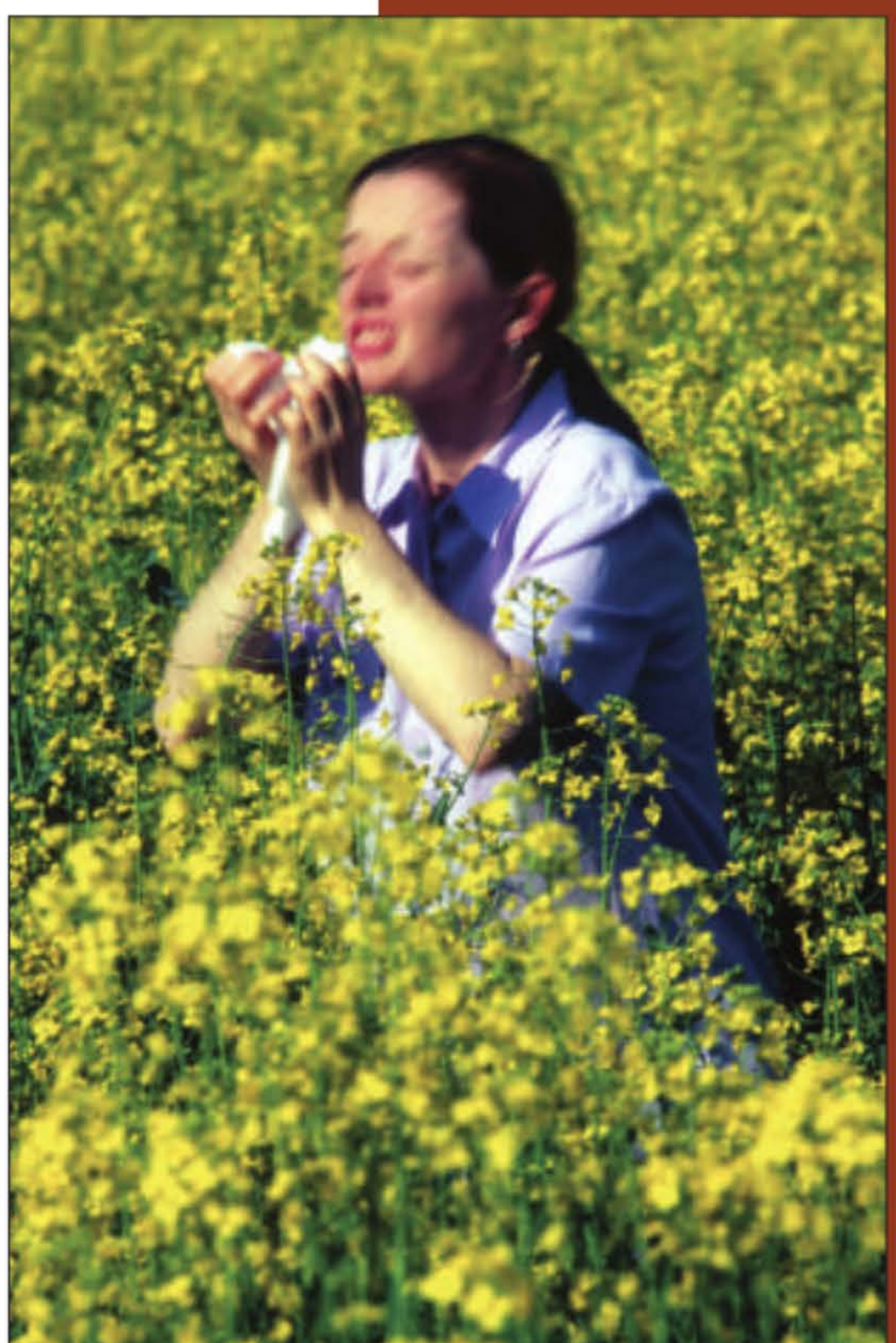
Les acides carboxyliques se rencontrent largement dans la nature ; ce sont également des produits chimiques de grande importance industrielle. Ainsi, par exemple, l'acide acétique est non seulement l'élément de construction le plus important lors de la biosynthèse des molécules complexes que l'on retrouve chez les organismes vivants mais est également une marchandise produite industriellement en très grande quantité.

Une bonne part de la réactivité des acides carboxyliques peut être imaginée a priori si on considère ceux-ci comme des dérivés carbonylés hydroxylés. Ainsi, l'hydrogène hydroxylique est acide, les oxygènes sont basiques et nucléophiles, tandis que le carbone carbonylique est sensible à l'attaque nucléophile.



Le groupe carboxyle





La féxofénadine (Allegra) est un acide carboxylique qui est dispensé largement en tant que médicament antihistaminique non sédatif pour le traitement des symptômes allergiques. Cette molécule contient un stéréocentre, mais les deux énantiomères sont tout aussi actifs, de sorte que le médicament est vendu sous forme de mélange racémique.

Ce chapitre débute par le système de nomenclature des acides carboxyliques. Certaines de leurs caractéristiques physiques et spectroscopiques seront ensuite examinées. Après quoi on étudiera l'acidité de même que la basicité de ces composés, deux propriétés qui sont fortement influencées par l'interaction qui existe entre le groupe carbonyle électroattracteur et la fonction hydroxyle. Les méthodes de préparation du groupe carboxyle seront ensuite présentées, suivies d'un aperçu de la réactivité de ladite fonction. Celle-ci fera l'objet d'un nouveau mécanisme de substitution, l'*addition–élimination,* lequel mécanisme permet de remplacer le groupe hydroxyle par d'autres nucléophiles tels que des halogénures, des alkoxydes ou des amidures. Les propriétés chimiques des dérivés des acides carboxyliques qui résultent de ces transformations feront l'objet du chapitre 20.

19-1 La nomenclature des acides carboxyliques

Comme d'autres composés organiques, de nombreux acides carboxyliques ont reçu diverses appellations courantes que l'on retrouve fréquemment dans la littérature. Ces noms bien souvent indiquent les sources naturelles à partir desquelles les acides ont été isolés pour la première fois (tableau 19.1). Les *Chemical Abstracts* ont conservé les noms courants des deux plus simples d'entre eux, en l'occurrence les acides **formique** et **acétique.** La fonction carboxyle (et celles relatives à ses dérivés) est prioritaire en ce qui concerne la nomenclature par rapport à toutes les fonctions dont il a été question jusqu'ici.

L'ordre global des priorités des groupes fonctionnels les plus courants est présenté ci-dessous. Dans toute molécule possédant plus d'un groupe fonctionnel, le groupe dont la priorité est la plus haute est incorporé sous forme de suffixe dans le nom, tous les autres groupes y apparaissant sous forme de préfixes. Considérons, par exemple, $HOCH_2CH_2COCH_2CHO$, une molécule qui contient à la fois une fonction alcool, cétone et aldéhyde. Dans son nom, les deux premiers groupes y apparaîtront sous la forme de préfixes (hydroxy- et oxo-, respectivement), tandis que le groupe aldéhyde, dont la priorité est supérieure, est signalé par le suffixe *–al* : ce composé est ainsi le 5-hydroxy-3-oxopentanal. Les alcènes et les alcynes constituent des exceptions : ils se situent en dessous des amines dans la hiérarchie des priorités, mais lorsqu'une double ou triple liaison carbone-carbone fait partie d'une chaîne (ou d'un cycle) parentale d'une molécule, on intercale *–én* ou *–yn* juste devant le suffixe du groupe fonctionnel dont la priorité est la plus élevée. Les exemples suivants de noms d'acides carboxyliques illustrent ces principes.

Ordre des priorités des groupes fonctionnels

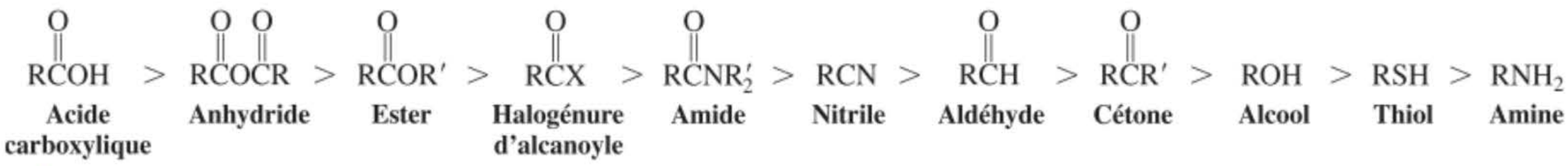
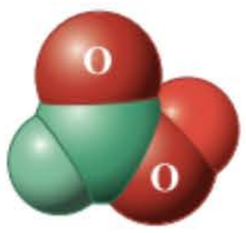
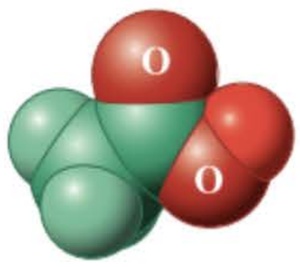
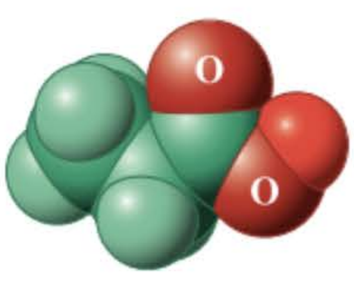
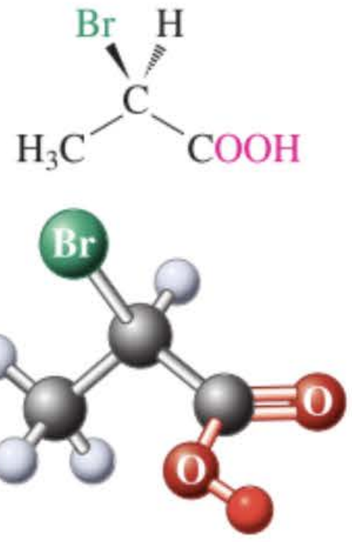


Tableau 19-1 Noms et sources naturelles des acides carboxyliques

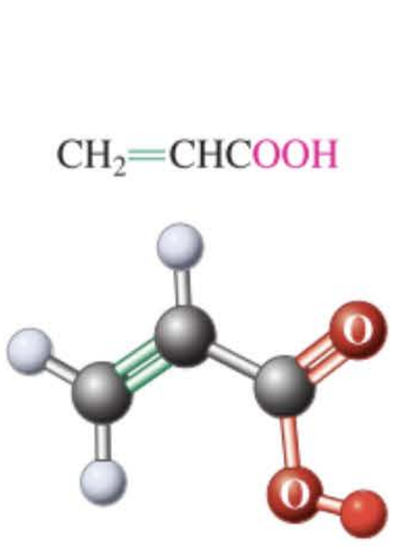
	Structure	Nom IUPAC	Nom courant	Source naturelle
	HCOOH	Acide méthanoïque	Acide formique[a]	À partir de la « distillation destructrice » des fourmis (*formica,* latin, fourmi)
	CH_3COOH	Acide éthanoïque	Acide acétique[a]	Vinaigre (*acetum,* latin, vinegar)
	CH_3CH_2COOH	Acide propanoïque	Acide propionique	Produits laitiers (*pion,* grec, graisse)
	$CH_3CH_2CH_2COOH$	Acide butanoïque	Acide butyrique	Beurre (en particulier s'il est rance) (*butyrum,* latin, beurre)
	$CH_3(CH_2)_3COOH$	Acide pentanoïque	Acide valérique	Racine de valériane
	$CH_3(CH_2)_4COOH$	Acide hexanoïque	Acide caproïque	Odeur de boucs (*caper,* latin, bouc)

[a] retenu par les *Chemical Abstracts*.

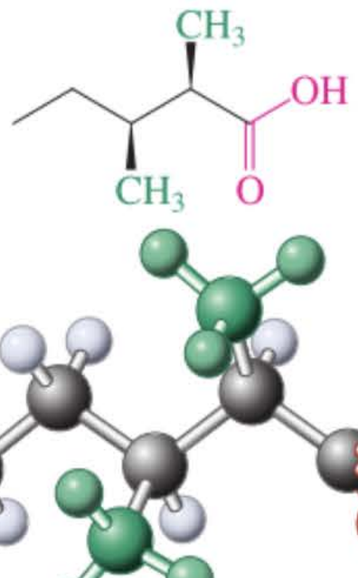
Le système IUPAC construit les noms des acides carboxyliques en remplaçant la désinence *-e* du nom de l'alcane par **-oïque** et en faisant précéder le tout par le mot **acide.** La chaîne de l'**acide alcanoïque** est numérotée en assignant le numéro 1 au carbone carboxylique et en positionnant tous les substituants tout au long de la plus grande chaîne carbonée incluant obligatoirement le groupe CO_2H.



Acide (*R*)-2-bromopropanoïque
(Acide α*R*-bromopropionique)

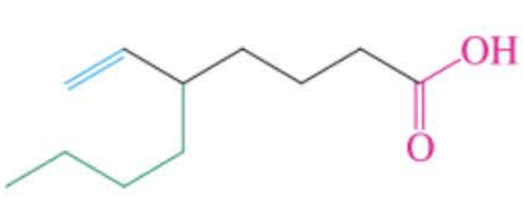


Acide propénoïque
(Acide acrylique)

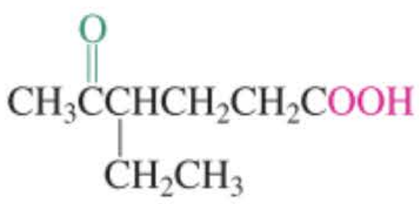


Acide (2*R*,3*S*)-diméthylpentanoïque
(Acide α*R*,β*S*-diméthylvalérique)

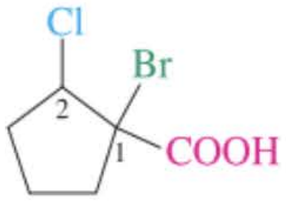
Dans le cas d'acides carboxyliques contenant d'autres fonctions, on veille à ce que la plus longue chaîne choisie comprenne le plus grand nombre possible des autres groupes fonctionnels. Les acides cycliques saturés sont nommés en tant qu'**acides cycloalcanecarboxyliques.** Leurs pendants aromatiques sont les **acides benzoïques.** Dans ces composés, c'est le carbone auquel le groupe fonctionnel carboxyle est attaché qui est le C1.



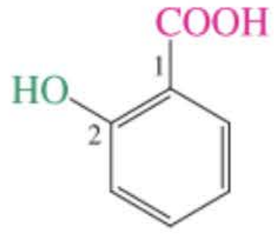
Acide 5-butylhept-6-énoïque
(Mieux que acide 5-éthénylnonanoïque)



Acide 5-oxo-4-propylhexanoïque



Acide 1-bromo-2-chlorocyclopentane-carboxylique



Acide 2-hydroxybenzoïque
(Acide *o*-hydroxybenzoïque, acide salicylique)

Depuis plus de 2000 ans, l'acide 2-hydroxybenzoïque (salicylique), présent dans l'écorce du saule (*Salix*, latin, saule), est employé dans les médecines populaires comme analgésique (qui fait disparaître la sensibilité à la douleur). L'ester acétique de l'acide salicylique est mieux connu sous le nom d'aspirine (encadré 22.2).

Les acides dicarboxyliques sont dénommés en tant qu'**acides dioïques.**



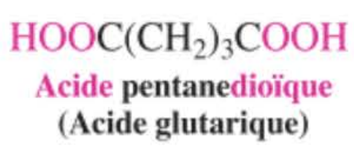
Acide éthanedioïque
(Acide oxalique)



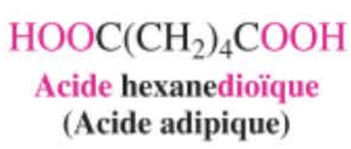
Acide propanedioïque
(Acide malonique)



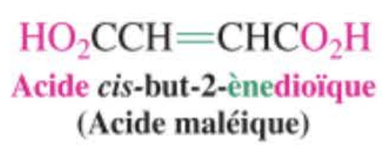
Acide butanedioïque
(Acide succinique)



Acide pentanedioïque
(Acide glutarique)



Acide hexanedioïque
(Acide adipique)



Acide *cis*-but-2-ènedioïque
(Acide maléique)
ou
Acide *trans*-but-2-ènedioïque
(Acide fumarique)

Les appellations courantes de ceux-ci reflètent à nouveau leurs origines naturelles. Par exemple, l'acide butanedioïque (succinique) fut découvert dans le distillat de l'ambre (*succinum,* latin, ambre) et l'acide *trans*-but-2-ènedioïque (fumarique) provient d'une plante nommée *Fumaria,* que l'on brûlait dans l'ancien temps pour écarter les esprits malfaisants (*fumus,* latin, fumée).

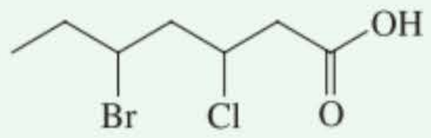


Depuis les temps préhistoriques, les hommes savent qu'en mâchant des écorces de saule blanc, on supprime la douleur.

Exercice 19-1

Donner le nom systématique ou écrire la structure, selon ce qui convient, des composés suivants.

(a)



(b)



(c)



(d) Acide 2,2-dibromohexanedioïque

(e) Acide 4-hydroxypentanoïque

(f) Acide 4-(1,1-diméthyléthyl)benzoïque

En résumé, la nomenclature systématique des acides carboxyliques est du type acide alcanoïque. Les dérivés cycliques sont appelés des acides cycloalcanecarboxyliques, leurs pendants aromatiques des acides benzoïques, tandis que les systèmes dicarboxyliques sont désignés comme des acides alcanedioïques.

19-2 Structure et propriétés physiques des acides carboxyliques

Quelle est la structure d'un acide carboxylique typique ? Les acides carboxyliques présentent-ils des propriétés physiques caractéristiques ? Ce paragraphe donne les réponses à ces questions, en commençant par la structure de l'acide formique. Nous allons voir que les acides carboxyliques existent principalement sous forme de dimères en raison de la présence de liaisons hydrogène.

L'acide formique est une molécule plane

La structure moléculaire de l'acide formique est présentée dans la figure 19.1. Elle est quasiment coplanaire, comme on s'y attend pour un « hydroxyformaldéhyde », avec un carbone carbonylique à peu près trigonal. (Voir la structure du méthanol, figure 8.1, et celle de l'acétaldéhyde, figure 17.2.) Ces caractéristiques structurales se retrouvent chez tous les acides carboxyliques en général.

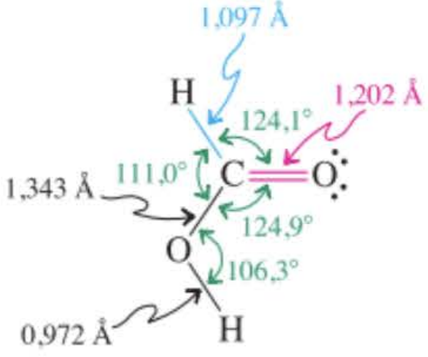
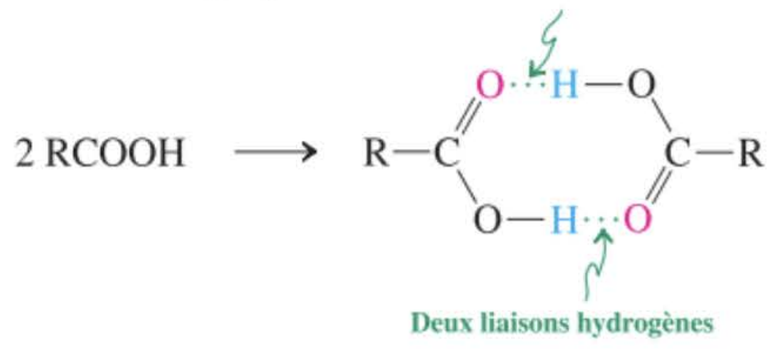


Figure 19-1 La structure moléculaire de l'acide formique. Cette molécule est plane, avec une disposition quasi trigonale (équilatérale) autour du carbone carbonylique.

Le groupe carboxyle est polaire et existe sous forme de dimères grâce à des liaisons hydrogène

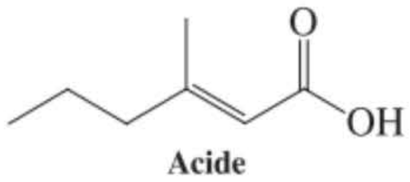
La fonction carboxyle est fortement polaire à cause de la présence de la double liaison carbonyle et du groupe hydroxyle qui forme des liaisons hydrogène avec d'autres molécules polarisées telles que l'eau, les alcools ou d'autres acides carboxyliques. Il n'est pas surprenant, dès lors, que les acides carboxyliques inférieurs (jusqu'à l'acide butanoïque) soient tout à fait solubles dans l'eau. Qu'ils soient sous forme de liquides purs ou en solution assez diluée (dans des solvants aprotiques), les acides carboxyliques existent, pour une grande part, à l'état de dimères grâce à des liaisons hydrogène, chaque interaction O–H···O correspondant à une force de 25 à 33 kJ mol^{-1}.

Les acides carboxyliques forment volontiers des dimères



Le tableau 19.2 laisse entrevoir que les acides carboxyliques sont caractérisés par des points de fusion et d'ébullition relativement élevés, étant donné qu'ils forment des liaisons hydrogène tant à l'état solide qu'à l'état liquide.

Les acides carboxyliques, en particulier ceux qui possèdent des masses moléculaires relativement faibles et par conséquent une plus grande volatilité, donnent lieu à des odeurs marquées assez caractéristiques. Ainsi, par exemple, la présence d'acide butanoïque contribue au goût fort typique de certains fromages et l'acide (*E*)-3-méthylhex-2-énoïque a été identifié comme étant le constituant principal responsable de l'odeur de transpiration chez l'homme.



Acide (*E*)-3-méthylhex-2-énoïque

Tableau 19-2 Points de fusion et d'ébullition de dérivés fonctionnels des alcanes avec diverses longueurs de chaîne

Dérivé	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)
CH_4	−182,5	−161,7
CH_3Cl	−97,7	−24,2
CH_3OH	−97,8	65,0
HCHO	−92,0	−21,0
HCOOH	8,4	100,6
CH_3CH_3	−183,3	−88,6
CH_3CH_2Cl	−136,4	12,3
CH_3CH_2OH	−114,7	78,5
CH_3CHO	−121,0	20,8
CH_3COOH	16,7	118,2
$CH_3CH_2CH_3$	−187,7	−42,1
$CH_3CH_2CH_2Cl$	−122,8	46,6
$CH_3CH_2CH_2OH$	−126,5	97,4
CH_3COCH_3	−95,0	56,5
CH_3CH_2CHO	−81,0	48,8
CH_3CH_2COOH	−20,8	141,8

En résumé, la fonction carboxyle se présente de manière coplanaire et contient un groupe carbonyle polarisable. Les acides carboxyliques existent sous forme de dimères unis par des liaisons hydrogène et sont caractérisés par des points de fusion et d'ébullition anormalement élevés.

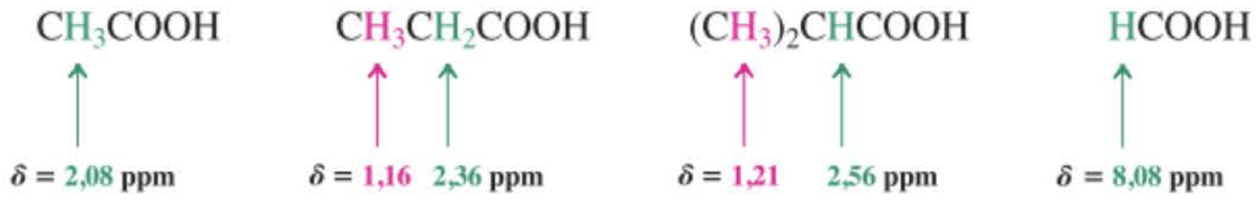
19-3 Spectroscopie et spectrométrie de masse des acides carboxyliques

La double liaison polarisable ainsi que le groupe hydroxyle des acides carboxyliques ont également pour effet de donner un aspect particulier aux spectres de ces substances. Dans ce paragraphe-ci, nous allons montrer comment les méthodes tant de RMN que IR sont mises à profit pour caractériser le groupe carboxyle. Nous y indiquerons également comment les acides carboxyliques se fragmentent en spectrométrie de masse.

L'hydrogène ainsi que le carbone carboxylique sont déblindés

Comme dans le cas des aldéhydes et des cétones, les hydrogènes situés sur le carbone adjacent au groupe carbonyle sont légèrement déblindés dans les spectres de RMN du ^1H. Cet effet diminue rapidement en fonction de l'éloignement par rapport au groupe fonctionnel. Le proton hydroxylique résonne à un champ extrêmement bas (δ = 10-13 ppm). Comme dans les spectres de RMN relatifs aux alcools, son déplacement chimique varie fortement selon la concentration, le solvant et la température en raison de la tendance marquée du groupe OH à participer à des liaisons hydrogène. Le spectre de RMN du ^1H de l'acide pentanoïque est présenté dans la figure 19.2.

Déplacements chimiques des acides alcanoïques en RMN du ^1H



Les déplacements chimiques en RMN du ^{13}C, relatifs aux acides carboxyliques, sont également similaires à ceux des aldéhydes et des cétones, avec des carbones adjacents au groupe carbonyle légèrement déblindés et avec les absorptions caractéristiques du carbonyle à bas champs. L'importance du déblindage n'est toutefois pas aussi marquée parce que la polarisation positive du carbone carboxylique est quelque peu atténuée par la présence du groupe OH.

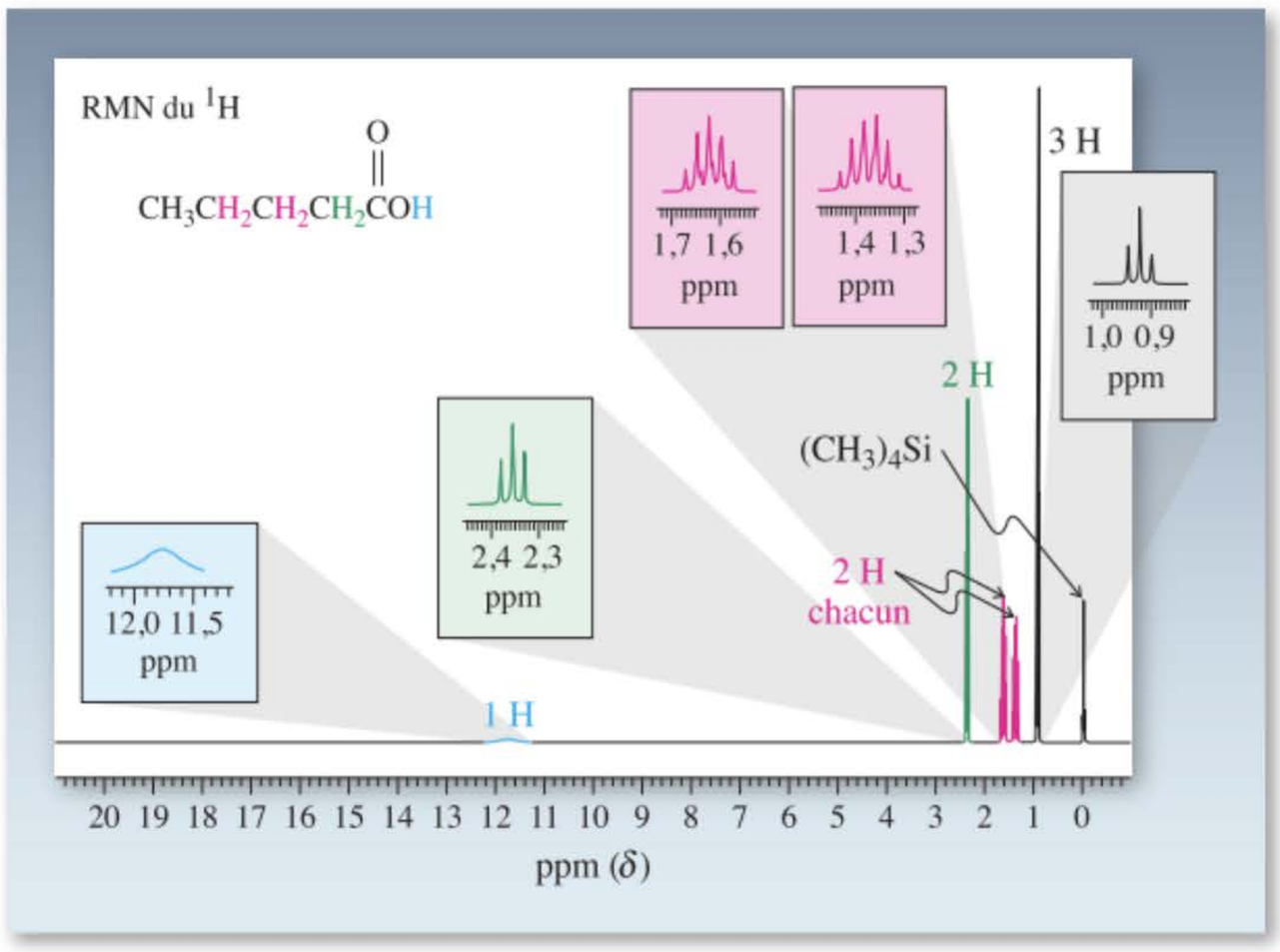
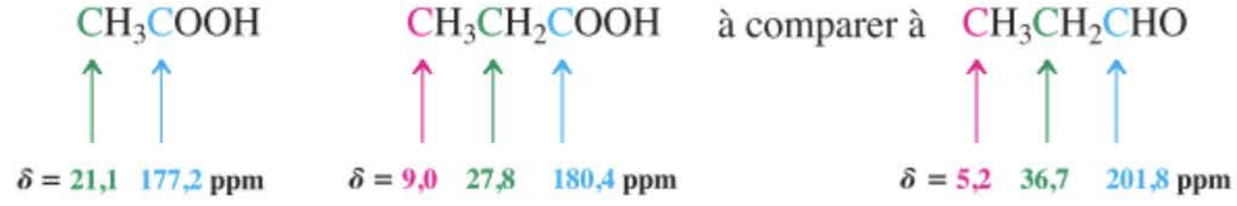
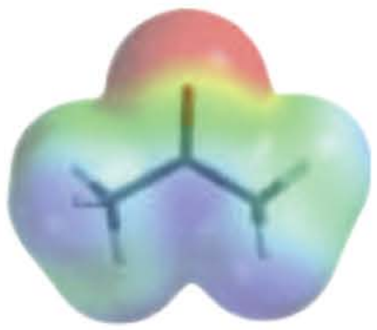


Figure 19-2 Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz relatif à l'acide pentanoïque. L'échelle a été étendue jusqu'à 20 ppm pour permettre de montrer le signal du proton acide à $\delta = 11{,}75$ ppm. Les hydrogènes méthyléniques en C2 absorbent au champ le plus bas qui suit sous forme d'un triplet ($\delta = 2{,}35$ ppm, $J = 7$ Hz), suivis d'un quintuplet et d'un sextuplet, qui correspondent aux deux entités méthyléniques suivantes. Le groupe méthyle apparaît sous la forme d'un triplet déformé au champ le plus élevé ($\delta = 0{,}92$ ppm, $J = 6$ Hz).

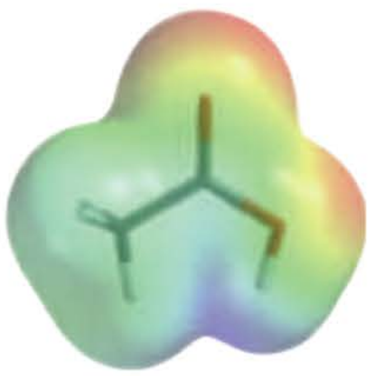
Déplacements chimiques typiques des acides alcanoïques en RMN du ^{13}C



Cette atténuation se comprend mieux lorsqu'on écrit les structures de résonance de ces substances. On se rappellera (cf. paragraphe 17.2) que les aldéhydes et les cétones sont décrits par deux formes de résonance. La structure de Lewis dipolaire reflète la polarisation de la liaison C═O. Même si cette forme est moins contributive (en raison de l'absence d'octet sur le carbone), elle explique le déblindage du carbone carbonylique. Dans les acides carboxyliques, par contre, la structure dipolaire correspondante contribue beaucoup moins à l'hybride de résonance : l'oxygène hydroxylique peut fournir une paire électronique, ce qui donne lieu à une troisième structure dans laquelle le carbone, de même que les deux atomes d'oxygène, obéissent à l'octet. De ce fait, la quantité de charge positive présente sur le carbone carbonylique – et, dès lors, le déblindage de celui-ci – sont grandement diminués. Les modifications de la distribution de la densité électronique autour de la fonction carbonyle de l'acétone et de l'acide acétique sont présentées ci-contre sous la forme de profils de potentiels électrostatiques. Lorsqu'on passe de la propanone (acétone) à l'acide acétique, on voit que la polarisation fortement positive (le bleu) du carbone carbonylique de la cétone diminue (c'est-à-dire devient vert) dans l'acide.

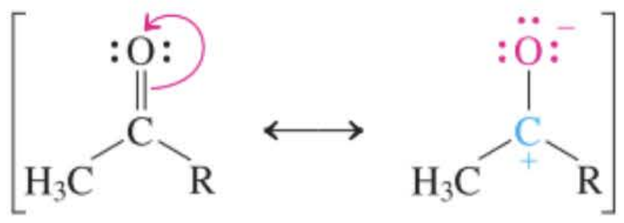


Propanone (Acétone)



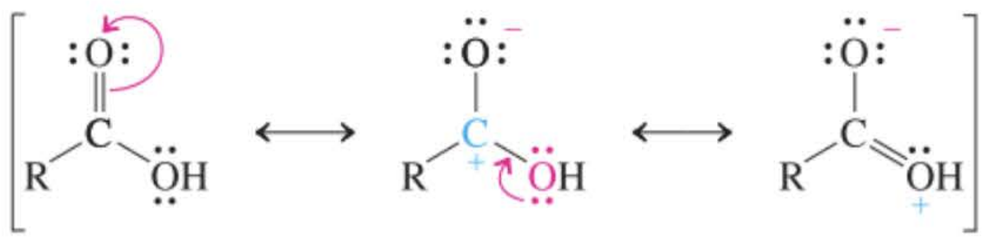
Acide acétique

Résonance dans les aldéhydes et les cétones



La contribution de la seconde structure de résonance, bien que minime, explique l'important déblindage du carbone carbonylique et des carbones adjacents

Résonance dans les acides carboxyliques



La troisième structure de résonance explique l'atténuation de l'effet de déblindage du carbone carbonylique en comparaison avec celui des aldéhydes et des cétones

Exercice 19-2

Mise en pratique des concepts : déduction de la structure des acides carboxyliques à partir de données de RMN

Un acide carboxylique dont l'odeur est répugnante bout à 164°C et présente les caractéristiques suivantes en RMN : RMN du ^{1}H δ = 1,00 ppm (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,65 ppm (sextuplet, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,31 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2 H) et 11,68 ppm (s, 1 H) ; RMN du ^{13}C, δ = 13,4, 18,5, 36,3 et 179,6 ppm. Déduire la structure de ce composé.

Stratégie

Il est intéressant ici de commencer par le spectre de RMN du ^{13}C, parce que celui-ci vous donne, outre la confirmation de la présence d'un carbone carboxylique, le nombre d'autres atomes de carbone à caractère particulier. Le spectre de RMN du ^{1}H élargira cette information via le nombre de signaux (ce qui renseigne sur le nombre d'hydrogènes différents), les déplacements chimiques (d'où la possibilité que d'autres groupes fonctionnels soient présents), l'intégration (ce qui indique l'abondance relative de chaque type d'hydrogène) ainsi que les couplages spin-spin (ce qui signale le nombre de voisins équivalents des hydrogènes donnant lieu à un signal particulier).

Solution

• Le spectre de RMN du ^{13}C montre, au total, quatre signaux dont l'un, à δ = 179,6 ppm, est dû au carbone carboxylique Il reste donc trois autres signaux, tous situés dans la région des carbones saturés (paragraphe 10.9). L'un d'eux est légèrement déblindé (δ = 36,3 ppm) par rapport aux deux autres. Il s'agit probablement du carbone adjacent au groupe carboxylique.

• En ce qui concerne le spectre de RMN du ^{1}H, on peut identifier l'hydrogène carboxylique à δ = 11,68 ppm, outre trois autres signaux. À nouveau, tous ces derniers apparaissent dans la région saturée (tableau 10.2) et l'un d'eux est légèrement déblindé (δ = 2,31 ppm) par rapport aux deux autres. Il est probablement dû à deux hydrogènes attachés au carbone adjacent au groupe carboxylique.

• En se focalisant sur les intégrations des signaux des hydrogènes, on remarque que leurs rapports normalisés par l'unique proton carboxylique sont 3 : 2 : 2. L'absorption au champ le plus élevé, à δ = 1,00 ppm, intègre pour 3 H et est probablement due à la présence d'un groupe méthyle. Le signal à δ = 2,31 ppm, suspecté d'être relativement déblindé par la fonction carboxylique attenante, intègre pour 2 H, ce qui plaide en faveur d'une sous-structure du type $-CH_2COOH$.

• Une analyse des motifs de fragmentation suggère que le groupe méthyle, un triplet, doit avoir, en guise de voisins, deux hydrogènes équivalents, indiquant la présence d'un $C\mathbf{H_3}-CH_2-$. En outre, le signal à δ = 2,31 ppm est également un triplet, ce qui permet d'étendre la sous-structure à $-CH_2C\mathbf{H_2}$-COOH.

• En rassemblant toutes ces informations, on obtient la solution : $CH_3CH_2CH_2COOH$ (acide butanoïque ou butyrique, avec son odeur de beurre rance). On peut confirmer cette attribution en examinant la multiplicité du signal, en RMN du ^{1}H, propre au CH_2 qui est flanqué, d'un côté, par un CH_3, et, de l'autre, par un CH_2, soit $CH_3C\mathbf{H_2}CH_2COOH$. En supposant que les constantes de couplage sont similaires dans les deux directions, la règle (N + 1) prévoit un sextuplet, ce qui est effectivement observé.

Exercice 19-3

Essayez par vous-même

Attribuer la structure d'un acide carboxylique sur base des données suivantes de RMN. RMN du ^{1}H : δ = 1,20 ppm (d, J = 7,5 Hz, 6 H), 2,58 ppm (septuplet, J = 7,5 Hz, 1H) et 12,17 ppm (s, 1H) ; RMN du ^{13}C : δ = 18,7, 33,8 et 184,0 ppm. (**Attention :** le spectre de RMN du ^{13}C révèle uniquement le nombre d'atomes de carbone *de type particulier* dans la molécule. **Indication** : la présence d'un signal intégrant pour 6 H dans le spectre de RMN du ^{1}H est significatif. Un *seul* carbone ne peut pas être attaché à *six* hydrogènes.)

Le groupe carboxyle laisse entrevoir deux bandes IR importantes

Le groupe carboxyle est constitué d'un groupe carbonyle auquel est lié un substituant hydroxyle. Par voie de conséquence, les deux absorptions caractéristiques dues aux vibrations d'élongation de ces deux entités sont observées dans le spectre infrarouge. La liaison O–H donne lieu à une très large bande à un nombre d'ondes moins élevé (2500-3300 cm^{-1}) que celui qui est observé avec les alcools, à cause essentiellement des fortes liaisons hydrogène. Le spectre IR de l'acide propanoïque est présenté dans la figure 19.3.

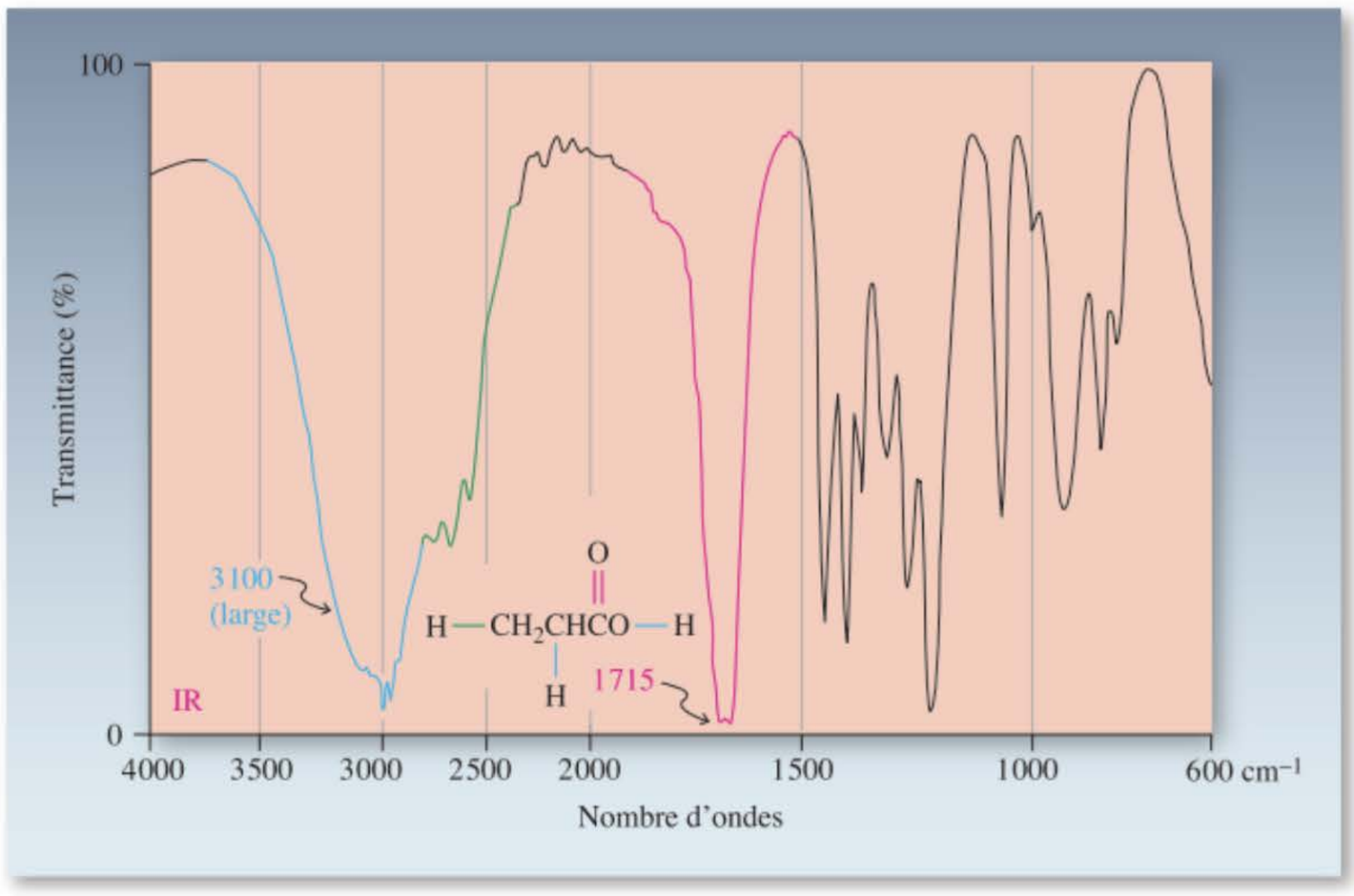
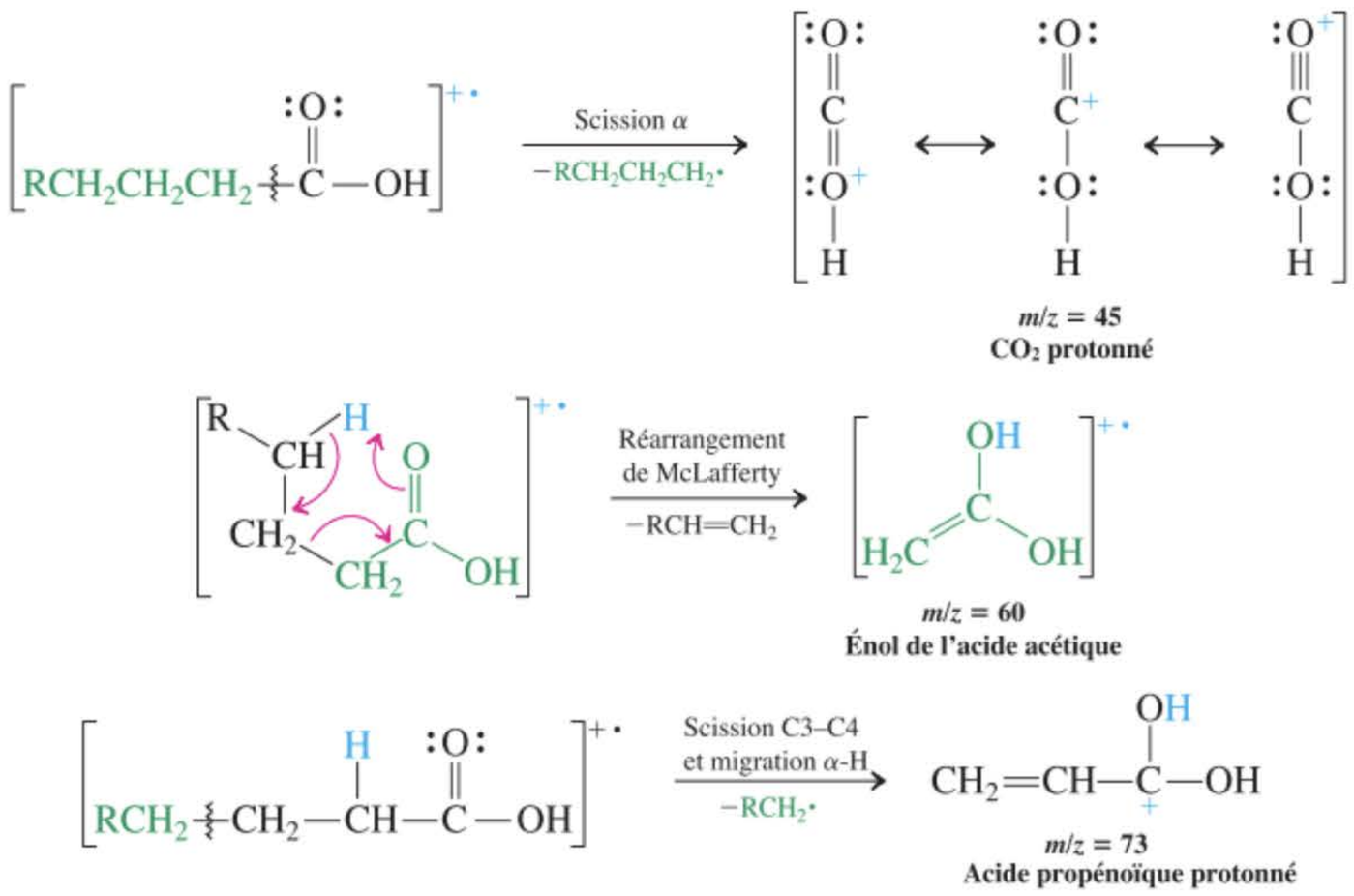


Figure 19-3 Spectre IR de l'acide propanoïque : $\tilde{\nu}_{\text{élongation O–H}} = 3000\ \text{cm}^{-1}$; $\tilde{\nu}_{\text{élongation C=O}} = 1715\ \text{cm}^{-1}$. Les pics relatifs à ces vibrations d'élongation sont larges à cause des liaisons hydrogène.

Les spectres de masse des acides carboxyliques laissent entrevoir trois modalités de fragmentations

Les spectres de masse des acides carboxyliques montrent typiquement des ions moléculaires assez faibles, parce que la fragmentation se réalise tout aussi bien de plusieurs manières différentes. Au même titre que les aldéhydes et les cétones, on observe des scissions α de même que des réarrangements de McLafferty. De surcroît, une rupture au niveau de la liaison C3–C4 peut avoir lieu, couplée à une migration d'un hydrogène en α par rapport à l'oxygène, parce qu'il en résulte un carbocation stabilisé par résonance :

Fragmentations des acides carboxyliques en spectrométrie de masse



La figure 19.4 montre le spectre de masse de l'acide butanoïque.

Exercice 19-4

On peut voir, dans la figure 19.5, le spectre de masse de l'acide pentanoïque. Identifier les pics qui résultent des trois modalités de fragmentations dont il a été question ci-dessus.

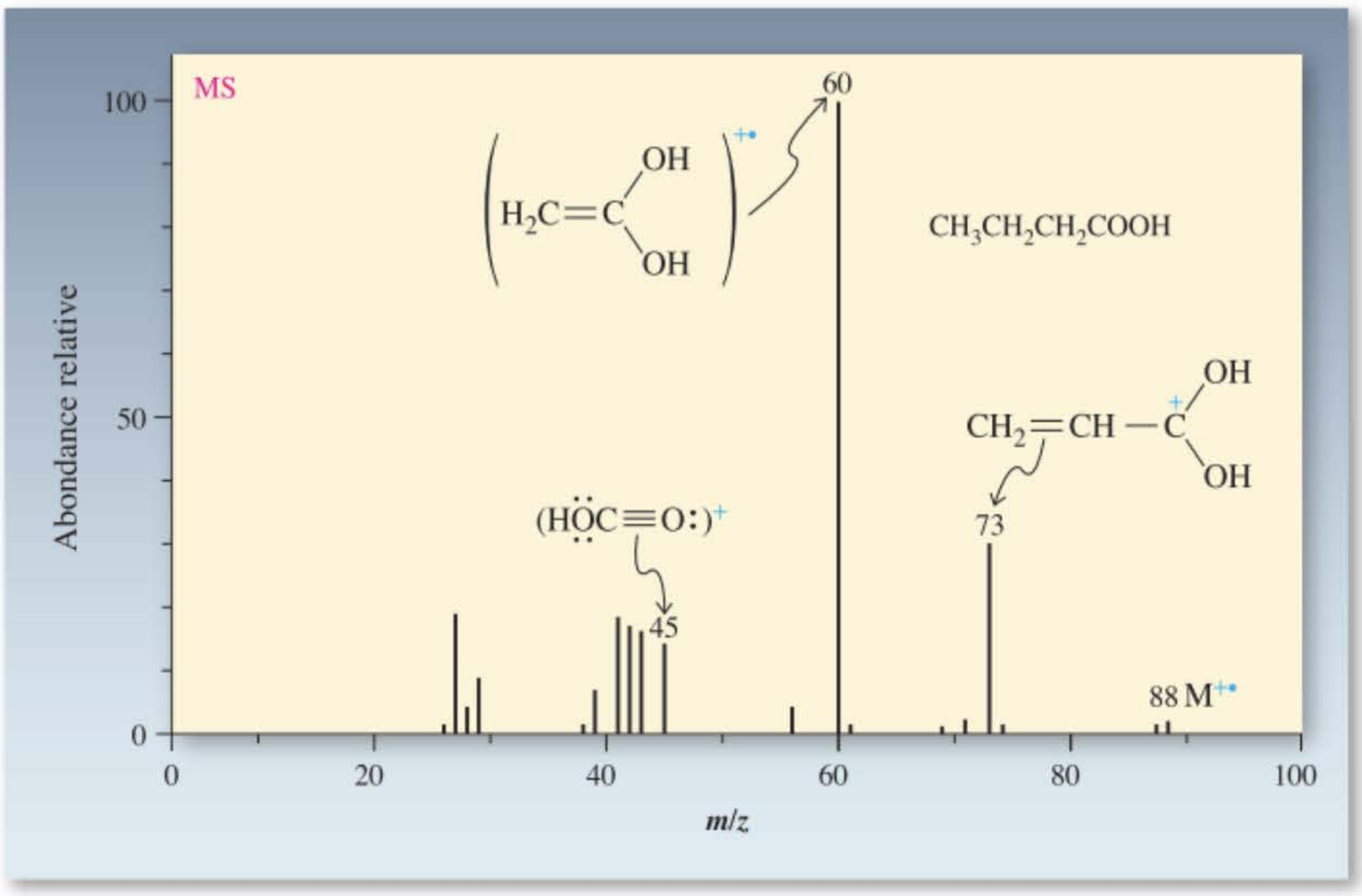


Figure 19-4 Le spectre de masse de l'acide butanoïque. L'ion moléculaire ainsi que les pics résultant de diverses modalités de fragmentation décrites dans le texte sont identifiés.

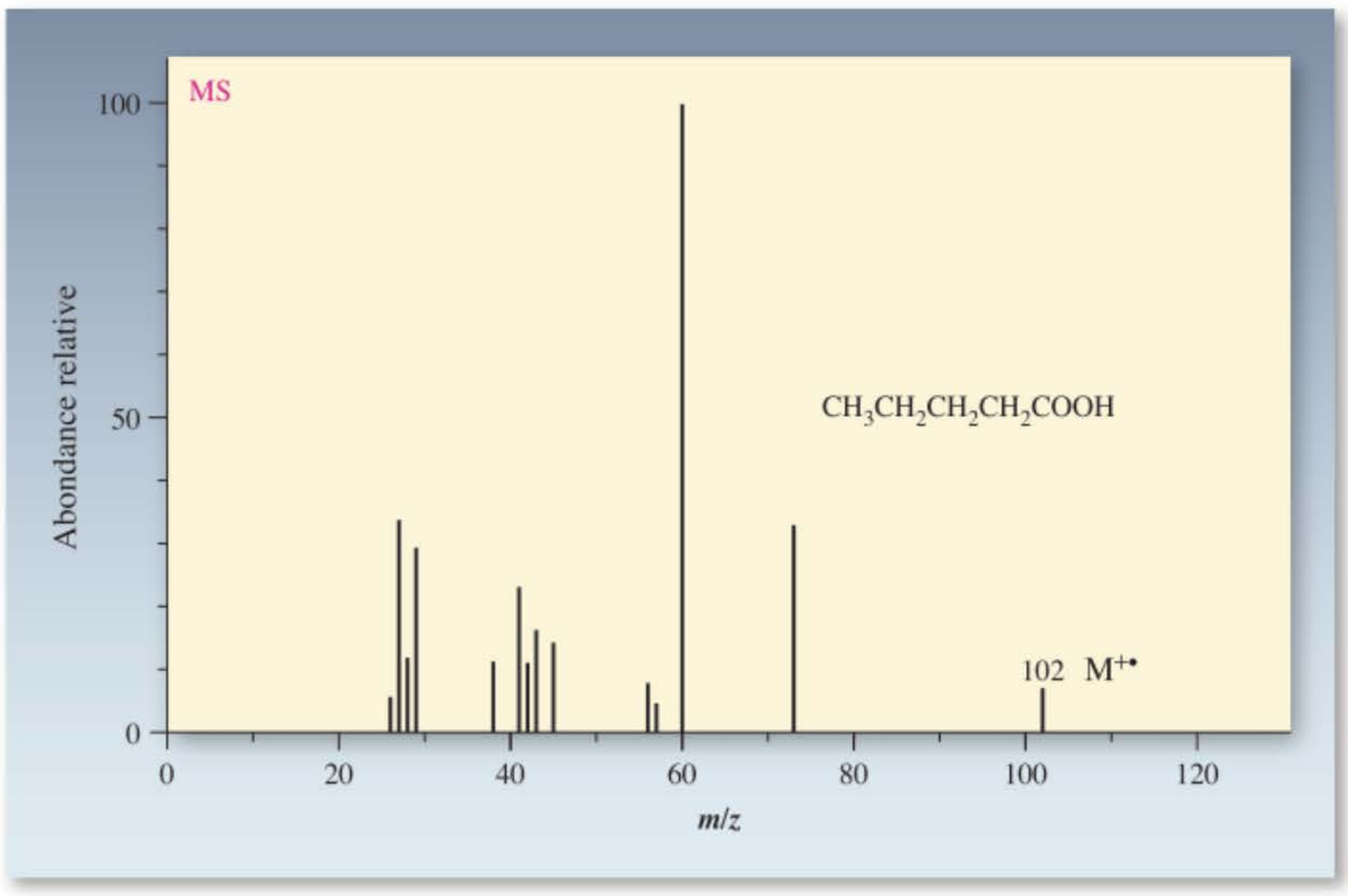


Figure 19-5 Le spectre de masse de l'acide pentanoïque (voir exercice 19.4). On remarquera l'intensité relativement faible du pic de l'ion moléculaire.

En résumé, les signaux en RMN des acides carboxyliques révèlent des protons acides et des carbones carbonyliques fortement déblindés, tandis que les noyaux adjacents au groupe fonctionnel le sont beaucoup moins. Le spectre infrarouge de ces composés laisse entrevoir des bandes caractéristiques aux environs de 2500-3300 cm^{-1} (O–H) et 1710 cm^{-1} (C=O). Les spectres de masse des acides carboxyliques laissent entrevoir trois modalités de fragmentations caractéristiques.

19-4 Le caractère à la fois acide et basique des acides carboxyliques

De même que les alcools (paragraphe 8.3), les acides carboxyliques sont à la fois acides et basiques : la déprotonation aboutissant aux ions carboxylate est relativement aisée, la protonation, par contre, est plus difficile.

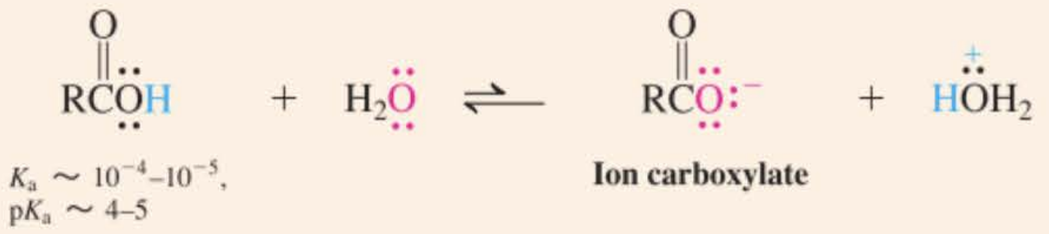
Les acides carboxyliques sont des acides relativement forts*

Les acides carboxyliques sont caractérisés par des valeurs de pK_a beaucoup plus basses que celles des alcools, même si le proton acide provient dans les deux cas d'un groupe hydroxyle.

---

* N.d.tr. : Il est cependant bien entendu que la plupart d'entre eux appartiennent à la catégorie des acides *faibles*.

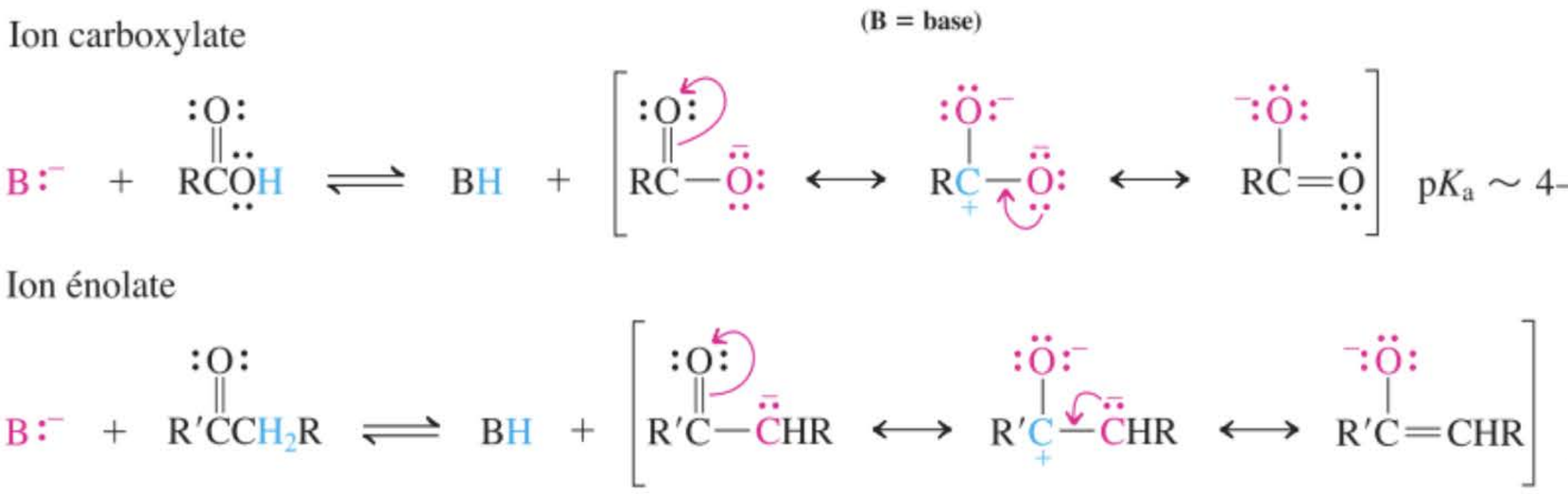
Les acides carboxyliques se dissocient assez facilement



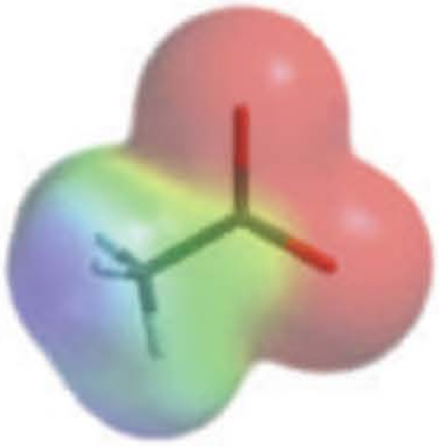
$K_a \sim 10^{-4}$–10^{-5},
$pK_a \sim 4$–5

Pourquoi les acides carboxyliques se dissocient-ils davantage par rapport aux alcools ? La différence tient au fait que leur substituant hydroxyle est attaché à un groupe carbonyle, dont le carbone carbonylique – qui est polarisé positivement et hybridé en sp^2 – exerce un puissant effet inductif électroattracteur. De surcroît, l'ion carboxylate est fortement stabilisé par résonance, de manière assez comparable à l'ion énolate formé à la suite de la déprotonation du carbone en α des aldéhydes et des cétones (paragraphe 18.1).

Résonance dans les ions carboxylate et énolate



Au contraire des énolates, deux parmi les trois structures de résonance des ions carboxylate sont équivalentes (paragraphe 1.5). Il en résulte que les carboxylates sont des entités symétriques présentant des longueurs de liaisons carbone–oxygène égales (1,26 Å), comprises entre les longueurs typiques des liaisons carbone–oxygène doubles (1,20 Å) et simples (1,34 Å) des acides correspondants (figure 19.1). Le profil des potentiels électrostatiques de l'ion acétate présenté dans la marge montre l'égale répartition de la charge négative (en rouge) sur les deux oxygènes.



Ion acétate

Les substituants électroattracteurs exaltent l'acidité des acides carboxyliques

Comme pour les alcools (paragraphe 8.3), les substituants électroattracteurs par effet inductif – et qui sont situés à proximité de la fonction carboxyle – en exaltent l'acidité. Les valeurs des pK_a d'acides carboxyliques représentatifs sont indiquées dans le tableau 19.3. On aura remarqué que la présence de deux ou trois groupes électroattracteurs sur le carbone α peut rendre l'acide carboxylique concerné presque aussi fort qu'un acide inorganique (minéral) typique.

Exercice 19-5

Parmi les ensembles d'acides suivants, classer les divers membres dans l'ordre de leur acidité *décroissante*.

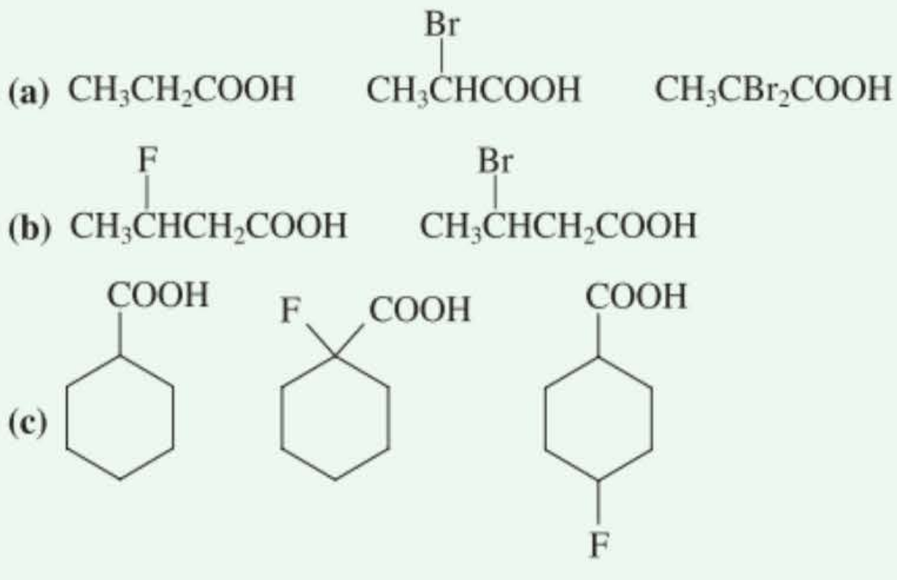


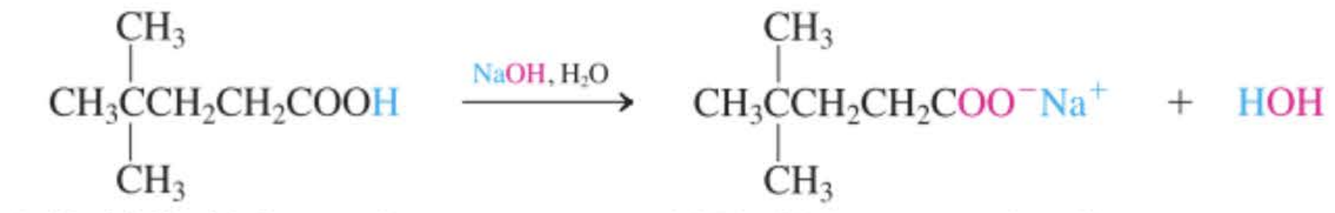
Tableau 19-3 Valeurs des pK_a de certains acides carboxyliques et de quelques acides minéraux

Composé	pK_a	Composé	pK_a
Acides alcanoïques		**Acides dioïques**	
$HCOOH$	3,55	$HOOCCOOH$	1,27, 4,19
CH_3COOH	4,76	$HOOCCH_2COOH$	2,83, 5,69
$ClCH_2COOH$	2,82	$HOOCCH_2CH_2COOH$	4,20, 5,61
$Cl_2CHCOOH$	1,26	$HOOC(CH_2)_4COOH$	4,35, 5,41
Cl_3CCOOH	0,63		
F_3CCOOH	0,23	**Autres acides**	
$CH_3CH_2CH_2COOH$	4,82	H_3PO_4	2,15 (premier pK_a)
$CH_3CH_2CHClCOOH$	2,84	HNO_3	−1,4
$CH_3CHClCH_2COOH$	4,06	H_2SO_4	−3,0 (premier pK_a)
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	4,52	HCl	−8,0
		H_2O	15,7
Acides benzoïques		CH_3OH	15,5
$4\text{-}CH_3C_6H_4COOH$	4,36		
C_6H_5COOH	4,20		
$4\text{-}ClC_6H_4COOH$	3,98		

Les acides dioïques présentent deux valeurs de pK_a*, une pour chaque groupe CO_2H. Dans l'acide éthanedioïque (oxalique) et l'acide propanedioïque (malonique), le premier pK_a est beaucoup plus faible que le second en raison de l'effet inductif électroattracteur mutuel des deux groupes carboxyle. Dans les acides dioïques supérieurs, les deux valeurs de pK_a sont très proches de celles des acides monocarboxyliques.

L'acidité relativement appréciable des acides carboxyliques signifie que leurs **sels** correspondants, en l'occurrence les **carboxylates,** se forment volontiers lorsque l'acide est soumis à l'action d'une base telle que NaOH, Na_2CO_3 ou $NaHCO_3$. Ces sels sont nommés en remplaçant l'ensemble *acide -oïque* du nom de l'acide par **-oate de** suivi de l'appellation du métal. Ainsi, $HCOO^-Na^+$ est le formiate de sodium, $CH_3COO^-Li^+$ est l'acétate de lithium, etc. Les carboxylates sont bien plus hydrosolubles que les acides correspondants, parce que le groupe anionique polaire est promptement solvaté.

Formation d'un carboxylate



Acide 4,4-diméthylpentanoïque
(Peu soluble dans l'eau)

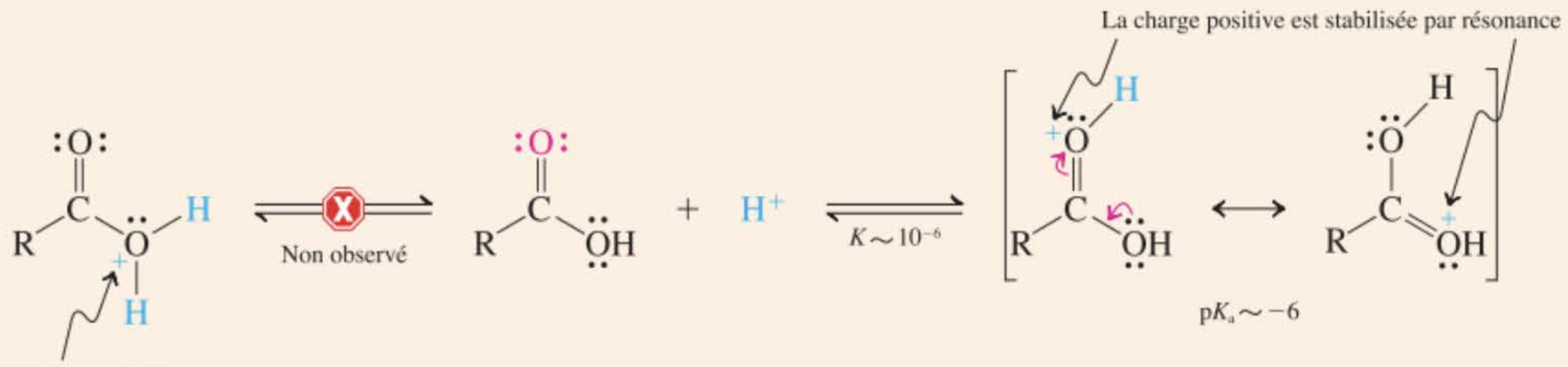
4,4-Diméthylpentanoate de sodium
(Soluble dans l'eau)

L'oxygène carbonylique des acides carboxyliques peut être protonné

Les paires électroniques libres de n'importe lequel des deux atomes d'oxygène du groupe carboxyle peuvent, en principe, être protonnées, tout comme les alcools sont protonnés par les acides forts pour donner des ions alkyloxonium (paragraphes 8.3 et 9.2). Les faits dont on dispose indiquent que c'est l'oxygène du carbonyle qui est le plus basique. Pourquoi ? La protonation de l'oxygène carbonylique aboutit à une espèce dans laquelle la charge positive est délocalisée par résonance. L'autre possibilité, qui résulte de la protonation du groupe hydroxyle, ne bénéficie pas d'une telle stabilisation (voir aussi l'exercice 2.9).

* N.d.tr. : Ces deux valeurs de pK_a correspondent, respectivement, aux pK_{a1} et pK_{a2}.

Protonation d'un acide carboxylique



Il est à noter que la protonation est néanmoins très difficile, comme l'atteste la très forte acidité ($pK_a \sim -6$) de l'acide conjugué. On verra, toutefois, que de telles protonations sont importantes dans maintes réactions des acides carboxyliques et de leurs dérivés.

Exercice 19-6

Le pK_a de la propanone (acétone) protonnée vaut – 7,2, tandis que celui de l'acide acétique protonné vaut – 6,1. Expliquer.

En résumé, les acides carboxyliques sont acides parce que le carbone carbonylique polarisé est fortement électroattracteur et parce que leur déprotonation aboutit à des anions stabilisés par résonance. Les groupes électroattracteurs exaltent l'acidité, encore que cet effet s'atténue rapidement lorsque la distance dudit groupe par rapport à la fonction carboxyle augmente. La protonation est difficile, mais réalisable, et s'effectue sur l'oxygène carbonylique de manière à fournir un cation stabilisé par résonance.

19-5 Méthodes de synthèse industrielle des acides carboxyliques

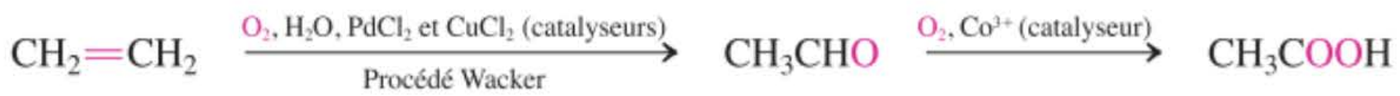
Les acides carboxyliques sont des réactifs de grande valeur et des précurseurs fort utiles en synthèse. Les deux plus simples d'entre eux sont préparés en très grande quantité dans l'industrie chimique. L'acide formique est employé dans le tannage des cuirs et pour rendre le latex caoutchouteux. Il s'obtient facilement en faisant réagir de l'hydroxyde de sodium en poudre avec du monoxyde de carbone sous pression. Cette transformation implique une addition nucléophile suivie de protonation.

Synthèse de l'acide formique

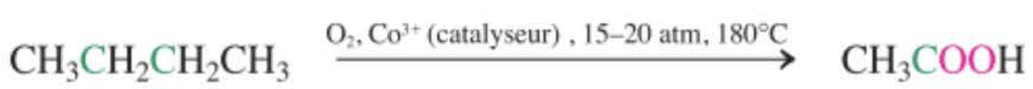


En ce qui concerne l'acide acétique, il existe trois méthodes importantes de préparation dans l'industrie : l'oxydation de l'éthène transitant par l'acétaldéhyde (paragraphe 12.16), l'oxydation du butane par de l'air et enfin la carbonylation du méthanol. Les mécanismes de ces réactions sont complexes.

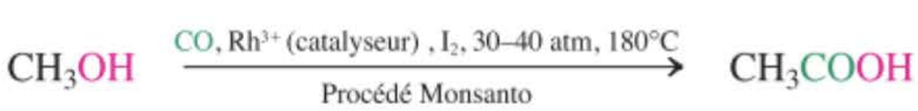
Obtention d'acide acétique par oxydation de l'éthène



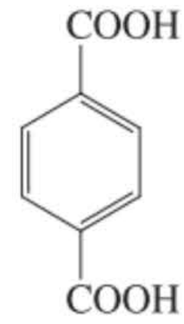
Obtention d'acide acétique par oxydation du butane



Obtention d'acide acétique par carbonylation du méthanol



La demande globale d'acide acétique avoisine chaque année les 6,5 millions de tonnes ($6{,}5 \times 10^9$ kg). Cet acide sert à préparer des monomères pour la polymérisation, tel le 2-méthylpropénoate de méthyle (méthacrylate de méthyle ; tableau 12.3), de même que des produits pharmaceutiques, des colorants ainsi que des pesticides. On mentionnera, en outre, deux acides dicarboxyliques synthétisés à grande échelle dans l'industrie : l'acide hexanedioïque (adipique), qui intervient dans la fabrication du Nylon (voir encadré 21.4) et l'acide benzène-1,4-dicarboxylique (téréphtalique), dont les esters sont copolymérisés avec des diols pour obtenir des feuilles et des films plastiques ainsi que les bouteilles pour boissons carbonatées.



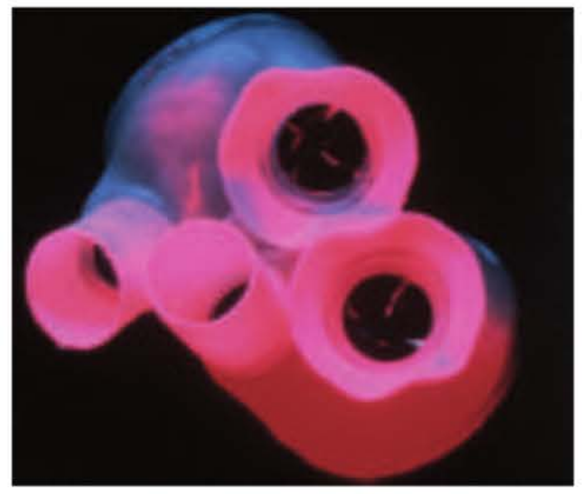
Acide benzène-1,4-dicarboxylique (Acide téréphtalique)

19-6 Méthodes permettant d'introduire un groupe fonctionnel carboxyle

L'oxydation des alcools primaires et des aldéhydes en acides carboxyliques par une solution aqueuse de Cr(VI) a été décrite antérieurement (paragraphes 8.6 et 17.4). On va présenter, dans ce paragraphe, deux autres réactifs qui permettent de réaliser cette transformation. Il est également possible d'introduire une fonction carboxyle en ajoutant un atome de carbone à une molécule d'halogénoalcane. Cette opération peut être réalisée de deux manières différentes : la carbonation des réactifs organométalliques ou bien la préparation suivie de l'hydrolyse des nitriles.

L'oxydation des alcools primaires et des aldéhydes aboutit à des acides carboxyliques

Les alcools primaires s'oxydent en aldéhydes, lesquels, à leur tour, peuvent très aisément s'oxyder davantage de manière à fournir les acides carboxyliques correspondants.

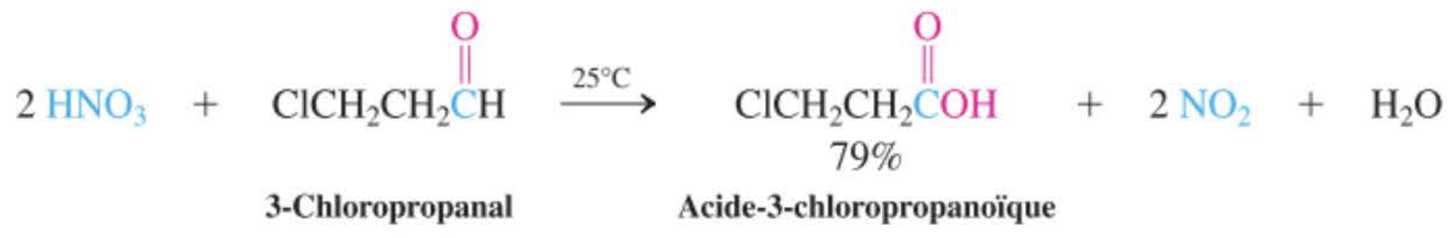


Le polyéthylène-téréphtalate est le Dacron, dont est fait ce cœur artificiel Jarvik. En films minces, c'est le Mylar.

Obtention d'acides carboxyliques par oxydation



Mis à part le CrO_3 aqueux, on emploie fréquemment, à cette fin, $KMnO_4$ de même que l'acide nitrique, HNO_3. Étant donné que ce dernier réactif est l'un des oxydants les moins chers parmi les oxydants énergiques, on l'emploie bien souvent dans les applications à grande échelle, voire dans les synthèses industrielles.



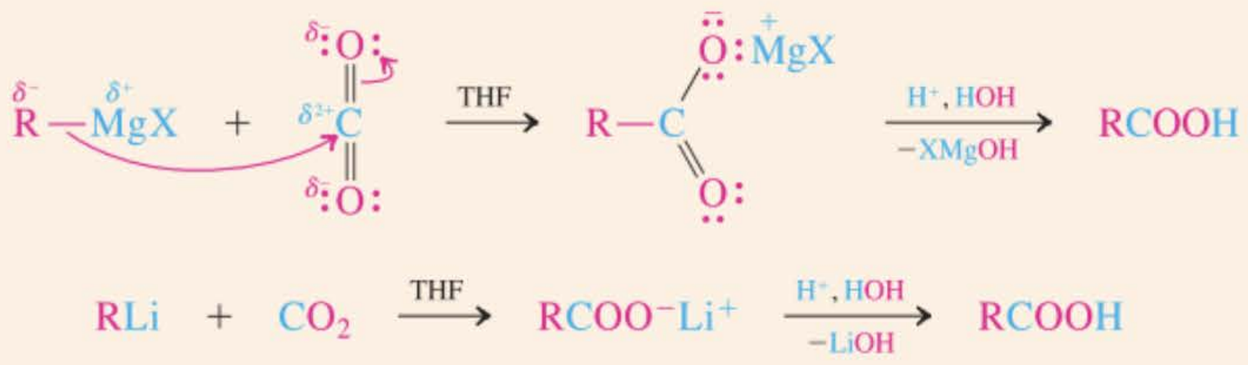
Exercice 19-7

Donner les produits qui résulteront de l'oxydation par l'acide nitrique **(a)** du pentanal ; **(b)** de l'hexane-1,6-diol et **(c)** du 4-(hydroxyméthyl)cyclohexanecarbaldéhyde.

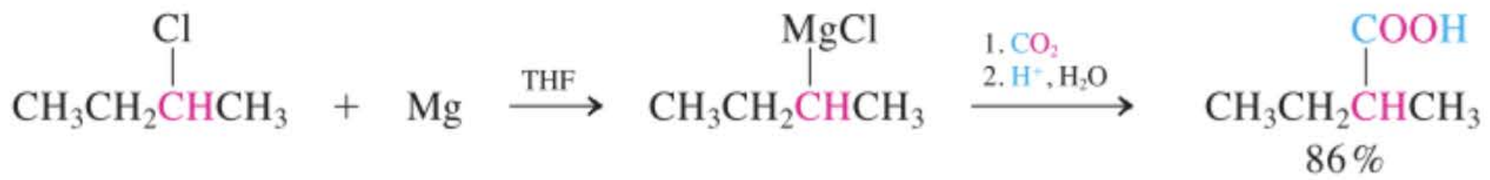
Les réactifs organométalliques réagissent avec le dioxyde de carbone et engendrent des acides carboxyliques

Les réactifs organométalliques attaquent le dioxyde de carbone (habituellement sous forme solide, connue sous le nom de « Carboglace »), tout aussi bien qu'ils attaqueraient des aldéhydes ou des cétones. Il résulte de ce processus de **carbonation** un sel carboxylique, lequel, à la suite de sa protonation par de l'eau acidifiée, fournit l'acide carboxylique.

Carbonation des organométalliques



On se rappellera qu'un réactif organométallique s'obtient habituellement à partir de l'halogénoalcane correspondant : RX + Mg → RMgX. De ce fait, la carbonation de ce dernier permet de transformer en deux étapes RX en RCOOH, à savoir un acide carboxylique avec un carbone surnuméraire. Par exemple,



2-Chlorobutane — **Acide-2-méthylbutanoïque**

Les nitriles s'hydrolysent en acides carboxyliques

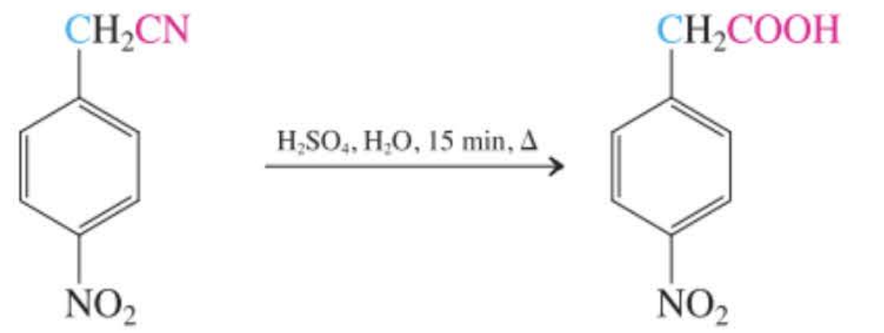
Une autre façon de produire un acide carboxylique avec un carbone surnuméraire à partir d'un halogénoalcane consiste à hydrolyser un nitrile (RC ≡ N) intermédiairement formé. On se rappellera (paragraphe 6.2) que l'ion cyanure, $^{-}$:C≡N:, est un bon nucléophile qui permet de synthétiser des nitriles via des réactions S_N2. Ces nitriles s'hydrolysent à chaud avec une solution aqueuse acide ou basique et fournissent l'acide carboxylique correspondant (ainsi que de l'ammoniac ou un ion ammonium).

Obtention d'acides carboxyliques à partir des halogénoalcanes et via des nitriles



Le mécanisme de cette réaction sera examiné en détail dans le paragraphe 20.8.

La synthèse des acides carboxyliques par hydrolyse des nitriles est préférable à la carbonation de Grignard lorsque le substrat contient des groupes susceptibles de réagir avec les composés organométalliques, tels que la fonction hydroxyle, carbonyle ou nitro.

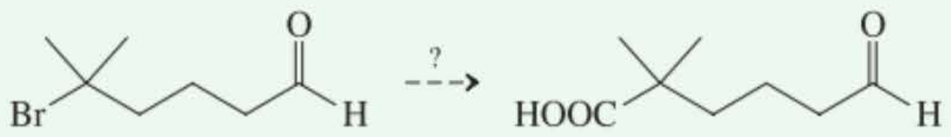


(4-Nitrophényl)-éthanenitrile — **Acide (4-nitrophényl)-acétique**

Exercice 19-8

Mise en pratique des concepts : obtenir un acide carboxylique à partir d'un halogénalcane

Proposer une méthode qui permette de réaliser la transformation ci-dessous. Plusieurs étapes peuvent être nécessaires.

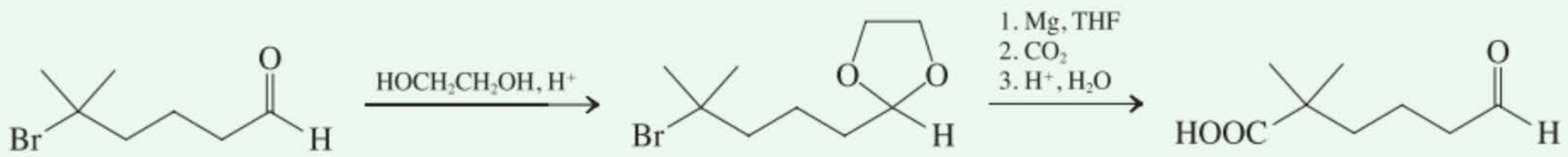


Stratégie

Avant de commencer, il est opportun d'examiner attentivement ces deux structures. La molécule ciblée possède un carbone de plus qu'il faudra introduire. À première vue, il semble que des problèmes apparaissent si on applique comme telle l'une ou l'autre des deux méthodes présentées dans ce paragraphe. Le groupe aldéhyde va interférer dans toute tentative d'intervention d'un réactif organométallique et il réagira aussi avec l'ion cyanure. Toutefois, l'addition du cyanure à un aldéhyde (ou à une cétone) est réversible et peut être évitée si on opère dans des conditions basiques (paragraphe 17.11). Pourrait-on dès lors envisager une substitution du brome par le cyanure, suivie d'une hydrolyse alcaline ? Examinons de plus près le substrat : le Br est porté par un carbone *tertiaire*. L'incontournable substitution S_N2 ne marchera pas (c'est plutôt une élimination qui se produira, paragraphe 7.8). Par contre, il est possible de préparer des réactifs organométalliques à partir de *n'importe quelle* sorte de composé halogéné (y compris les halogénoalcanes tertiaires), pour autant que l'on puisse éviter l'interférence des autres groupes fonctionnels. Ceci nous offre donc une solution.

Solution

• On commence par protéger la fonction aldéhyde de manière à pouvoir former et employer un réactif de Grignard : ceci peut être fait via l'acétal cyclique qui nécessite l'intervention d'éthane-1,2-diol sous catalyse acide. Selon la séquence décrite dans le paragraphe ci-dessus, préparer le réactif de Grignard et ajouter celui-ci à du CO_2. Protonner le carboxylate résultant en milieu acide aqueux. L'acétal s'hydrolyse aisément, ce qui permet de déprotéger la fonction aldéhyde :

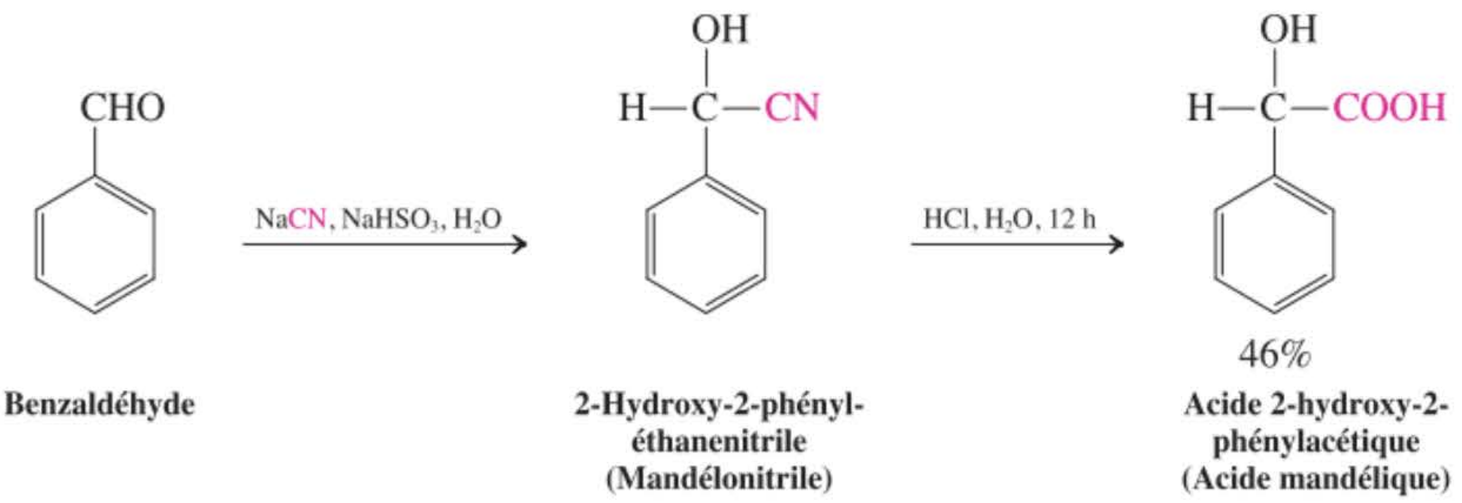


Exercice 19-9

Essayez par vous-même

Montrer, à l'aide d'équations chimiques, comment vous convertiriez chacun des composés halogénés suivants en un acide carboxylique avec un atome de carbone surnuméraire. Si plus d'une méthode peut être appliquée avec succès, indiquez-les toutes. Si ce n'est pas le cas, précisez les motivations qui ont guidé votre choix. **(a)** 1-Chloropentane ; **(b)** iodocyclopentane ; **(c)** acide 4-bromobutanoïque (**Indication :** voir paragraphes 8.7 et 8.9) ; **(d)** chloroéthène (**Indication :** voir paragraphe 13.9) ; **(e)** bromocyclopropane (**Indication :** voir problème 60 du chapitre 6).

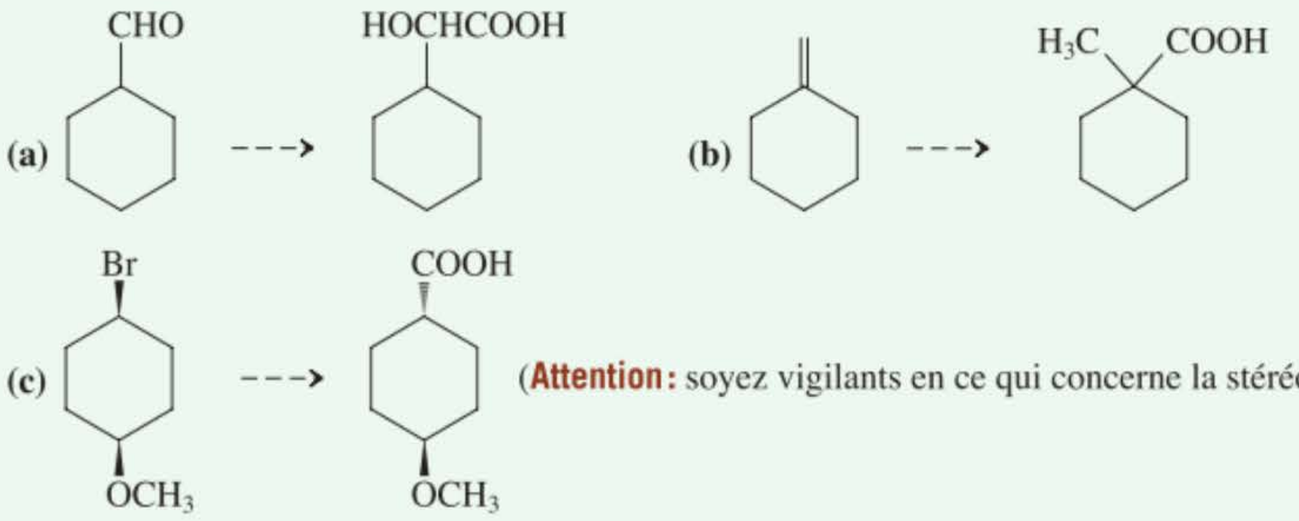
L'hydrolyse du groupe nitrile d'une cyanhydrine, obtenue par addition de HCN à un aldéhyde ou à une cétone (paragraphe 17.11), est une méthode générale d'aboutissement à des acides 2-hydroxycarboxyliques, lesquels présentent des propriétés antiseptiques.



Benzaldéhyde — **2-Hydroxy-2-phényléthanenitrile (Mandélonitrile)** — **Acide 2-hydroxy-2-phénylacétique (Acide mandélique)**

Exercice 19-10

Suggérer des méthodes qui permettent de réaliser les transformations suivantes (plus d'une étape sera nécessaire).



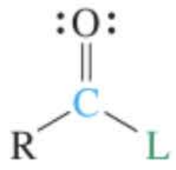
(**Attention :** soyez vigilants en ce qui concerne la stéréochimie !)

En résumé, divers réactifs permettent d'oxyder les alcools primaires et les aldéhydes en acides carboxyliques. Les halogénoalcanes sont transformés en acides carboxyliques contenant un atome de carbone surnuméraire soit par conversion en un réactif organométallique que l'on soumet à la carbonation, soit par substitution de l'halogène par du cyanure suivie de l'hydrolyse du nitrile ainsi obtenu.

19-7 Substitution au niveau du carbone carboxylique : le mécanisme d'addition–élimination

Les acides carboxyliques présentent une réactivité similaire à celle des aldéhydes et des cétones : le carbone carbonylique peut être attaqué par un nucléophile tandis que l'oxygène correspondant est la cible des électrophiles. Toutefois, après le processus d'addition, le OH carboxylique, au même titre que celui des alcools, peut être converti en un groupe sortant (paragraphe 9.2). L'éjection de ce dernier correspond globalement à une réaction de substitution et donne naissance à de nouveaux composés carbonylés. Dans ce paragraphe, on présentera les mécanismes généraux grâce auxquels ce processus de substitution peut avoir lieu tant avec les acides carboxyliques qu'avec leurs dérivés.

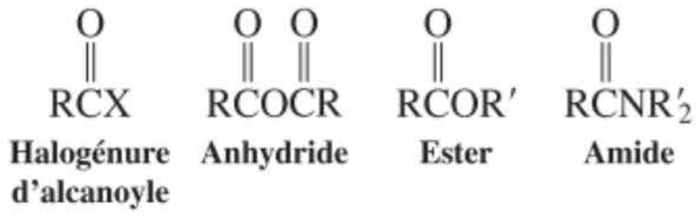
Le carbone carbonylique est sensible à l'attaque des nucléophiles



Dérivés des acides carboxyliques

Les carbones carbonyliques sont électrophiles et sont susceptibles d'être attaqués par des nucléophiles. Ce type de réactivité s'observe chez les acides carboxyliques mais aussi avec les **dérivés des acides carboxyliques,** ces derniers répondant à la formule générale RCOL (où L représente le groupe sortant).

Dérivés des acides carboxyliques



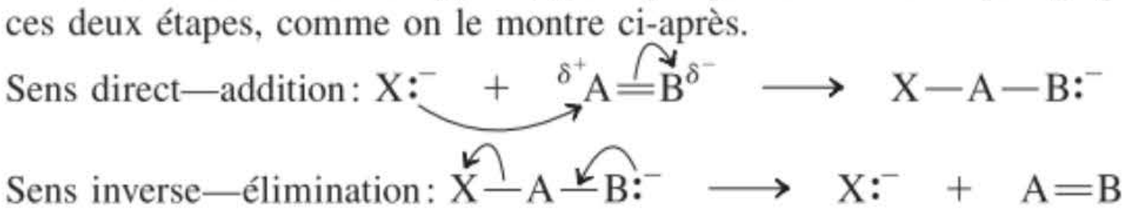
Halogénure d'alcanoyle **Anhydride** **Ester** **Amide**

Contrairement aux produits d'addition des aldéhydes et des cétones (paragraphes 17.5 à 17.7), l'intermédiaire qui se forme à la suite de l'attaque du carbone carboxylique par un nucléophile peut se décomposer *en éliminant un groupe sortant*. Globalement, il en résulte la substitution du groupe sortant par le nucléophile grâce à une séquence réactionnelle qu'on appelle **addition–élimination.**

Les substitutions au niveau du carbone carboxylique se font par addtition-élimination

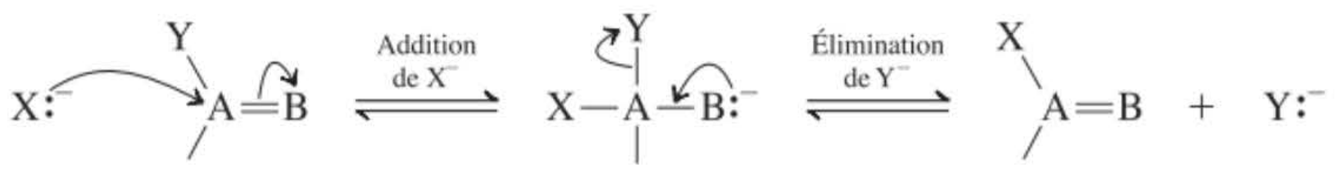
Le carbone carbonylique est trigonal et hybridé en sp^2. Comme nous l'avons vu lors des réactions des alcènes et des benzènes (chapitres 12 et 15), les mécanismes de substitution qui sont associés aux atomes de carbone saturés, tétraédriques et hybridés en sp^3 ne s'appliquent pas aux systèmes insaturés, trigonaux et plans. Leur coplanéité rend la substitution dorsale de type S_N2 difficile d'un point de vue géométrique et, en outre, les atomes de carbone hybridés en sp^2 forment difficilement des carbocations, ce qui défavorise les S_N1.

La substitution selon la séquence addition-élimination associe deux processus dont la mécanisme est simple. L'addition d'un nucléophile au carbone d'un groupe carbonyle est une réaction que nous connaissons bien. Quant à l'élimination, il s'agit simplement du *mécanisme inverse* de celui de l'addition. Un mécanisme du type 4(a), tel que présenté dans le paragraphe 2.2, peut servir à illustrer ces deux étapes, comme on le montre ci-après.



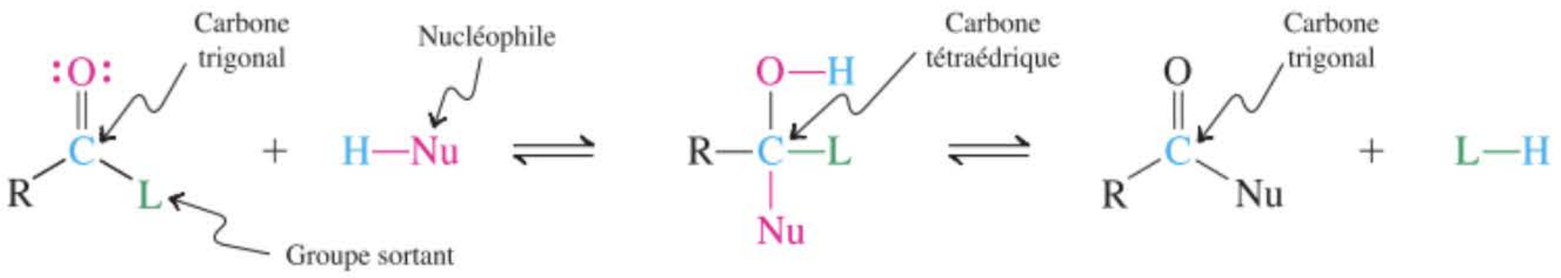
Lorsque le site de l'attaque (atome A) contient déjà un groupe sortant (Y) potentiel, les deux étapes ci-dessus peuvent alors se dérouler l'une après l'autre, ce qui revient à substituer Y par X.

Schéma général du mécanisme de la séquence addition – élimination



Comme ce schéma général l'indique, les deux étapes de cette séquence d'addition-élimination sont réversibles. Le schéma qui apparaît ci-après montre une addition-élimination telle qu'elle s'applique à un dérivé d'acide carboxylique. L'espèce intermédiaire qui se forme après l'addtition mais avant l'élimination (et qui ne ressemble pas au substrat de départ ni au produit final) contient, en son centre, un carbone particulier, dit tétraédrique. On l'appelle de ce fait un **intermédiaire tétraédrique**.

Substitution nucléophile par addition-élimination





Rappel du code des couleurs :
nucléophile – rouge
électrophile – bleu
groupe sortant – vert

La substitution par addition–élimination représente la voie la plus importante pour former des dérivés des acides carboxyliques, de même que pour interconvertir ceux-ci, c'est-à-dire



réaliser la transformation RCL → RCL′. Dans le reste de ce paragraphe ainsi que dans les suivants, on décrira comment de tels dérivés sont préparés à partir des acides carboxyliques, tandis que le chapitre 20 examinera leur comportement chimique ainsi que leurs propriétés.

L'addition–élimination peut être catalysée par un acide ou par une base

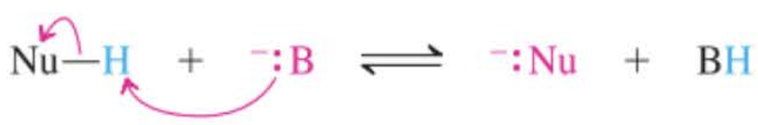
Les réactions d'addition-élimination peuvent être réalisées en milieu tant basique que acide. Nous avons vu comment les additions de nucléophiles aux aldéhydes et aux cétones (paragraphes 17.5 à 17.9 ; tableau 17.4) peuvent être catalysées à la fois par des bases ou des acides. Il en va de même pour les additions de nucléophiles aux dérivés des acides carboxyliques. L'élimination à partir de l'intermédiaire tétraédrique est catalysée de la même façon : pour rappel, le mécanisme de cette étape est juste l'inverse de celui de l'addition. Dès lors, les mêmes effets catalytiques sont observés. Examinons en détail les rôles des bases ou des acides.

Tous les nucléophiles sont des bases de Lewis. Cependant, un nucléophile pourvu d'un proton arrachable (Nu–H) peut être déprotonné par une base forte (dénotée par $B:^-$), de manière à devenir le nucléophile $:Nu^-$ (chargé négativement et donc bien plus nucléophile), qui est l'espèce attaquante (étape 1). Puis l'addition-élimination a lieu (étape 2), puis la base se trouve régénérée (étape 3), ce qui en fait un véritable catalyseur pour le processus global. Comme nucléophiles typiques dans ce genre de séquences, il y a l'eau et les alcools qui, à la suite de leur déprotonation, donnent respectivement, des ions hydroxyde ou alkoxyde.

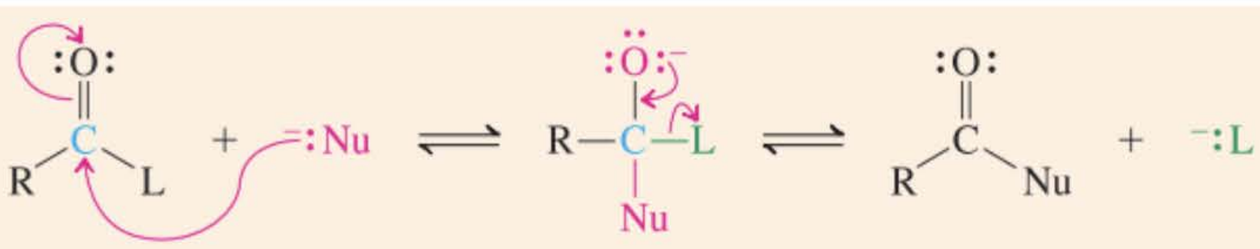
Mécanisme de l'addition–élimination catalysée par une base



Étape 1. Déprotonation de NuH



Étape 2. Addition-élimination



Étape 3. Régénération du catalyseur

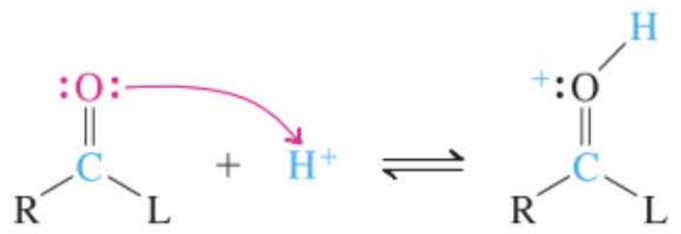


(Ou bien, $^-:L$ peut agir comme base dans l'étape 1)

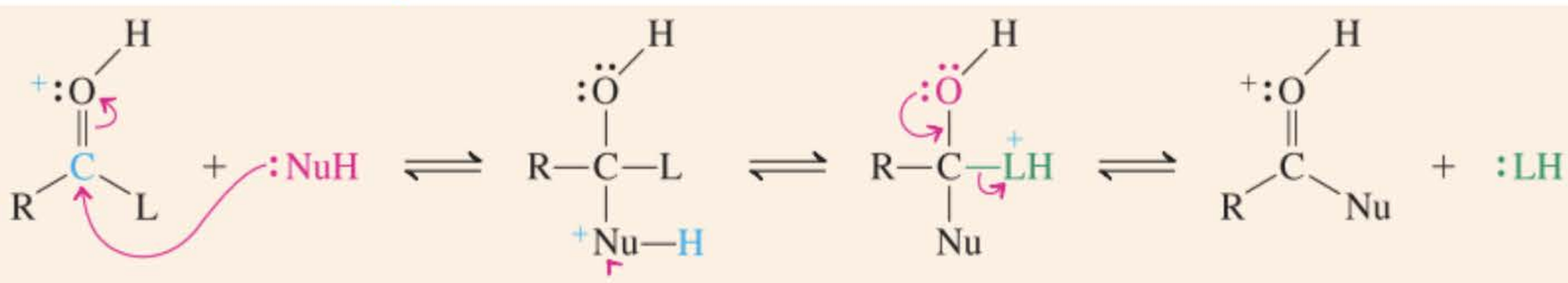
Dans les cas où le nucléophile est déjà fort par lui-même, la catalyse par une base n'est pas nécessaire, de sorte que l'entièreté du mécanisme peut être décrit par la seule étape 2 ci-avant.
Les réactions d'addition-élimination tirent également avantageusement parti de la catalyse acide. L'acide agit à deux niveaux : tout d'abord, il protonne l'oxygène carbonylique (étape 1), ce qui active le carbone carbonylique vis-à-vis de l'attaque nucléophile (paragraphe 17.5). En second lieu, la protonation de L (étape 2) fait de celui-ci un meilleur groupe sortant (voir, pour rappel, les paragraphes 6.7 et 9.2).

Mécanisme de l'addition–élimination catalysée par un acide

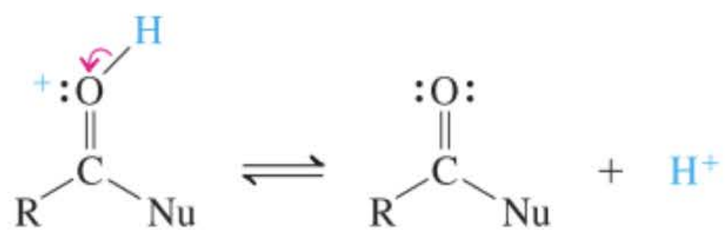
Étape 1. Protonation



Étape 2. Addition-élimination



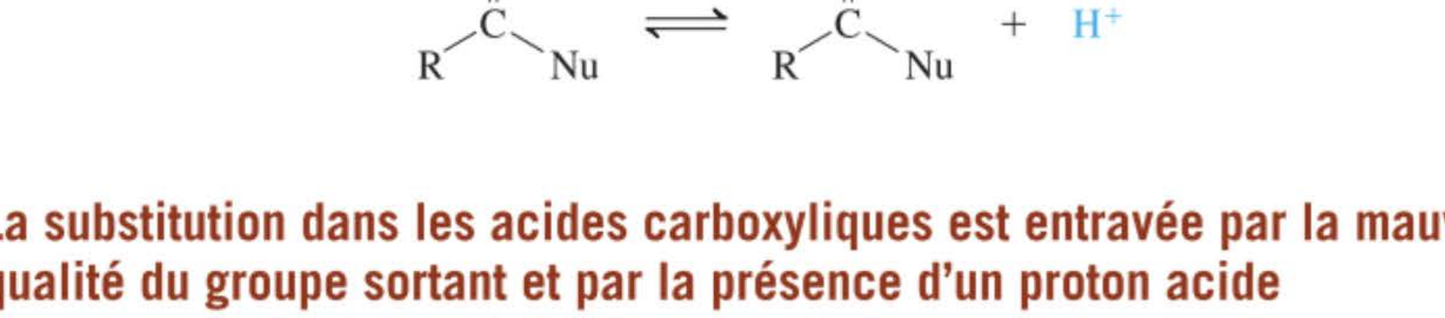
Étape 3. Déprotonation et régénération du proton (le catalyseur)



La substitution dans les acides carboxyliques est entravée par la mauvaise qualité du groupe sortant et par la présence d'un proton acide

Peut-on appliquer le procédé général d'addition-élimination à la conversion des acides carboxyliques en leurs dérivés ? Pour ce faire, deux problèmes doivent être d'emblée surmontés. Primo, nous savons que l'ion hydroxyde est un très mauvais groupe sortant (paragraphe 6.7). Secundo, le proton carboxylique est acide alors que la plupart des nucléophiles sont des bases (paragraphe 6.8). C'est pourquoi, l'attaque nucléophile qui est recherchée (voie réactionnelle *a* dans l'équation suivante) peut être court-circuitée par une réaction acide-base (voie *b*). De fait, si un nucléophile est fort basique – par exemple en présence d'un alkoxyde –, la formation de l'ion carboxylate sera pratiquement irréversible, de sorte que l'addition nucléophile au carbone carbonylique devient très difficile.

Réactions compétitives lors de la mise en présence d'un acide carboxylique avec un nucléophile



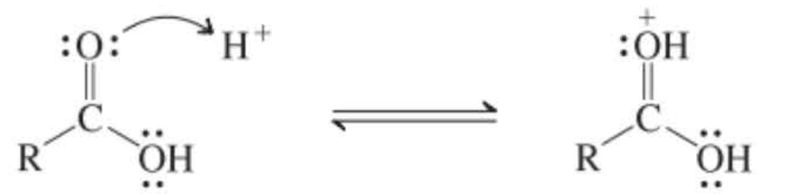
Estérification

$$RCOOH + R'OH \xrightarrow{H^+} RCOOR' + H_2O$$

Par contre, si le nucléophile est moins basique et tout spécialement en milieu acide, la formation du carboxylate est réversible, de sorte que l'addition nucléophile peut devenir compétitive. Un exemple typique d'addition–élimination (substitution) sur un acide carboxylique est l'**estérification** (paragraphe 9.4), laquelle est définie comme étant la condensation d'un alcool et d'un acide carboxylique aboutissant à un ester et à de l'eau. Le nucléophile, en l'occurrence l'alcool, est une base faible, de sorte qu'un acide fort est présent tant pour protonner l'oxygène carbonylique en vue de l'activer vis-à-vis d'une addition nucléophile que pour transformer le OH carboxylique en un meilleur groupe sortant, l'eau.

Mécanisme de la catalyse acide lors des estérifications

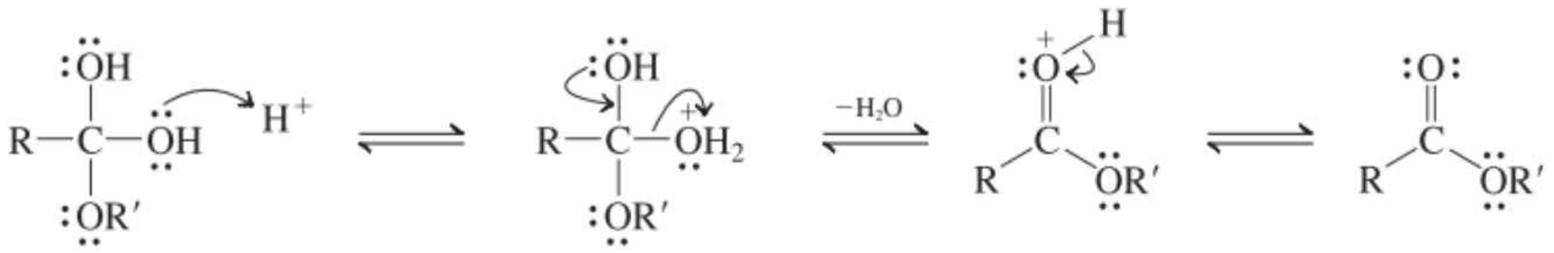
Étape 1. La protonation du groupe carboxylique active celui-ci vis-à-vis de l'addition d'un alcool (R′OH).



Acide carboxylique au départ — **Acide carboxylique protonné**

Étape 2. L'intermédiaire tétraédrique se forme par addition de R′OH et perte H^+.

Étape 3. La protonation de l'oxygène d'un OH en fait un meilleur groupe sortant, ce qui en permet l'éjection.



Intermédiaire tétraédrique — **Le OH protonné est un meilleur groupe sortant** — **Ester protonné** — **Le produit final : un ester**

Les paragraphes à venir vont examiner ce type de substitution carboxylique de même que d'autres en détail.

Exercice 19-11

Décrire de manière détaillée l'étape 2 de la séquence ci-dessus.

En résumé, l'attaque nucléophile du groupe carbonyle des dérivés des acides carboxyliques est une étape clef dans la substitution par addition–élimination. Le processus peut être catalysé aussi bien par les acides que par les bases. En ce qui concerne les acides carboxyliques, la réaction est entravée par la mauvaise qualité du groupe sortant (l'ion hydroxyde) ainsi que par une déprotonation compétitive de l'acide par le nucléophile jouant le rôle d'une base. Avec les nucléophiles moins basiques, l'addition peut avoir lieu.

19-8 Dérivés des acides carboxyliques : halogénures d'alcanoyle (d'acyle) et anhydrides

À partir de ce paragraphe, nous allons passer en revue les diverses méthodes de préparation des dérivés des acides carboxyliques. Le remplacement du groupe hydroxyle de RCOOH par des halogènes donne naissance à des **halogénures d'alcanoyle (d'acyle) ;** sa substitution par un alcanoate ($RCOO^-$) aboutit à des **anhydrides carboxyliques.** *Ces réactions nécessitent toutes deux la transformation préalable de la fonction hydroxyle en un meilleur groupe sortant.*

Les halogénures d'alcanoyle (d'acyle) sont formés via des dérivés inorganiques d'acides carboxyliques

La transformation des acides carboxyliques en halogénures d'alcanoyle (d'acyle) fait appel aux mêmes réactifs que ceux qui permettaient de synthétiser les halogénoalcanes à partir des alcools (paragraphe 9.4), à savoir $SOCl_2$ et PBr_3. Dans les deux cas, le problème à résoudre est toujours le même : convertir un mauvais groupe sortant (OH) en un bon.

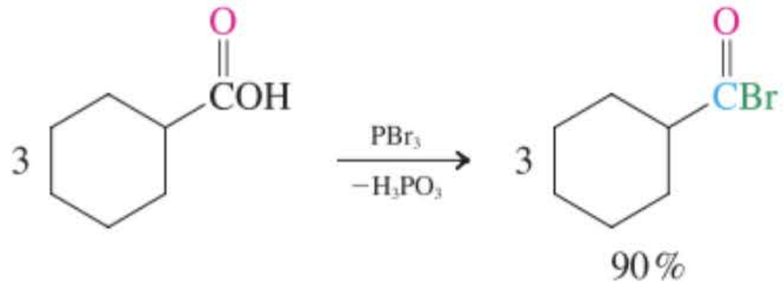
Halogénure d'alcanoyle (d'acyle)



Synthèse d'un halogénure d'alcanoyle (d'acyle)

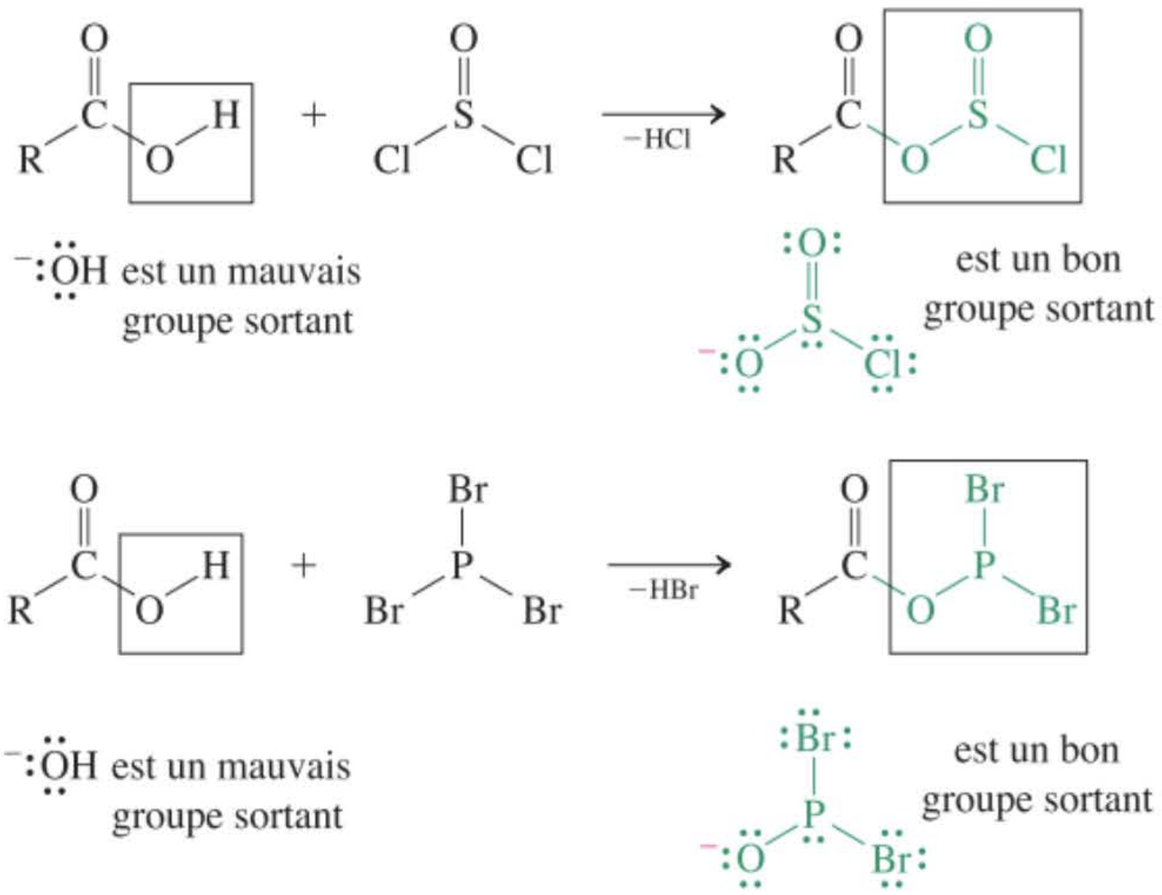


Acide butanoïque — **Chlorure de butanoyle**



(Ces réactions sont vouées à l'échec avec l'acide formique, HCOOH, parce que le chlorure de formyle, HCOCl, de même que le bromure de formyle, HCOBr, sont instables. Voir l'exercice 15.33.)

Ces transformations impliquent la conversion préalable de l'acide carboxylique en un dérivé inorganique dans lequel le substituant sur le carbone carbonylique est un bon groupe sortant :



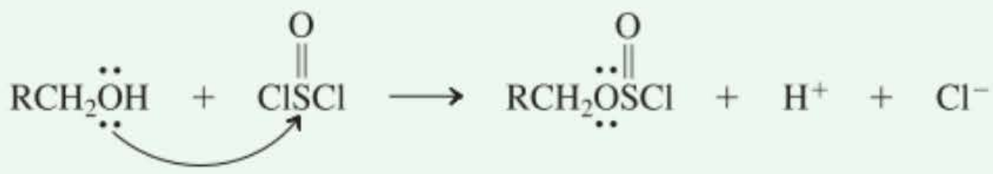
Exercice 19-12

Mise en pratique des concepts : formation d'un chlorosulfite d'alcyle

Proposer un mécanisme pour la réaction de $SOCl_2$ avec un acide carboxylique aboutissant au dérivé inorganique (un chlorosulfite d'acyle) présenté ci-dessus.

Stratégie

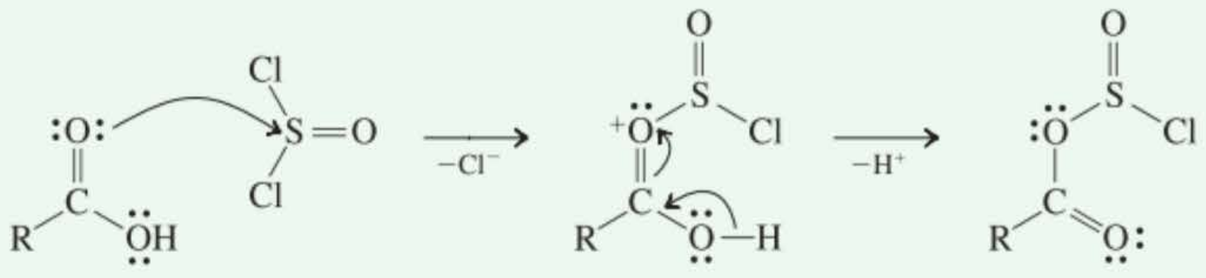
On serait tenté de faire intervenir, pour ce problème-ci, les mêmes étapes que celles qui ont servi à transformer un alcool en chlorosulfite d'alkyle correspondant, ROSOCl, après réaction avec $SOCl_2$ (paragraphe 9.4). Il s'agit, en l'occurrence, de la substitution du chlore fixé au soufre par le groupe hydroxyle de l'alcool :



Cependant, l'application directe de ce mécanisme à un acide carboxylique ne peut pas se justifier. Nous avons vu dans le paragraphe 19.5 que la protonation d'un acide carboxylique se fait au niveau de l'atome d'oxygène du *carbonyle*, et *pas* sur l'oxygène du groupe hydroxyle. La raison est toute simple : la protonation de l'oxygène du carbonyle aboutit à un intermédiaire qui est stabilisé par résonance, ce qui n'est pas le cas de la protonation du OH. On peut raisonner de manière analogue en ce qui concerne la réaction d'un acide carboxylique avec n'importe quel autre électrophile, tel le soufre de $SOCl_2$ ou le phosphore de PBr_3.

Solution

• Dès lors, il est plus vraisemblable que la transformation en question se déroule comme suit :



• À la suite de cette réaction, l'oxygène du carbonyle – et non celui de l'hydroxyle – est converti en groupe sortant. À notre connaissance, ce mécanisme particulier n'a pas encore été vérifié expérimentalement. Nous le présentons donc comme un exemple d'hypothèse mécanistique qui est proposé pour cet ensemble de réactifs mis en présence, compte tenu d'observations expérimentales relatives à d'autres espèces analogues.

Exercice 19-13

Essayez par vous-même

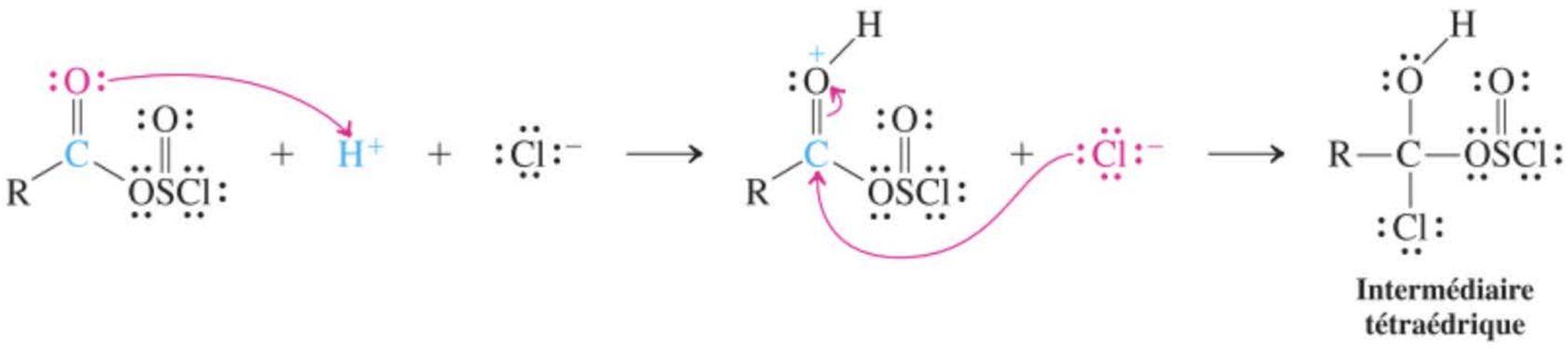
Proposer un mécanisme pour la réaction de PBr_3 avec un acide carboxylique aboutissant au dérivé inorganique (un dibromophosphite d'acyle) présenté juste avant l'exercice 19.12.

L'addition suivie d'élimination par catalyse acide se déroule comme suit.

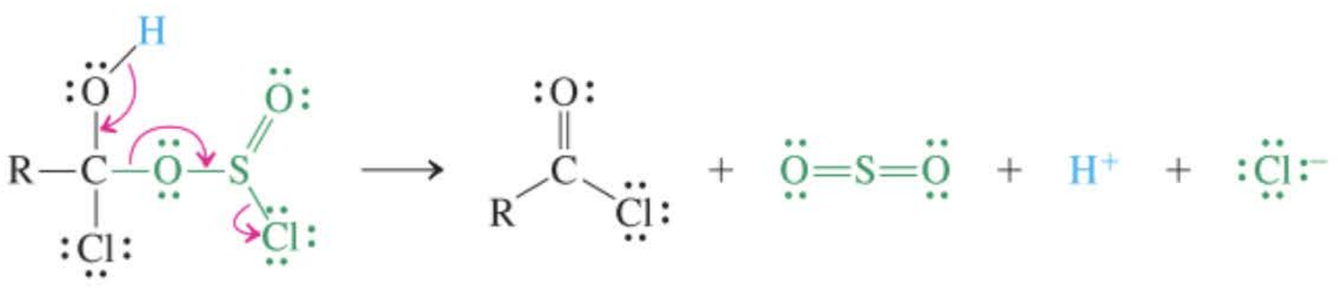
Mécanisme de la formation d'un chlorure d'alcanoyle (d'acyle) à l'aide de chlorure de thionyle

MÉCANISME

Étape 1. Addition



Étape 2. Élimination

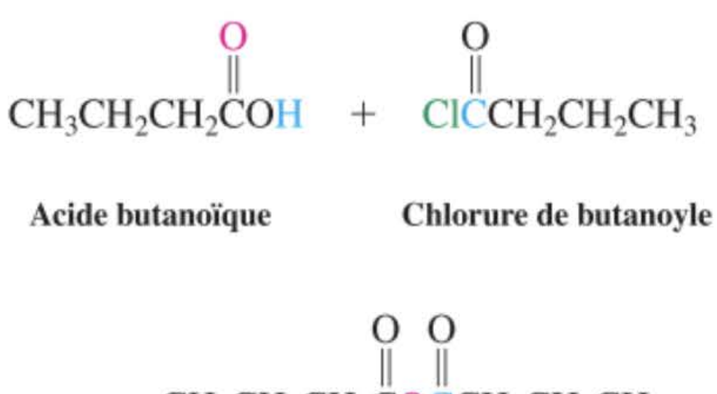


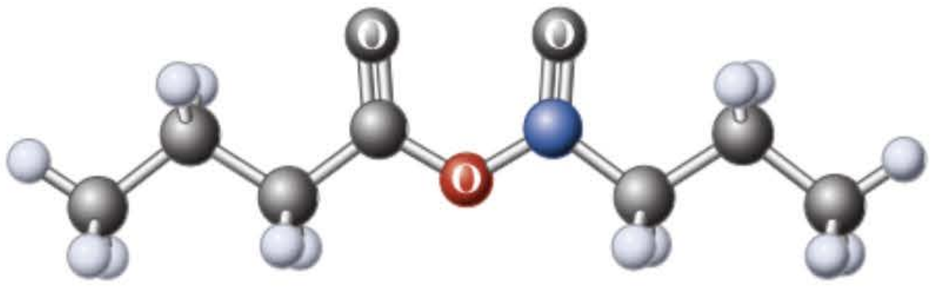
Le mécanisme de la formation d'un bromure d'alcanoyle à l'aide de tribromure de phosphore (PBr_3) est similaire (cf. paragraphe 9.4).

Les acides se combinent aux halogénures d'alcanoyle en formant des anhydrides

Le caractère électronégatif des halogènes dans les halogénures d'alcanoyle active la fonction carbonyle vis-à-vis de l'attaque par d'autres nucléophiles, même faibles (chapitre 20). Ainsi, par exemple, lorsque les halogénures d'alcanoyle sont traités par des acides carboxyliques, il en résulte la formation d'**anhydrides carboxyliques.**

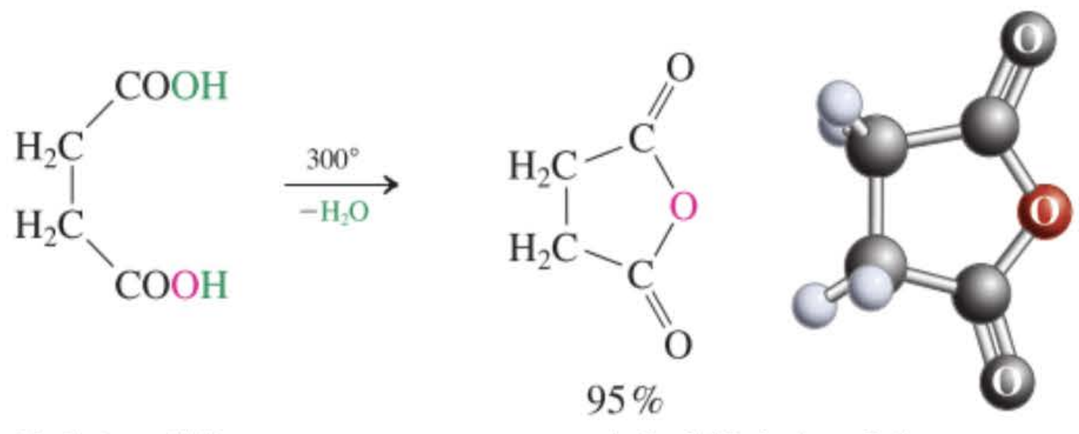
Anhydride carboxylique





Comme le nom l'indique, les anhydrides carboxyliques dérivent formellement des acides correspondants à la suite de la perte d'une molécule d'eau. S'il est bien vrai que la déshydratation des acides carboxyliques n'est pas une méthode très efficace pour synthétiser des anhydrides, il en va tout autrement en ce qui concerne les exemples cycliques que l'on peut préparer en chauffant des acides dicarboxyliques. Il y a cependant une condition au succès de cette dernière réaction : le produit obtenu doit être un cycle à cinq ou six pièces.

Formation d'un anhydride cyclique



Acide butanedioïque (Acide succinique) — **Anhydride butanedioïque (Anhydride succinique)**

Étant donné que l'halogène dans l'halogénure d'alcanoyle et l'entité RCO_2 dans l'anhydride sont de bons groupes sortants et comme ils activent la fonction carbonyle adjacente, ces dérivés des acides carboxyliques s'avèrent être des intermédiaires très utiles lors de la synthèse d'autres composés. On discutera de ces applications dans les paragraphes 20.2 et 20.3.

Exercice 19-14

Suggérer deux voies de synthèse, à partir d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés, pour chacun des composés suivants.

(a) $CH_3COCCH_2CH_3$ (O, O) **(b)** CH_3CHCCl (H_3C, O)

Exercice 19-15

Proposer un mécanisme expliquant la formation, par voie thermique, de l'anhydride butanedioïque à partir de l'acide dioïque.

En résumé, le groupe hydroxyle dans COOH peut être remplacé par un halogène en employant les mêmes réactifs que ceux qui servaient à transformer les alcools en halogénoalcanes, à savoir $SOCl_2$ ou PBr_3. Les halogénures d'alcanoyle (d'acyle) qui en résultent sont suffisamment réactionnels pour être attaqués par des acides carboxyliques de manière à engendrer des anhydrides carboxyliques. Les exemples cycliques de cette dernière classe de composés peuvent être obtenus par déshydratation thermique des acides dicarboxyliques.

19-9 Dérivés des acides carboxyliques : les esters

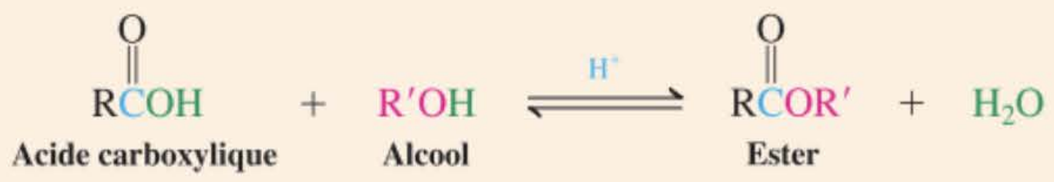
Les **esters** répondent à la formule générale $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR'$. Ce sont probablement les dérivés les plus importants des acides carboxyliques, parce qu'ils sont très répandus dans la nature et parce qu'ils servent à des usages très divers. On décrira, dans ce paragraphe, la réaction – catalysée par un acide minéral – des acides carboxyliques avec les alcools menant à des esters.

Les acides carboxyliques réagissent avec les alcools pour former des esters

Il ne se produit aucune réaction lorsqu'on mélange un acide carboxylique et un alcool. Par contre, si on y ajoute un acide minéral – tel que l'acide sulfurique ou HCl – en quantité catalytique, les deux composants réagissent progressivement de manière à former, dans un processus obéissant à un équilibre, un ester et de l'eau (cf. paragraphe 9.4). Cette méthode d'estérification a été décrite pour la première fois par le légendaire chimiste allemand Emil Fischer et son collaborateur Arthur Speier en 1895. Voilà pourquoi on l'appelle «estérification de Fischer-Speier» ou plus simplement «estérification de Fischer».

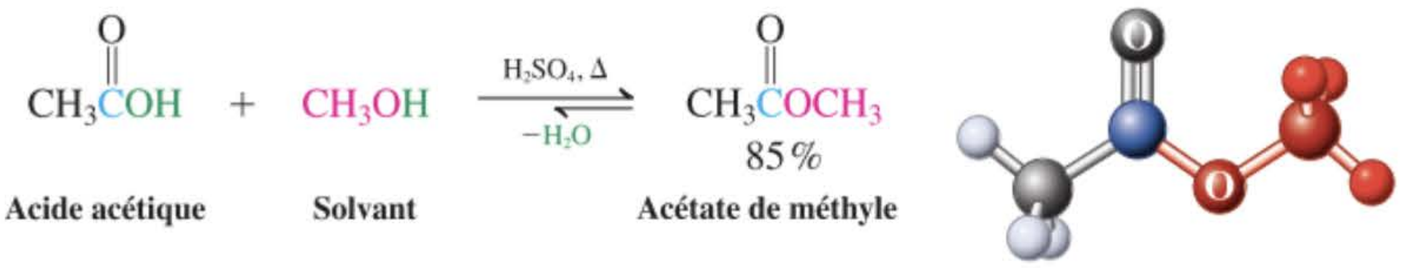


Schéma général de l'estérification de Fischer par catalyse acide



Acide carboxylique — **Alcool** — **Ester**

L'estérification n'est pas très exothermique. ΔH° est habituellement proche de 0. La variation d'entropie qui y est associée est également très faible. Dès lors, $\Delta G^\circ \approx 0$ et $K \approx 1$. Comment pourrait-on déplacer l'équilibre vers la production de l'ester ? Un moyen consiste à engager l'un des deux réactifs en excès ; un autre serait d'écarter sélectivement l'ester ou l'eau du mélange réactionnel. En pratique, les estérifications sont le plus souvent réalisées en employant l'alcool comme solvant.

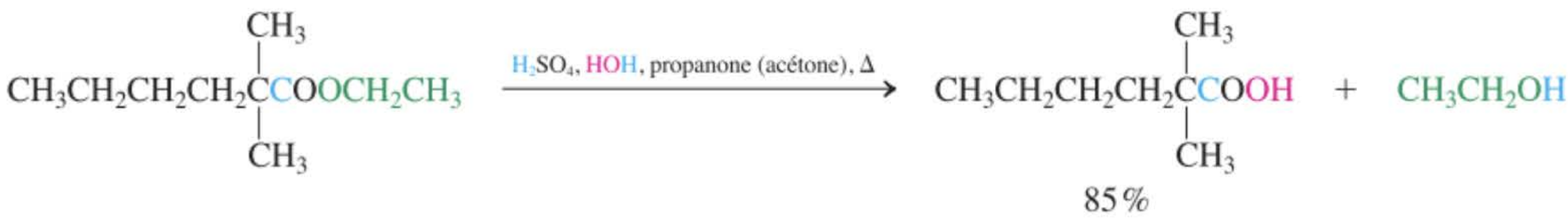


Acide acétique **Solvant** **Acétate de méthyle**

Exercice 19-16

Montrer les produits qui résulteront de la réaction acido-catalysée de chacune des paires suivantes de composés. **(a)** Méthanol + acide pentanoïque ; **(b)** acide formique + pentan-1-ol ; **(c)** cyclohexanol + acide benzoïque ; **(d)** acide 2-bromoacétique + 3-méthylbutan-2-ol.

L'inverse de l'estérification est l'**hydrolyse de l'ester.** Cette réaction est effectuée dans les mêmes conditions que l'estérification mais, pour déplacer l'équilibre, on emploie un excès d'eau dans un solvant miscible à l'eau.



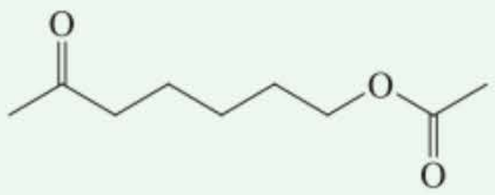
2,2-Diméthylhexanoate d'éthyle **Acide 2,2-diméthylhexanoïque**

Exercice 19-17

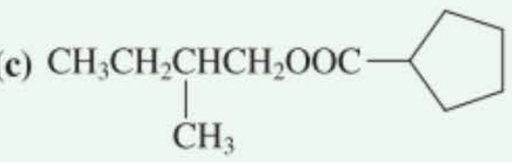
Donner les produits qui résulteront de l'hydrolyse acido-catalysée de chacun des esters suivants.

(a) $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CCH_2CH_2COOCH(CH_3)_2$

(b)



(c)

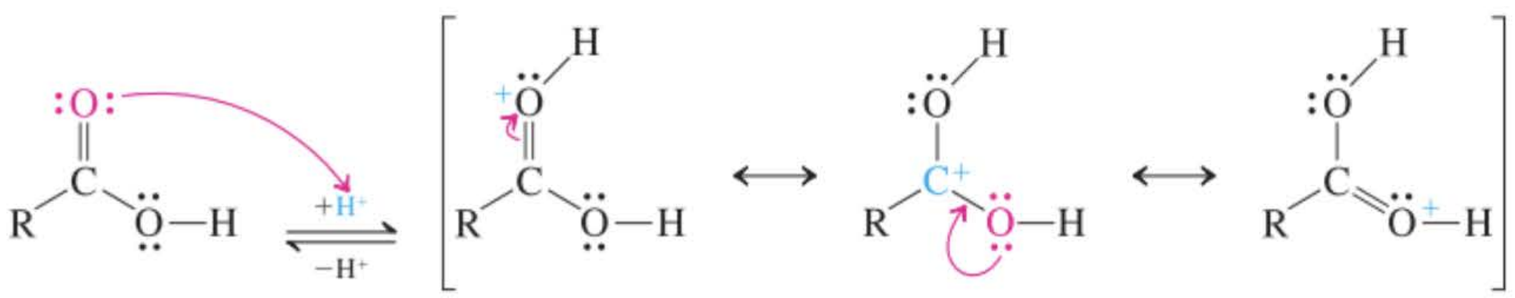


L'estérification implique une addition–élimination par catalyse acide

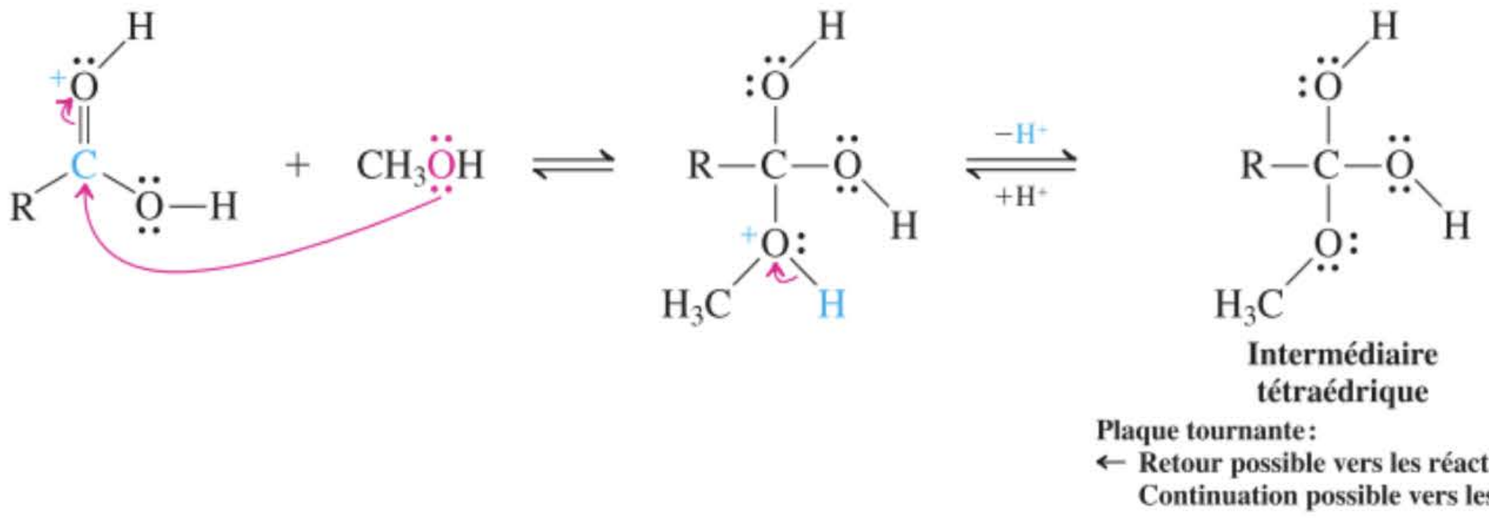
La présence du catalyseur acide influence éminemment le mécanisme de la formation de l'ester : celui-ci permet à la fonction carbonyle de subir une attaque nucléophile de la part de l'alcool (dans le cas présent, du méthanol, étape 2) et au groupe hydroxyle d'être éjecté sous forme d'eau (étape 3). Nous avons déjà discuté de ce mécanisme auparavant. Nous le présentons ici avec tous les détails.

Mécanisme de l'estérification d'un ester par catalyse acide

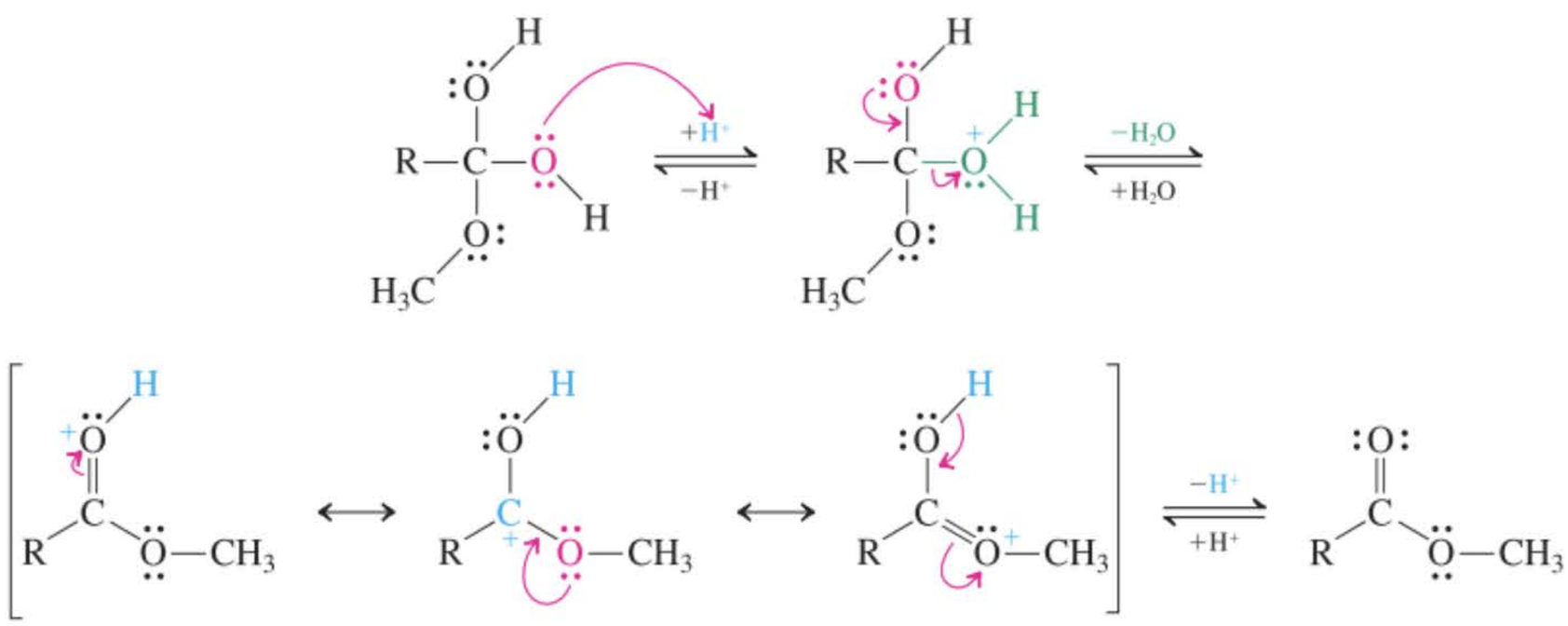
Étape 1. Protonation du groupe carboxyle



Étape 2. Attaque par le méthanol



Étape 3. Élimination d'eau



La réaction débute par la protonation de l'oxygène carbonylique, ce qui aboutit à un carbocation délocalisé (étape 1). De ce fait, le carbone carbonylique est rendu sensible à l'attaque nucléophile du méthanol. L'adduit initialement formé perd alors un proton, ce qui fournit l'intermédiaire tétraédrique (étape 2). Cette espèce constitue la plaque tournante du processus parce que celle-ci peut réagir, en présence du catalyseur qu'est l'acide minéral, selon *deux* voies diamétralement opposées. Ledit intermédiaire peut tout d'abord perdre le méthanol via l'inverse des étapes 1 et 2. Cette réaction, qui débute par la protonation de l'oxygène du méthoxyle, aboutit à revenir à l'acide carboxylique du départ. La seconde possibilité, par contre, est la protonation de l'un ou l'autre des oxygènes hydroxyliques, qui aboutit à l'élimination d'eau et à la production de l'ester (étape 3). Toutes ces étapes sont réversibles ; de ce fait, tant l'adjonction d'alcool en excès que l'élimination de l'eau favorise l'estérification en déplaçant, respectivement, les équilibres propres aux étapes 2 et 3. L'hydrolyse de l'ester fait intervenir toute la séquence à l'envers et est favorisée par la présence d'un excès d'eau.

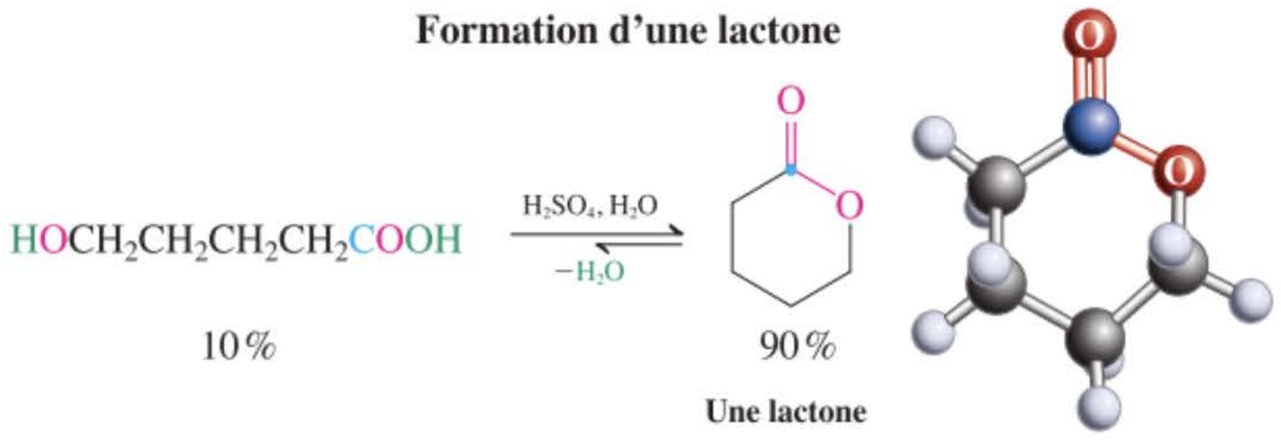
Exercice 19-18

Donner le mécanisme de l'estérification d'un acide carboxylique de formule générale RCOOH par du méthanol dans lequel l'oxygène de l'alcool a été marqué par l'isotope ^{18}O ($CH_3{}^{18}OH$). L'oxygène marqué apparaîtra-t-il dans l'ester ou dans l'eau ?

Les hydroxyacides peuvent donner lieu à une estérification intramoléculaire aboutissant à des lactones

Le traitement des hydroxyacides carboxyliques par des quantités catalytiques d'un acide minéral peut aboutir à la formation d'esters cycliques encore appelés des **lactones.** Ce processus correspond à une **estérification intramoléculaire,** laquelle se réalise favorablement lorsqu'elle aboutit à la formation de cycles à cinq ou six pièces. Au contraire de l'estérification intermoléculaire, l'équilibre est ici favorisé par l'entropie de sorte que le processus se déroule facilement : l'eau est éjectée du substrat mis en œuvre.

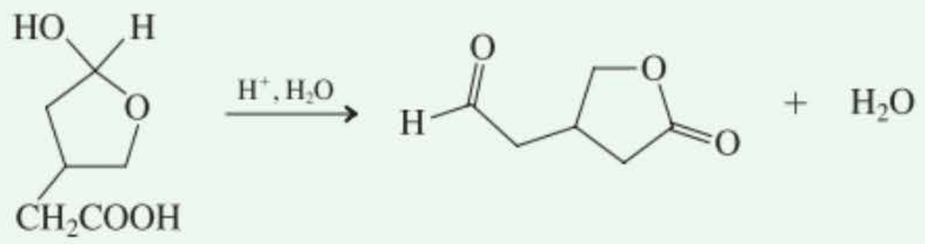
Formation d'une lactone



Exercice 19-19

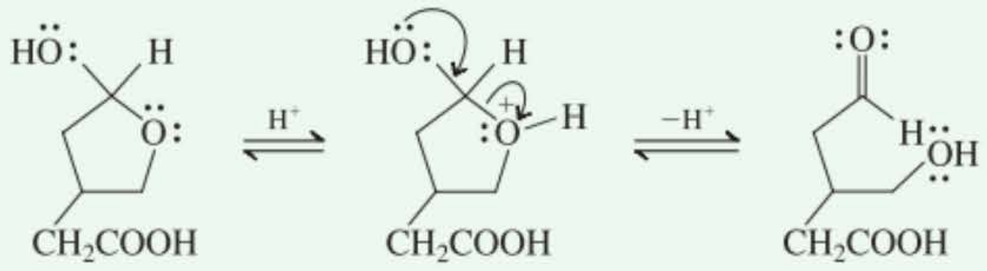
Mise en pratique des concepts : un mécanisme en plusieurs étapes

Expliquer le résultat suivant à l'aide d'un mécanisme.



Stratégie

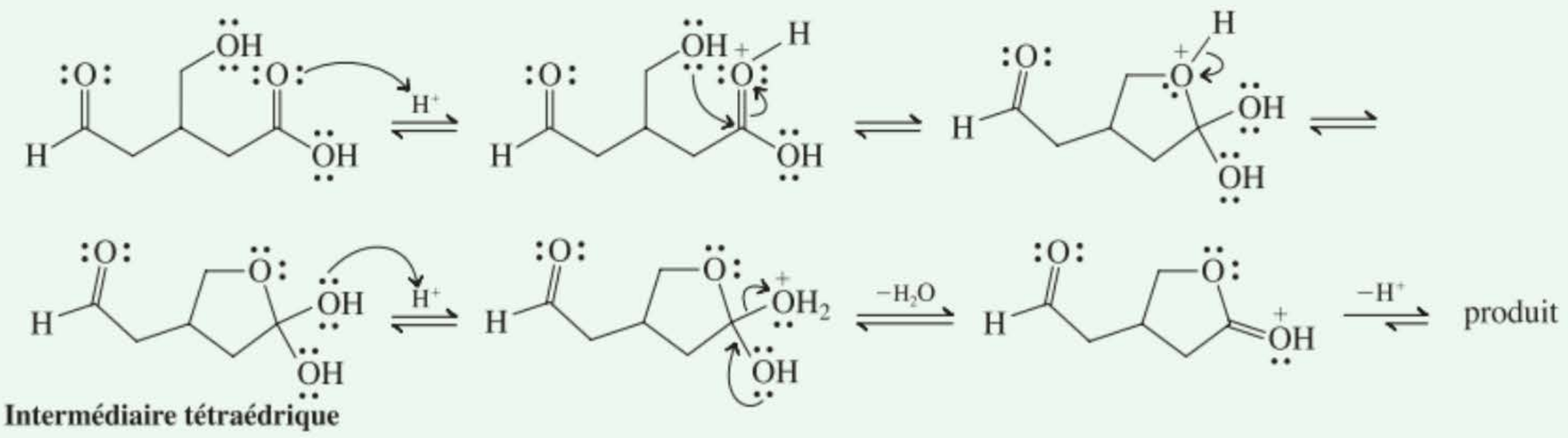
Le composé de départ présente un cycle à cinq pièces comprenant une fonction hémiacétal, et le tout, comme cela a été dit dans le paragraphe 17.7, peut constituer une structure assez stable. Mais en fait, les hémiacétals, en milieu aqueux acide ou basique, se trouvent en équilibre avec leurs isomères hydroxycarbonylés à chaîne ouverte :



La structure qui en résulte contient trois groupes fonctionnels : un carbonyle aldéhydrique, un hydroxyle alcoolique et un groupe carboxylique d'un acide carboxylique.

Solution

• La structure qui en résulte contient une fonction hydroxyle qui est capable de réaliser une estérification (acido-catalysée) intramoléculaire avec la fonction acide carboxylique, ce qui explique la formation du produit indiqué, en l'occurrence une lactone. En voici le mécanisme détaillé :



Exercice 19-20

Essayez par vous-même

Si le composé de départ de l'exercice 19.19 était marqué avec l'isotope ^{18}O sur l'oxygène du cycle, où se trouverait finalement ce marqueur ^{18}O dans le produit obtenu ?

En résumé, les acides carboxyliques réagissent avec les alcools pour former des esters, pour autant qu'un acide minéral soit présent en vue de catalyser la réaction. Celle-ci n'est que légèrement exothermique, de sorte qu'elle est caractérisée par un équilibre qui peut être déplacé dans l'une ou l'autre direction grâce à un choix approprié des conditions opératoires. L'inverse de la formation d'un ester est son hydrolyse. Le mécanisme de l'estérification implique l'addition de l'alcool au groupe carbonyle, par catalyse acide, suivie d'une déshydratation. L'estérification intramoléculaire fournit des lactones, mais la réaction n'est favorable que si des cycles à cinq ou six pièces se forment.

19-10 Dérivés des acides carboxyliques : les amides



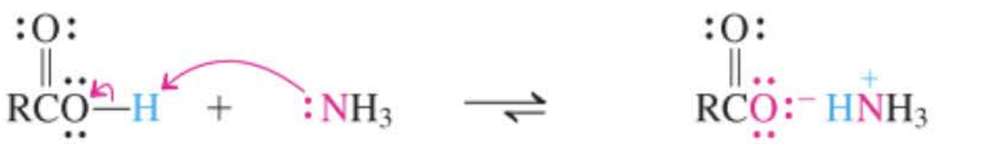
Amide carboxylique

On a vu précédemment (paragraphe 17.9) que les amines peuvent également attaquer la fonction carbonyle. Lorsque cette dernière appartient à un acide carboxylique, on obtient la dernière classe de dérivés importants, les **amides carboxyliques**. Le mécanisme de cette réaction est à nouveau une addition–élimination, mais on se doit de signaler qu'il existe également une réaction acide-base compétitive.

Les amines réagissent avec les acides carboxyliques en se comportant comme des bases ou comme des nucléophiles

L'azote est positionné à gauche de l'oxygène dans le tableau périodique. C'est pourquoi, les amines (chapitre 21) sont de meilleures bases de même que de meilleurs nucléophiles par rapport aux alcools (paragraphe 6.8). De ce fait, lorsqu'on désire synthétiser des amides carboxyliques, il faut se préoccuper du problème évoqué dans le paragraphe 19.7 : l'interférence avec une réaction acide-base qui entre en compétition. Ainsi, lorsqu'un acide est mis en contact avec une amine, on assiste tout d'abord à la formation rapide d'un carboxylate d'ammonium (un sel), dans lequel la charge négative protège le carbone carbonylique vis-à-vis de toute attaque nucléophile.

Sels d'ammonium à partir des acides carboxyliques

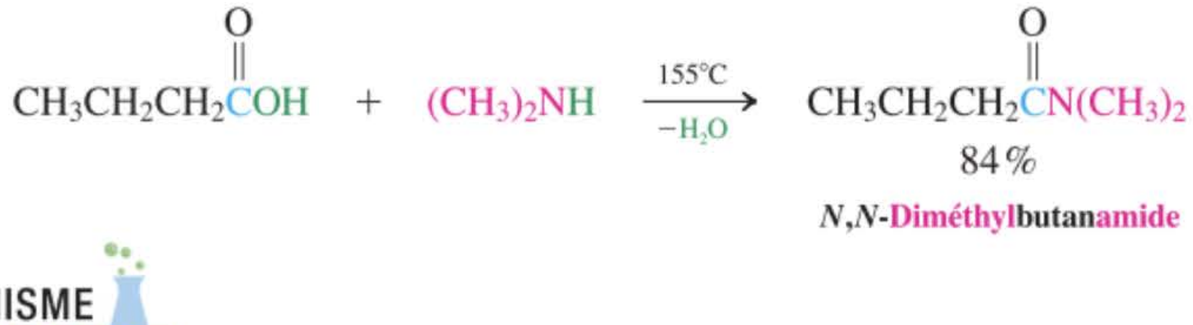


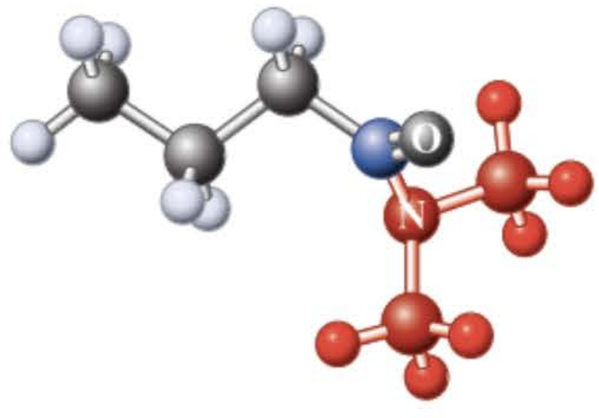
Ammoniac **Un carboxylate d'ammonium**

Il est à noter que la formation du sel, bien que très favorable, est cependant réversible. Lors du chauffage, une réaction plus lente mais favorisée du point de vue thermodynamique, entre l'acide et l'amine, prend le relais. L'acide et l'amine étant ainsi consommés, l'équilibre tend à les régénérer, de sorte qu'en définitive le processus de formation du sel est totalement inversé. Dans ce deuxième mode de réaction, l'azote fonctionne comme nucléophile et attaque le carbone carbonylique. L'achèvement de la séquence d'addition-élimination aboutit à l'amide. Bien que commode, cette méthode offre l'inconvénient de devoir être exécutée à de très hautes températures pour inverser la formation du carboxylate d'ammonium. De ce fait, il est préférable de faire appel à des dérivés activés d'acides carboxyliques, comme des chlorures d'acyle (chapitre 20).



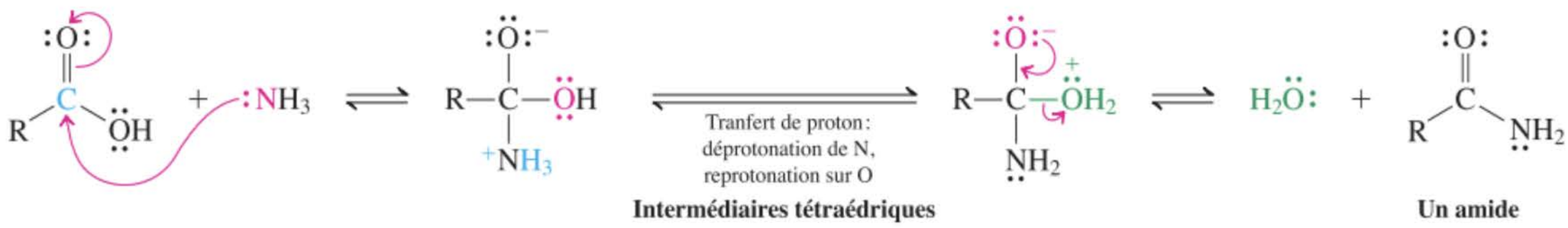
Formation d'un amide à partir d'une amine et d'un acide carboxylique







Mécanisme de la formation d'un amide



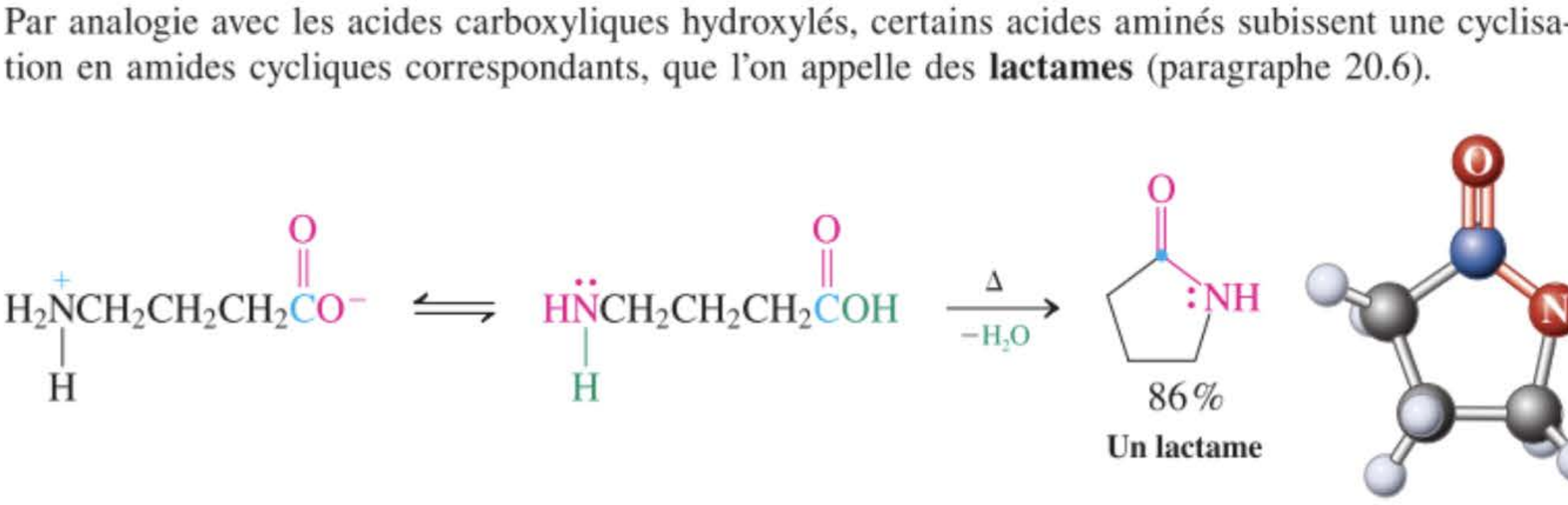
Intermédiaires tétraédriques **Un amide**

Dans le mécanisme présenté ci-dessus, l'étape d'élimination se réalise à partir d'un intermédiaire tétraédrique de type zwittérionique. Toutefois, la prédominance d'une telle espèce s'avère dépendre fortement du pH. Une autre possibilité consiste donc à éliminer l'eau à partir d'une espèce neutre, comme on le montre dans la marge (à la page suivante). La formation d'un amide est un processus

réversible. De fait, lorsqu'on traite un amide par une solution aqueuse acide ou basique à chaud, on régénère les réactifs de départ, à savoir l'acide carboxylique et l'amine.

Les acides dicarboxyliques réagissent avec les amines pour donner des imides

Les acides dicarboxyliques peuvent réagir deux fois avec l'azote de l'ammoniac ou d'une amine primaire. Cette suite de réactions donne naissance aux **imides,** les analogues azotés des anhydrides cycliques (voir page 892).



Acide butanedioïque

83 %

Butanimide (Succinimide)

On se rappellera l'emploi des *N*-halogénobutanimides lors des halogénations (paragraphe 14.2).

Les acides aminés se cyclisent en lactames

Par analogie avec les acides carboxyliques hydroxylés, certains acides aminés subissent une cyclisation en amides cycliques correspondants, que l'on appelle des **lactames** (paragraphe 20.6).

86 %

Un lactame

Les pénicillines sont des antibiotiques dont l'activité biologique est due à la présence d'une fonction lactame (voir encadré 20.2). Les lactames sont les analogues azotés des lactones (paragraphe 19.9).

Exercice 19-21

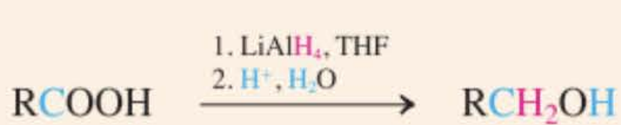
Formuler un mécanisme détaillé expliquant la formation de butanimide à partir d'acide butanedioïque et d'ammoniac.

En résumé, les amines réagissent avec les acides carboxyliques pour former des amides à la suite d'un processus d'addition–élimination qui est amorcé par l'attaque nucléophile du carbone carboxylique par l'amine. La formation des amides est entravée par la déprotonation réversible de l'acide carboxylique engagé par l'amine basique, ce qui fournit un sel d'ammonium.

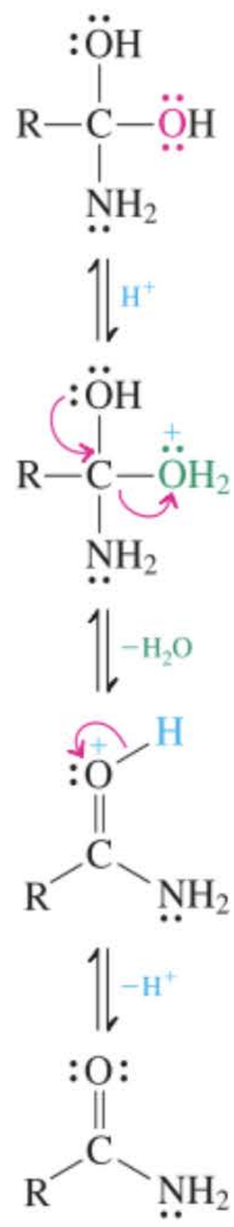
19-11 Réduction des acides carboxyliques par l'hydrure de lithium aluminium

L'hydrure de lithium aluminium est capable de réduire les acides carboxyliques de manière exhaustive, ce qui permet d'obtenir, après hydrolyse par de l'eau acide, les alcools primaires correspondants.

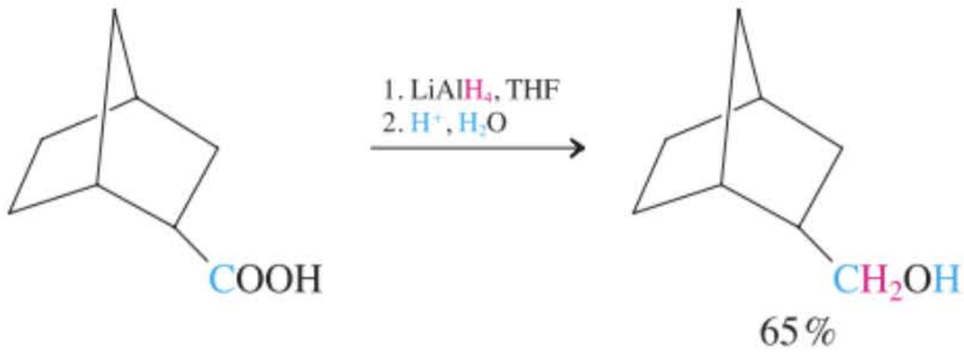
Réduction d'un acide carboxylique



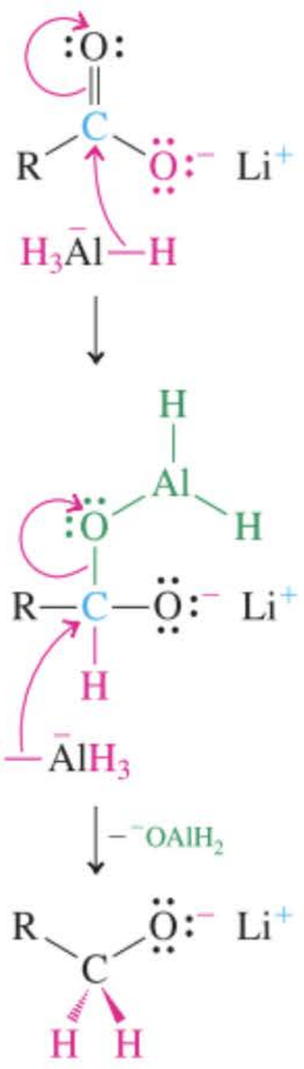
Mécanisme alternatif pour la formation d'un amide



Exemple :



Double addition d'hydrure aux ions carboxylate



Bien que le mécanisme exact de cette transformation ne soit pas encore parfaitement compris, il est clair que l'hydrure se comporte tout d'abord comme une base, formant le sel lithique de l'acide, ce qui s'accompagne d'un dégagement d'hydrogène. Les carboxylates sont généralement inertes vis-à-vis de l'attaque par les nucléophiles. Et cependant, malgré la charge négative, l'hydrure de lithium aluminium est si réactionnel qu'il est capable de céder deux ions hydrure à la fonction carbonyle du carboxylate, peut-être avec l'aide de l'aluminium (voir dans la marge ; voir aussi le paragraphe 8.6). Le produit qui résulte de cette séquence, en l'occurrence un simple alkoxyde, fournit l'alcool après protonation.

Exercice 19-22

Proposer des schémas de synthèses qui permettent d'obtenir le composé B à partir du composé A.

(a) $CH_3CH_2CH_2CN$ (A) $\longrightarrow$ $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ (B)

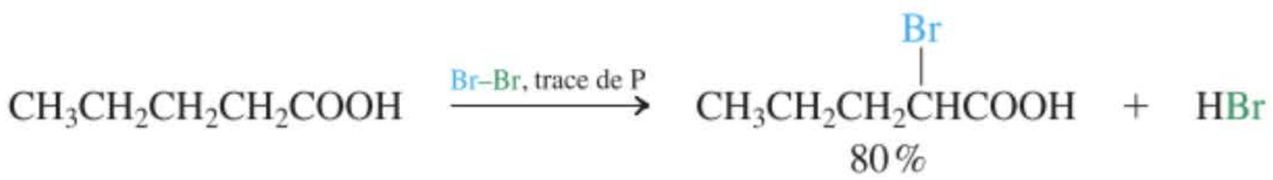
(b)  (A) $\longrightarrow$  (B)

En résumé, le caractère puissamment nucléophile de l'hydrure de lithium aluminium rend cette espèce apte à effectuer la réduction des carboxylates en alcools primaires.

19-12 Bromation d'un carbone adjacent au groupe carboxyle : la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky

Tout comme les aldéhydes et les cétones, les acides alcanoïques peuvent être bromés au niveau de leur carbone en α sous l'action du brome. L'ajout d'une trace de PBr_3 est cependant nécessaire pour que la réaction démarre. Étant donné que PBr_3 est fort corrosif et donc difficile à manipuler, on le génère le plus souvent directement dans le mélange réactionnel (in situ). À cet effet, on introduit un peu de phosphore élémentaire (rouge) dans le mélange des divers réactifs ; celui-ci est instantanément transformé en PBr_3 par le brome qui y est présent.

Un exemple de réaction de Hell-Volhard-Zelinsky*

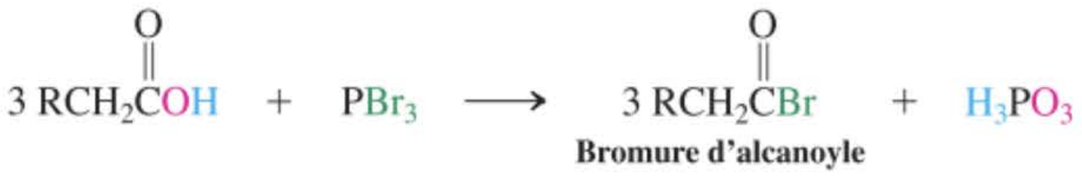


Acide 2-bromopentanoïque

Le bromure d'alcanoyle, formé par la réaction de PBr_3 avec l'acide carboxylique (paragraphe 19.8), s'énolise rapidement dans le milieu acide (catalyseur). L'énol est alors bromé : il se forme un bromure de 2-bromoalcanoyle qui subit ensuite une réaction d'échange avec une molécule d'acide restante de manière à fournir le produit observé, à savoir le bromoacide, ainsi qu'une autre molécule de bromure d'alcanoyle. Cette dernière molécule réamorce ensuite le cycle de la réaction.

Mécanisme de la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky

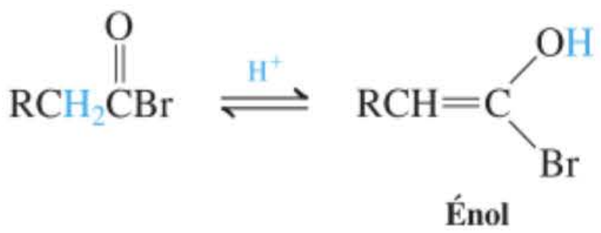
Étape 1. Formation d'un bromure d'alcanoyle (voir exercice 19.12 et paragraphe 19.8)



Bromure d'alcanoyle

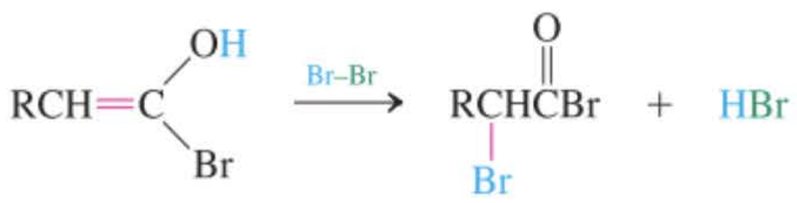
* Professeur Carl M. Hell, 1849-1926, Université de Stuttgart, Allemagne ; professeur Jacob Volhard, 1834-1910, Université de Halle, Allemagne ; professeur Nikolay D. Zelinsky, 1861-1953, Université de Moscou.

Étape 2. Énolisation

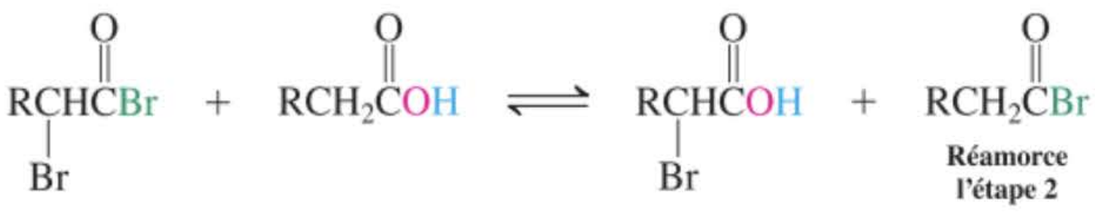


Énol

Étape 3. Bromation



Étape 4. Échange (voir problème d'intégration au chapitre 19.25)



Réamorce l'étape 2

Exercice 19-23

Formuler des mécanismes détaillés pour les étapes 2 et 3 de la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky. [**Indications :** revoir les paragraphes 18.2 (pour l'étape 2) et 18.3 (pour l'étape 3)].

Les acides bromocarboxyliques formés par la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky peuvent être transformés en d'autres dérivés α-substitués. Par exemple, à la suite d'un traitement par une solution aqueuse basique, on obtient des α-hydroxyacides, tandis que les amines fournissent des α-aminoacides (chapitre 26). Un exemple de cette dernière réaction est la synthèse de l'acide-2-aminohexanoïque racémique (la norleucine, qui est un aminoacide naturel bien que rare), comme on le montre ci-après.



Acide hexanoïque — **Acide 2-bromohexanoïque** — **Acide 2-aminohexanoïque (Norleucine)**

En résumé, en présence de quantités catalytiques de phosphore (ou de tribromure de phosphore), les acides carboxyliques se laissent bromer en C2 lors d'une réaction dite de Hell-Volhard-Zelinsky. Cette transformation transite via des bromures de 2-bromoalcanoyle en guise d'intermédiaires.

19-13 Le rôle biologique des acides carboxyliques

Quand on considère la variété de réactions que les acides carboxyliques peuvent réaliser, il n'est pas étonnant que ces substances soient très importantes, non seulement comme intermédiaires de synthèses au laboratoire, mais également dans les systèmes biologiques. Dans ce paragraphe, nous allons donner un aperçu de l'énorme diversité structurale et fonctionnelle des acides carboxyliques naturels. En ce qui concerne les acides aminés, il en sera question de manière particulière dans le chapitre 26.

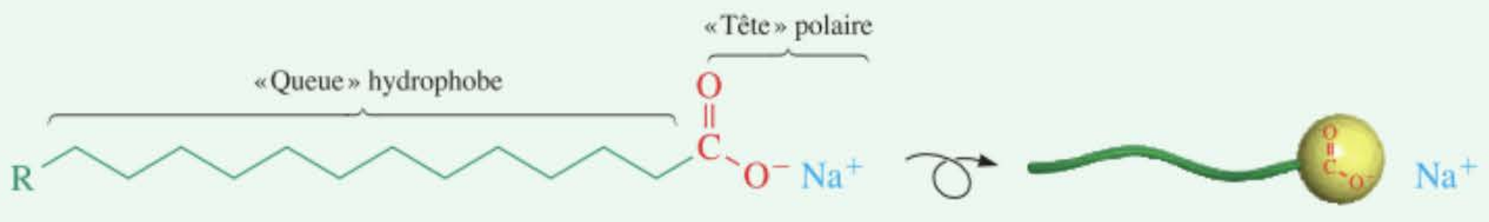
Comme le tableau 19.1 l'indique, même les acides carboxyliques les plus simples sont abondants dans la nature. L'acide formique se rencontre non seulement dans les fourmis, où il joue le rôle d'une phéromone d'alarme, mais aussi dans les plantes. Par exemple, une des raisons qui explique la douleur ressentie lorsque la peau effleure une ortie brûlante est que la plante y a injecté de l'acide formique.

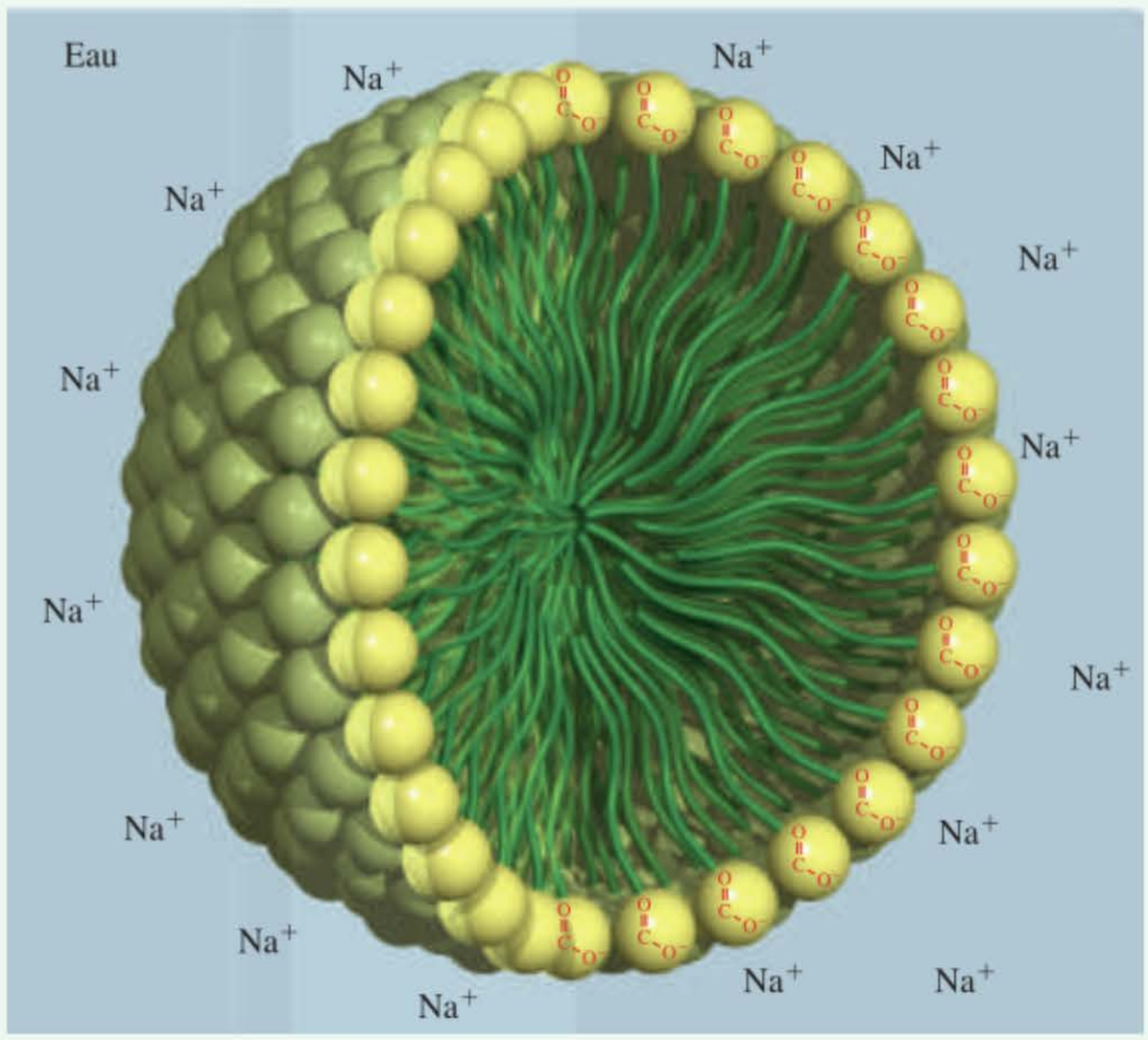
L'acide acétique est formé à la suite de l'oxydation enzymatique de l'éthanol produit lors de la fermentation. On a donné le nom de vinaigre à sa solution aqueuse diluée (4 – 12 %) ainsi issue des cidres, vins et autres extraits de malt. C'est Louis Pasteur qui mit en évidence en 1864 le rôle des bactéries dans l'étape oxydative de ce vieux procédé.

ENCADRÉ 19-1

Les sels carboxyliques à longue chaîne peuvent servir de savons

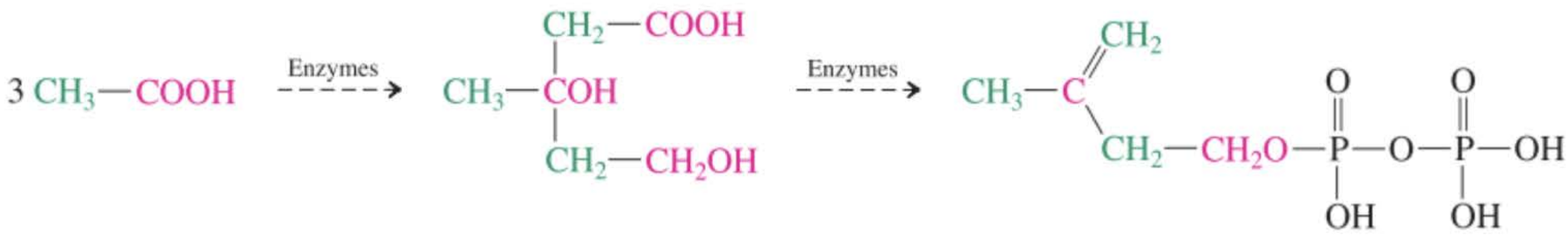
Les sels sodiques et potassiques des acides carboxyliques à longue chaîne présentent la propriété intéressante de se regrouper, en solution aqueuse, sous forme d'amas sphériques qu'on appelle des *micelles*. Dans de tels agrégats, toutes les chaînes alkyle – qui sont hydrophobes (paragraphe 8.2) – desdits acides s'efforcent d'occuper la même région de l'espace à cause de leur attraction réciproque due aux forces de London (paragraphe 2.6) et de leur tendance à éviter, autant que faire se peut, d'être en contact avec l'eau polaire. Comme on le montre ci-dessous, les « têtes » polaires, à savoir les groupes carboxylate, sont solvatées par l'eau et constituent une pelure sphérique autour de la partie centrale hydrocarbonée.





Les acides gras résultent de l'accrochage bout à bout d'entités acide acétique

L'acide acétique exerce diverses activités biologiques, allant depuis le rôle de phéromone de défense chez certaines fourmis et scorpions jusqu'à celui d'élément de construction fondamental lors de la biosynthèse des composés organiques naturels les plus couramment rencontrés. Ainsi, par exemple, le pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle, qui est le précurseur clef lors de l'élaboration des terpènes (paragraphe 14.10), résulte de la transformation enzymatique de trois molécules de CH_3COOH en un intermédiaire appelé *acide mévalonique*. D'autres réactions permettent ensuite de dégrader cette molécule en l'entité (à cinq carbones) qu'est ce produit isoprénique.



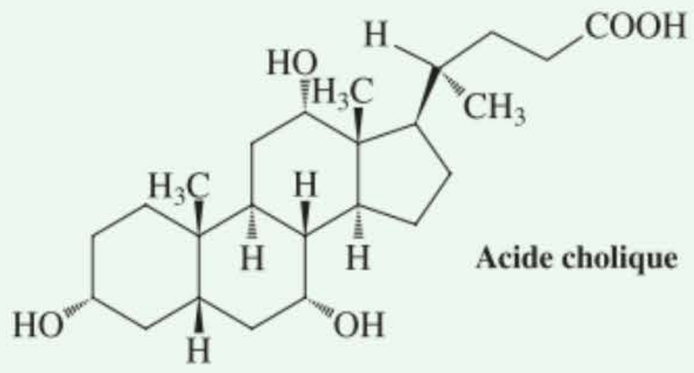
Acide mévalonique **Pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle**

Étant donné que ces sels carboxyliques créent également de fines pellicules sur la surface de l'eau, ils se comportent comme des savons. Les groupes polaires s'enfoncent dans la phase aqueuse, tandis que les chaînes alkyle se rassemblent de manière à former une couche hydrophobe. Cette disposition diminue la tension superficielle de l'eau, ce qui permet à celle-ci d'imprégner les vêtements et autres tissus et ce qui donne lieu à la formation de la mousse bien connue des savons. Le nettoyage s'opère grâce à la dissolution des substances qui sont normalement insolubles dans l'eau (huiles, graisses) dans le cœur hydrocarboné des micelles.

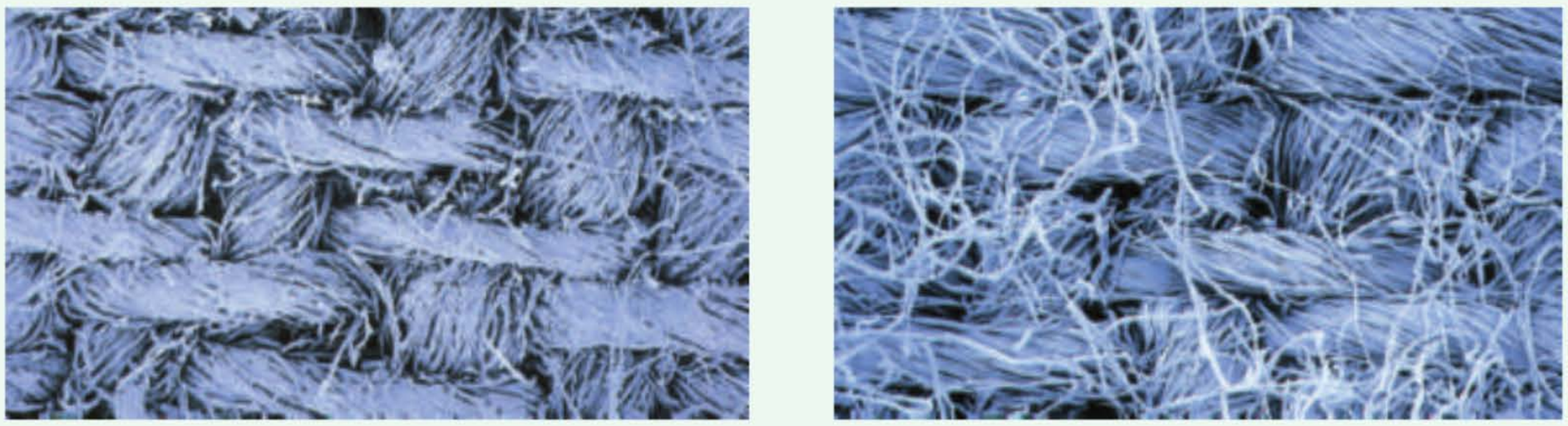
Un des problèmes rencontrés avec les savons carboxyliques est qu'ils forment des précipités caillebottés avec les ions présents dans les eaux dures (par exemple, Mg^{2+} et Ca^{2+}). Les détergents à base d'alcanesulfonates, $RSO_3^-Na^+$, et de sulfates d'alkyle, $ROSO_3^-Na^+$, permettent d'éviter ces inconvénients mais ont occasionné de graves problèmes de pollution dans les lacs et les rivières, parce que les chaînes alkyliques ramifiées des premières générations de ces savons rendaient ceux-ci *non biodégradables.* Les micro-organismes intervenant dans les procédés habituels de traitement des eaux usées ne sont capables que de dégrader les systèmes à chaîne non ramifiée.

Tout récemment, la mise sur le marché de machines à laver sobres en énergie et en eau, très prisées par les consommateurs, a obligé les industriels à mettre au point des détergents très solubles, à fort pouvoir nettoyant et produisant peu de mousse. De nouvelles générations de sulfonates contenant des liaisons éther ont été développées en vue de rencontrer ces desiderata.

Certains *acides biliaires,* tel l'*acide cholique,* sont des stéroïdes (paragraphe 4.7) qui sont également doués de propriétés tensio-actives ou détergentes et que l'on retrouve dans le canal cholédoque. Ces substances sont acheminées vers le duodénum où elles émulsionnent les graisses insolubles dans l'eau en formant des micelles. Les enzymes ad hoc peuvent ensuite hydrolyser les molécules de lipides ainsi dispersées.



Acide cholique



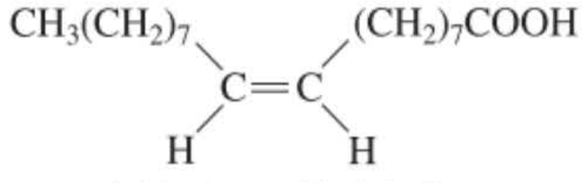
Micrographies colorisées (obtenues à l'aide d'un microscope électronique à balayage) du col d'une chemise en pur coton avant lavage (à gauche) et après lavage (à droite). Dans la chemise non lavée, les fibres et les fils qui les composent sont recouverts de saletés et de desquamations. (Agrandissement : ×70.)

La biosynthèse des **acides gras** est un exemple typique de processus où se réalisent des accrochages bout à bout de molécules bicarbonées. Cette classe de composés a reçu un nom rappelant leur origine naturelle, les **graisses,** qui sont des esters d'acides carboxyliques à longue chaîne (cf. paragraphe 20.4). L'hydrolyse des graisses ou **saponification** (ainsi appelée parce que les sels correspondants sont des savons – cf. encadré 19.1 ; *sapo,* latin, savon) fournit les acides gras constitutifs. Les plus importants parmi ceux-ci contiennent de 12 à 22 carbones et contiennent parfois des doubles liaisons carbone-carbone de configuration cis.

Acides gras

$CH_3(CH_2)_{14}COOH$

Acide hexadécanoïque (Acide palmitique)



Acide *cis*-octadéc-9-énoïque (Acide oléique)

À cause de leur origine biosynthétique, les acides gras contiennent le plus souvent des chaînes carbonées à nombre pair d'atomes. Une expérience très élégante a permis de démontrer que l'accrochage

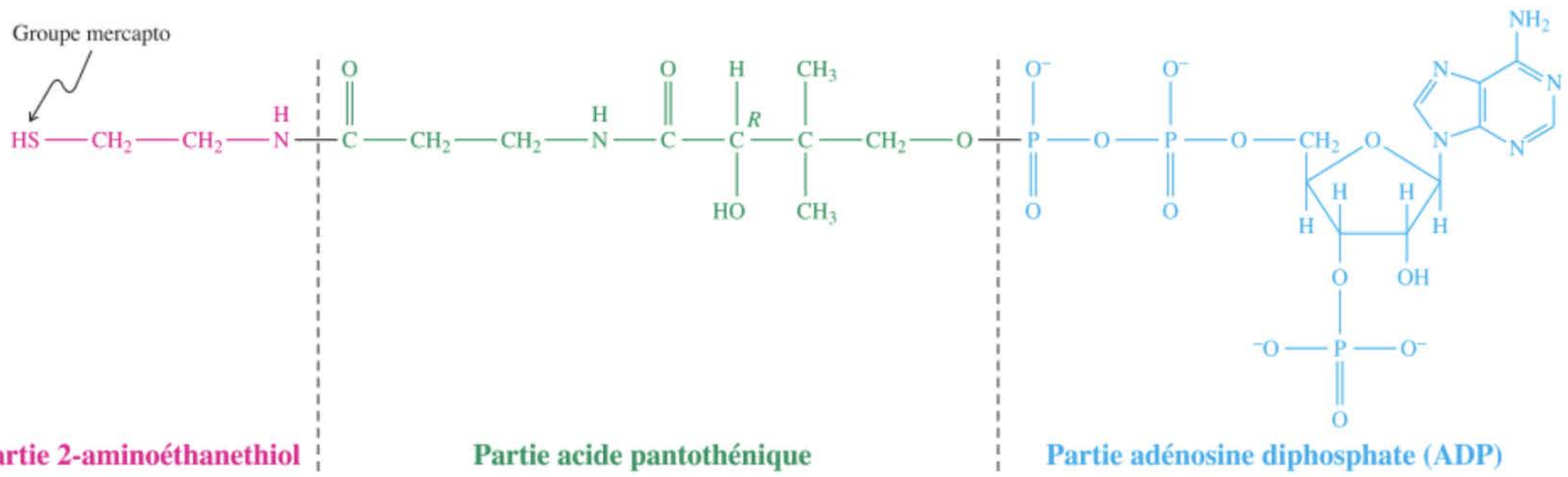


Figure 19-6 Structure de la coenzyme A. Pour ce dont il est question ici, la partie importante est la fonction mercapto. Pour la facilité, la molécule peut s'écrire en abrégé HSCoA.

RÉACTION

linéaire des entités constitutives se réalisait d'une manière très régulière. À cet effet, on administra à divers animaux de l'acide acétique dont seul le carbone carboxylique était marqué au ^{14}C radioactif. On remarqua que les acides gras qui en résultaient n'étaient marqués qu'au niveau de un carbone sur deux, alternativement.

$$CH_3{}^{14}COOH \xrightarrow{\text{Organisme}} CH_3{}^{14}CH_2CH_2{}^{14}CH_2CH_2{}^{14}CH_2CH_2{}^{14}CH_2CH_2{}^{14}CH_2CH_2{}^{14}CH_2CH_2{}^{14}COOH$$

Acide hexadécanoïque (palmitique) marqué

Le mécanisme de la formation de ces chaînes est très compliqué, mais le schéma suivant tente de donner une idée générale de ce processus. La fonction clef est le groupe mercapto d'un relais important en biochimie que l'on appelle la coenzyme A (en abrégé HSCoA ; figure 19.6). Ladite fonction permet d'activer l'acide acétique sous forme d'un **thioester** qu'on dénomme acétylcoenzyme A. À la suite d'une carboxylation, une partie de ce thioester est transformée en malonylcoenzyme A. Les deux groupes acyle sont ensuite transférés à deux molécules de **protéines transporteuses d'acyle.** Les deux entités qui en résultent se combinent ensuite en perdant du CO_2 de manière à former un thioester 3-oxobutanoïque.

MÉCANISME

Mécanisme de l'accrochage bout à bout d'entités acide acétique

Étape 1. Formation d'un thioester

$$\underset{\text{Acide acétique}}{CH_3COOH} + \underset{\text{Coenzyme A}}{HSCoA} \longrightarrow \underset{\text{Acétylcoenzyme A}}{CH_3C(=O)SCoA} + HOH$$

Étape 2. Carboxylation

$$CH_3C(=O)SCoA + CO_2 \xrightarrow{\text{Acétyl CoA carboxylase}} HOC(=O)CH_2C(=O)SCoA$$

Malonyl CoA

Étape 3. Transfert de groupes acétyle et malonyle

$$CH_3C(=O)SCoA + HS\text{—}\boxed{\text{protéine}} \longrightarrow CH_3C(=O)S\text{—}\boxed{\text{protéine}} + HSCoA$$

Protéine transporteuse d'acyle

$$HOC(=O)CH_2C(=O)SCoA + HS\text{—}\boxed{\text{protéine}} \longrightarrow HOC(=O)CH_2C(=O)S\text{—}\boxed{\text{protéine}} + HSCoA$$

Protéine transporteuse d'acyle

ENCADRÉ 19-2

Problèmes de santé avec les acides gras trans

Plus de 90 % des doubles liaisons qui sont présentes dans les acides gras insaturés naturels possèdent la configuration cis, ce qui contribue à abaisser les températures de fusion des huiles végétales par comparaison avec les graisses saturées (paragraphe 11.3). Le traitement des huiles végétales par hydrogénation catalytique permet d'obtenir de la margarine solide. Cependant, ce procédé ne se traduit pas par l'hydrogénation exhaustive des doubles liaisons : une fraction notoire de doubles liaisons cis sont tout simplement isomérisées en trans sous l'effet du catalyseur et se retrouvent comme telles dans le produit final solide (cf. exercice 12.2). Ainsi, par exemple, dans un bloc de margarine synthétique, on retrouve environ 18 % d'acides gras saturés (SFA) et 23 % d'acides gras trans (TFA). En guise de comparaison, le beurre naturel est constitué de plus de 50 % de SFA, mais seulement de 3 à 4 % de TFA. Les margarines molles (en tubes), qui ont été moins longtemps soumises à l'hydrogénation catalytique que les margarines solides, contiennent environ 15 % d'acides saturés et 5 % de TFA.

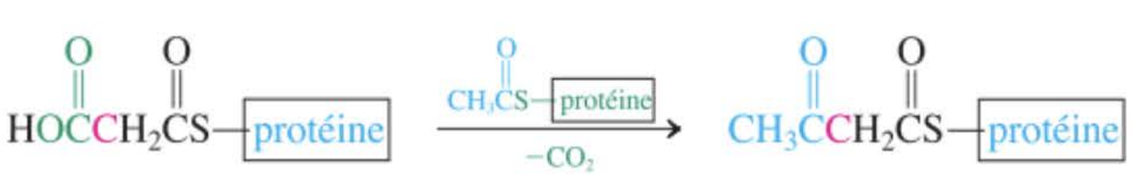
Quelles sont les conséquences – s'il y en a – d'un régime riche en TFA sur la santé ? On pense, depuis quelques dizaines d'années, que les TFA ne sont pas métabolisés par l'organisme humain de la même manière que leurs pendants cis. Vers les années 1960 et 1970, cette suspicion a été confirmée par des études qui démontrèrent que la présence de TFA dans l'alimentation altère grandement le métabolisme des lipides. Plus alarmant encore, on a découvert que les TFA s'accumulent au sein des membranes cellulaires et augmentent les taux sanguins de **lipoprotéines de faible densité** (les **LDL**, couramment mais incorrectement appelées le « mauvais cholestérol »), tandis qu'ils réduisent la teneur en **lipoprotéines de haute densité** (les **HDL**, ou « bon cholestérol », voir encadré 4.2). Des études ont tenté de se focaliser sur les liens possibles qui existeraient entre le taux de TFA alimentaires et un risque accru de maladies coronariennes voire de cancers du sein. On admet actuellement couramment que les effets sur la santé des TFA sont bien plus néfastes que ceux des SFA. Et, alors que les TFA constituent habituellenment une très faible proportion du régime alimentaire sain, l'emploi d'huiles partiellement hydrogénées (et, dès lors, riches en TFA) dans les produits cuisinés industriels et dans les matières grasses (18 % de TFA) pour frire rendent la concentration des TFA absorbés beaucoup trop haute. Cakes, cookies, patisseries et autres frites et hamburgers sont incriminés. En 2005, l'« *American Heart Association* » recommandait de limiter la consommation des graisses à moins de 30 % de l'apport calorique total. En outre, le total des acides gras trans et saturés ne devraient pas dépasser 10 %. En 2006, l'AHA modifiait cette limite de TFA à moins de 1 % de l'apport calorique total. Un repas typique dans les « fast food » pourrait dépasser cette quantité de plusieurs multiples.

De ce fait, la « *US Food and Drug Administration* » exige depuis 2006 que tous les produits alimentaires indiquent leur contenu en TFA. Depuis lors, dans de nombreuses villes des États-Unis, comme New York et Philadelphie, de même que dans l'ensemble de l'État de Californie, des interdictions ont été promulguées concernant l'emploi, dans les restaurants, d'huiles partiellement hydrogénées, riches en TFA. La pression publique devint telle qu'à la fin de l'année 2008, les principales chaînes de fast-food étaient passées à des huiles faibles ou exemptes de TFA pour toutes leurs préparations.



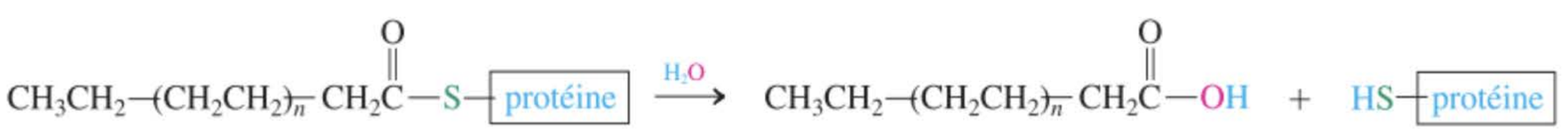
Les nouvelles frites : à présent, elles ne contiennent plus d'acides gras trans.

Étape 4. Couplage



Un thioester 3-oxobutanoïque

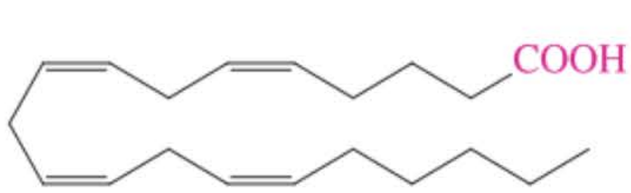
Il s'ensuit alors la réduction de la fonction cétone en un groupe méthylène. Le thioester butanoïque qui en résulte subit, de manière répétée, diverses séquences semblables de réactions qui allongent la chaîne, chaque fois de deux carbones. Le produit qui apparaît en définitive est un groupe alcanoyle à longue chaîne carbonée qui se détache de sa protéine porteuse par hydrolyse.



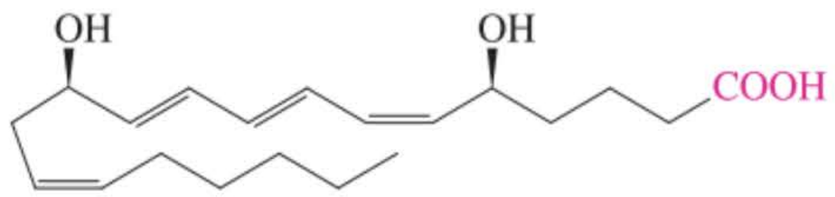
Un acide gras

L'acide arachidonique est un acide gras insaturé très important en biologie

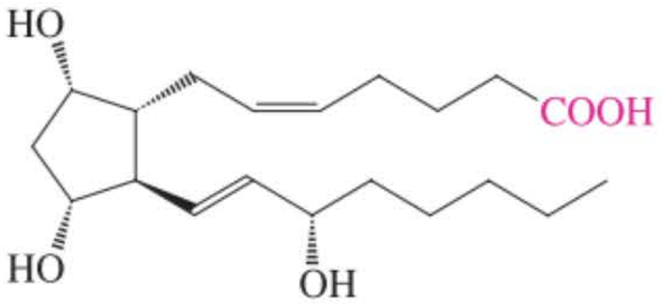
Il existe, dans la nature, des acides gras *insaturés* qui sont capables de subir de nouvelles transformations aboutissant à toute une série de structures très particulières. L'acide arachidonique en est un exemple : cette molécule est le précurseur biologique d'une multitude de composés chimiques importants des êtres humains, tels que les prostaglandines (encadré 11.1), les thromboxanes, les prostacyclines et les leucotriènes.

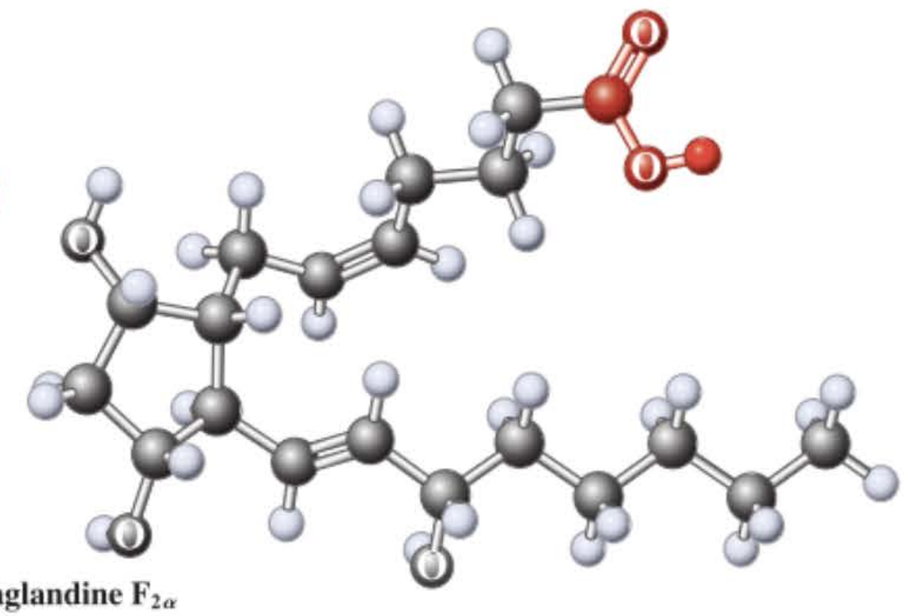


Acide arachidonique

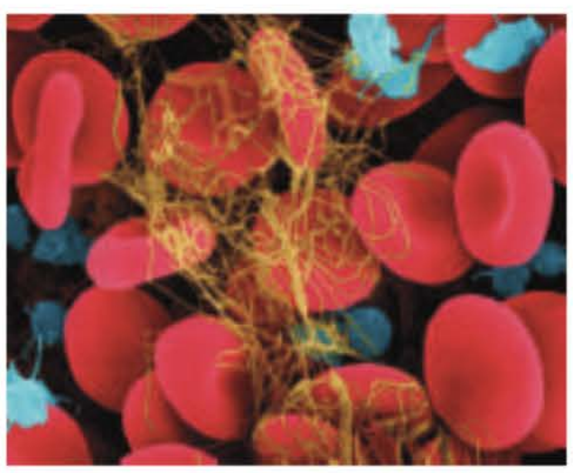


Leucotriène B_4
(Facteur chimiotactique puissant, par ex. dans l'orientation du mouvement des cellules)

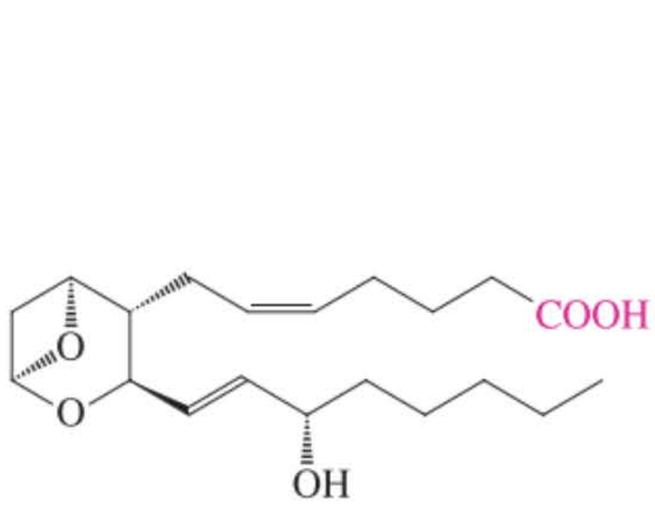




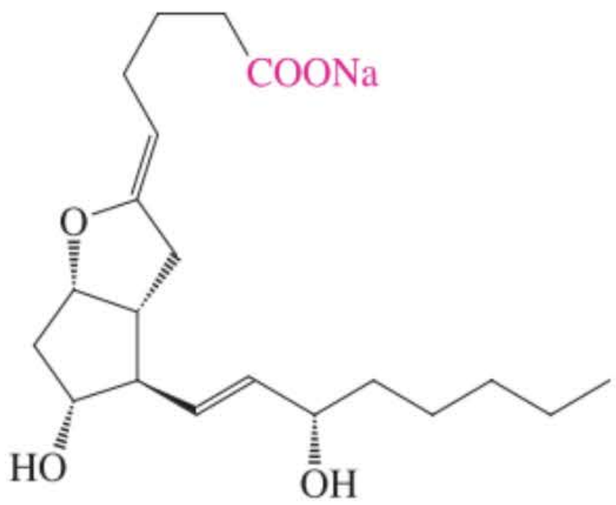
Prostaglandine $F_{2\alpha}$
(Provoque l'accouchement, l'avortement, la menstruation)



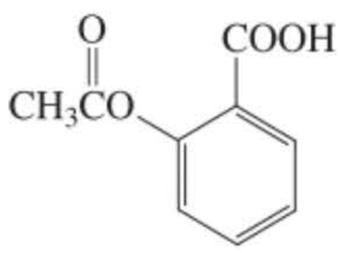
Des globules rouges humains (érythrocytes) et des plaquettes sanguines (thrombocytes, en bleu), piégés dans un caillot de sang (fibrine, en jaune).



Thromboxane A_2
(Contracte les muscles lisses; provoque l'agrégation plaquettaire)



Prostacycline I_2, sel sodique
(L'inhibiteur naturel le plus actif dans l'agrégation plaquettaire; vasodilatateur, employé lors des opérations à cœur ouvert, chez les transplantés rénaux, etc.)



Aspirine

Chacun de ces composés exerce des propriétés pharmacologiques très intenses. Ainsi, par exemple, certaines prostaglandines sont responsables de l'inflammation tissulaire associée à l'arthrite rhumatoïde. L'aspirine est un dérivé de l'acide salicylique (encadré 22.2) qui est capable d'annihiler de tels symptômes en bloquant la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Tout au début des années 1990, il a été reconnu que l'asthme, qui est une maladie qui afflige quelques 15 millions d'Américains, est un processus inflammatoire chronique. Des recherches récentes ont démontré que les leucotriènes sont des médiateurs de l'inflammation des voies aériennes, tandis que les thromboxanes provoquent une bronchoconstriction. Ces observations ont abouti à l'usage de substances anti-inflam-

ENCADRÉ 19-3

Plastiques, fibres et énergie à partir d'hydroxyesters dérivés de la biomasse

La première décennie du XXIe siècle a fait l'objet de développements spectaculaires dans l'emploi de matières premières naturelles (et non dérivées de la pétrochimie) pour des usages divers.

Les fibres synthétiques servant à la confection de vêtements dérivent pratiquement toutes de l'industrie du pétrole. Certains types de polyesters, comme le poly(acide lactique) (Ingeo), peuvent, par contre, être obtenus à partir de matières végétales – au début, du maïs, mais par la suite au départ de l'amidon que l'on peut extraire de certains résidus, inutilisables par ailleurs, de plantes (tiges, paille, etc.). La synthèse de tels polyesters consomme, d'après les estimations, deux tiers de combustible fossile en moins que les procédés d'obtention de fibres conventionnelles et ce processus émet 80 à 90 % de gaz à effet de serre en moins.



Des vêtements Ingeo confectionnés avec des fibres en provenance d'amidon de maïs envahissent le monde de la mode.

L'emploi de polymères et de plastiques devenant de plus en plus généralisé dans la société moderne, le problème de l'évacuation de tels déchets s'avère être extrêmement préoccupant. Bon nombre de décharges approchent la saturation avec ces substances tout à fait résistantes vis-à-vis de la dégradation (paragraphe 12.15). C'est pourquoi, des efforts ont été entrepris pour mettre au point des polymères industriellement acceptables, c'est-à-dire capables de se dégrader dans le milieu environnemental habituel.

Des polymères et autres matières plastiques biodégradables conviendraient parfaitement pour tout ce qui est jetable, comme les sacs en plastique, les films d'emballages et les bouteilles. Un exemple de matériau qui a été mis au point récemment et qui est commercialisé est le poly(*β*-hydroxybutyrate-*co*-*β*-hydroxyvalérate) (PHBV), qui est un copolymère entre l'acide 3-hydroxybutanoïque et l'acide 3-hydroxypentanoïque, dans lequel les entités monomériques individuelles sont connectées par des liaisons ester. Les copolymères PHBV ne sont pas obtenus de manière conventionnelle mais plutôt par fermentation de mélanges contenant de l'acide acétique et de l'acide propanoïque sous l'action d'une bactérie. Les proportions des deux hydroxyacides permettent d'ajuster les priorités du plastique : celui-ci est plus flexible avec davantage d'acide à cinq carbones, tandis qu'il est plus rigide avec davantage d'acide à quatre carbones. Le PHBV est stable jusqu'à des températures de 140 °C, mais est complètement dégradé en d'inoffensives petites molécules organiques en 6 mois, sous l'action de micro-organismes dans le sol, le compost ou l'eau. Une application du PHBV est la libération contrôlée de médicaments : ledit polymère sert d'enveloppe au principe actif, lequel n'est libéré qu'après que la couche de polymère qui le recouvre se soit suffisamment dégradée. À la suite de l'hydrolyse des liens ester, les deux hydroxyacides se retrouvent à l'état libre et totalement inoffensifs car ce sont des produits naturels tels que ceux qui proviennent du métabolisme habituel. Plus spectaculaire encore : dès 2008, un gazon de remplacement a été mis au point, par génie génétique, lequel produit dans ses cellules des polyesters dérivés



Ces bouteilles de plastique biodégradable transformeront fort heureusement cet amoncellement en compost.

d'acides polyhydroxyalcanoïques (PHA). Ce polymère de PHA peut servir directement à fabriquer des plastiques biodégradables (Mirel), tandis que le résidu végétal constitue une source potentielle d'énergie grâce à sa biomasse.



PLA (Ingeo) **PHBV** ($R = -CH_3, -CH_2CH_3$) **PHA** (Mirel)

matoires, telles que les **corticostéroïdes*** (paragraphe 4.7), en tant qu'anti-asthmatiques, parce que ces molécules sont capables de bloquer la biosynthèse de l'acide arachidonique lui-même.

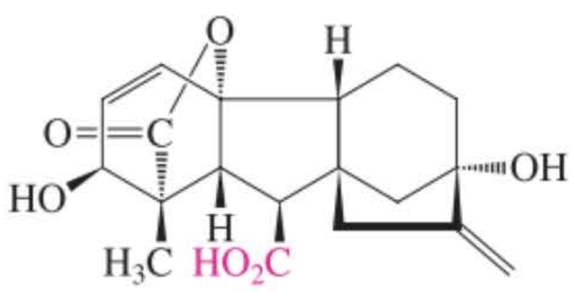
Exercice 19-24

Identifier le squelette de l'acide arachidonique dans chacun de ses quatre dérivés présentés à la page précédente.

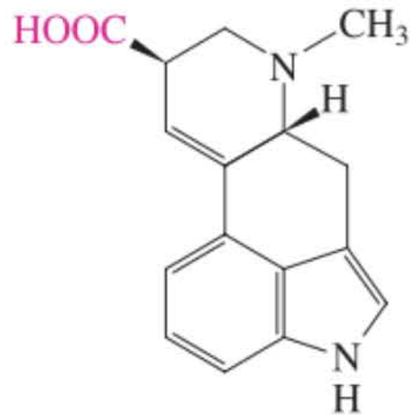
* N.d.tr. : On dit aussi corticoïdes.

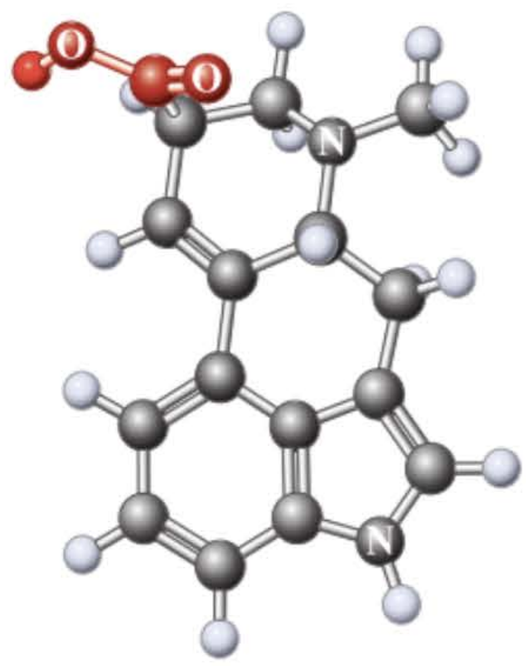
La nature produit également des acides carboxyliques polycycliques d'une grande complexité

De nombreux produits naturels doués d'une activité biologique présentent des groupes carboxyle inclus dans une infrastructure relativement complexe. Il appert cependant que l'activité physiologique est due à l'existence d'autres sites dans la molécule de sorte que le rôle d'un groupe carboxyle peut être de conférer une hydrosolubilité au composé, de permettre la formation d'un sel ou le transport d'un ion, ou encore de favoriser une agrégation de type micellaire. Comme exemples, citons l'acide gibbérellique, qui fait partie d'un groupe de substances qui exaltent la croissance des plantes et que l'on obtient par fermentation, ainsi que l'acide lysergique, qui est un des produits principaux que l'on isole des extraits hydrolysés de l'ergot, à savoir un champignon qui parasite les espèces fourragères, en particulier le seigle. Plusieurs dérivés de l'acide lysergique font preuve d'une puissante activité psychotrope. Au Moyen Âge, des milliers de personnes qui avaient mangé du pain de seigle ergoté expérimentèrent les effets délétères de ces composés : hallucinations, convulsions, délires, crises d'épilepsie et mort. Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), obtenu par synthèse, est l'un des hallucinogènes les plus actifs que l'on connaisse. La dose efficace per os pour un être humain n'est que de 0,05 mg environ.



Acide gibbérellique





Acide lysergique

En résumé, on rencontre dans la nature de nombreux acides carboxyliques. Ceux-ci sont caractérisés par des structures les plus diverses et exercent des fonctions très différentes. La condensation répétée de multiples entités acétyle aboutit aux acides gras non ramifiés. Ces acides gras peuvent, à leur tour, être convertis en une large gamme de substances douées de propriétés physiologiques ou, parfois, pharmacologiques très variées.

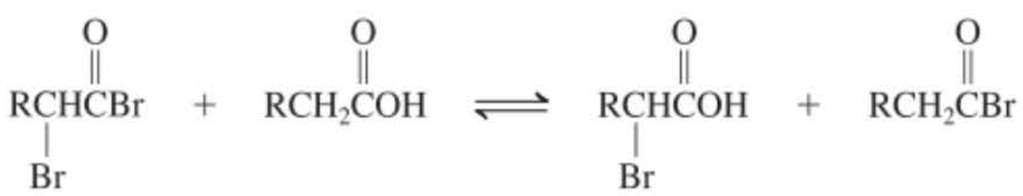
OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Le groupe fonctionnel acide carboxylique comprend l'entité carbonyle des aldéhydes ou des cétones couplée à la fonction hydroxyle des alcools. Le groupe carbonyle exalte l'acidité de l'hydrogène hydroxylique, tandis que le groupe hydroxyle permet de réaliser des processus de substitution sur le carbone carbonylique selon la modalité addition-élimination. De telles réactions de substitution aboutissent à la formation de dérivés des acides carboxyliques (halogénures, anhydrides, esters et amides). Ceux-ci sont très importants car ils servent de points de départ vers la synthèse de diverses autres classes de composés. Dans le chapitre suivant, nous décrirons la remarquable souplesse d'utilisation chimique qui fait de ces composés des piliers incontournables tant lors des synthèses au laboratoire que dans les processus naturels.

Après avoir terminé la présentation de la chimie du carbonyle, il nous restera à examiner une dernière classe particulière de composés, à savoir les amines (chapitre 21). Les cinq derniers chapitres de ce traité traiteront de composés dans lesquels plusieurs groupes fonctionnels sont associés, avec une insistance spéciale sur ceux qui présentent de l'intérêt en synthèse ou en biochimie.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

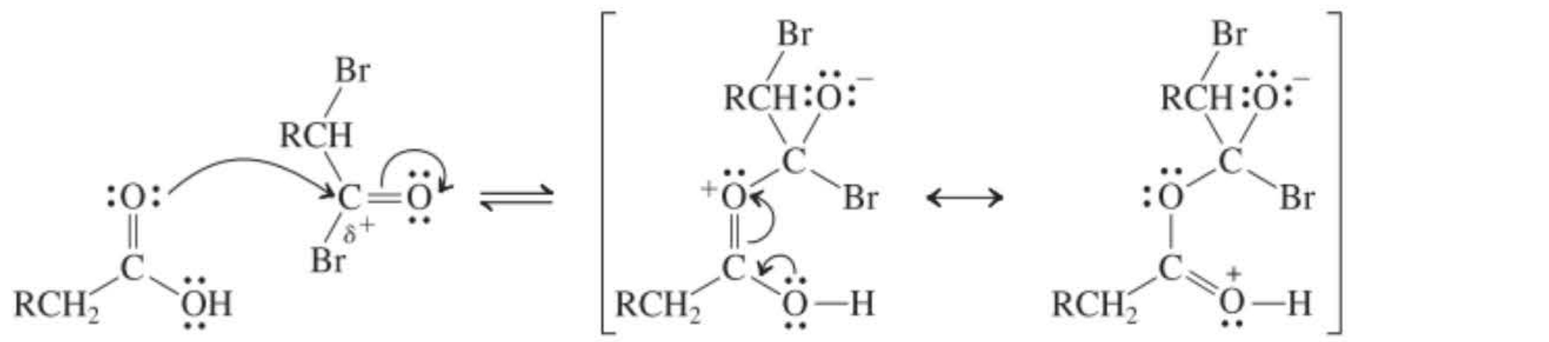
19.25. Proposer un mécanisme justifiant l'échange qui se produit entre un bromure d'alcanoyle et un acide carboxylique, tel qu'il se déroule dans l'étape 4 de la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky.



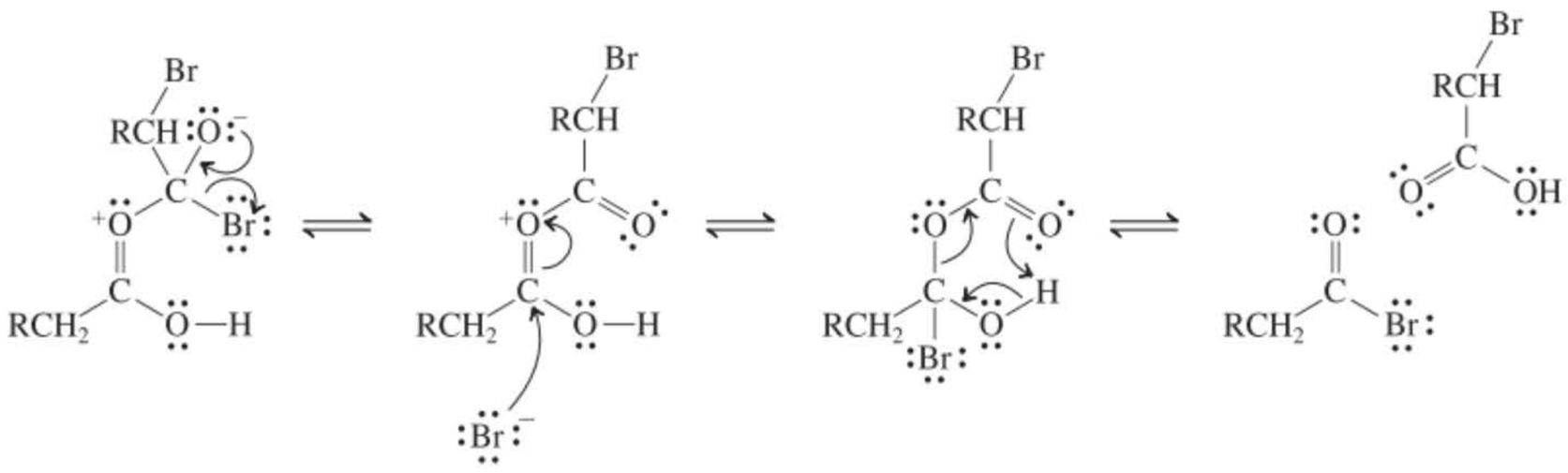
SOLUTION

Il faut tout d'abord examiner attentivement ce qui a été modifié puis réfléchir aux modalités qui permettraient de réaliser ces transformations. Les deux composés mis en présence ont échangé Br et OH qui étaient fixés sur leurs carbones carbonyliques. Compte tenu du thème général de ce chapitre, en l'occurrence des réactions de substitution au niveau du carbonyle selon la modalité addition-élimination, envisageons une voie logique qui permettrait à un tel processus de se produire.

Le bromure d'α-bromoalcanoyle possède un carbone carbonylique fortement électrophile (δ^+) en raison des effets électroattracteurs des deux bromes. Ce bromure d'alcanoyle est, dès lors, un bon candidat pour être attaqué par l'atome le plus nucléophile des deux composés, en l'occurrence l'*oxygène* du carbonyle de l'acide carboxylique. On se rappellera que l'oxygène carbonylique est le site le plus favorable pour l'attache d'électrophiles, étant donné que l'espèce qui en résulte est stabilisée par résonance :



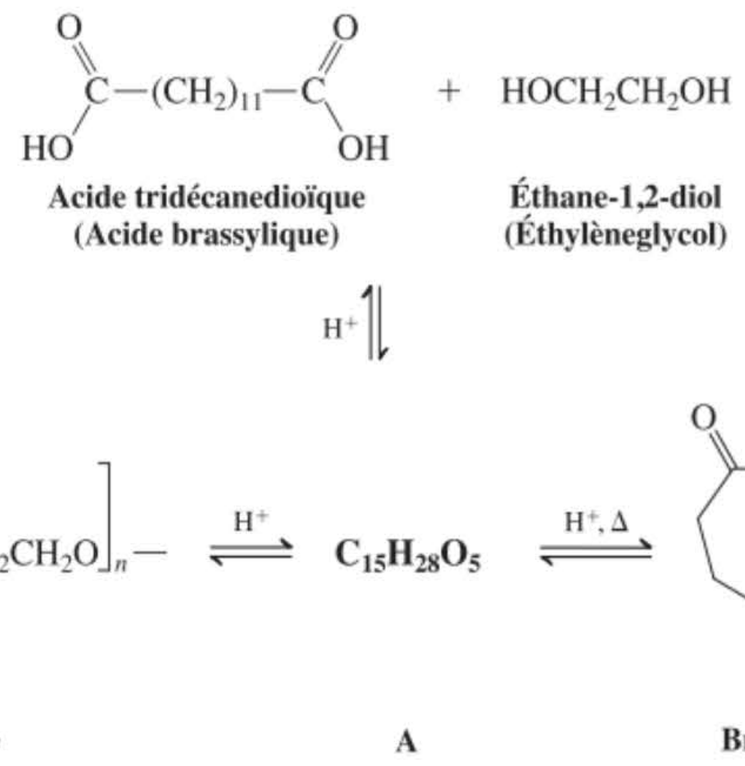
L'élimination d'un ion bromure à partir de cet intermédiaire tétraédrique fournit un anhydride protonné. Une nouvelle addition de bromure au groupe carbonyle activé de cet anhydride aboutit à un nouvel intermédiaire tétraédrique. À ce stade, la séquence de l'échange peut être complétée en éliminant l'acide carboxylique. Ce processus peut être considéré comme un déplacement de proton d'un oxygène à un autre via un état de transition impliquant un cycle à six pièces, analogue à ceux que nous avons déjà décrits à maintes occasions. Cette étape débouche directement sur la formation des molécules de produits (avec l'échange achevé), à savoir un acide α-bromocarboxylique ainsi qu'un bromure d'alcanoyle sans substituant sur le carbone en α :



19.26. Il est possible de synthétiser des lactones dont le cycle comporte plus de six atomes, pour autant que les interactions transannulaires et la tension de cycle soient rendues minimales (cf. paragraphes 4.2 à 4.5 et 9.6). Dans l'industrie des parfums, l'une des plus importantes fragrances de musc est due à une dilactone appelée brassylate d'éthylène. La synthèse de ce produit, illustrée ici, débute par la réaction acido-catalysée de l'acide tridécanedioïque avec l'éthane-1,2-diol, qui aboutit à une substance A dont la formule moléculaire est $C_{15}H_{28}O_5$. Dans les conditions de sa formation, ladite substance A se transforme en un polymère (structure en bas à gauche). Un chauffage énergique dépolymérise celui-ci, ce qui régénère la substance A. Lors

d'un processus plus lent, A se transforme finalement en un produit macrocyclique (structure en bas à droite), lequel est écarté du mélange réactionnel par distillation, ce qui permet de déplacer l'équilibre en sa faveur.

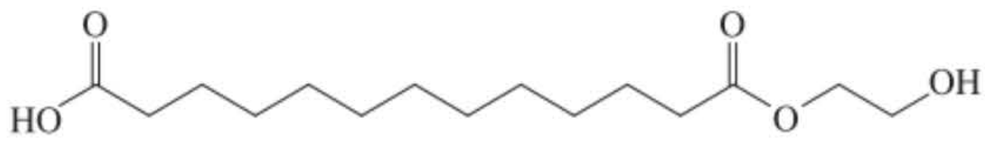
Synthèse industrielle d'un musc macrocyclique



a. Proposer une structure pour le composé A.

SOLUTION

De quelle information dispose-t-on au sujet de ce composé ? Sa formule moléculaire est donnée, de même que les structures tant de ses précurseurs immédiats que de deux de ses produits. Grâce à n'importe laquelle de ces clefs, il est aisé d'arriver à la solution. Par exemple, le polymère obtenu est construit par la répétition d'entités monomères, qui contiennent chaque fois l'éthylèneglycol estérifié avec l'acide brassylique (où il manque simplement, à gauche, le OH du groupe carboxyle et, à droite, le H du groupe hydroxyle). De fait, la formule de cette entité est $C_{15}H_{26}O_4$, c'est-à-dire la structure A moins une molécule d'eau. Si donc, on en écrit la structure tout en y ajoutant les éléments manquants d'une molécule d'eau, on obtient directement A, à savoir le monoester que voici :



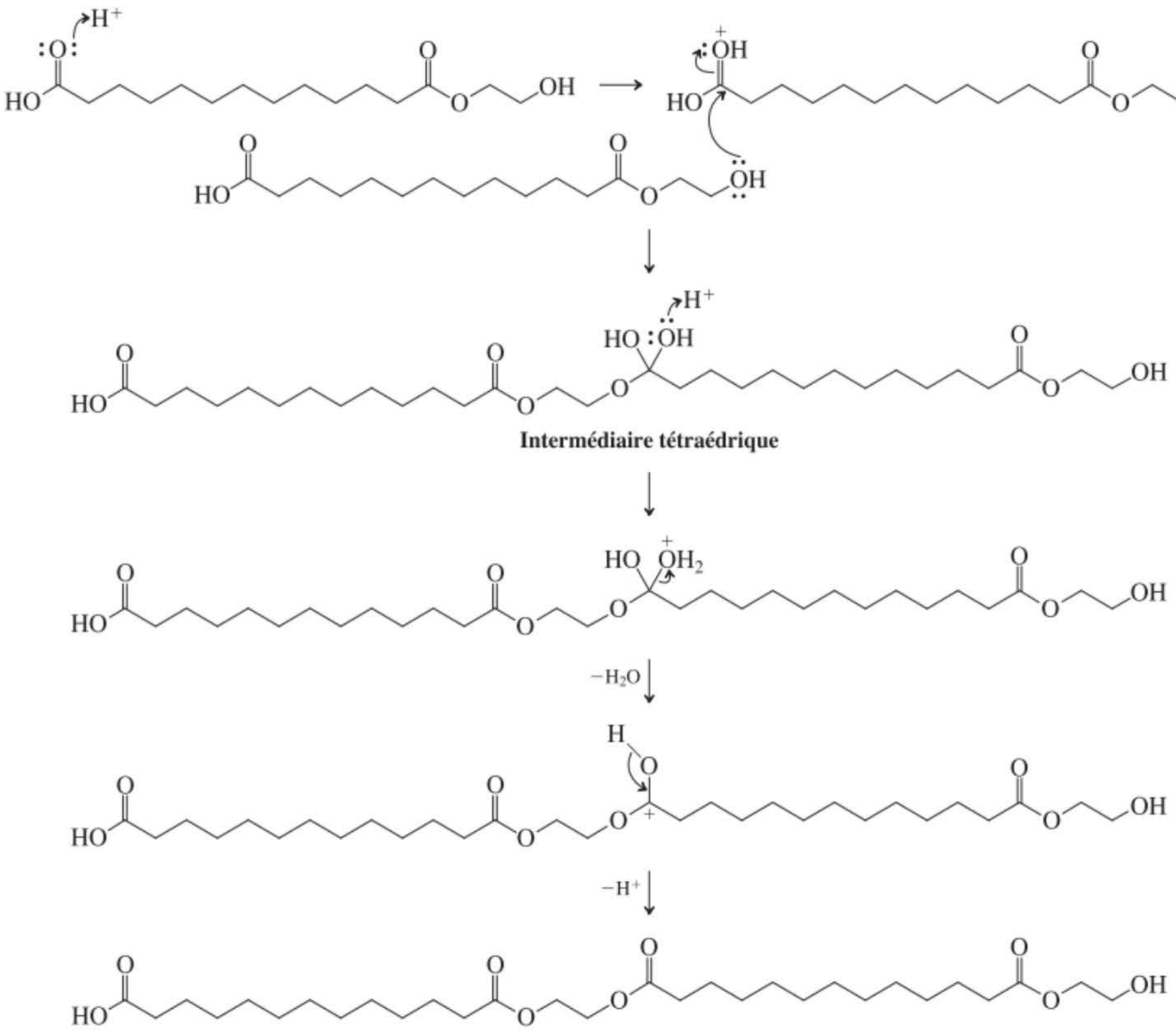
Monoester de l'acide brassylique avec l'éthylèneglycol (A)

Si on envisage une autre approche, les formules moléculaires des deux réactifs mis en œuvre correspondent, après sommation, à $C_{15}H_{30}O_6$, c'est-à-dire à A + H_2O. De ce fait, A est le résultat d'une réaction qui combine l'acide brassylique à l'éthylèneglycol avec *libération,* au cours de ce processus, d'une molécule d'eau : c'est exactement ce que l'on observe lors de l'estérification.

b. Proposer des mécanismes qui rendent compte des réactions par lesquelles la structure A se polymérise et se transforme en macrocycle.

SOLUTION

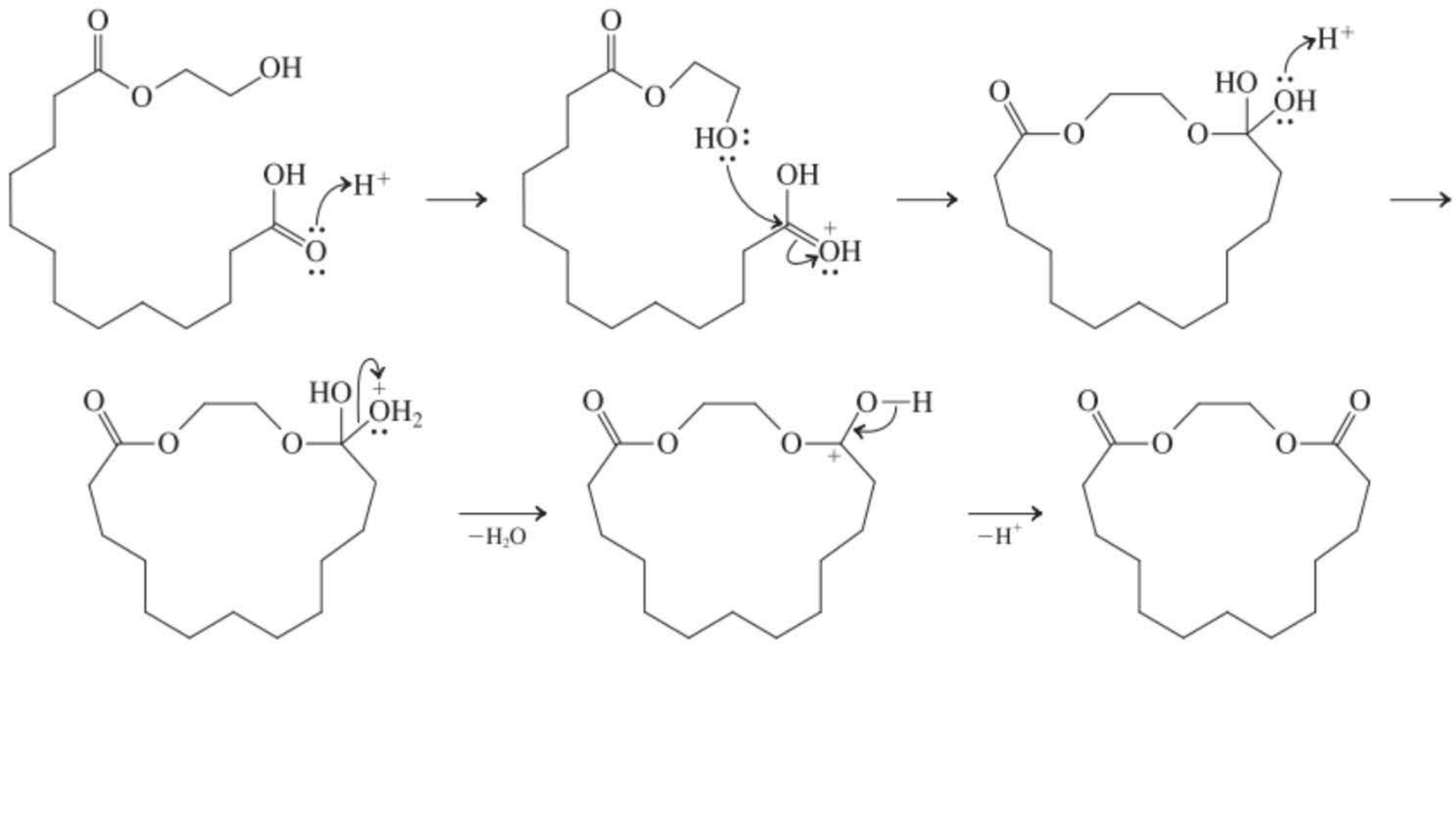
Ces réactions sont toutes deux des exemples d'estérification. La formation du polymère débute par la formation d'un ester entre le groupe hydroxyle d'une molécule de structure A et le groupe carboxyle d'une autre. Il suffit de suivre la séquence d'addition-élimination (paragraphe 19.9), en faisant appel à une catalyse acide *comme cela est spécifié dans l'équation au départ*. Pour rappel, les réponses aux problèmes relatifs à des mécanismes ne peuvent faire intervenir que les espèces chimiques qui sont réellement précisées dans la réaction envisagée. L'enchaînement des étapes du mécanisme est directement calqué sur les exemples du texte : (1) protonation du carbone carbonylique à attaquer, (2) addition nucléophile d'un oxygène hydroxylique de manière à former l'intermédiaire tétraédrique, (3) protonation de l'un des groupes hydroxyle de l'intermédiaire en vue de former un bon groupe sortant, (4) éjection de l'eau et (5) perte d'un proton au niveau de l'oxygène pour donner le produit final.



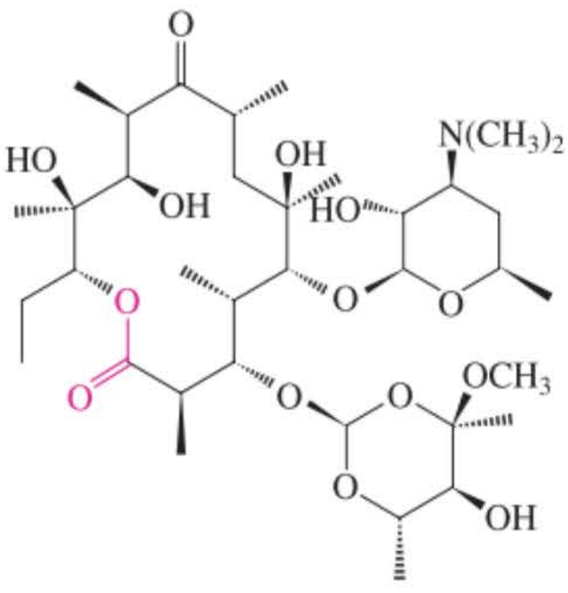
Intermédiaire tétraédrique

Le produit qui résulte de cette réaction est un dimère ; la répétition à plusieurs reprises d'un tel processus de formation d'ester aux deux extrémités de cette molécule donne finalement lieu au polyester qui s'est avéré résulter de la réaction. Les mêmes étapes considérées à l'envers expliquent que, lors du chauffage, le polymère se retransforme en monoester A.

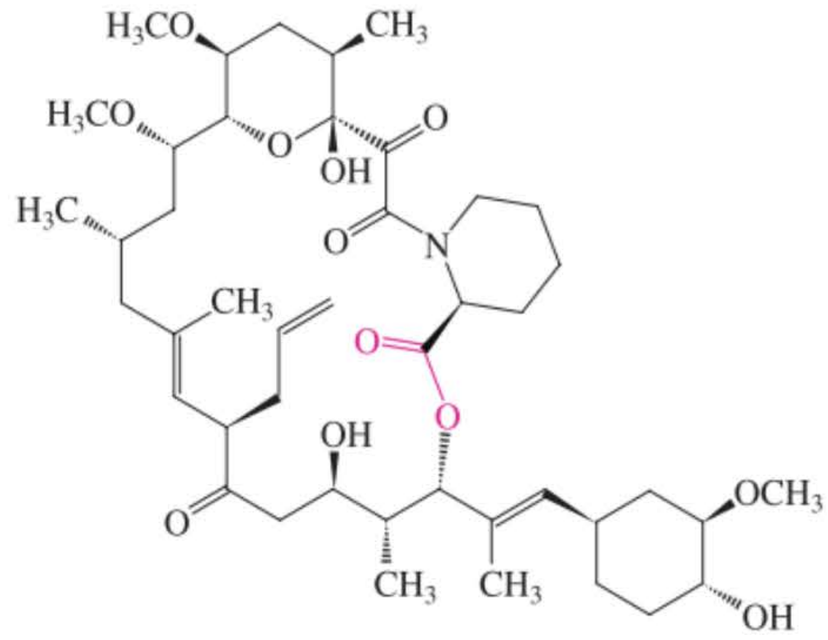
Qu'en est-il du mécanisme de la formation de la lactone macrocyclique ? Il est évident que cette réaction doit être intramoléculaire de manière à former un cycle (comparer les paragraphes 9.6 et 17.7). On peut écrire exactement la même séquence d'étapes que celle de l'estérification ci-avant, sauf qu'ici le groupe hydroxyle libre à une extrémité de la molécule A attaque le carbone carboxylique à l'autre extrémité.



La synthèse des lactones macrocycliques est également un pôle d'intérêt considérable dans l'industrie pharmaceutique, parce que cette fonction constitue le canevas fondamental de bon nombre de composés pharmacologiquement utiles. En guise d'exemples, citons l'érythromycine A, qui est un *antibiotique* (appartenant à la famille des *macrolides,* cf. encadré 20.2), de même que le tacrolimus (FK-506), qui est un puissant *immunosuppresseur* très prometteur dans le contrôle des rejets d'organes transplantés chez des êtres humains.



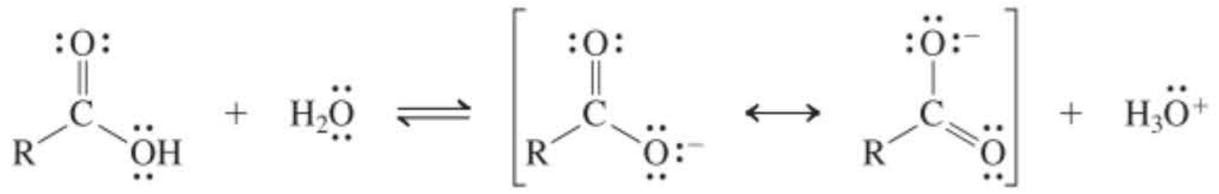
Érythromycine A



Tacrolimus (FK-506)

Nouvelles réactions

1. Acidité des acides carboxyliques (paragraphe 19.4)



$K_a = 10^{-4}$–10^{-5}, $pK_a \sim 4$–5

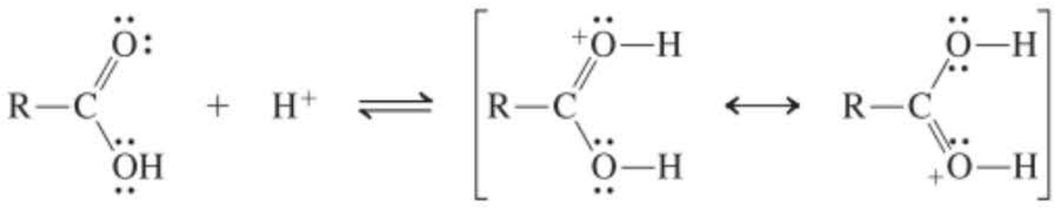
Ion carboxylate stabilisé par résonance

Formation d'un sel

$$RCOOH + NaOH \longrightarrow RCOO^-Na^+ + H_2O$$

Également avec Na_2CO_3, $NaHCO_3$

2. Basicité des acides carboxyliques (paragraphe 19.4)



Acide carboxylique protonné stabilisé par résonance

Préparation des acides carboxyliques

3. Oxydation des alcools primaires et des aldéhydes (paragraphe 19.6)

$$RCH_2OH \xrightarrow{\text{Agent oxydant}} RCOOH$$

Agents oxydants : solutions aqueuses de CrO_3, $KMnO_4$ ou HNO_3

$$RCHO \xrightarrow{\text{Agent oxydant}} RCOOH$$

Agents oxydants : solutions aqueuses de CrO_3, $KMnO_4$, Ag^+, H_2O_2 ou HNO_3

4. Carbonation des réactifs organométalliques (paragraphe 19.6)

$$RMgX + CO_2 \xrightarrow{THF} RCOO^{-+}MgX \xrightarrow{H^+, H_2O} RCOOH$$

$$RLi + CO_2 \xrightarrow{THF} RCOO^{-}Li^{+} \xrightarrow{H^+, H_2O} RCOOH$$

5. Hydrolyse des nitriles (paragraphe 19.6)

$$RC{\equiv}N \xrightarrow{H_2O, \Delta, H^+ \text{ ou } HO^-} RCOOH + NH_3 \text{ ou } NH_4^+$$

Réactions des acides carboxyliques

6. Attaque nucléophile sur le groupe carbonyle (paragraphe 19.7)

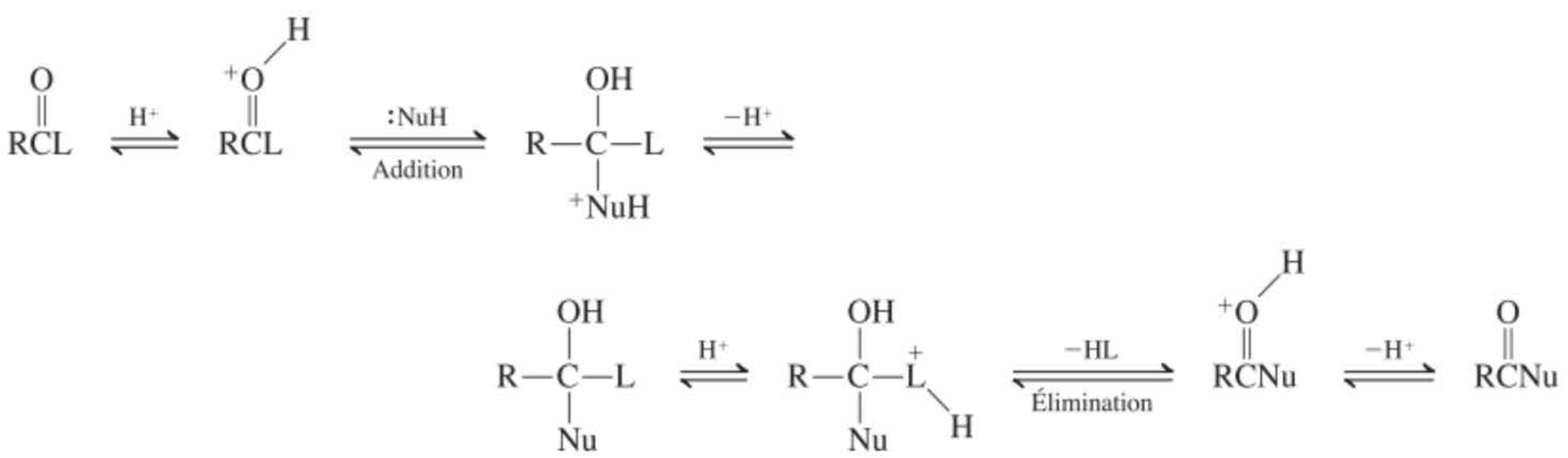
Addition–élimination catalysée par une base



L = Groupe sortant

Intermédiaire tétraédrique

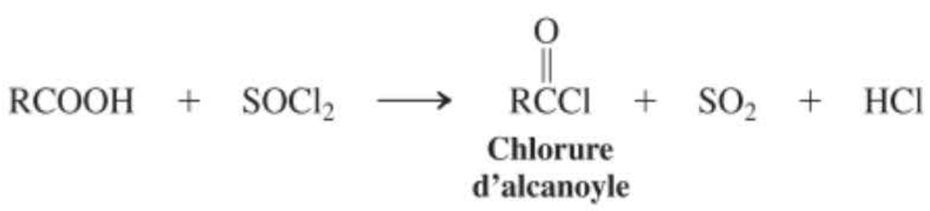
Addition–élimination catalysée par un acide



Intermédiaire tétraédrique

Dérivés des acides carboxyliques

7. Halogénures d'alcanoyle (paragraphe 19.8)



Chlorure d'alcanoyle



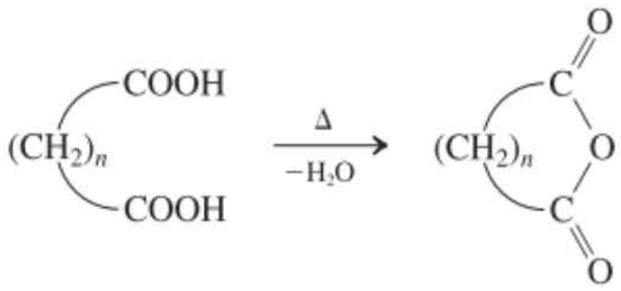
Bromure d'alcanoyle

8. Anhydrides carboxyliques (paragraphe 19.8)



Anhydride

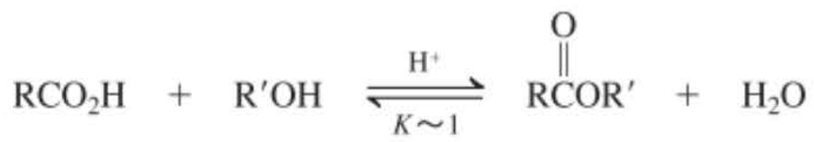
Anhydrides cycliques



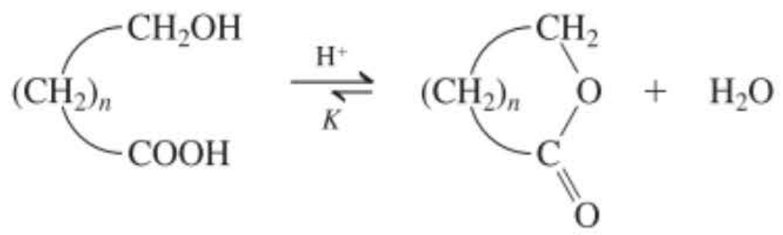
Préférence pour les cycles à cinq ou six pièces

9. Esters (paragraphe 19.9)

Estérification par catalyse acide



Esters cycliques (lactones)



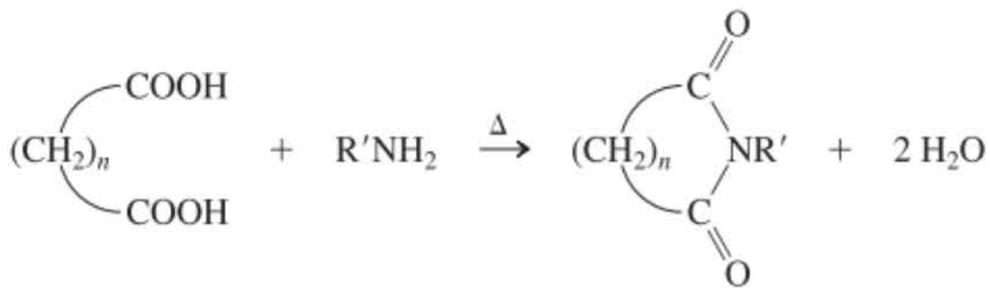
Lactone

$K > 1$ pour les cycles à cinq ou six pièces

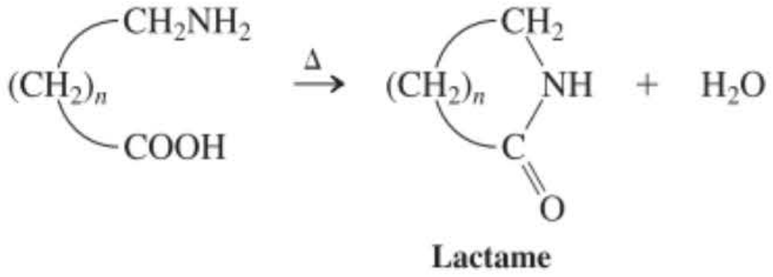
10. Amides carboxyliques (paragraphe 19.10)



Imides

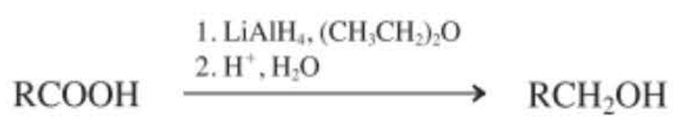


Amides cycliques (lactames)

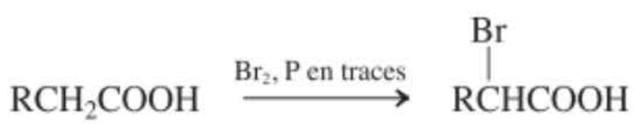


Lactame

11. Réduction par l'hydrure de lithium aluminium (paragraphe 19.11)



12. Bromation : réaction de Hell-Volhard-Zelinsky (paragraphe 19.12)



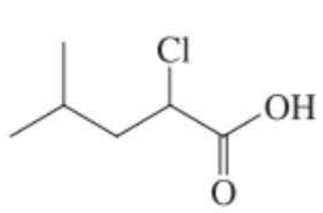
Concepts importants

1. **Les acides carboxyliques** sont nommés en tant qu'**acides alcanoïques**. Le carbone carbonylique est numéroté 1 dans la plus longue chaîne incluant le groupe carboxyle. Les acides dicarboxyliques sont appelés des **acides alcanedioïques**. Les systèmes cycliques et aromatiques sont appelés, respectivement, des **acides cycloalcanecarboxyliques** et **benzoïques**. Dans ces molécules, on attribue au carbone du cycle qui est porteur du groupe carboxyle le numéro 1.
2. Le **groupe carboxyle** est quasiment **trigonal plan**. Sauf en solution très diuée, les acides carboxyliques forment des dimères par liaison hydrogène.
3. Le **déplacement chimique du proton** d'un acide carboxylique varie mais est relativement **important** (δ = 10-13) à cause des liaisons hydrogène. Le **carbone carbonylique** est également relativement **déblindé**, mais pas autant que dans les aldéhydes et les cétones en raison de la contribution du groupe hydroxyle à la résonance. La fonction carboxyle donne lieu à deux bandes importantes dans l'infrarouge, l'une vers 1710 cm^{-1} due à la liaison C=O et l'autre, très large, entre 2500 et 3300 cm^{-1}, pour le groupe O–H. Le spectre de masse des acides carboxyliques laisse entrevoir trois modalités de fragmentations tout aussi probables.
4. Le groupe carbonyle des acides carboxyliques est sensible à l'addition des **nucléophiles** et fournit un **intermédiaire tétraédrique** instable. Cet intermédiaire peut se décomposer en éliminant le groupe hydroxyle de manière à engendrer un **dérivé d'acide carboxylique**. Au total, il s'agit d'une substitution par modalité **addition-élimination**.
5. L'**hydrure de lithium aluminium** est un nucléophile tellement puissant qu'il est à même de s'additionner au groupe carbonyle des ions carboxylate. Cette réaction permet de réduire les acides carboxyliques en **alcools primaires**.

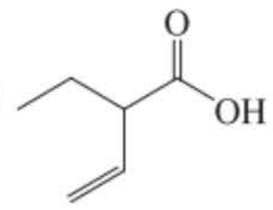
Problèmes

27. Nommer (selon le système de l'IUPAC ou des *Chemical Abstracts*) ou représenter la structure de chacun des composés suivants.

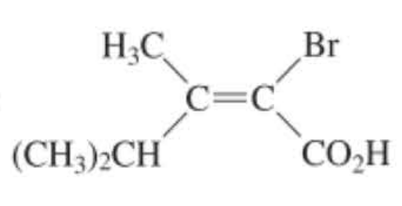
(a)



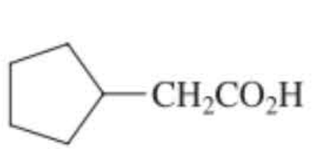
(b)



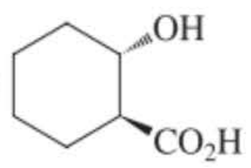
(c)



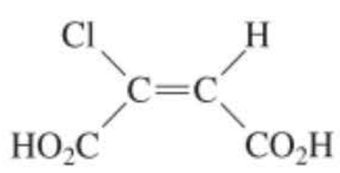
(d)



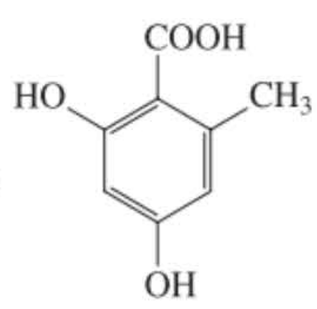
(e)



(f)

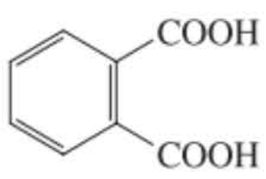


(g)



Acide *o*-orsellinique

(h)

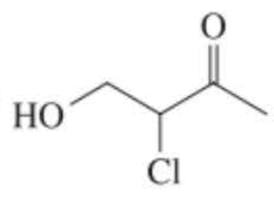


Acide phtalique

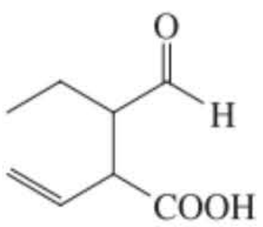
(i) acide 4-aminobutanoïque (également connu sous le nom de GABA, qui est une molécule de toute première importance dans la biochimie du cerveau) ; **(j)** acide *méso*-2,3-diméthylbutanedioïque ; **(k)** acide 2-oxopropanoïque (acide pyruvique) ; **(l)** acide *trans*-2-formylcyclohexanecarboxylique ; **(m)** acide (*Z*)-3-phénylbut-2-énoïque ; **(n)** acide naphtalène-1,8-dicarboxylique.

28. Nommer chacun des composés suivants selon le système de l'IUPAC ou des *Chemical Abstracts*. Faire attention à l'ordre de priorité des groupes fonctionnels.

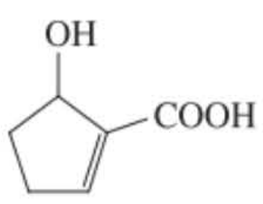
(a)



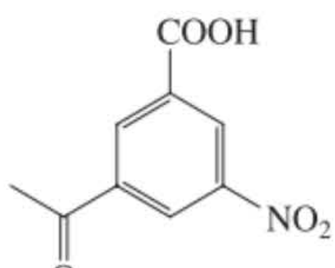
(b)



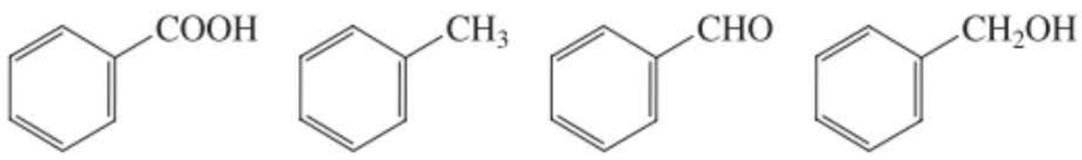
(c)



(d)



29. Classer le groupe de molécules présentées ci-dessous selon un ordre décroissant de points d'ébullition et de solubilité dans l'eau. Justifier vos réponses.



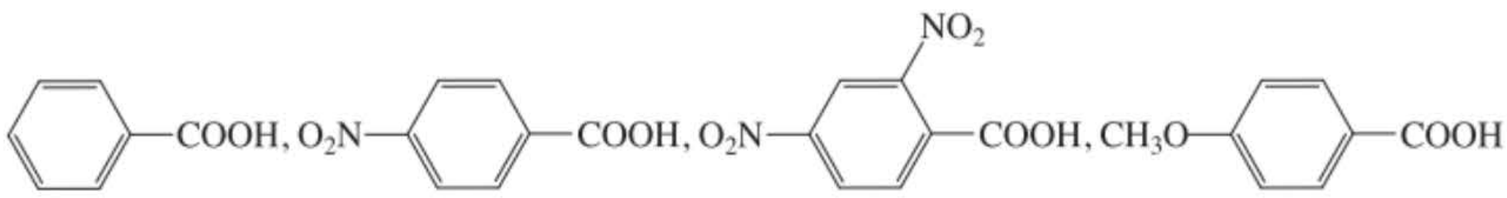
30. Classer chacun des groupes de composés organiques suivants selon un ordre d'acidité décroissante.

(a) $CH_3CH_2CO_2H$, $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2OH$, $CH_3CH_2CH_2OH$

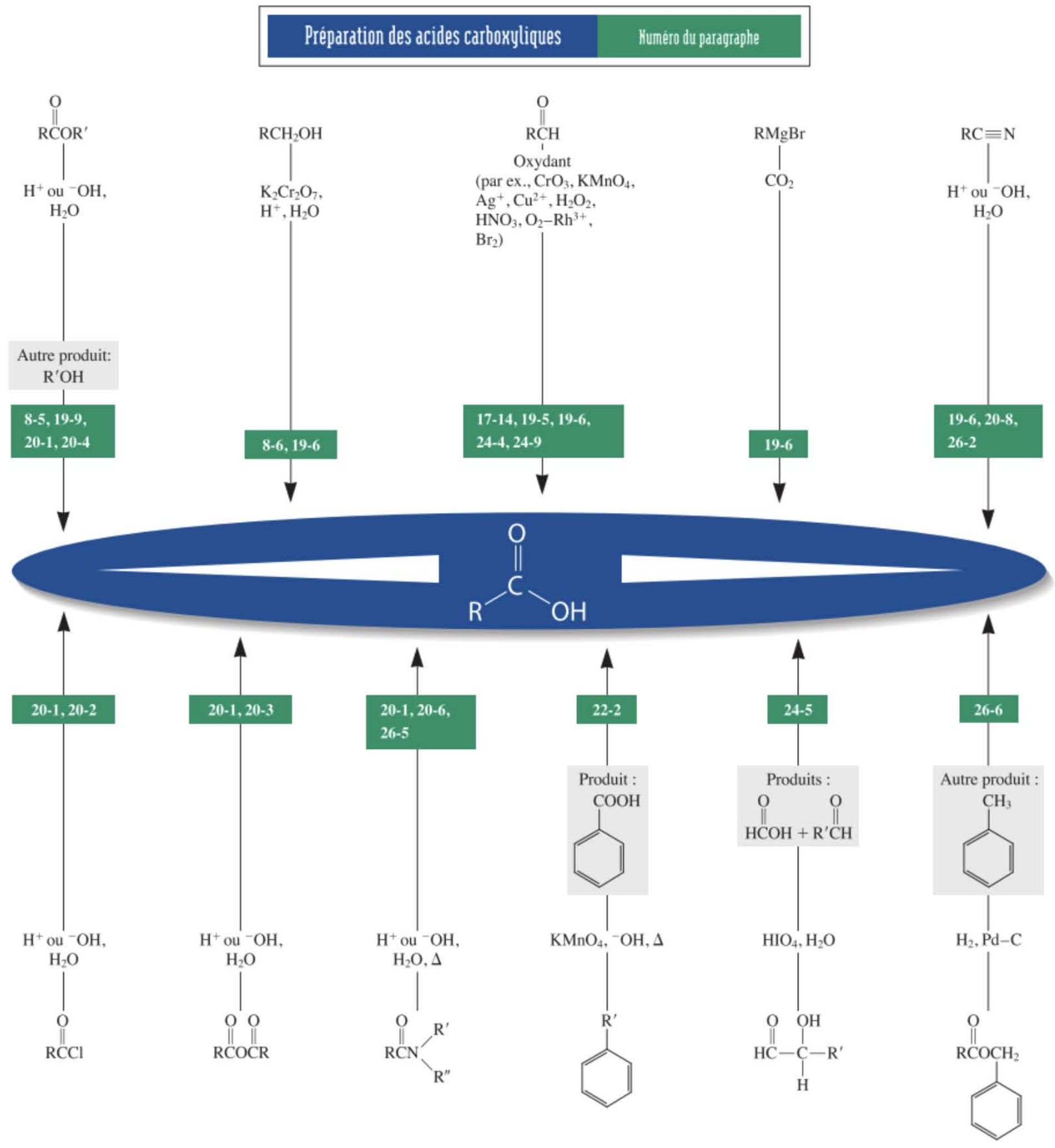
(b) $BrCH_2CO_2H$, $ClCH_2CO_2H$, FCH_2CO_2H

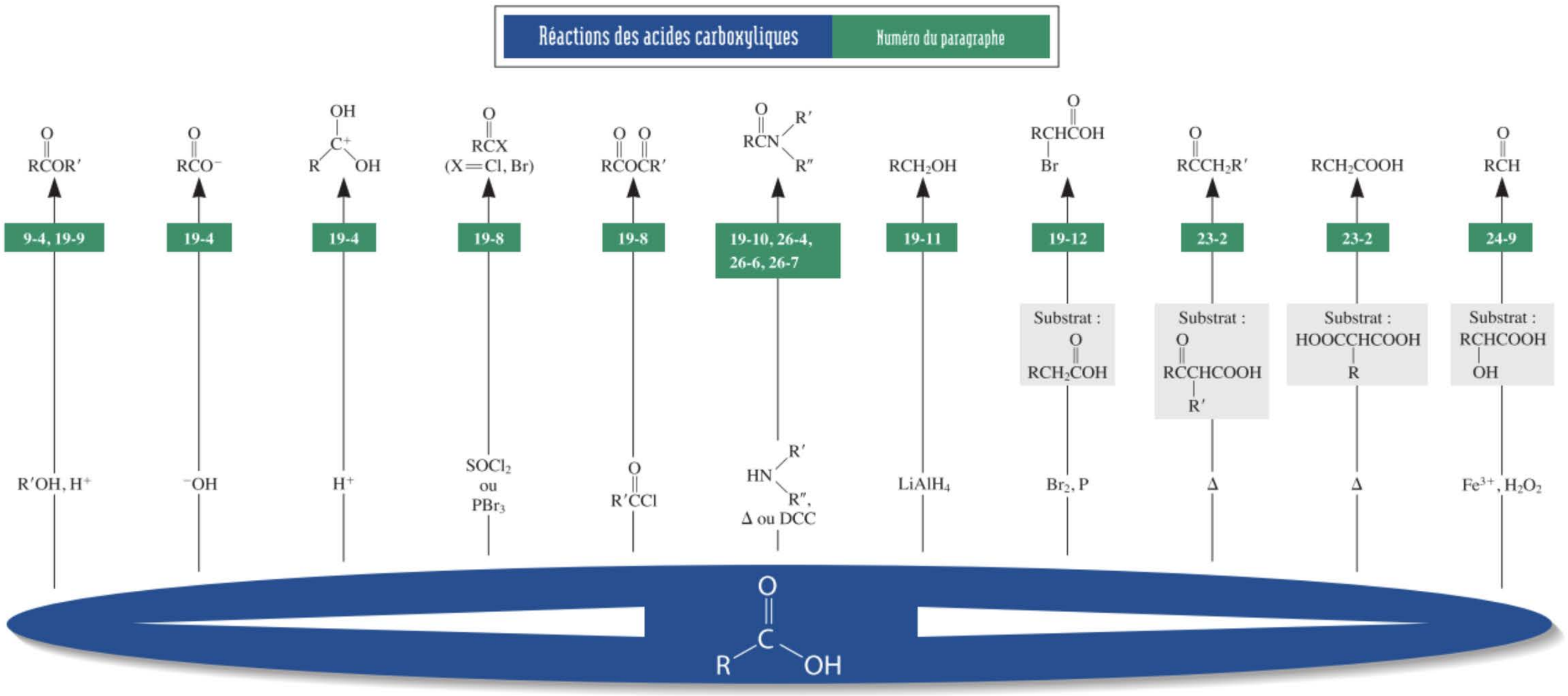
(c) $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CO_2H$, $ClCH_2CH_2CH_2CO_2H$, $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCO_2H$

(d) CF_3CO_2H, CBr_3CO_2H, $(CH_3)_3CCO_2H$

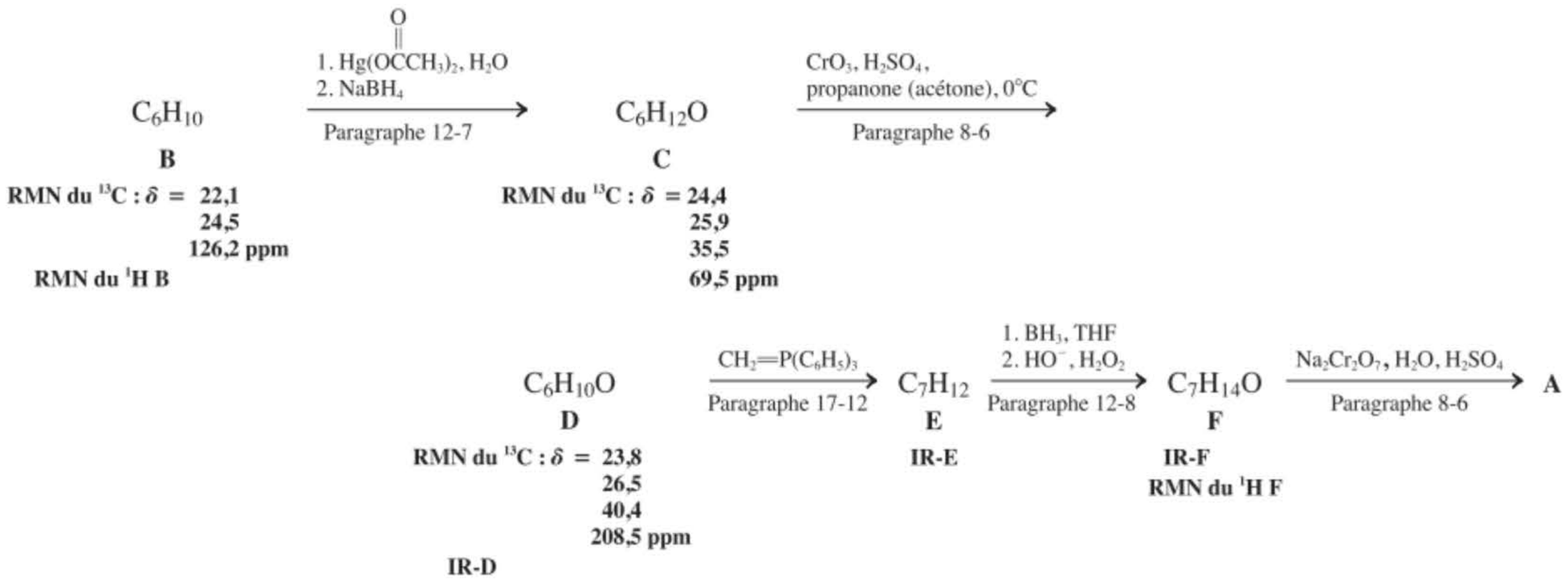
(e) 

31. Proposer une structure pour un composé dont les données spectroscopiques sont les suivantes. L'ion moléculaire en spectrométrie de masse apparaît à $m/z = 116$. En IR, $\tilde{\nu} = 1710$ (s) et 3000 (s, large) cm^{-1}. RMN du ^1H: $\delta = 0{,}94$ (t, $J = 7{,}0$ Hz, 6H), 1,59 (m, 4H), 2,36 (quin, $J = 7{,}0$ Hz, 1H) et 12,04 (large s, 1H) ppm; RMN du ^{13}C: $\delta = 11{,}7$, 24,7, 48,7 et 183,0 ppm.




Réactions des acides carboxyliques
Numéro du paragraphe
RCOR′
9-4, 19-9
R′OH, H+
RCO−
19-4
−OH
19-4
H+
SOCl2 ou PBr3
19-8
RCOCR′
19-8
R′CCl
RCN
19-10, 26-4, 26-6, 26-7
HN
Δ ou DCC
RCH2OH
19-11
LiAlH4
RCHCOH
Br
19-12
Br2, P
Substrat :
RCH2COH
RCCH2R′
23-2
Substrat :
RCCHCOOH
R′
Δ
RCH2COOH
23-2
Substrat :
HOOCCHCOOH
R
Δ
RCH
24-9
Substrat :
RCHCOOH
OH
Fe3+, H2O2
R
OH

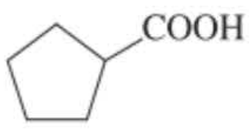
32. **(a)** Un composé inconnu A, dont la formule est $C_7H_{12}O_2$, donne lieu au spectre infrarouge A (p. 917). À quelle classe ce composé appartient-il ? **(b)** Examiner les autres spectres (RMN-B, p. 917 et RMN-F, p. 919 ; IR-D, E et F, pp. 918-919) de même que les renseignements spectroscopiques et chimiques relatifs à la séquence réactionnelle présentée ci-après en vue de déduire la structure du composé A ainsi que celles des autres substances inconnues B à F. Les réactions se rapportent à des exemples apparentés qui ont été présentés dans les chapitres qui précèdent, mais il est conseillé de ne pas s'y référer avant d'avoir essayé de résoudre le problème sans cette aide supplémentaire. **(c)** Un autre composé inconnu, G, de formule $C_8H_{14}O_4$, donne les spectres de RMN et IR G (p. 920). Attribuer une structure à ce composé. **(d)** Le composé G peut être facilement synthétisé à partir de B. Proposer une voie réactionnelle qui soit efficace pour réaliser cette transformation. **(e)** Proposer une séquence de réactions tout à fait différente de celle présentée en (b) pour transformer C en A. **(f)** Enfin, imaginer un schéma de synthèse qui soit l'inverse de celui qui est présenté en (b), en l'occurrence une voie qui permette de transformer A en B.

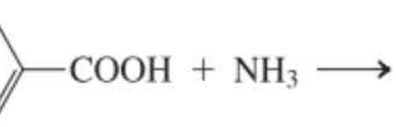


33. Donner les produits de chacune des réactions présentées ci-dessous.

(a) $(CH_3)_2CHCH_2CO_2H + SOCl_2 \longrightarrow$

(b) $(CH_3)_2CHCH_2CO_2H + CH_3COBr \longrightarrow$

(c)  $+ CH_3CH_2OH \xrightarrow{H^+}$

(d) 

(e) Produit de (d), soumis à un chauffage énergique

(f) Acide phtalique (problème 27-h), soumis à un chauffage énergique

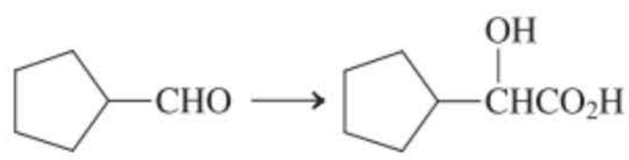
34. Lorsque des acides 1,4- ou 1,5-dicarboxyliques, comme par exemple l'acide butanedioïque (succinique, paragraphe 19.8), sont traités par $SOCl_2$ ou PBr_3 en vue d'obtenir des halogénures de dialcanoyle, on obtient en fait les anhydrides cycliques correspondants. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

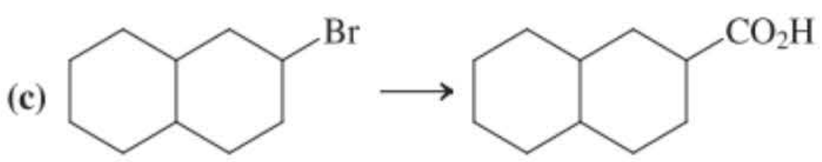
35. **Récapitulation des réactions**. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles de la page 914, proposer des réactifs qui permettent de convertir chacun des *substrats de départ* suivants en acide hexanoïque. **(a)** Hexanal ; **(b)** hexanoate de méthyle ; **(c)** 1-bromopentane ; **(d)** hexan-1-ol ; **(e)** hexanenitrile.

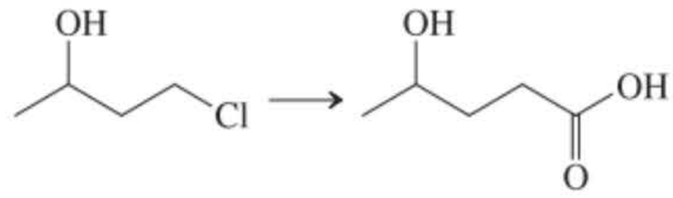
36. **Récapitulation des réactions II**. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles de la page 915, proposer des réactifs qui permettent de convertir l'acide hexanoïque en chacun des composés suivants : **(a)** Hexan-1-ol ; **(b)** anhydride hexanoïque ; **(c)** chlorure d'hexanoyle ; **(d)** acide-2-bromohexanoïque ; **(e)** hexanoate d'éthyle ; **(f)** hexanamide.

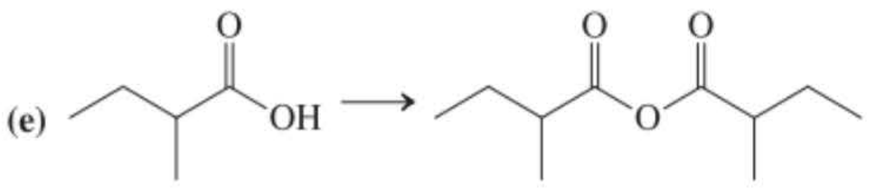
37. Trouver les réactifs appropriés qui permettraient d'effectuer les transformations suivantes.

(a) $(CH_3)_2CHCH_2CHO \longrightarrow (CH_3)_2CHCH_2CO_2H$

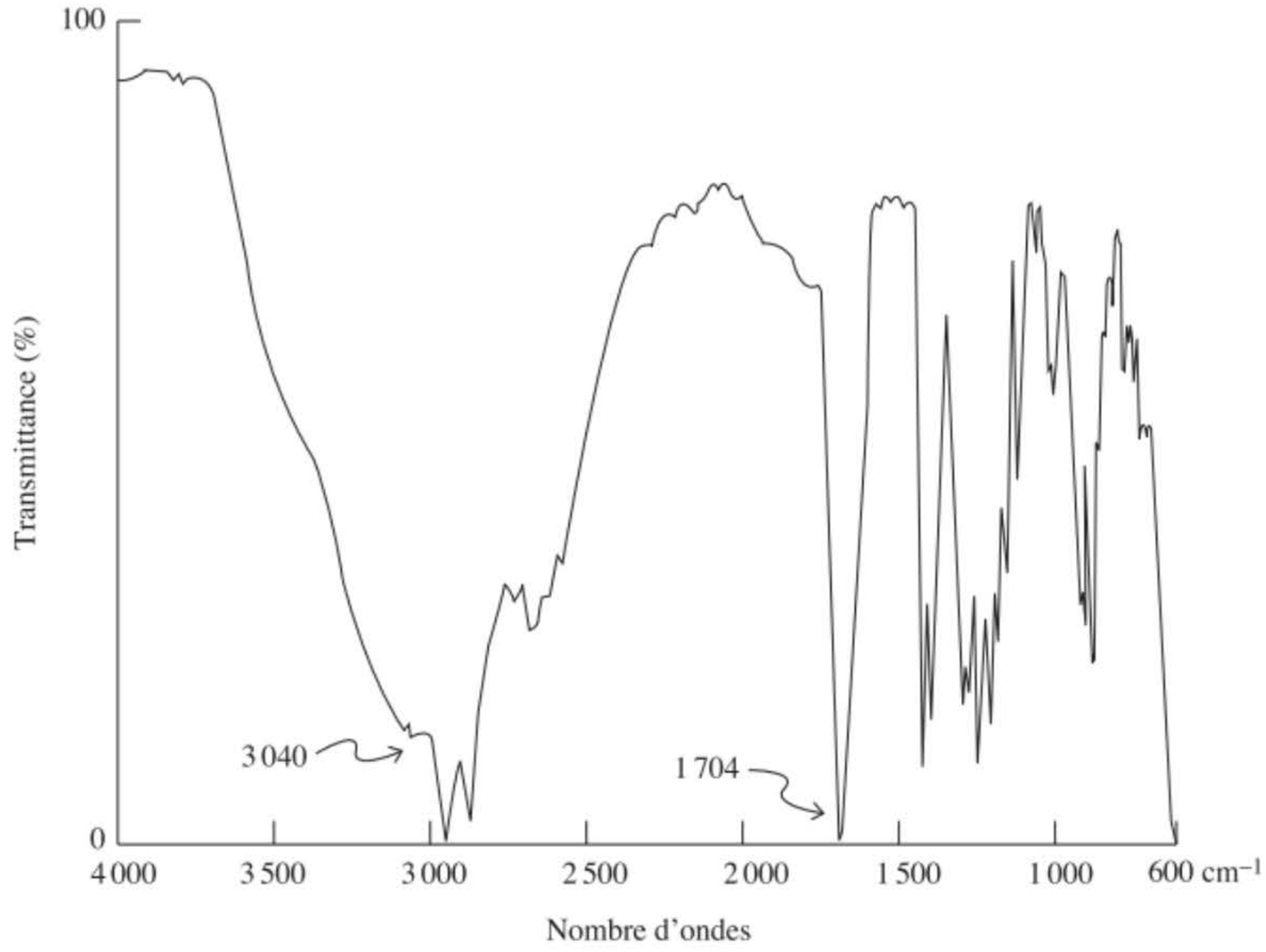
(b) 

(c) 

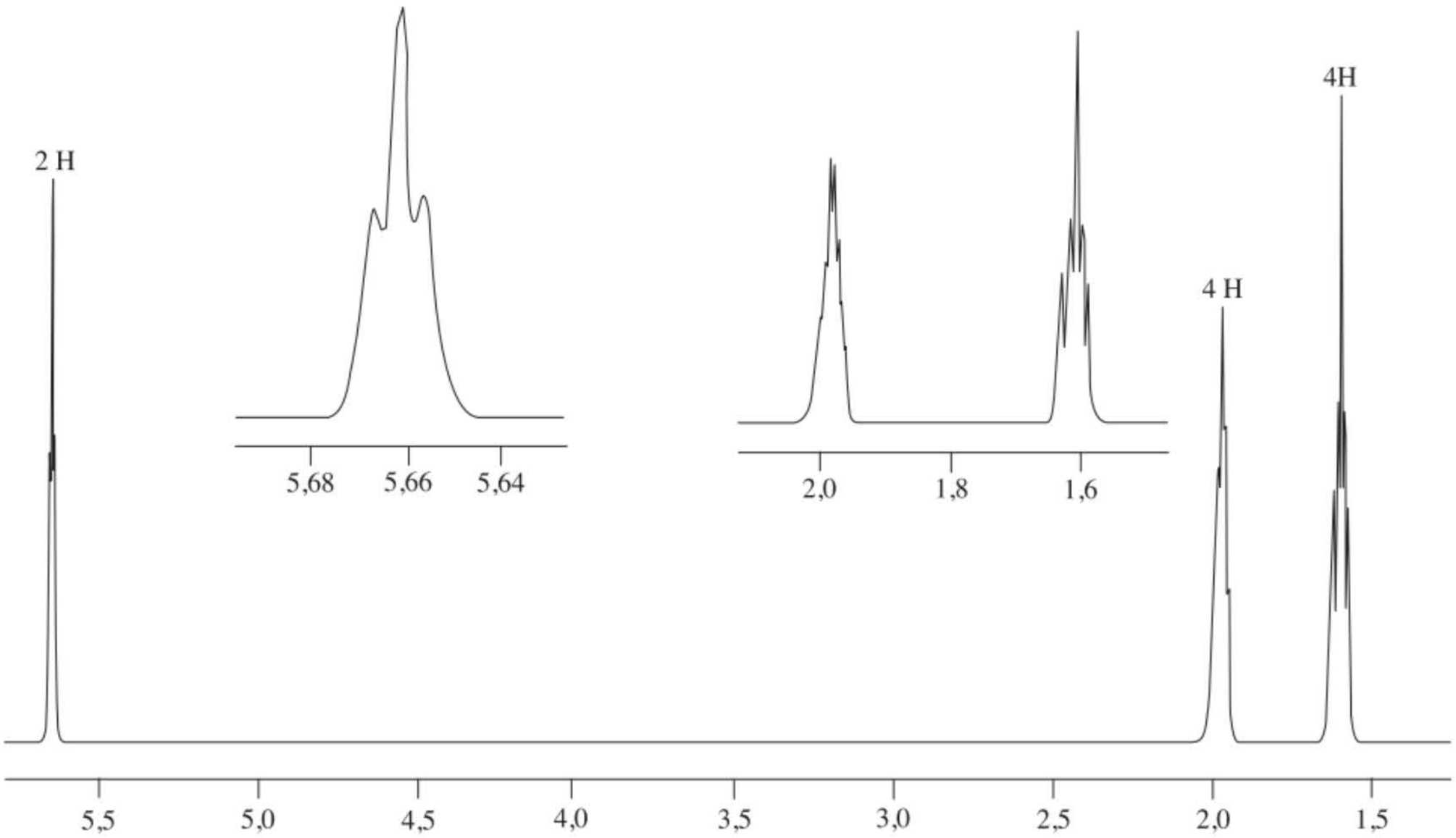
(d) 

(e) 

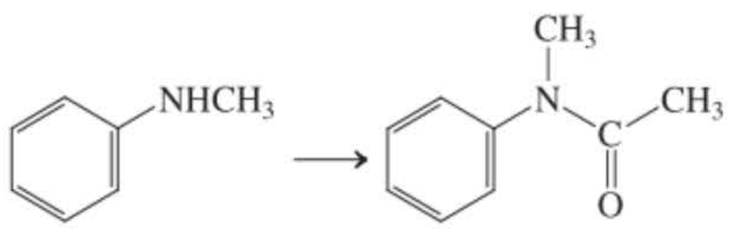
(f) $(CH_3)_3CCO_2H \longrightarrow (CH_3)_3CCO_2CH(CH_3)_2$

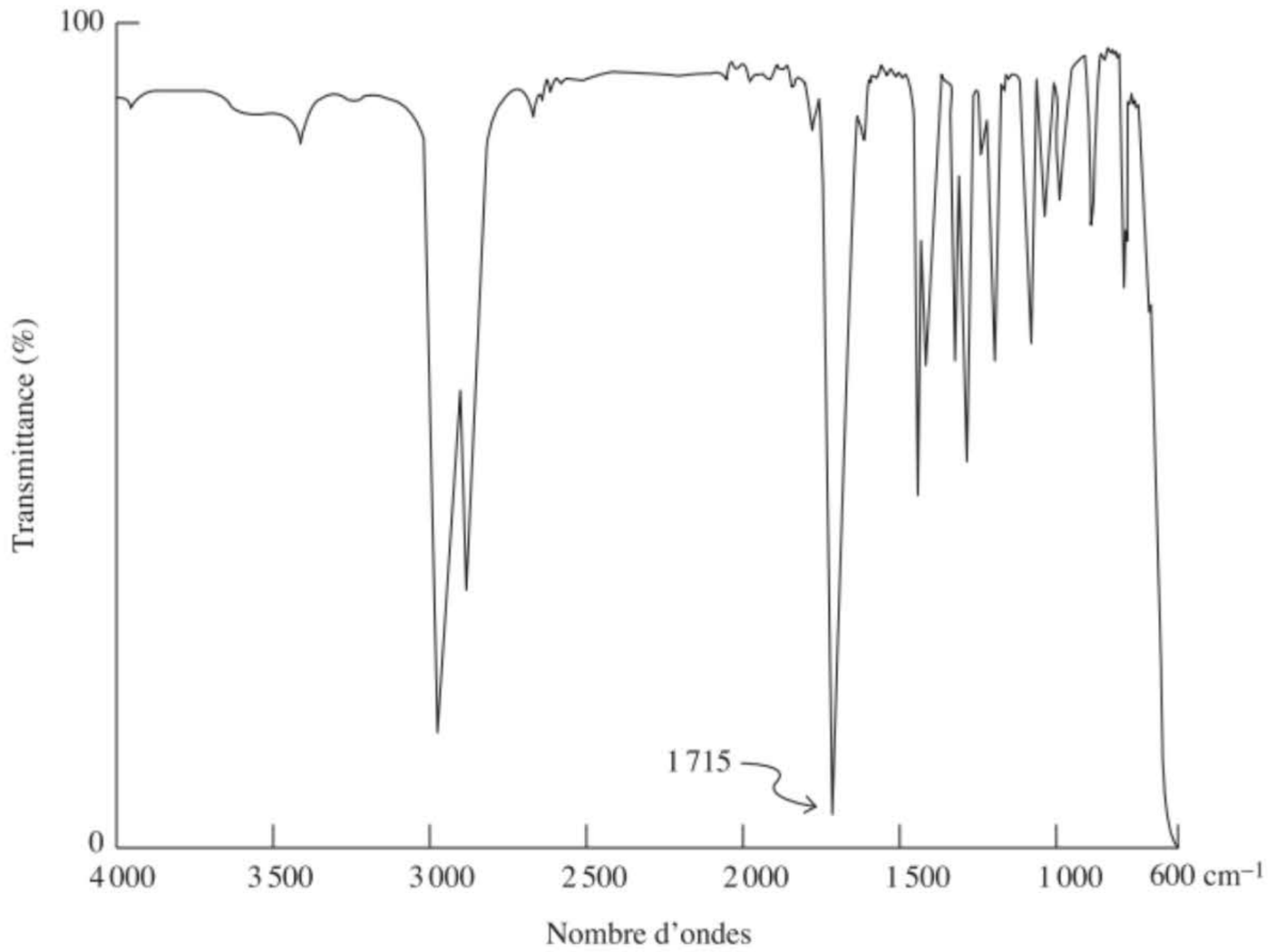

100
Transmittance (%)
0
3 040
1 704
4 000
3 500
3 000
2 500
2 000
1 500
1 000
600 cm⁻¹
Nombre d'ondes

IR-A

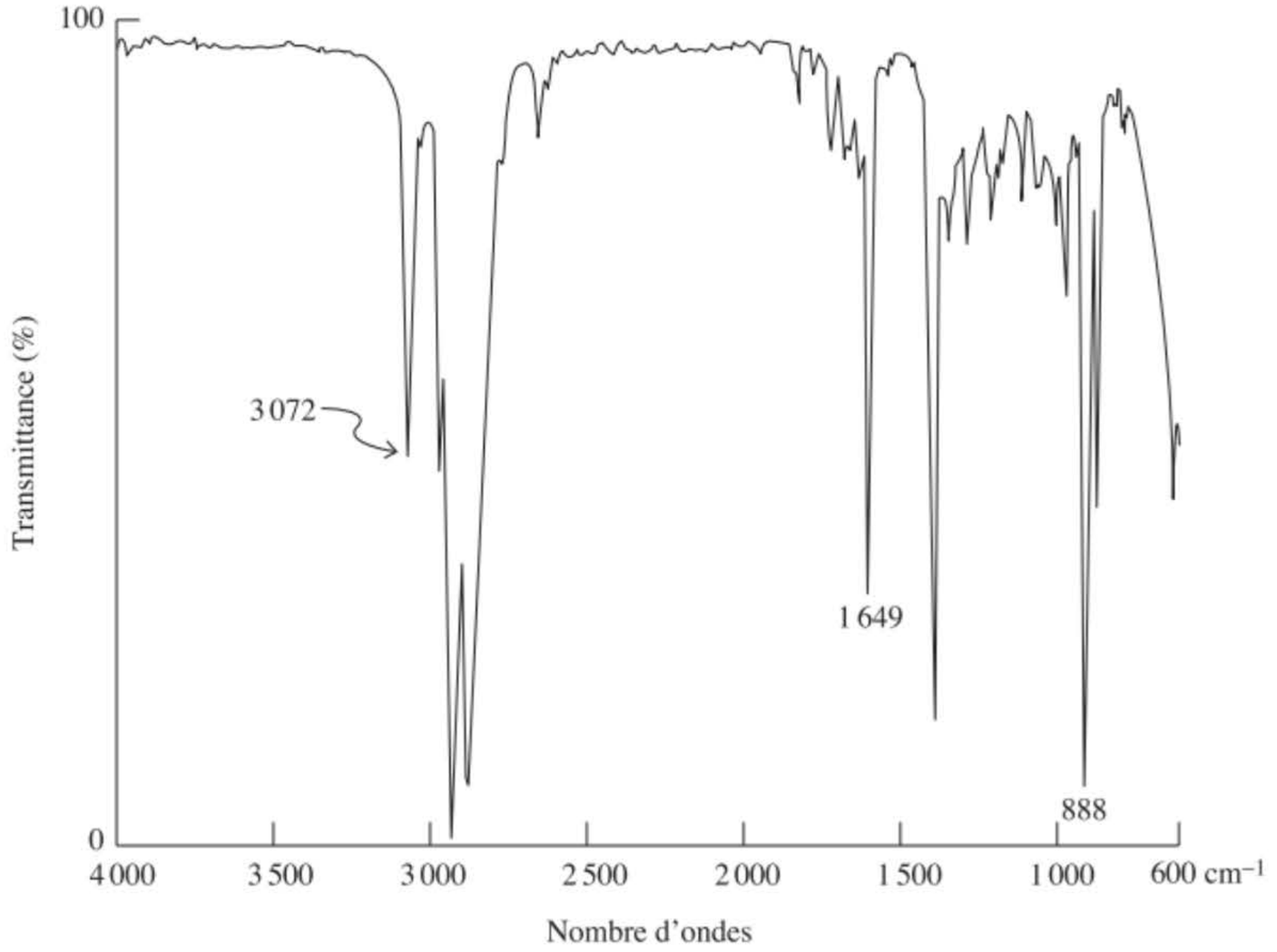

2 H
5,68
5,66
5,64
2,0
1,8
1,6
4 H
4H
5,5
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
Spectre de RMN du ¹H à 300 MHz (δ en ppm)

B

(g) 
NHCH3
CH3
N
C
CH3
O



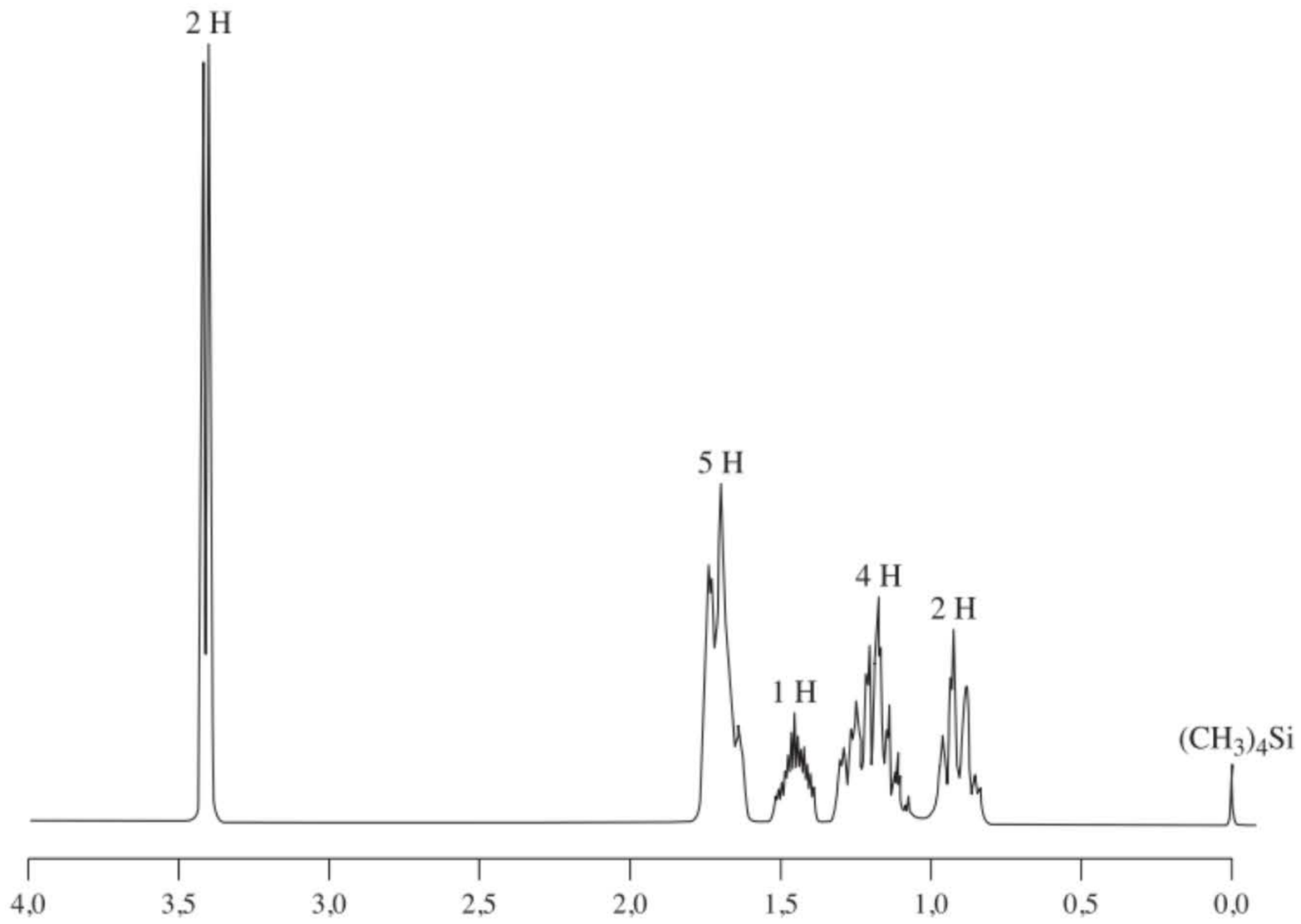
IR-D



IR-E

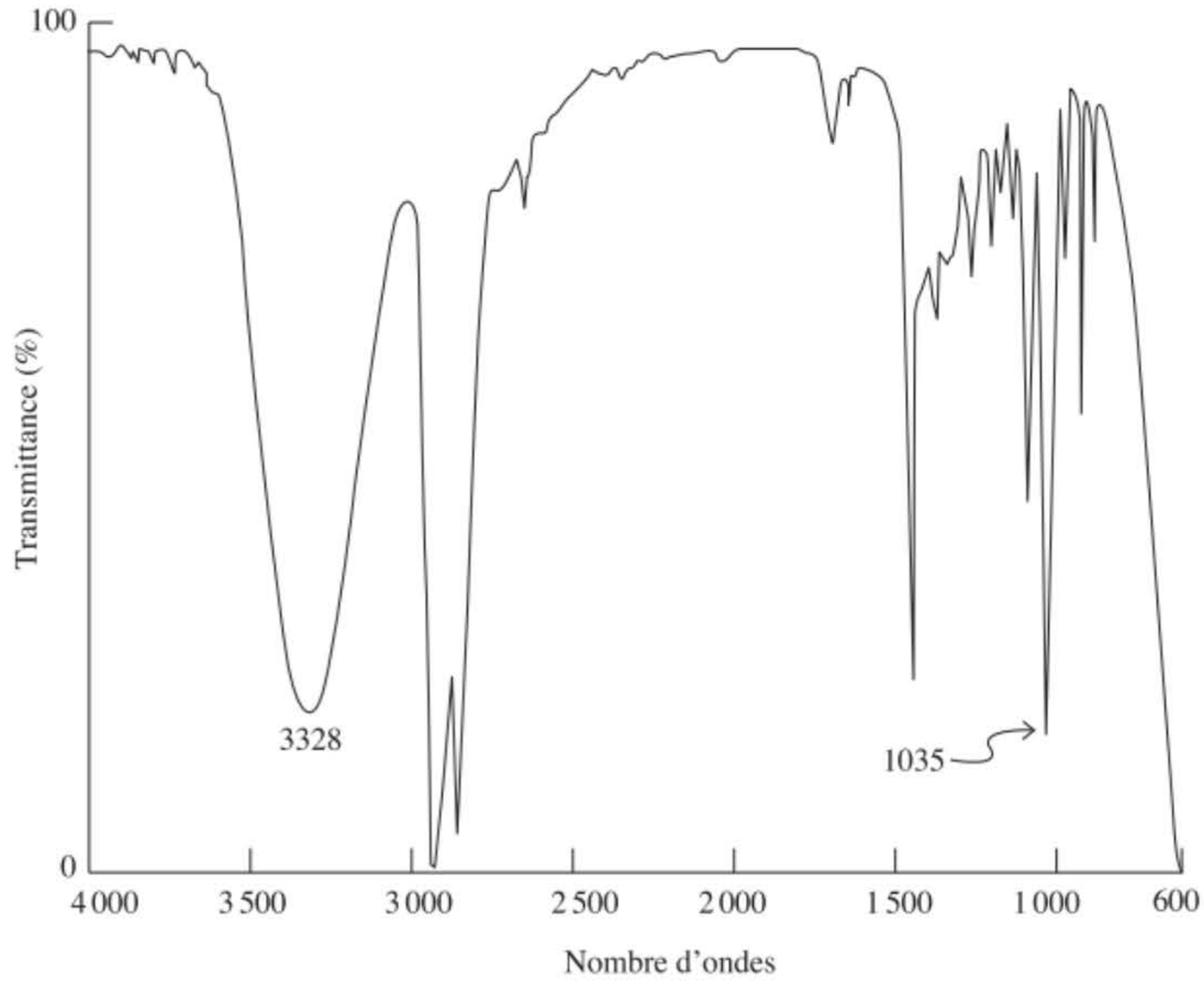
38. Proposer des voies de synthèse de chacun des acides carboxyliques suivants qui font intervenir au moins une réaction qui crée une liaison carbone–carbone.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$ **(b)** $CH_3\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}HCH_2CO_2H$ **(c)** $H_3C-\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}-CO_2H$



Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

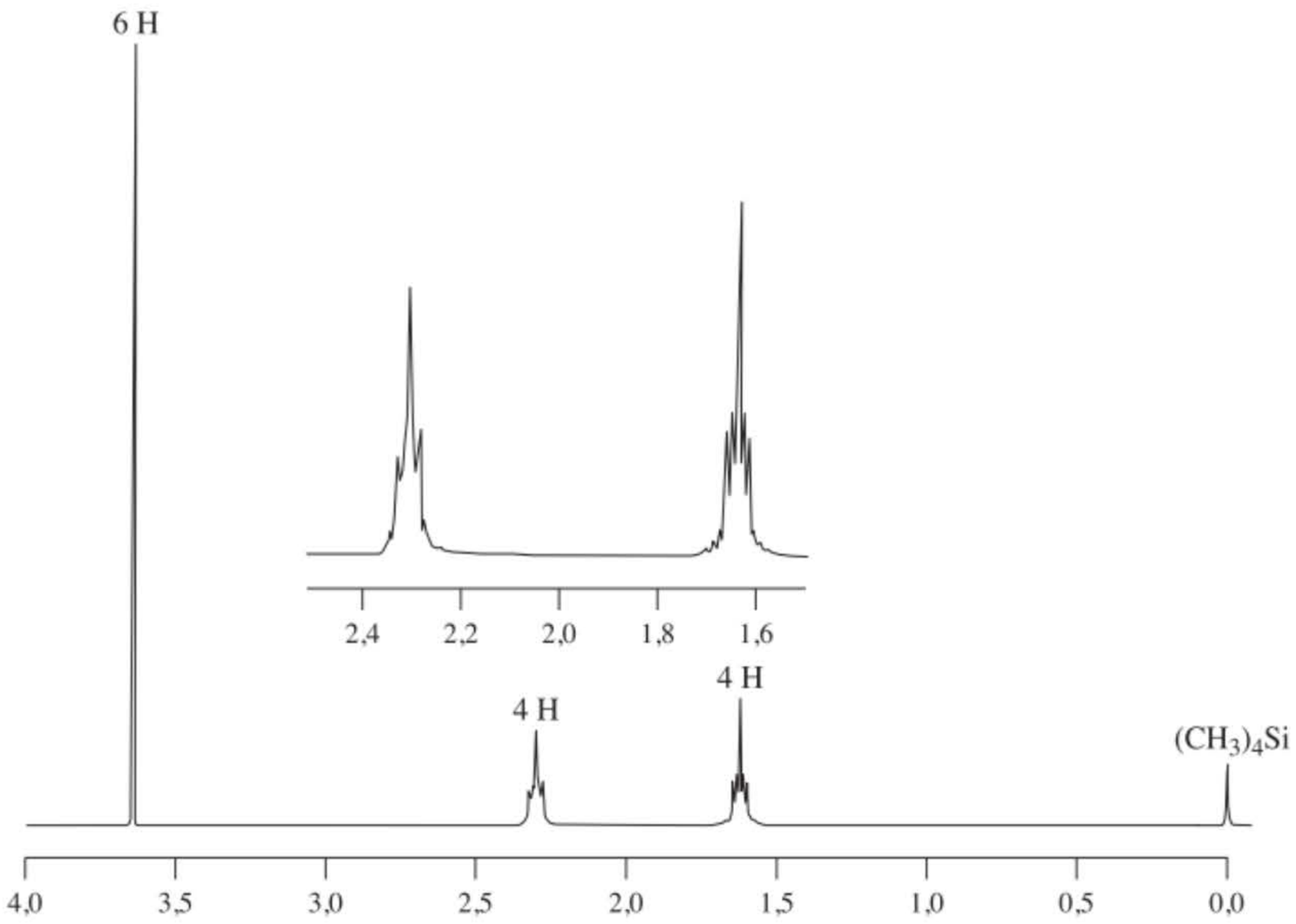
F



Nombre d'ondes

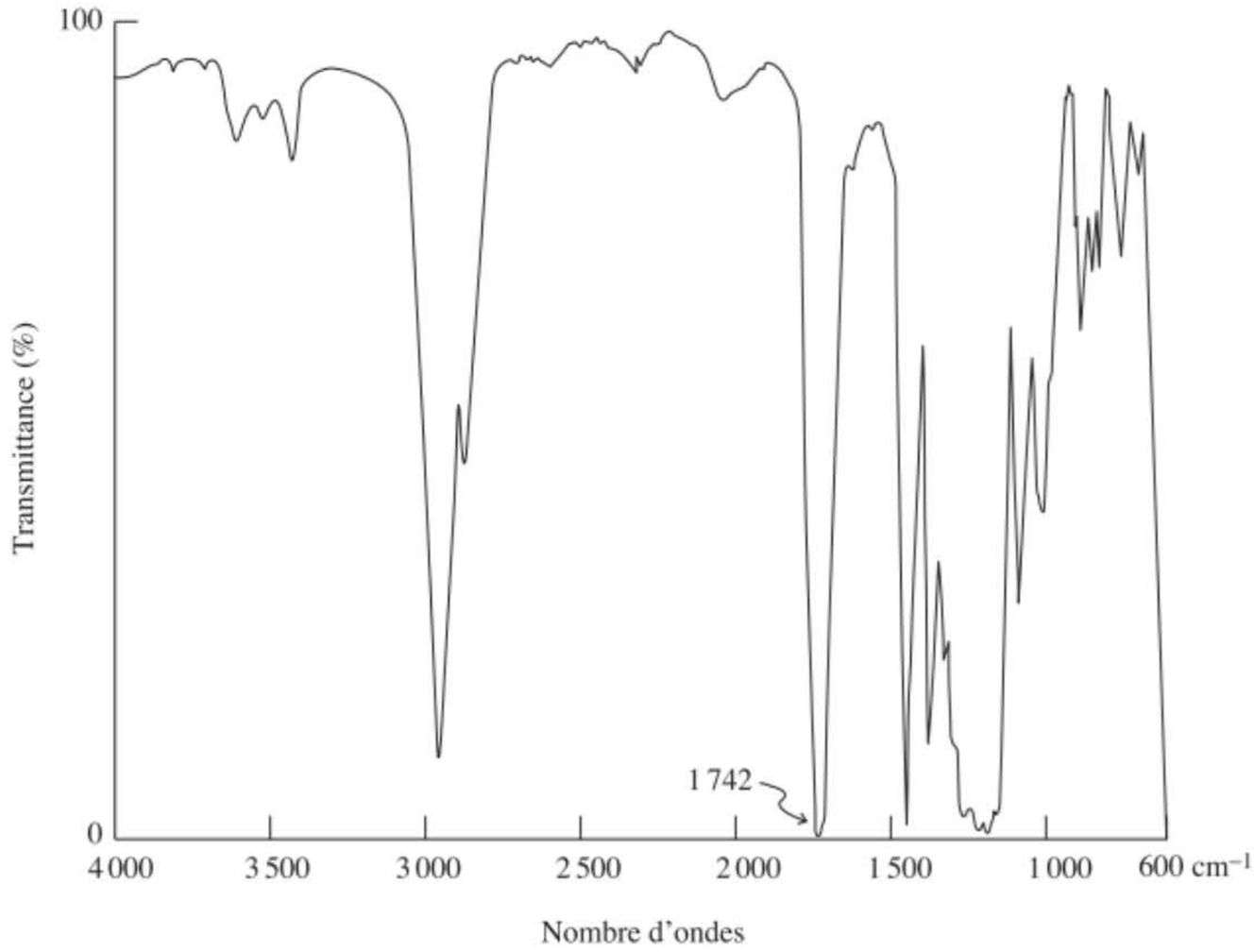
IR-F

39. **(a)** Écrire un mécanisme pour expliquer l'estérification de l'acide propanoïque par de l'éthanol marqué par ^{18}O. Indiquer clairement le devenir de l'oxygène marqué (^{18}O). **(b)** L'hydrolyse par catalyse acide d'un ester non marqué par de l'eau marquée avec ^{18}O ($H_2{}^{18}O$) aboutit à l'incorporation d'un peu de ^{18}O au niveau *des deux* oxygènes de l'acide carboxylique obtenu. Expliquer à l'aide d'un mécanisme. (**Indication** : il faut invoquer le fait que toutes les étapes du mécanisme sont réversibles.)



Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

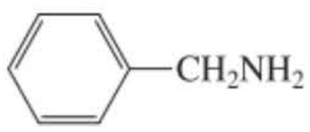
G



IR-G

40. Donner les produits qui résulteront de la réaction de l'acide propanoïque avec chacun des réactifs suivants.

(a) $SOCl_2$ **(b)** PBr_3 **(c)** CH_3CH_2COBr + pyridine **(d)** $(CH_3)_2CHOH$ + HCl

(e)  **(f)** Produit de (e), soumis à un chauffage énergique **(g)** $LiAlH_4$, puis H^+, H_2O **(h)** Br_2, P

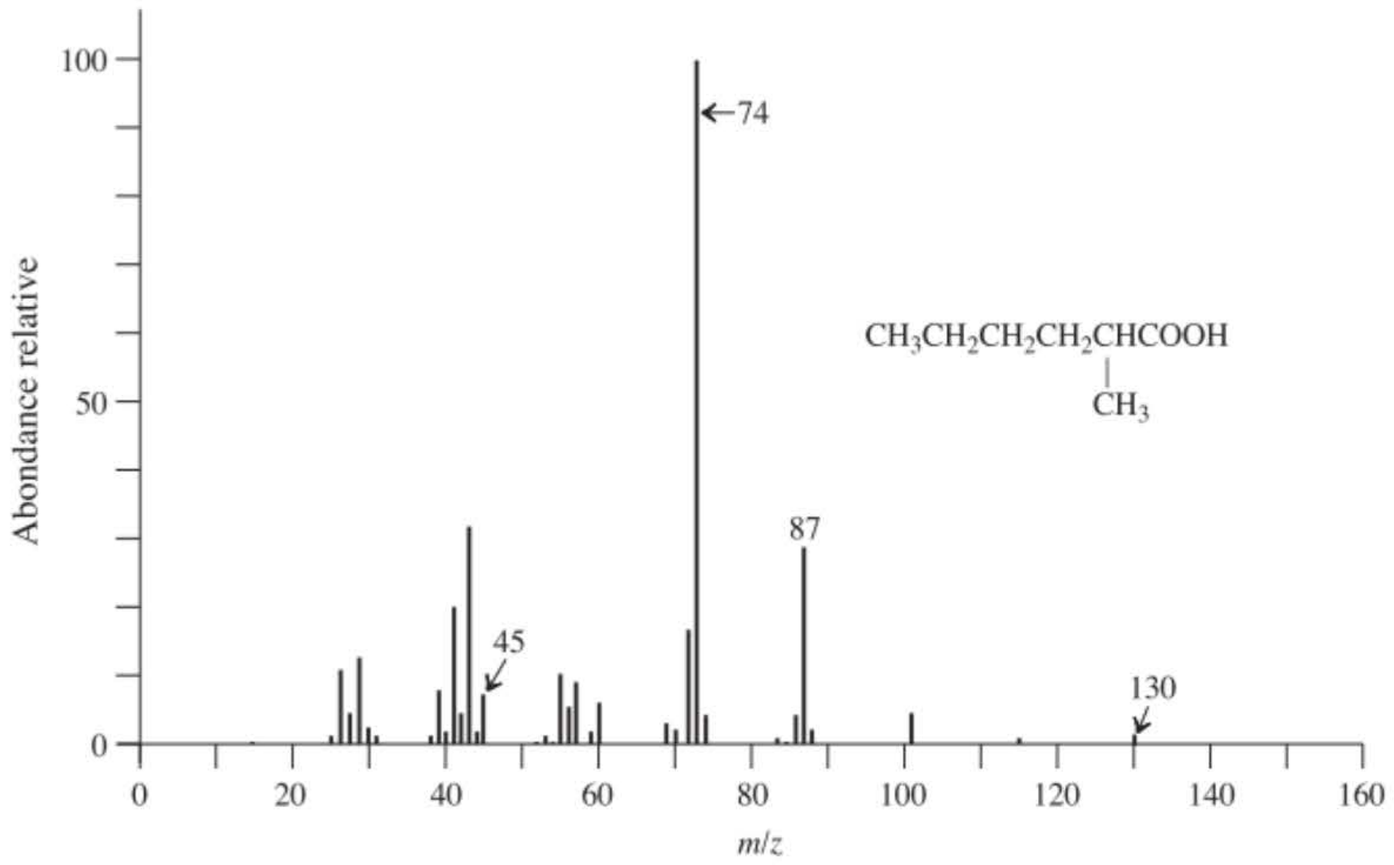
41. Donner les produits qui résulteront de la réaction de l'acide cyclopentanecarboxylique avec chacun des réactifs du problème 40.

42. DÉFI Lorsque des méthylcétones sont traitées par un halogène en milieu basique, les trois atomes d'hydrogène du carbone méthylique sont tour à tour substitués, ce qui fournit une cétone pourvue d'un substituant CX_3. Cette molécule est instable dans ce milieu basique et continue de réagir avec l'hydroxyde, ce qui aboutit finalement à un acide carboxylique (sous forme de sa base conjuguée) et à une molécule de HCX_3, dont le nom courant est *haloforme* (c'est-à-dire chloroforme, bromoforme et iodoforme lorsque X est, respectivement, Cl, Br, et I). Ainsi par exemple,



Proposer une séquence d'étapes justifiant le mécanisme qui mène de la tribromocétone au carboxylate. Quel est le groupe sortant ? Pourquoi pensez-vous que cette espèce est capable de jouer le rôle de groupe sortant lors de ce processus ?

43. Interpréter les pics numérotés dans le spectre de masse de l'acide 2-méthylhexanoïque (SM-H).



$CH_3CH_2CH_2CH_2CHCOOH$ (avec CH_3 sur le carbone en α)

SM-H

44. Proposer un mode d'obtention de l'acide hexanoïque à partir de l'acide pentanoïque.

45. Indiquer quels réactifs et quelles conditions opératoires permettraient de convertir efficacement l'acide 2-méthylbutanoïque **(a)** en son chlorure d'alcanoyle correspondant ; **(b)** en l'ester méthylique correspondant ; **(c)** en l'ester avec le butan-2-ol ; **(d)** en son anhydride ; **(e)** en *N*-méthylamide ;

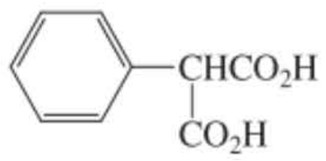
(f) en $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2OH$ **(g)** en $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{C}}}}CO_2H$

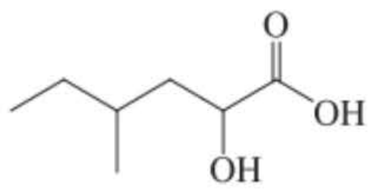
46. Lorsqu'on traite l'acide pent-4-énoïque (voir dans la marge) par Br_2 en présence d'une solution aqueuse basique diluée, on obtient un composé non acide dont la formule est $C_5H_7BrO_2$. **(a)** Proposer une structure pour ce composé et un mécanisme expliquant sa formation. **(b)** Existe-t-il un second produit isomère dont la formation, selon le mécanisme proposé, est également plausible ? **(c)** Discuter des facteurs qui permettent de déterminer lequel des deux produits sera majoritaire dans cette réaction. (**Indication** : revoir le paragraphe 12.6)

Acide pent-4-énoïque

47. Montrer comment la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky pourrait être mise à profit pour synthétiser chacun des composés suivants, en partant chaque fois d'un simple acide monocarboxylique. Écrire les mécanismes détaillés de toutes les réactions relatives à *une* de vos synthèses.

(a) $CH_3CH_2CH(NH_2)CO_2H$

(b) 

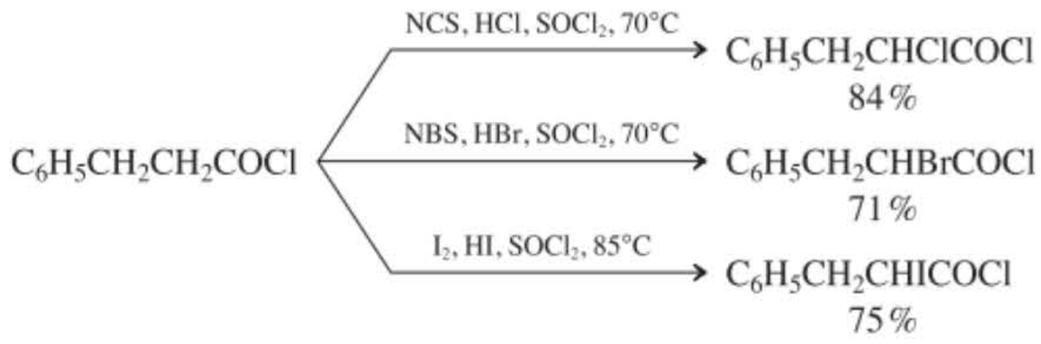
(c) 

(d) $HO_2CCH_2SSCH_2CO_2H$

(e) $(CH_3CH_2)_2NCH_2CO_2H$

(f) $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}CH(CH_3)CO_2H\ Br^-$

48. S'il est bien vrai qu'à l'origine la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky était limitée à la synthèse des acides bromocarboxyliques, il est actuellement tout aussi possible de préparer, grâce à des modifications de ladite méthode, des analogues chlorés et iodés. À cet effet, les chlorures d'acyle peuvent être transformés en leurs dérivés α-chloro ou α-bromo en les faisant réagir, respectivement, avec le *N*-chloro ou le *N*-bromobutanimide (*N*-chloro et *N*-bromosuccinimide, NCS et NBS : paragraphe 14.2). Par réaction avec I_2, on obtient des chlorures d'α-iodoacyle ($SOCl_2$ sert de solvant pour maintenir le groupe fonctionnel chlorure d'acyle). Proposer un mécanisme pour chacun de ces processus.

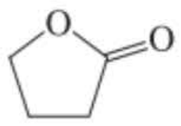


49. Quelle est, d'après vous, l'acidité relative de l'acétamide en comparaison avec celle de l'acide acétique ? avec celle de la propanone (acétone) ? Quels sont les protons les plus acides dans l'acétamide ? Où, selon vous, l'acétamide serait-il protonné par un acide très fort ?



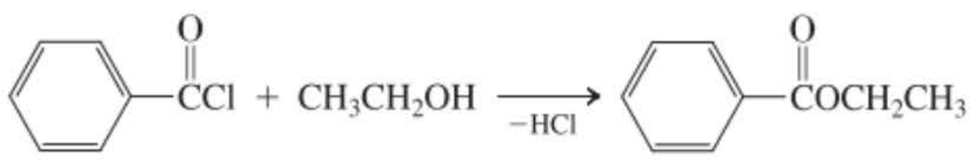
Acétamide

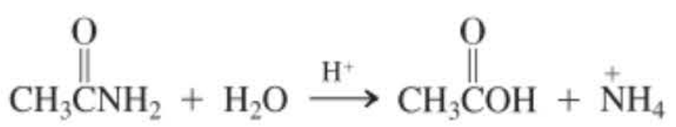
50. Lorsqu'on tente d'oxyder le butane-1,4-diol en acide butanedioïque à l'aide de CrO_3, on obtient une proportion notoire de « γ-butyrolactone ». Justifier cette observation par un mécanisme.



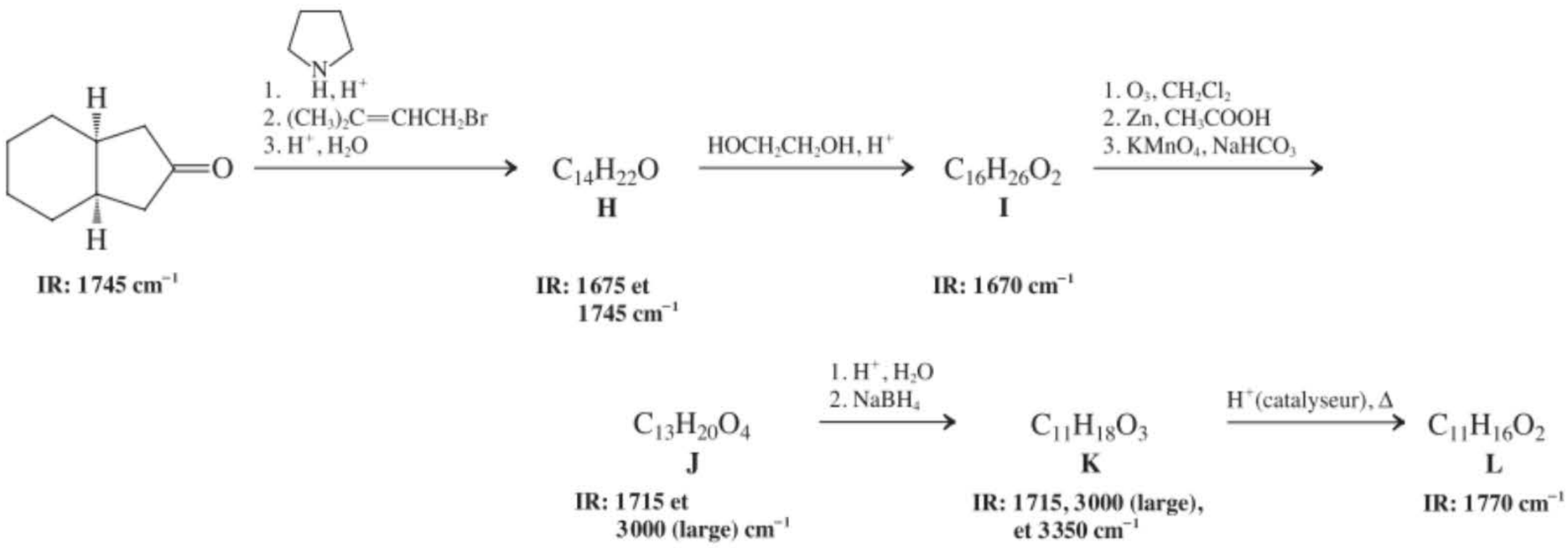
γ-Butyrolactone

51. En se basant sur le schéma mécanistique général présenté dans le paragraphe 19.7, écrire des mécanismes détaillés pour chacune des réactions de substitutions suivantes. (Nota : ces transformations font partie intégrante du chapitre 20, mais vous devriez être capable de résoudre ce problème sans aller y rechercher l'information.)

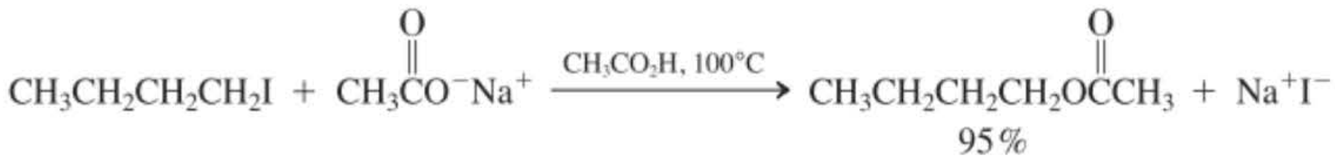
(a) 

(b) 

52. Indiquer les structures des produits qui résulteront de chaque réaction dans la séquence des synthèses suivantes.

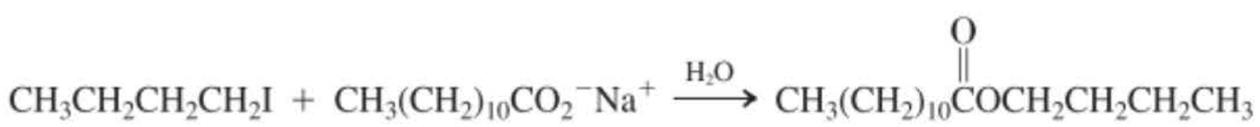


53. Les réactions S_N2 des ions carboxylate simples avec les halogénoalcanes (paragraphe 8.5) en solution aqueuse donnent, en général, de très faibles rendements en esters. **(a)** Expliquer pourquoi il en est ainsi. **(b)** La réaction du 1-iodobutane avec l'acétate de sodium fournit un excellent rendement en ester si ladite réaction est exécutée dans de l'acide acétique (voir ci-dessous). Pourquoi l'acide acétique est-il, pour cette réaction, un meilleur solvant que l'eau ?

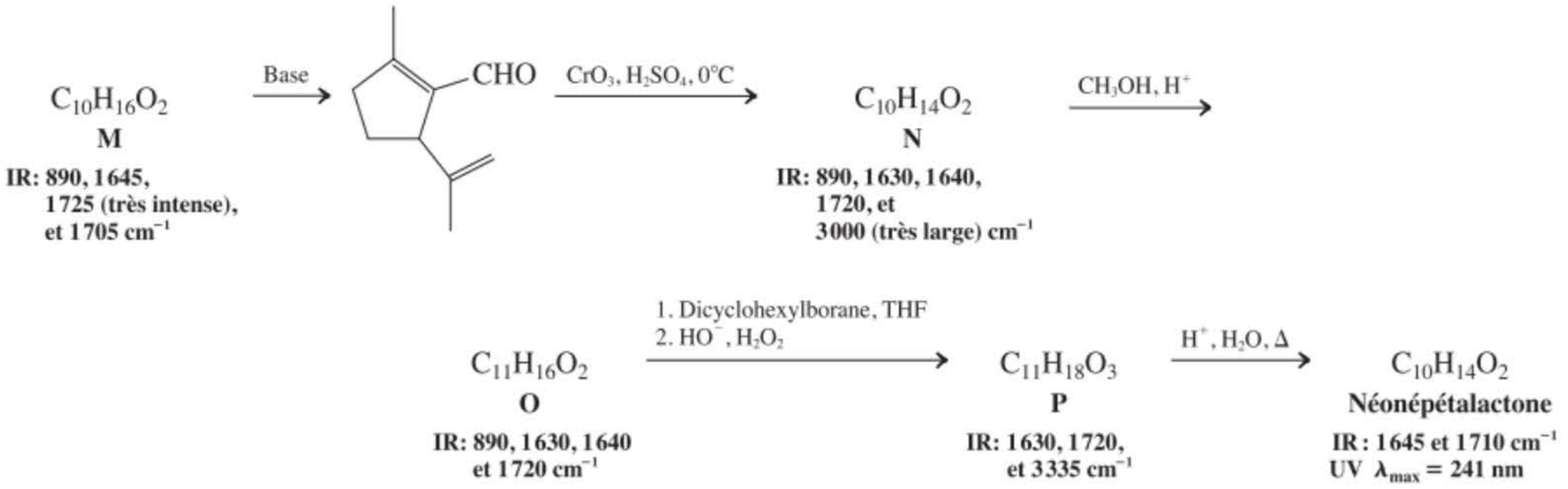


1-Iodobutane **Acétate de sodium** **Acétate de butyle**

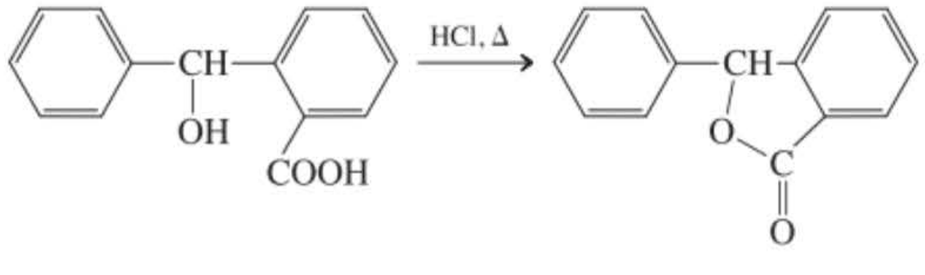
(c) La réaction du 1-iodobutane avec le dodécanoate de sodium se déroule étonnamment bien en solution aqueuse, beaucoup mieux que la réaction avec l'acétate de sodium (voir l'équation ci-après). Donner une explication à cette observation. (**Indication :** le dodécanoate de sodium est un savon et forme des micelles dans l'eau. Voir l'encadré 19.1.)



54. DÉFI Les *iridoïdes* sont les constituants d'une classe de monoterpènes présentant des propriétés biologiques intenses et très diversifiées. On y retrouve des insecticides, des agents de défense vis-à-vis des insectes prédateurs ainsi que des signaux de reconnaissance entre des animaux. On donne ci-après le schéma de synthèse de la néonépétalactone, qui est une des népétalactones, lesquelles sont les constituants principaux de la cataire*. À l'aide des informations présentées, déduire les structures des produits correspondant aux diverses formules moléculaires, y compris celle de la néonépétalactone elle-même.



55. DÉFI Proposer *deux* mécanismes possibles pour la réaction suivante. (**Indication** : considérer les sites possibles de protonation au sein de la molécule et en déduire, chaque fois, les conséquences mécanistiques.) Concevoir une expérience de marquage isotopique qui permettrait de faire la distinction entre les deux mécanismes.

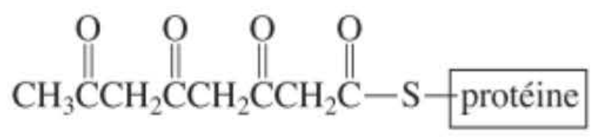


56. Proposer une voie de synthèse courte de l'acide but-2-ynoïque, $CH_3C{\equiv}CCO_2H$, à partir de propyne. (**Indication** : revoir les paragraphes 13.2 et 13.5.)

57. Les cycles benzéniques de bon nombre de produits naturels résultent d'une voie biosynthétique assez semblable à celle qui prévaut lors de la synthèse des acides gras. Des entités acétyle sont accolées l'une à l'autre, mais les fonctions cétone ne sont pas réduites. Il apparaît ainsi un *thioester polycétonique*, lequel donne lieu à la formation de cycles par condensation aldolique intramoléculaire.

---

* N.d.tr. : Aussi appelée *herbe-aux-chats*.

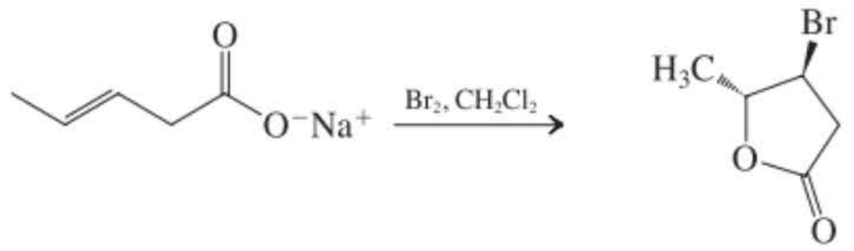


Thioester polycétonique

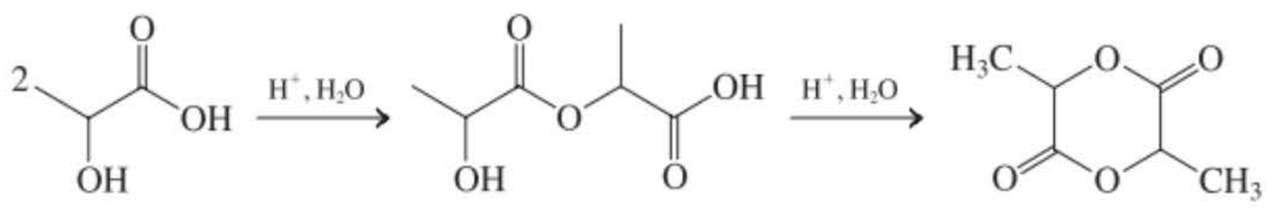
L'acide *o*-orsellinique [pour sa structure, voir problème 27 (g)] est un dérivé de l'acide salicylique dont la biosynthèse fait intervenir le thioester polycétonique apparaissant ci-dessus. Expliquer comment cette transformation pourrait se dérouler. La dernière étape sera l'hydrolyse du thioester aboutissant à l'acide carboxylique libre.

Problème pour équipes

58. On a vu dans le paragraphe 19.9 que les acides hydroxylés en 4 ou en 5 peuvent réaliser une estérification intramoléculaire acido-catalysée, de manière à produire, avec de bons rendements, les lactones correspondantes. Considérer les deux exemples suivants de lactonisations. Répartir le travail d'analyse des séquences réactionnelles entre vous. Proposer des mécanismes raisonnables qui expliquent la formation des divers produits.



(Remarquer la stéréochimie!)



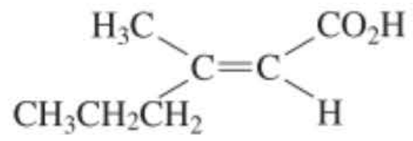
(Deux diastéréo-isomères) **(Isomères cis et trans)**

Réunissez-vous ensuite pour présenter à toute l'équipe vos mécanismes.

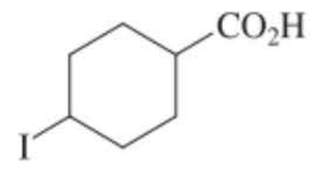
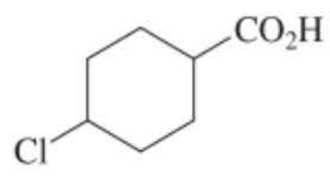
Problèmes préprofessionnels

59. Quel est le nom IUPAC du composé présenté ?

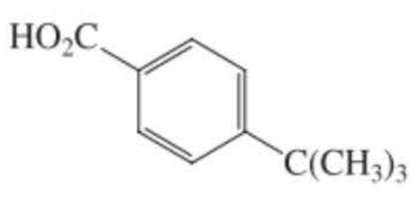
(a) Acide (*E*)-3-méthylhex-2-énoïque
(b) Acide (*Z*)-3-méthylhex-2-énoïque
(c) Acide (*E*)-3-méthylhex-3-énoïque
(d) Acide (*Z*)-3-méthylhex-3-énoïque



60. Sélectionner l'acide dont le K_a est le plus élevé (c.-à-d. dont le pK_a est le plus faible).

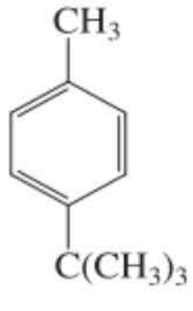
(a) H_3CCO_2H **(b)**  **(c)**  **(d)** Cl_2CHCO_2H

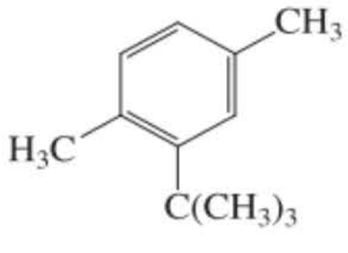
61. L'acide dont la structure est présentée dans la marge peut être préparé au mieux via l'une des séquences ci-après. Laquelle ?



(a) $H_3CBr + Br_3CCO_2H \xrightarrow{K} \xrightarrow{\text{Benzène}}$

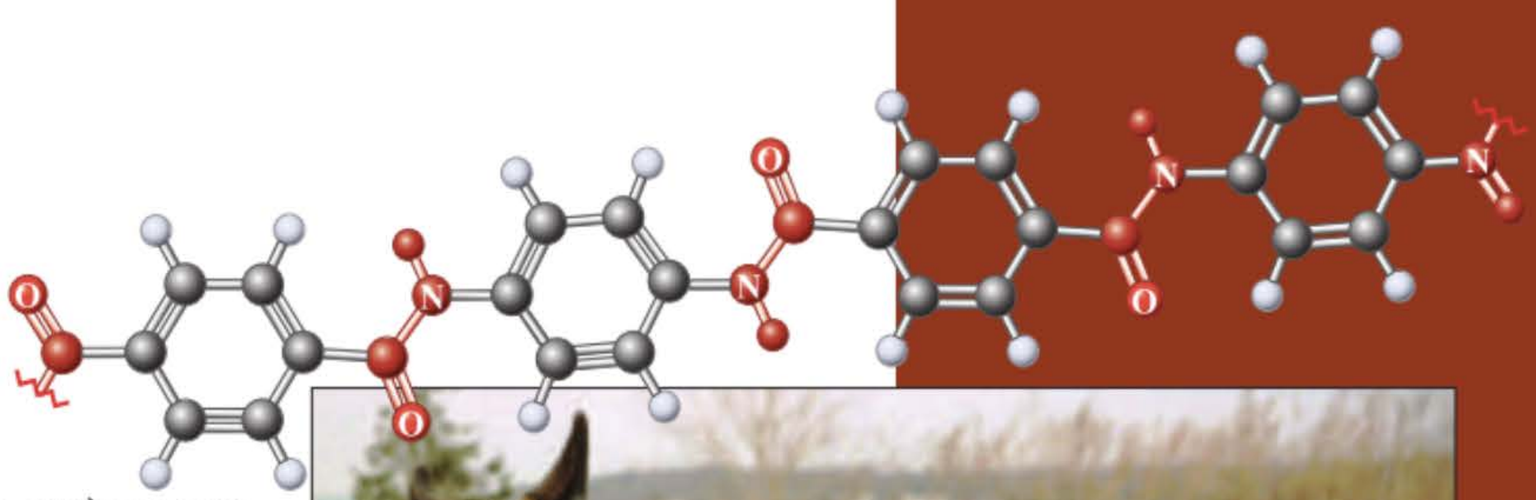
(b) $(CH_3)_3CI \xrightarrow{Mg,\ \text{éther}} \xrightarrow{CO_2} \xrightarrow{H^+,\ H_2O\ (\text{parachèvement})}$

(c)  $\xrightarrow{KMnO_4}$

(d)  $\xrightarrow{KMnO_4}$

CHAPITRE **VINGT**

Dérivés des acides carboxyliques



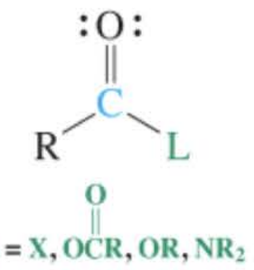
Les molécules naturelles sont souvent des systèmes organiques complexes, lesquels résultent fréquemment de la combinaison de groupes carbonyle en provenance de dérivés carboxyliques avec des hétéroatomes appartenant à des alcools, des amines ou des thiols. Pourquoi ? Les processus d'addition-élimination présentés dans le chapitre 19 constituent des voies mécanistiques dont l'énergie d'activation est relativement faible, ce qui permet d'interconvertir des dérivés d'acides carboxyliques diversement substitués, dont un bon nombre joue des rôles fondamentaux en biologie (chapitre 26). Le chimiste, quant à lui, trouve que, de même, ces composés s'avèrent très intéressants. C'est ce que nous allons voir dans ce chapitre, qui traite de la chimie de quatre dérivés importants des acides carboxyliques : les halogénures, les anhydrides, les esters et les amides. Chacun de ces dérivés présente un substituant, L, qui peut jouer le rôle de groupe sortant lors de réactions de substitution. Nous avons déjà vu, par exemple, que le



La robustesse de la liaison amide est amplement démontrée par les propriétés du poly(*p*-phénylène-téréphtalamide), dont le nom déposé est Kevlar. Le Kevlar a été mis au point par Stéphanie Kwolek, une chimiste de la firme DuPont. Dans les gilets pare-balles, pas moins de 20 couches de tissu en Kevlar sont cousues de manière à obtenir une protection permettant d'arrêter une balle d'un pistolet de 9 mm arrivant à 370 mètres par seconde. La coplanéité obligée des cycles benzéniques, combinée à la rotation limitée des liaisons amide (paragraphe 20.6), rend le Kevlar près de 16 fois plus dur que le Nylon, lequel était le polyamide synthétique jadis employé dans de telles applications. Des milliers de policiers doivent leur survie à ce matériau exceptionnel.

$$\underset{\text{halogénure}}{RCX} \xrightarrow{\text{remplacement de X par OCR}} \underset{\text{anhydride}}{RCOCR}$$

remplacement de l'halogène dans RCX par un groupe carboxylique aboutit à des anhydrides.



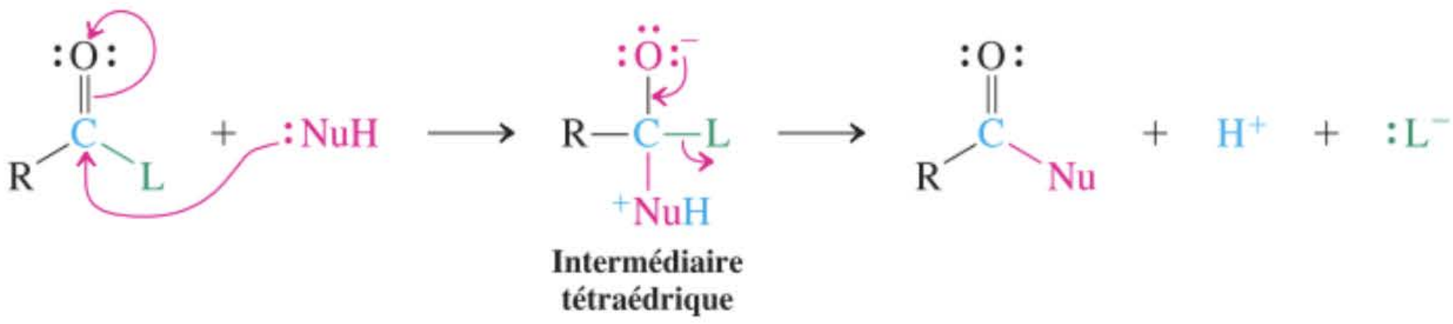
Dérivés des acides carboxyliques

Nous commencerons par comparer les structures, les propriétés ainsi que les réactivités relatives de ces dérivés. Nous décrirons ensuite le comportement chimique de chaque type de composé. Les halogénures d'acide de même que les anhydrides sont des réactifs très intéressants lors de la synthèse d'autres composés carbonylés. Quant aux esters et aux amides, ils possèdent une importance énorme dans la nature. Ainsi, par exemple, parmi les esters on retrouve bon nombre d'agents aromatisants, des cires, des graisses ainsi que des huiles ; l'urée et la pénicilline, quant à elles, sont toutes deux des amides. Les alcanenitriles, RC≡N, seront, pour leur part, également examinés ici parce qu'ils donnent lieu à des réactions similaires.

20-1 Réactivités relatives, structures et spectres des dérivés des acides carboxyliques

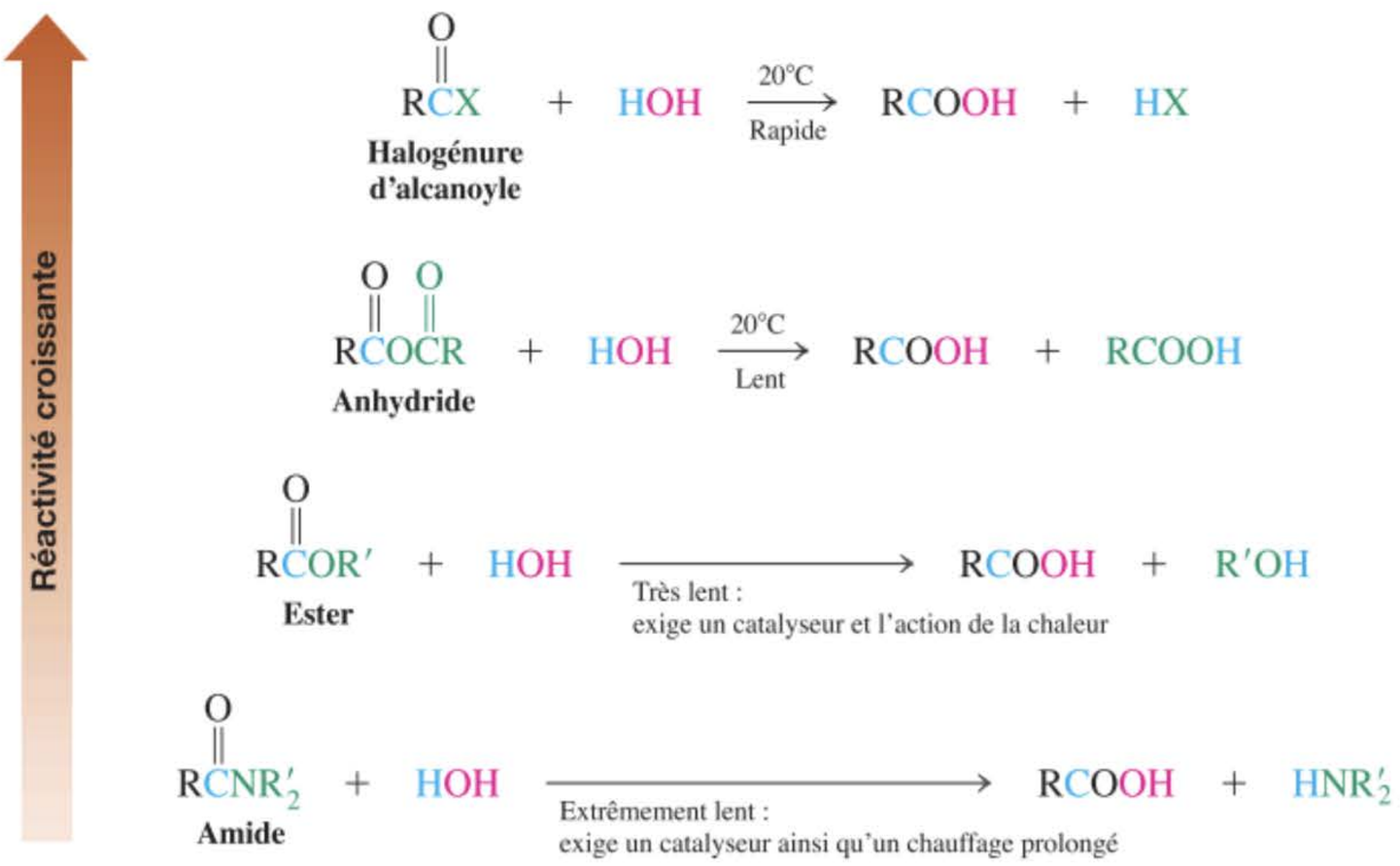
Les dérivés des acides carboxyliques subissent des réactions de substitution avec des nucléophiles tels que l'eau, les composés organométalliques et les agents réducteurs que sont les hydrures. Ces réactions se déroulent selon la séquence classique d'addition–élimination, souvent avec catalyse acide ou basique (paragraphe 19.7).

Addition–élimination dans les dérivés des acides carboxyliques



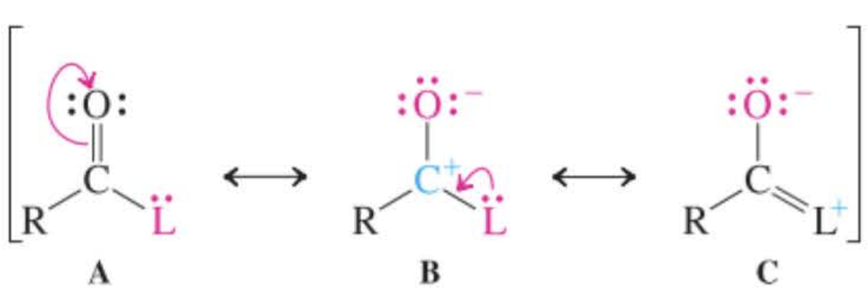
La réactivité relative des substrats suit un ordre logique : les halogénures d'alcanoyle (d'acyle) sont les plus réactionnels, suivis par les anhydrides, puis par les esters et, finalement, par les amides qui sont donc les moins réactionnels.

Réactivités relatives des dérivés des acides carboxyliques lors de l'addition–élimination nucléophile avec l'eau



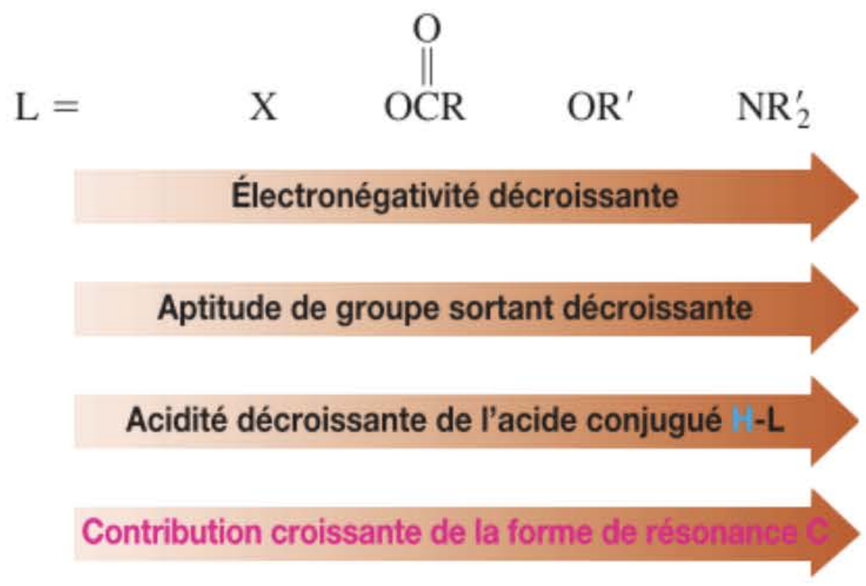
Cet ordre de réactivité dépend directement de la structure de L : de sa qualité de bon groupe sortant et de l'effet exercé sur la fonction carbonyle adjacente. Cet effet peut être compris en examinant à quel point les diverses formes de résonance A à C contribuent à la structure du dérivé d'acide carboxylique. Dans la représentation ci-dessous, B contribue de manière très minoritaire parce qu'il s'agit d'une structure à six électrons, ne respectant pas la règle de l'octet. Nous avons inclus cette forme uniquement pour mettre l'accent sur la polarité de la fonction carbonyle. Il reste donc A, ainsi que l'alternative dipolaire C. A sera toujours majoritaire, parce qu'il n'y a pas de séparation de charges (paragraphe 1.5). Il faut à présent se demander dans quelle mesure C aide à stabiliser le groupe fonctionnel en délocalisant les paires électroniques libres du substituant L vers l'oxygène carbonylique.

Résonance dans les dérivés des acides carboxyliques

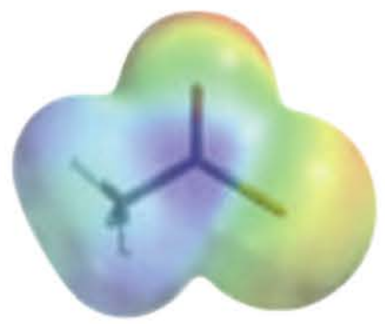


Pas d'octet, minoritaire

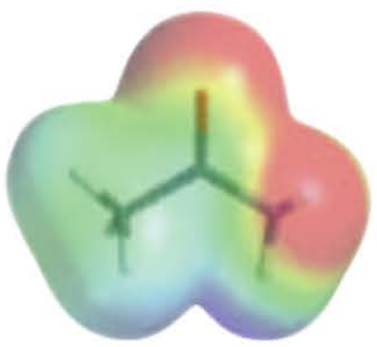
La réponse à cette question est liée à l'électronégativité de L : lorsque l'électronégativité de L diminue, la contribution de C augmente. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 6.7, la diminution de l'électronégativité va également de pair avec une aptitude décroissante de groupe sortant, et, à son tour, avec une diminution d'acidité de l'acide conjugué.



La forme de résonance dipolaire présentée tout à fait à droite est plus contributive lorsque L est NR_2, parce que l'azote est l'atome le moins électronégatif de la série. Par conséquent, les amides sont les dérivés les moins réactifs des acides carboxyliques. Dans les esters, cette forme de résonance est un peu moins contributive, parce que l'oxygène est plus électronégatif que l'azote. Quoi qu'il en soit, la résonance l'emporte (voir aussi paragraphe 16.1), de sorte que les groupes NR_2 et OR stabilisent tous deux fortement, respectivement, les amides et les esters. Les anhydrides, quant à eux, sont plus réactionnels que les esters parce que les paires électroniques libres de l'oxygène central sont partagées entre les deux groupes carbonyle, ce qui diminue la stabilisation par résonance. Enfin, les halogénures d'alcanoyle (d'acyle) sont les dérivés les moins stables et ce, pour deux raisons : l'électronégativité relative (F, Cl ; tableau 1.2) et le médiocre recouvrement des orbitales *p* volumineuses de l'halogène (Cl, Br, I ; paragraphe 1.6) avec les lobes 2*p* relativement petits du carbone carbonylique. Les profils de potentiels électrostatiques dans la marge montrent les deux extrêmes en guise d'exemples : le chlorure d'acétyle et l'acétamide. Dans le chlorure, le carbone carbonylique est bien plus positivé (bleu) que dans l'amide (vert). Et en même temps, l'importance de l'apport de densité électronique en provenance de L (Cl vis-à-vis de NH_2) est supérieure dans l'amide, comme l'indique la plus grande quantité de charge négative (rouge) sur l'oxygène carbonylique.



Chlorure d'acétyle



Acétamide

Exercice 20-1

Mise en pratique des concepts : réactivité relative des dérivés des acides carboxyliques

Le phosgène, le chloroformiate de phénylméthyle, le dicarbonate de bis(1,1-diméthyléthyle), le carbonate de diméthyle et l'urée sont des dérivés de l'acide carbonique, H_2CO_3 (obtenu en dissolvant du CO_2 dans de l'eau). Classer ces substances selon un ordre décroissant de réactivité vis-à-vis des additions-éliminations nucléophiles.



Phosgène — **Chloroformiate de phénylméthyle** — **Dicarbonate de bis(1,1-diméthyléthyle)** — **Carbonate de diméthyle** — **Urée**

Stratégie

Chacun de ces composés possède des substituants contenant un hétéroatome (O, N ou un halogène) *de part et d'autre* du carbone carbonylique, comme c'est le cas pour l'acide carbonique, HOCOH. Les arguments avancés dans ce paragraphe au sujet de la réactivité relative des dérivés des acides carboxyliques s'appliquent ici de la même manière.

Solution

• En première approximation, les effets des substituants des deux côtés du carbone carbonylique peuvent être considérés dans une logique additive. La seule différence est que l'effet du deuxième substituant sur le carbonyle est quelque peu affaibli, puisque les deux groupes sont en compétition l'un vis-à-vis de l'autre en ce qui concerne la résonance avec la liaison π du C=O. Ainsi donc, le phosgène, avec des halogènes de part et d'autre, peut être considéré comme un « double halogénure d'alcanoyle » et est donc le composé le plus réactionnel. La réactivité diminue par ailleurs selon l'ordre de présentation des divers composés : le chloroformiate est un « demi-halogénure/demi-ester ; dans le dicarbonate, les deux carbonyles sont des « demi-anhydride/demi-ester » ; le carbonate est un « double-ester » et enfin l'urée est un « double-amide », ce qui en fait le composé le moins réactionnel.

Exercice 20-2

Essayez par vous-même

Où placeriez-vous les composés ci-dessous dans la séquence de réactivité de l'exercice 20.1 ? (**Indication** : prendre en considération les effets stériques).

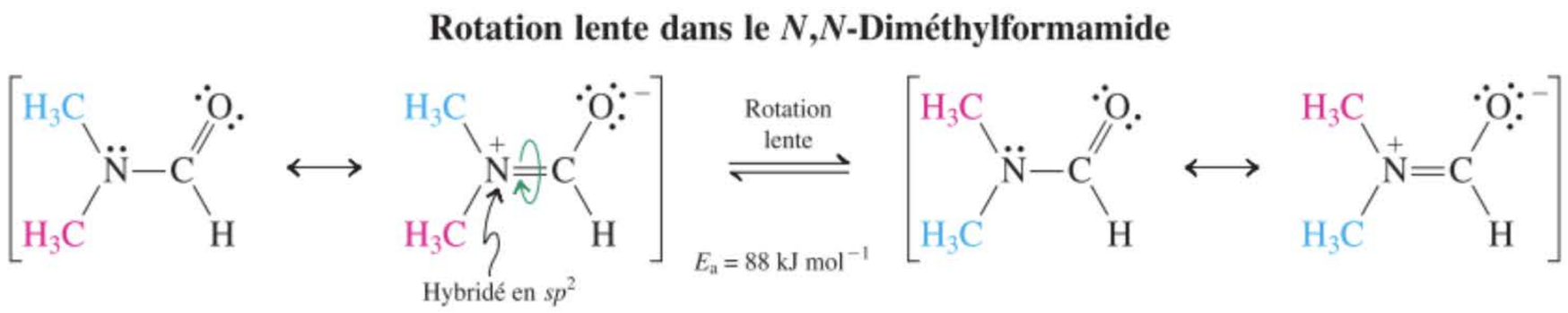


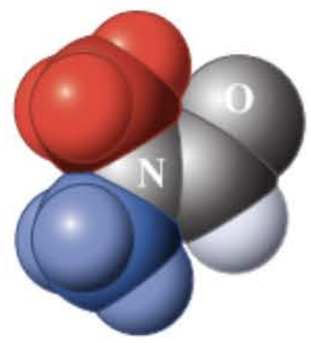
Carbonate de bis(1,1-diméthyléthyle) — **Chloroformiate de 1,1-diméthyléthyle** — **Dicarbonate de diméthyle**

Plus la résonance est importante, plus la liaison C–L est courte

L'importance de la résonance se manifeste elle-même dans les paramètres structuraux des dérivés des acides carboxyliques. En particulier, lorsqu'on va des halogénures d'alcanoyle aux esters et amides, la liaison C–L devient progressivement de plus en plus courte, ce qui reflète le caractère de double liaison allant en s'accentuant (tableau 20.1). Les spectres de RMN des amides révèlent en outre que la rotation autour de cette liaison est fortement empêchée. Ainsi, par exemple, le *N*,*N*-diméthylformamide donne lieu, à la température ordinaire, à *deux* singulets pour les deux groupes méthyle, à cause de la lenteur de la rotation autour de la liaison C–N dans l'échelle de temps de la RMN. Il est manifeste qu'il existe un recouvrement π considérable entre la paire libre présente sur l'azote et le carbone carbonylique, comme le traduit l'importance accrue de la forme de résonance dipolaire des amides. D'après les mesures effectuées, la barrière de cette rotation se situe aux alentours des 88 kJ mol^{-1}.

Rotation lente dans le *N*,*N*-Diméthylformamide





Il est à noter que ces observations ne sont pas compatibles avec la structure de l'ammoniac présentée dans le paragraphe 1.8, figure 1.20. L'ammoniac (de même que les amines ordinaires, comme nous le verrons dans le paragraphe 21.2) adopte une géométrie fondée sur une hybridation sp^3 et ce, en vue de minimiser les répulsions entre les paires électroniques. Par contre, la paire libre qui se trouve sur l'azote d'un *amide* réside en fait dans une orbitale *p*, de manière à permettre un recouvrement π avec l'orbitale *p* de l'atome de carbone du carbonyle. Par conséquent l'atome d'azote de l'amide répond à une géométrie trigonale plane et à une hybridation sp^2 : la stabilisation due au recouvrement π dans la forme coplanaire l'emporte sur la préférence habituelle pour une disposition tétraédrique des paires électroniques. Nous verrons dans le paragraphe 26.4 que la coplanéité de l'azote dans les amides est le paramètre crucial qui conditionne la structure – et donc la fonctionnalité – des peptides et des protéines.

Exercice 20-3

Le groupe méthyle du 1-acétyl-2-phénylhydrazide, présenté dans la marge, se traduit, dans le spectre de RMN du ^{1}H de cette substance, sous forme de deux singulets à δ = 2,02 et 2,10 ppm lorsque l'enregistrement est effectué à la température ordinaire. Lorsque l'échantillon est chauffé à 100°C, on n'observe plus qu'un seul signal dans la même région du spectre de RMN. Expliquer.



1-Acétyl 2-phénylhydrazide

Tableau 20-1 Longueurs de la liaison C–L dans RCL comparées aux longueurs des liaisons simples R-L

L	Longueur de la liaison dans R–L (en Å)	Longueur de la liaison dans RC–L (en Å)
Cl	1,78	1,79 (pas plus courte)
OCH_3	1,43	1,36 (plus courte à raison de 0,07 Å)
NH_2	1,47	1,36 (plus courte à raison de 0,11 Å)

Tableau 20-2 **Fréquences d'élongation du carbonyle dans les dérivés des acides carboxyliques RCL**

L	$\tilde{\nu}_{C=O}$ (cm^{-1})	
Cl	1790–1815	On observe deux bandes, correspondant aux mouvements d'élongation asymétriques et symétriques
OCR	1740–1790	
OR	1800–1850	
NR'_2	1735–1750	
	1650–1690	

$\tilde{\nu}_{C=O}$ croissant

La spectroscopie infrarouge est une autre technique qui permet de mettre en évidence l'étendue de la résonance dans les dérivés des acides carboxyliques. Un accroissement de la contribution de la structure de résonance dipolaire affaiblit la liaison C=O et il s'ensuit une diminution proportionnelle de la fréquence d'élongation du carbonyle (tableau 20.2).

Les données IR relatives aux acides carboxyliques reprises dans le paragraphe 19.3 se réfèrent à la forme dimère habituelle, dans laquelle les liaisons hydrogène diminuent les fréquences d'élongation des liaisons O–H et C=O jusqu'à, respectivement, 3000 et 1700 cm^{-1}. Une technique spéciale – la condensation de la vapeur à de très basses températures – permet d'enregistrer les spectres IR des acides carboxyliques à l'état de monomères, ce qui permet de comparer directement ceux-ci aux spectres des dérivés d'acides carboxyliques. L'acide acétique monomère présente un $\tilde{\nu}_{C=O}$ à 1780 cm^{-1}, ce qui est comparable à la valeur propre aux anhydrides carboxyliques, mais cette valeur est supérieure à celle des esters et inférieure à celle des halogénures, ce qui correspond à l'importance de la délocalisation par résonance dans ces composés.

Outre les bandes infrarouges dues à leurs groupes carbonyle, les amides laissent entrevoir des bandes résultant de l'élongation de leurs liaisons N–H. dans la région s'étalant de 3100 à 3400 cm^{-1}, les amides avec deux liaisons N–H montrent deux bandes, tandis que celles avec une liaison N–H n'en montrent qu'une (voir paragraphe 20.3).

Les signaux en RMN du ^{13}C des carbones carbonyliques appartenant aux dérivés des acides carboxyliques sont moins sensibles aux différences de polarité et se situent toujours dans une fourchette étroite aux alentours de 170 ppm.

Déplacements chimiques en RMN du ^{13}C du carbone carbonylique des dérivés des acides carboxyliques



Tout comme dans le cas des autres composés carbonylés, les spectres de masse des dérivés des acides carboxyliques montrent les pics typiques qui résultent aussi bien de scissions α que de réarrangements de McLafferty.

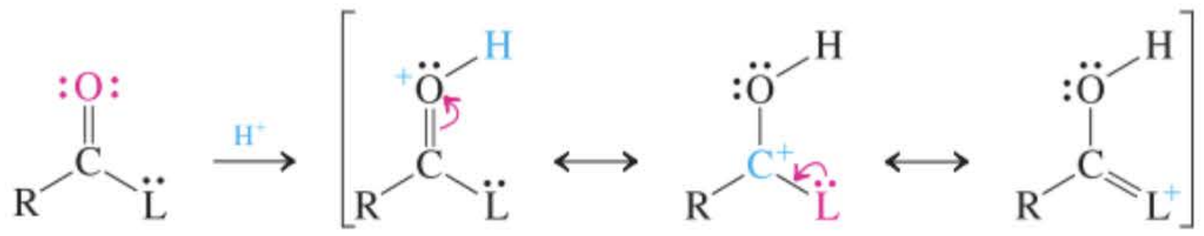
Exercice 20-4

Le spectre de masse du pentanoate de méthyle (masse moléculaire = 116) laisse entrevoir des pics de fragmentation à m/z = 85, 74 et 57. À quoi correspondent ces pics ?

Les dérivés des acides carboxyliques sont à la fois basiques et acides

L'importance de la résonance dans les dérivés des acides carboxyliques se manifeste également dans leur basicité (protonation de l'oxygène du carbonyle) et dans leur acidité (formation d'énolate). Dans tous les cas, la protonation nécessite un acide fort mais elle devient plus aisée lorsque l'aptitude du groupe L à donner des électrons augmente. La protonation est importante lors des réactions acido-catalysées d'addition-élimination nucléophiles.

Protonation d'un dérivé d'acide carboxylique



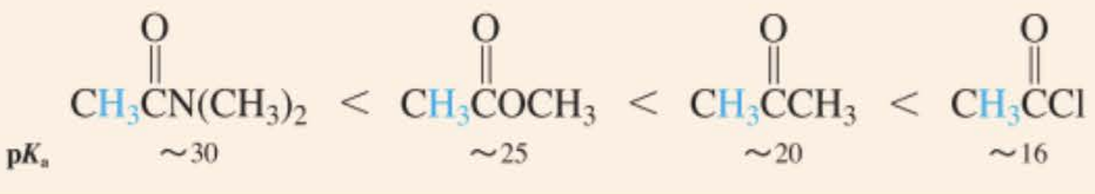
Une contribution relativement importante de cette structure de résonance stabilise l'espèce protonnée

Exercice 20-5

L'oxygène du chlorure d'acétyle est une base beaucoup plus faible que celui de l'acétamide. Expliquer, en faisant intervenir des structures de résonance.

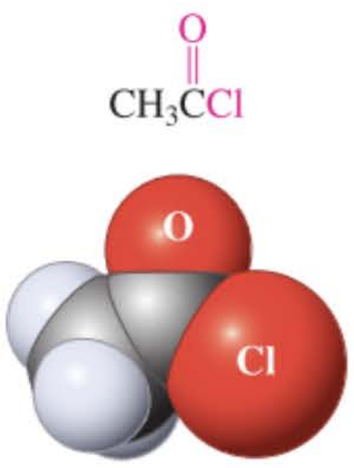
Pour des raisons similaires, l'acidité des hydrogènes situés à côté du groupe carbonyle augmente tout au long de la série. L'acidité d'une cétone se situe entre celle d'un chlorure d'alcanoyle et celle d'un ester.

Acidités des hydrogènes en α dans les dérivés des acides carboxyliques comparées à ceux de la propanone (acétone)

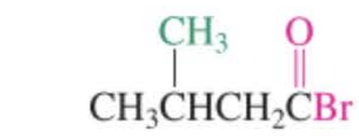


Exercice 20-6

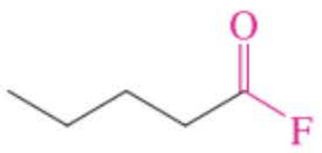
Vous rappelez-vous d'une réaction présentée dans le chapitre 19 qui mettait à profit l'acidité relativement élevée des hydrogènes en α dans les halogénures d'alcanoyle (d'acyle) ? Laquelle ?



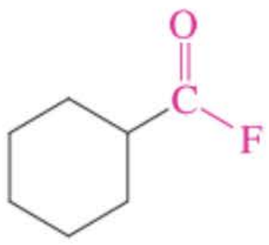
Chlorure d'acétyle

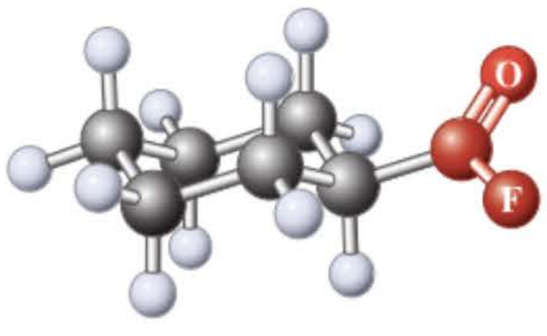


Bromure de 3-méthylbutanoyle



Fluorure de pentanoyle





Fluorure de cyclohexanecarbonyle

En résumé, l'électronégativité relative de L dans RCL (et, pour les halogènes, leur gabarit) contrôle l'importance de la résonance de la(des) paire(s) électronique(s) libre(s) et se reflète dès lors dans la réactivité relative des dérivés des acides carboxyliques lors des réactions d'addition–élimination nucléophiles. Cet effet se manifeste également dans les mesures structurales et spectroscopiques, de même que dans l'acidité et la basicité relative, respectivement, de l'hydrogène en α et de l'oxygène carbonylique.

20-2 La chimie des halogénures d'alcanoyle

Les composés RCX sont nommés en changeant le nom de l'*acide* alcan*oïque* dont ils dérivent par le vocable **halogénure** d'alcan**oyle**. Les halogénures issus des *acides* cycloalcane*carboxyliques* sont appelés des **halogénures** de cycloalcane**carbonyle**.

Les halogénures d'alcanoyle subissent des réactions d'addition–élimination au cours desquelles les nucléophiles provoquent l'éjection du groupe sortant qu'est l'halogène et ce, sans catalyseur, vu leur grande réactivité.

Schéma général des réactions d'addition–élimination des halogénures d'alcanoyle



Intermédiaire tétraédrique

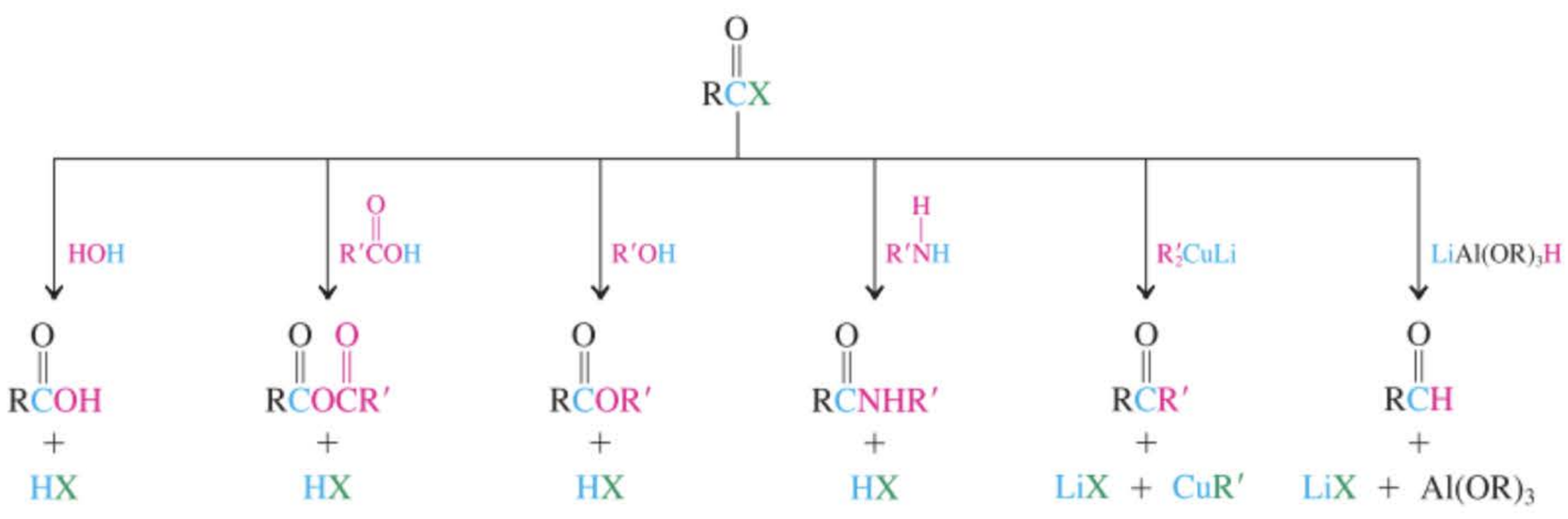


Figure 20-1 Réactions d'addition–élimination nucléophiles des halogénures d'alcanoyle.

La figure 20.1 montre la grande variété des réactifs nucléophiles possibles ainsi que les produits qui en résultent. C'est à cause de cette vaste panoplie que les halogénures d'alcanoyle sont appréciés comme intermédiaires de synthèse.

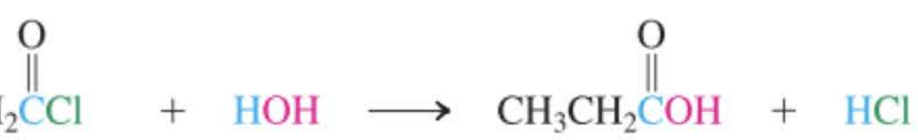
Examinons ces réactions en particulier (sauf en ce qui concerne la formation des anhydrides qui a été décrite au paragraphe 19.8). Les exemples se limiteront aux chlorures d'alcanoyle, qui sont les plus facilement accessibles, mais leurs réactions peuvent être généralisées dans une large mesure aux autres halogénures d'alcanoyle.

L'eau hydrolyse les chlorures d'alcanoyle en acides carboxyliques

Les chlorures d'alcanoyle réagissent avec l'eau, souvent violemment, et donnent les acides carboxyliques correspondants avec libération de chlorure d'hydrogène. Le mécanisme de cette réaction est une simple variante du schéma général d'addition–élimination.

RÉACTION

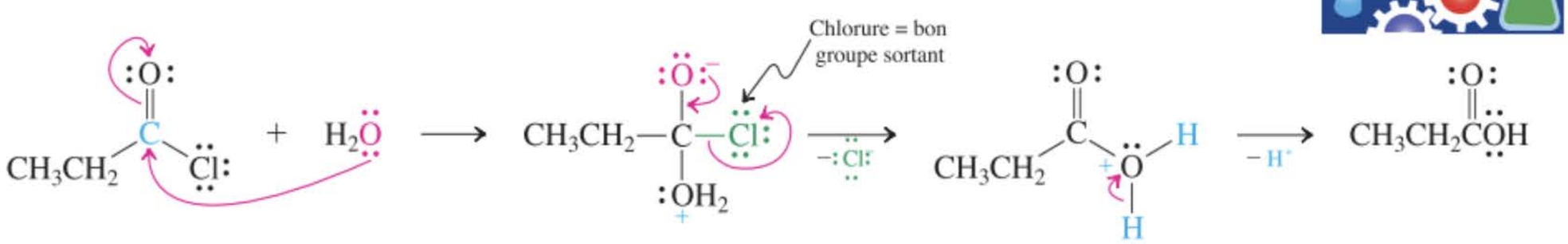
Hydrolyse d'un chlorure d'alcanoyle

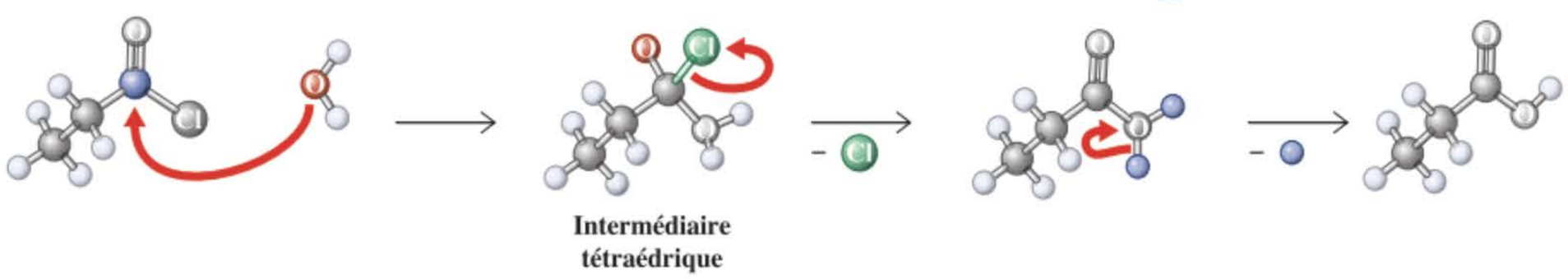


Chlorure de propanoyle — **Acide propanoïque**

MÉCANISME

Mécanisme de l'hydrolyse d'un chlorure d'alcanoyle



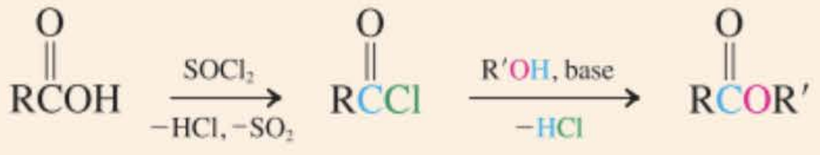


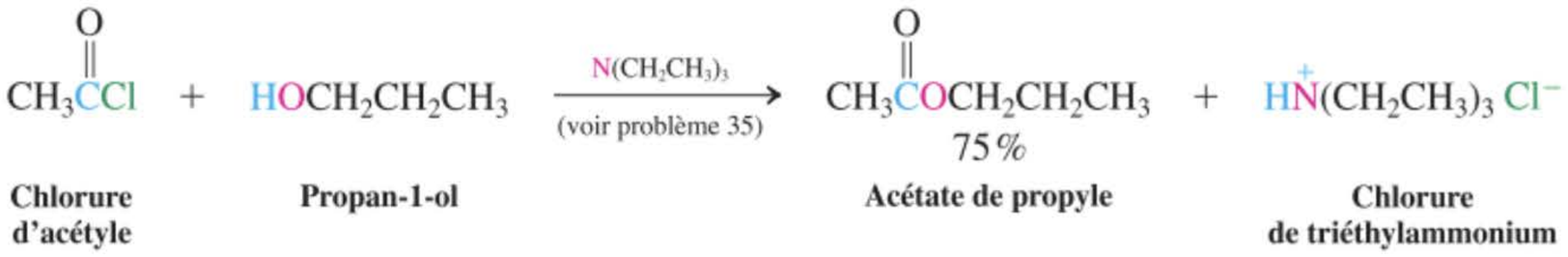
Intermédiaire tétraédrique

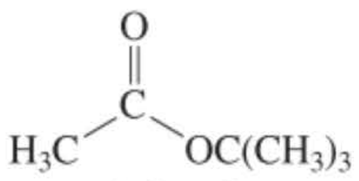
Les alcools transforment les chlorures d'alcanoyle en esters

La réaction analogue des chlorures d'alcanoyle avec les alcools représente une manière extrêmement efficace de préparer les esters. On ajoute habituellement une base – telle qu'un hydroxyde d'un métal alcalin, la pyridine ou une amine tertiaire – au milieu réactionnel afin de neutraliser le chlorure d'hydrogène qui y apparaît. Étant donné que les chlorures d'alcanoyle sont aisément préparés à partir des acides carboxyliques correspondants (paragraphe 19.8), la séquence RCOOH → RCOCl → RCOOR′ constitue une excellente méthode d'estérification. En maintenant un pH neutre ou légèrement basique, cette préparation évite le problème de l'équilibre apparaissant lors de la formation des esters par catalyse acide (estérification de Fischer, paragraphe 19.9).

Schéma général de la synthèse des esters à partir des acides carboxyliques via les chlorures d'alcanoyle







Acétate de 1,1-diméthyléthyle (Acétate de *tert*-butyle)

Exercice 20-7

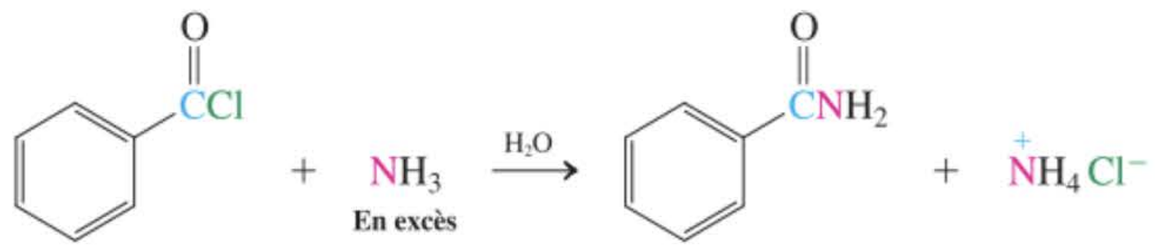
Il a déjà été dit que le 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique) se déshydrate en présence d'acide (paragraphe 9.2). Proposer une méthode de synthèse de l'acétate de 1,1-diméthyléthyle (acétate de *tert*-butyle, présenté dans la marge) à partir d'acide acétique. Éviter les conditions opératoires qui risqueraient de déshydrater l'alcool.

Les amines réagissent avec les chlorures d'alcanoyle pour donner des amides

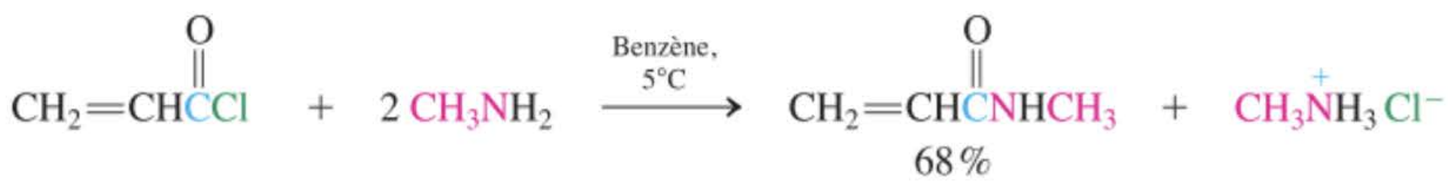
Les amines secondaires et primaires, de même que l'ammoniac, transforment les chlorures d'alcanoyle en amides. Comme on le montre dans le premier exemple ci-dessous, l'ammoniac en solution aqueuse donne de bons résultats pour obtenir des amides classiques : l'entité NH_3, étant un nucléophile bien plus puissant que l'eau, réagit préférentiellement avec le dérivé carbonylé. À nouveau, le chlorure d'hydrogène formé est neutralisé par une base qui a été préalablement ajoutée (ou qui peut être l'amine introduite en excès).

RÉACTION

Amides à partir des halogénures d'alcanoyle



Chlorure de benzoyle — **Benzamide**

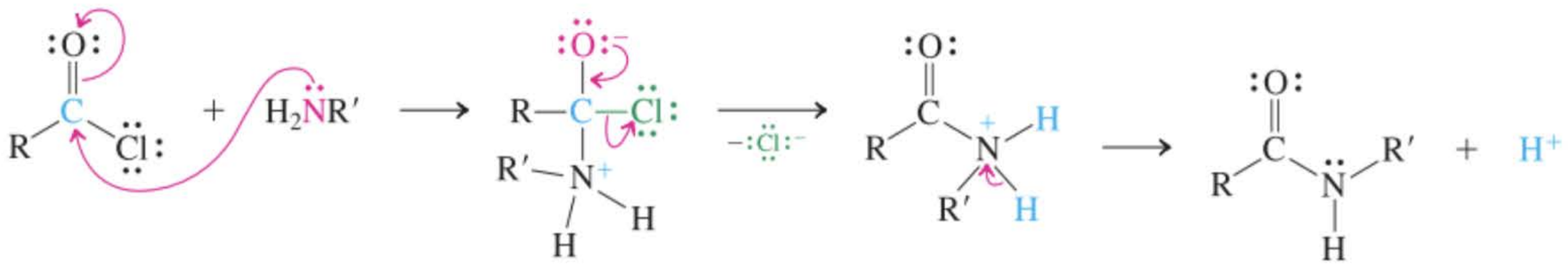


Chlorure de propénoyle — ***N*-Méthylpropénamide**

MÉCANISME

Le mécanisme de cette réaction repose, à nouveau, sur une addition–élimination qui est amorcée par l'attaque nucléophile de l'azote de l'amine sur le carbone carbonylique.

Mécanisme de la formation des amides à partir des chlorures d'alcanoyle

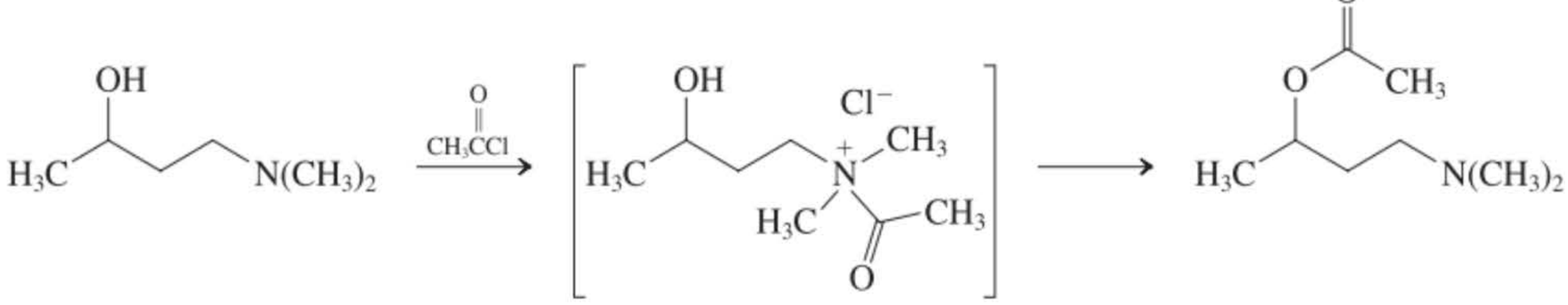


Intermédiaire tétraédrique

Il est à noter que, dans la dernière étape, l'azote doit perdre un proton pour fournir l'amide. Par conséquent, les amines tertiaires (qui ne possèdent pas d'hydrogène sur l'azote) sont incapables de former des amides. Au lieu de cela, elles transforment les halogénures d'alcanoyle en sels d'ammo-

nium alcanoylés. Dans ces sels, l'azote ne dispose pas de paire électronique libre pour stabiliser la fonction carbonyle par résonance. Au contraire, la charge positive active le carbone carbonylique vis-à-vis des attaques nucléophiles. Par conséquent, les sels d'ammonium alcanoylés présentent une réactivité qui est similaire à celle des halogénures d'alcanoyle. Une conséquence utile de ce comportement est que des alcanoylations d'autres fonctions peuvent être effectuées en présence de substituants amino tertiaires.

Acétylation d'un *tert*-aminoalcool



Intermédiaire réactionnel : un sel d'ammonium acétylé

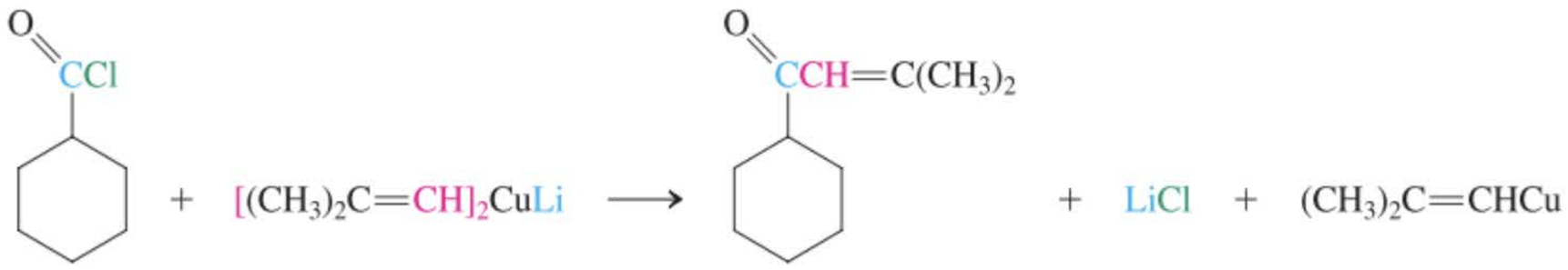
Exercice 20-8

Certaines préparations d'amides impliquent la mise en réaction d'un halogénure d'alcanoyle avec une amine primaire ou secondaire coûteuse, de sorte que l'emploi de cette dernière comme base pour neutraliser en outre l'halogénure d'hydrogène est prohibitif. Suggérer un moyen qui permette de résoudre ce problème.

Action des réactifs organométalliques sur les chlorures d'alcanoyle : obtention d'une cétone

Les composés organométalliques (RLi et RMgX) attaquent le groupe carbonyle des chlorures d'alcanoyle, ce qui fournit les cétones correspondantes. Mais d'autre part, ces dernières sont elles-mêmes enclines à se laisser à nouveau attaquer par les réactifs de Grignard, voire des organolithiens – qui sont relativement peu sélectifs –, ce qui fournit en définitive des alcools (cf. paragraphe 8.8). La formation d'une cétone se réalise au mieux lorsqu'on fait intervenir des diorganocuprates (paragraphe 18.10), lesquels sont plus sélectifs que RLi ou RMgX et ne s'additionnent pas aux cétones produites.

Formation d'une cétone à partir d'un halogénure d'alcanoyle

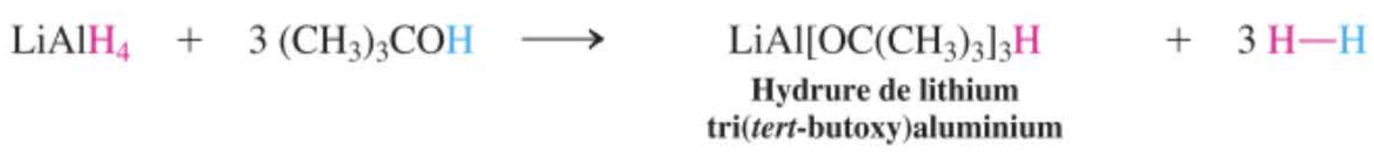


La réduction des chlorures d'alcanoyle aboutit à des aldéhydes

Il est possible, par réduction à l'aide d'hydrures, de transformer un chlorure d'alcanoyle en un aldéhyde. À propos de cette transformation, on se trouve à nouveau confronté à un problème de sélectivité : le borohydrure de sodium ainsi que l'hydrure de lithium aluminium réduisent en outre les aldéhydes en alcools. Pour éviter cette réduction exhaustive, il est nécessaire de modifier $LiAlH_4$ en le laissant tout d'abord réagir avec trois molécules de 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique ; cf. paragraphe 8.6). À la suite de ce traitement, trois des atomes d'hydrogène réactionnels sont « neutralisés » et celui qui reste est suffisamment nucléophile pour attaquer un chlorure d'alcanoyle mais pas assez pour attaquer l'aldéhyde qui en résulte.

Réductions à l'aide d'hydrure de lithium aluminium modifié

Préparation du réactif



Hydrure de lithium tri(*tert*-butoxy)aluminium

Schéma général de la réduction

$$RCCl + LiAl[OC(CH_3)_3]_3H \xrightarrow[2.\ H^+,\ H_2O]{1.\ \text{Éther (solvant)}} RCH + LiCl + Al[OC(CH_3)_3]_3$$

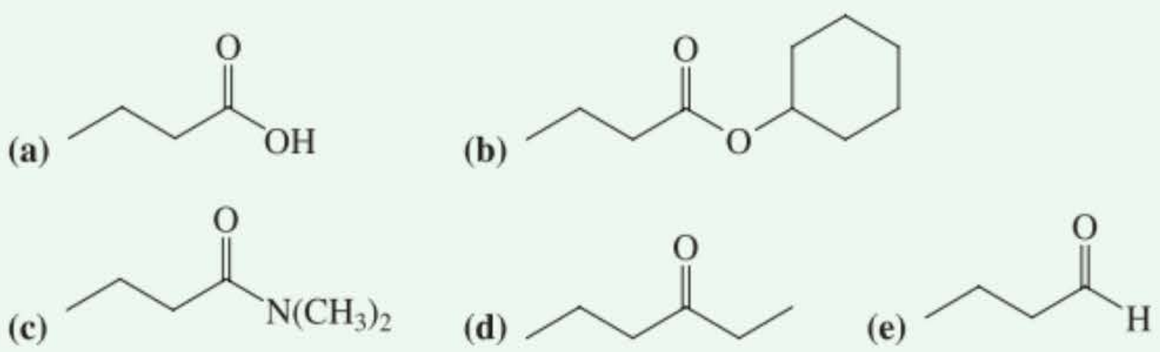
Réduction d'un halogénure d'alcanoyle en un aldéhyde

$$CH_3CH{=}CHCCl \xrightarrow[2.\ H^+,\ H_2O]{1.\ LiAl[OC(CH_3)_3]_3H,\ (CH_3OCH_2CH_2)_2O,\ -78°C} CH_3CH{=}CHCH \quad (48\%)$$

Chlorure de but-2-énoyle — **But-2-énal**

Exercice 20-9

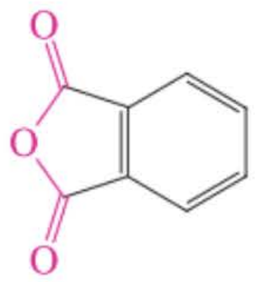
Préparer les composés suivants à partir de chlorure de butanoyle.



En résumé, les chlorures d'alcanoyle sont sensibles à l'attaque nucléophile de la part de divers réactifs, ce qui aboutit à de nouveaux dérivés des acides carboxyliques, à des cétones ou à des aldéhydes grâce à des mécanismes d'addition–élimination. La réactivité des halogénures d'alcanoyle fait de ceux-ci des intermédiaires-relais importants dans les séquences réactionnelles visant à synthétiser d'autres dérivés carbonylés.

20-3 La chimie des anhydrides carboxyliques

Les anhydrides carboxyliques, $RCOCR$, sont tout simplement nommés en faisant précéder le nom de l'acide (ou les noms des acides dans le cas des anhydrides mixtes) par le terme *anhydride*. Cette méthode s'applique également aux dérivés cycliques.

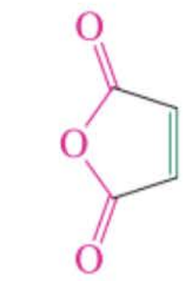


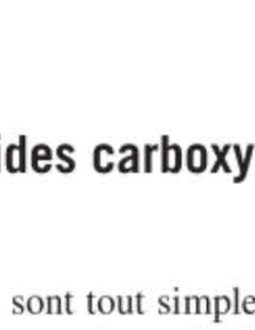
Anhydride benzène-1,2-dicarboxylique
(Anhydride phtalique)

Anhydride acétique-propanoïque
(Un anhydride mixte)

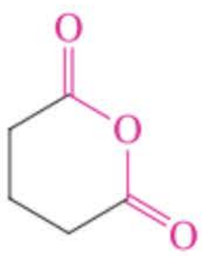


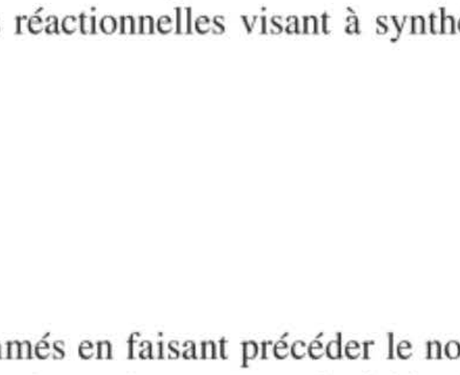
Anhydride acétique





Anhydride but-2-ènedioïque
(Anhydride maléique)

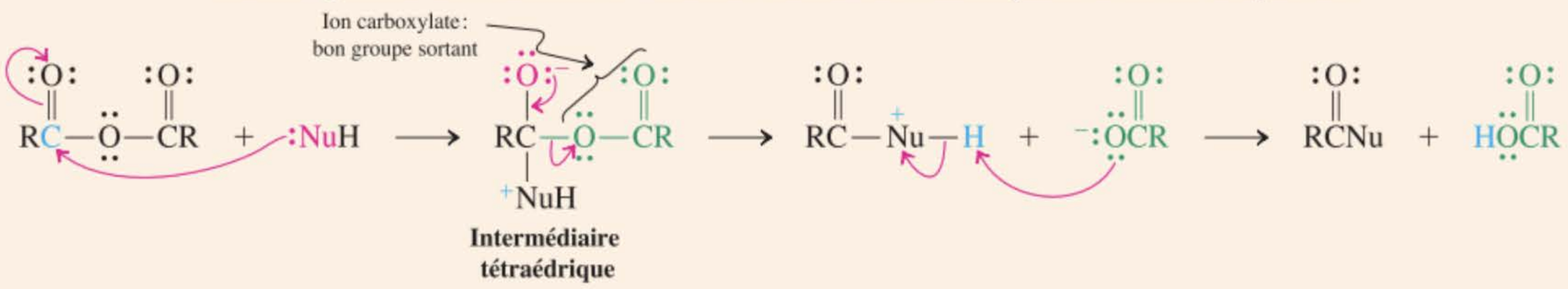




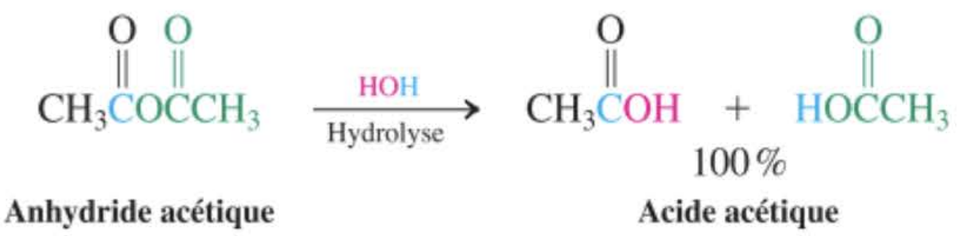
Anhydride pentanedioïque
(Anhydride glutarique)

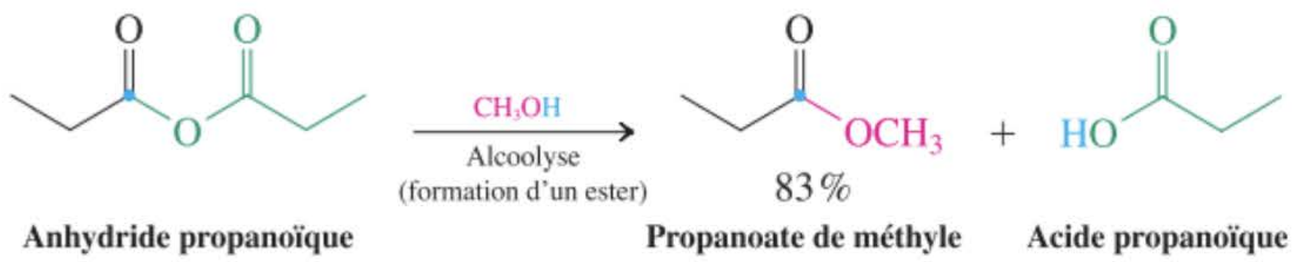
Les réactions des anhydrides carboxyliques avec les nucléophiles, quoique moins énergiques, sont tout à fait similaires à celles des halogénures d'alcanoyle. Le groupe sortant est, cette fois, un ion carboxylate plutôt qu'un halogénure.

Schéma général des réactions d'addition-élimination nucléophiles avec les anhydrides



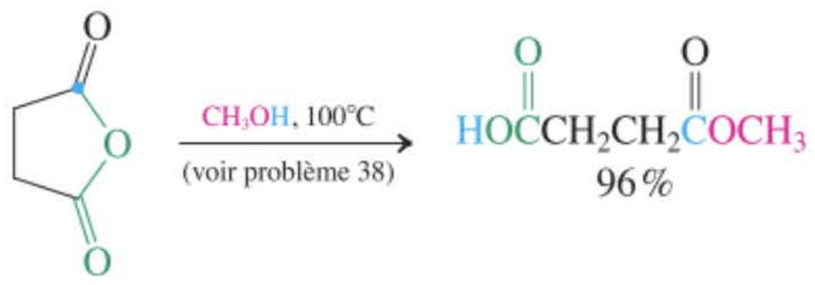
Réactions typiques des anhydrides





Dans chaque réaction d'addition–élimination, hormis le cas de l'hydrolyse, l'acide carboxylique qui apparaît comme produit secondaire n'a généralement pas d'utilité et est écarté à la suite d'un traitement par une solution aqueuse basique. Les anhydrides cycliques subissent des réactions d'addition–élimination nucléophiles analogues qui aboutissent à l'ouverture du cycle.

Ouverture nucléophile du cycle des anhydrides cycliques



Exercice 20-10

Lorsqu'on traite de l'anhydride butanedioïque (succinique) par de l'ammoniac à haute température, on obtient un composé dont la formule est $C_4H_5NO_2$. Quelle est la structure de ce composé ? (**Indication** : consulter le paragraphe 19.10).

Exercice 20-11

Formuler le mécanisme de la réaction de l'anhydride acétique avec le méthanol en présence d'acide sulfurique.

S'il est bien vrai que la chimie des anhydrides carboxyliques ressemble assez fort à celle des halogénures d'alcanoyle, les anhydrides offrent certains avantages pratiques. Les halogénures d'alcanoyle sont si réactionnels qu'il est difficile de les stocker durant des périodes prolongées sans que l'on assiste à une hydrolyse partielle provoquée par l'humidité de l'air. De ce fait, les chimistes préfèrent préparer les halogénures d'alcanoyle juste avant de les employer. Les anhydrides, étant un peu moins réactifs vis-à-vis des nucléophiles, sont plus stables et la plupart (comprenant tous les exemples qui ont été présentés dans ce paragraphe) sont disponibles dans le commerce. Par conséquent, les anhydrides carboxyliques sont classiquement les réactifs de choix lorsqu'il s'agit de préparer des dérivés d'acides carboxyliques.

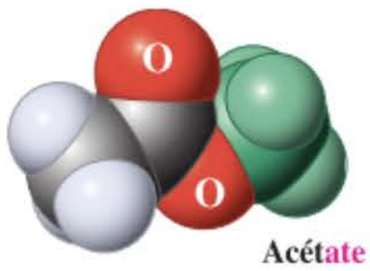
En résumé, les anhydrides réagissent avec les nucléophiles de la même manière que les halogénures d'alcanoyle, sauf que le groupe sortant est ici un ion carboxylate. Les anhydrides cycliques fournissent des dérivés des acides dicarboxyliques.

20-4 La chimie des esters

Comme on l'a souligné dans le paragraphe 19.9, les esters, $RC(=O)OR'$, constituent sans nul doute la classe la plus importante des dérivés des acides carboxyliques. Ils sont extrêmement répandus dans la nature. Bon nombre d'entre eux accusent des odeurs plaisantes, caractéristiques des fleurs, et contribuent aux saveurs de certains fruits. Les esters se comportent chimiquement exactement comme les autres dérivés carboxyliques mais selon une réactivité moindre par rapport aux halogénures d'alcanoyle ou aux anhydrides carboxyliques. On commencera, dans ce paragraphe, par examiner la nomenclature des esters, avec un échantillonnage d'esters naturels. Vient ensuite une description des transformations que les esters subissent en présence de divers réactifs nucléophiles.

Les esters sont des alcanoates d'alkyle

Les esters sont nommés en tant qu'alcanoates d'alkyle. Lorsque le groupe ester, $-COR$, doit être considéré comme substituant, on l'appelle un **alkoxycarbonyle**. Un ester cyclique est appelé une **lactone** (c'est le nom courant, cf. paragraphe 19.9) ; le nom systématique serait une **oxacycloalcan-2-one** (cf. paragraphe 25.1). D'après la taille du cycle, son nom doit être précédé par le préfixe α, β, γ, δ, etc.





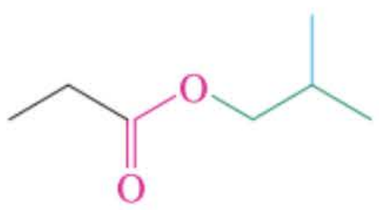
Acétate de méthyle



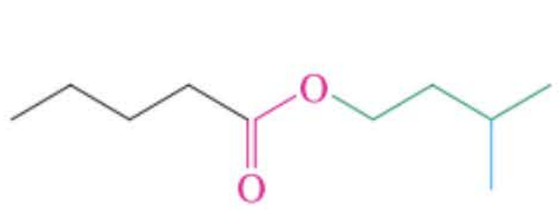
Propanoate d'éthyle
(Propionate d'éthyle)



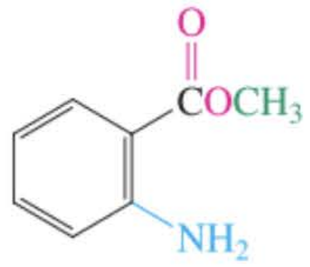
Acétate de 3-méthylbutyle
(Acétate d'isopentyle)
(Un composant du goût de banane)



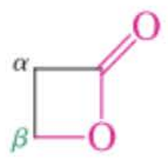
Propanoate de 2-méthylpropyle
(Propionate d'isobutyle)
(Un composant du goût de rhum)

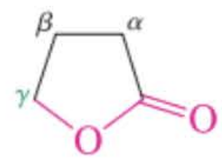


Pentanoate de 3-méthylbutyle
(Valérate d'isopentyle)
(Un composant du goût de pomme)



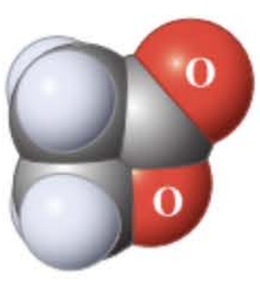
2-Aminobenzoate de méthyle
(Anthranilate de méthyle)
(Un composant du goût de raisin)

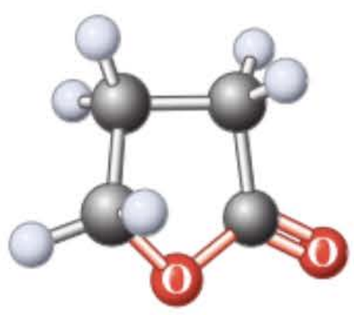






γ-Valérolactone
(Mieux : 5-méthyloxacyclopentan-2-one)

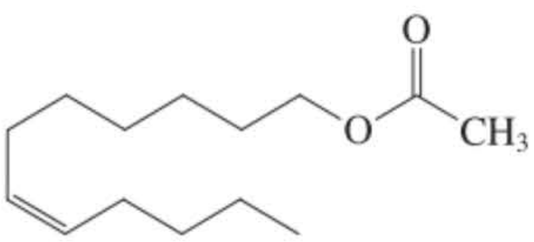




β-Propiolactone
(Ce composé est carcinogène et devrait se nommer systématiquement oxacyclobutan-2-one; cf. paragraphe 25.1)

γ-Butyrolactone
(Mieux : oxacyclopentan-2-one)

Lactones : esters cycliques



Acétate de (Z)-dodéc-7-ényle

Outre le fait qu'ils soient abondants dans le règne végétal, les esters jouent des rôles biochimiques importants dans le monde animal. Dans le paragraphe 12.17, divers exemples d'esters fonctionnant comme phéromones chez les insectes étaient présentés. Le plus curieux de ces esters est, sans conteste, l'acétate de (*Z*)-dodéc-7-ényle, qui fait partie d'une association de phéromones, présente chez diverses espèces de papillons de nuit. Il a été récemment prouvé que ce même composé est la phéromone qui intervient lors de l'accouplement des éléphants (qui a dit que la nature n'avait pas le sens de l'humour ?) Dans le paragraphe 20.5, divers rôles biochimiques plus conventionnels des esters seront présentés.

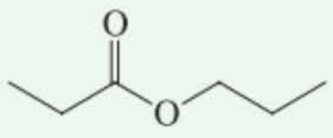
Les lactones (esters cycliques) sont également largement distribuées dans la nature. La disponibilité aisée de la γ-valérolactone à partir de sources végétales renouvelables fait que cette substance est sérieusement prise en considération en tant que biocombustible « vert » potentiel. Le Problème 46 (d) décrit ce développement de manière plus détaillée.



Ce couple d'éléphants, heureusement, ne semble pas fort se tracasser du fait que la phéromone qui le pousse à s'accoupler soit la même molécule que celle de la phéromone des papillons de nuit.

Exercice 20-12

Nommer les esters suivants.

(a) 

(b) $CH_3OCCH_2CH_2COCH_3$ **(c)** $CH_2{=}CHCO_2CH_3$

Les esters inférieurs, tels que l'acétate d'éthyle (p.éb. 77°C) et l'acétate de butyle (p.éb. 127°C) sont employés dans l'industrie comme solvants. Ainsi, par exemple, le butanoate de butyle a récemment remplacé le trichloroéthane – responsable de la déplétion de la couche d'ozone – comme solvant de nettoyage lors de la fabrication de composants électroniques tels que les puces d'ordinateurs. Les esters supérieurs non volatils sont employés comme assouplissants (appelés des plastifiants ; cf. paragraphe 12.15) dans le cas de polymères cassants, ce qui permet de fabriquer des tuyaux flexibles (par ex., les tuyaux en Tygon) ou élastiques, de même que les garnitures en plastique.

L'hydrolyse des esters fournit des acides carboxyliques : problème du groupe sortant

Les esters subissent des réactions de substitution nucléophile via un processus d'addition-élimination, mais avec moins de réactivité par rapport aux halogénures et aux anhydrides. C'est pourquoi, au contraire de ces derniers composés, la catalyse par un acide ou par une base devient bien souvent impérative. Par exemple, les esters sont scindés en acides carboxyliques et en alcools en présence d'un acide fort et d'eau en excès, mais la réaction exige un chauffage pour se dérouler à une vitesse appréciable. Le mécanisme de cette réaction est l'inverse de l'estérification par catalyse acide (paragraphe 19.9). Comme dans le cas de l'estérification, l'acide joue deux rôles : il protonne l'oxygène carbonylique pour rendre l'ester plus réactif vis-à-vis de l'attaque nucléophile et il protonne l'oxygène alkoxylique dans l'intermédiaire tétraédrique pour en faire un meilleur groupe sortant.

Exercice 20-13

Mise en pratique des concepts : hydrolyse d'un ester en milieu acide

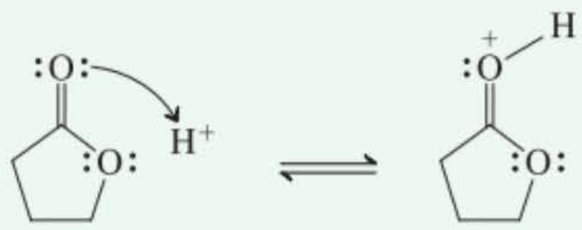
Proposer un mécanisme expliquant l'hydrolyse de la γ-butyrolactone par catalyse acide.

Stratégie

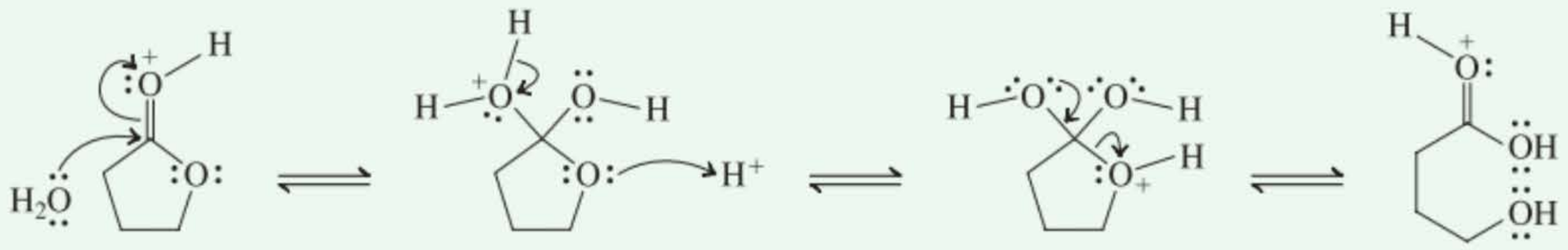
Trouver la structure de la γ-butyrolactone (à la page précédente). C'est un ester cyclique. Retrouver le mécanisme général de l'addition-élimination dans des conditions acides (paragraphe 19.7). Remplacer le substrat mis en œuvre dans ce mécanisme par la γ-butyrolactone et aller de l'avant.

Solution

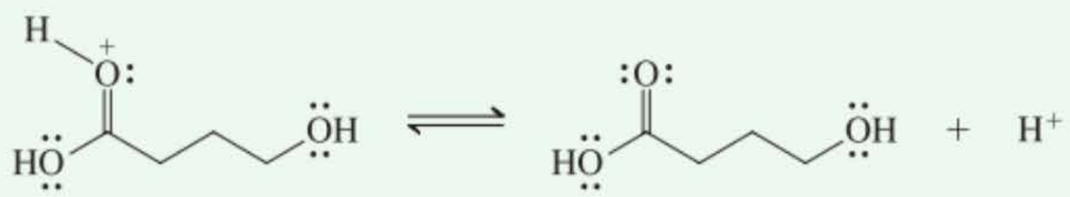
• Procéder étape par étape, en commençant par protonner l'oxygène carbonylique :



• Continuer avec une addition-élimination. L'eau est le nucléophile. Protonner *l'oxygène du cycle* pour en faire un bon groupe sortant. Dans l'intermédiaire tétraédrique, casser la liaison entre l'ancien carbone carbonylique et l'oxygène du cycle.



• Déprotonner l'oxygène carbonylique. Le mécanisme est achevé. Vous avez votre produit.



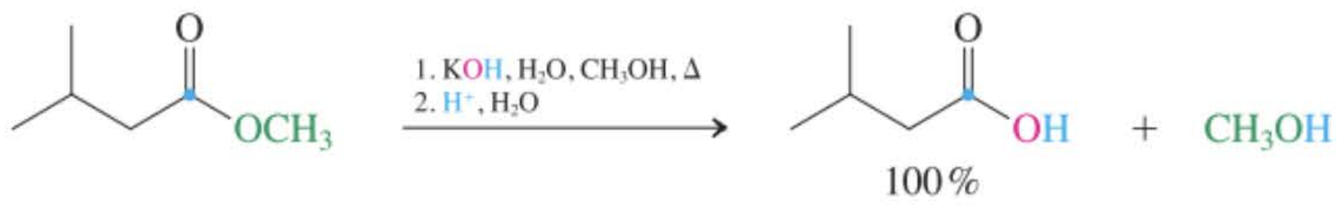
Les *bases* fortes permettent également d'hydrolyser les esters selon un mécanisme d'addition–élimination (paragraphes 19.7 et 20.1). La base (B) transforme le mauvais nucléophile qu'est l'eau en un ion hydroxyde, chargé négativement et, dès lors, bien meilleur nucléophile.



L'hydrolyse des esters est bien souvent exécutée en faisant intervenir directement un hydroxyde en guise de base et ce, en quantité au moins stœchiométrique.

RÉACTION

Exemple d'hydrolyse d'un ester en milieu basique aqueux

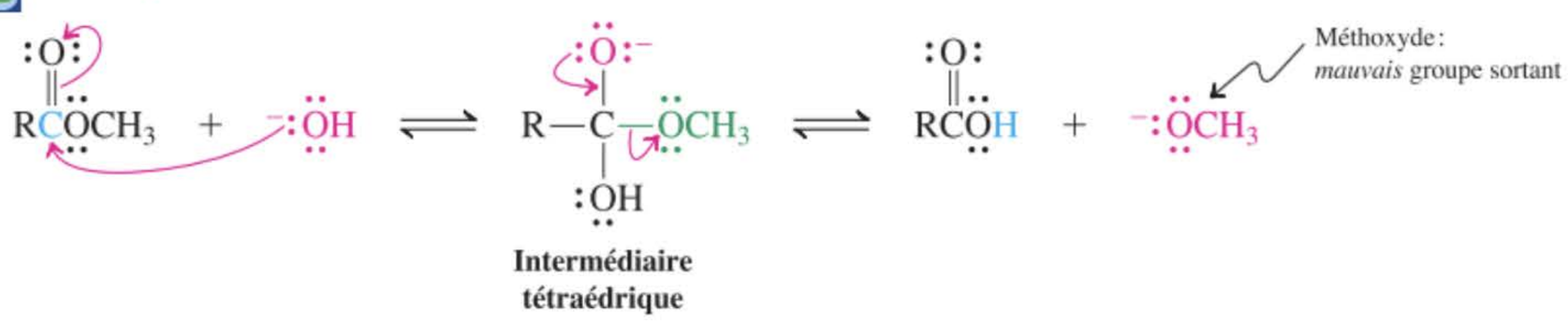


3-Méthylbutanoate de méthyle — **Acide 3-méthylbutanoïque**

MÉCANISME

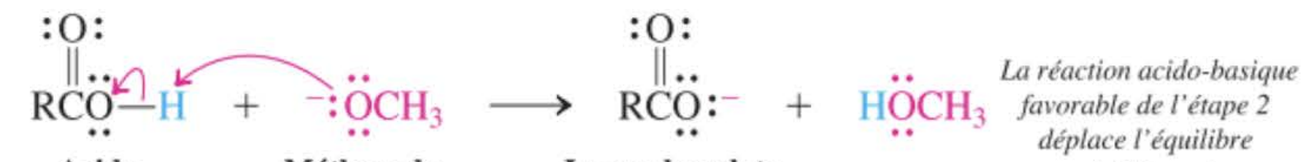
Mécanisme de l'hydrolyse des esters par catalyse basique

Étape 1. Addition-élimination



Intermédiaire tétraédrique

Étape 2. Déprotonation



Acide carboxylique — **Méthoxyde (Base forte)** — **Ion carboxylate**

L'hydrolyse des esters en milieu basique (saponification, voir paragraphe 19.13) diffère de la version acido-catalysée de plusieurs manières. Considérons tout d'abord l'addition-élimination (étape 1) : l'intermédiaire tétraédrique peut revenir au substrat de départ en éjectant un ion hydroxyde, ou bien il peut évoluer vers la formation du produit en expulsant un méthoxyde. Quelle que soit la voie choisie, le processus implique la perte d'un *mauvais groupe sortant*. Tant l'hydroxyde que le méthoxyde sont des bases fortes, et les *bases fortes sont de mauvais groupes sortants* (paragraphe 6.7). Mais comment ces transformations peuvent-elles alors se produire ?

La réponse est en partie liée à la force de la liaison C=O et à la stabilité associée des composés carbonylés. L'intermédiaire tétraédrique est si élevé en énergie que sa reconversion en composé carbonylé est exothermique même lorsqu'un mauvais groupe sortant est éjecté. En outre, ce processus sous contrôle basique bénéficie d'une réaction acido-basique très favorable dans l'étape 2 : le méthoxyde – une base forte –, qui vient d'être éjecté lors de l'étape d'addition-élimination, déprotonne rapidement l'acide pour fournir un ion carboxylate. Cette étape-ci est très favorable et entraîne l'entière séquence d'hydrolyse vers son achèvement complet. L'acide carboxylique ainsi produit peut être récupéré par un traitement subséquent par un acide aqueux.

Exercice 20-14

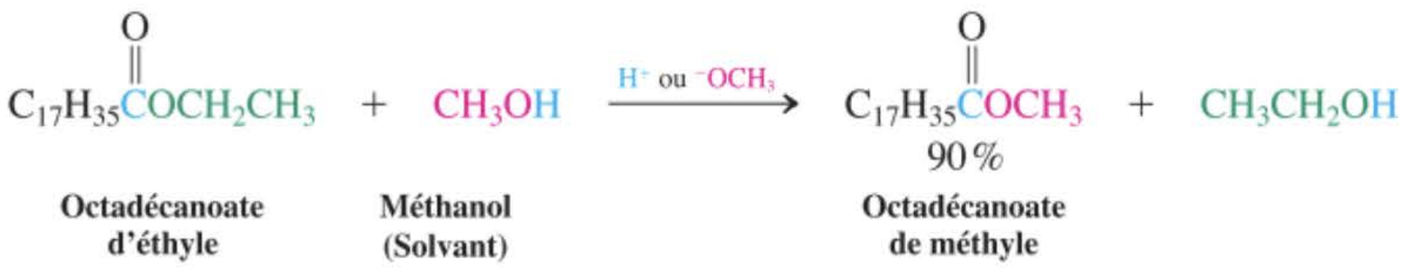
Essayez par vous-même

Formuler un mécanisme pour l'hydrolyse, sous catalyse basique, de la γ-butyrolactone.

La réaction des esters avec les alcools : transestérification

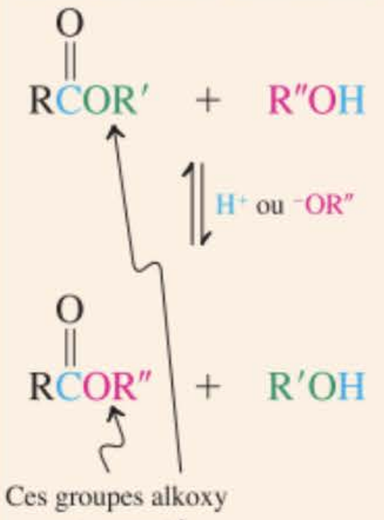
Les esters réagissent avec les alcools lors d'un processus catalysé par un acide ou par une base et qu'on appelle **transestérification**. Il est ainsi possible de transformer directement un ester en un autre sans transiter par l'acide libre. Tout comme l'estérification, la transestérification est une réaction réversible. Pour déplacer l'équilibre, on met habituellement en œuvre un large excès d'alcool, qui parfois constitue le solvant.

Conversion d'un ester éthylique en un ester méthylique



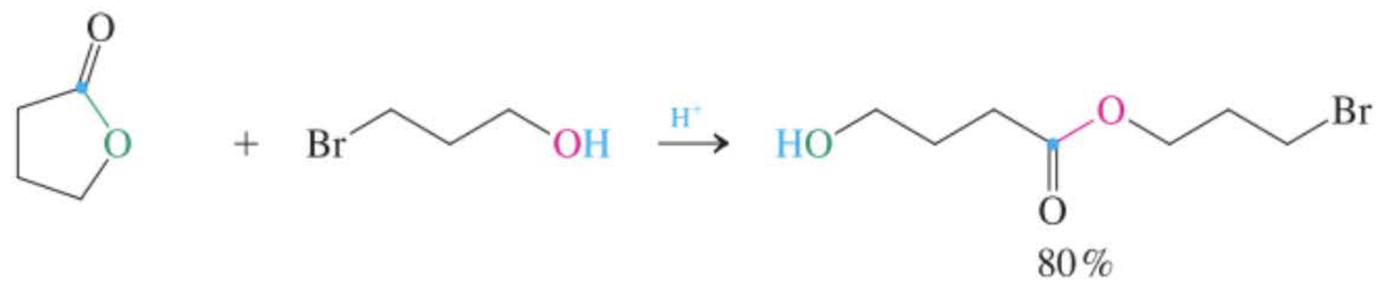
Octadécanoate d'éthyle — **Méthanol (Solvant)** — **Octadécanoate de méthyle**

Schéma général de la transestérification



La transestérification des lactones aboutit à des hydroxyesters à la suite d'une ouverture de cycle.

Conversion d'une lactone en un ester à chaine ouverte



γ-Butyrolactone — **3-Bromopropanol** — **4-Hydroxybutanoate de 3-bromopropyle**

Les mécanismes de la transestérification par un acide ou par une base sont absolument analogues à ceux des hydrolyses correspondantes aboutissant aux acides carboxyliques. Ainsi donc, la transestérification par catalyse acide débute par la protonation de l'oxygène carbonylique, suivie d'une attaque nucléophile de la part de l'alcool sur le carbone carbonylique. Par contre, lors de la catalyse basique, c'est l'alcool qui est tout d'abord déprotonné, après quoi l'ion alkoxyde qui en résulte s'additionne au groupe carbonyle de l'ester.

Exercice 20-15

Proposer des mécanismes expliquant les transestérifications par catalyse acide et par catalyse basique de la γ-butyrolactone par le 3-bromopropan-1-ol. (**Attention :** dans des conditions basiques, la réaction ne se déroulera pas en réalité comme on le désire. Pourquoi ? **Indication :** consulter le paragraphe 9.6).

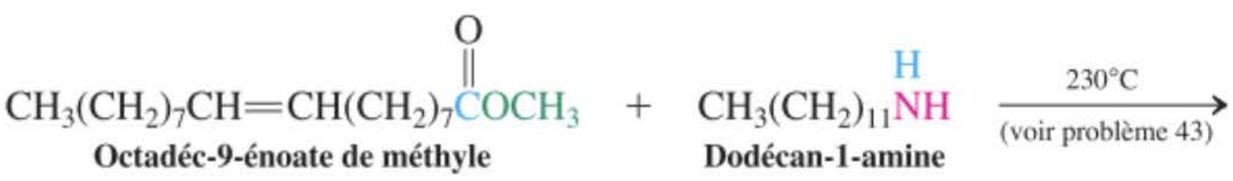
Les amines transforment les esters en amides

Les esters réagissent aisément avec les amines, qui sont plus nucléophiles que les alcools, et engendrent des amides. Ces réactions ne nécessitent pas de catalyseurs, mais un chauffage est impératif.

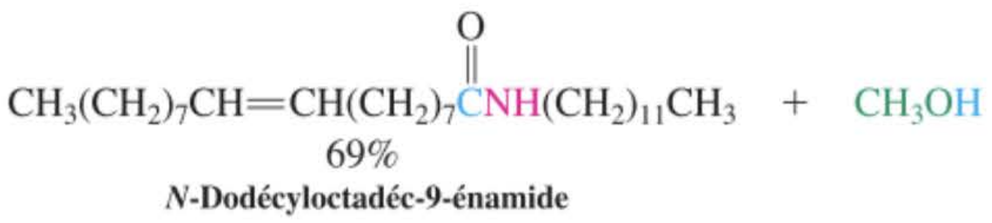
Schéma général de la formation des amides à partir des esters méthyliques



Conversion non catalysée d'un ester en un amide



Octadéc-9-énoate de méthyle — **Dodécan-1-amine**



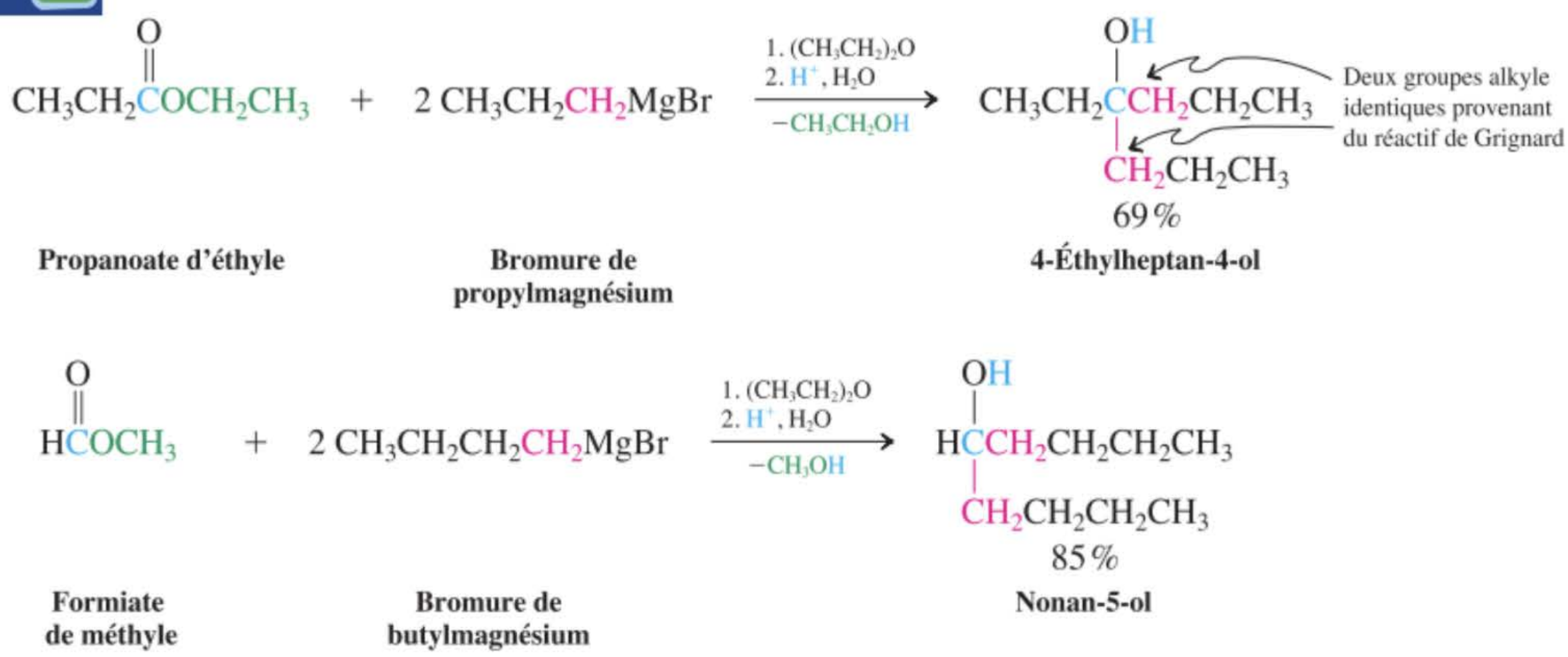
***N*-Dodécyloctadéc-9-énamide**

Les réactifs de Grignard transforment les esters en alcools

Les esters peuvent être transformés en alcools lorsqu'on y ajoute *deux* équivalents d'un réactif de Grignard. De cette façon, les esters ordinaires sont convertis en alcools tertiaires, tandis que les esters formiques fournissent des alcools secondaires.

RÉACTION

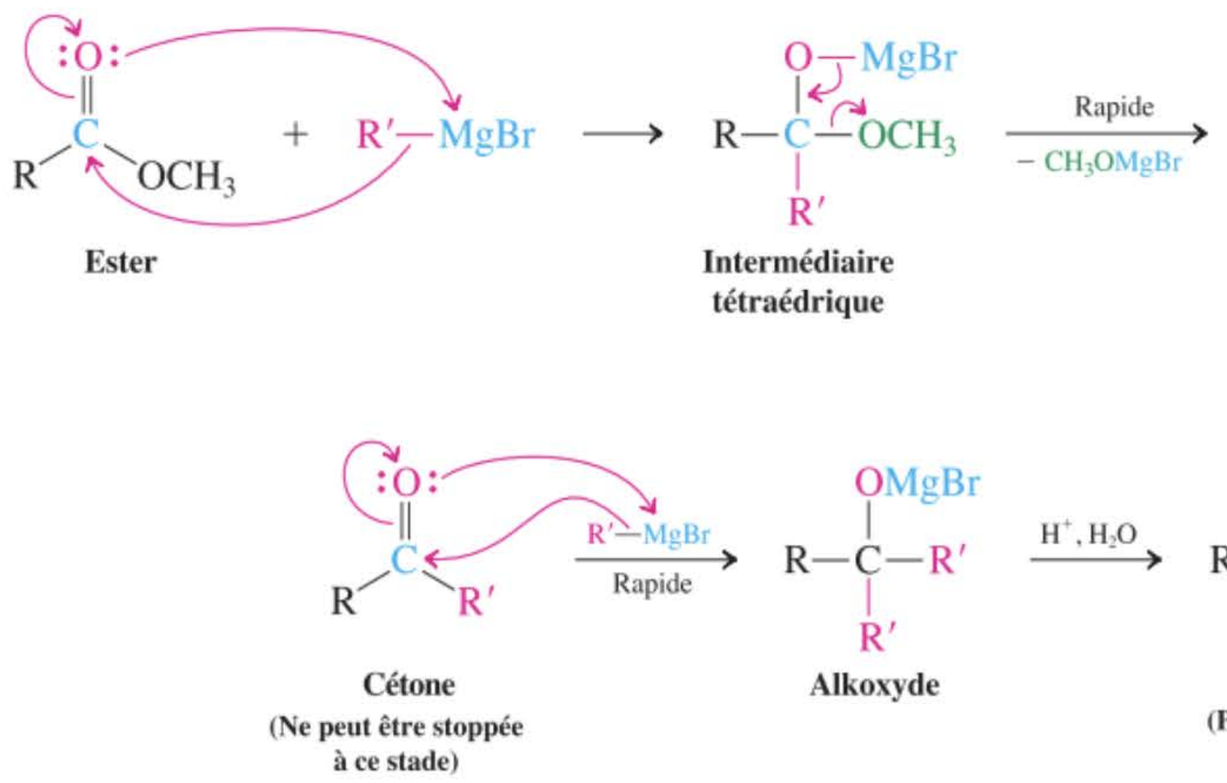
Obtention d'alcools à partir des esters et de réactifs de Grignard



La réaction s'enclenche par l'addition de l'organométallique à la fonction carbonyle selon la manière habituelle, ce qui donne le sel magnésien d'un hémiacétal (paragraphe 17.7). À la température ordinaire, une élimination rapide aboutit à la formation d'une cétone intermédiaire [ou d'un aldéhyde dans le cas des formiates]. Le groupe carbonyle ainsi engendré s'additionne alors immédiatement un deuxième équivalent du réactif de Grignard (revoir le paragraphe 8.8). Et enfin, le parachèvement par un acide aqueux fournit l'alcool correspondant.

MÉCANISME

Mécanisme de la synthèse des alcools à partir d'esters et de réactifs de Grignard



$C_6H_5COCH_3$
Benzoate de méthyle

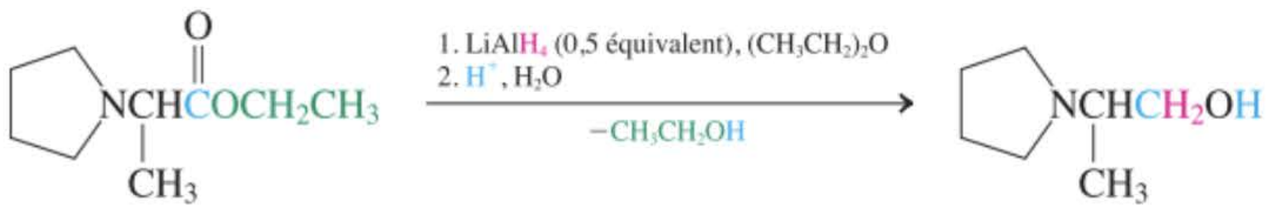
Exercice 20-16

Proposer une voie de synthèse du triphénylméthanol, $(C_6H_5)_3COH$, à partir de benzoate de méthyle (présenté dans la marge) et de bromobenzène.

La réduction des esters par les hydrures aboutit aux alcools ou aux aldéhydes

La réduction des esters en alcools par $LiAlH_4$ nécessite la mise en œuvre d'un demi-équivalent d'hydrure, parce que cette réaction ne consomme que deux hydrogènes par fonction ester.

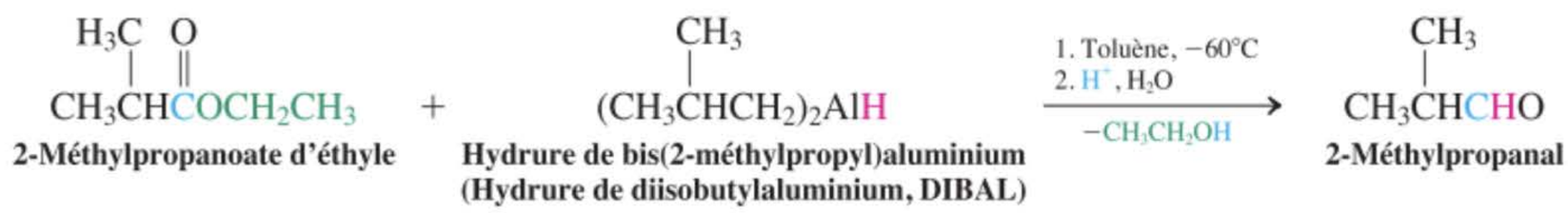
Réduction d'un ester en un alcool



90 %

En présence d'un agent réducteur moins drastique, il est possible d'arrêter la réaction au stade de la réduction en aldéhyde. L'hydrure de bis(2-méthylpropyl)aluminium (hydrure de diisobutylaluminium) est un réactif de ce type, lorsqu'on l'emploie dans le toluène à basse température.

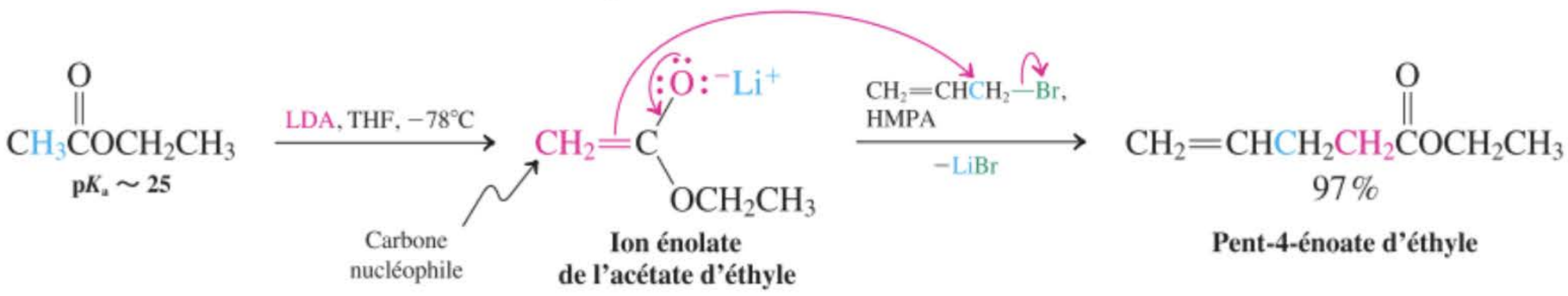
Réduction d'un ester en un aldéhyde



Les esters forment des énolates qui peuvent être alkylés

L'acidité des hydrogènes en α dans les esters est suffisamment marquée pour qu'on assiste à la formation d'**énolates d'esters** lorsqu'on traite lesdits esters par une base forte à basse température. Les énolates des esters réagissent de la même manière que les énolates des cétones : ils subissent des alkylations.

Alkylation d'un énolate d'ester



Le pK_a des esters est de l'ordre de 25. De ce fait, les énolates des esters donnent lieu aux réactions secondaires typiques des bases fortes : réactions E2 (tout particulièrement avec les halogénures secondaires, tertiaires et ramifiés en β) et déprotonations. La réaction la plus caractéristique des énolates d'esters est la condensation de Claisen, au cours de laquelle l'énolate attaque le carbone carbonylique d'une autre molécule d'ester. Il sera question de cette réaction dans le chapitre 23.

Exercice 20-17

Donner les produits de la réaction du cyclohexanecarboxylate d'éthyle avec les composés suivants ou dans les conditions suivantes (et à la suite d'un parachèvement par une solution aqueuse d'un acide, si nécessaire). **(a)** H^+, H_2O ; **(b)** HO^-, H_2O ; **(c)** CH_3O^-, CH_3OH ; **(d)** NH_3, Δ ; **(e)** 2 CH_3MgBr ; **(f)** $LiAlH_4$; **(g)** 1. LDA, 2. CH_3I.

En résumé, les esters sont nommés en tant qu'alcanoates d'alkyle. Une bonne part de ceux-ci se retrouvent à l'état naturel et sont doués d'odeurs agréables. Ils sont moins réactionnels que les halogénures d'alcanoyle ou que les anhydrides carboxyliques et, de ce fait, exigent souvent la présence d'un acide ou d'une base pour se transformer. En présence d'eau, les esters s'hydrolysent en les acides carboxyliques ou en carboxylates correspondants ; avec les alcools, ils subissent la transestérification et avec les amines à haute température, ils fournissent des amides. Les réactifs de Grignard s'y addi-

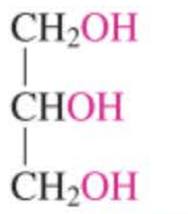
tionnent deux fois pour engendrer des alcools tertiaires (ou secondaires, dans le cas des formiates). L'hydrure de lithium aluminium réduit les esters de manière exhaustive, c'est-à-dire jusqu'au stade d'alcools, tandis que l'hydrure de bis(2-méthylpropyl)aluminium (de diisobutylaluminium) permet de s'arrêter au stade de l'aldéhyde. En présence de LDA, il est possible de former des énolates d'esters, lesquels peuvent être alkylés par un électrophile.

20-5 Les esters naturels : cires, graisses, huiles et autres lipides

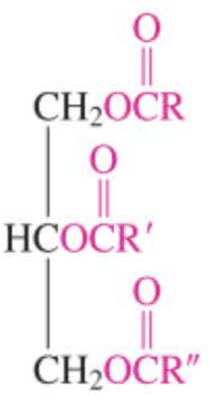
Les esters sont des composants essentiels des cellules de tous les organismes vivants. Dans ce paragraphe, on passera en revue les types les plus courants d'esters naturels en décrivant brièvement leurs fonctions biologiques.

Les cires sont des esters simples tandis que les graisses et les huiles sont des esters plus complexes

Les esters constitués d'acides carboxyliques et d'alcools à longues chaînes représentent les **cires**, qui forment un recouvrement hydrophobe (paragraphe 8.2) et isolant au niveau de la peau et du pelage des animaux, des plumes des oiseaux et des fruits ainsi que des feuilles de nombreuses plantes. Le blanc de baleine et la cire d'abeilles sont, à la température ordinaire, sous forme d'huile ou de solide très mou, ce qui fait qu'on les emploie comme lubrifiants. La laine de mouton fournit le suint dont on isole après purification la lanoline, qui est couramment employée comme excipient pour les crèmes et les pommades. Des feuilles d'un palmier du Brésil, on isole la cire de carnauba, qui est un mélange compact et hydrophobe de divers esters à l'état solide. La cire de carnauba est très recherchée parce qu'elle donne un brillant persistant aux parquets et aux carrosseries d'automobiles.



Propane-1,2,3-triol
(Glycérol)



Triester du propane-1,2,3-triol
(Triglycéride)



Hexadécanoate d'hexadécyle
(Palmitate de cétyle)



Cire d'abeilles
(Cire du cachalot)

Les triesters du propane-1,2,3-triol (glycérol) avec des acides carboxyliques à longue chaîne constituent les **graisses** et les **huiles** (paragraphes 11.3 et 19.13). On les appelle également des **triglycérides**. Les acides présents dans les graisses et les huiles (**acides gras**) sont typiquement non ramifiés et contiennent un nombre pair d'atomes de carbone ; lorsqu'ils sont insaturés, leurs doubles liaisons sont habituellement de type cis. Les graisses représentent des réserves d'énergie biochimique, lesquelles sont stockées dans les tissus de l'organisme jusqu'à ce que leur catabolisme les transforme en définitive en CO_2 et en eau. Les huiles jouent un rôle équivalent dans les graines des plantes. Dans l'alimentation, les graisses et les huiles servent de solvants pour les saveurs et les couleurs des denrées et contribuent à la sensation de « satiété » après le repas, parce qu'elles ne sont que lentement évacuées de l'estomac. On a mis en cause les graisses saturées [contenant des acides hexadécanoïque (palmitique), tétradécanoïque (myristique) et dodécanoïque (laurique)] comme étant un facteur diététique favorisant l'athérosclérose (durcissement des artères) (encadré 4.2). Heureusement pour les amateurs de chocolat, le beurre de cacao est surtout un triglycéride à bas point de fusion qui contient deux molécules d'acide octadécanoïque (stéarique) – qui, malgré qu'il soit saturé, ne contribue pas à élever les taux des lipoprotéines de basse densité (LDL), c'est-à-dire à induire l'athérosclérose – et une molécule d'acide (Z)-octadéc-9-énoïque (oléique). Ce dernier est également l'acide gras principal que l'on retrouve dans l'huile d'olive, abondamment employée comme matière grasse par les Grecs, chez qui les maladies coronariennes sont rares.

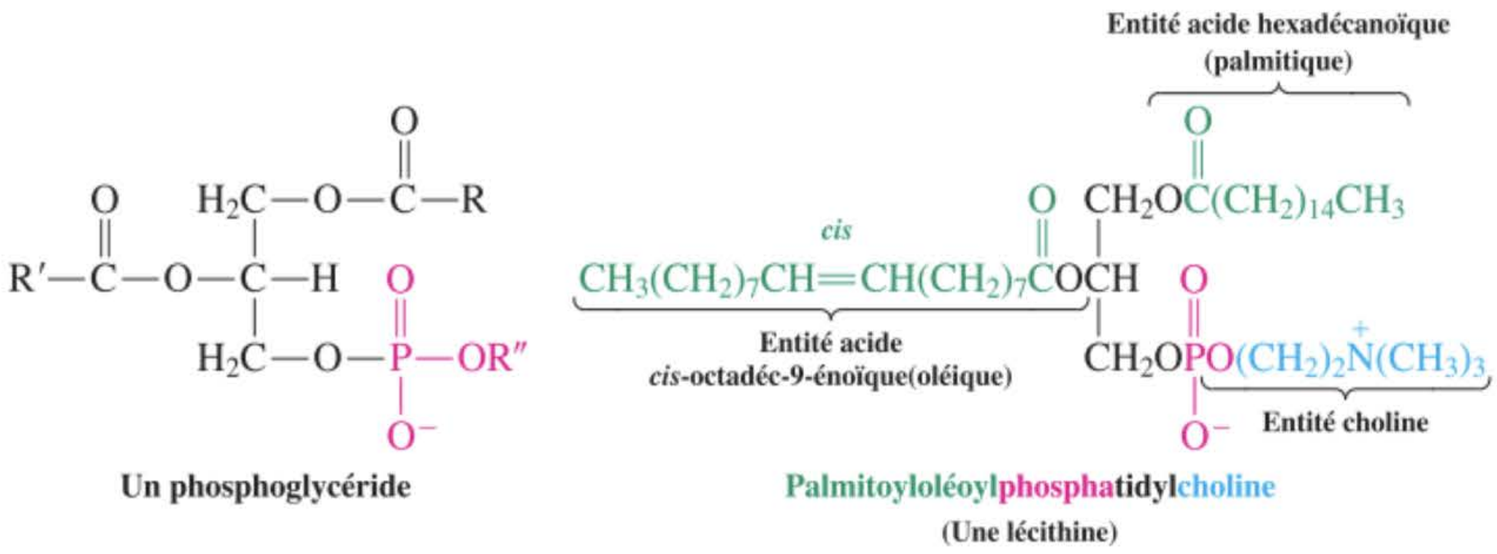


Pralines et gourmandise ne sont pas aussi incompatibles que cela !

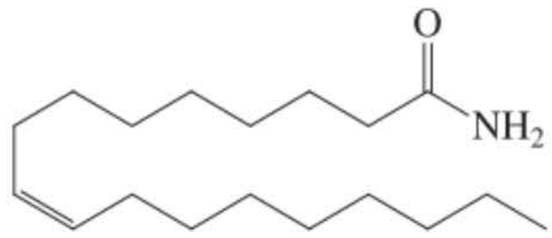
Les lipides sont des biomolécules qui sont solubles dans les solvants non polaires

Lorsqu'on extrait des matériaux biologiques avec des solvants non polaires, on obtient une grande diversité de composés, parmi lesquels des terpènes et des stéroïdes (paragraphe 4.7), des graisses et des huiles, ainsi que plusieurs autres substances de faible polarité qu'on appelle collectivement des **lipides** (*lipos*, en grec, graisse). Les fractions lipidiques comprennent les **phospholipides**, qui sont des composants importants des membranes cellulaires dérivant d'acides carboxyliques et d'acide phosphorique. Dans les **phosphoglycérides**, le glycérol est estérifié par deux acides gras adjacents et par une

entité phosphate qui porte un autre substituant provenant d'un alcool de faible masse moléculaire tel que la choline, $[HOCH_2CH_2N(CH_3)_3]^+ {}^-OH$. La substance qui est présentée ici est un exemple d'une **lécithine**, à savoir d'un lipide que l'on retrouve dans le cerveau et le système nerveux en général.



De tels composés jouent des rôles importants lors de la transmission des influx nerveux mais présentent également d'autres propriétés biologiques. Ainsi par exemple, on a récemment identifié un lipide contenant l'analogue amidé de l'acide oléique [le (Z)-octadéc-9-énamide] comme étant un agent induisant nettement le sommeil dans le cerveau ; de fait, les personnes qui suivent un régime pauvre en graisses ont du mal à s'endormir profondément.


(Z)-Octadéc-9-énamide

Comme ces molécules comportent deux longues chaînes hydrophobes d'acides gras et un groupe de tête qui est polaire (le substituant phosphate et l'entité choline), il leur est possible de former des micelles en solution aqueuse (cf. encadré 19.1). Dans ces micelles, le groupe phosphate est solubilisé par l'eau tandis que les chaînes des esters sont regroupées à l'intérieur de la sphère micellaire hydrophobe (figure 20.2 A).

Les phosphoglycérides peuvent aussi s'assembler d'une manière différente : ils peuvent former un feuillet bimoléculaire qu'on appelle une **double couche lipidique** (figure 20.2 B). Cette propriété est importante parce que, alors que les micelles ont habituellement une taille limitée (< 200 Å en diamètre), les doubles couches peuvent atteindre une longueur de 1 mm (10^7 Å). De ce fait, ces dernières représentent des constituants idéaux des membranes cellulaires ; elles jouent le rôle de barrières de perméabilité et contrôlent ainsi le transport des molécules à l'intérieur et hors de la cellule. Les doubles couches lipidiques sont des assemblages moléculaires relativement stables. Les forces qui permettent leur formation sont analogues à celles qui interviennent dans les micelles : interactions de London (paragraphe 2.6) entre les chaînes alkyliques hydrophobes et forces coulombiennes et de solvatation au niveau des têtes polaires, entre elles et avec l'eau.

En résumé, les cires, les graisses et les huiles sont des esters naturels dont les rôles biologiques sont divers. Les lipides constituent une large classe de molécules naturelles qui sont solubles dans les solvants non polaires. Parmi celles-ci, on retrouve des triesters dérivés du glycérol intervenant comme composants des membranes cellulaires.

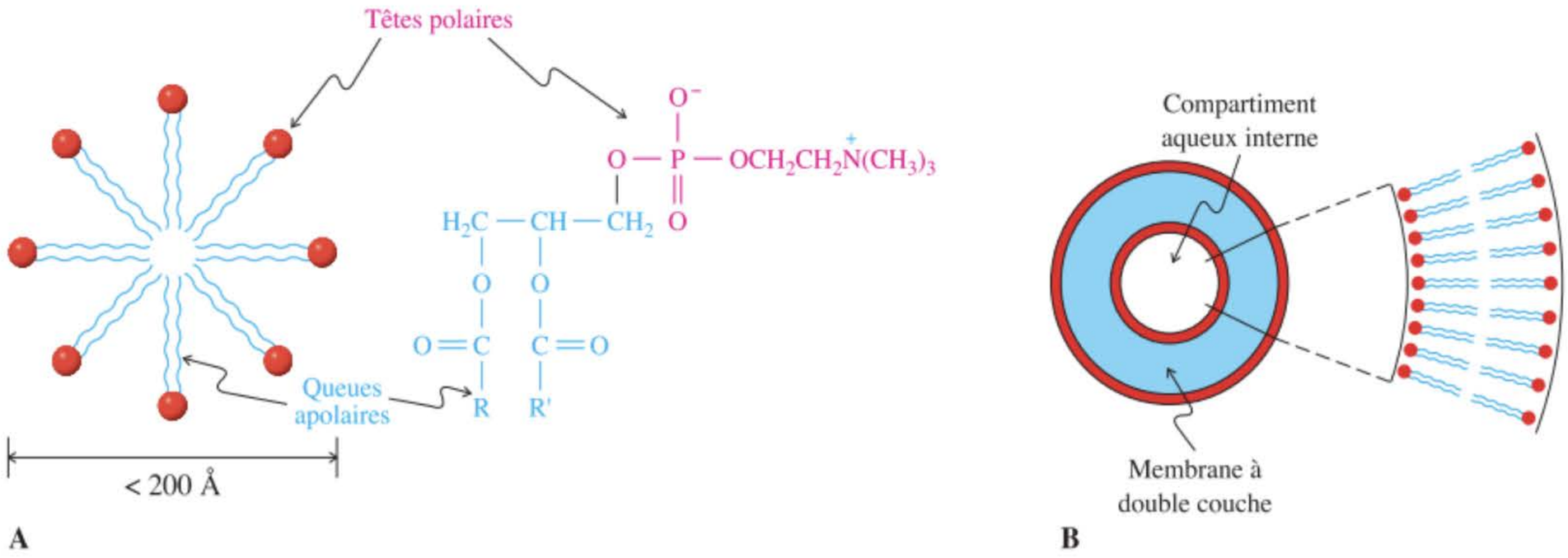
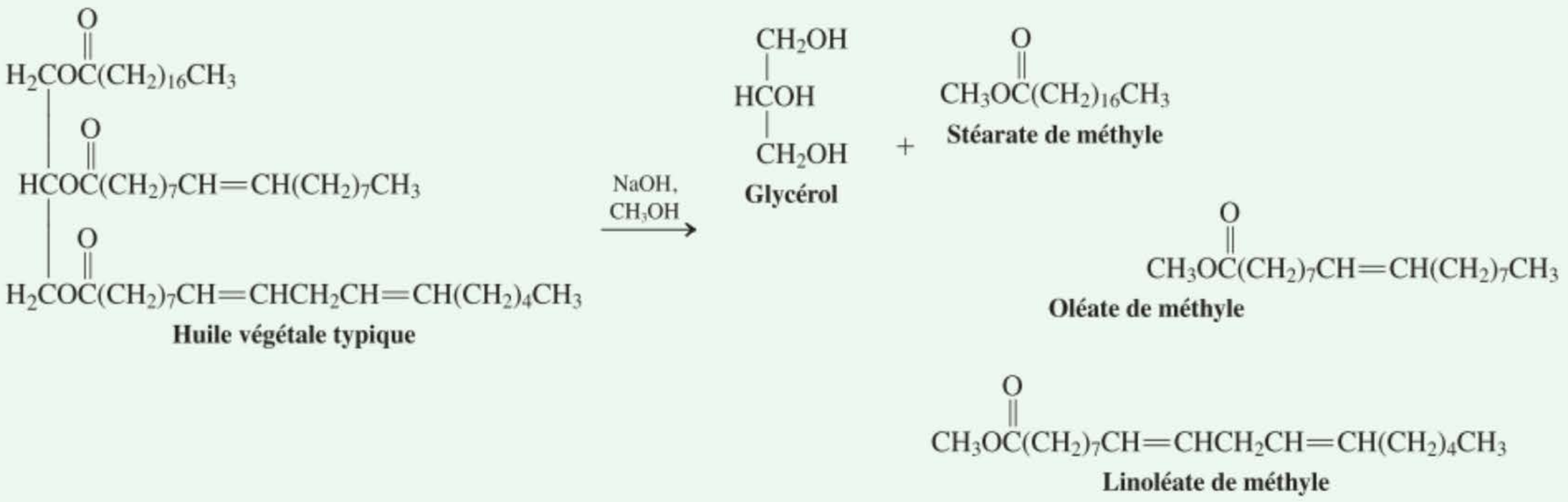


Figure 20-2 Les phospholipides sont des esters substitués qui sont des éléments de structure essentiels dans les membranes cellulaires. Ces molécules s'assemblent de manière à former soit une micelle (A), soit une double couche lipidique (B). Ce sont les têtes polaires et les queues apolaires de ces phospholipides qui sont responsables de ces modes d'assemblage. (D'après *Biochemistry*, par Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko et Lubert Stryer. W. H. Freeman and Company, 6e éd. Copyright © 1975, 1981, 1988, 1995, 2002, 2007.)

ENCADRÉ 20-1

Une solution verte à la pénurie de pétrole : des carburants à partir d'huiles végétales

Lorsque Rudolph Diesel présenta, en 1900, son moteur à combustion interne à l'Exposition internationale de Paris, il avait choisi, en guise de combustible, de l'huile d'arachide. Revenant à la mode un siècle plus tard, ce que l'on appelle actuellement le biodiesel est devenu un carburant populaire qui permet de remplacer le gazole (un mélange d'hydrocarbures en provenance du pétrole) en vue d'alimenter les moteurs diesel. Rudolph Diesel avait remarqué qu'en fin de compte l'huile végétale pure était trop visqueuse, ce qui, en pratique aboutissait à un encrassement assez rapide du moteur. Par contre, si on réalise une simple transestéri-

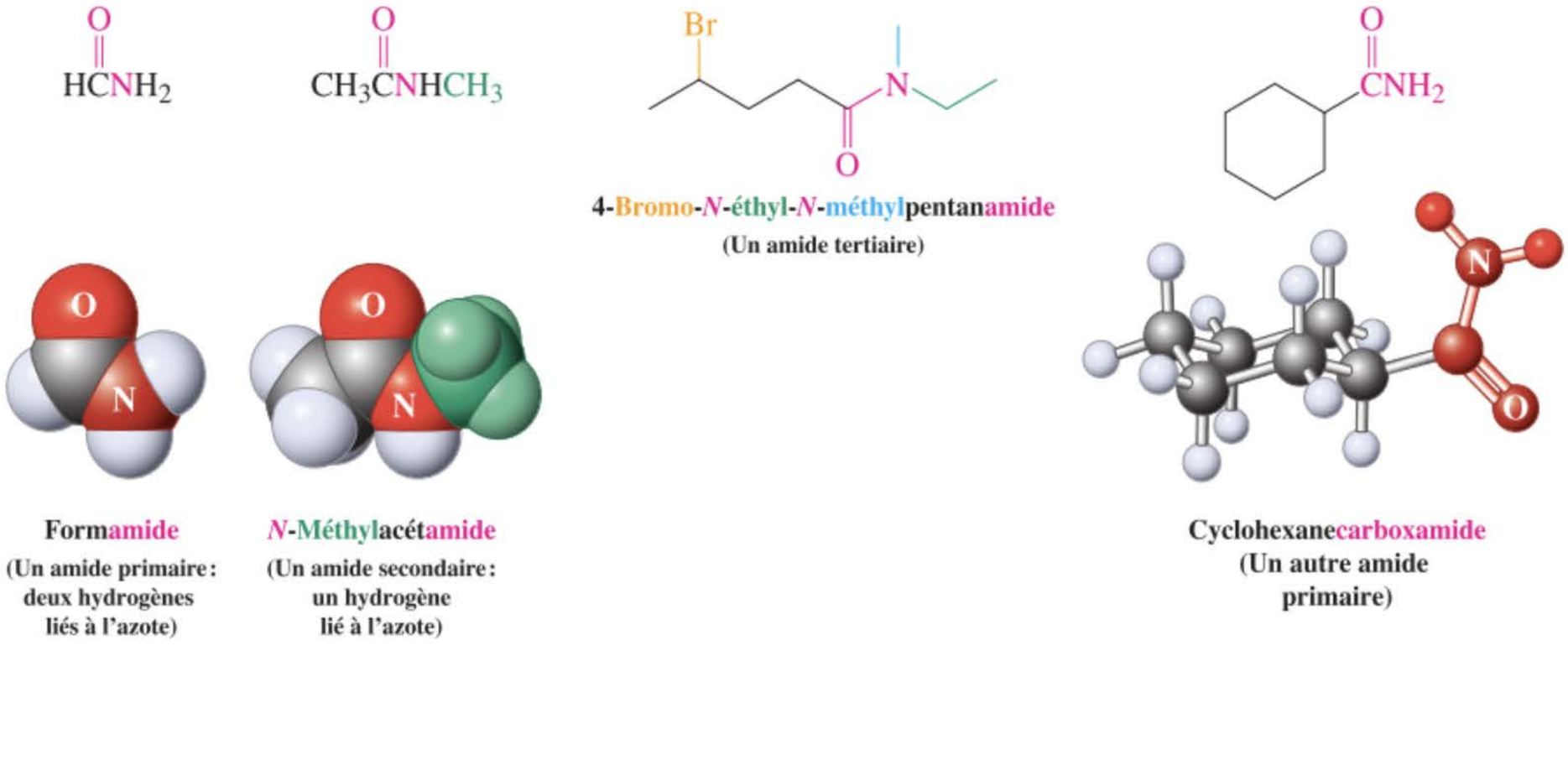


20-6 Amides : les dérivés les moins réactionnels des acides carboxyliques

Parmi tous les dérivés des acides carboxyliques, ce sont les amides, $RC(=O)NR'_2$, qui sont les moins sensibles à l'attaque nucléophile. Après une brève introduction à la nomenclature des amides, ce paragraphe passera en revue les réactions de ces composés.

Les amides sont appelés des alcanamides mais s'ils sont cycliques, ce sont des lactames

Les amides sont appelés des **alcanamides**, en remplaçant la terminaison *-e* du nom de l'alcane par **-amide**. Dans les noms courants, la terminaison *-ique* du qualificatif de l'acide est remplacée par le suffixe **-amide**. Dans le cas de systèmes cycliques, la désinence *-carboxylique* est remplacée par **-carboxamide**. Les substituants attachés à l'azote sont indiqués par le préfixe *N-* ou *N,N-* selon le nombre de ceux-ci. Il existe donc des amides primaires, secondaires et tertiaires.



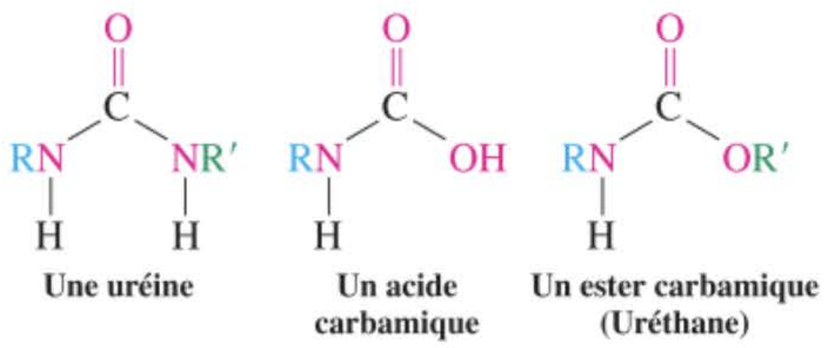
fication de manière à obtenir des esters méthyliques de faible masse moléculaire à partir des acides gras à longue chaîne, on obtient un carburant qui peut être employé comme tel, sans devoir modifier – ou très peu – le moteur. (Le glycérol qui apparaît en tant que sous-produit est séparé du mélange d'esters et intervient dans toute une série d'applications industrielles, comme, par exemple, la production de savons.)

L'huile de soja, l'huile des friteuses et même les huiles usagées des restaurants sont des matières premières exploitables pour aboutir à du biodiesel. Chaque année, les huiles alimentaires mises au rebut représentent, rien qu'aux États-Unis, plus de 10 *milliards* de litres. Le biodiesel brûle plus proprement que le gazole conventionnel, puisqu'il n'émet pas de composés soufrés ni de composés organiques volatils. C'est le seul carburant qui soit totalement conforme aux normes américaines de non-pollution de 1990. Sa production requiert beaucoup moins d'énergie en comparaison avec celle du gazole et, en outre, un tel carburant est renouvelable. On peut le mixer à du gazole ordinaire. Seul inconvénient : il gèle plus facilement aux basses températures, ce qui ne rend pas son emploi judicieux dans les régions où le climat est très froid en hiver. En raison de son coût – le biodiesel est à peu près deux fois plus cher que le gazole ordinaire –, on l'incorpore généralement à raison de 20 % au gazole. Dans les 50 États des USA, le biodiesel est disponible dans les stations-service et les ventes ont grimpés à 2.500 millions de litres en 2007, contre 100 millions en 2003 et 2 millions en 1999. On s'attend à ce que le biodiesel atteigne 10 % du marché des carburants dans un avenir proche, en attendant que des nouvelles technologies soient mises au point pour alimenter les moteurs des automobiles.



Les 90 millions de camions et autres autobus qui sillonnent les routes et voies rapides des États-Unis consomment, annuellement, 160 milliards de litres de gazole.

Il existe divers dérivés amidés de l'acide carbonique, H_2CO_3 : les uréines, les acides carbamiques et les esters carbamiques (uréthanes).

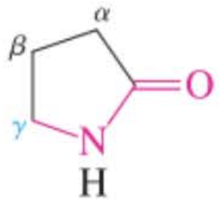


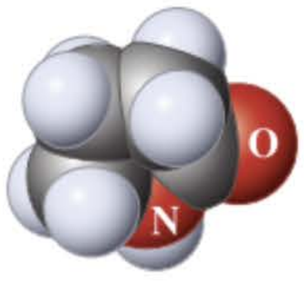
Une uréine

Un acide carbamique

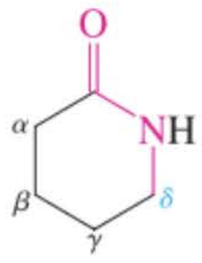
Un ester carbamique (Uréthane)

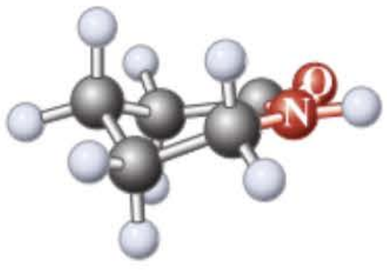
Les amides cycliques sont appelés des **lactames** (paragraphe 19.10 ; leur nom systématique serait azacycloalcan-2-ones, paragraphe 25.1) et les règles pour les nommer sont analogues à celles s'appliquant aux lactones. Les pénicillines sont des β-lactames avec un cycle surnuméraire.



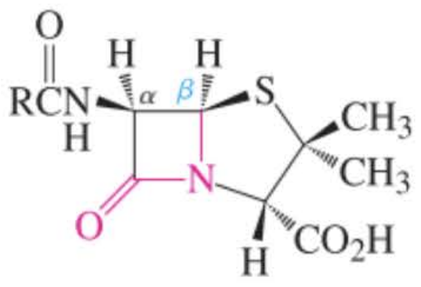


γ -Butyrolactame
(Nom systématique : azacyclopentan-2-one)





δ -Valérolactame
(Nom systématique : azacyclohexan-2-one)



Pénicilline
(Un dérivé β-lactamique)



Les polymères à base d'uréthane sont des matériaux de haute performance, légers, solides, résistant à l'abrasion, bref idéaux pour fabriquer divers articles de sport.

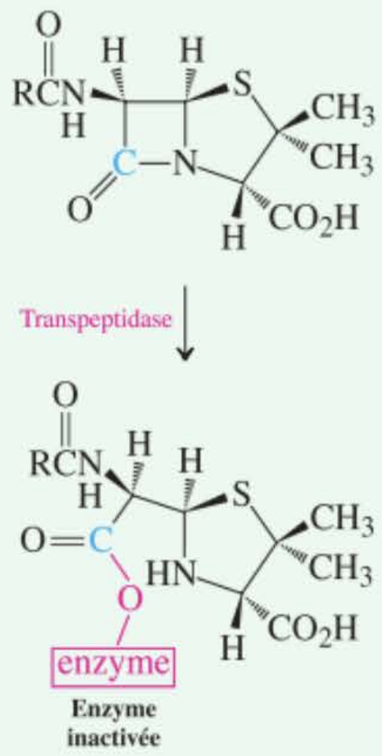
ENCADRÉ 20-2

La lutte contre les microbes : la concurrence des antibiotiques

Vers la fin de l'été 1928, un bactériologiste écossais, Sir Alexander Fleming, avait décidé de partir en vacances. À son retour, l'histoire de l'humanité allait changer. Fleming avait laissé sur sa paillasse une boite de Pétri ouverte contenant une culture d'une bactérie appelée *Staphylococcus aureus*. Pendant ses vacances, un temps relativement froid avait bloqué la croissance de ces bactéries et, par ailleurs, des spores d'une moisissure appelée *Penicillium notatum*, en provenance de l'étage du dessous, étaient venues contaminer sa culture. Lorsque Fleming revint, le temps s'était réchauffé, de sorte que les deux espèces de micro-organismes reprirent leur croissance. Voulant nettoyer et stériliser cette boite de Pétri contaminée, il fut soudainement – et fort heureusement – surpris de constater que le *Penicillium* détruisait les colonies de bactéries. La substance responsable de cet effet antibactérien fut isolée en 1939 et fut appelée pénicilline (voir la structure page 945).

La moisissure de Fleming produisait en fait de la benzylpénicilline ou pénicilline G (R = $C_6H_5CH_2$). De nombreux analogues ont été synthétisés par la suite, comprenant une vaste classe d'antibiotiques appelés des *β-lactames*, pour rappeler leur caractéristique structurale (et fonctionnelle), à savoir la présence d'un cycle lactame à 4 pièces (qui est donc tendu). Étant donné que la tension de cycle disparaît lors de l'ouverture dudit cycle, les β-lactames sont bien plus réactionnels que les amides ordinaires. La *transpeptidase* est une enzyme qui catalyse une réaction cruciale lors de la biosynthèse d'un polymère qui maintient correctement la paroi des cellules bactériennes. Un oxygène nucléophile de l'enzyme se lie à la fonction acide carboxylique d'un acide aminé, ce qui catalyse à ce niveau la formation d'une connexion amide avec le groupe amine d'une autre molécule d'acide aminé. C'est la répétition d'un tel processus qui engendre le polymère. Le groupe carbonyle β-lactamique de la pénicilline réagit quant à lui très facilement et irréversiblement avec l'oxygène en question de l'enzyme, rendant cette dernière inactive. De la sorte, la synthèse de la paroi bactérienne est stoppée et la bactérie est tuée.

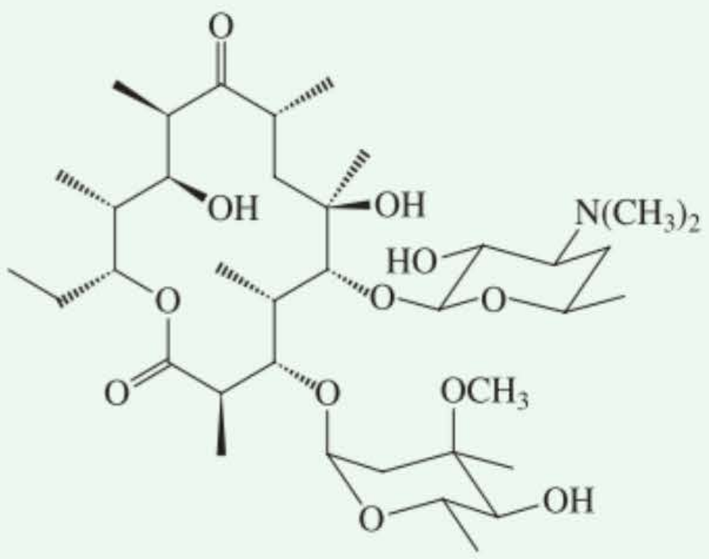
Certaines bactéries sont résistantes vis-à-vis de la pénicilline parce qu'elles produisent une enzyme, la *pénicillinase*, qui détruit le cycle β-lactame de l'antibiotique. La synthèse de pénicillines analogues a apporté une solution partielle à ce problème. Mais, malheureusement, il fut finalement indispensable de se tourner vers des antibiotiques agissant de manière tout à fait différente. L'érythromycine, produite par une souche de bactéries *Streptomyces*, découverte en 1952 dans des échantillons de terreau des Philippines, agit différemment : il s'agit d'une lactone macrocyclique qui interfère au niveau des *ribosomes* des bactéries, là où se



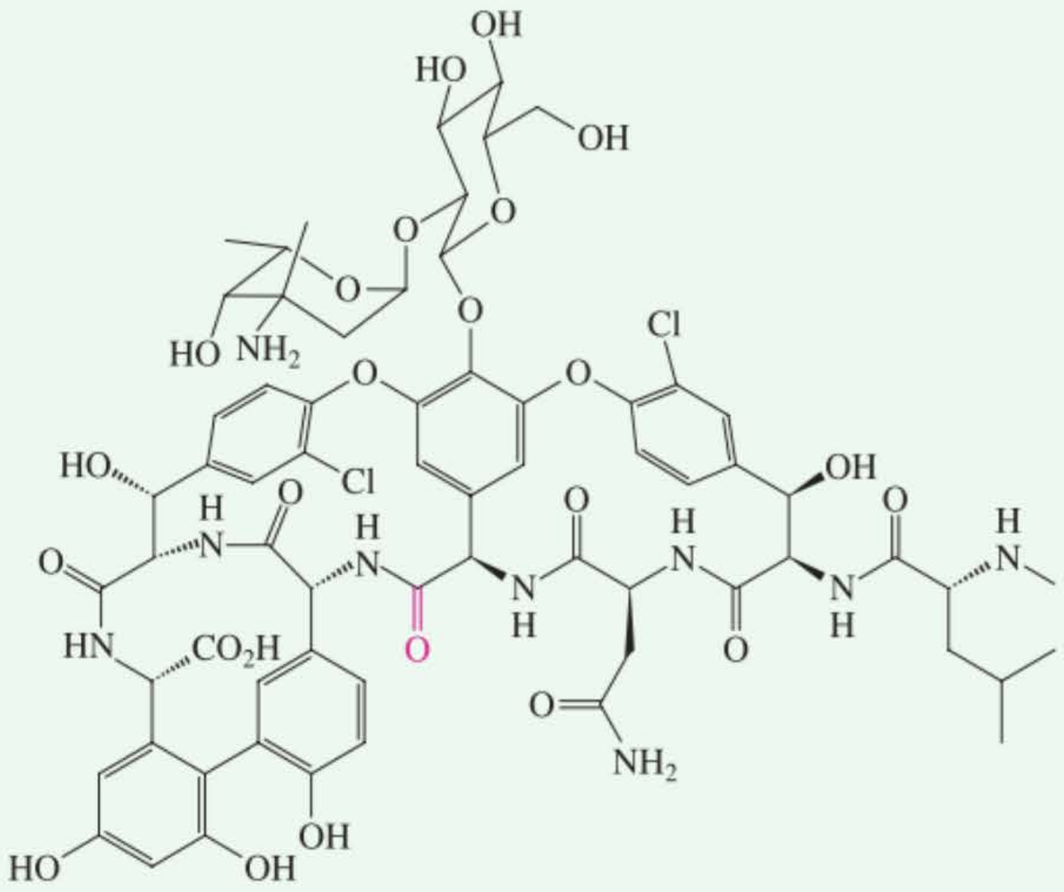
réalise la synthèse des protéines de leur paroi cellulaire. S'il est bien vrai que l'érythromycine est insensible à la pénicillinase, des bactéries érythromycino-résistantes sont apparues au cours des décennies qui ont suivi la mise sur le marché de cet antibiotique.

En 1956, un antibiotique encore plus sophistiqué fut découvert. Il s'agit de la vancomycine, apparaissant lors de la fermentation bactérienne d'humus prélevé dans la jungle de Bornéo. Des difficultés de purification retardèrent jusque dans les années 1980 l'apparition de cette substance sur le marché pharmaceutique, à une époque où des souches très dangereuses de *Staphylococcus aureus*, douées de résistance vis-à-vis de pratiquement tous les antibiotiques connus, représentaient une sérieuse menace pour la santé publique. Quand on n'y prend garde, tout usage impropre des antibiotiques mène au développement rapide de tels organismes. La « vanco » – pour « vaincre » – devint rapidement l'antibiotique « du dernier recours » en cas de pareilles infections. Son efficacité est due à une interaction chimique entièrement nouvelle : sa configuration et sa structure lui permettent de réaliser un réseau serré de liaisons hydrogène avec les acides aminés se trouvant à l'extrémité du polymère constituant la paroi cellulaire en croissance. De ce fait, l'incorporation de nouveaux acides aminés est rendue impossible. Mais tout dernièrement des souches de *S. aureus* vanco-résistants apparurent, chez qui une légère modification structurale à l'extrémité du polymère empêche l'antibiotique de s'y fixer. Quoi qu'il en soit, dès que fut connue la nature précise de cette modification, de nouveaux dérivés de la vancomycine furent mis au point dès 2006, notamment un dans lequel le groupe carbonyle de l'amide

Les amides jouent un rôle déterminant en biochimie ; les groupes amide constituent les liaisons entre les sous-unités que sont les acides aminés dans des biopolymères appelés protéines (chapitre 26). De nombreux amides, plus simples, présentent des formes variées d'activité biologique. Ainsi par exemple, l'anandamide (d'après le mot sanscrit, *ananda*, béatitude), qui est l'amide de l'acide arachidonique (paragraphe 19.13) avec le 2-aminoéthanol, se lie, selon les observations, au même récepteur cérébral que le fait le tétrahydrocannabinol (paragraphe 9.11), le principe actif de la marijuana. La sécrétion d'anandamide intervient chez l'être humain pour supprimer la perception de la douleur



Érythromycine

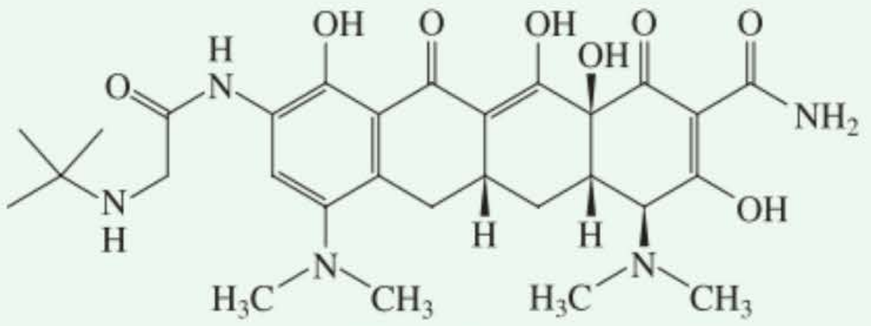


Vancomycine

(présenté en rouge) a été remplacé par un méthylène (CH_2). Ce dérivé, bien que moins actif vis-à-vis des souches normales, est létal vis-à-vis de la bactérie vancomycine-résistante.

Cette bataille entre les scientifiques et le monde bactérien continue : de nouveaux antibiotiques sont constamment mis au point et testés quant à leur spectre d'activité. La tigécycline, introduite en 2006, est le premier membre d'une nouvelle classe d'antibiotiques de type tétracycline, lequel a été conçu pour vaincre les stratégies de résistance des microbes. La tigécycline est active contre certaines infections particulièrement dangereuses, insensibles aux médicaments traditionnels, de la peau et des organes internes. Elle est efficace vis-à-vis du *Streptococcus pneumoniae*, qui résiste à la pénicilline.

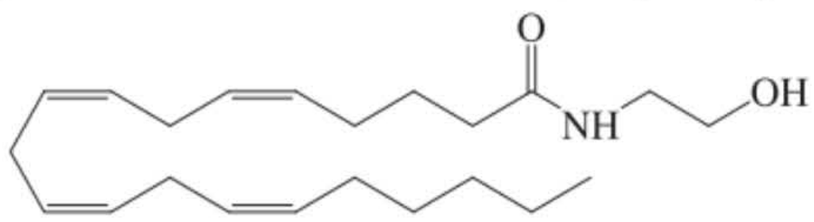
Une autre tactique visant à faire échouer les efforts de survie d'agents pathogènes en pleine évolution a été dévoilée en 2007. Un polyamide a été synthétisé, lequel oblige le système immunitaire à développer des anticorps dirigés contre les souches résistantes de *Staphylococcus aureus*, responsable de près de 100 000 infections, dont 20 000 mortelles chaque année. De telles substances ont le pouvoir de permettre de tenter de nouvelles stratégies de vaccination qui pourront sauver des milliers de vies.



Tigécycline (Tygacil)

Cependant, les microbes continuent de s'adapter et développent des modifications à leur machinerie biochimique pour faire échouer l'action des antibiotiques. Le débat reste ouvert : l'ère des antibiotiques qui débuta au milieu du XXe siècle se poursuivra-t-elle encore longtemps au XXIe ?

(chapitre 16, problème 47). L'anandamide a été isolé du chocolat, ce qui suggère que les gens qui déclarent être « en manque de chocolat » savent, réellement, de quoi ils parlent.

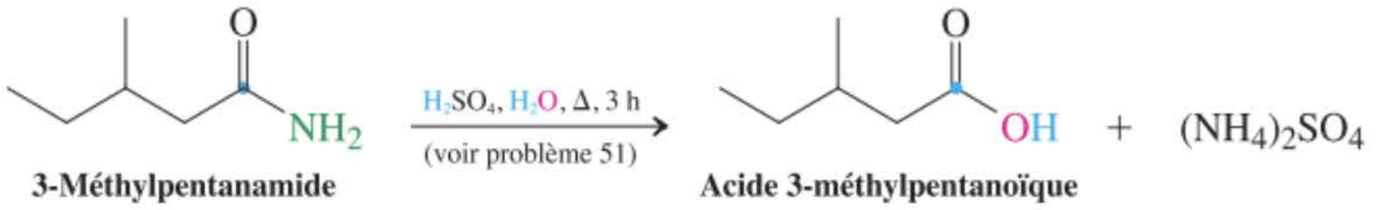


Anandamide

L'hydrolyse des amides exige un chauffage énergique en milieu fortement acide ou basique

Les amides sont les dérivés des acides carboxyliques dont la réactivité est la plus faible, en partie en raison de la tendance marquée de la paire électronique libre de l'azote à entrer en résonance, bref à stabiliser la molécule (paragraphe 20.1). Par conséquent, pour pouvoir effectuer des réactions d'addition–élimination nucléophiles, il est impératif de travailler dans des conditions relativement drastiques. Ainsi, par exemple, l'hydrolyse en l'acide carboxylique correspondant ne se réalise qu'à la suite d'un chauffage prolongé en milieu aqueux fortement acide ou basique. L'hydrolyse acide libère l'amine sous forme du sel d'ammonium correspondant.

Hydrolyse acide d'un amide

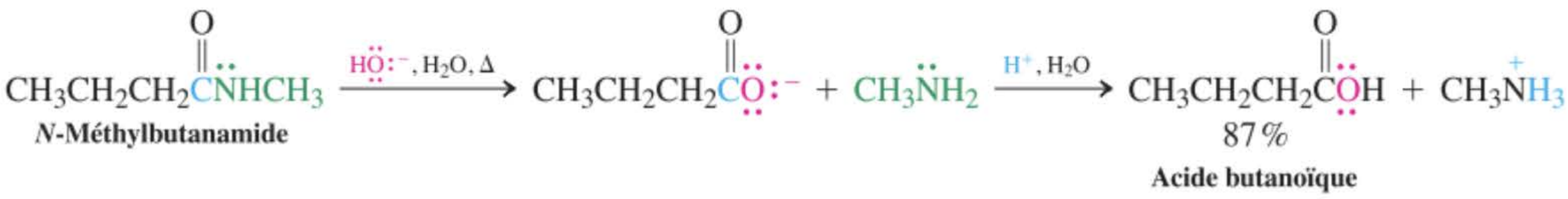


3-Méthylpentanamide — **Acide 3-méthylpentanoïque**

L'hydrolyse basique implique l'éjection d'un très mauvais groupe sortant, dans le cas présent l'ion inorganique amidure, $^{-}:\ddot{N}H_2$. La réaction se produit malgré tout parce que (comme lors de l'hydrolyse d'un ester) l'intermédiaire tétraédrique est haut en énergie en comparaison avec le substrat ainsi que le produit qui sont stabilisés par résonance. De surcroît, l'équilibre est déplacé vers la droite grâce à la protonation très rapide du groupe sortant tellement basique et ce, par l'acide carboxylique qui a été libéré lors de l'étape d'élimination. Au total, dès lors, on obtient le sel carboxylique, que l'on protonne lors du parachèvement aqueux, ce qui fournit l'acide.

RÉACTION

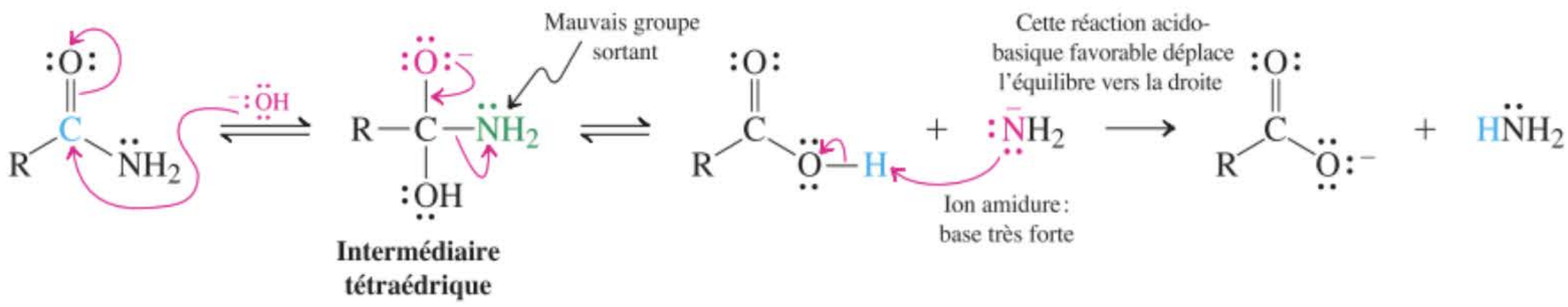
Hydrolyse basique d'un amide



***N*-Méthylbutanamide** — 87 % — **Acide butanoïque**

MÉCANISME

Mécanisme de l'hydrolyse des amides par une base aqueuse

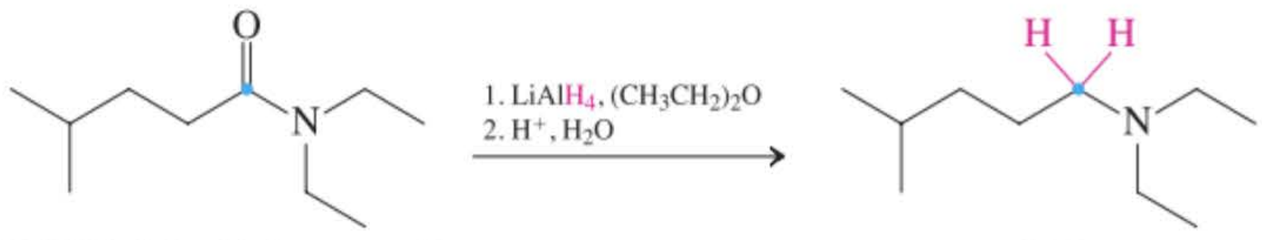


Il est possible de réduire les amides en amines, voire en aldéhydes

Contrairement aux réactions des acides carboxyliques et des esters avec l'hydrure de lithium aluminium, le même traitement des amides n'aboutit pas à des alcools mais bien à des amines.

RÉACTION

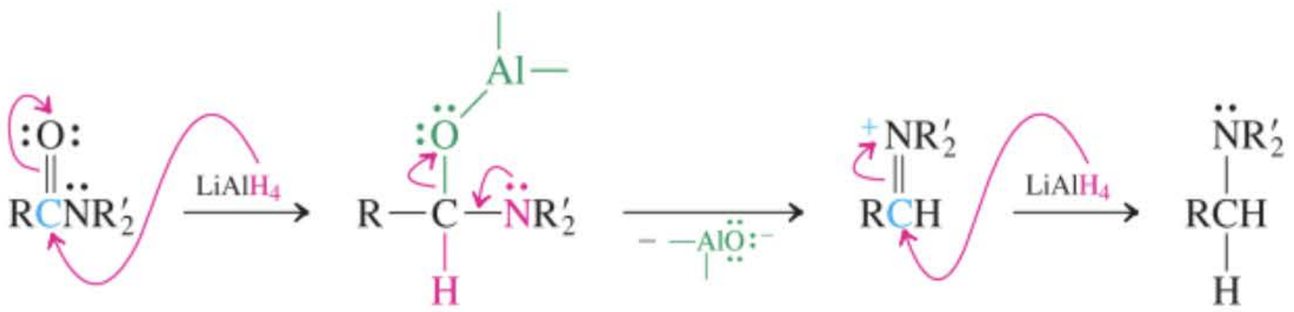
Réduction d'un amide en une amine



***N*,*N*-Diéthyl-4-méthylpentanamide** — 85 % — ***N*,*N*-Diéthyl-4-méthylpentanamine**

Le mécanisme de la réduction implique l'addition d'un hydrure, ce qui fournit un intermédiaire tétraédrique. L'élimination subséquente d'un alkoxyde aluminique aboutit à un **ion iminium**. L'addition d'un second hydrure fournit le produit final, en l'occurrence une amine.

Mécanisme de la réduction des amides par $LiAlH_4$

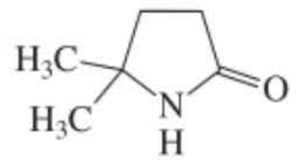


Ion iminium

MÉCANISME

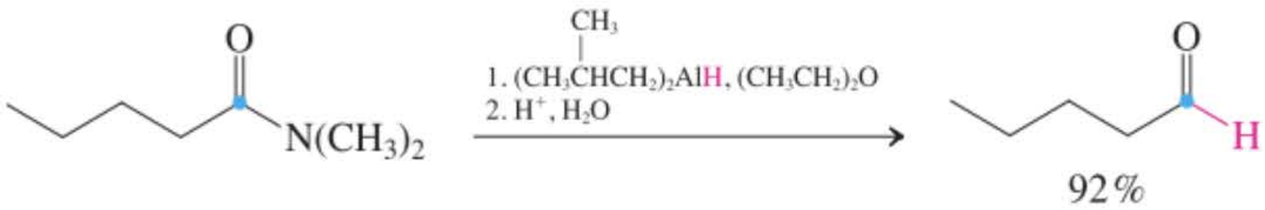
Exercice 20-18

À quel produit pensez-vous qu'il faille s'attendre à la suite de la réduction par $LiAlH_4$ du composé présenté dans la marge ?



La réduction des amides à l'aide d'hydrure de bis(2-méthylpropyl)aluminium (hydrure de diisobutylaluminium) fournit des aldéhydes. On se rappellera que les esters sont également convertis en aldéhydes par ce réactif (paragraphe 20.4).

Réduction d'un amide en un aldéhyde

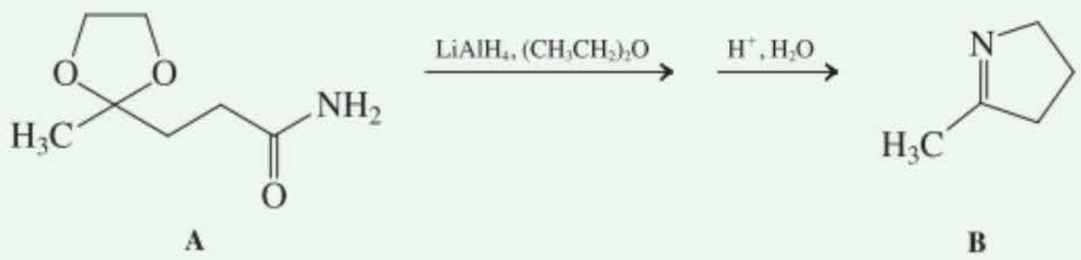


***N*,*N*-Diméthylpentanamide** **Pentanal**

Exercice 20-19

Mise en pratique des concepts : réduction des amides

Lorsque l'amide A est traité par $LiAlH_4$, suivi d'un parachèvement par de l'eau acide, on obtient le composé B. Expliquer.



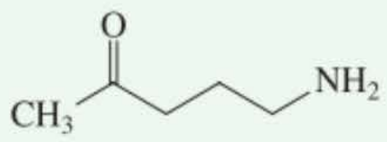
A **B**

Stratégie

Il faut considérer séparément chaque étape de cette séquence. Identifier le produit de la première réaction et imaginer comment celui-ci pourrait se transformer en **B**, le produit final.

Solution

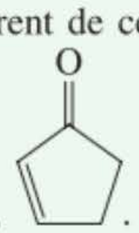
• Quel est le résultat du traitement de **A** par $LiAlH_4$? Comme on l'a signalé dans ce paragraphe, la fonction carboxamide est réduite en une amine primaire. Quant à l'acétal, étant insensible aussi bien à une base forte qu'à un réducteur puissant, il reste inchangé (paragraphe 17.7). Par contre, lors du parachèvement par de l'eau acide, l'acétal s'hydrolyse de manière à fournir une cétone. À ce stade, on se trouve en présence de l'aminocétone que voici :



• En comparant cette structure à celle du produit final **B**, on remarque que l'azote de l'amine s'est lié au carbone carbonylique de manière à se présenter sous forme d'une imine cyclique. Une condensation acido-catalysée du groupe amine avec la fonction cétone (paragraphe 17.9) est une explication plausible de cette transformation.

Exercice 20-20

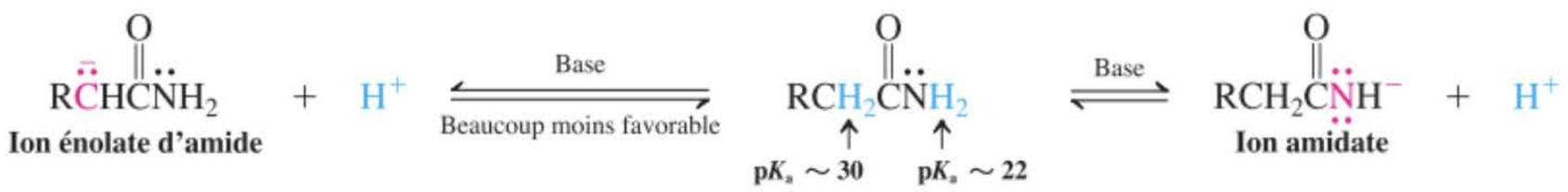
Essayez par vous-même

Le traitement de l'amide A (exercice 20.19) avec de l'hydrure de diisobutylaluminium suivi d'un parachèvement acide fournit un résultat tout à fait différent de celui qui a été décrit dans l'exercice 20.19 : le produit est en effet la cyclopent-2-énone,  . Expliquer. (**Indication :** voir le paragraphe 18.7 et revoir le problème 49 du chapitre 18).

En résumé, les amides carboxyliques sont appelés des alcanamides ou des lactames s'ils sont cycliques. Ceux-ci peuvent être hydrolysés en acides carboxyliques par des acides ou des bases et réduits en amines par l'hydrure de lithium aluminium. Leur réduction à l'aide d'hydrure de bis(2-méthylpropyl)aluminium (hydrure de diisobutylaluminium) s'arrête au stade de l'aldéhyde.

20-7 Ions amidate et halogénation de ceux-ci : le réarrangement de Hofmann

Les hydrogènes positionnés tant sur l'atome de carbone que sur celui d'azote adjacents au groupe carbonyle des amides sont acides. L'arrachement par une base d'un des hydrogènes du NH_2 – dont le pK_a se situe aux alentours de 22 – fournit un **ion amidate**. Le proton porté par le carbone en α est moins acide, avec un pK_a de l'ordre de 30 (paragraphe 20.1) ; de ce fait, la déprotonation de ce carbone, qui aboutit à un **énolate d'amide**, est beaucoup plus difficile.

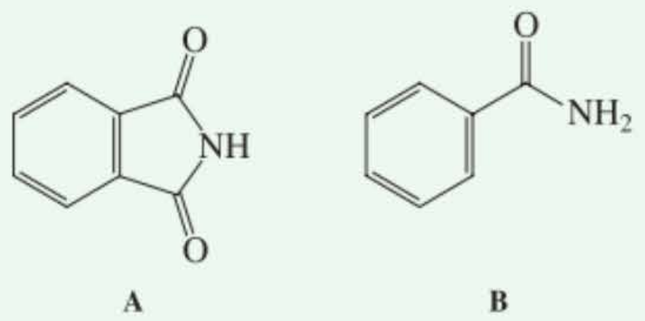


Dès lors, d'un point de vue pratique, il n'est possible d'enlever un proton du carbone en α que dans le cas des amides tertiaires, c'est-à-dire lorsque l'azote n'en porte pas.

L'ion amidate formé à la suite de la déprotonation d'un amide primaire est un nucléophile qui s'avère fort utile en synthèse. L'objectif de ce paragraphe est de se focaliser sur une de ses réactions, en l'occurrence le réarrangement de Hofmann.

Exercice 20-21

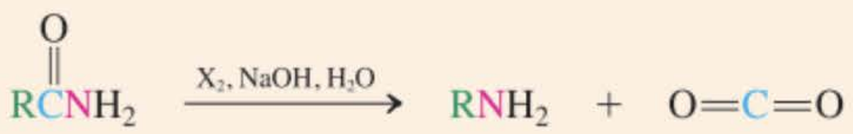
Le pK_a du benzène-1,2-dicarboximide (phtalimide, A) égale 8,3, ce qui est une valeur beaucoup plus faible que le pK_a du benzamide (B). Pourquoi ?

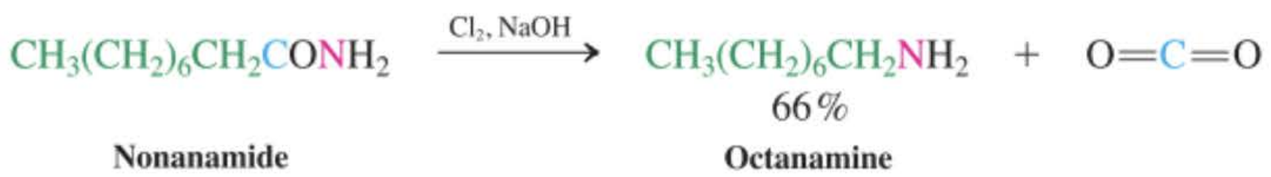


En présence d'une base, les amides primaires subissent une réaction d'halogénation particulière, le **réarrangement de Hofmann***, lors duquel le groupe carbonyle est expulsé de la molécule, ce qui engendre une amine primaire avec une chaîne amputée d'un carbone.

* C'est le même Hofmann que celui qui a édicté la règle (de Hofmann) relative aux réactions E2 (paragraphe 11.6).

Schéma général du réarrangement de Hofmann



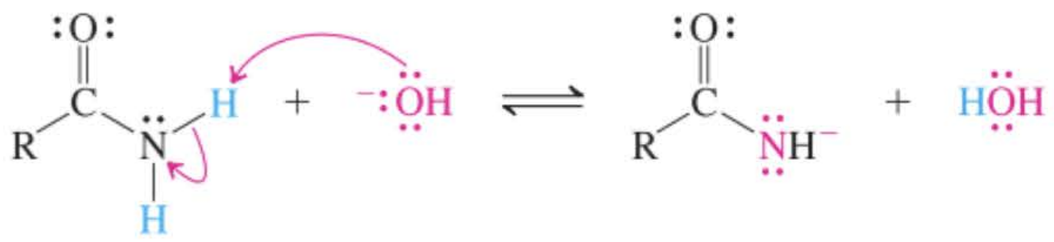


Nonanamide **Octanamine**

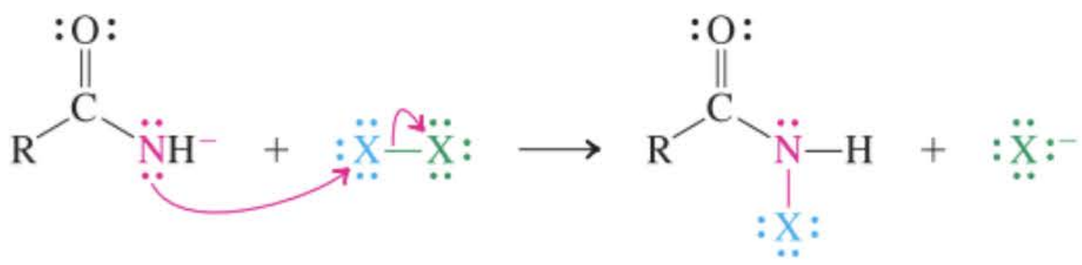
Le réarrangement de Hofmann débute par une déprotonation de l'azote aboutissant à la formation d'un ion amidate (étape 1). Il s'ensuit l'halogénation de l'azote, à peu près comme dans l'halogénation en α des énolates d'aldéhydes ou de cétones (étape 2 ; cf. paragraphe 18.3). Puis, le deuxième proton de l'azote est arraché par un nouvel équivalent de base de manière à fournir un *N*-halogénoamidate (étape 3). L'entité qui en résulte, qui contient une faible liaison azote-halogène et un bon groupe sortant potentiel, subit une perte de cet ion halogénure accompagnée de la migration du groupe R du carbone carbonylique vers l'azote (étape 4). Le produit issu de ce réarrangement est un **isocyanate**, R–N=C=O, qui est un analogue azoté du dioxyde de carbone, O=C=O. Le carbone carbonylique de l'isocyanate, qui est hybridé en *sp*, est extrêmement électrophile et se laisse attaquer par l'eau, ce qui aboutit à un **acide carbamique** instable. Celui-ci se décompose enfin en l'amine correspondante et en dioxyde de carbone (étape 5).

Mécanisme du réarrangement de Hofmann

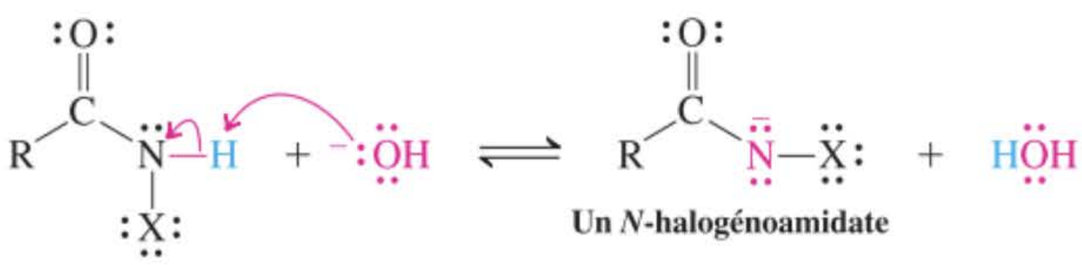
Étape 1. Formation d'un amidate



Étape 2. Halogénation

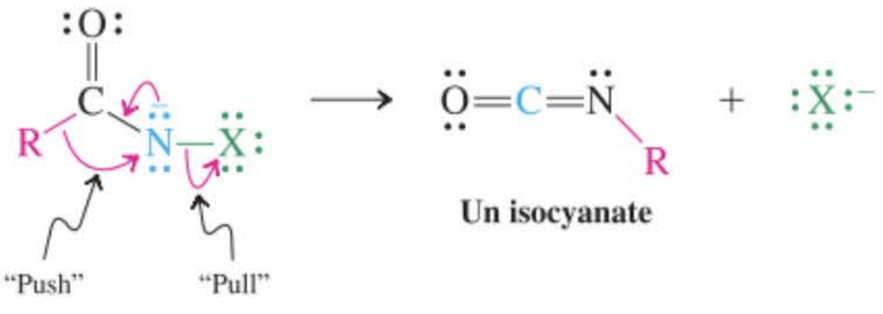


Étape 3. Formation d'un *N*-halogénoamidate



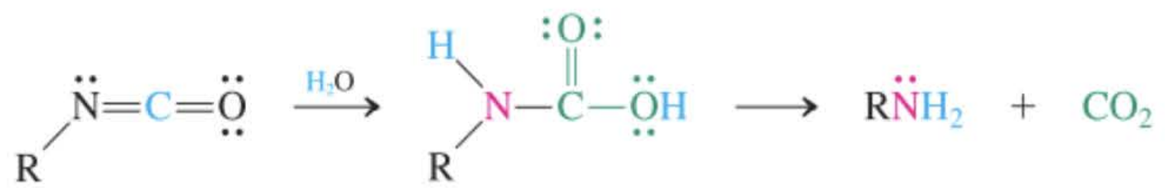
Un *N*-halogénoamidate

Étape 4. Réarrangement avec élimination d'un halogénure



Un isocyanate

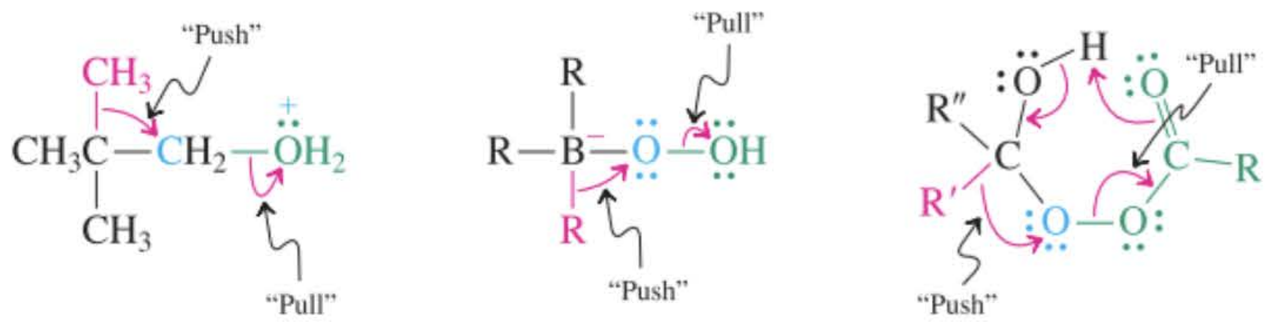
Étape 5. Hydratation aboutissant à l'acide carbamique et décomposition de ce dernier



Un acide carbamique

Lors de l'étape de réarrangement, le groupe alkyle se détache littéralement du carbone carbonylique et « glisse » vers l'azote nitrénique, tout en présentant à celui-ci la même « face » qu'il avait dans sa liaison antérieure au carbone. De ce fait, lorsqu'un tel groupe alkyle est chiral, sa stéréochimie d'origine est conservée tout au long du réarrangement. Cette sorte de processus électronique du type « push-pull », lors duquel un groupe sortant (pull) oblige un groupe alkyle voisin à migrer (push), présente des analogies avec le réarrangement acido-catalysé du 2,2-diméthylpropan-1-ol (alcool néopentylique, paragraphe 9.3), le mécanisme de l'oxydation des alkylboranes (paragraphe 12.8) et le mécanisme de l'oxydation de Baeyer-Villiger (paragraphe 17-13).

États de transition "push–pull"



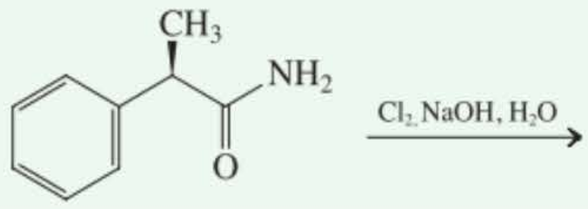
Réarrangement acido-catalysé du 2,2-diméthylpropan-1-ol (alcool néopentylique)

Oxydation d'un alkylborane

Oxydation de Baeyer-Villiger

Exercice 20-22

Donner la formule du produit qui résultera du réarrangement de Hofmann suivant.



Exercice 20-23

Écrire un mécanisme détaillé expliquant l'addition de l'eau à un isocyanate dans des conditions basiques ainsi que la décarboxylation de l'acide carbamique qui en résulte.

Exercice 20-24

Suggérer une séquence réactionnelle qui permettrait de transformer l'ester A en l'amine B.



A **B**

En résumé, le traitement des amides primaires et secondaires par une base aboutit à la déprotonation au niveau de l'azote, ce qui engendre des ions amidate. Les amides tertiaires, quant à eux, se voient arracher par une base un proton au niveau de leur carbone en α. Dans le réarrangement de Hofmann, les amides réagissent avec les halogènes en milieu basique et fournissent des amines contenant un carbone en moins. Ladite réaction implique la migration d'un groupe alkyle, ce qui convertit un acylnitrène en un isocyanate.

ENCADRÉ 20-3

L'isocyanate de méthyle, des insecticides à base de carbamates et la sécurité au sein des industries chimiques

L'élimination du DDT (encadré 3.2) et des autres composés organiques chlorés de l'arsenal des pesticides a entraîné des changements dans les approches envisagées pour contrôler les dommages occasionnés par les insectes aux cultures vivrières. Une stratégie consiste à alterner, d'années en années, les insecticides appliqués. Ceux-ci, choisis en fonction de leur mode d'action différent, ont été mis au point pour minimiser les infestations en empêchant le développement des espèces d'insectes qui seraient résistantes aux pesticides. Ainsi, les pyréthrines, qui dérivent de l'acide chrysanthémique (un insecticide naturel, paragraphe 4.7), sont des substances couramment employées. Les analogues de l'hormone juvénile offrent une intéressante alternative (encadré 12.1). Toutefois, la nécessité de trouver des insecticides capables d'éradiquer un certain nombre d'espèces tenaces a abouti au développement de plusieurs classes de substances dont la cible est le système nerveux des insectes. Dans cette catégorie, on retrouve des dérivés organiques de l'acide phosphorique, à savoir des organophosphates tels que le diazinon ou le malathion. Les carbamates constituent un autre groupe de neurotoxines pour les insectes. En voici deux exemples : le carbofuranne (« Furadan ») et le carbaryl (« Sévin »), qui sont tous deux obtenus en additionnant de l'isocyanate de méthyle à des phénols.

Les carbamates sont des inhibiteurs de la cholinestérase, une enzyme qui est indispensable pour la transmission correcte des influx nerveux. Le carbofuranne et le carbaryl sont devenus incontournables dans le contrôle des insectes nuisibles. Ainsi, par exemple, depuis environ 2002, le puceron des graines de soja est devenu un souci majeur aux États-Unis. On a pu l'éradiquer grâce à des applications contrôlées de carbofuranne. Une prudence extrême s'impose toutefois car la neurotoxicité de ces substances s'étend aussi aux autres animaux et à l'homme. Leur sécurité d'emploi est en partie dépendante de la relation qui existe entre la dose et la réponse biologique : la dose nécessaire pour produire l'effet est, grosso modo, proportionnelle à la masse corporelle de l'espèce ciblée. Ainsi donc, les quantités de ces toxines à mettre en œuvre pour tuer des insectes sont très faibles. Les protocoles précis qui ont été imaginés pour leur emploi sûr font que les doses auxquelles sont exposés les êtres humains sont trop petites pour déclencher des effets morbides.



2,3-Dihydro-2,2-diméthylbenzofuran-7-ol

***N*-Méthylcarbamate de 2,3-dihydro-2,2-diméthylbenzofuran-7-yle (Furadan)**

Naphtalén-1-ol (Napht-1-ol)

***N*-Méthylcarbamate de napht-1-yle (Sévin)**

Quoi qu'il en soit, on a compris les dangers qui sont liés à la manipulation de telles substances lors d'une catastrophe survenue en décembre 1984 à Bhopal, en Inde. Une fuite massive d'isocyanate de méthyle se produisit dans l'usine Union Carbide India Ltd. où l'on fabriquait du Sévin. Les effets des 40 tonnes d'isocyanate de méthyle qui se sont dispersées dans l'atmosphère ont été horribles : des centaines de milliers de personnes furent exposées à ce produit, plus de 3000 périrent dans les heures qui ont suivi l'accident et des dizaines de milliers d'autres ont subi des dommages gravissimes. Cette catastrophe, qui représente le plus grave accident de l'histoire liée à l'industrie chimique, a obligé les ingénieurs à repenser complètement les mesures de sécurité lorsqu'il est nécessaire de manipuler de grandes quantités de produits chimiques toxiques. En 1988, le « American Chemistry Council » introduisit la notion de « précautions responsables ». Selon ce programme, toutes les industries chimiques qui y sont affiliées cherchent délibérément à se conformer à des normes plus strictes que celles prévues par le gouvernement américain, qu'il s'agisse de sécurité, de santé ou de protection de l'environnement. Un système de certification par tierce partie veille à ce que les objectifs soient bien respectés. Depuis que ce programme existe, les compagnies affiliées signalent que les émissions de leurs polluants environnementaux ont été réduites de 80 % par rapport aux standards de l'agence américaine de protection de l'environnement. Et la sécurité des travailleurs du secteur chimique est cinq fois meilleure que celle des travailleurs de tous les secteurs industriels confondus.

20-8 Les alcanenitriles : une catégorie spéciale de dérivés des acides carboxyliques

Les nitriles, RC≡N, sont considérés comme des dérivés des acides carboxyliques, parce que le carbone nitrilique est au même étage d'oxydation que le carbone carboxylique et parce que les nitriles sont facilement transformés en d'autres dérivés des acides carboxyliques. Dans ce paragraphe, on décrit les règles de nomenclature des nitriles, la structure et les liaisons du groupe nitrile ainsi que certaines des caractéristiques spectrales dudit groupe. On y compare ensuite le comportement chimique de ce groupe à celui d'autres dérivés des acides carboxyliques.

$CH_3C{\equiv}N$



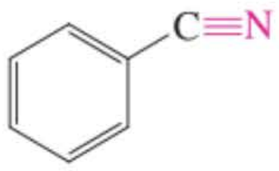
Éthanenitrile (Acétonitrile)

$CH_3CH_2C{\equiv}N$

Propanenitrile (Propionitrile)

$CH_3CHCH_2C{\equiv}N$ (CH₃ au-dessus du CH)

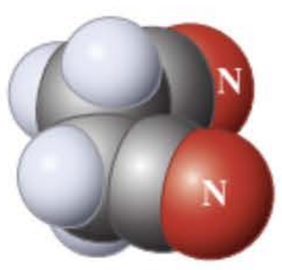
3-Méthylbutanenitrile



Benzonitrile

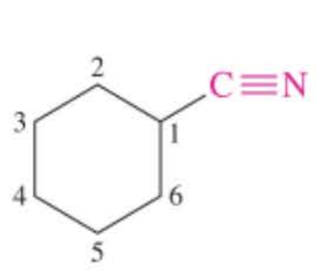
Dans la nomenclature IUPAC, les nitriles sont nommés à partir des alcanes dont ils dérivent

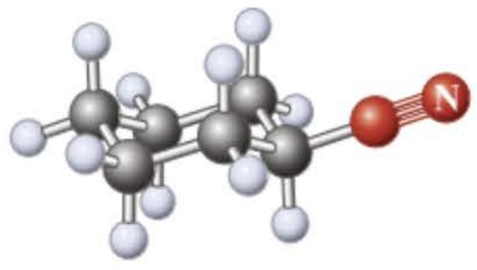
Une manière systématique de nommer cette classe de composés consiste à les considérer comme des **alcanenitriles**. Dans les noms courants, la désinence *-ique* de l'acide carboxylique est remplacée par **-nitrile**, avec suppression du mot *acide*. La chaîne est numérotée comme dans la nomenclature des acides carboxyliques. Des règles similaires s'appliquent aux dinitriles qui dérivent des acides dicarboxyliques. Le substituant –CN est appelé **cyano**. Les cyanocycloalcanes sont en fait des cycloalcane**carbonitriles**. On retiendra le nom courant benzonitrile (en provenance de l'acide benzoïque) plutôt que d'employer le mot systématique benzènecarbonitrile.



$CH_2C{\equiv}N$
$CH_2C{\equiv}N$

Butanedinitrile (Succinonitrile)





Cyclohexanecarbonitrile

La liaison C≡N des nitriles ressemble à la liaison C≡C des alcynes

Dans les nitriles, les deux atomes du groupe fonctionnel sont hybridés en *sp* et il y a une paire électronique libre sur l'azote qui occupe une orbitale hybride *sp* pointant vers l'extérieur de la molécule et alignée sur l'axe C–N. L'hybridation et la structure du groupe fonctionnel nitrile ressemblent très fortement à celles des alcynes (figure 20.3 ; voir aussi figures 13.1 et 13.2).

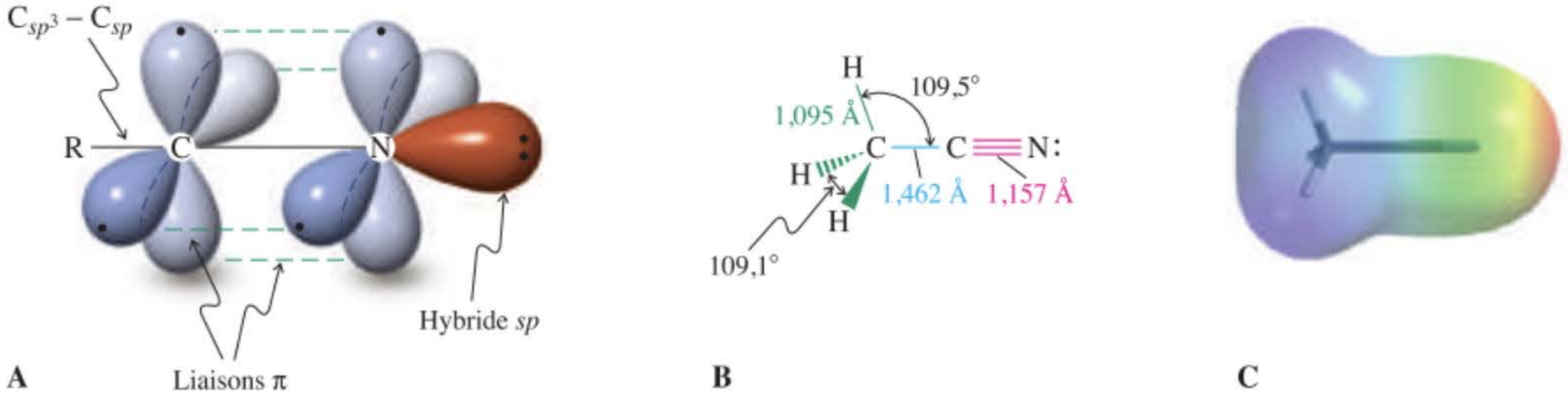


Figure 20-3 (A) Représentation du groupe nitrile en termes d'orbitales moléculaires, montrant l'hybridation *sp* de chacun des deux atomes de la fonction C≡N. (B) Structure moléculaire de l'éthanenitrile (acétonitrile), qui est similaire à celle de l'alcyne correspondant. (C) Profil des potentiels électrostatiques de l'éthanenitrile, montrant que le carbone cyano est positivement polarisé (bleu), alors que l'azote est relativement négatif (vert) avec sa paire électronique libre (en rouge).

Tableau 20-3

Déplacements chimiques en RMN du ^1H relatifs aux méthanes substitués CH_3X

X	δ_{CH_3} (ppm)
—H	0,23
—Cl	3,06
—OH	3,39
—CH (avec O au-dessus)	2,18
—COOH	2,08
—$CONH_2$	2,02
—C≡N	1,98
—C≡CH	1,80

Dans le spectre infrarouge, la vibration d'élongation C≡N apparaît vers 2250 cm^{-1}, soit dans la même zone que l'absorption C≡C, mais elle est plus intense. Les spectres de RMN du ^1H des nitriles indiquent que les protons voisins du groupe nitrile sont quasiment tout aussi déblindés que ceux d'autres dérivés des acides carboxyliques et des alcynes (tableau 20.3).

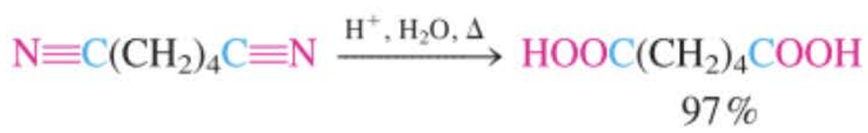
L'absorption en RMN du ^{13}C due au carbone nitrilique apparaît à des champs plus bas (δ ~ 112-126 ppm) que celle des alcynes (δ ~ 65-85 ppm) en raison de l'électronégativité plus marquée de l'azote par rapport au carbone. De fait, les nitriles sont polarisés comme on le voit sur le profil des potentiels électrostatiques de la figure 20.3C.

Exercice 20-25

On traite le 1,3-dibromopropane par du cyanure de sodium dans du diméthylsulfoxyde-d_6 et on surveille l'évolution du mélange par RMN du ^{13}C. Après quelques minutes, quatre nouveaux pics relatifs à un intermédiaire apparaissent, dont l'un est situé à un champ beaucoup plus bas que les autres, à savoir à δ = 117,6 ppm. Puis, trois autres pics commencent à se développer à δ = 119,1, 22,6 et 17,6 ppm aux dépens des signaux du produit de départ et de l'intermédiaire. Expliquer.

Les nitriles se laissent hydrolyser en acides carboxyliques

Comme on l'a déjà mentionné dans le paragraphe 19.6, les nitriles peuvent être hydrolysés et fournissent les acides carboxyliques correspondants. Il faut d'habitude faire appel à des conditions drastiques, c'est-à-dire opérer avec des acides ou des bases concentrés à des températures élevées.



Hexanedinitrile (Adiponitrile) — **Acide hexanedioïque (Acide adipique)**

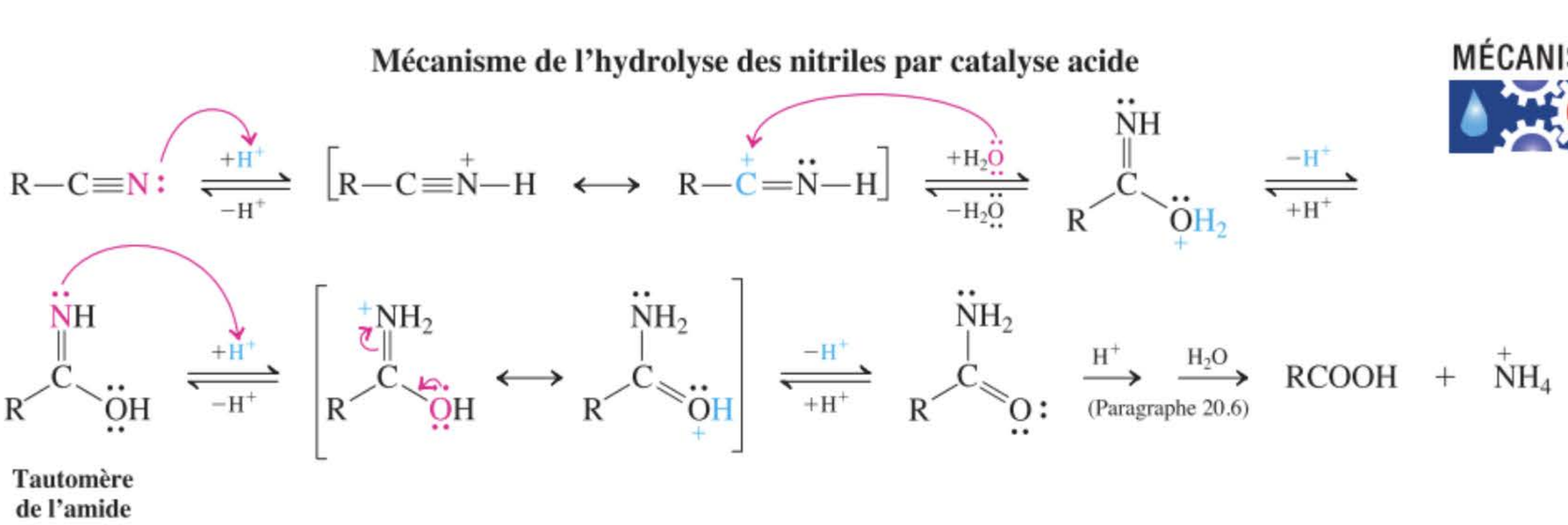
RÉACTION

Les mécanismes de ces réactions font intervenir des amides en guise d'intermédiaires et comprennent des étapes d'addition–élimination.

Dans la réaction catalysée par un acide, la protonation initiale de l'azote facilite l'attaque nucléophile par l'eau. À la suite de la perte d'un proton au niveau de l'oxygène, il se forme un intermédiaire neutre qui est un tautomère de l'amide. Il se produit ensuite une deuxième protonation de l'azote, qui est à nouveau suivie de la déprotonation de l'oxygène, ce qui aboutit à la formation de l'amide. Ce dernier est enfin hydrolysé selon le mécanisme classique d'addition-élimination.

MÉCANISME

Mécanisme de l'hydrolyse des nitriles par catalyse acide

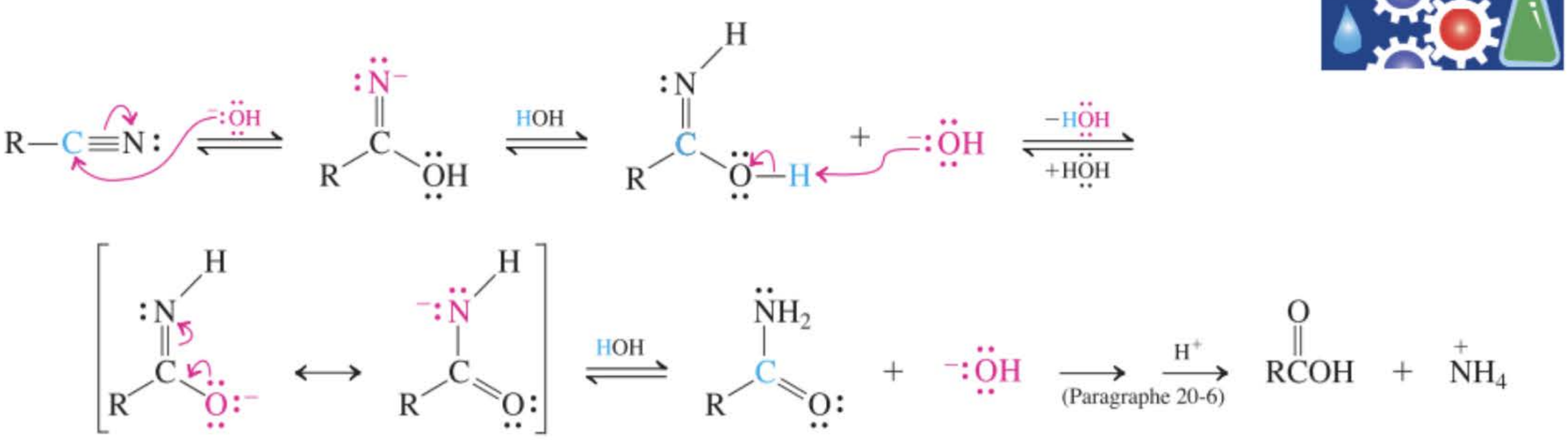


Tautomère de l'amide

Lors de l'hydrolyse d'un nitrile par catalyse basique, l'attaque directe par l'hydroxyde fournit l'anion du tautomère de l'amide, lequel se laisse protonner sur l'azote. Le proton qui reste sur l'oxygène est ensuite arraché par la base, tandis qu'un seconde protonation de l'azote fournit l'amide. L'hydrolyse se poursuit ensuite comme cela a été décrit dans le paragraphe 20.6.

MÉCANISME

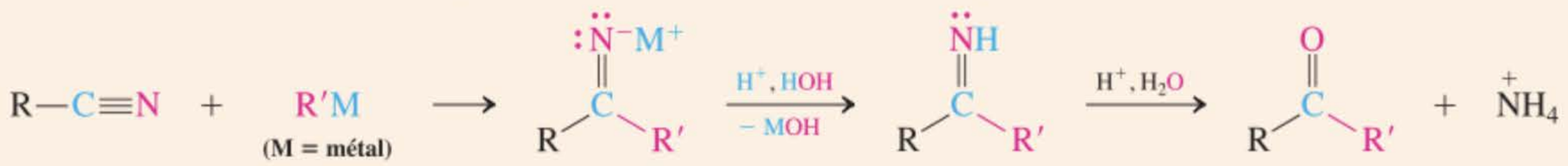
Mécanisme de l'hydrolyse des nitriles par catalyse basique

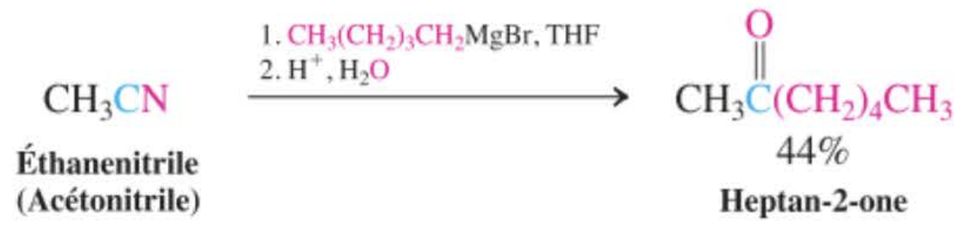


Les réactifs organométalliques attaquent les nitriles et fournissent des cétones

Les nucléophiles puissants, tels que les réactifs organométalliques, s'additionnent aux nitriles pour engendrer des sels d'imines anioniques. Le parachèvement à l'aide d'une solution aqueuse d'acide fournit l'imine neutre, qui est ensuite rapidement hydrolysée en cétone (paragraphe 17.9).

Schéma général de la synthèse des cétones à partir des nitriles

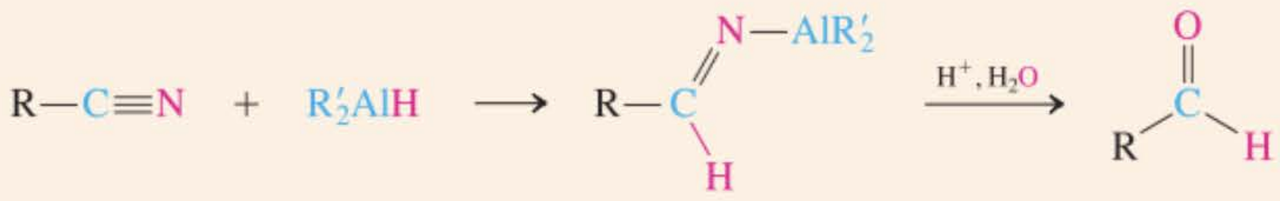




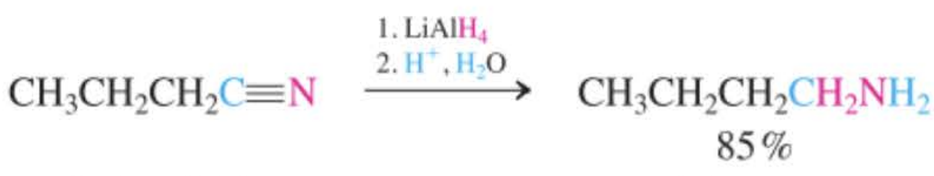
La réduction des nitriles par des hydrures aboutit à des aldéhydes ou à des amines

Comme dans ses réactions avec les esters et avec les amides, l'hydrure de bis(2-méthylpropyl)aluminium (de diisobutylaluminium, DIBAL) ne s'additionne aux nitriles qu'une seule fois pour fournir un dérivé d'une imine. Un traitement aqueux aboutit ensuite, par hydrolyse, à des aldéhydes.

Schéma général de la synthèse des aldéhydes à partir des nitriles



Le traitement des nitriles par des hydrures dont l'action réductrice est puissante, s'accompagne d'une double addition d'hydrure et fournit l'amine correspondante après traitement aqueux. Le réactif le plus approprié à cet effet est l'hydrure de lithium aluminium.



Exercice 20-26

La réduction d'un nitrile à l'aide de $LiAlH_4$, qui aboutit à une amine, implique l'addition de quatre atomes d'hydrogène à la triple liaison C≡N : deux proviennent de l'agent réducteur, tandis que les deux autres sont fournis par l'eau lors du parachèvement de la réaction. Formuler un mécanisme qui explique cette réduction.

Tout comme la liaison triple des alcynes (paragraphe 13.6), le groupe nitrile est sensible à l'hydrogénation catalytique. Le résultat de cette addition d'hydrogène est le même que celui de la réduction par l'hydrure de lithium aluminium : il se forme une amine. Les quatre hydrogènes proviennent tous de l'hydrogène gazeux.



Butanenitrile **Butanamine**

Exercice 20-27

Montrer comment il serait possible de préparer les composés suivants à partir de pentanenitrile.

(a) $CH_3(CH_2)_3COOH$ **(b)** $CH_3(CH_2)_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}(CH_2)_3CH_3$

(c) $CH_3(CH_2)_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$ **(d)** $CH_3(CH_2)_3CD_2ND_2$

En résumé, les nitriles sont nommés en tant qu'alcanenitriles. Les deux atomes réalisant l'entité C≡N sont hybridés en *sp* et, en outre, l'azote est porteur d'une paire électronique libre occupant une orbitale hybride *sp*. La vibration d'élongation du nitrile apparaît à 2250 cm^{-1}, tandis que son absorption en RMN du ^{13}C se situe aux alentours de 120 ppm. L'hydrolyse des nitriles – par catalyse acide ou basique – fournit des acides carboxyliques. Les réactifs organométalliques (RLi, RMgBr) s'additionnent et engendrent des cétones après hydrolyse. Avec l'hydrure de bis(2-méthylpropyl)aluminium (de diisobutylaluminium, DIBAL), l'addition suivie d'hydrolyse aboutit à des aldéhydes, tandis que $LiAlH_4$ ou l'hydrogène activé par catalyseur transforme la fonction nitrile en amine.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Dans les quatre chapitres précédents, nous avons introduit la plupart des classes principales qui dérivent du groupe fonctionnel carbonyle. Leurs similitudes et leurs différences reflètent bien le fait qu'en chimie organique la fonction est sous-tendue par la structure. Les principes fondamentaux qui régissent la chimie du carbonyle dérivent de concepts introduits dès les chapitres 1 et 2 :

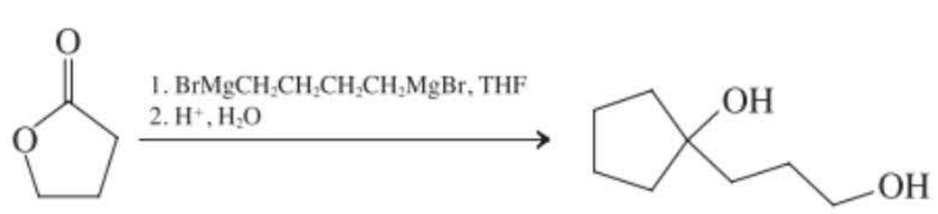
- La force et la réactivité des liaisons polaires (paragraphes 1.3 et 2.3)
- Les effets de la délocalisation par résonance sur la structure et la stabilité (paragraphe 1.5)
- Les implications directes et indirectes de la chimie des acides et des bases (paragraphe 2.2)

La chimie du carbonyle illustre tant de caractéristiques fondamentales de la chimie organique que l'étude approfondie de celle-ci peut servir d'excellent point de départ pour développer une compréhension plus intuitive des propriétés de toutes les autres classes de composés. À tout moment dans le futur, lorsque vous devrez vous replonger pour une raison ou l'autre dans l'étude de la chimie organique, reportez-vous à la chimie du carbonyle car cela vous aidera à comprendre correctement n'importe quelle autre partie de la matière.

Dans le chapitre 21, nous aborderons la dernière classe de composé à fonction unique qui doit être présentée dans ce cours, à savoir les amines. À nouveau, la polarité des liaisons et la chimie acido-basique joueront des rôles importants.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

20.28. Certains types de diols peuvent être facilement synthétisés par réaction d'un réactif de « bis-Grignard » avec une lactone :



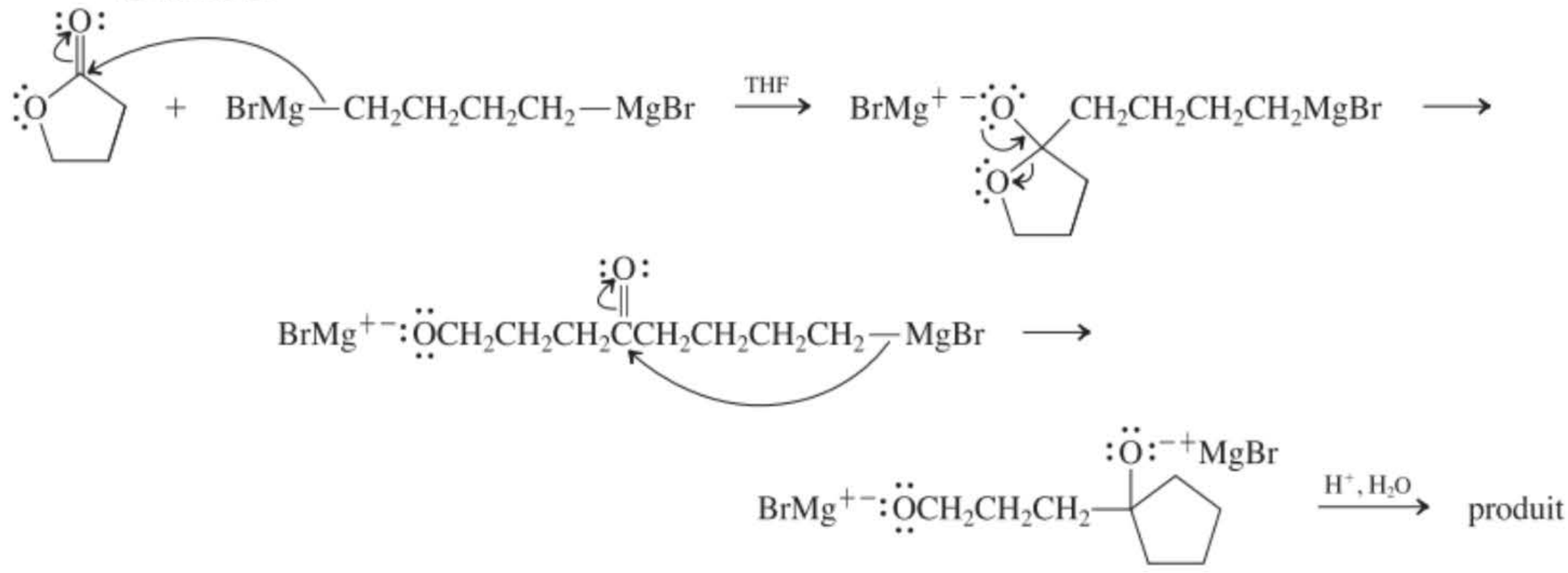
(a) Formuler un mécanisme pour cette transformation.

SOLUTION

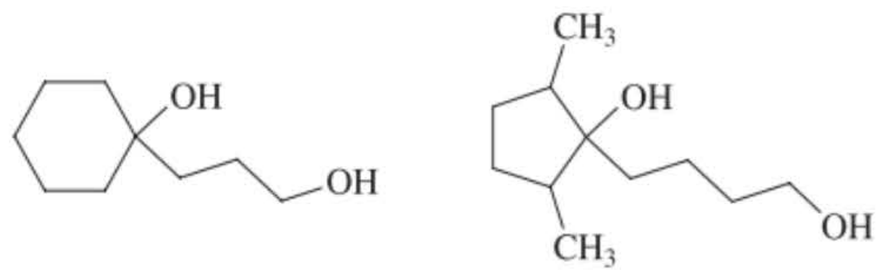
On remarque tout d'abord qu'une lactone n'est rien d'autre qu'un ester cyclique, de sorte qu'on peut se reporter aux réactions des esters avec les réactifs de Grignard décrites dans le paragraphe 20.4 pour résoudre cette question.

Les esters réagissent de manière séquentielle avec deux équivalents de réactifs de Grignard : le premier attaque selon un mécanisme d'addition-élimination, ce qui revient à former une nouvelle liaison carbone-carbone tout en créant une cétone lors de l'expulsion du groupe sortant, en l'occurrence l'alkoxyde. Le deu-

xième équivalent du réactif de Grignard s'additionne ensuite au carbone carbonylique de ladite cétone, ce qui fournit le produit final, à savoir un alcool tertiaire. Dans ce problème-ci, deux éléments nouveaux doivent être pris en considération : l'ester est cyclique et donc le premier processus d'addition-élimination du réactif de Grignard ouvrira le cycle, avec le groupe sortant alkoxyde maintenu attaché par une chaîne carbonée à la cétone intermédiaire. En outre, plutôt que d'engager deux molécules *séparées* du réactif de Grignard, on dispose ici d'une seule molécule qui contient *deux* fonctionnalités de type Grignard. Dès lors, lorsque la seconde fonction Grignard s'additionnera au même carbone carbonylique que la première, un nouveau cycle se formera :



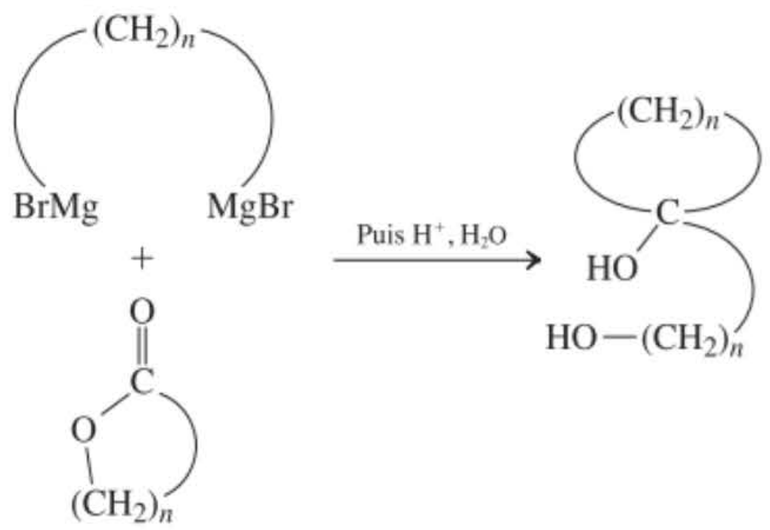
(b) Montrer comment vous appliqueriez cette méthode générale pour synthétiser les diols A et B.



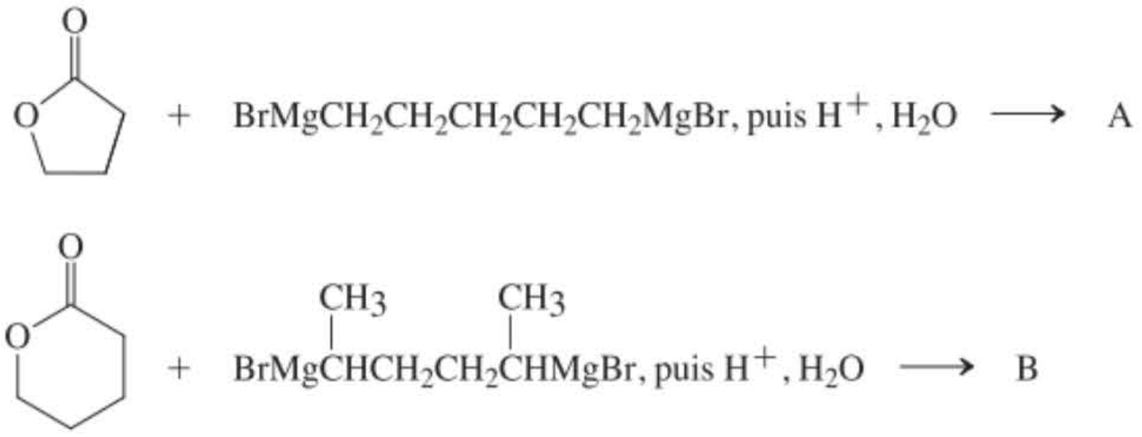
A **B**

SOLUTION

En se référant au mécanisme développé en (a), on peut généraliser les modalités suivies par cette transformation comme on le montre ci-après.

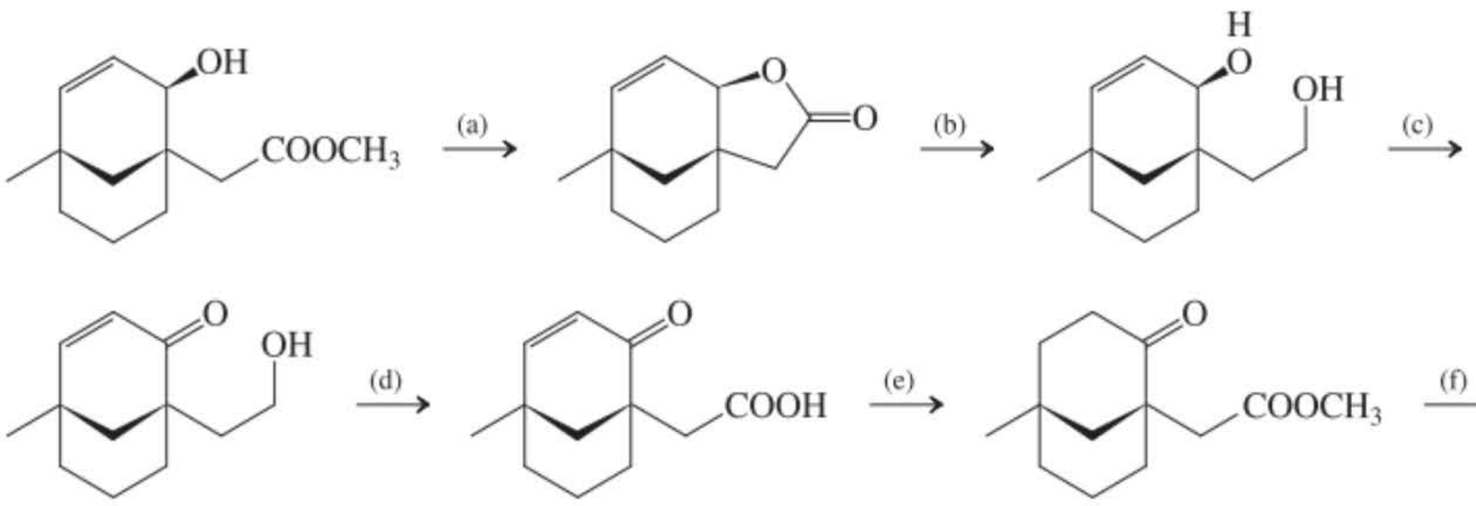


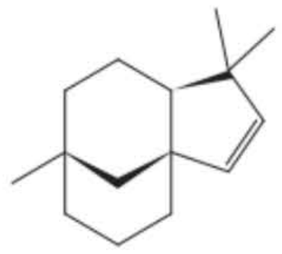
Les réponses sont :



20.29. Le clovène est un sesquiterpène qui résulte du réarrangement acido-catalysé du caryophyllène (problème 74 du chapitre 12, odeur des clous de girofle). La séquence des transformations suivantes constitue une partie de la synthèse totale du clovène, mais les réactifs y manquent. Proposer des réactifs et des conditions opératoires plausibles pour chaque transformation, en sachant que certaines parmi celles-ci

peuvent exiger plus d'une étape. Dans certains cas, il sera nécessaire de se référer à des chapitres antérieurs, en particulier aux chapitres 17 à 19, pour de plus amples informations.





Clovène

SOLUTION

Comment s'y prendre pour analyser ce type de problème de synthèse ? On peut commencer par caractériser chaque transformation : identifier exactement ce qui a changé. En possession de cette information, on peut alors se référer aux réactions que nous connaissons et déterminer si plus d'une étape est nécessaire ou si une seule suffit pour mener à bien le processus. Procédons dans l'ordre de la séquence présentée ci-dessus.

a. Une molécule qui contient des groupes méthoxycarbonyle et hydroxyle se transforme en un ester cyclique, c'est-à-dire en une lactone. Le passage d'un ester à un autre est une transestérification (paragraphe 20.4), laquelle constitue un processus réversible catalysé aussi bien par un acide que par une base. Comment faire pour déplacer l'équilibre dans le sens voulu ? On remarquera que le méthanol est le sous-produit de la réaction ; le point d'ébullition de cet alcool est bas (65°C, tableau 8.1), de sorte qu'il peut être écarté du mélange par distillation. De ce fait, (a) est un catalyseur, en l'occurrence H^+.

b. La lactone se transforme en un diol. On pourrait réaliser cette conversion en deux étapes : par hydrolyse, on ouvrirait le cycle lactonique, ce qui engendrerait un acide hydroxycarboxylique (paragraphe 20.4). Une réduction subséquente par $LiAlH_4$ fournirait le diol (paragraphe 19.11). Il est beaucoup plus facile de réduire d'emblée la lactone par $LiAlH_4$, ce qui aboutit directement au diol. On se rappellera (paragraphe 20.4) que, au cours de ces processus de réduction, on obtient tout d'abord des alkoxydes, lesquels exigent un parachèvement acide. Dès lors, (b) est 1. $LiAlH_4$, éther (qui est un solvant typique pour de telles réductions) et 2. H^+, H_2O.

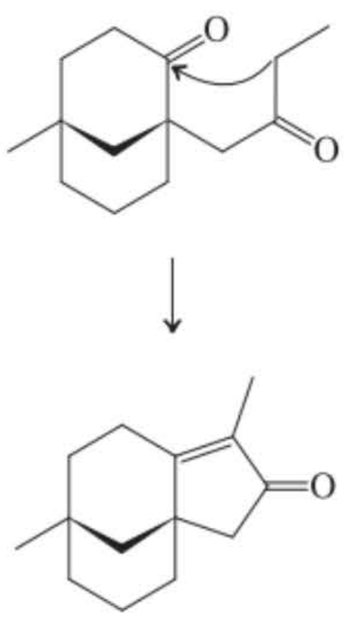
c. Cette étape-ci demande un peu plus de réflexion. Il y a deux groupes hydroxyle dans la molécule de départ et on désire n'en oxyder qu'un seul. Les méthodes habituelles faisant appel, par exemple, à du Cr(VI) ne feront pas la distinction entre ceux-ci et sont donc inapplicables. Toutefois, l'un des deux groupes –OH (celui qui est lié au cycle) est *allylique* et (cf. paragraphe 17.4) peut être oxydé *sélectivement* en une cétone α,β-insaturée par MnO_2, tout en laissant l'autre inchangé. Donc, (c) est MnO_2, propanone (acétone).

d. À présent, nous revenons à une chimie plus classique, à savoir l'oxydation d'un alcool primaire en un acide carboxylique. N'importe quel réactif à base de Cr(VI) dans l'eau convient, par exemple $K_2Cr_2O_7$ en solution aqueuse acide (paragraphes 8.6 et 19.6). Ainsi, (d) est $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, H_2O.

e. Deux modifications de groupes fonctionnels sont évidentes : la double liaison C=C de l'énone a été réduite et le groupe carboxyle a été estérifié. Des procédés de réductions d'énones en cétones saturées ont été décrits (paragraphe 18.8) ; l'hydrogénation catalytique est la méthode la plus simple à appliquer (une réduction par un métal dans NH_3 n'est pas nécessaire parce qu'il n'y a pas de problème de sélectivité). La formation d'un ester méthylique peut être réalisée de plusieurs façons différentes (paragraphes 19.8, 19.9 et 20.2) : via l'halogénure d'alcanoyle (obtenu grâce à l'action de $SOCl_2$) et CH_3OH ou par réaction directe (acido-catalysée) avec CH_3OH. L'ordre des étapes importe-t-il ? Ni les acides ni les esters ne sont affectés par les conditions propres à l'hydrogénation catalytique, et les estérifications peuvent être exécutées en présence tant d'énones que de cétones ordinaires, de sorte que la réponse est non. Ainsi donc, pour (e), 1. H_2, Pd-C, CH_3CH_2OH et 2. CH_3OH, H^+.

f. Ici, on assiste à une curieuse paire de modifications : l'entité carbonyle est protégée sous forme d'acétal cyclique et la fonction ester est hydrolysée de manière à en refaire une fonction –COOH, ce qui soulève la question de savoir pourquoi cette dernière venait d'être estérifiée. Très probablement, les chimistes qui travaillaient sur ce projet avaient tenté de former l'acétal cyclique avec la molécule contenant le substituant carboxyle libre et ont rencontré des difficultés. La protection du carbonyle implique une catalyse acide et l'emploi d'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol, paragraphe 17.8). Peut être ont-ils observé des complications en raison de la formation d'esters avec le groupe –COOH. Quoi qu'il en soit, l'estérification de ce groupe –COOH avant de réaliser l'acétalisation a apparemment permis de résoudre le problème. Donc, pour (f), 1. $HOCH_2CH_2OH$, H^+ et 2. ^-OH, H_2O (hydrolyse de l'ester *avec une base*, paragraphe 20.4, pour éviter l'hydrolyse de l'entité acétal).

Analyse de l'étape (h), c'est-à-dire de la condensation aldolique

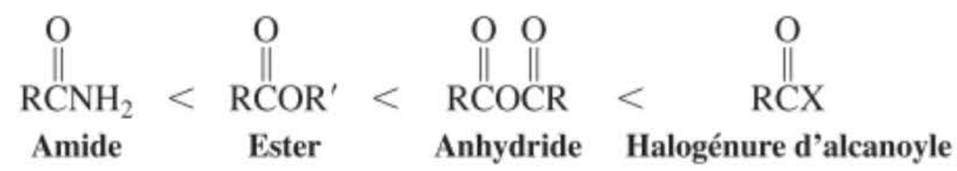


g. Le groupe carbonyle fixé sur le cycle a été déprotégé et le groupe carboxyle est devenu une cétone. Pour la première fois au cours de la synthèse, une nouvelle liaison carbone–carbone est introduite, à savoir entre le carbone carboxylique et un groupe éthyle. Ce processus devrait vraisemblablement impliquer l'emploi d'un réactif organométallique, vis-à-vis duquel le carbonyle du cycle a été protégé lors de l'étape (f). À partir de quels dérivés d'acides carboxyliques peut-on préparer des cétones ? Au départ d'halogénures d'alcanoyle (paragraphe 20.2) ou de nitriles (paragraphe 20.8). Comme vous ne savez pas comment convertir un acide carboxylique en son nitrile, il est préférable de choisir la séquence suivante pour (g) : 1. $SOCl_2$ (fournit l'halogénure), 2. $(CH_3CH_2)_2CuLi$, éther (convertit l'halogénure en éthylcarbonyle) et 3. H^+, H_2O (déprotège le carbonyle fixé au cycle, paragraphe 17.8).

h. Une autre liaison carbone–carbone est créée, ce qui permet de former un cycle. Il est nécessaire de schématiser la disposition des atomes de carbone avant et après cette étape afin d'identifier ceux qu'il faut connecter (voir dans la marge). Il s'agit du carbone carbonylique du cycle et du CH_2 du groupe éthyle, qui est en α par rapport au carbonyle de la chaîne latérale. Ceci correspond à une condensation aldolique intramoléculaire (paragraphe 18.7), qui se réalise facilement en solution aqueuse basique. Ainsi donc, l'étape finale (h) nécessite ^-OH, H_2O.

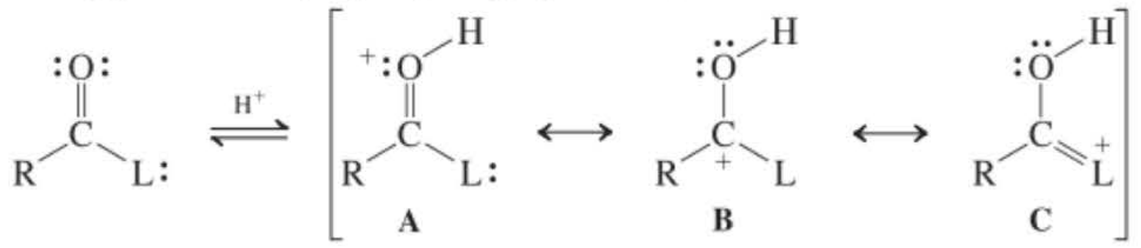
Nouvelles réactions

1. Ordre de réactivité des dérivés des acides carboxyliques (paragraphe 20.1)



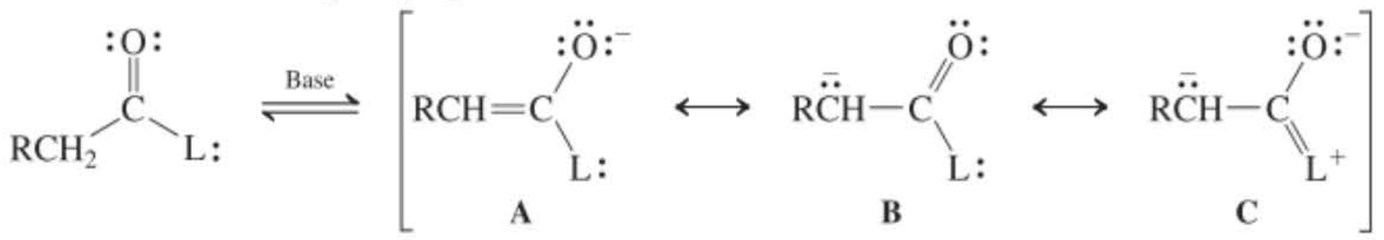
Les esters et les amides nécessitent des catalyseurs acides ou basiques pour pouvoir réagir avec les nucléophiles faibles

2. Basicité de l'oxygène carbonylique (paragraphe 20.1)



L = Groupe sortant
La basicité augmente prallèlement à la contributivité de la structure de résonance C.

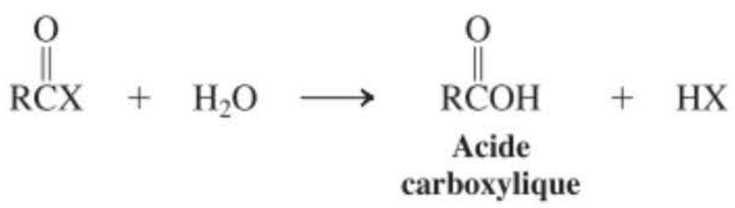
3. Formation d'énolates (paragraphe 20.1)



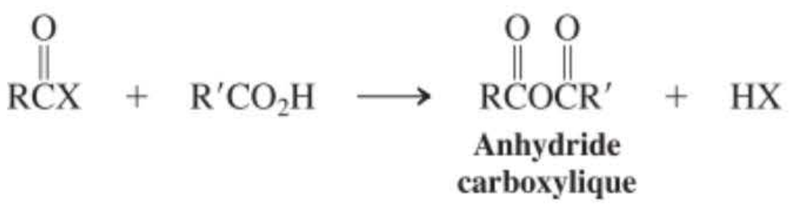
L'acidité de la forme neutre augmente en général antiparallèlement à la contributivité de la structure de résonance C de l'anion.

Réactions des halogénures d'alcanoyle

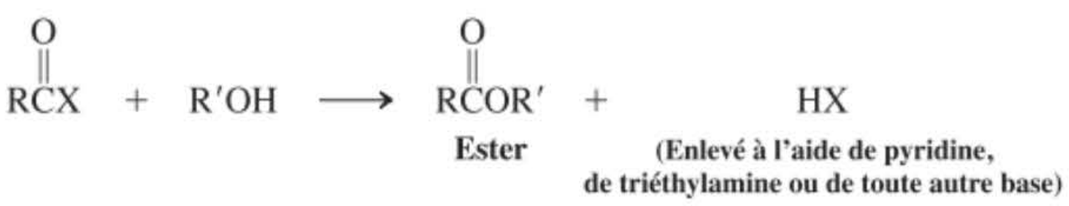
4. Avec l'eau (paragraphe 20.2)



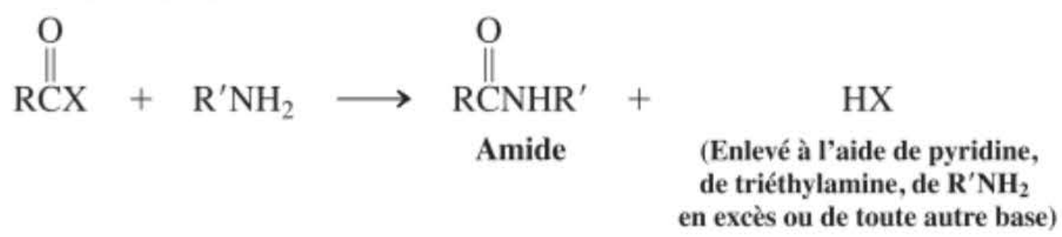
5. Avec les acides carboxyliques (paragraphes 19.8 et 20.2)



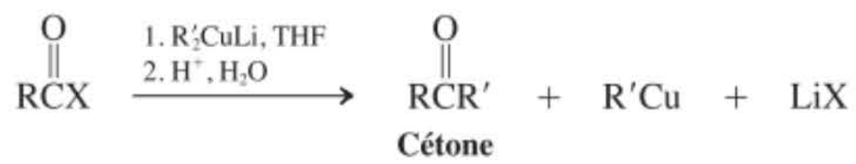
6. Avec les alcools (paragraphe 20.2)



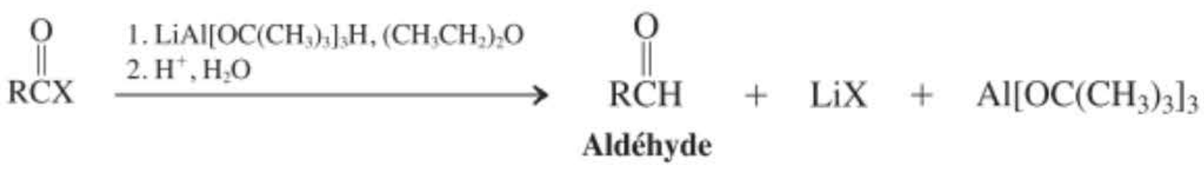
7. Avec les amines (paragraphe 20.2)



8. Avec les cuprates (paragraphe 20.2)

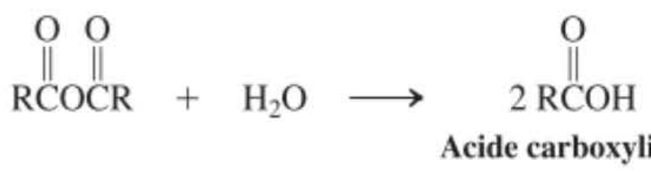


9. Avec les hydrures (paragraphe 20.2)

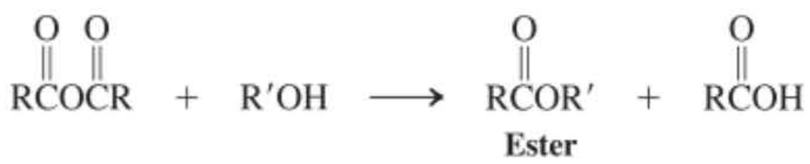


Réactions des anhydrides carboxyliques

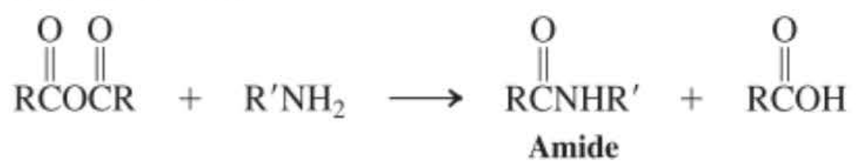
10. Avec l'eau (paragraphe 20.3)



11. Avec les alcools (paragraphe 20.3)



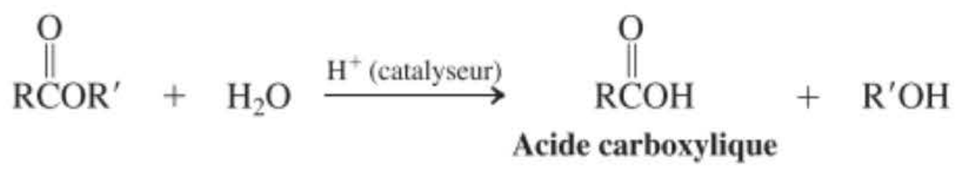
12. Avec les amines (paragraphe 20.3)



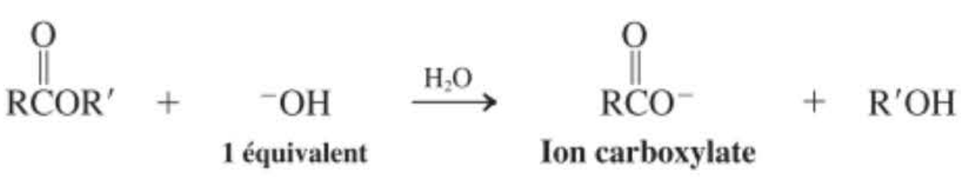
Réactions des esters

13. Avec l'eau (hydrolyse des esters) (paragraphes 19.9 et 20.4)

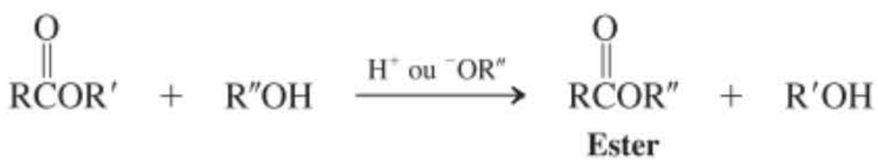
Catalyse acide

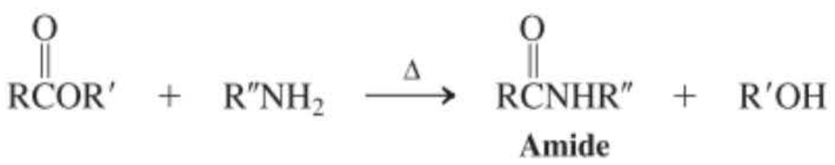


Catalyse basique

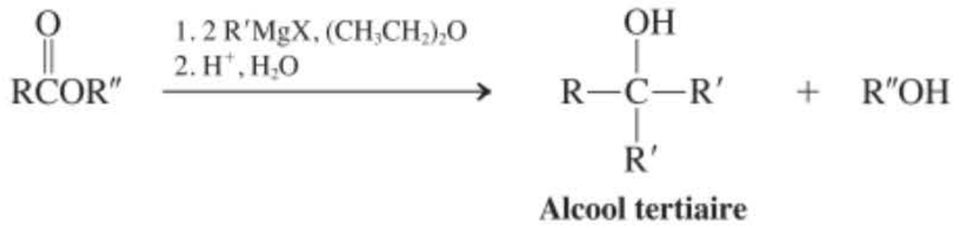


14. Avec les alcools (transestérification) et avec les amines (paragraphe 20.4)



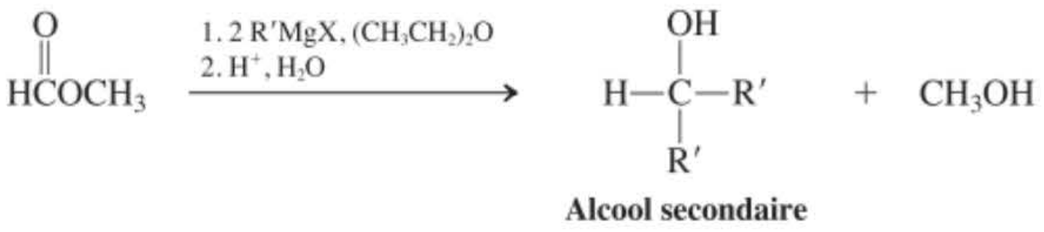


15. Avec les réactifs organométalliques (paragraphe 20.4)



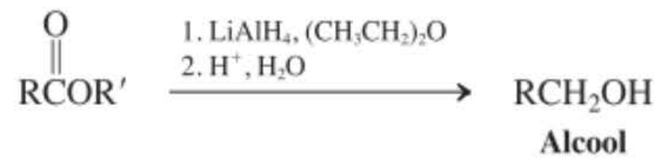
Alcool tertiaire

Formiate de méthyle

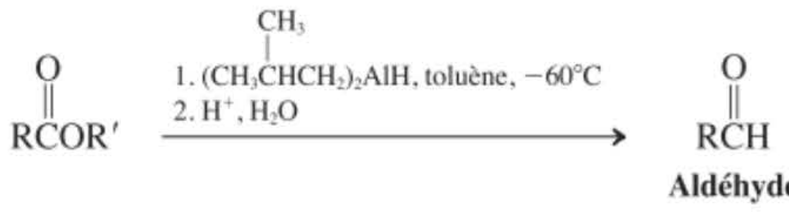


Alcool secondaire

16. Avec les hydrures (paragraphe 20.4)

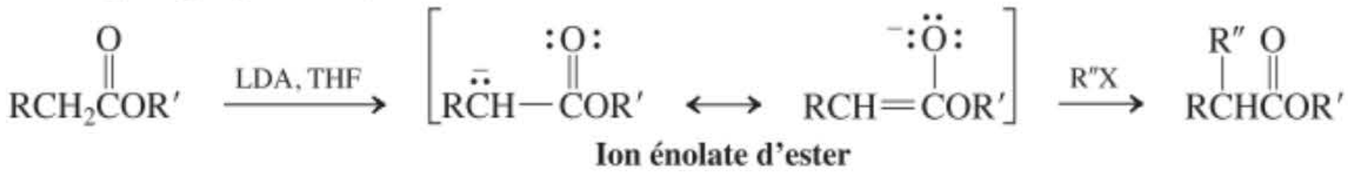


Alcool



Aldéhyde

17. Énolates (paragraphe 20.4)



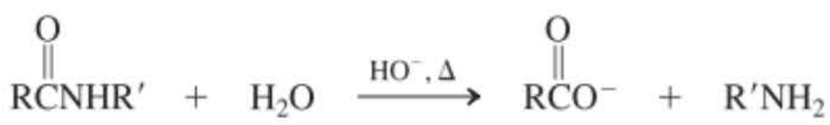
Ion énolate d'ester

Réactions des amides

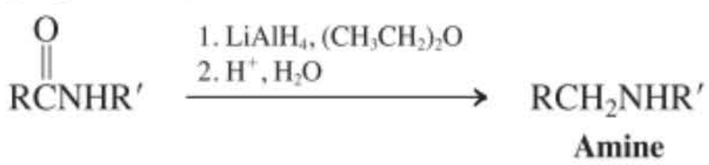
18. Avec l'eau (paragraphe 20.6)



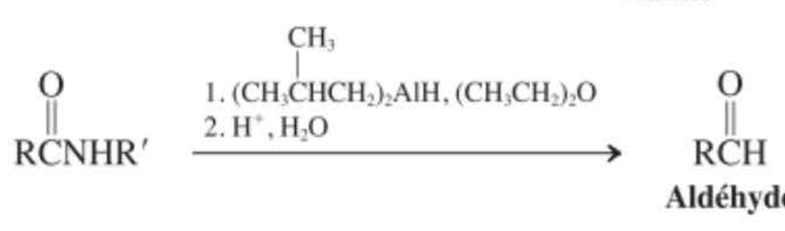
Acide carboxylique



19. Avec les hydrures (paragraphe 20.6)

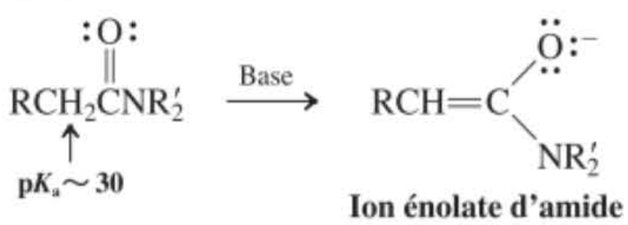


Amine

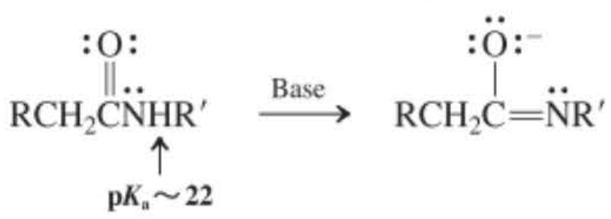


Aldéhyde

20. Énolates et amidates (paragraphes 20.7)

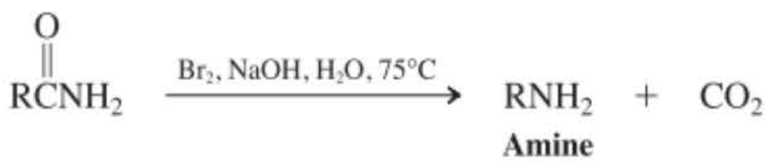


Ion énolate d'amide



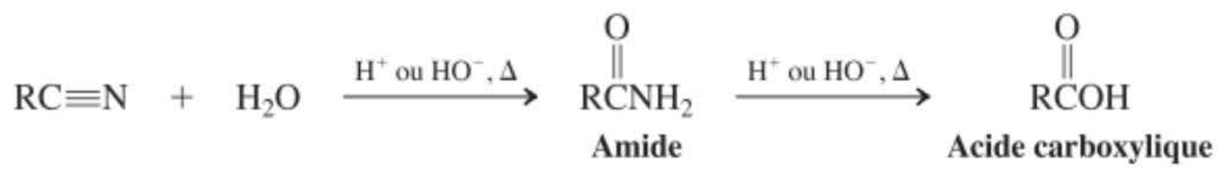
Ion amidate

21. Réarrangement de Hofmann (paragraphe 20.7)

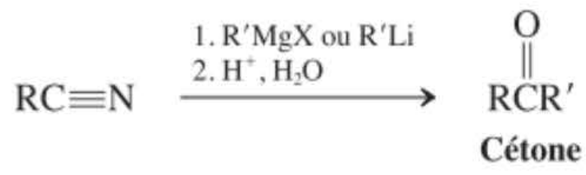


Réactions des nitriles

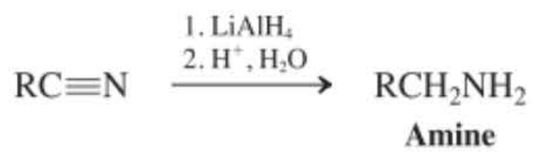
22. Avec l'eau (paragraphe 20.8)

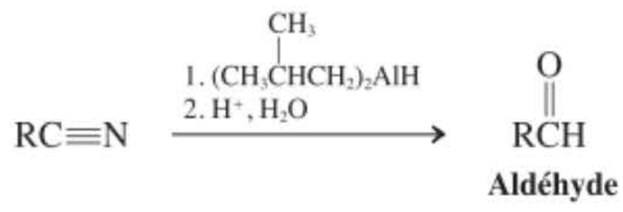


23. Avec les réactifs organométalliques (paragraphe 20.8)

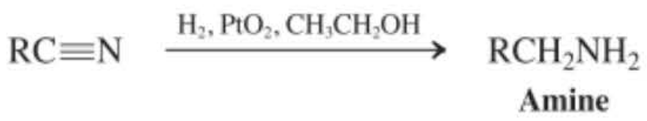


24. Avec les hydrures (paragraphe 20.8)





25. Hydrogénation catalytique (paragraphe 20.8)



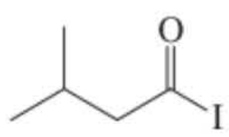
Concepts importants

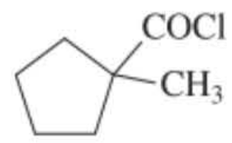
1. La **réactivité électrophile** du carbone carbonylique des **dérivés des acides carboxyliques** est affaiblie par les substituants qui sont de bons électrodonneurs. Cet effet, que l'on peut mesurer en spectroscopie IR, est responsable non seulement de la diminution de la réactivité vis-à-vis des nucléophiles ou d'un acide, mais également de l'accroissement de la basicité selon la séquence : halogénures d'alcanoyle–anhydrides–esters–amides. Le don d'électrons de la part de l'azote (résonance) dans les amides est si prononcé que la **rotation** autour d'un lien amide est **empêchée** dans l'échelle de temps de la RMN.
2. **Les dérivés des acides carboxyliques** sont nommés en tant qu'**halogénures d'alcanoyle**, **anhydrides carboxyliques**, **alcanoates d'alkyle**, **alcanamides** ou **alcanenitriles**, d'après la nature du groupe fonctionnel.
3. Dans les spectres IR, les **fréquences d'élongation du carbonyle** permettent d'identifier le type de dérivé d'acide carboxylique : les chlorures d'alcanoyle absorbent à 1790-1815 cm^{-1}, les anhydrides à 1740-1790 et 1800-1850 cm^{-1}, les esters à 1735-1750 cm^{-1} et les amides à 1650–1690 cm^{-1}.
4. Les dérivés des acides carboxyliques réagissent généralement avec l'**eau** (par catalyse acide ou basique) et sont hydrolysés en l'acide carboxylique correspondant ; ils se combinent avec les **alcools** pour engendrer des esters et avec les **amines** pour fournir des amides. Avec les **réactifs de Grignard** et autres **composés organométalliques**, ils forment des cétones ; les esters peuvent réagir davantage pour aboutir aux alcools correspondants. La réduction par les **hydrures** fournit des produits dont les étages d'oxydation sont variés : aldéhydes, alcools ou amines.
5. Les esters à longues chaînes sont les constituants des **cires** animales et végétales. On retrouve les triesters du glycérol dans les **huiles** et les **graisses** naturelles. Leur hydrolyse aboutit aux **savons**. Les **triglycérides** estérifiés en partie avec l'acide phosphorique appartiennent à la classe des **phospholipides**. Comme ils comportent un groupe de tête qui est très polaire et une partie caudale hydrophobe, ceux-ci forment des **micelles** et des **feuillets lipidiques bimoléculaires.**
6. La **transestérification** peut être mise à profit pour transformer un ester en un autre.

7. Le groupe fonctionnel des **nitriles** présente certaines analogies avec celui des alcynes. Les deux atomes impliqués sont hybridés en *sp*. En IR, la vibration d'élongation apparaît vers les 2250 cm^{-1}. Les hydrogènes adjacents au groupe cyano sont déblindés en RMN du ^1H. Les absorptions en RMN du ^{13}C des carbones nitriliques se situent à des champs relativement bas (δ ~ 112-126 ppm), en raison de l'électronégativité de l'azote.

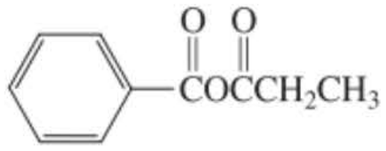
Problèmes

30. Nommer (selon les règles IUPAC) ou dessiner la structure de chacun des composés suivants.

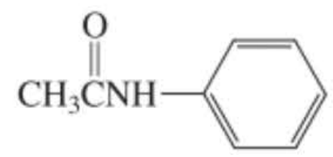
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

(g) Butanoate de propyle

(h) Propanoate de butyle

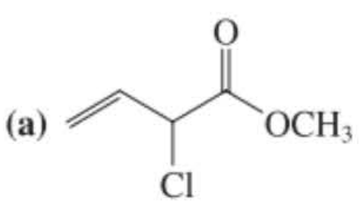
(i) Benzoate de 2-chloroéthyle

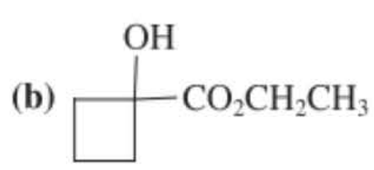
(j) *N*,*N*-Diméthylbenzamide

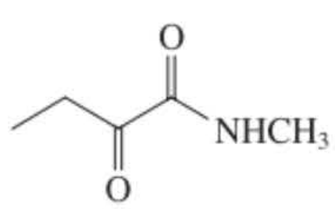
(k) 2-Méthylhexanenitrile

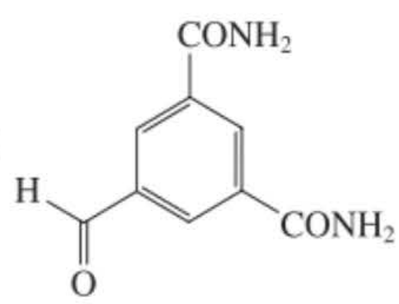
(l) Cyclopentanecarbonitrile

31. Nommer chacun des composés suivants d'après les règles de l'IUPAC ou des *Chemical Abstracts*. Faire attention à l'ordre de priorité des groupes fonctionnels.

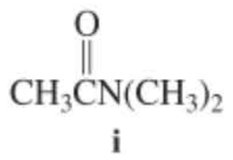
(a) 

(b) 

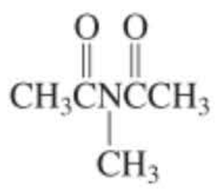
(c) 

(d) 

32. **(a)** Expliquer avec précision, à l'aide de structures de résonance, l'ordre relatif d'acidité des dérivés des acides carboxyliques, tel qu'il a été présenté dans le paragraphe 20.1. **(b)** Faire de même, mais en se basant cette fois sur des arguments relatifs aux effets inductifs.



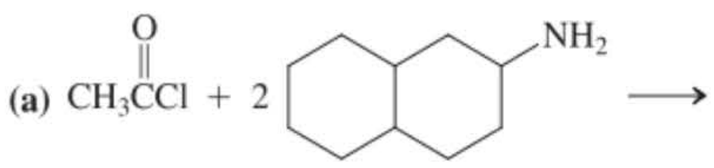
i

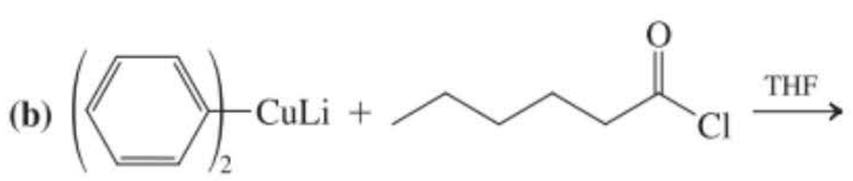


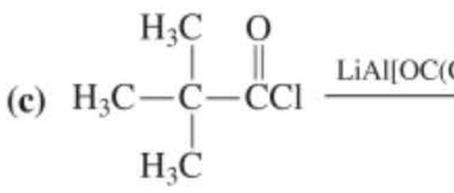
ii

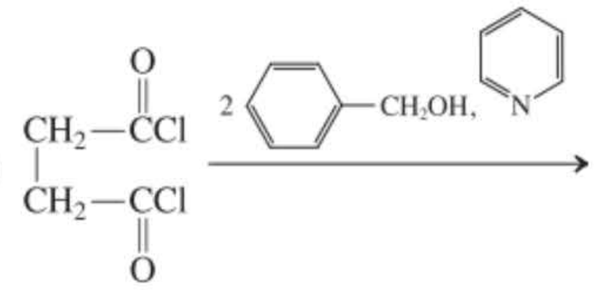
33. Parmi chacune des paires suivantes de composés, indiquer lequel présente au plus haut degré la propriété indiquée. **(a)** Longueur de la liaison C–X : fluorure d'acétyle ou chlorure d'acétyle. **(b)** Acidité de l'hydrogène présenté en gras : $C\mathbf{H}_2(COCH_3)_2$ ou $C\mathbf{H}_2(COOCH_3)_2$. **(c)** Réactivité vis-à-vis de l'addition d'un nucléophile : (i) un amide ou (ii) un imide (tels que présentés dans la marge). **(d)** Fréquence d'élongation du carbonyle la plus énergétique en infrarouge : acétate d'éthyle ou acétate d'éthényle.

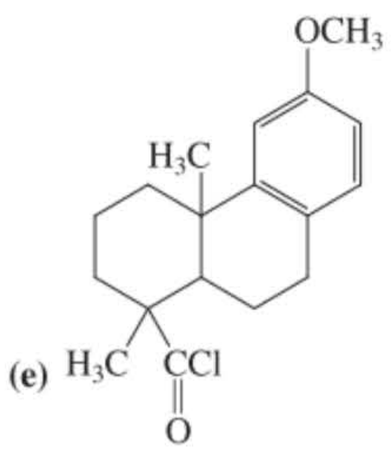
34. Donner le(s) produit(s) qui résultera(résulteront) de chacune des réactions suivantes.

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

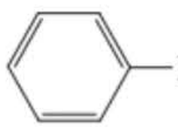
(e) 

35. Formuler un mécanisme rendant compte de la réaction du chlorure d'acétyle avec le propan-1-ol (cf. page 932).

36. Donner le(s) produit(s) qui résultera(résulteront) des réactions de l'anhydride acétique avec chacun des réactifs apparaissant ci-après. Supposer, dans chaque cas, que ledit réactif est présent en excès.

(a) $(CH_3)_2CHOH$

(b) NH_3

(c)  $MgBr$, THF ; puis H^+, H_2O

(d) $LiAlH_4$, $(CH_3CH_2)_2O$; puis H^+, H_2O

37. Donner le(s) produit(s) qui résultera(résulteront) des réactions de l'anhydride butanedioïque (succinique) avec chacun des réactifs du problème 36.

38. Formuler un mécanisme rendant compte de la réaction de l'anhydride butanedioïque (succinique) avec le méthanol (cf. page 935).

39. Donner les produits qui résulteront des réactions du pentanoate de méthyle avec chacun des substrats suivants dans les conditions indiquées.

(a) NaOH, H_2O, chaleur ; puis H^+, H_2O

(b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$ (en excès), H^+

(c) $(CH_3CH_2)_2NH$, chaleur

(d) CH_3MgI (en excès), $(CH_3CH_2)_2O$; puis H^+, H_2O

(e) $LiAlH_4$, $(CH_3CH_2)_2O$; puis H^+, H_2O

(f) $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$, toluène, à basse température ; puis H^+, H_2O

40. Donner les produits qui résulteront de la réaction de la γ-valérolactone (5-méthyloxacyclopentan-2-one, paragraphe 20.4) avec chacun des substrats du problème 39.

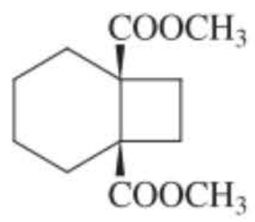
41. Dessiner la structure de chacun des composés suivants. **(a)** β-Butyrolactone ; **(b)** β-valérolactone ; **(c)** δ-valérolactone ; **(d)** β-propiolactame ; **(e)** α-méthyl-δ-valérolactame ; **(f)** *N*-méthyl-γ-butyrolactame.

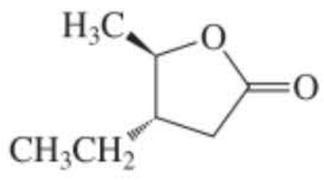
42. Formuler un mécanisme expliquant la transestérification par catalyse acide du 2-méthylpropanoate (isobutyrate) d'éthyle en l'ester méthylique correspondant. Il est indispensable que le mécanisme présenté illustre clairement le rôle catalytique du proton.

43. Formuler un mécanisme rendant compte de la réaction de l'octadéc-9-énoate de méthyle avec la dodécan-1-amine (cf. page 939).

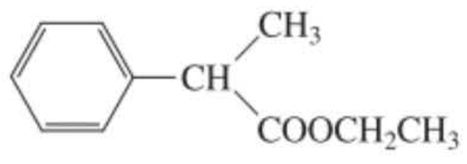
44. **Récapitulation des réactions**. Proposer des réactifs pour convertir chacun des substrats de départ suivants en le produit indiqué. (**a**) Chlorure d'hexanoyle en anhydride acétique-hexanoïque, (**b**) hexanoate de méthyle en *N*-méthylhexanamide ; (**c**) chlorure d'hexanoyle en hexanal ; (**d**) hexanenitrile en acide hexanoïque ; (**e**) hexanamide en hexanamine ; (**f**) hexanamide en pentanamine ; (**g**) hexanoate d'éthyle en 3-éthyloctan-3-ol ; (**h**) hexanenitrile en 1-phénylhexan-1-one $[C_6H_5CO(CH_2)_4CH_3]$.

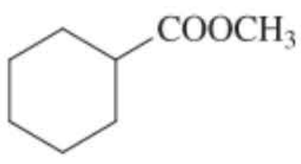
45. Donner le produit de chacune des réactions suivantes.

(a)  1. KOH, H_2O ; 2. H^+, H_2O →

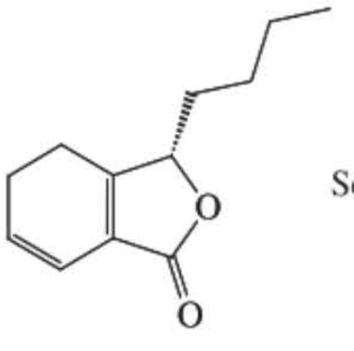
(b)  $(CH_3)_2CHNH_2$, CH_3OH, Δ →

(c)  1. $(CH_3CH_2)_2O$, 20°C ; 2. H^+, H_2O →

(d)  1. LDA, THF, −78°C ; 2. CH_3I, HMPA ; 3. H^+, H_2O →

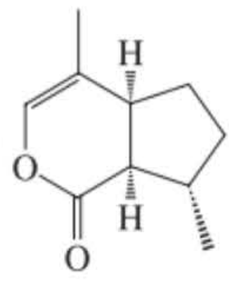
(e)  1. $(CH_3CHCH_2)_2AlH$, toluène, −60°C ; 2. H^+, H_2O →

46. Pour chacune des lactones naturelles suivantes, écrire la structure du composé qui résulterait de son hydrolyse en milieu basique aqueux.

(a) 

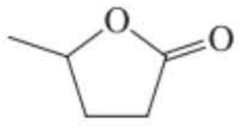
Sédanénolide, contribuant majoritairement au goût du céleri.

(b)



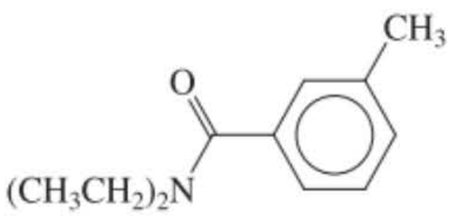
Népétalactone, composé actif majoritaire de l'herbe aux chats (**Attention :** avez-vous remarqué quelque chose de particulier au sujet d'un des groupes fonctionnels après hydrolyse ?)

(c)



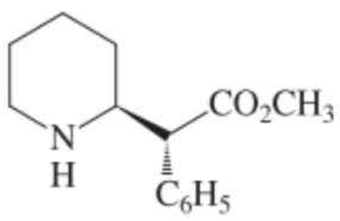
γ-Valérolactone, importante dans l'industrie des parfums et biocombustible potentiel.

(d) Un nouveau processus « vert » convertit l'acide lévulinique (acide 4-oxopentanoïque, $CH_3COCH_2CH_2COOH$), qui est aisément obtenu à partir des déchets de la biomasse, en γ-valérolactone par traitement avec H_2 gazeux en présence d'un catalyseur spécial d'hydrogénation. Essayez d'expliquer comment cette réaction pourrait se dérouler.



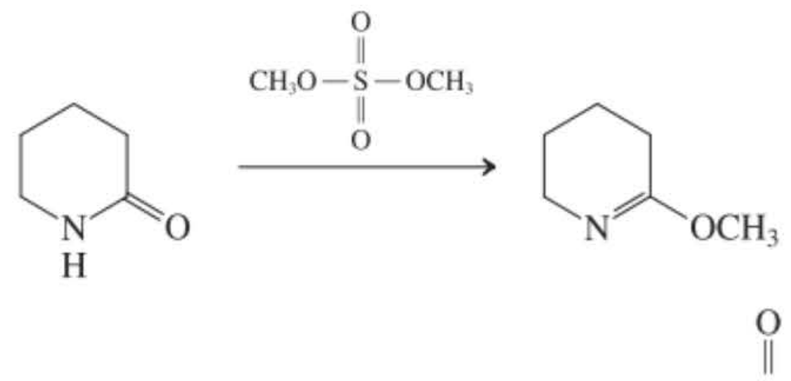
DEET

47. Le *N*,*N*-diéthyl-3-méthylbenzamide (*N*,*N*-diéthyl-*m*-toluamide), commercialisé sous l'acronyme DEET, est probablement l'insecticide le plus employé dans le monde car il est tout particulièrement efficace pour empêcher la transmission des maladies par les moustiques et acariens. Proposer l'une ou l'autre méthode de synthèse du DEET (voir structure dans la marge) à partir de l'acide carboxylique correspondant et de tous autres réactifs jugés nécessaires.



Ritaline
(Stéréo-isomère actif)

48. Au même titre que de nombreux médicaments chiraux, la Ritaline, largement prescrite pour traiter les troubles déficitaires de l'attention, est synthétisée et commercialisée sous forme de mélange racémique. En 2003, une nouvelle voie de synthèse a été décrite, laquelle mène à l'énantiomère actif (voir structure dans la marge). La première étape est indiquée ci-après, en l'occurrence la réaction du sulfate de diméthyle avec un lactame dont le cycle comporte six pièces. Proposer un mécanisme pour cette réaction.



49. Formuler un mécanisme expliquant la formation de l'acétamide, CH_3CNH_2, à partir d'acétate de méthyle et d'ammoniac.

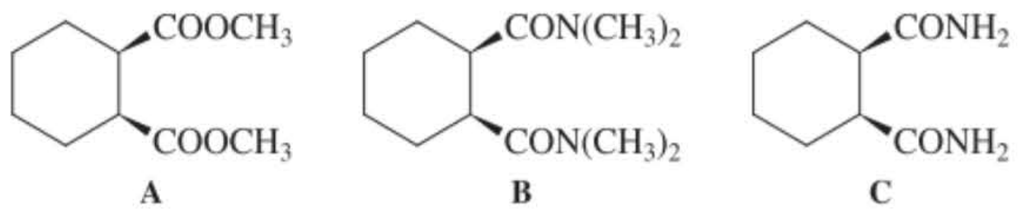
50. Donner les produits qui résulteront de la réaction du pentanamide avec les réactifs présentés dans le problème 39 (a, e, f). Faire de même avec le *N*,*N*-diméthylpentanamide.

51. Formuler un mécanisme rendant compte de l'hydrolyse acido-catalysée du 3-méthylpentanamide (cf. page 948). (**Indication :** se référer au mécanisme général de l'addition-élimination sous catalyse acide tel qu'il a été présenté dans le paragraphe 19.7).

52. Quels réactifs faudrait-il faire intervenir pour mener à bien les transformations suivantes ? **(a)** Chlorure de cyclohexanecarbonyle → pentanoylcyclohexane ; **(b)** anhydride but-2-ènedioïque (maléique) → *Z*-but-2-ène-1,4-diol ; **(c)** bromure de 3-méthylbutanoyle →. 3-méthylbutanal ; **(d)** benzamide →. 1-phénylméthanamine ; **(e)** propanenitrile → hexan-3-one ; **(f)** propanoate de méthyle →. 4-éthylheptan-4-ol.

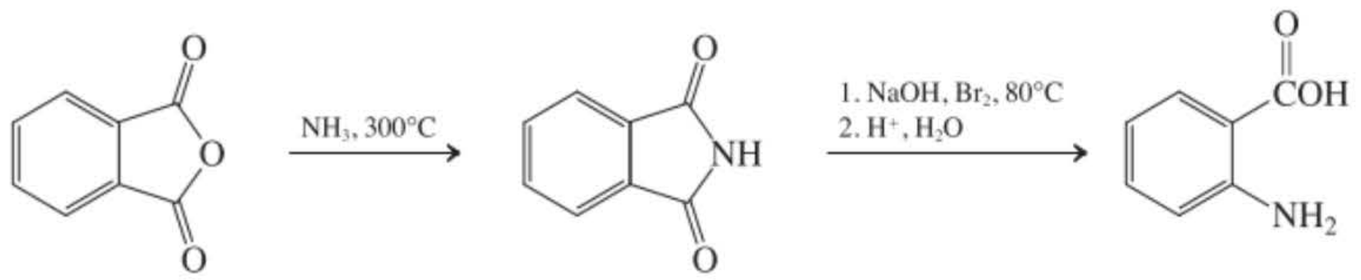
53. Le Nylon-6,6 a été la première fibre totalement synthétique produite dans les années 1930 par la société DuPont. Il s'agit d'un copolymère constitué de sous-entités en alternance, à savoir de molécules d'hexane-1,6-diamine et d'acide hexanedioïque (adipique), reliées par des fonctions amide. **(a)** Écrire une représentation de la structure du Nylon-6,6. **(b)** L'hexanedinitrile (adiponitrile) peut être employé comme un précurseur commun, tant pour l'hexane-1,6-diamine que pour l'acide hexanedioïque. Montrer les réactions qui doivent intervenir pour transformer le dinitrile tantôt en diamine et tantôt en diacide. **(c)** Formuler un mécanisme rendant compte de la transformation en diacide, avec les conditions réactionnelles qui ont été choisies en **(b)**.

54. À la suite d'un traitement par une base forte suivi d'une protonation, les composés A et B, cis, s'isomérisent en trans, alors que le composé C ne le fait pas. Expliquer.



A **B** **C**

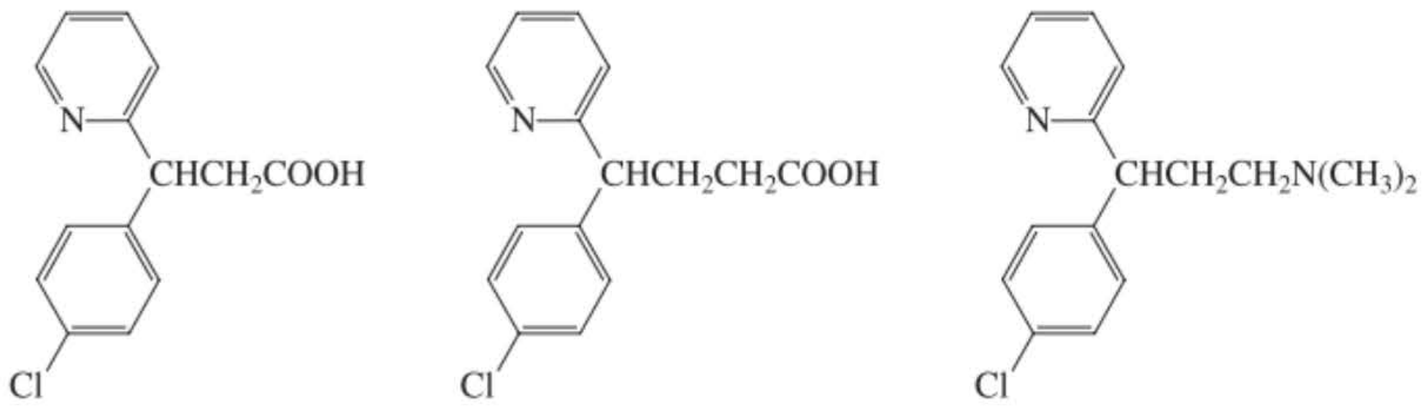
55. L'acide 2-aminobenzoïque (anthranilique) est préparé à partir de l'anhydride benzène-1,2-dicarboxylique (phtalique) en faisant intervenir la séquence des deux réactions présentées ci-après. Expliquer ces transformations à l'aide d'un mécanisme.



Anhydride benzène-1,2-dicarboxylique (Anhydride phtalique) — **Benzène-1,2-dicarboximide (Phtalimide)** — **Acide 2-aminobenzoïque (Acide anthranilique)**

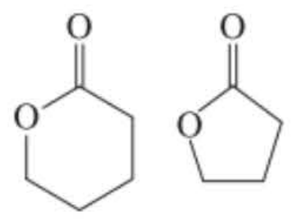
56. En se basant sur les réactions qui ont été présentées dans ce chapitre, écrire sous forme schématique les diverses réactions auxquelles se prêtent les esters et les amides, dans le style de ce qui a été fait pour les halogénures d'alcanoyle (cf. figure 20.1). Comparer le nombre de réactions que peuvent subir ces diverses classes de composés. Cette information est-elle compatible avec ce que vous savez de la réactivité relative de chacun de ces groupes fonctionnels ?

57. Montrer comment on pourrait synthétiser la chlorphéniramine, un antihistaminique puissant qui entre dans la composition de divers décongestionnants, à partir de chacun des acides carboxyliques A et B. Faire usage, dans chaque synthèse, d'un amide carboxylique différent.



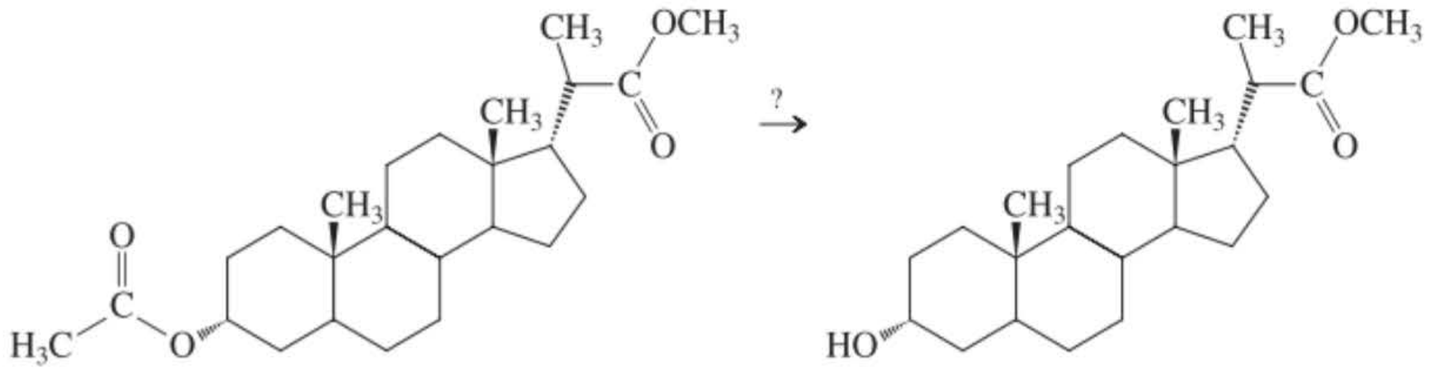
A — **B** — **Chlorphéniramine**

58. Alors que les esters sont caractérisés par des fréquences typiques d'élongation du carbonyle, se situant vers 1740 cm^{-1} dans le spectre infrarouge, la bande correspondante pour les lactones peut apparaître en des positions très variables selon la taille du cycle. Trois exemples sont présentés dans la marge. Proposer une explication justifiant la position des bandes IR relatives aux lactones dont le cycle est plus petit.

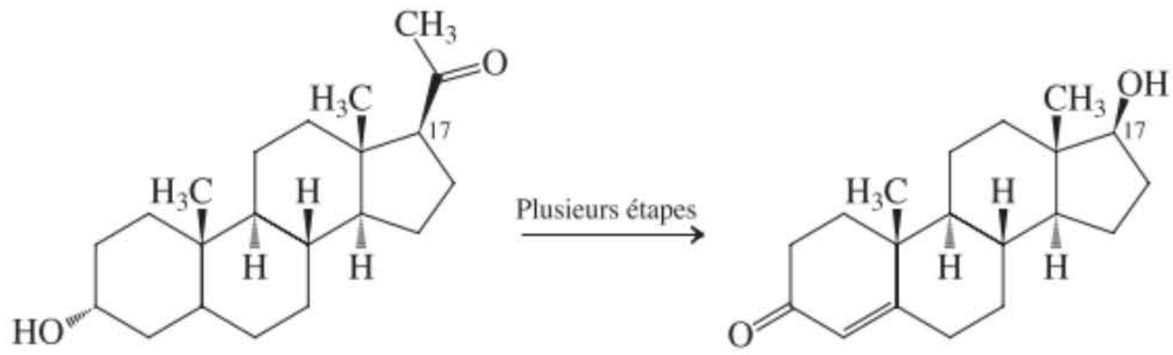


59. En achevant une séquence de réactions chimiques, tout chimiste se trouve confronté avec le fait de devoir nettoyer la verrerie. Étant donné que les souillures chimiques présentes peuvent être dangereuses d'une façon ou d'une autre ou présenter des propriétés désagréables, il est souvent opportun de réfléchir quelque peu sérieusement avant de « faire la vaisselle ». Supposons que l'on ait terminé la synthèse du chlorure d'hexanoyle, par exemple pour effectuer la réaction présentée en (b) au problème 34 ; de ce fait, il faudra tout d'abord nettoyer la verrerie contaminée par cet halogénure d'alcanoyle. *Tant le chlorure d'hexanoyle que l'acide hexanoïque présentent des odeurs épouvantables*. **(a)** L'idée de nettoyer la verrerie avec du savon et de l'eau serait-elle valable ? Expliquer. **(b)** Proposer une alternative plus agréable, basée sur les propriétés chimiques des halogénures d'alcanoyle et les propriétés physiques (en particulier les odeurs) des divers dérivés des acides carboxyliques.

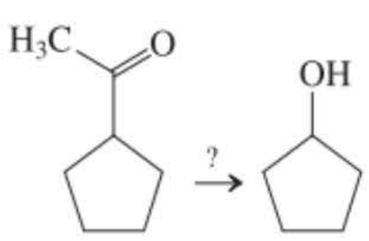
60. DÉFI Montrer comment il serait possible de réaliser la réaction suivante, lors de laquelle l'ester de la partie inférieure gauche de la molécule est transformé en alcool alors que l'ester situé en haut à droite est laissé inchangé. (**Indication** : il est inutile de tenter d'hydrolyser l'ester. Examiner soigneusement la manière dont les groupes ester sont fixés sur le stéroïde et envisager une approche se basant sur la transestérification.)



61. L'enlèvement de la chaîne latérale en C17 de certains stéroïdes est une étape cruciale dans la synthèse de nombreuses hormones, telles que la testostérone, à partir de la famille du prégnane qui est plus facilement disponible.

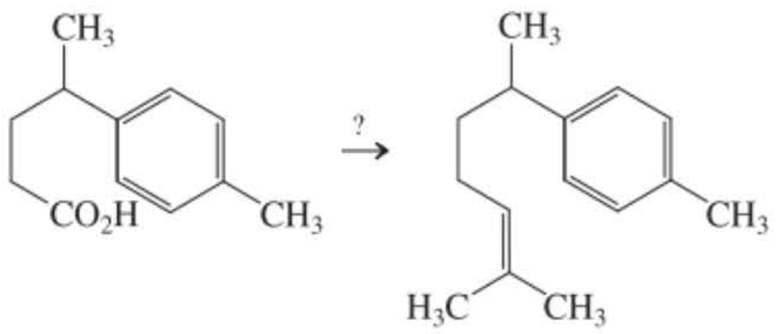


3α-Hydroxyprégnan-20-one **Testostérone**



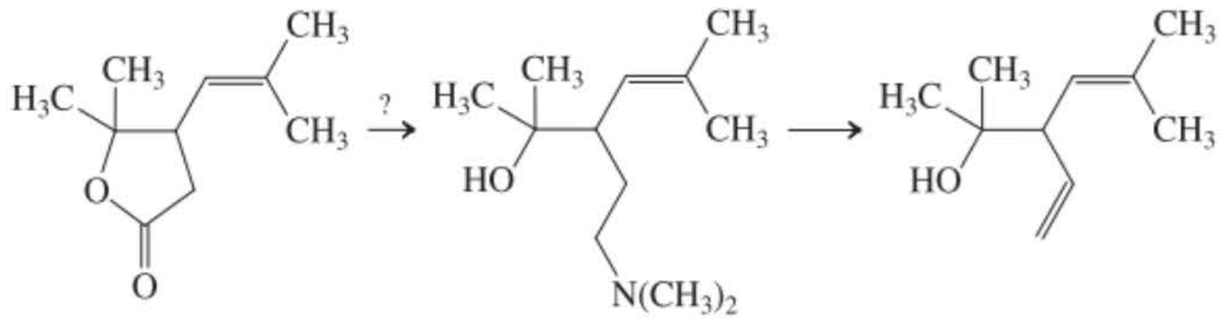
Comment mèneriez-vous à bien la transformation comparable, présentée dans la marge, de l'acétylcyclopentane en cyclopentanol ? (**Remarque** : dans ce problème de synthèse, de même que dans ceux qui suivent, il se peut que l'on doive faire appel à des réactions relevant de divers secteurs de la chimie du groupe carbonyle, dont il a été question dans les chapitres 17 à 20.)

62. Proposer une séquence de réactions qui permette de transformer l'acide carboxylique A, présenté ci-dessous, en α-curcumène, qui est un sesquiterpène naturel.



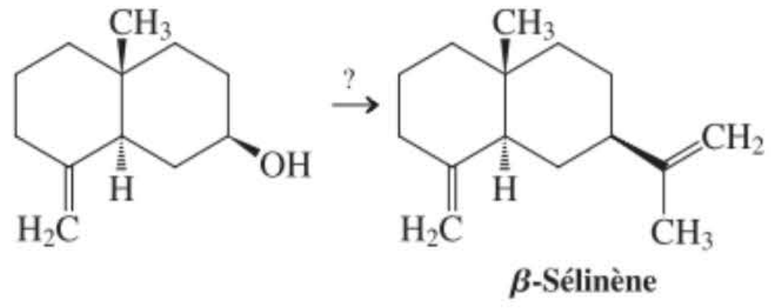
A **α-Curcumène**

63. Proposer un schéma de synthèse qui permette de transformer la lactone A en l'amine B, qui est un précurseur du monoterpène naturel C.



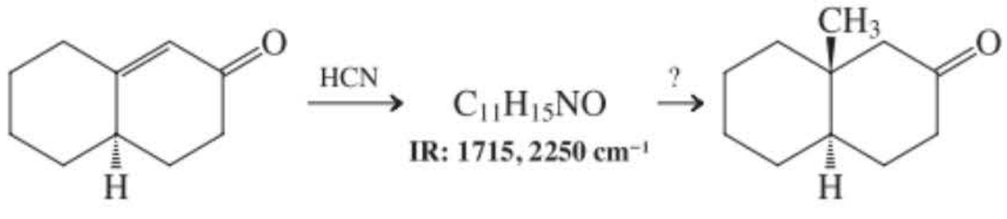
A **B** **C**

64. DÉFI Proposer une voie de synthèse du β-sélinène – qui appartient à une famille très répandue de sesquiterpènes – à partir de l'alcool présenté ci-dessous. Faire intervenir un nitrile lors de cette synthèse. L'examen d'un modèle moléculaire peut vous aider à choisir la voie qui permet d'obtenir la stéréochimie voulue. (Le groupe 1-méthyléthényle est-il axial ou équatorial ?)

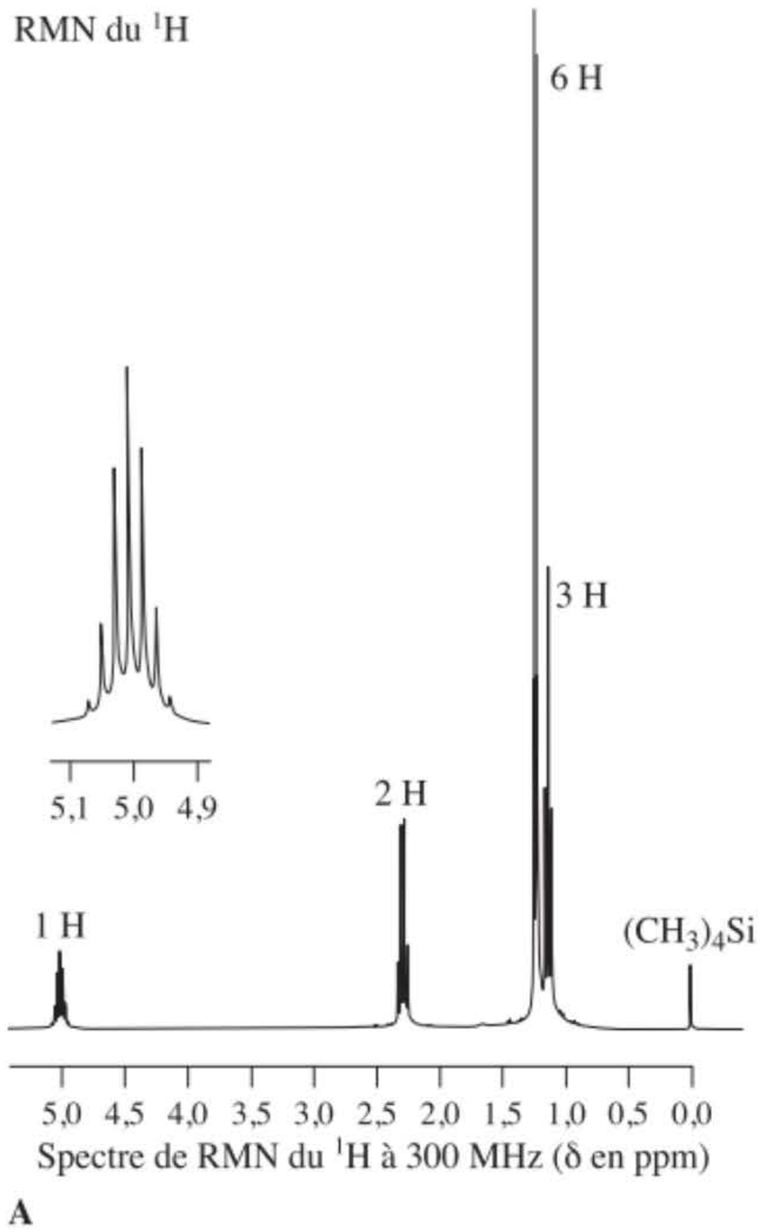


β-Sélinène

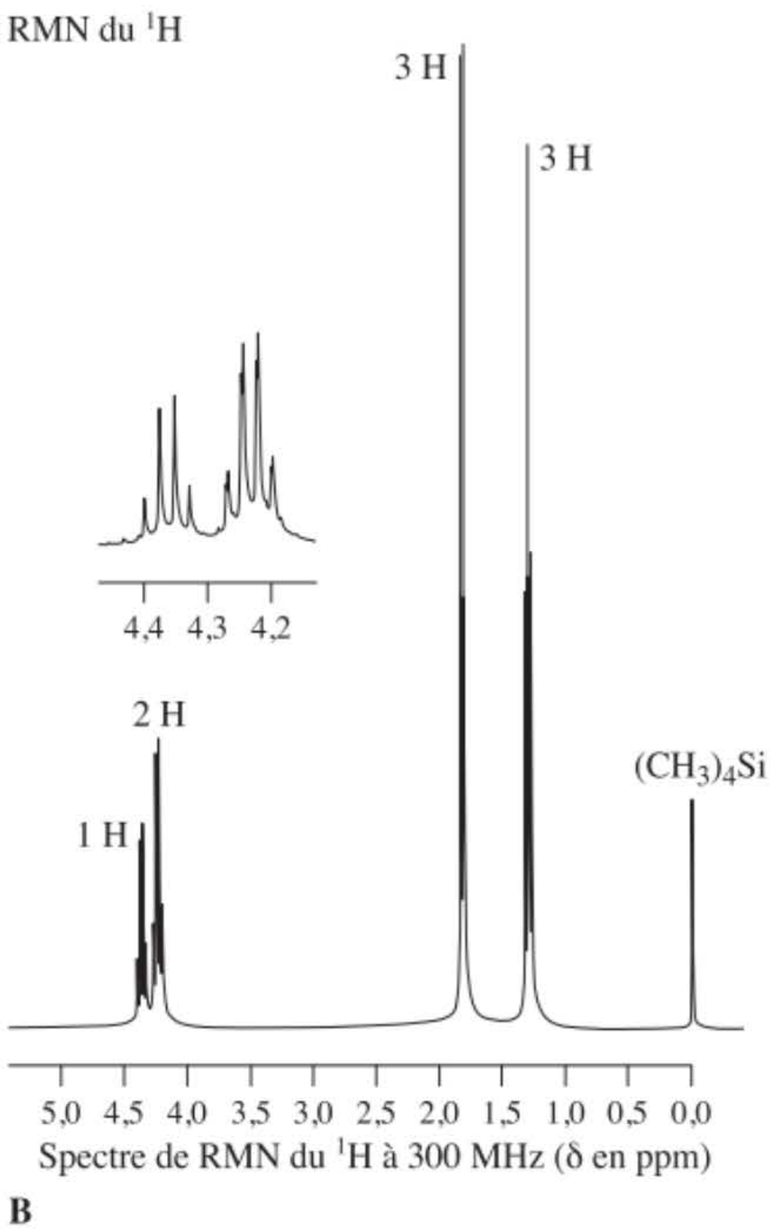
65. Écrire la structure du produit de la première des réactions suivantes, puis proposer un schéma de synthèse qui convertira en fin de compte ce produit en la cétone méthylée qui est représentée. Cet exemple illustre un procédé classique d'introduction des « méthyles angulaires » dans les stéroïdes synthétiques. (**Indication** : il sera nécessaire de protéger le groupe carbonyle.)



66. DÉFI Les données spectroscopiques relatives à deux dérivés d'acides carboxyliques sont données dans les spectres de RMN A et B. Identifier ces composés qui peuvent contenir C, H, O, N, Cl et Br mais aucun autre élément. **(a)** RMN du ^{1}H : spectre A (un des signaux a été amplifié afin d'y révéler tous les pics du multiplet). IR : 1728 cm^{-1}. Spectre de masse à haute résolution : *m/z* pour l'ion moléculaire égale 116,0837. Examiner le tableau en ce qui concerne les pics de fragmentation importants en SM. **(b)** RMN du ^{1}H : spectre B. IR : 1739 cm^{-1}. Spectre de masse à haute résolution : la molécule intacte donne lieu à deux pics dont l'intensité est quasi égale à *m/z* = 179,9786 et 181,9766. Examiner le tableau en ce qui concerne les pics de fragmentation importants en SM.



A



B

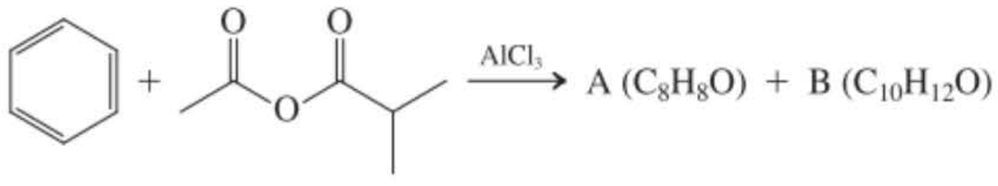
Spectre de masse du composé inconnu A	
m/z	Intensité par rapport au pic de base (en %)
116	0,5
101	12
75	26
57	100
43	66
29	34

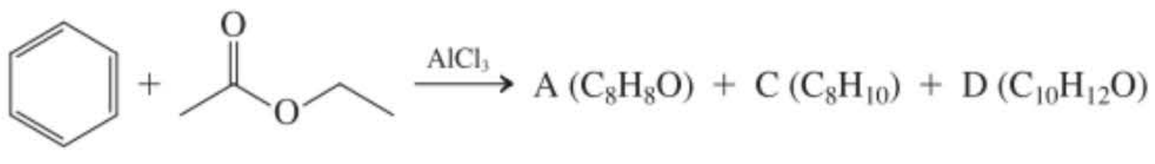
Spectre de masse du composé inconnu B	
m/z	Intensité par rapport au pic de base (en %)
182	13
180	13
109	78
107	77
101	3
29	100

Problème pour équipes

67. Les alcanoylations de Friedel-Crafts sont exécutées au mieux avec des halogénures d'alcanoyle, bien que d'autres dérivés des acides carboxyliques puissent également réaliser cette réaction, comme par exemple les anhydrides carboxyliques ou les esters. Toutefois, ces derniers réactifs peuvent présenter certains inconvénients, ce qui fera l'objet de ce problème.

Avant de commencer, votre groupe est invité à discuter des mécanismes de la formation des ions acylium à partir des halogénures d'alcanoyle et des anhydrides carboxyliques (cf. paragraphe 15.13). Répartir ensuite votre groupe en deux équipes et analyser l'issue des deux réactions suivantes. Se servir des résultats des spectres de RMN pour confirmer vos établissements de structures. (**Indication** : D se forme via C.)





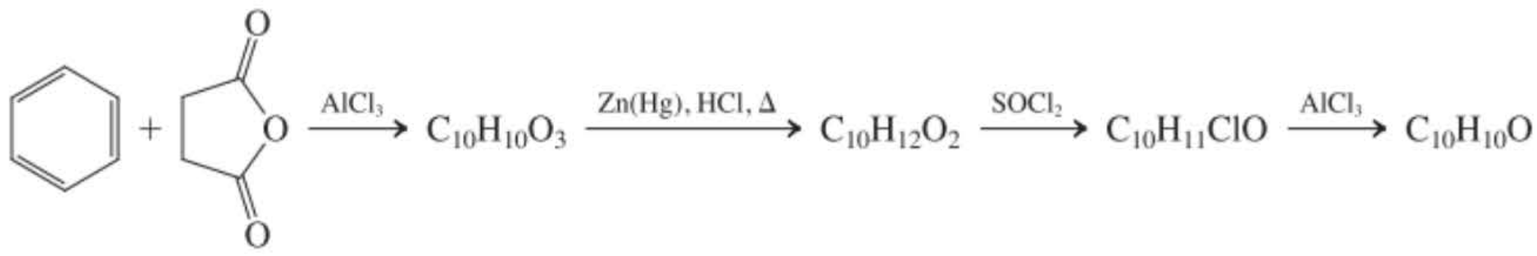
Composé A : RMN du ^{1}H, δ à 2,60 (s, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H).

Composé B : RMN du ^{1}H, δ à 2,22 (d, 6H), 3,55 (sep, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H).

Composé C : RMN du ^{1}H, δ à 1,20 (t, 3H), 2,64 (q, 2H), 7,10-7,30 (m, 5H).

Composé D : RMN du ^{1}H, δ à 1,25 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

Réunissez-vous pour discuter de vos solutions. Présentez ensuite de manière précise la nature des complications qui surviennent lorsqu'usage est fait des réactifs présentés. Enfin, tous ensemble, examinez la séquence réactionnelle suivante. À nouveau, faites appel à une approche mécanistique pour établir les structures des produits.

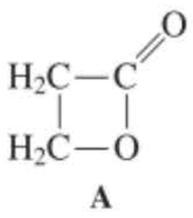


Problèmes préprofessionnels



68. Quel est le nom IUPAC du composé présenté dans la marge ?
(a) 2-Fluoro-3-méthylbutanoate d'isopropyle ; **(b)** propan-2-oate de 2-fluoroisobutanoyle ; **(c)** 2-fluorobutyrate de 1-méthyléthyle ; **(d)** isopropanoate de 2-fluoroisopropyle ; **(e)** 2-fluoro-2-méthylpropanoate de 1-méthyléthyle.

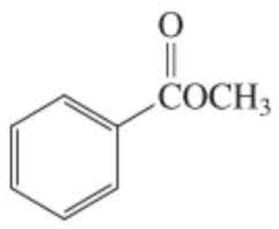
69. La saponification de $(CH_3)_2CHC(=O)^{18}OCH_2CH_2CH_3$ à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH fournira
(a) $(CH_3)_2CHCO_2^-Na^+ + CH_3CH_2CH_2{}^{18}OH$;
(b) $(CH_3)_2CHC(=O)^{18}O^-Na^+ + CH_3CH_2CH_2OH$; **(c)** $(CH_3)_2CHOCH_2CH_2CH_3 + C{\equiv}{}^{18}O$;
(d) $(CH_3)_2CHCHO + CH_3CH_2CH_2{}^{18}OH$.



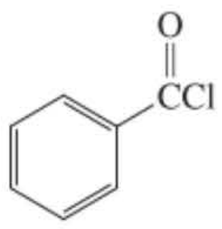
A

70. La meilleure description du composé A (voir dans la marge) est **(a)** un amide ; **(b)** un lactame ; **(c)** un éther ; **(d)** une lactone.

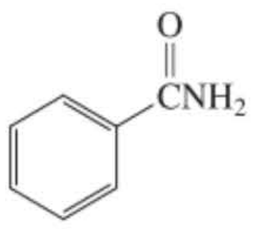
71. Lequel des trois composés ci-dessous serait le plus réactionnel vis-à-vis d'une hydrolyse par une solution aqueuse basique ?



(a)



(b)

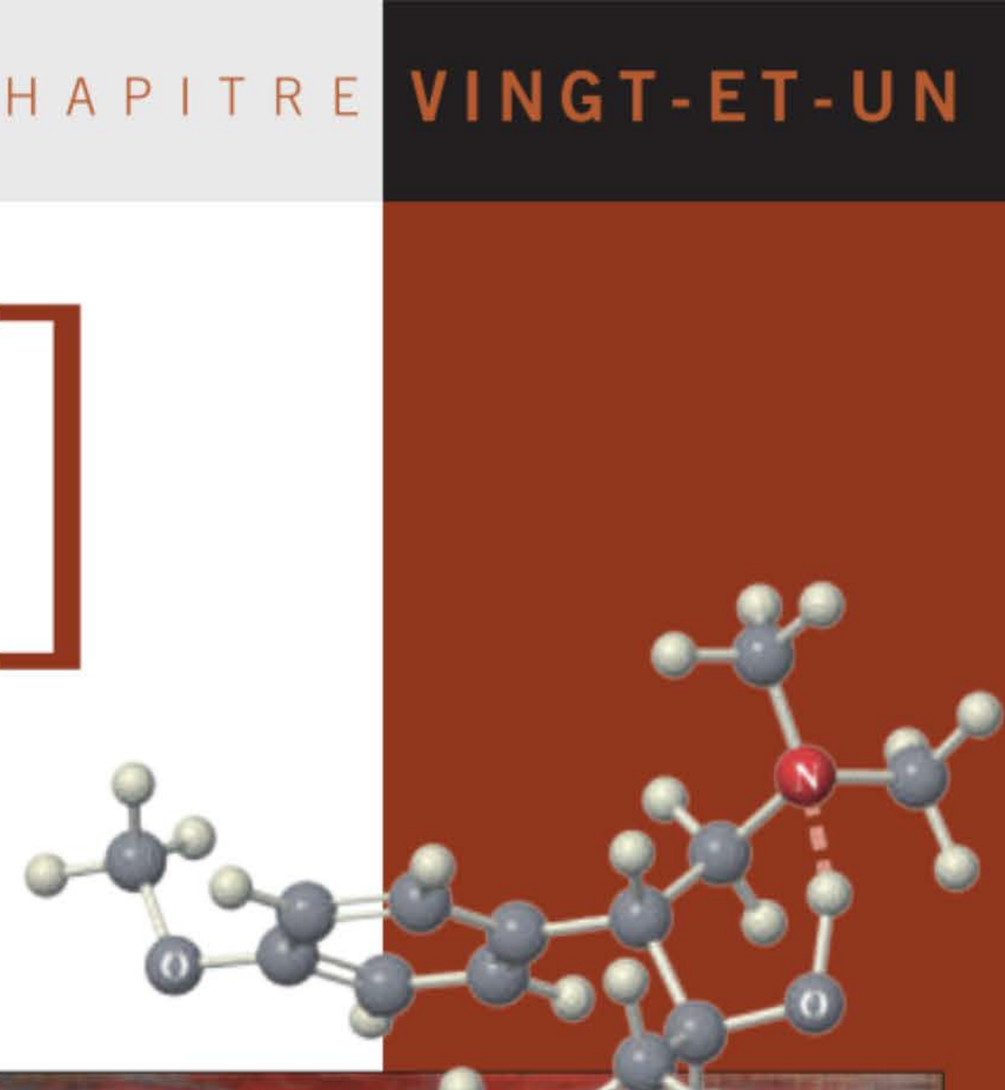


(c)

CHAPITRE **VINGT-ET-UN**

Les amines et leurs dérivés

Groupes fonctionnels contenant de l'azote





L'anxiété, par Edvard Munch (1863 – 1944).

L'Effexor (venlafaxine; 1-[2-(diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl)éthyl] cyclohexanol) était le médicament en tête des ventes en 2007 pour le traitement de la dépression et de l'anxiété. Comme le montre le modèle moléculaire, le proton du OH forme une liaison hydrogène avec la paire électronique libre de l'azote de l'amine.

L'atmosphère terrestre est composée d'environ un cinquième d'oxygène, O_2, et de près de quatre cinquièmes d'azote, N_2. Nous sommes parfaitement conscients de l'importance de l'oxygène dans sa composition : nous en avons besoin pour respirer, et la nature l'incorpore abondamment dans l'eau, les alcools, les éthers et bien d'autres molécules organiques et inorganiques. Qu'en est-il des 80 % d'azote ? Au contraire de O_2, qui est en définitive l'ingrédient réactionnel propre aux oxydations biologiques, N_2 est, comme tel, relativement inerte. Toutefois, sous sa forme réduite qu'est NH_3, et sous forme de ses dérivés organiques que sont les amines, l'azote joue un rôle tout aussi actif dans la nature que l'oxygène. De fait, les amines et autres composés azotés constituent une des classes les plus abondantes de molécules organiques. On les retrouve, par exemple, dans les acides aminés, les peptides, les protéines ainsi que dans les alcaloïdes, toutes substances jouant un rôle fondamental en biochimie. D'autres, tels les neurotransmetteurs, exercent une puissante activité physiologique. Enfin, diverses substances apparentées sont mises à profit en médecine en tant que décongestionnants, anesthésiques, sédatifs et analeptiques (encadré 21.1). Une activité analogue se retrouve dans certaines amines cycliques, dans lesquelles l'azote fait partie d'un cycle et qu'on appelle des hétérocycles azotés (chapitre 25).

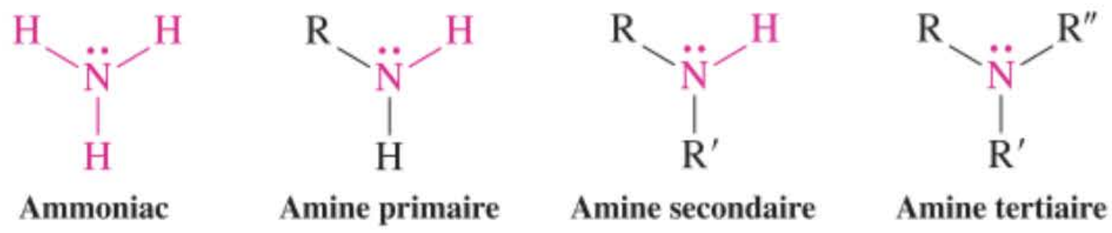
À bien des égards, la chimie des amines est analogue à celle des alcools et des éthers (chapitres 8 et 9). Ainsi, par exemple, toutes les amines sont basiques (encore que les amines primaires et secondaires peuvent aussi se comporter comme des acides), elles forment des liaisons hydrogène et elles jouent le rôle de nucléophiles dans les réactions de substitution. Toutefois, on assiste à certaines différences de réactivité, parce que l'azote est moins électronégatif que l'oxygène. De ce fait, les amines primaires et secondaires sont moins acides et forment des liaisons hydrogène plus faibles que les alcools et les éthers et elles sont plus basiques et plus nucléophiles. On montrera dans ce chapitre que ces propriétés sous-tendent les caractéristiques physiques et chimiques de ces molécules et qu'elles sont à la base d'une grande diversité de voies de synthèse des amines.



S'il est bien vrai que les organismes supérieurs sont incapables d'activer l'azote par réduction en ammoniac, certains micro-organismes en sont capables. Ainsi, les nodules présents sur les racines des graines de soja sont des sites de réduction de l'azote par des bactéries du genre *Rhizobium*.

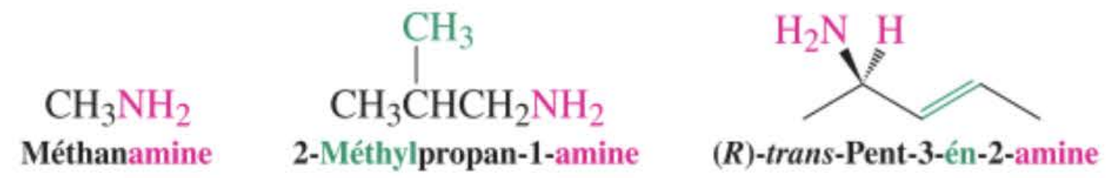
21-1 La nomenclature des amines

Les **amines** sont des dérivés de l'ammoniac, dans lesquels un (primaires), deux (secondaires) ou trois (tertiaires) des hydrogènes a(ont) été remplacé(s) par un(des) groupe(s) alkyle ou aryle. Dès lors, dans un sens, les amines sont à l'ammoniac ce que les éthers et les alcools sont vis-à-vis de l'eau. Vous aurez remarqué, toutefois, que les qualificatifs primaires, secondaires et tertiaires (voir dans la marge) se conçoivent différemment. Dans les alcools, ROH, c'est de la nature de R que dépend cette désignation ; chez les amines, c'est le nombre de substituants R sur l'azote qui la conditionne.



Ammoniac — **Amine primaire** — **Amine secondaire** — **Amine tertiaire**

Le système de nomenclature des amines est rendu confus par la diversité des noms courants qui apparaissent dans la littérature. La meilleure façon de nommer les amines aliphatiques est probablement celle qui est employée par les *Chemical Abstracts*, c'est-à-dire en tant qu'**alcanamines**, dans lesquelles le nom du substrat, en l'occurrence de l'alcane, est modifié en remplaçant le *-e* final par **-amine**. La position du groupe fonctionnel est indiquée par un préfixe désignant l'atome de carbone auquel celui-ci est attaché, comme c'était le cas dans la nomenclature des alcools (paragraphe 8.1).



Méthanamine — **2-Méthyl**propan-1-**amine** — (*R*)-*trans*-Pent-3-**én**-2-**amine**

Les substances qui comprennent deux fonctions amine sont des **diamines**, comme, par exemple, la butane-1,4-diamine et la pentane-1,5-diamine. Ces substances interviennent dans l'odeur du poisson mort et de sa chair qui pourrit, d'où l'appellation courante putrescine et cadavérine qui leur convient tout particulièrement.

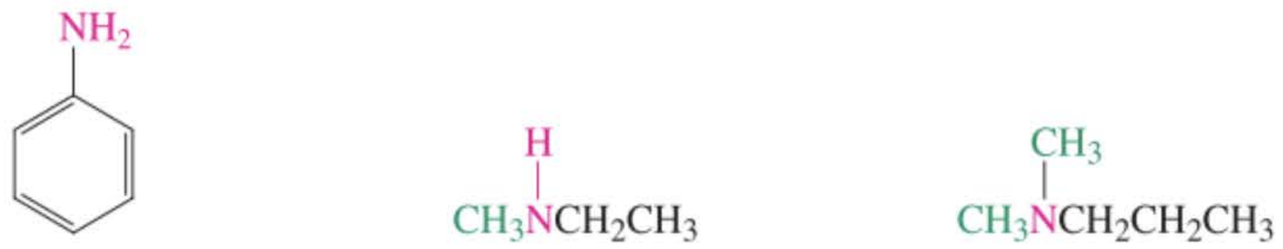


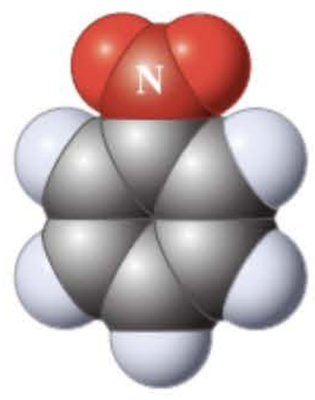
Butane-1,4-diamine (Putrescine) — **Pentane-1,5-diamine (Cadavérine)**



L'odeur du poisson pourri est essentiellement due à la putrescine.

Les amines aromatiques, ou anilines, sont appelées des **benzénamines** (paragraphe 15.1). Pour les amines secondaires et tertiaires, le substituant alkyle le plus important de l'azote est choisi pour former le nom alcanamine de base et le(s) autre(s) groupe(s) est(sont) nommé(s) en tant que substituant(s) à la suite de la(des) lettre(s) *N*- (*N,N*-).

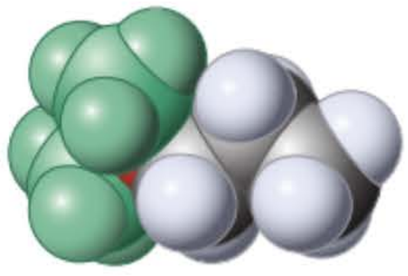




Benzénamine (Aniline) (Une amine primaire)



N-Méthyl**éthan**amine (Une amine secondaire)

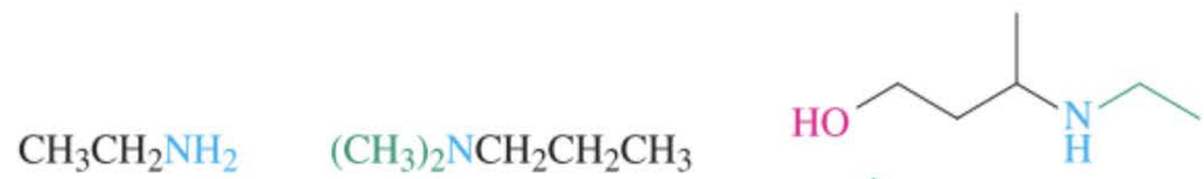


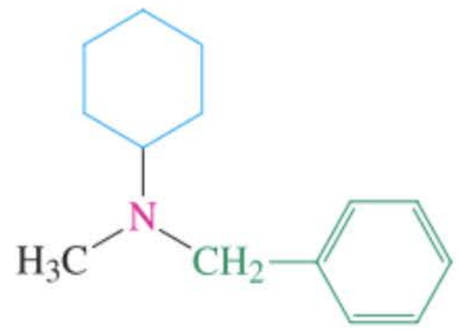
N,N-Diméthyl**propan-1-amine** (Une amine tertiaire)

Une autre manière de nommer les amines consiste à considérer le groupe fonctionnel, appelé **amino-**, tout simplement comme un substituant du substrat qu'est l'alcane. Ce procédé équivaut à la nomenclature des alcools en tant qu'hydroxyalcanes. C'est également ce qu'il faut faire lorsque d'autres groupes fonctionnels sont présents dans la molécule, parce que la fonction amine a la priorité la plus basse de tous les groupes fonctionnels dont il est question dans ce traité (paragraphe 19.1)

CH_3NH_2
Méthylamine

$(CH_3)_3N$
Triméthylamine





De nombreux noms courants des amines considèrent celles-ci comme des **alkylamines** (voir dans la marge), ce qui rappelle l'appellation des alcools en tant qu'alcools alkyliques.

Exercice 21-1

Donner deux appellations à chacune des molécules suivantes, en les considérant d'abord comme une alcanamine, puis comme une alkylamine.



Exercice 21-2

Représenter les structures des composés suivants (nom courant entre parenthèses). **(a)** Prop-2-ynamine (propargylamine) ; **(b)** (*N*-prop-2-ényl)phénylméthanamine (*N*-allylbenzylamine) ; **(c)** *N*,2-diméthylpropan-2-amine (*tert*-butylméthylamine).

En résumé, il existe divers systèmes de nomenclature des amines. Les *Chemical Abstracts* se servent de noms du type alcanamine et benzénamine. Comme alternatives, on se base sur des appellations du type aminoalcane, aniline (pour benzénamine) et alkylamine.

21-2 Structure et propriétés physiques des amines

L'azote adopte souvent une géométrie tétraédrique, analogue à celle du carbone, mais avec une paire électronique libre à la place de la quatrième liaison. Voilà pourquoi les amines présentent généralement une disposition tétraédrique autour de l'hétéroatome. Cet arrangement n'est toutefois pas rigide en raison d'un processus d'isomérisation rapide causé par une inversion. L'azote n'est en outre pas aussi électronégatif que l'oxygène, de sorte que si les amines forment bel et bien des liaisons hydrogène, celles-ci sont plus faibles que celles dues à des alcools. Par conséquent, les points d'ébullition des amines sont relativement plus bas que ceux des alcools.

La structure moléculaire des alcanamines est tétraédrique

Au contraire des amides (paragraphe 20.1), les orbitales de l'azote dans les amines sont quasiment hybridées en sp^3 (cf. paragraphe 1.8), ce qui permet de réaliser une structure qui est approximativement tétraédrique. Trois sommets du tétraèdre sont occupés par les trois substituants, le quatrième par la paire électronique libre. Comme on le verra, c'est cette paire électronique qui est à l'origine des propriétés basiques et nucléophiles des amines. On qualifie souvent de **pyramidale** la géométrie qu'adopte l'azote avec ses trois substituants. La structure de la méthanamine (méthylamine) est représentée dans la figure 21.1.

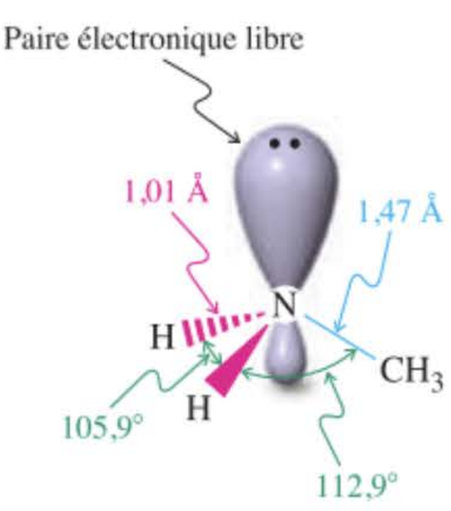
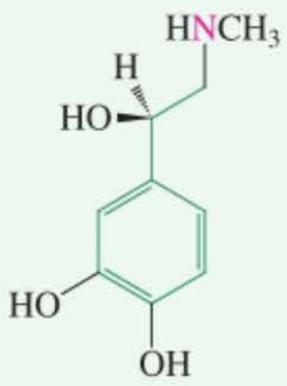


Figure 21-1 La structure quasi tétraédrique de la méthanamine (méthylamine).

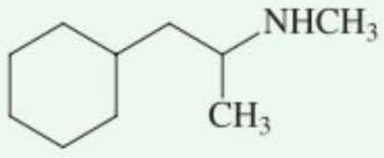
ENCADRÉ 21-1

Amines présentant une activité physiologique et contrôle du poids

Un bon nombre de composés physiologiquement actifs doivent leur activité à la présence de groupes amino. À titre d'exemple, citons des prescriptions bien connues ou des drogues illicites telles que l'adrénaline, le Benzédrex, l'Urotropine, l'amphétamine, la mescaline et l'Effexor (voir l'illustration tout au début du chapitre). L'entité 2-phényléthanamine (β-phénéthylamine — c.-à-d. un azote connecté par une chaîne à deux carbones à un noyau benzénique, voir les sous-structures en vert là où il sied) semble apparaître en filigrane dans une bonne part de ces composés (mais pas chez tous). Un tel profil structural semble indispensable pour assurer leur liaison à un site récepteur du cerveau, ce qui déclenche des neurotransmetteurs au niveau de certaines terminaisons nerveuses qui (parmi d'autres fonctions) contrôlent l'appétit et l'activité musculaire d'une part mais aussi, d'une autre, la stimulation euphorisante (avec le risque concomitant d'addiction).



Épinéphrine
(Adrénaline)
(Un stimulant adrénergique)



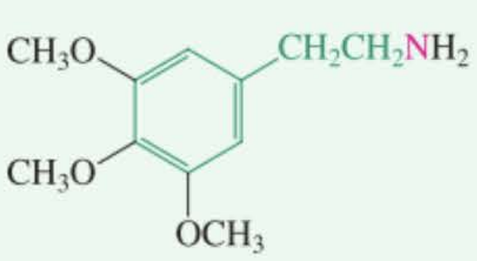
Propylhexédrine
(Benzédrex)
(Décongestionnant nasal)



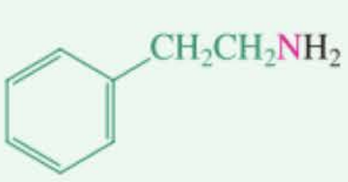
Hexaméthylènetétramine
(Urotropine)
(Agent antibactérien)



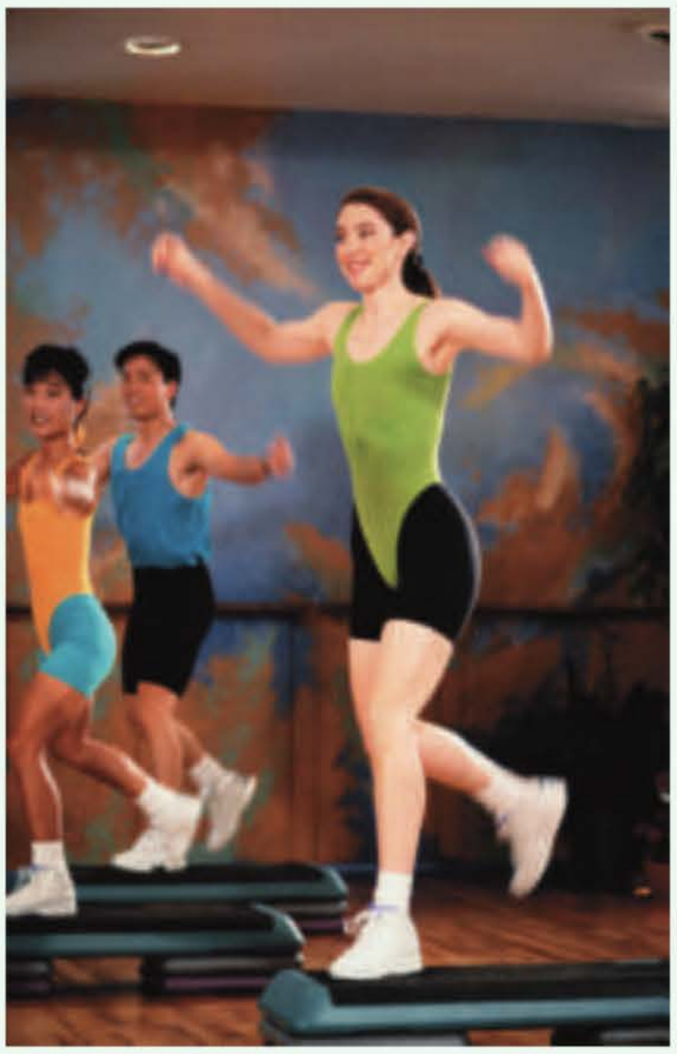
Amphétamine
(Antidépresseur, stimulant du système nerveux central. Le dérivé *N*-méthylé, à savoir la méthamphétamine, est une drogue dangereuse, menant à la toxicomanie, connue sous les noms de *speed*, *crank*, *crystal* ou *ice*.)



Mescaline
(Hallucinogène)



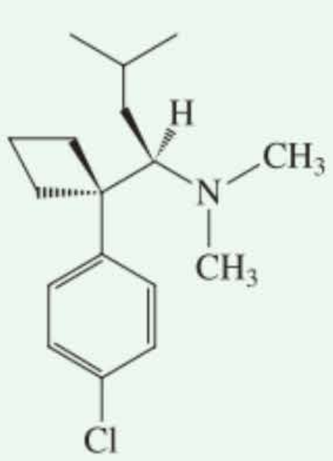
2-Phényléthanamine
(β-Phénéthylamine)



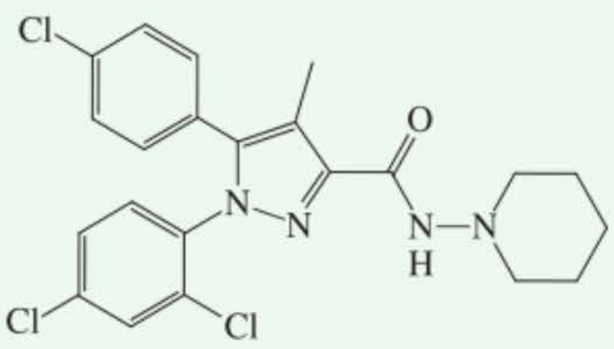
Perdre du poids en faisant de l'exercice : une classe où l'on pratique l'aérobic.

Le problème du design de molécules aptes à se lier sélectivement sur de tels sites a joué un rôle prépondérant dans le secteur de la recherche de médicaments qui permettent de contrôler le poids, bref de traiter l'obésité. Cet effort s'est orienté dans plusieurs directions. Ainsi, alors que bon nombre de « pilules amaigrissantes » contiennent des substances anorexigènes, de nouveaux produits, telle la sibutramine (approuvée par la FDA en 1997), qui ne présente pas de propriété stimulante sur le SNC, agissent en donnant une sensation de satiété. En d'autres mots, en cas de faim, la personne se sent plus rapidement rassasiée après avoir quelque peu mangé et ce, durant une période prolongée. Un nouveau composé, le rimonabant, découvert il y a peu, fonctionne différemment et illustre de nouvelles approches de recherches de médicaments. On sait que le fait de fumer du cannabis (marijuana, paragraphes 9.11 et 20.6) peut provoquer de violents tiraillements d'estomac (les « creux »). Dès lors, on peut admettre que le fait de bloquer les récepteurs cannabinoïdes ad hoc du cerveau pourrait éliminer ce besoin de manger. Un tel effet pourrait être intéressant dans la lutte contre l'obésité. Et de fait, le rimonabant semble très efficace en ce domaine. Le feu vert de la FDA est attendu depuis 2005, après que les possibilités d'effets secondaires inattendus soient écartées. En fait, ce médicament, qui était apparu sur le marché européen dès 2006, fut interdit en 2008, alors qu'il était refusé par la FDA en 2007 en raison d'effets secondaires potentiels, sont des dépressions nerveuses. Une autre manière de contrôler le poids consiste à accélérer la vitesse du catabolisme (et dès lors à augmenter la température corporelle), ce qui peut se faire tout simplement en pratiquant les sports habituels. Une autre possibilité pro-

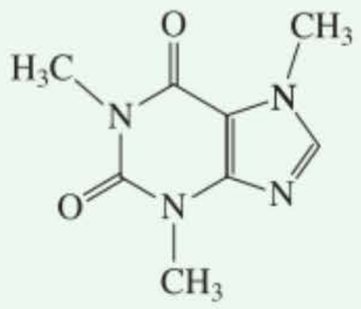
posée, moins éprouvante, revient à consommer des substances thermogènes. La caféine présente ces propriétés, mais son effet de stimulation du métabolisme est de courte durée et est suivie d'une période durant laquelle celui-ci est ralenti.



Sibutramine (Méridia)



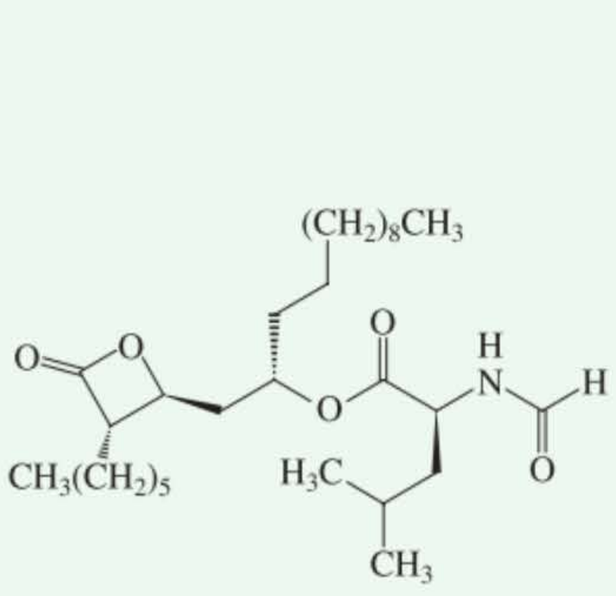
Rimonabant



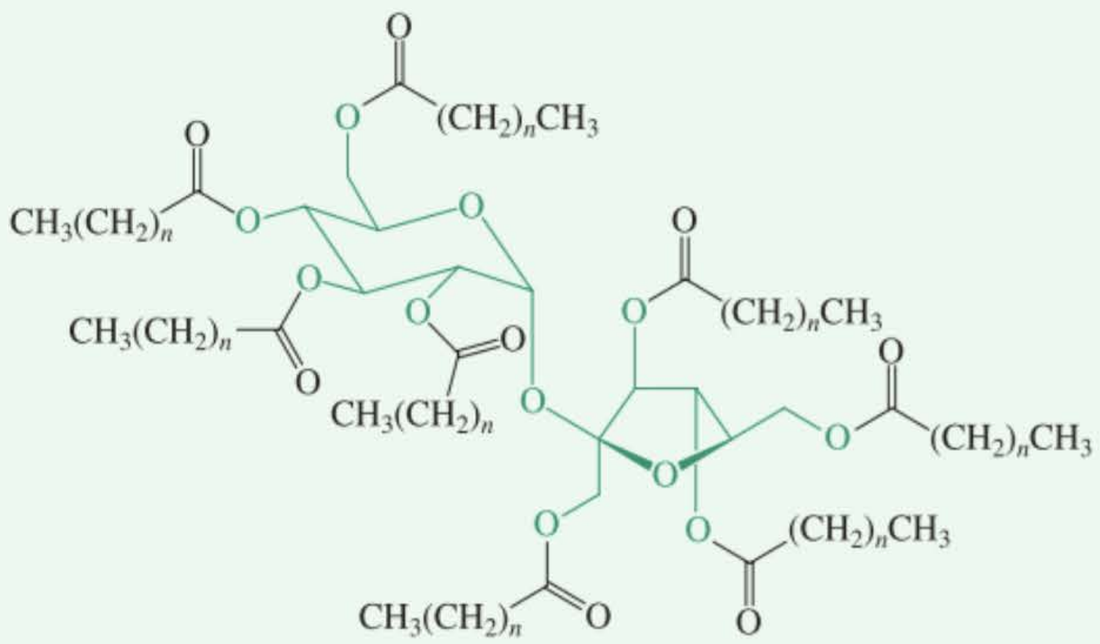
Caféine

Alors que les médicaments thermogènes aident à contrôler le poids corporel en « brûlant les graisses », une stratégie diamétralement opposée a été envisagée avec encore une autre classe de substances, en l'occurrence des médicaments qui diminuent l'apport calorique en bloquant le métabolisme. L'orlistat, approuvé par la FDA en 1999, en est un exemple : il s'agit d'une molécule qui retarde la scission enzymatique des graisses dans l'intestin, ce qui amène les aliments à être excrétés sans avoir été digérés (cf. le médicament en vente libre, Alli). Ou encore, une graisse qui est absolument incapable d'être résorbée, à savoir l'Olestra – qui est un octaester du saccharose (chapitre 24) – est couramment employée pour préparer certains aliments, comme les produits de friteries et autres chips. Il faut savoir que les molécules comprenant plus de cinq fonctions ester (pour rappel, les graisses « normales » sont des triglycérides, paragraphe 20.5) ne sont pas métabolisées par les enzymes du corps humain.

Vous pourriez vous demander s'il est bien pertinent de rechercher de tels types de médicaments, parce que ce secteur concerne la nourriture des gloutons ou l'homme « chic » en quête d'un silhouette parfaite. Il ne faut pas voir le problème comme cela. On ne doit pas oublier que l'obésité représente un risque important pour la santé : elle provoque des maladies chroniques, par exemple des problèmes cardio-vasculaires et respiratoires, de l'hypertension, du diabète et même certains cancers. En outre, l'obésité abrège la durée de vie des personnes qui en souffrent. Elle semble surtout résulter d'une prédisposition métabolique (parfois peut-être d'origine génétique) qu'il est très difficile de contrôler sans médicaments.



Orlistat (Xénical)



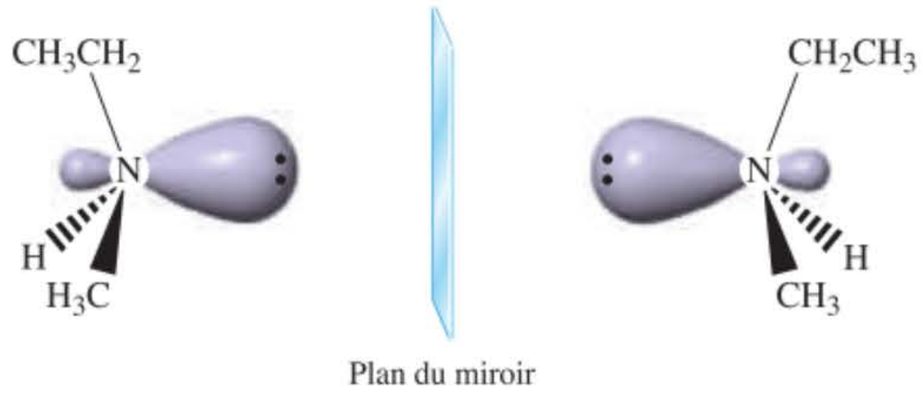
Olestra

Exercice 21-3

En examinant la figure 21.1, il est manifeste que les liaisons avec l'azote dans la méthanamine (méthylamine) sont légèrement plus longues que celles qui y correspondent dans la structure du méthanol (figure 8.1). Expliquer. (**Indication :** voir tableau 1.2.)

L'arrangement tétraédrique autour de l'azote d'une amine suggère que cet atome devrait être chiral s'il est porteur de trois substituants différents, la paire électronique libre jouant le rôle de quatrième substituant (différent). Un tel composé et son image spéculaire ne devraient pas être superposables, par analogie avec les stéréocentres carbonés (paragraphe 5.1). On peut illustrer ce concept avec l'alcanamine chirale la plus simple qui soit : la *N*-méthyléthanamine (éthylméthylamine).

Représentation de la *N*-méthyléthanamine (éthylméthylamine) et de son image spéculaire



Et cependant, il s'avère que les échantillons d'une telle amine *ne sont pas* optiquement actifs. Pourquoi ? Les amines ne sont pas stables, en ce qui concerne leur configuration autour de l'azote, en raison d'une isomérisation rapide par un processus appelé **inversion**. La molécule passe par un état de transition comprenant un atome d'azote hybridé en sp^2, comme l'illustre la figure 21.2. Cet état de transition est tout à fait similaire à celui qui a été représenté dans la figure 6.4 lors de l'inversion observée en cas de réaction S_N2 (paragraphe 6.5). La barrière vis-à-vis de ce mouvement a été mesurée grâce à des techniques spectroscopiques : il appert qu'elle vaut, dans le cas des amines de faible masse molaire, environ 20 à 30 kJ mol^{-1}. Il est, de ce fait, impossible d'empêcher une di- ou trialkylamine énantiomériquement pure de se racémiser à la température ordinaire, tout au moins lorsque l'azote est le seul stéréocentre.

État de transition de l'inversion

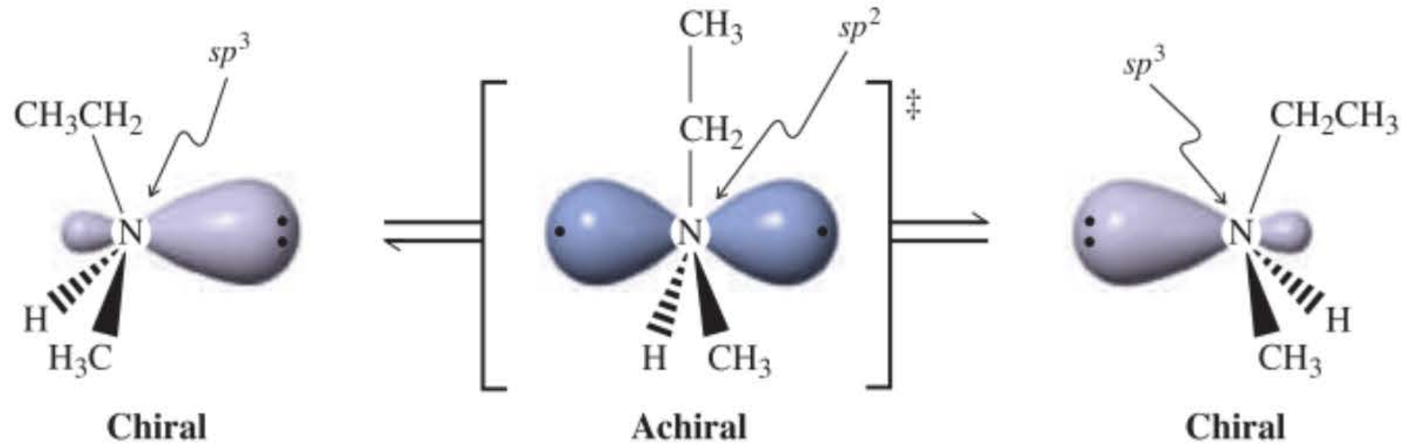


Figure 21-2 L'inversion au niveau de l'azote interconvertit rapidement les deux énantiomères de la *N*-méthyléthanamine (éthylméthylamine). De ce fait, ledit composé ne donne pas lieu à une activité optique.

Les amines forment des liaisons hydrogène plus faibles que les alcools

Étant donné l'aptitude particulière des alcools à participer à des liaisons hydrogène (paragraphe 8.2), ils sont caractérisés par des points d'ébullition anormalement élevés. On pourrait en principe s'attendre à des propriétés analogues dans le cas des amines et, de fait, le tableau 21.1 corrobore cette attente.

Tableau 21-1 Propriétés physiques comparées d'amines, d'alcools et d'alcanes

Composé	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Composé	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)
CH_4	–182,5	–161,7	$(CH_3)_2NH$	–93	7,4
CH_3NH_2	–93,5	–6,3	$(CH_3)_3N$	–117,2	2,9
CH_3OH	–97,5	65,0			
			$(CH_3CH_2)_2NH$	–48	56,3
CH_3CH_3	–183,3	–88,6	$(CH_3CH_2)_3N$	–114,7	89,3
$CH_3CH_2NH_2$	–81	16,6			
CH_3CH_2OH	–114,1	78,5	$(CH_3CH_2CH_2)_2NH$	–40	110
			$(CH_3CH_2CH_2)_3N$	–94	155
$CH_3CH_2CH_3$	–187,7	–42,1			
$CH_3CH_2CH_2NH_2$	–83	47,8	NH_3	–77,7	–33,4
$CH_3CH_2CH_2OH$	–126,2	97,4	H_2O	0	100

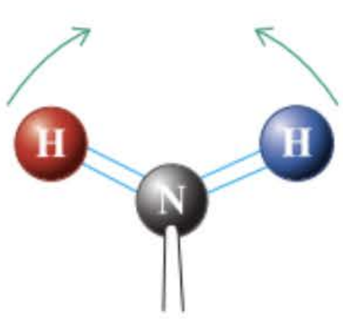
Toutefois, du fait que les amines forment des liaisons hydrogène* plus faibles que les alcools, leurs points d'ébullition sont inférieurs et leur hydrosolubilité est moindre. En général, les points d'ébullition des amines se situent entre ceux des alcanes et des alcools correspondants. Les amines de faible masse molaire sont solubles dans l'eau et dans les alcools, parce qu'il leur est possible de former des liaisons hydrogène avec le solvant. Si la partie hydrophobe d'une amine comprend plus de six carbones, l'hydrosolubilité chute rapidement ; les amines supérieures sont pratiquement insolubles dans l'eau.

En résumé, les amines adoptent une structure approximativement tétraédrique dans laquelle la paire électronique libre occupe un des sommets du tétraèdre. Elles peuvent, en principe, être chirales mais il est difficile de les maintenir dans une forme énantiomériquement pure en raison d'une inversion rapide au niveau de l'azote. Les amines sont caractérisées par des points d'ébullition supérieurs à ceux des alcanes de masse molaire comparable. Leurs points d'ébullition sont inférieurs à ceux des alcools analogues, parce que la tendance à former des liaisons hydrogène est moins marquée. L'atténuation de cet effet contrôle également leur hydrosolubilité, qui se situe entre celle des alcanes et des alcools comparables.

21-3 Identification du groupe amino par spectroscopie

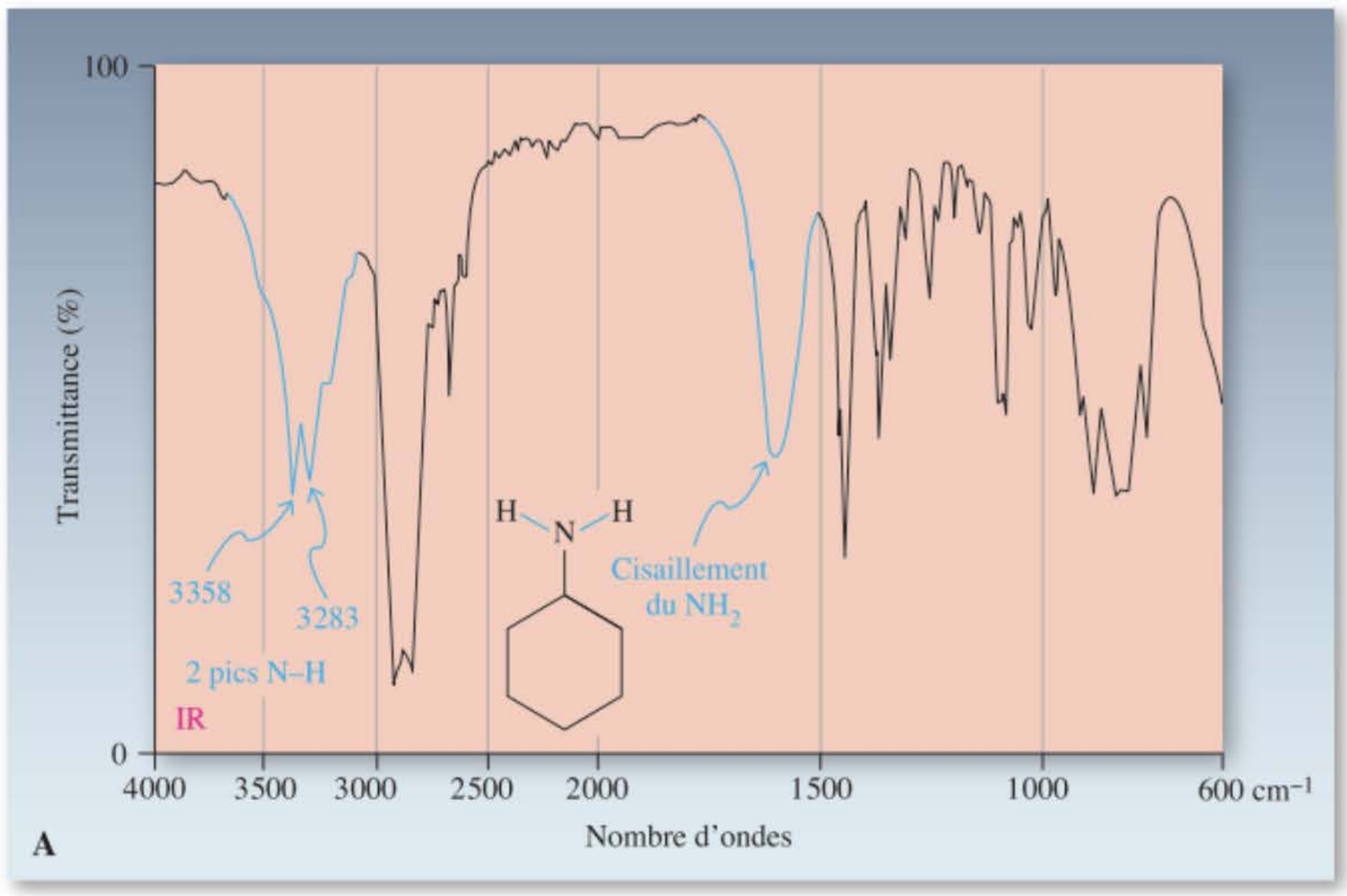
Les amines primaires et secondaires peuvent être reconnues par spectroscopie infrarouge, parce qu'elles donnent lieu à une absorption d'élongation N–H caractéristique (large) entre 3250 et 3500 cm^{-1}. Les amines primaires présentent deux pics de forte intensité dans cette zone, tandis que les amines secondaires n'y laissent apparaître qu'un pic unique très faible (voir aussi les spectres IR des amides, paragraphe 20.1). Les amines primaires laissent également entrevoir une bande vers les 1600 cm^{-1} qui est due à un mouvement de cisaillement du groupe NH_2 (paragraphe 11.8, figure 11.17 et dans la marge). Les amines tertiaires ne présentent pas de tels signaux, parce qu'elles ne possèdent pas d'hydrogène qui soit lié à l'azote. La figure 21.3 montre le spectre infrarouge de la cyclohexanamine.

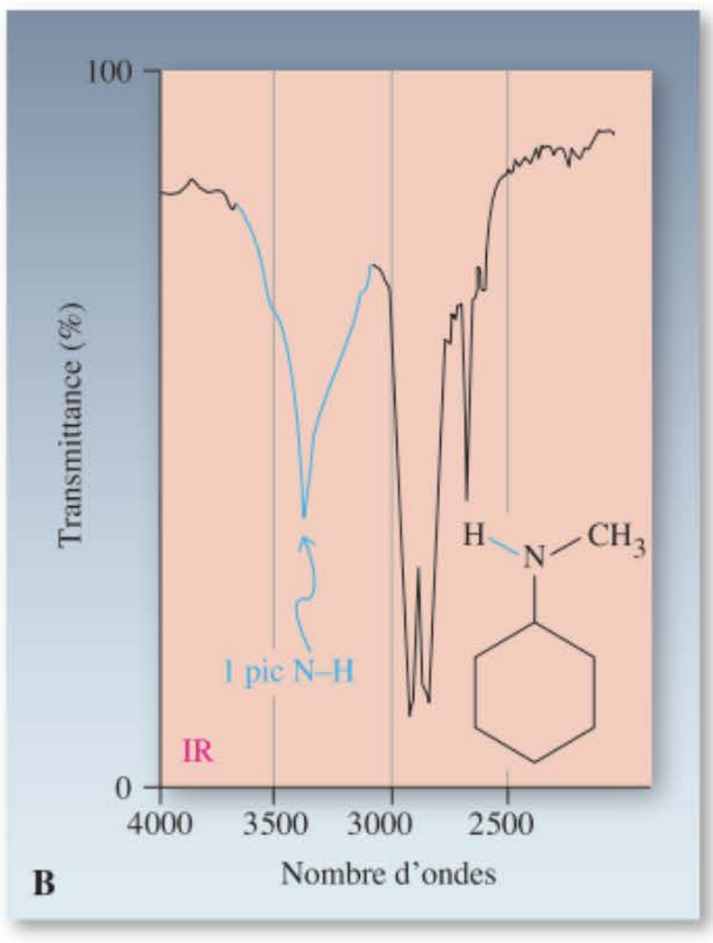
Mouvement de cisaillement des hydrogènes du $-NH_2$



La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire est également utile pour détecter la présence de groupes amino. Les hydrogènes des amines résonnent en donnant des pics (parfois élargis), tout comme le signal du OH dans les spectres de RMN des alcools. Leur déplacement chimique dépend principalement de la vitesse de l'échange des protons avec l'eau présente dans le solvant et de l'importance des liaisons hydrogène. La figure 21.4 présente le spectre de RMN du ^1H de l'azacy-

* Il est nécessaire de faire remarquer que, alors que toutes les amines peuvent jouer le rôle d'accepteurs de protons dans le cas d'une liaison hydrogène, seules les amines primaires et secondaires peuvent fonctionner comme pourvoyeuses de protons, puisque les amines tertiaires n'en possèdent pas.





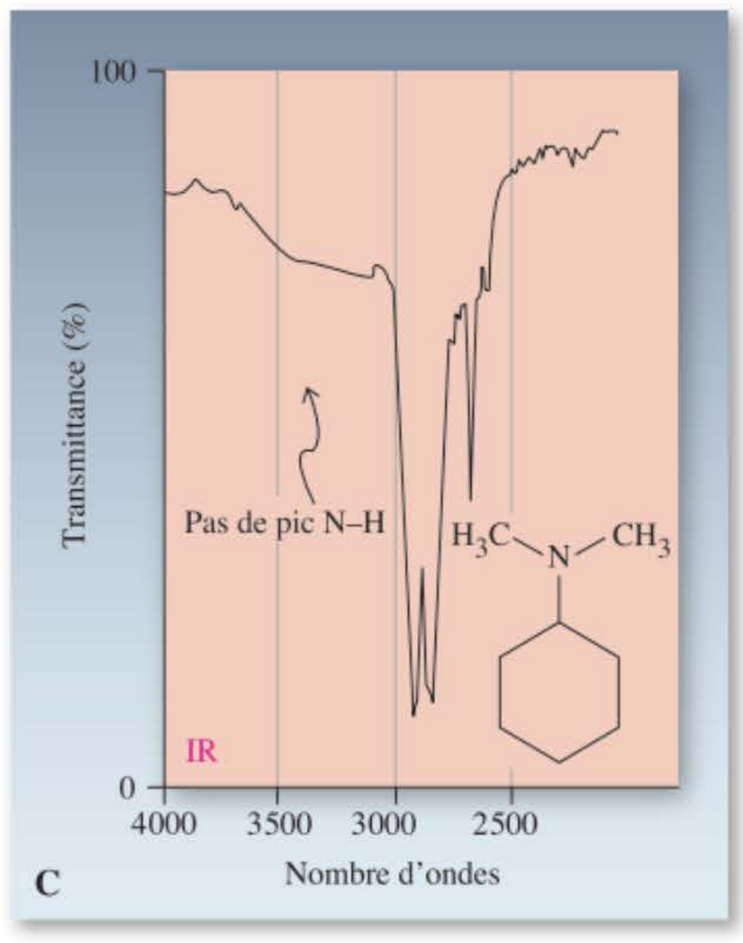


Figure 21-3 Spectre infrarouge de la cyclohexanamine. Cette amine laisse entrevoir deux pics intenses entre 3250 et 3500 cm^{-1}, caractéristiques des absorptions d'élongation N–H du groupe fonctionnel amine primaire. On remarquera également la large bande aux alentours de 1600 cm^{-1}, qui résulte de mouvements de cisaillement exercés par les liaisons N–H.
(B) La *N*-méthylcyclohexanamine ne laisse entrevoir qu'un pic N–H à 3300 cm^{-1}.
(C) la *N*, *N*-diméthylcyclohexanamine ne présente aucun pic entre 3250 et 3500 cm^{-1}.

clohexane (pipéridine), qui est une amine secondaire cyclique. L'hydrogène de la fonction amine apparaît à δ = 1,22 ppm et on y voit deux autres ensembles de signaux, en l'occurrence à δ = 1,34 et 2,61 ppm. L'absorption au champ le plus bas peut être attribuée aux hydrogènes portés par les carbones voisins de l'azote : ils sont déblindés puisqu'ils se trouvent à proximité immédiate de l'atome d'azote, qui est électronégatif.

Exercice 21-4

Doit-on s'attendre à ce que les hydrogènes adjacents à l'hétéroatome d'une amine, $RC\mathbf{H_2}NH_2$, soient plus ou moins déblindés que les hydrogènes correspondants dans un alcool $RC\mathbf{H_2}OH$? Expliquer. (**Indication :** voir l'exercice 21.3.)

Les spectres de RMN du ^{13}C des amines présentent une tendance similaire : les carbones directement liés à l'azote résonnent à un champ considérablement plus bas que les atomes de carbone des alcanes. Toutefois, comme dans les spectres relatifs à l'hydrogène (exercice 21.4), l'azote déblinde beaucoup moins que l'oxygène.

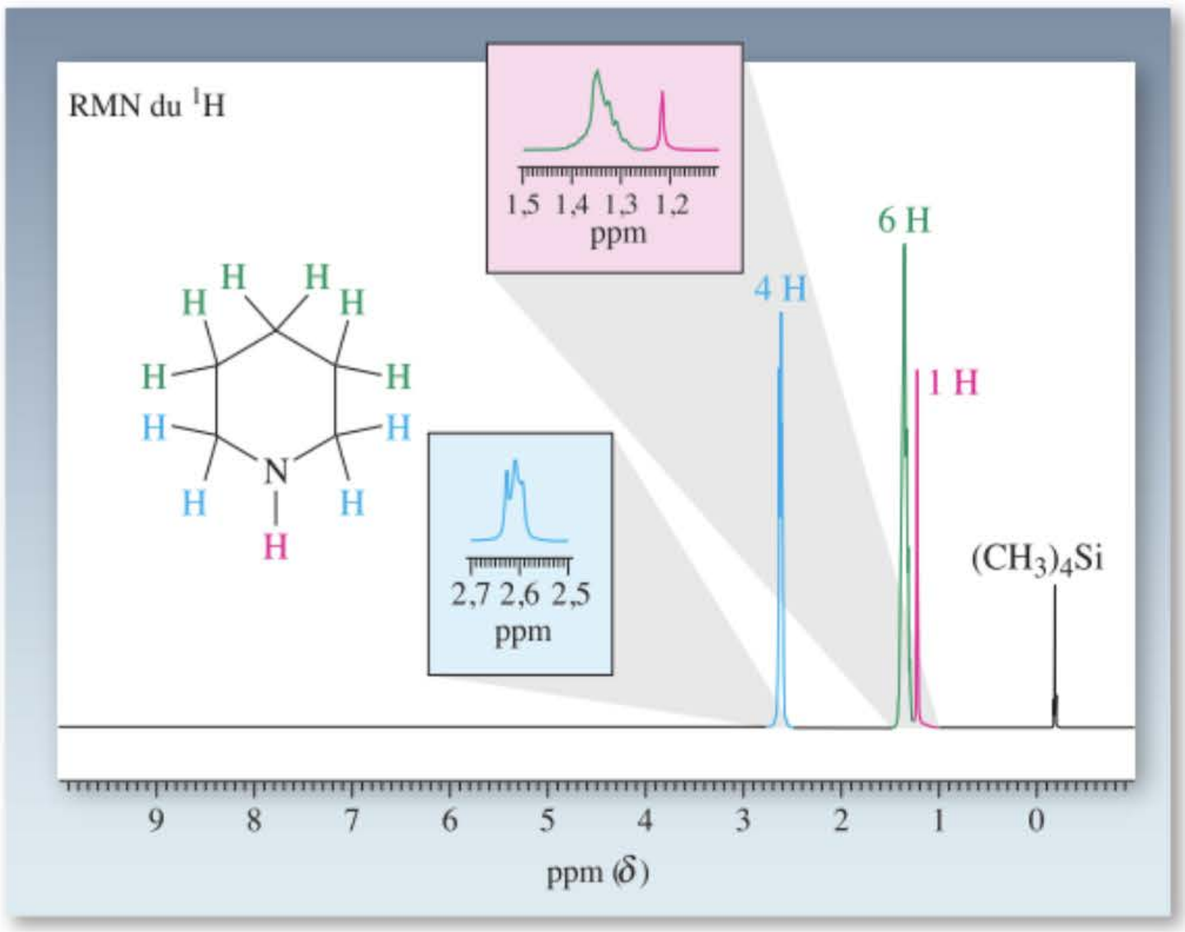
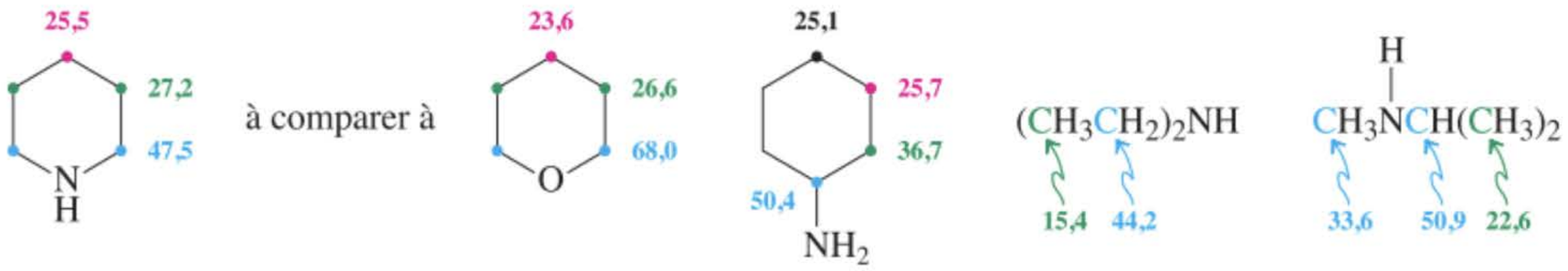


Figure 21-4 Spectre de RMN du ^{1}H de l'azacyclohexane (pipéridine) à 300 MHz. Tout comme dans le cas du signal de l'hydrogène du OH des alcools, le pic correspondant au NH d'une amine peut apparaître pratiquement n'importe où dans la zone des déplacements chimiques afférents à l'hydrogène. Ici, δ = 1,22 ppm avec une absorption effilée du NH, parce que le solvant employé ($CDCl_3$) est anhydre.

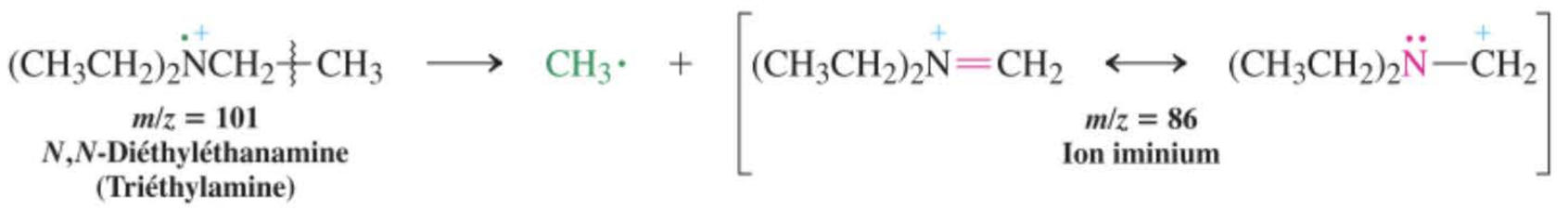
Exemples de déplacements chimiques du ^{13}C (en ppm) dans quelques amines



La spectrométrie de masse peut également servir à établir la présence d'azote dans un composé organique. Au contraire du carbone qui est tétravalent, l'azote est trivalent. À cause de ces impératifs valentiels et parce que l'azote a une masse atomique paire (14), les molécules qui contiennent un atome d'azote (ou n'importe quel nombre impair d'azotes) ont une masse molaire *impaire* (cf. exercice 11.21). Vous pouvez vérifier aisément ce fait en considérant que la formule moléculaire d'une amine monoazotée est $C_nH_{2n+3}N$.

Les profils de fragmentation en spectrométrie de masse des amines aident également à en élucider les structures. Ainsi, par exemple, le spectre de masse de la *N,N*-diéthyléthanamine (triéthylamine) laisse apparaître le pic de l'ion moléculaire à m/z = 101 (figure 21.5). Le pic de base, à m/z = 86, est dû à la perte d'un groupe méthyle, à la suite d'une scission α (paragraphe 11.10). Une telle fragmentation est favorable parce qu'elle donne naissance à un **ion iminium** qui est stabilisé par résonance.

Fragmentation de la *N,N*-diéthyléthanamine en spectrométrie de masse



La rupture de la liaison C–C adjacente à l'azote est en général tellement facile qu'il est quasiment impossible d'observer l'ion moléculaire. Ainsi, dans le spectre de masse de l'hexan-1-amine, l'ion moléculaire (à m/z = 101) est à peine visible ; le pic prédominant correspond au fragment méthylèneiminium $[CH_2{=}NH_2]^+$ (m/z = 30).

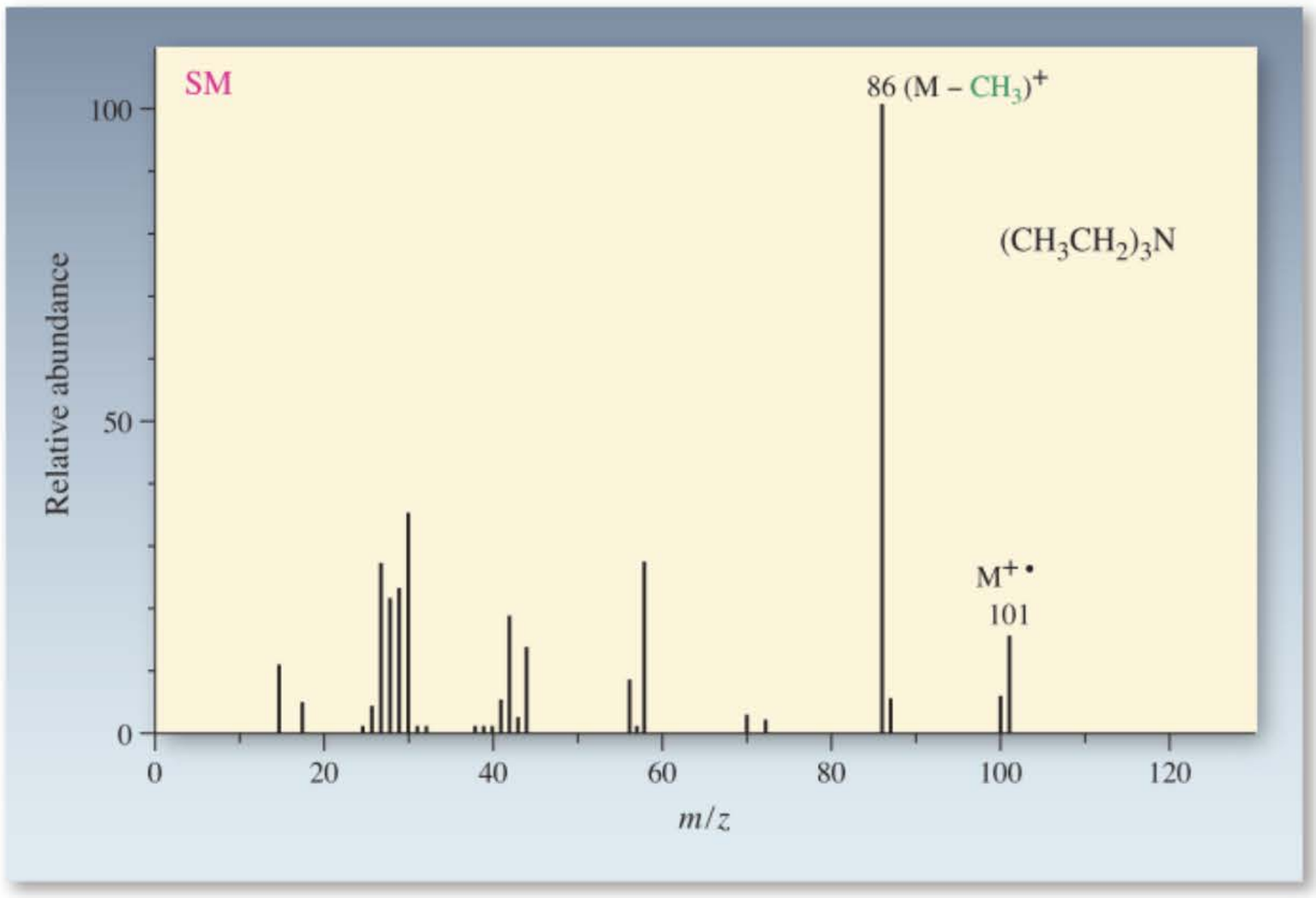


Figure 21-5 Spectre de masse de la *N*,*N*-diéthyléthanamine (triéthylamine), présentant le pic de l'ion moléculaire à m/z = 101. En général, les molécules qui ne contiennent qu'un atome d'azote présentent une masse moléculaire impaire. Le pic de base est dû à la perte d'un groupe méthyle, ce qui correspond à un ion iminium avec m/z = 86.

Exercice 21-5

Mise en pratique des concepts : attribuer une structure à un amine

Un composé répondant à la formule moléculaire $C_8H_{11}N$ a fourni les données spectroscopiques suivantes. Spectre de masse : m/z (intensité relative) = 121 (M^+, 6), 91 (15), 30 (100). RMN du ^1H : δ = 1,16 (s, 2 H), 2,73 (t, J = 7Hz, 2 H), 2,93 (t, J = 7Hz, 2 H), 7,20 (m, 5 H) ppm. RMN du ^{13}C : δ = 40,2 (CH_2), 43,6 (CH_2), 126,1 (CH), 128,4 (CH), 128,8 (CH), 139,9 ($C_{quaternaire}$) ppm. IR, valeurs choisies de nombres d'ondes : 3366, 3284, 3062, 3026, 2932, 2850, 1603, 746, 700 cm^{-1}. Quel est ce composé ?

Stratégie

Ces données spectrales sont largement suffisantes pour nous permettre d'élucider la structure de cette substance inconnue. Examinons tout d'abord les informations les plus frappantes. Le mieux est de commencer par la spectrométrie de masse puis par le spectre de RMN du ^1H. Les données restantes permettront de corroborer le diagnostic. Quoi qu'il en soit, dans de tels problèmes, vous pouvez partir de n'importe quelle information spectrale, selon ce que vous estimez être le plus utile. Il suffit ensuite de passer d'un type de spectroscopie à un autre, puis d'assembler les pièces du puzzle pour aboutir à la solution.

Solution

• Le spectre de masse montre un ion moléculaire à m/z = 121, ce qui correspond (comme il se doit) à la formule moléculaire $C_8H_{11}N$.

• Les pics de fragmentation sont plus instructifs : le premier, à m/z = 91, signifie qu'une pièce de masse 30 a été perdue, ce qui correspond exactement à la valeur du deuxième ion de fragmentation. En d'autres mots, la molécule se casse nettement en deux morceaux, caractérisés par m/z = 91 et 30. Comment « disséquer » $C_8H_{11}N$ pour obtenir de tels fragments ? On réalise bien vite que m/z = 30 doit être dû à $[CH_2{=}NH_2]^+$, vu qu'aucune autre alternative sérieuse n'existe. (La seule autre molécule avec cette même masse que l'on puisse écrire serait C_2H_6, l'éthane.) Dès lors, m/z = 91 a pour composition C_7H_7.

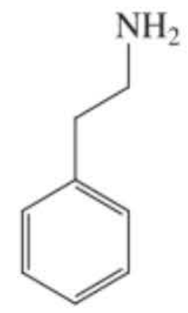
• En examinant ensuite le spectre de RMN du ^1H, on remarque que les hydrogènes se répartissent en quatre groupes, dans le rapport 2 : 2 : 2 : 5. Le premier groupe donne lieu à un singulet et est donc dû à une paire d'hydrogènes sans hydrogène voisin immédiat ou attaché à un N, comme dans NH_2 (découplés par échange rapide des protons). Les deux ensembles suivants d'hydrogènes apparaissent sous forme de triplets et doivent donc être dus à des groupes CH_2 mutuellement couplés (et dès lors voisins), ce qui laisse entrevoir la présence d'une sous-structure A–CH_2CH_2–B.

• En soustrayant l'entité C_2H_4 de $C_8H_{11}N$, il reste C_6H_7N pour A + B.

• Enfin, on observe un multiplet aromatique de 5 H à δ = 7,20 ppm, ce qui plaide fortement en faveur d'un groupe phényle, C_6H_5. Si ce groupe est A, il s'ensuit alors que B doit être NH_2, ce qui aboutit, en guise se structure possible, à la 2-phényléthanamine, $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$. Une telle solution est manifestement en accord avec le spectre de masse, puisque les fragments dominants

sont le cation méthylèneiminium et le cation benzyle [$C_6H_5CH_2^+$]. [Il est à noter que ce cation benzyle se réarrange rapidement dans les conditions de la spectrométrie de masse en son isomère aromatique plus stable, à savoir en l'annulène qu'est le cation cycloheptatriényle (cf. paragraphe 15.7)].

• Voyons à présent si les autres données spectrales corroborent notre réponse. Dans le spectre de RMN du ^{13}C, on retrouve, de fait, les six lignes attendues avec les déplacements chimiques appropriés (tableau 10.6, paragraphe 21.3). En outre, le spectre IR contient des bandes pour le groupe NH_2, à 3366, 3284 et 1603 cm^{-1}, très semblables à celles que l'on peut voir dans la figure 21.3 (A). En outre, les absorptions des C–H aromatiques et saturés (figure 15.7) sont tout à fait compatibles avec la structure proposée, telle qu'elle apparaît dans la marge.

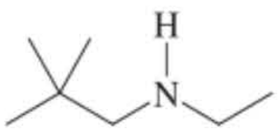


2-Phényléthanamine

Exercice 21-6

Essayez par vous-même

À quelles données spectrales approximatives (IR, RMN, *m/z*) devrait-on s'attendre pour la *N*-éthyl-2,2-diméthylpropanamine, présentée dans la marge ?



***N*-Éthyl-2,2-diméthyl-propanamine**

En résumé, l'absorption d'élongation de la liaison N–H se situe en IR dans la fourchette de 3250 à 3500 cm^{-1} ; le pic correspondant – en RMN du ^1H – est souvent élargi et est observé à une valeur très variable de δ. Le caractère électrocapteur de l'azote déblinde les carbones et hydrogènes voisins, mais dans une moindre mesure que ce que l'on observe avec les alcools et les éthers. Les spectres de masse des alcanamines simples qui ne contiennent qu'un seul atome d'azote laissent apparaître des pics relatifs à un ion moléculaire à nombre impair à cause de la trivalence de l'azote. La fragmentation se réalise de manière à produire des ions iminium qui sont stabilisés par résonance.

21-4 L'acidité et la basicité des amines

Tout comme les alcools (paragraphe 8.3), les amines sont non seulement basiques, mais également acides. À cause de la moindre électronégativité de l'azote par rapport à l'oxygène, l'acidité des amines est approximativement de 20 ordres de grandeur plus faible que celle des alcools comparables. Par contre, la paire électronique libre est bien plus disponible vis-à-vis de la protonation, ce qui fait des amines de meilleures bases.

Acidité et basicité des amines

Amine fonctionnant comme acide : $RNH + {}^-:B \underset{}{\overset{K_a}{\rightleftharpoons}} RN^- + HB$ (H sur N)

Acide — Base conjuguée

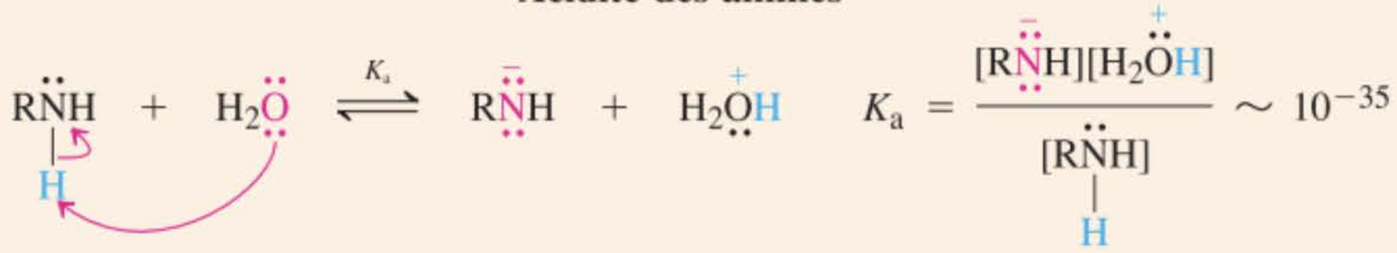
Amine fonctionnant comme base : $RNH_2 + HA \underset{}{\overset{K_b}{\rightleftharpoons}} RNH_3^+ + {}^-:A$

Base — Acide conjugué

Les amines sont des acides très faibles

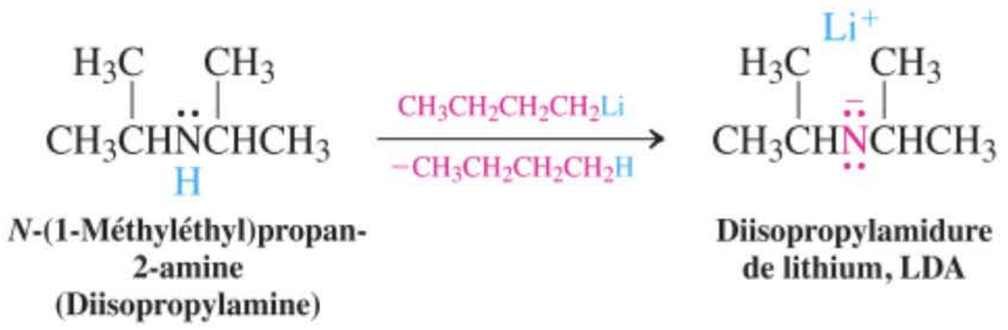
On a déjà prouvé que les amines étaient beaucoup moins acides que les alcools : les ions amidure, R_2N^-, servent à déprotonner les alcools (paragraphe 9.1). L'équilibre relatif à ce transfert de proton est fortement déplacé du côté de l'ion alkoxyde. La valeur très élevée de la constante d'équilibre, de l'ordre de 10^{20}, est due à la forte basicité des ions amidure, ce qui se reflète, à son tour, dans la faible acidité des amines. Les pK_a de l'ammoniac et des alcanamines se situent aux alentours de 35.

Acidité des amines



La déprotonation des amines nécessite la mise en œuvre de bases extrêmement fortes, telles que les réactifs alkyllithiens. Par exemple, le diisopropylamidure de lithium – la base stériquement encombrée employée dans certaines réactions d'élimination bimoléculaire (cf. paragraphe 7.8) – est préparé au laboratoire en traitant la *N*-(1-méthyléthyl)propan-2-amine (diisopropylamine) par du butyllithium.

Préparation du LDA



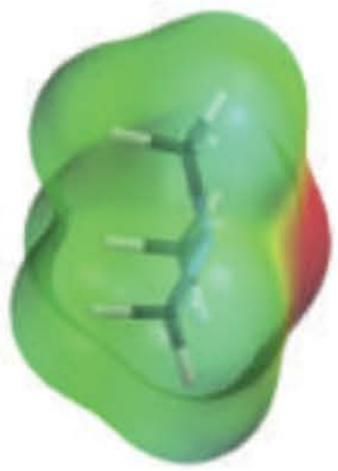
Préparation de l'amidure de sodium

$$2\,Na + 2\,NH_3 \xrightarrow{Fe^{3+}\text{ (catalyseur)}} 2\,NaNH_2 + H_2$$

Une autre synthèse des ions amidure consiste à traiter les amines par des métaux alcalins. Les métaux alcalins se dissolvent dans les amines (quoique relativement lentement) en dégageant de l'hydrogène et en formant les sels correspondants (exactement comme ils se dissolvent dans l'eau et les alcools, en libérant H_2 et en fournissant des hydroxydes ou des alkoxydes métalliques, paragraphe 9.1). Ainsi, par exemple, l'amidure de sodium peut être préparé dans l'ammoniac liquide, sous l'action de sodium métallique en présence de traces de Fe^{3+} (catalyseur), qui facilite le transfert d'électron vers l'amine. En l'absence d'un tel catalyseur, le sodium se dissout simplement dans l'ammoniac (ce que l'on signale en écrivant « Na, NH_3 liquide ») en formant une solution fortement réductrice (paragraphe 13.6).

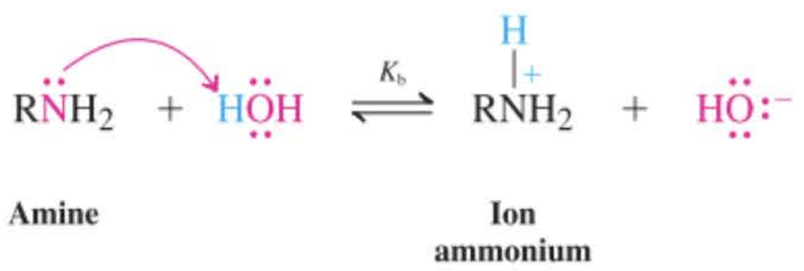
Les amines sont modérément basiques et les ions ammoniums sont des acides faibles

Les amines déprotonnent *quelque peu* l'eau de manière à former un ion ammonium ainsi qu'un ion hydroxyde. Ainsi, les amines sont plus basiques que les alcools mais pas aussi basiques que les alkoxydes. La protonation a lieu au niveau de la paire électronique libre comme on peut le voir sur le profil des potentiels électrostatiques de la *N,N*-diméthylméthanamine (triméthylamine) qui est présenté dans la marge.



***N,N*-Diméthylméthanamine (Triméthylamine)**

Basicité des amines



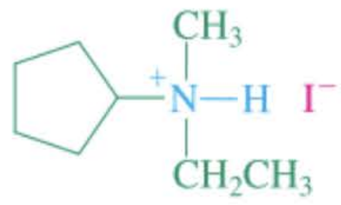
Les sels d'ammonium qui en résultent peuvent être primaires, secondaires ou tertiaires, d'après le nombre de substituants que porte l'azote.

$R\overset{+}{N}H_3\ Cl^-$	$R_2\overset{+}{N}H_2\ Br^-$	$R_3\overset{+}{N}H\ I^-$
Chlorure d'ammonium primaire	**Bromure d'ammonium secondaire**	**Iodure d'ammonium tertiaire**

Les sels d'ammonium sont nommés en plaçant les noms des substituants devant la désinence *–ammonium*, le tout étant précédé du nom de l'anion avec la préposition *de*.

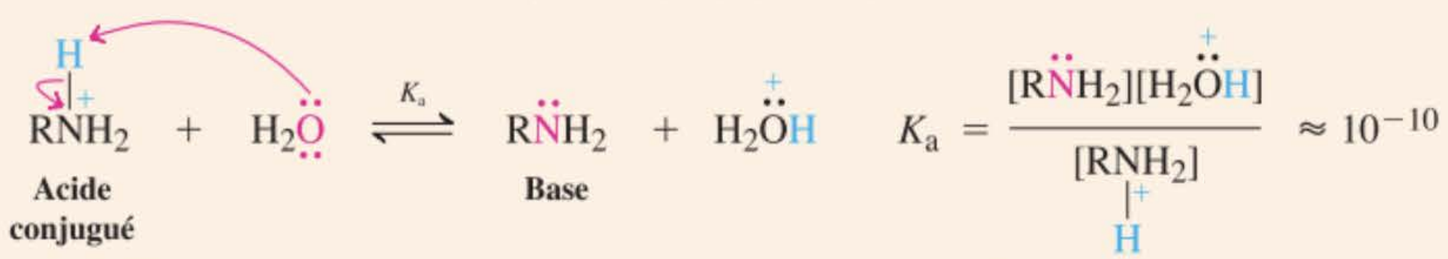
Il est intéressant de considérer la basicité des amines comme étant le reflet de l'acidité de leurs acides conjugués (paragraphe 2.2), en l'occurrence les ions ammonium. Ces espèces sont des acides plus forts que l'eau (pK_a = 15,7, tableau 2.2) ou que les alcools mais bien plus faibles que les acides carboxyliques (pK_a = 4–5, paragraphe 19.4).

$CH_3\overset{+}{N}H_3\ Cl^-$
Chlorure de méthylammonium



Iodure de cyclopentyléthylméthylammonium

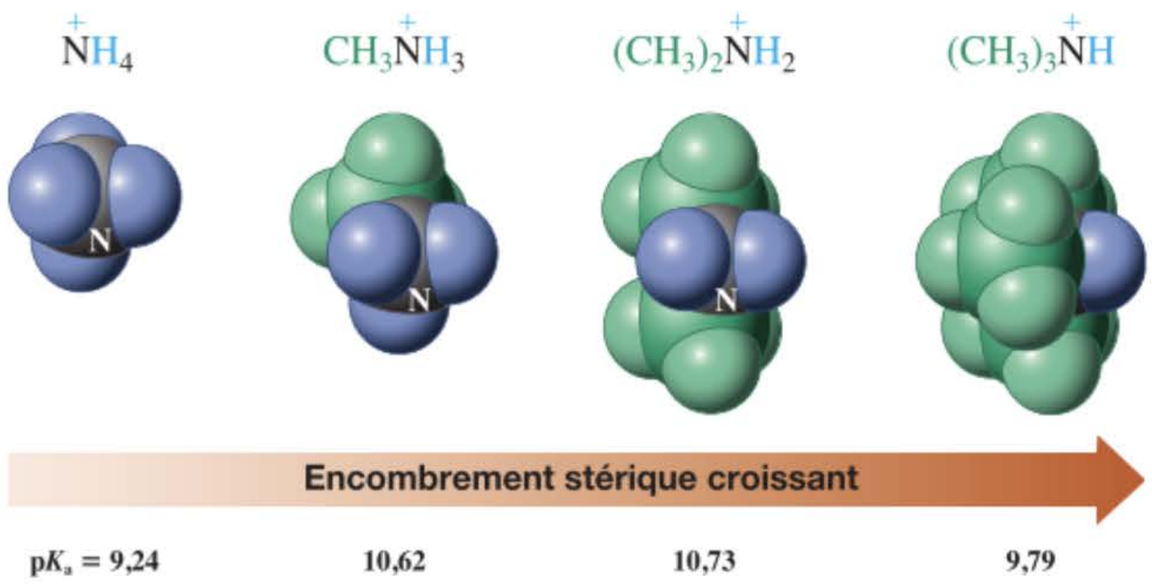
Acidité des ions ammonium



Rappel : Plus un acide conjugué est faible, plus son pK_a est élevé et plus la base correspondante est forte

Tout facteur, comme certains substituants ou l'hybridation, qui augmente la densité électronique sur l'azote de l'amine exalte la basicité de celle-ci et dès lors élève le pK_a du sel d'ammonium correspondant. En revanche, tout facteur qui diminue la densité électronique de l'azote aminé diminue sa basicité ainsi que le pK_a du sel d'ammonium correspondant. C'est ainsi, par exemple, que les sels d'alkylammonium sont légèrement moins acides que l'ion ammonium, $^+NH_4$, de sorte que les amines correspondantes sont plus basiques. Ceci est dû au caractère électrodonneur des groupes alkyle (paragraphes 7.5 et 16.1). Cependant, comme on le montre ci-dessous, les valeurs des pK_a n'augmentent pas de manière régulière au prorata du nombre accru de substituants alkyle. En fait, les amines tertiaires sont classiquement moins basiques que les systèmes secondaires. C'est la solvatation qui explique cette apparente anomalie. Ainsi, lorsque le nombre des groupes alkyle présents sur l'azote de l'amine augmente, des brèches dues à l'encombrement apparaissent dans la couche des molécules assurant la solvatation, ce qui est défavorable (paragraphe 8.3). En même temps, le nombre d'hydrogènes sur l'azote diminue, ce qui réduit les possibilités d'assurer des interactions favorables par liaisons hydrogène (paragraphe 21.2). Ces deux phénomènes agissent de concert pour contrecarrer l'effet inductif électrodonneur des groupes alkyle en solution aqueuse. Effectivement, en phase gazeuse, là où il n'y a pas de solvant, le profil correspond à l'ordre logique : (pK_a) $^+NH_4 < CH_3{}^+NH_3 < (CH_3)_2{}^+NH_2 << (CH_3)_3{}^+NH$.

Valeurs des pK_a de quelques sels d'ammonium simples*



pK_a = 9,24	10,62	10,73	9,79

* Une pratique que l'on rencontre dans la littérature – et qui prête à confusion – consiste à faire passer la valeur du pK_a d'un sel d'ammonium comme étant celle de l'amine neutre. Dans l'énoncé « le pK_a de la méthanamine vaut 10,62 », ce qui est donné est en fait le pK_a de l'ion méthylammonium. Le pK_a de la méthanamine vaut en réalité 35.

ENCADRÉ 21-2

Séparation des amines à partir d'un mélange de divers composés organiques grâce à des techniques d'extraction à l'aide de solutions aqueuses

Lors de l'isolement de produits naturels, de même que lors des synthèses organiques en plusieurs étapes, le chimiste est souvent confronté au problème de la séparation des composants basiques, neutres et acides d'un mélange. On peut mettre à profit la basicité des amines et, de manière plus générale, les propriétés acido-basiques d'un certain nombre de groupes fonctionnels, en vue de les purifier grâce à l'extraction aqueuse de leurs sels correspondants. Cette méthode repose sur le fait que les sels sont, en général, hydrosolubles, tandis que leurs acides (ou bases) conjugué(e)s neutres ne le sont pas. Ainsi, par exemple, il est possible, par extractions, de transférer des amines basiques d'un solvant organique vers une phase aqueuse *acide* sous forme de leurs sels d'ammonium. Inversement, des composés acides, comme des acides carboxyliques, peuvent être écartés d'un solvant organique par extraction avec de l'eau *basique,* dans laquelle ils se solubilisent sous forme de carboxylates. Ces processus peuvent ensuite se réaliser à l'envers, en rendant les phases aqueuses respectivement basiques ou acides, ce qui permet, en définitive, de séparer les composants basiques, neutres et acides d'un mélange.

Un organigramme qui décrit un tel procédé de séparation est présenté à la page 985.

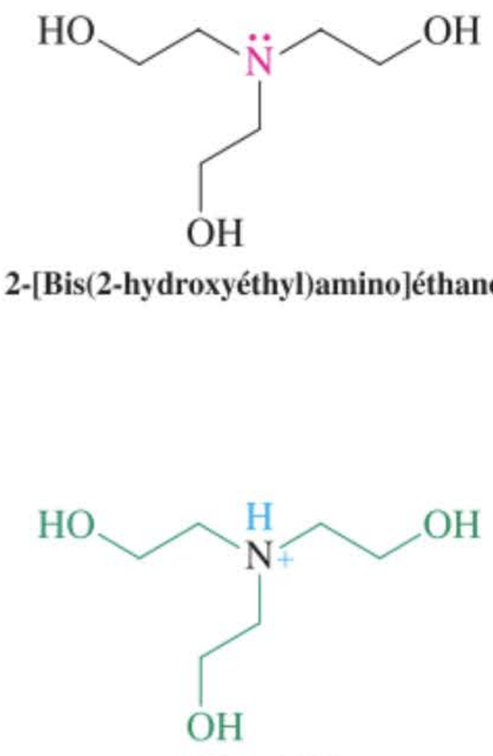
Tout d'abord, la solution du mélange dans un solvant organique est traitée par une solution légèrement basique, contenant par exemple du $NaHCO_3$, ce qui a pour effet de convertir tout acide carboxylique qui y serait présent en son sel sodique. Ce sel, étant soluble dans l'eau, migre de la phase organique vers la phase aqueuse. Après séparation des phases, l'acide carboxylique peut



L'extraction de solutés présents dans une phase organique à l'aide d'une phase aqueuse (et l'inverse) se réalise en agitant le mélange dans une boule à décanter, puis en laissant les deux phases se séparer, comme on le montre. La séparation physique des deux phases implique que l'on laisse lentement s'écouler la phase inférieure en ouvrant le robinet situé au bas de la boule à décanter.

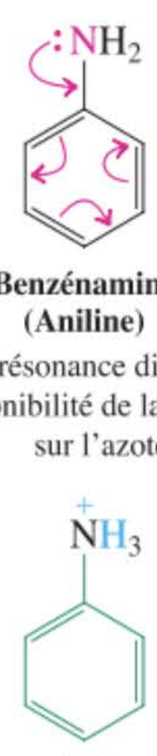
Les paires électroniques libres sur l'azote des arénamines, des carboxamides et des imines sont moins disponibles vis-à-vis d'une protonation

Au contraire de l'effet dû aux groupes alkyle, la basicité des amines diminue lorsque des substituants électroattracteurs sont présents sur l'azote. Par exemple, le pK_a du 2-[bis(2-hydroxyéthyl) amino] éthanol ne vaut que 7,75, à cause de la présence de trois oxygènes électroattracteurs par effet inductif.



2-[Bis(2-hydroxyéthyl)amino]éthanol

pK_a = 7,75



Benzénamine (Aniline)

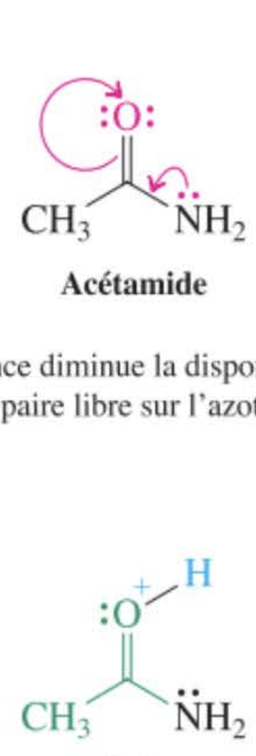
La résonance diminue la disponibilité de la paire libre sur l'azote

4,63



Cyclohexanamine

10,66



Acétamide

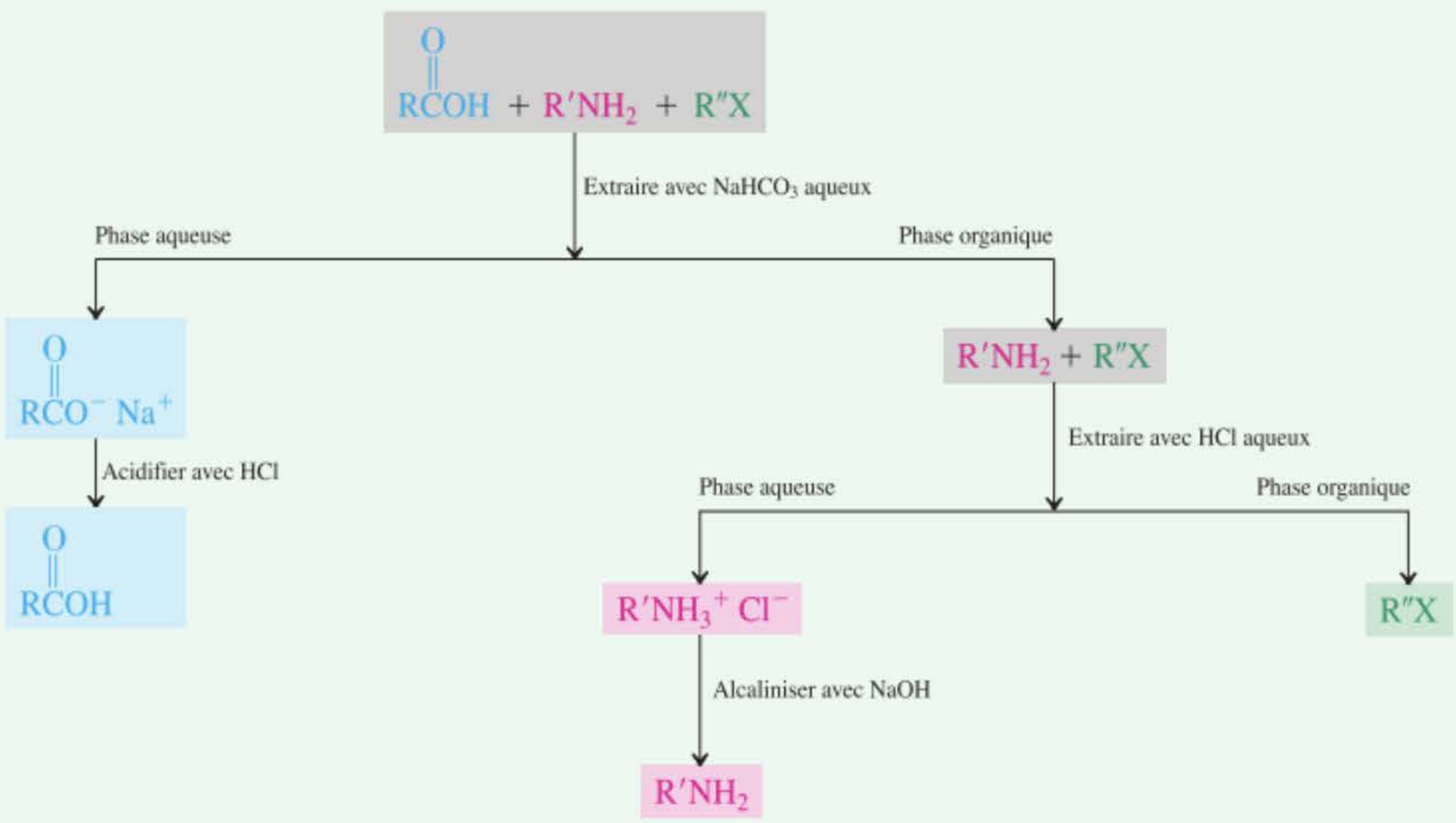
La résonance diminue la disponibilité de la paire libre sur l'azote

0,63

La protonation se fait sur l'oxygène

être précipité de la solution aqueuse en acidifiant celle-ci à l'aide d'un acide minéral fort tel que HCl. Ensuite, la solution organique restante est traitée par un acide, transformant ainsi toute amine présente en son sel d'ammonium correspondant, qui est soluble dans l'eau, et qui passe donc dans la phase aqueuse. Après séparation des phases, on obtient une solution organique qui contient les substances neutres et une solution aqueuse dont on peut isoler l'amine à la suite d'un traitement par une base forte telle que NaOH.

Séparation, par extraction à l'aide de solutions aqueuses, de composés organiques acides (acide carboxylique), basiques (amine) et neutres (halogénoalcane)

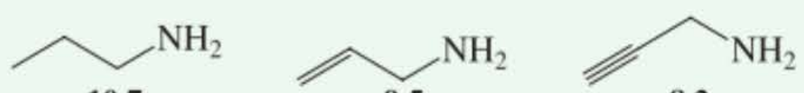


De même, la benzénamine (aniline) est beaucoup moins basique que son analogue saturé, à savoir la cyclohexanamine (et autres amines primaires). Ainsi, comme on l'a montré ci-dessus, le pK_a de l'ion benzènammonium est relativement faible : 4,63 contre 10,66. Il y a deux raisons à cela. L'une est l'hybridation sp^2 du carbone aromatique attaché à l'azote dans la benzénamine, ce qui le rend relativement électroattracteur (paragraphes 11.3 et 13.2), de sorte que la paire électronique libre de l'azote est moins disponible vis-à-vis d'une protonation. L'autre raison est la résonance : on dit de la paire libre qu'elle est « réquisitionnée » par résonance avec le système π aromatique (paragraphe 16.1). Cette résonance est perdue lors de la protonation. L'acétamide constitue un exemple similaire : le groupe acétyle accapare la paire électronique libre de l'azote par induction (le carbone carbonylique est positivement polarisé) et par résonance (paragraphe 20.1).

Comme on peut s'y attendre, l'hybridation de l'azote lui-même affecte également la basicité de manière drastique et ce, selon l'ordre $:NH_3 > R_2C{=}NR' > RC{\equiv}N:$, ce qui correspond à une séquence que nous avons déjà rencontrée lors de la discussion de l'acidité relative des alcanes, des alcènes et des alcynes (paragraphe 13.2). De fait, les ions iminium (paragraphe 17.9) ont des valeurs de pK_a se situant dans la fourchette 7 à 9, tandis que les nitriles *N*-protonnés (paragraphe 20.8) sont encore plus acides (p$K_a < -5$). Le tableau 21.2 résume les valeurs des pK_a des acides conjugués de quelques amines représentatives.

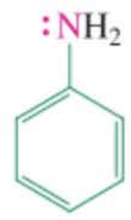
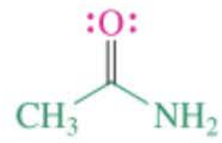
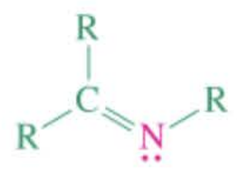
Exercice 21-7

Expliquer les valeurs décroissantes des pK_a des amines (protonnées) suivantes :



pK_a = **10,7** **9,5** **8,2**

Tableau 21-2 Valeurs des pK_a de diverses amines

Composé	pK_a de l'acide conjugué	Composé	pK_a de l'acide conjugué
$:NH_3$	9,24		4,63
$CH_3\ddot{N}H_2$	10,62		
$(CH_3)_2\ddot{N}H$	10,73		
$(CH_3)_3N:$	9,79		
$(HOCH_2CH_2)_3N:$	7,75		0,63
	10,66		7–9
		$R-C\equiv N:$	< –5

En résumé, les amines sont des acides très faibles et nécessitent un traitement par des réactifs alkyllithiens ou par des métaux alcalins pour engendrer des ions amidure. Par contre, ce sont des bases notoires, fournissant des sels d'ammonium relativement peu acides.

21-5 Synthèse d'amines par alkylation

Les amines peuvent être synthétisées par alkylation d'atomes d'azote. Une bonne part des procédés mis en œuvre reposent sur une propriété importante de l'azote dans de nombreux composés : il est *nucléophile*.

Les amines peuvent provenir de l'alkylation d'autres amines

En tant que nucléophiles, les amines réagissent avec les halogénoalcanes de manière à fournir des sels d'ammonium (paragraphe 6.2). Malheureusement, cette réaction n'est pas nette parce que l'amine qui en résulte subit habituellement une alkylation plus poussée. Comment cette complication intervient-elle ?

Considérons l'alkylation de l'ammoniac par le bromométhane. Lorsqu'on effectue cette réaction avec des quantités équimolaires des réactifs, le produit, en l'occurrence le bromure de méthylammonium (qui est faiblement acide), échange (de manière réversible), au fur et à mesure de sa formation, un proton avec l'ammoniac (qui est faiblement basique). Les petites quantités de méthanamine ainsi engendrées entrent alors, en réalité, en compétition avec l'ammoniac vis-à-vis de l'agent alkylant. Cette nouvelle méthylation aboutit à la formation d'un sel de diméthylammonium.

Quoi qu'il en soit, le processus réactionnel ne s'arrête pas là. Ledit sel peut céder un proton à l'une ou l'autre des deux bases azotées présentes dans le milieu réactionnel, engendrant de la sorte la *N*-méthylméthanamine (diméthylamine). Ce composé constitue encore un autre nucléophile qui entre en compétition pour attaquer le bromométhane aboutissant à la *N,N*-diméthylméthanamine (triméthylamine) et finalement au bromure de tétraméthylammonium, qui est un sel d'ammonium *quaternaire*. Le résultat global de cette méthode est qu'il se forme un mélange de sels d'alkylammonium et d'alcanamines.

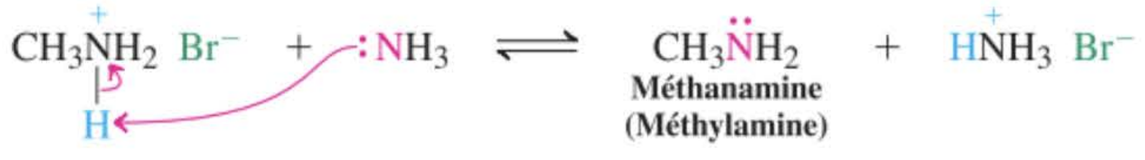
Méthylation de l'ammoniac

Première alkylation. Elle fournit une amine primaire

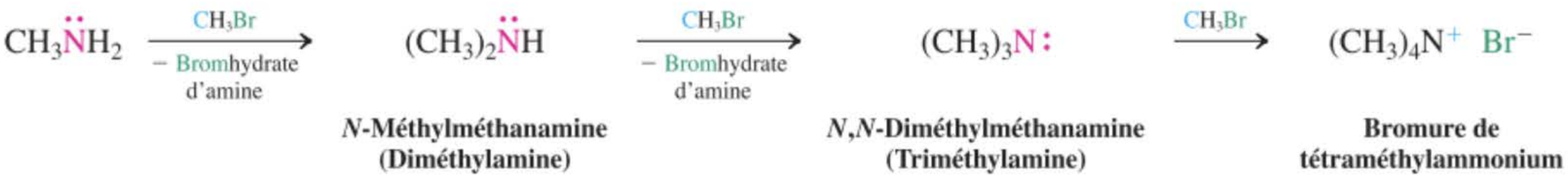
Étape 1. Substitution nucléophile :



Étape 2. Déprotonation :



Alkylations subséquentes. Elles aboutissent, respectivement, à des amines secondaires, tertiaires et finalement à un sel d'ammonium quaternaire



***N*-Méthylméthanamine (Diméthylamine)** — ***N*,*N*-Diméthylméthanamine (Triméthylamine)** — **Bromure de tétraméthylammonium**

Le mélange de produits que l'on obtient à la suite du traitement des halogénoalcanes par de l'ammoniac ou des amines est un inconvénient majeur qui limite considérablement l'utilité de l'alkylation directe en synthèse organique. C'est pourquoi, le plus souvent, on fait appel à des méthodes indirectes d'alkylation, notamment pour obtenir des amines primaires.

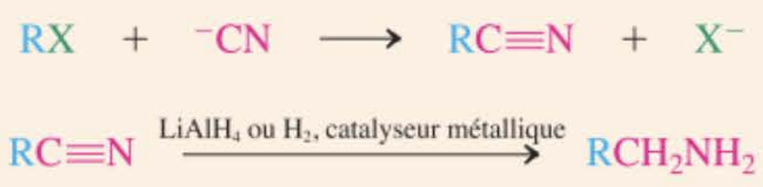
Exercice 21-8

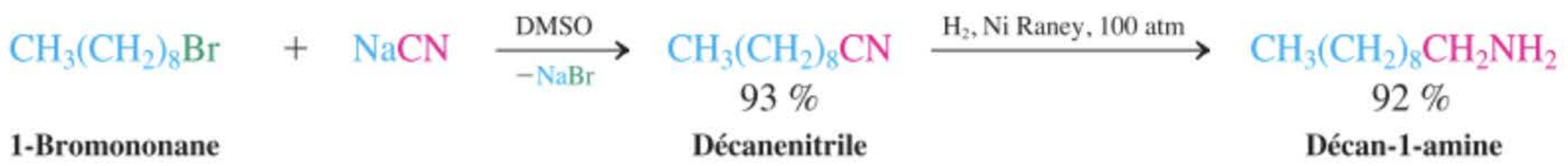
Tout comme les autres amines, la benzénamine (aniline) peut être benzylée par le (chlorométhyl)-benzène (chlorure de benzyle), $C_6H_5CH_2Cl$. Au contraire des réactions avec les alcanamines, qui se déroulent à la température ordinaire, cette réaction-ci ne se réalise que si on chauffe le mélange réactionnel vers 90-95°C. Expliquer la nécessité de ce chauffage. (**Indication :** revoir le paragraphe 21.4.)

Les méthodes d'alkylation indirecte constituent des voies d'accès efficaces aux amines primaires

La synthèse des amines primaires implique l'emploi d'un nucléophile contenant de l'azote, qui ne réagirait qu'*une seule fois* et qui pourrait ensuite être converti en groupe amino. Par exemple, l'ion cyanure, ^-CN, transforme les halogénoalcanes primaires et secondaires en nitriles, lesquels peuvent ensuite être réduits en amines correspondantes (paragraphe 20.8). Grâce à cette séquence de réactions, il est donc possible de transformer RX en RCH_2NH_2. On remarquera, toutefois, que cette méthode introduit un carbone surnuméraire dans le squelette de l'halogénoalcane, parce que le cyanure est alkylé sur son carbone et pas sur l'azote.

Transformation d'un halogénoalcane en l'amine homologue via la substitution par du cyanure suivie de réduction



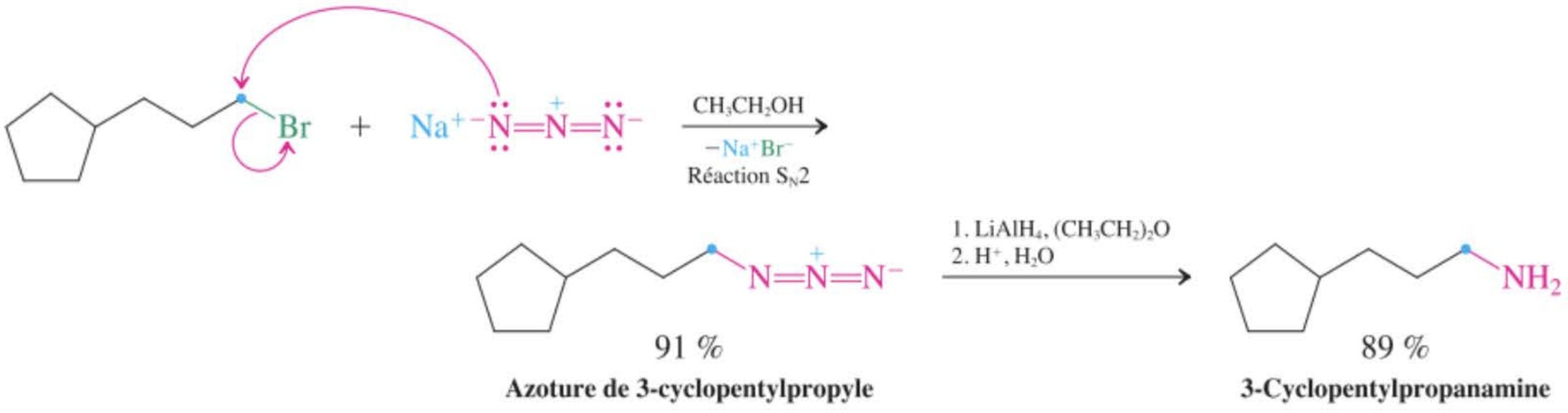


1-Bromononane — **Décanenitrile** — **Décan-1-amine**

Pour introduire dans un halogénoalcane un groupe amino sans carbone surnuméraire, il faut faire appel à un autre nucléophile azoté qui serait non réactionnel après la première alkylation. L'**ion azoture**, N_3^-, est un nucléophile qui répond à ces exigences : il réagit avec les halogénoalcanes en engendrant des **azotures d'alkyle** qui, à leur tour, sont réduits en amines primaires correspondantes par hydrogénation catalytique (Pd-C) ou par l'hydrure de lithium aluminium.

$R—N_3$
Azoture d'alkyle

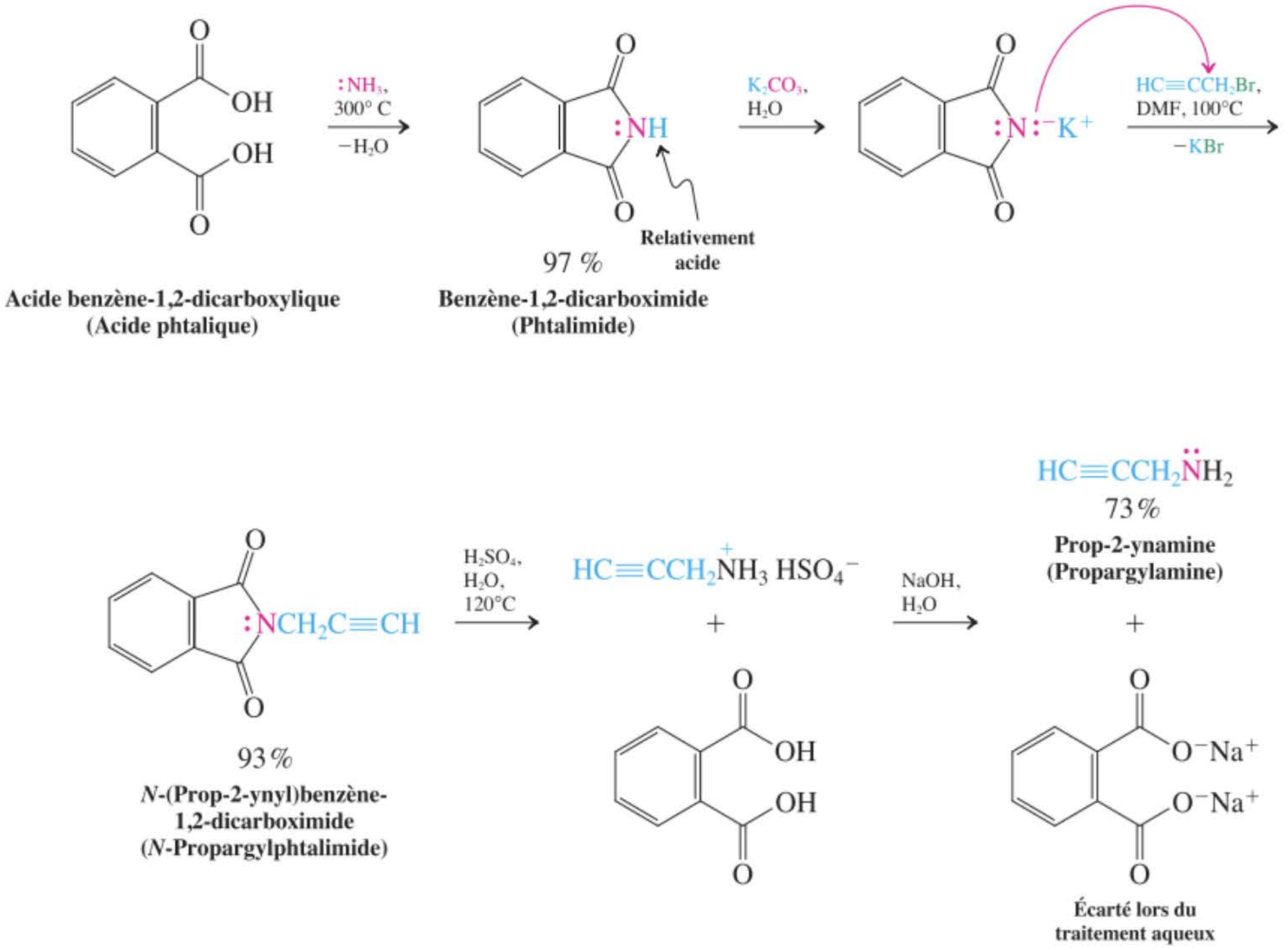
Substitution par de l'azoture suivie de réduction



Azoture de 3-cyclopentylpropyle — **3-Cyclopentylpropanamine**

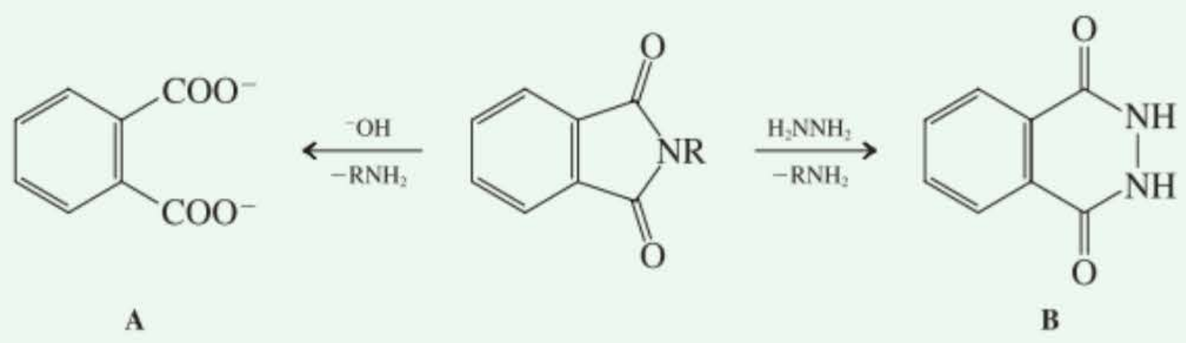
Une méthode qui permet de synthétiser des amines primaires sans impliquer de réduction fait usage de l'anion du benzène-1,2-dicarboximide (phtalimide, disponible dans le commerce), qui est l'imide de l'acide benzène-1,2-dicarboxylique (phtalique). Cette réaction est également appelée la **synthèse de Gabriel *.** Étant donné que, dans ce système, l'azote est serti entre deux fonctions carbonyle, l'acidité du groupe NH (pK_a = 8,3) est bien plus élevée que celle d'un amide ordinaire (pK_a = 22, paragraphe 20.7). Sa déprotonation peut, dès lors, être effectuée avec une base modérée telle qu'un ion carbonate, ce qui fournit un anion dont la monoalkylation se fait avec de bons rendements. Par la suite, il est possible de libérer l'amine par hydrolyse acide, dans un premier temps sous la forme d'un sel d'ammonium. Lorsque celui-ci est traité par une base, on obtient l'amine libre.

Obtention d'une amine primaire par la synthèse de Gabriel



Exercice 21-9

La scission d'un benzène-1,2-dicarboximide *N*-alkylé (phtalimide *N*-alkylé) est très souvent réalisée par une base ou par l'hydrazine, H_2NNH_2. Les produits respectifs qui résultent de ces deux traitements sont le benzène-1,2-dicarboxylate A ou l'hydrazide B. Proposer des mécanismes pour ces deux réactions. (**Indication :** revoir le paragraphe 20.6)



* Professeur Siegmund Gabriel, 1851-1924, Université de Berlin.

Exercice 21-10

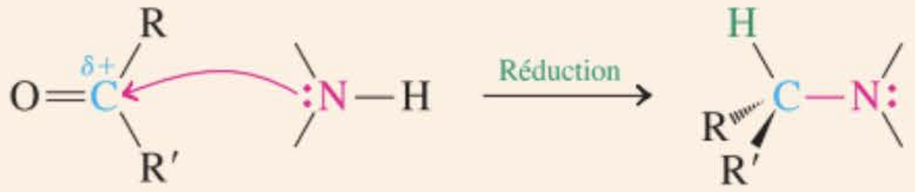
Montrer comment vous appliqueriez la méthode de Gabriel pour synthétiser chacune des amines suivantes. **(a)** Hexan-1-amine ; **(b)** 3-méthylpentanamine ; **(c)** cyclohexanamine ; **(d)** $H_2NCH_2CO_2H$, la glycine (un acide aminé). (**Indication :** en ce qui concerne cette dernière synthèse, le groupe acide carboxylique devra être protégé sous forme d'ester. Comprenez-vous pourquoi ?) Pour chacune de ces quatre synthèses, la méthode de substitution par un azoture suivie de réduction serait-elle tout aussi bonne, meilleure ou moins efficace ?

En résumé, les amines peuvent être préparées à partir de l'ammoniac ou d'autres amines par simple alkylation, mais cette méthode fournit des mélanges de produits et avec des rendements médiocres. Il est préférable, pour obtenir des amines primaires, de recourir à des méthodes indirectes dans lesquelles on emploie des nitriles, des azotures ou encore des systèmes protégés tels que l'imide benzène-1,2-dicarboxylique (phtalimide) dans la synthèse de Gabriel.

21-6 Synthèse d'amines par amination réductrice

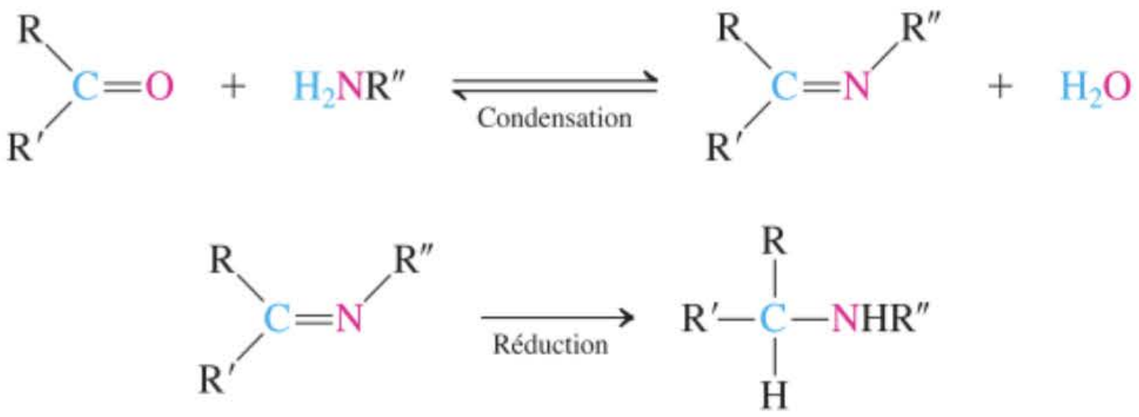
Une autre méthode permettant de synthétiser des amines (primaires, secondaires ou tertiaires) est l'**amination réductrice** (des aldéhydes et des cétones). Lors de ce processus, le composé carbonylé est exposé à une amine contenant au moins une liaison N–H (NH_3, amines primaires ou secondaires) et à un agent réducteur pour fournir directement une nouvelle amine alkylée (respectivement une amine primaire, secondaire ou tertiaire). La nouvelle liaison C–N se forme ainsi au niveau du carbone carbonylique de l'aldéhyde ou de la cétone.

Schéma général de l'amination réductrice

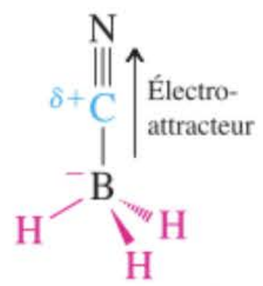


La séquence débute par la condensation de l'amine avec le composé carbonylé (paragraphe 17.9) aboutissant à l'imine correspondante (dans le cas de NH_3 et des amines primaires) ou à un ion iminium (amines secondaires). Exactement comme dans le cas de la double liaison carbone-oxygène des aldéhydes et des cétones, la double liaison carbone-azote de ces intermédiaires est ensuite réduite par une hydrogénation catalytique concomitante ou par l'entremise de réactifs à base d'hydrures un peu particuliers.

Schéma général de l'amination réductrice d'une cétone avec une amine primaire



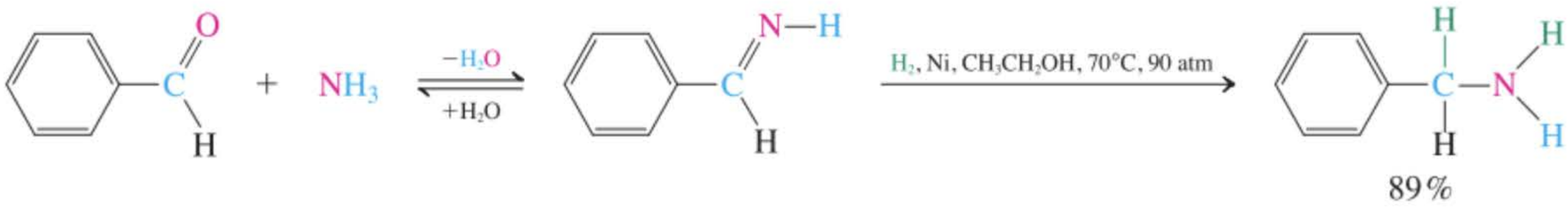
Cette réaction se déroule avec succès à cause de la sélectivité des agents réducteurs : l'hydrogène activé par un catalyseur (paragraphe 12.2) ou le cyanoborohydrure de sodium, $Na^+{}^-BH_3CN$. Tous deux réagissent plus vite avec la double liaison de l'imine qu'avec celle du groupe carbonyle, dans les conditions mises en œuvre. Avec $Na^+{}^-BH_3CN$, les conditions sont relativement acides (pH=2-3), de sorte que la double liaison de l'imine est efficacement activée (protonation de l'azote), ce qui facilite l'attaque du carbone par l'hydrure. Comme on le montre dans la marge, la stabilité relative



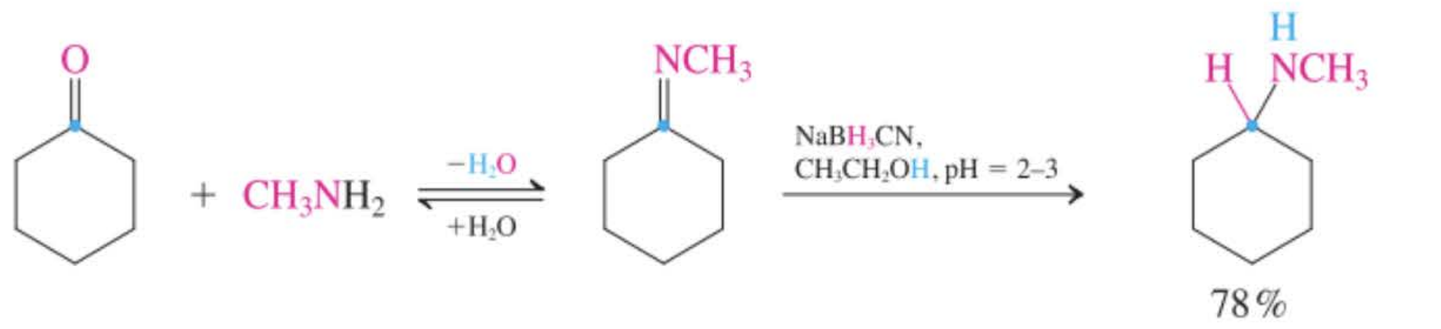
Aptitude diminuée du H à quitter en tant que :H⁻, d'où ce réactif est moins sensible à H⁺

du borohydrure modifié à un pH aussi bas (auquel $NaBH_4$ s'hydrolyse ; paragraphe 8.6) est due à la présence du groupe cyano (électroattracteur) qui rend les hydrogènes moins basiques (moins « hydruriques »). En pratique, on laisse l'équilibre s'instaurer entre le composé carbonylé, l'amine et l'imine (par perte d'eau), en présence de l'agent réducteur. De la sorte, l'ammoniac fournit des amines primaires, tandis que les amines primaires aboutissent à des amines secondaires.

Synthèse d'une amine par amination réductrice

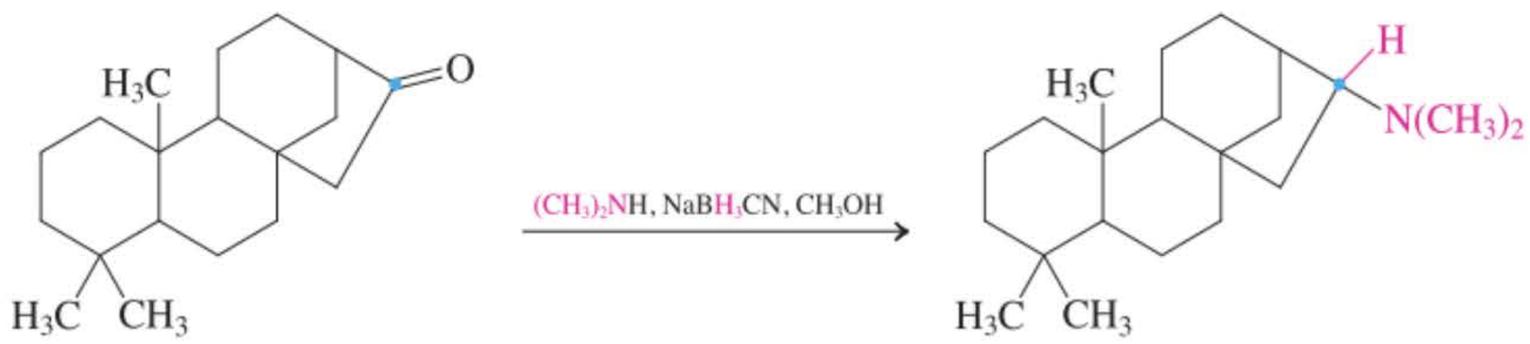


Benzaldéhyde — **Non isolé** — **Phénylméthanamine (Benzylamine)**



Cyclohexanone — **Non isolé** — ***N*-Méthylcyclohexanamine**

De même, les aminations réductrices avec les amines secondaires fournissent les amines tertiaires correspondantes.



Les amines secondaires ne peuvent pas former d'imines avec les aldéhydes et les cétones, mais sont en équilibre avec les ions *N*,*N*-dialkyliminium correspondants (paragraphe 17.9), lesquels sont ensuite réduits par l'action de H^- en provenance du cyanoborohydrure.



***N*-(Phénylméthyl)-cyclopentanamine (Benzylcyclopentylamine)** — **Ion iminium** — ***N*-Méthyl-*N*-(phénylméthyl)-cyclopentanamine (Benzylcyclopentylméthylamine)**

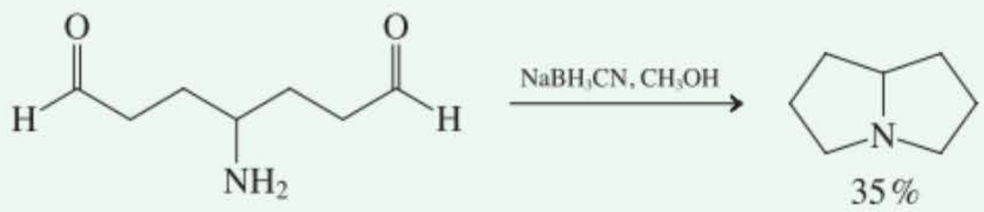
Exercice 21-11

Formuler un mécanisme expliquant l'amination réductrice de l'amine secondaire présentée dans l'exemple ci-dessus.

Exercice 21-12

Mise en pratique des concepts : application de l'amination réductrice

Expliquer la transformation suivante par un mécanisme.

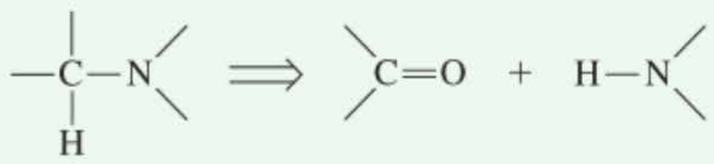


Stratégie

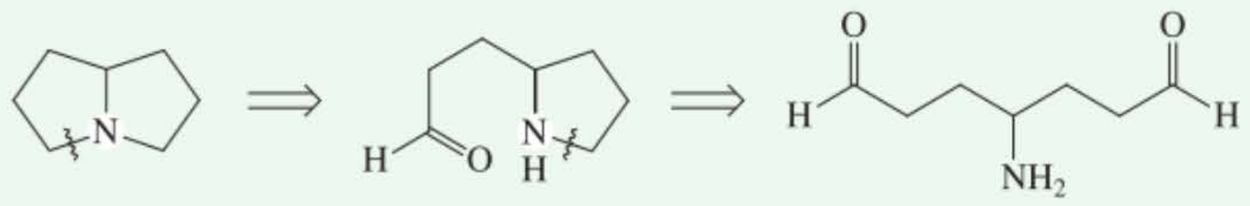
En faisant l'inventaire des diverses fonctionnalités présentes dans le substrat engagé, dans le réactif et dans le produit obtenu (une amine), il est manifeste qu'on se trouve en présence d'une variante intramoléculaire d'amination réductrice. Ceci constitue donc le point de départ d'une analyse rétrosynthétique.

Solution

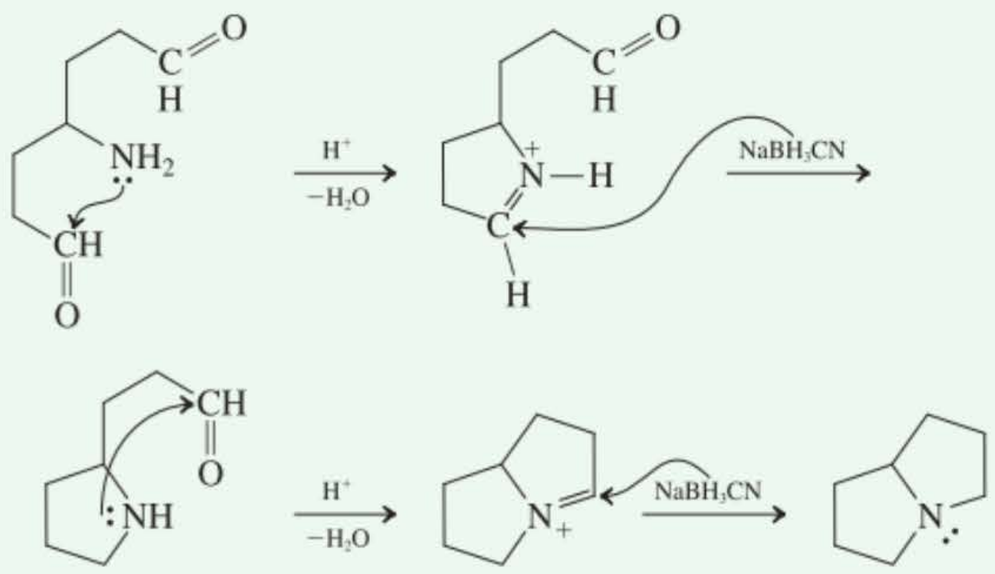
• D'un point de vue rétrosynthétique, le processus correspond à



• Ainsi, la déconnexion rétrosynthétique à partir du produit final se présente comme suit :



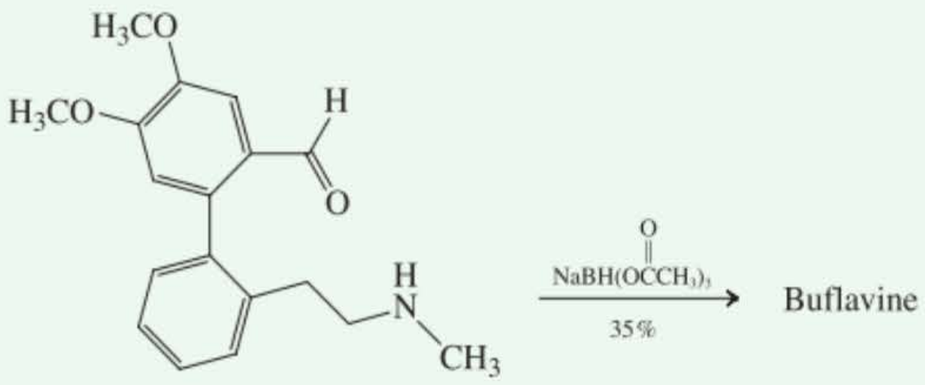
• Le mécanisme de la réaction dans le sens de la synthèse se déroule donc en conséquence (les intermédiaires ne sont pas tous présentés) :



Exercice 21-13

Essayez par vous-même

Le traitement de l'aldéhyde A par le réactif modifié qu'est le cyanoborohydrure de sodium a fourni un produit naturel, en l'occurrence la buflavine, qui est le principe actif des bulbes de la plante *Boophane flava* que l'on trouve en Afrique du Sud. En spectrométrie de masse, l'ion moléculaire de la buflavine se retrouve à $m/z = 283$. Proposer une structure pour cette molécule.



A



Le boophane, la plante d'Afrique du Sud.

En résumé, l'amination réductrice aboutit à des alcanamines à la suite de condensations réductrices d'amines avec des aldéhydes ou des cétones.

21-7 Synthèse d'amines à partir des amides carboxyliques

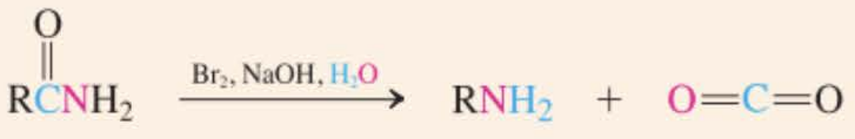
Les amides carboxyliques peuvent servir de précurseurs des amines par réduction de l'entité carbonyle (paragraphe 20.6). On se rappellera que les amides s'obtiennent aisément en faisant réagir les halogénures d'alcanoyle avec des amines (paragraphe 20.2). La réduction subséquente de ceux-ci par l'hydrure de lithium aluminium aboutit aux amines correspondantes, ainsi monoalkylées.

Utilité des amides dans la synthèse des amines



Les amides primaires peuvent être transformés en amines également par oxydation à l'aide de brome ou de chlore en présence d'hydroxyde de sodium, en d'autres mots, par le réarrangement de Hofmann (paragraphe 20.7). Pour rappel, lors de cette transformation, le groupe carbonyle est expulsé sous forme de dioxyde de carbone, de sorte que l'amine qui en résulte contient un carbone de moins que le substrat de départ.

Obtention d'amines via le réarrangement de Hofmann



Exercice 21-14

Proposer des procédés de synthèse de la *N*-méthylhexanamine à partir d'hexanamine (deux méthodes) et de *N*-hexylméthanamide (*N*-hexylformamide).

En résumé, les amides peuvent être réduits en amines à la suite d'un traitement par de l'hydrure de lithium aluminium. Le réarrangement de Hofmann, quant à lui, transforme les amides en amines, mais avec perte de l'atome de carbone carbonylique.

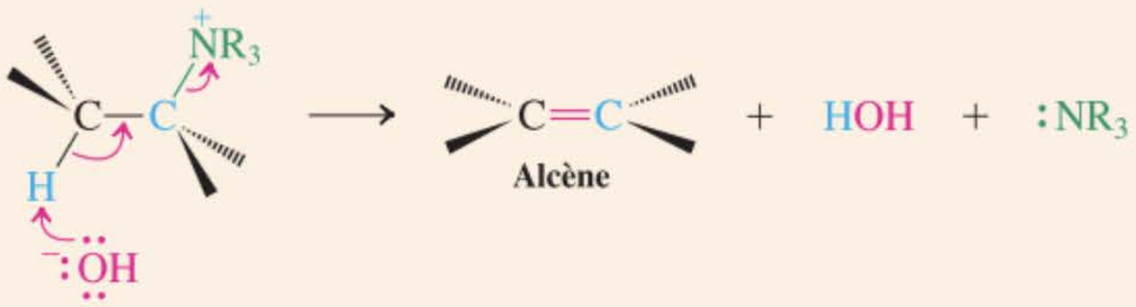
21-8 Réactions des sels d'ammonium quaternaires : l'élimination de Hofmann

Exactement comme lors de la protonation des alcools, qui convertit le –OH en un meilleur groupe sortant $^{+}OH_2$ (paragraphe 9.2), on pourrait envisager que la protonation des amines rendrait les sels d'ammonium qui en résultent sensibles à l'attaque nucléophile. En pratique, toutefois, les amines ne sont pas d'assez bons groupes sortants (elles sont plus basiques que l'eau) pour participer à des réactions de substitution. Néanmoins, elles peuvent fonctionner de la sorte lors de l'**élimination de Hofmann***, au cours de laquelle un sel de tétraalkylammonium est converti, en présence d'une base forte, en un alcène.

Dans le paragraphe 21.5, on a vu que l'alkylation exhaustive des amines aboutit aux sels d'alkylammonium correspondants, lesquels sont quaternaires. Ces espèces sont instables, tout particulièrement en présence d'une base forte : il se produit une réaction d'élimination bimoléculaire qui fournit des alcènes (paragraphe 7.7). L'hydrogène situé en β par rapport à l'azote est attaqué par la base et le groupe sortant est une trialkylamine qui s'éjecte sous la forme d'une molécule neutre.

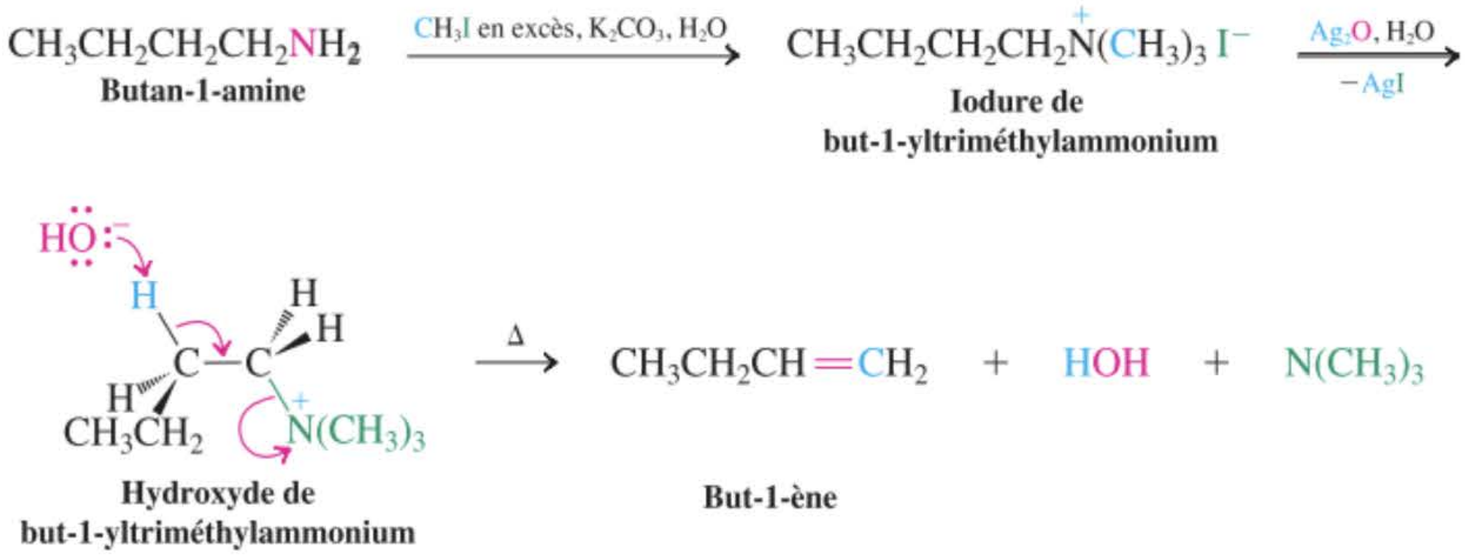
* C'est le même Hofmann que celui qui a donné son nom à la règle intervenant dans les réactions E2 (paragraphe 11.6) et au réarrangement (paragraphe 20.7).

Élimination bimoléculaire ayant pour substrats des ions ammonium quaternaires



Pour effectuer l'élimination de Hofmann, on méthyle d'abord complètement l'amine à l'aide d'un excès d'iodométhane (**méthylation exhaustive**), puis on traite le sel obtenu par de l'oxyde d'argent imbibé d'eau (une source de HO^-) pour produire l'hydroxyde d'ammonium correspondant. Sous l'action de la chaleur, ce dernier composé se dégrade en alcène. Lorsqu'il est possible d'obtenir plus d'un régio-isomère, l'élimination de Hofmann, au contraire de la plupart des processus E2, tend à fournir comme produits majoritaires les alcènes les moins substitués. Pour rappel, ce résultat repose sur la règle de Hofmann (paragraphe 11.6) et est dû à l'encombrement du groupe ammonium, qui oriente la base vers les protons les plus dégagés de la molécule.

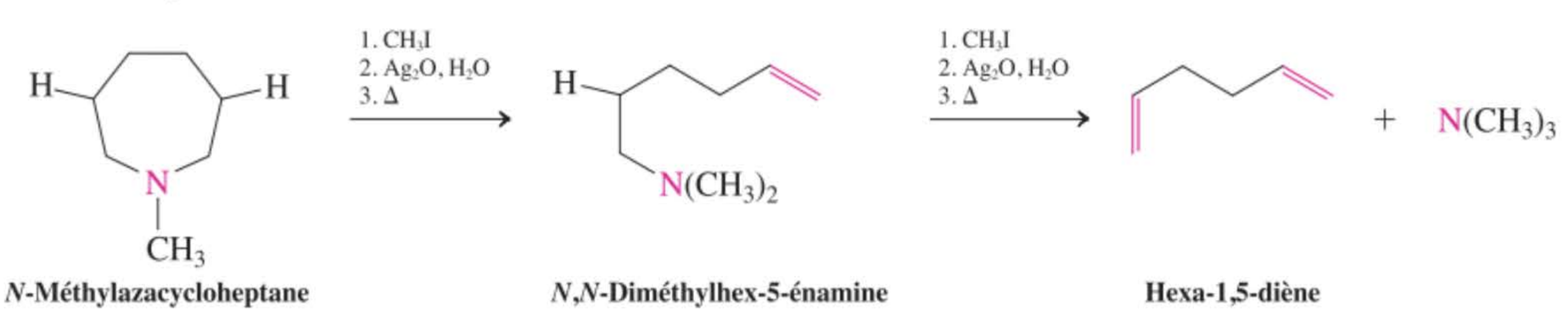
Élimination de Hofmann sur la butan-1-amine



Exercice 21-15

Donner les structures des alcènes qui peuvent résulter de l'élimination de Hofmann **(a)** de la *N*-éthylpropanamine (éthylpropylamine) et **(b)** de la butan-2-amine. (**Attention :** lors de l'élimination de Hofmann de la butan-2-amine, plusieurs produits devront être considérés. **Indication :** revoir le paragraphe 11.6).

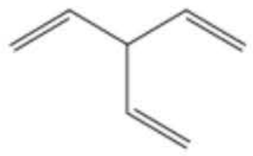
L'élimination de Hofmann des amines a été appliquée à l'élucidation des structures de produits naturels azotés, tels que les alcaloïdes (paragraphe 25.8). Chaque séquence de méthylation exhaustive suivie d'élimination de Hofmann scinde une liaison C–N. Des éliminations de Hofmann répétées permettent de localiser avec précision ledit hétéroatome, en particulier lorsque l'atome d'azote fait partie d'un cycle. Dans un tel cas, la première scission de la liaison carbone–azote a pour effet d'ouvrir le cycle.



N-Méthylazacycloheptane — *N*,*N*-Diméthylhex-5-énamine — Hexa-1,5-diène

Exercice 21-16

Pourquoi réalise-t-on des *méthyl*ations exhaustives – et non, par exemple, des éthylations – lors des éliminations de Hofmann visant à élucider des structures ? (**Indication :** prendre en considération d'autres voies d'élimination.)



3-Éthénylpenta-1,4-diène

Exercice 21-17

Une amine inconnue répondant à la formule moléculaire $C_7H_{13}N$ donne lieu à un spectre de RMN du ^{13}C contenant seulement trois pics à δ = 21,0, 26,8 et 47,8 ppm. À la suite de trois éliminations de Hofmann successives, il se forme du 3-éthénylpenta-1,4-diène (trivinylméthane, voir dans la marge) de même que des isomères relatifs à la double liaison (qui sont des produits secondaires dus à l'isomérisation en milieu basique). Proposer une structure pour cette amine inconnue.

En résumé, les sels de méthylammonium quaternaires, qui sont obtenus à la suite de la méthylation exhaustive d'amines, subissent une élimination bimoléculaire en présence de base aboutissant à la formation d'alcènes.

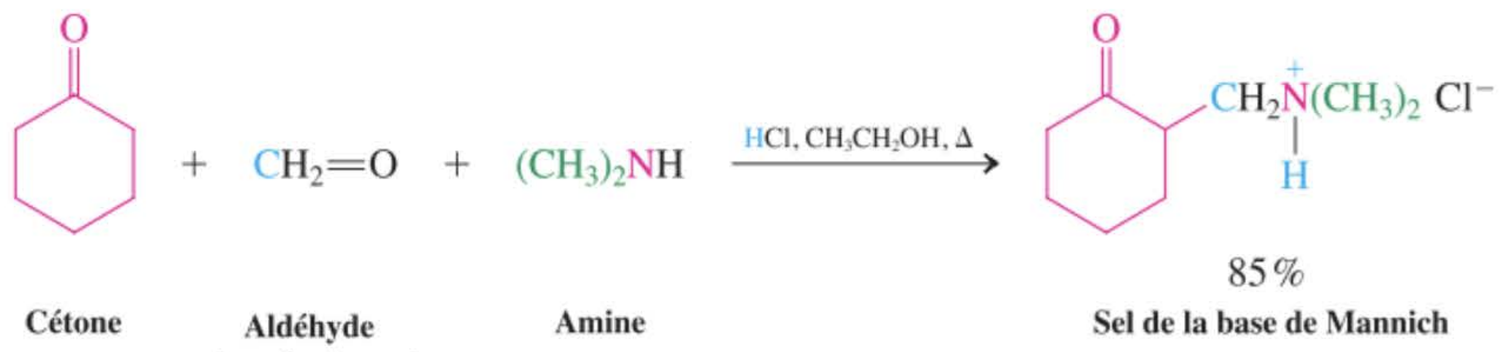
21-9 La réaction de Mannich : alkylation d'énols par des ions iminium

Dans la réaction aldolique, un ion énolate attaque le groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone (paragraphe 18.5), ce qui fournit un produit β-hydroxycarbonylé. La **réaction de Mannich*** est tout à fait analogue. Ici, toutefois, c'est un énol qui joue le rôle du nucléophile et un ion iminium, issu de la condensation d'un second composé carbonylé avec une amine, intervient comme substrat. Il en résulte un produit β-aminocarbonylé.

Compte tenu de la réactivité des trois partenaires de la réaction de Mannich, celle-ci se réalise habituellement avec une cétone ou un aldéhyde, un aldéhyde plus réactionnel (cf. paragraphe 17.6, souvent le formaldéhyde, $CH_2{=}O$) et l'amine dans un solvant alcoolique contenant du HCl. Ces conditions fournissent le sel chloré (chlorhydrate) du produit attendu. L'amine libre, qu'on appelle une **base de Mannich**, est obtenue en alcalinisant le milieu réactionnel.

RÉACTION

Réaction de Mannich



Le mécanisme de cette réaction débute par la formation d'un ion iminium entre l'aldéhyde (par ex., le formaldéhyde) et l'amine, d'une part, et par l'énolisation de la cétone, d'autre part. Les profils de potentiels électrostatiques dans la marge de la page 995 montrent bien que l'ion iminium est électrodéficitaire (bleu), tandis que l'énol est par contre relativement riche en densité électronique (rouge et jaune). On peut également observer que la densité électronique est supérieure sur le carbone en α (jaune) par rapport au carbone qui porte l'hydroxyle (en vert). Dès sa formation, l'énol réalise une attaque nucléophile sur le carbone électrophile de l'iminium et l'espèce qui en résulte se transforme en sel de la base de Mannich à la suite d'un transfert de proton de l'oxygène carbonylique vers le groupe amino.

* Professeur Carl U.F. Mannich, 1877-1947, Université de Berlin.

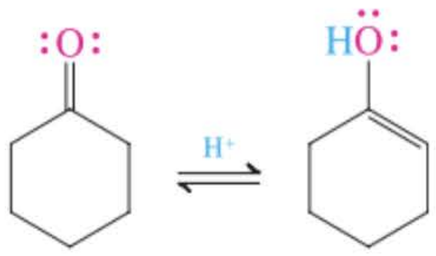
Mécanisme de la réaction de Mannich

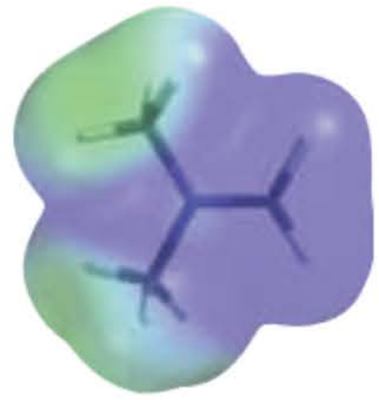
MÉCANISME

Étape 1. Formation d'un ion iminium



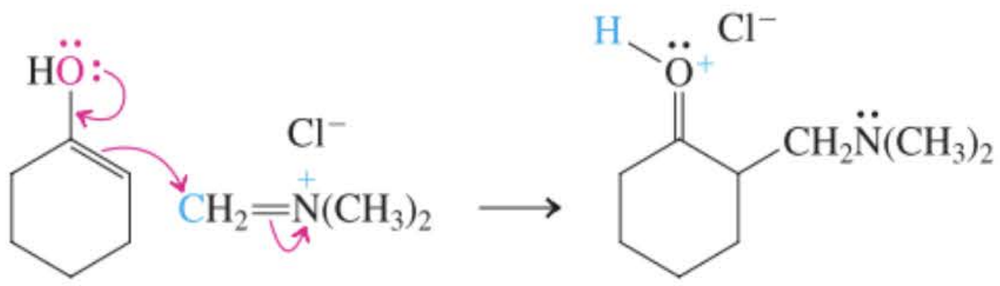
Étape 2. Énolisation

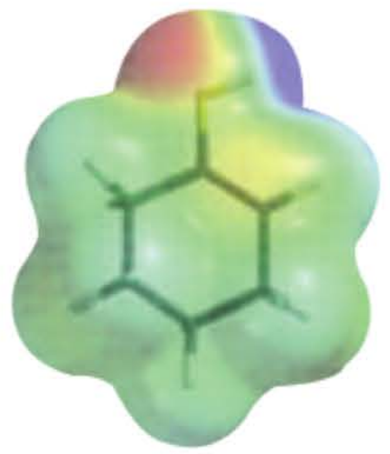




Ion iminium

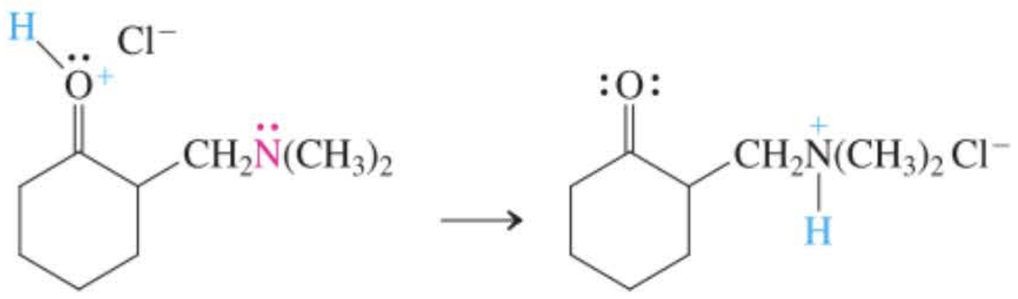
Étape 3. Formation de la liaison carbone–carbone





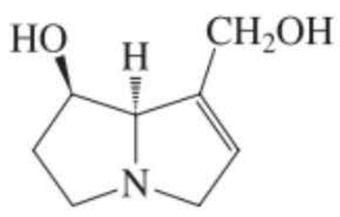
Énol

Étape 4. Transfert d'un proton

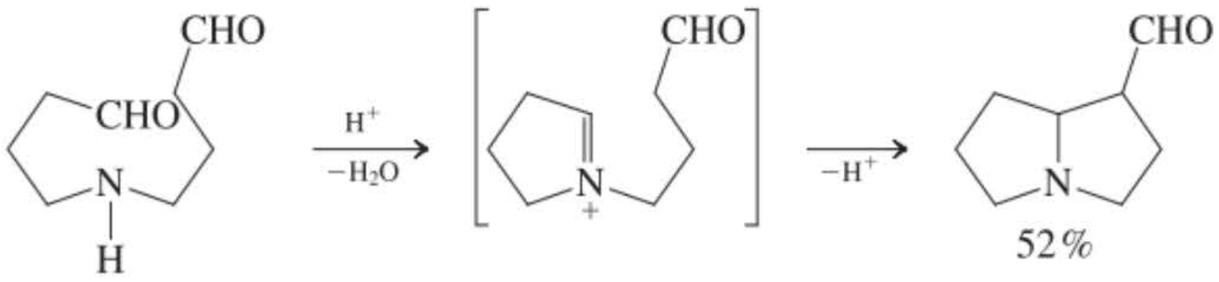


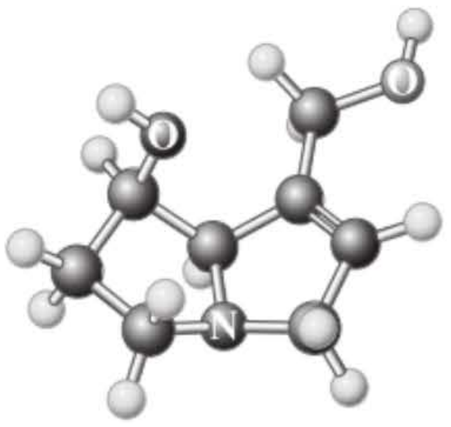
Sel de la base de Mannich

On montre ci-après un exemple de la réaction de Mannich intervenant lors de la synthèse d'un produit naturel. Comme on le voit, un cycle se forme tout d'abord à la suite de la condensation de l'amine avec l'un des deux groupes aldéhydiques. Après quoi, une condensation de Mannich du sel d'iminium qui en résulte avec la forme énolique de l'autre fonction aldéhyde boucle le second cycle. Le produit obtenu possède le squelette de la rétronécine (voir dans la marge), qui est un alcaloïde que l'on retrouve dans divers arbrisseaux et qui est hépatotoxique (c'est-à-dire qu'elle provoque des dommages au niveau du foie) pour le bétail en pâture.



Mise à profit de la réaction de Mannich en synthèse organique





Rétronécine

Exercice 21-18

Mise en pratique des concepts : la réalisation pratique de la réaction de Mannich

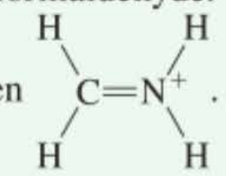
Écrire le produit qui résultera de la réaction de Mannich entre l'ammoniac, le formaldéhyde et la cyclopentanone.

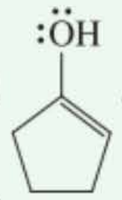
Stratégie

La réaction de Mannich s'enclenche par la condensation de l'amine avec le composé carbonylé qui est le plus réactionnel. Nous devons donc identifier ce partenaire et ensuite le convertir en ion iminium. Il suffit ensuite de coupler cet intermédiaire iminium avec la forme énolique du composé carbonylé le moins réactionnel.

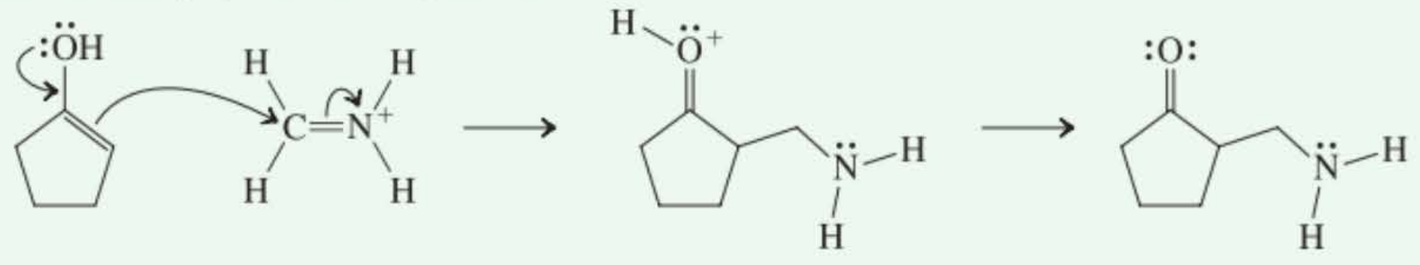
Solution

• L'espèce carbonylée la plus réactionnelle est le formaldéhyde.

• Le formaldéhyde et l'ammoniac se condensent en  .

• Le tautomère de la cyclopentanone est  .

• La réaction entre ces deux espèces débute avec l'attaque de l'énol (riche en électrons) sur l'ion iminium polarisé positivement. La déprotonation du produit ainsi obtenu, lors du parachèvement en milieu basique, achève la synthèse.



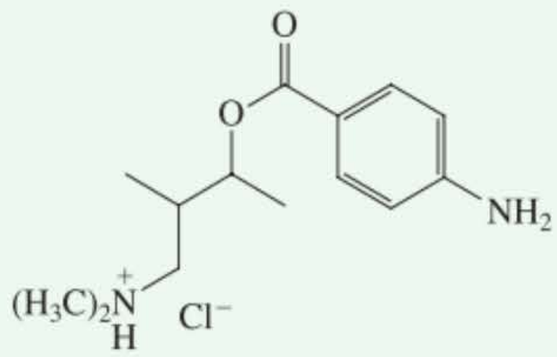
Exercice 21-19

Essayez par vous-même

Écrire les produits qui résulteront de chacune des réactions de Mannich suivantes : (**a**) hexan-1-amine + formaldéhyde + 2-méthylpropanal ; (**b**) *N*-méthylméthanamine + formaldéhyde + acétone ; (**c**) cyclohexanamine + formaldéhyde + cyclohexanone.

Exercice 21-20

Les alcools β-dialkylaminés de même que leurs esters sont des anesthésiques locaux très efficaces. Proposer une voie de synthèse de l'anesthésique suivant, en l'occurrence le chlorhydrate de tutocaïne, à partir de la butan-2-one.



Chlorhydrate de tutocaïne

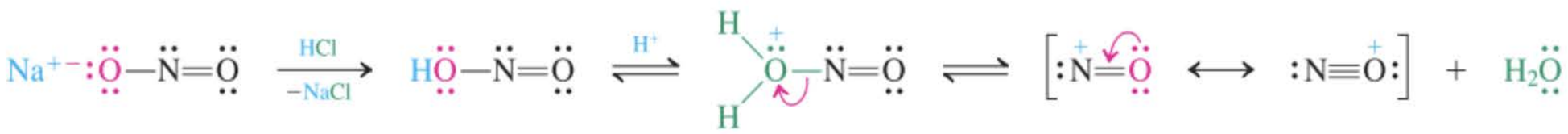
En résumé, la condensation des aldéhydes (par ex., le formaldéhyde) avec des amines aboutit à la formation d'ions iminium, lesquels sont électrophiles et sont capables d'être attaqués par les énols des cétones ou d'autres aldéhydes (réaction de Mannich). Les produits ainsi obtenus sont des composés β-aminocarbonylés.

21-10 La nitrosation des amines

Les amines réagissent avec l'acide nitreux, via une attaque nucléophile sur le **cation nitrosyle**, NO^+. Le produit d'un tel processus varie très fortement selon que le substrat est une alcanamine ou une benzénamine (aniline) et selon qu'il est primaire, secondaire ou tertiaire. Ce paragraphe-ci envisagera le cas des alcanamines ; il sera question des amines aromatiques dans le chapitre suivant.

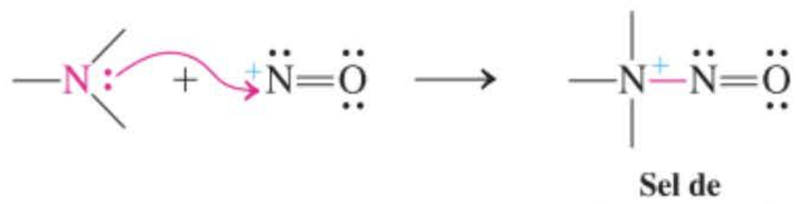
Pour générer NO^+, il nous faut tout d'abord préparer in situ l'acide nitreux instable en faisant réagir du nitrite de sodium avec une solution aqueuse de HCl. Dans une telle solution acide, un équilibre s'établit, dans lequel apparaît le cation nitrosyle. (Ceci est à comparer avec la préparation du cation nitronium à partir de l'acide nitrique, paragraphe 15.10.)

Mécanisme de la formation du cation nitrosyle à partir de l'acide nitreux



Nitrite de sodium **Acide nitreux** **Cation nitrosyle**

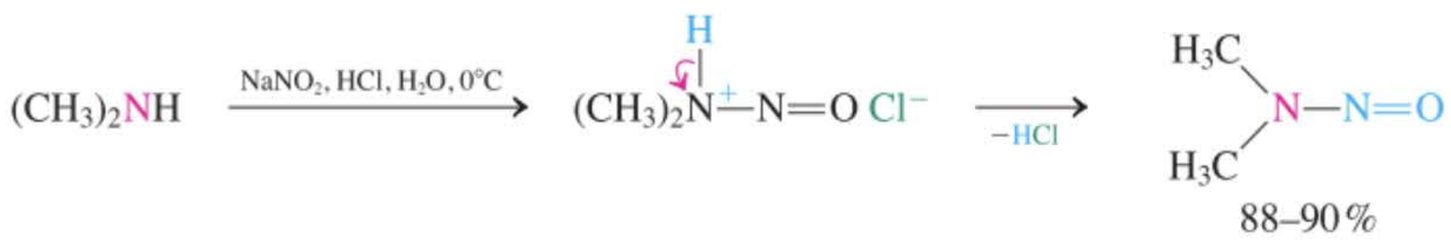
Le cation nitrosyle est électrophile et est attaqué par les amines de manière à former un sel de *N*-nitrosammonium.



Sel de *N*-nitrosammonium

Selon que l'azote de l'amine porte zéro, un ou deux hydrogène(s), la suite de la réaction évolue en suivant un déroulement qui lui est propre. Les sels de *N*-nitrosammonium *tertiaires* ne sont stables qu'aux basses températures et se décomposent sous l'action de la chaleur en donnant un mélange de composés. D'autre part, les sels de *N*-nitrosammonium *secondaires* sont simplement déprotonnés, ce qui aboutit, comme produits majoritaires, à des ***N*-nitrosamines** qui sont relativement stables.

$R_2N{-}N{=}O$
***N*-Nitrosamine**



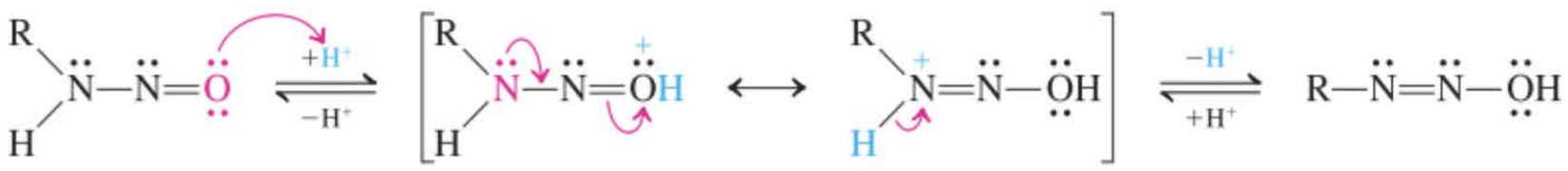
88–90 %

***N*-Nitrosodiméthylamine**

Un traitement similaire des amines *primaires* fournit tout d'abord les *N*-nitrosamines monoalkylées analogues. Toutefois, celles-ci sont instables et se décomposent rapidement en des mélanges complexes. La labilité des *N*-nitrosamines primaires est due au proton qui reste sur l'azote. À la suite d'une série de migrations d'hydrogènes, ces composés se réarrangent dans un premier temps en diazohydroxydes. Puis, une protonation suivie de la perte d'eau, donne des **ions diazonium**, $R{-}N_2^+$, lesquels sont extrêmement réactionnels. Lorsque R est un groupe alkyle secondaire ou tertiaire, ces ions ont tendance à perdre de l'azote moléculaire, N_2, et à former les carbocations correspondants, qui peuvent se réarranger, être déprotonnés ou subir des attaques nucléophiles (paragraphe 9.3), ce qui fournit les mélanges de composés que l'on observe habituellement.

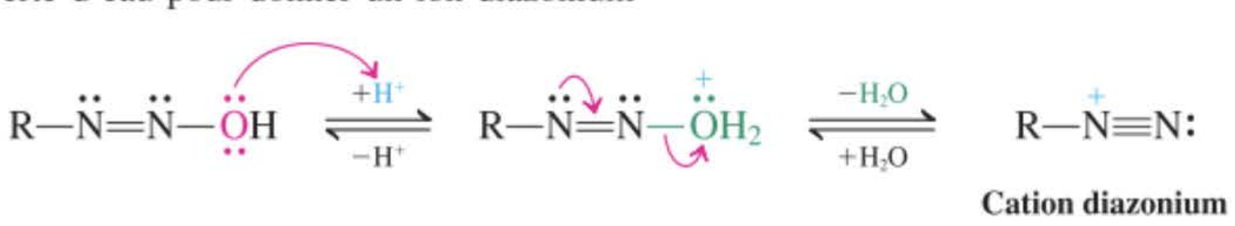
Mécanisme de la décomposition des *N*-nitrosamines primaires

Étape 1. Réarrangement aboutissant à un diazohydroxyde



Diazohydroxyde

Étape 2. Perte d'eau pour donner un ion diazonium



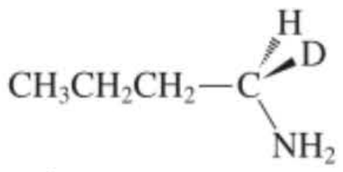
Cation diazonium

Étape 3. Perte d'azote aboutissant à un carbocation

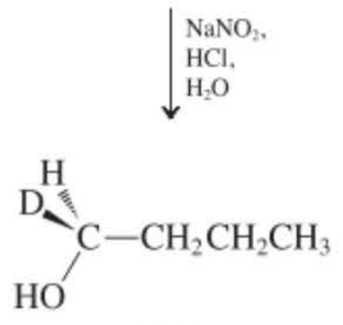


Exercice 21-21

Le mécanisme qui vient d'être détaillé concerne la décomposition d'ions diazonium dans lesquels les groupes alkyle R sont secondaires ou tertiaires. Le résultat présenté dans la marge a été décrit en 1991. Que suggère cette observation quant à l'applicabilité du mécanisme présenté ci-avant au sujet des ions diazonium qui contiennent un groupe R *primaire* ?



Énantiomère *R* pur



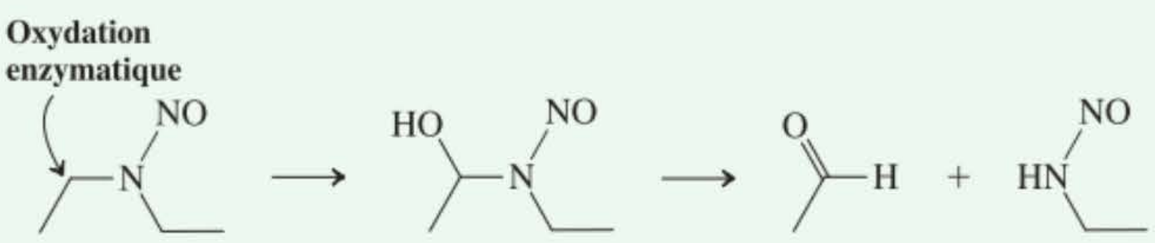
100 %

Énantiomère *S* pur

ENCADRÉ 21-3

Effet cancérigène des *N*-nitrosodialcanamines

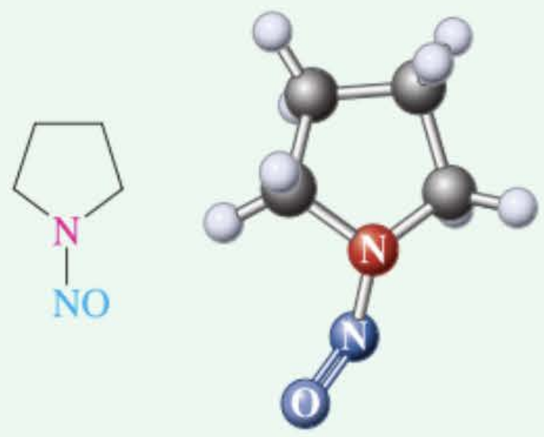
Les *N*-nitrosodialcanamines sont notoirement reconnues comme étant de puissants agents cancérigènes chez divers animaux. Bien qu'il n'y ait pas d'évidence directe, il est fort probable que ces substances induisent des cancers également chez l'homme. La plupart des nitrosamines semblent provoquer le cancer du foie mais certaines d'entre elles font apparaître leurs propriétés cancérogènes au niveau d'organes précis (vessie, poumons, œsophage, cavité nasale, etc.). Leur mode d'action carcinogène semble impliquer une oxydation enzymatique préalable de l'une des positions α, ce qui aboutit finalement, via un hémiaminal (paragraphe 17.9), à la formation d'une *N*-nitrosamine monoalkylée instable, comme on le montre ici dans le cas de la *N*-nitrosodiéthylamine :



Les *N*-nitrosamines monoalkylées sont des sources de carbocations, comme cela a été décrit dans ce paragraphe. Étant des électrophiles puissants, ceux-ci sont censés attaquer l'une ou l'autre base de l'ADN, ce qui provoque un dommage génétique qui induit le comportement cancéreux des cellules.

Tout au début des années 1970, les animaux des fermes en Norvège qui avaient été nourris de harengs conservés à l'aide de doses relativement importantes de nitrite de sodium ont commencé à développer des maladies hépatiques et notamment des cancers. La chair des poissons contient des amines (par exemple de la triméthylamine qui est responsable de l'odeur) et il ne fallut pas longtemps pour comprendre que ces amines réagissent avec le nitrite ajouté de manière à produire des nitrosamines. Cette découverte était inquiétante puisque les viandes contiennent également des amines et vu qu'on y ajoute également du nitrite de sodium lors des salaisons. Le nitrite de sodium inhibe la croissance des bactéries responsables du botulisme, ralentit le rancissement et l'apparition de mauvaises odeurs durant le stockage et préserve les arômes des épices ajoutées, voire du fumage (s'il s'agit d'un aliment fumé). En outre, il donne à la viande une coloration rose appétissante et un goût particulier. La couleur trouve son origine dans l'oxyde nitrique, NO, qui provient du nitrite et qui forme un complexe rouge avec le fer de la myoglobine. (Le complexe oxygéné de la myoglobine donne au sang sa couleur caractéristique, voir paragraphe 26.8). Le fait de fabriquer des salaisons revient-il à contaminer la viande par des nitrosamines ? La réponse est oui. On a décelé la présence de nitrosamines dans divers aliments traités en vue de leur conservation, tels que les poissons fumés, les saucisses de Francfort (*N*-nitrosodiméthylamine) et le lard salé [*N*-nitrosoazacyclopentane (*N*-nitrosopyrrolidine), cf. exercice 25.7]. On se trouve dès lors confronté à un dilemme environnemental : certes, ne plus ajouter de nitrite de sodium dans les aliments empêcherait l'apparition des nitrosamines, mais cela augmenterait les cas d'empoisonnements dus au botulisme. En outre, ce n'est pas que dans les aliments que l'on trouve des nitrosamines ; il y en a dans la bière, dans le lait écrémé, dans le tabac, certains caoutchoucs et divers produits cosmétiques. Il y en a même dans notre suc gastrique, en raison des bactéries ingérées et qui réduisent les nitrates (en nitrites), lesquels proviennent des légumes tels que les épinards, les radis, les betteraves, les céleris et les choux. Ces nitrites « naturels » réagissent ensuite avec les amines que contiennent les autres aliments que nous ingérons.

En raison du risque cancérigène des nitrosamines, la teneur des aliments en nitrite est étroitement réglementée (<200 ppm). Au cours des 20 dernières années, diverses mesures – comme l'adjonction d'additifs qui empêchent la formation des nitrosamines dans les salaisons (par exemple de la vitamine C, paragraphe 22.9) ou des modifications de procédés d'élaboration (par exemple, lors de la préparation de la bière) – ont permis de diminuer notoirement notre ingestion de nitrosamines, de l'ordre de 0,1 µg par jour. Il semble que nous soyons capables de tolérer d'aussi faibles quantités, encore que nous manquions de données définitives à ce sujet (voir aussi l'encadré 25.4, au sujet des pesticides naturels).



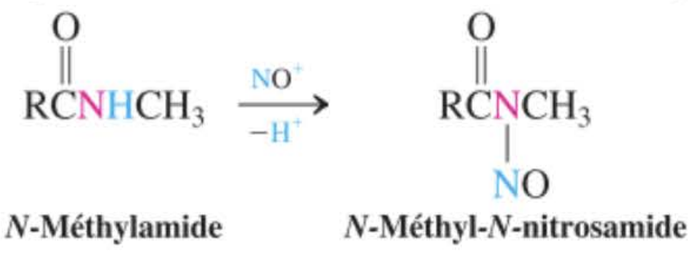
***N*-Nitrosoazacyclopentane**
(*N*-Nitrosopyrrolidine)



Des nitrosamines sont présentes dans le bacon poêlé.

Le cation nitrosyle attaque également l'azote des *N*-méthylamides. Les produits qui en résultent, en l'occurrence des *N*-méthyl-*N*-nitrosamides, sont les précurseurs d'intermédiaires fort utiles en synthèse organique.

Schéma général de la nitrosation d'un *N*-méthylamide

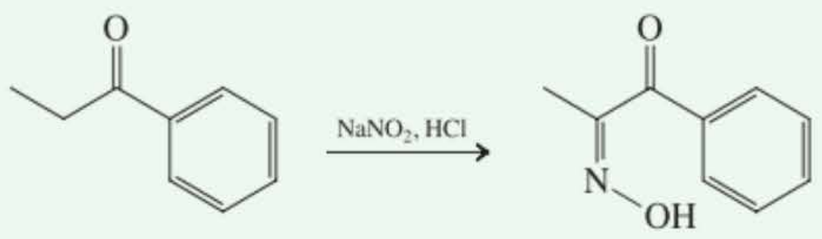


***N*-Méthylamide** ***N*-Méthyl-*N*-nitrosamide**

Exercice 21-22

Mise en pratique des concepts : l'application des principes fondamentaux : une nouvelle réaction de NO^+

La cétone présentée ci-dessous subit une nitrosation aboutissant à l'oxime correspondante (pour les oximes, voir paragraphe 17.9). Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

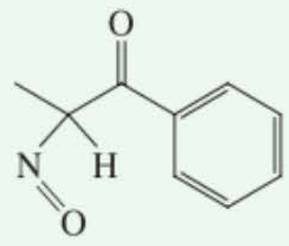


Stratégie

Il s'agit ici d'une nouvelle réaction, dont il n'a pas été question dans le texte. Pour tenter d'en comprendre le mécanisme, vous devez identifier les modifications qui ont eu lieu en passant du substrat au produit et vous rappeler le rôle du réactif.

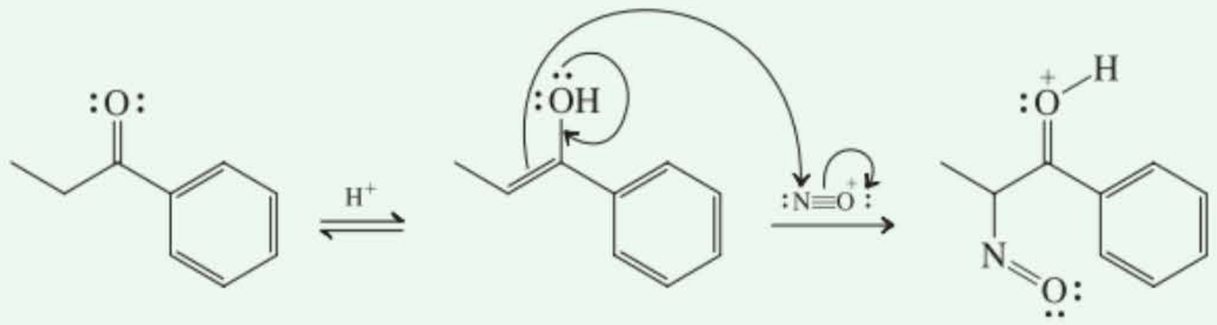
Solution

• D'un point de vue topologique, une entité NO est venue se fixer en position α de la cétone de départ. Ceci est encore plus clair si on examine le tautomère du produit :

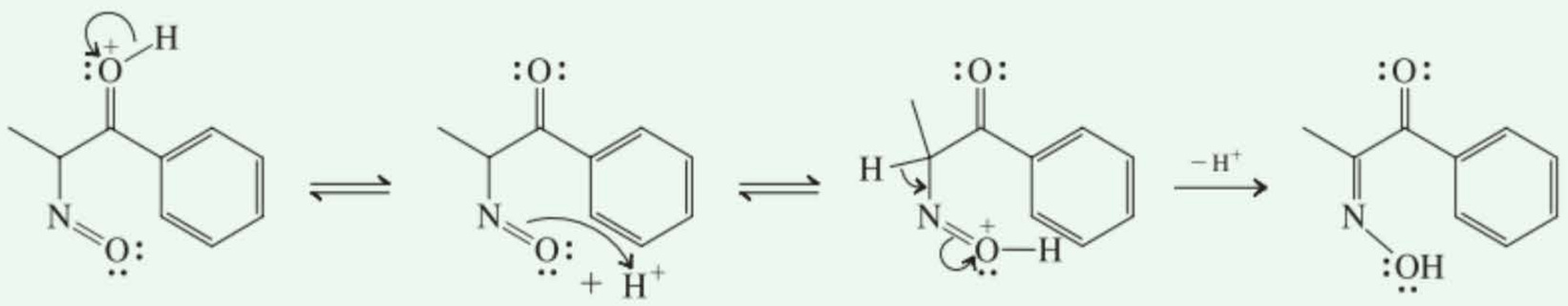


• En ce qui concerne le réactif, on a vu dans ce paragraphe que le nitrite de sodium était, en présence d'acide, une source de cation nitrosyle, de nature électrophile. Dans cet exemple, il appert que l'attaque a eu lieu en α de la fonction carbonyle. Savons-nous quelque chose quant à la manière dont des électrophiles pourraient attaquer des cétones de cette façon ? Ou, pour le dire autrement, comment rendre le carbone en α d'un carbonyle nucléophile ?

• On se rappellera (chapitre 18) que les cétones sont en équilibre avec leurs tautomères énoliques, un équilibre qui s'instaure rapidement en présence d'un acide en guise de catalyseur. Ces énols contiennent des doubles liaisons riches en densité électronique et sont des cibles idéales pour des électrophiles, comme des ions iminium (réaction de Mannich, paragraphe 21.9) ou des halogènes (paragraphe 18.3). Essayons de représenter une attaque similaire par NO^+.



• Nous venons à présent d'établir la connexité propre au produit final. Pour aboutir à celui-ci, il reste à déprotonner la fonction carbonyle et à tautomériser l'entité nitrosyle en oxime.



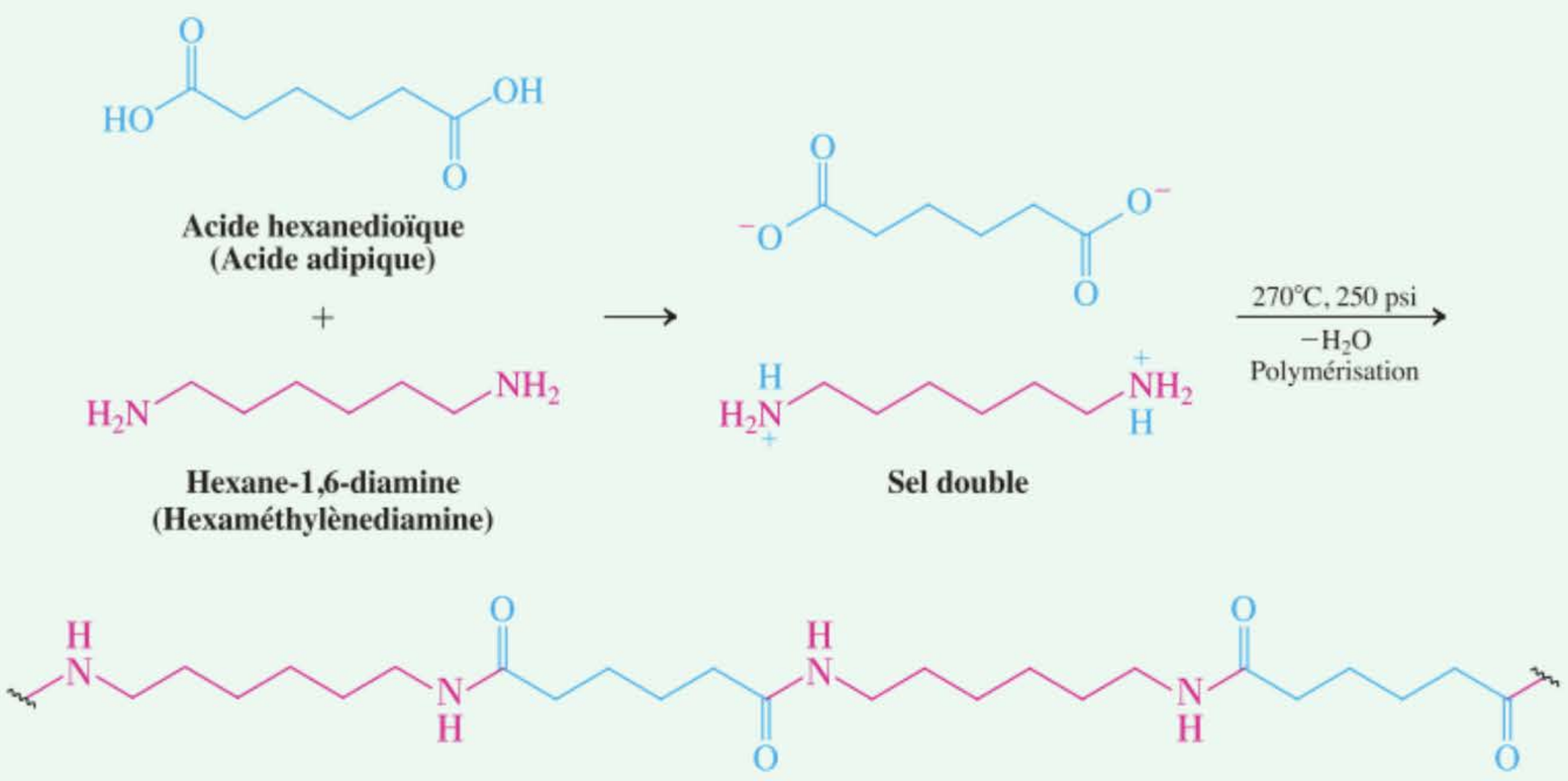
Pour retrouver l'exercice d'application 21.23, voir page 1002.

ENCADRÉ 21-4

Les amines dans l'industrie : le Nylon

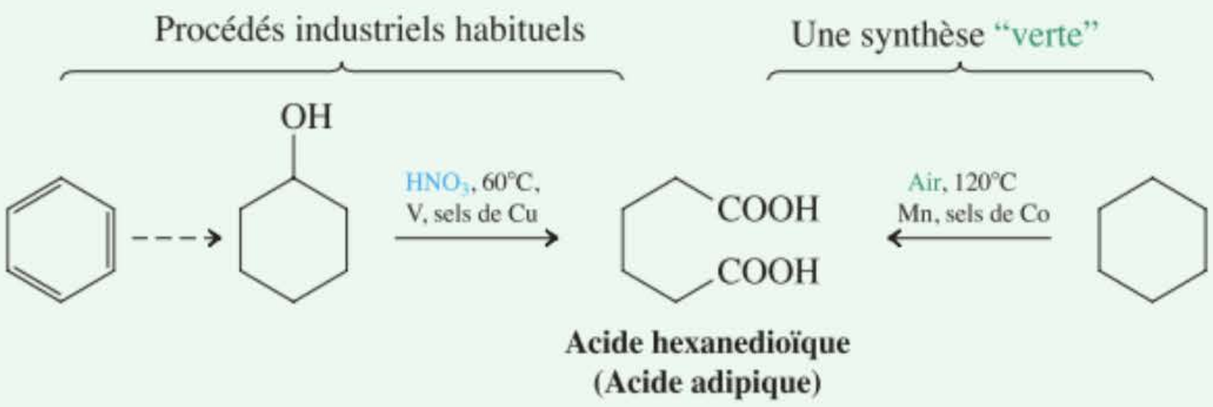
Outre leur importance en médecine (encadré 21.1), les amines interviennent dans de nombreuses applications industrielles. L'hexane-1,6-diamine (ou hexaméthylènediamine, HMDA), qui intervient dans la synthèse du Nylon, en est un exemple. Cette amine est polycondensée avec l'acide hexanedioïque (adipique) de manière à produire du Nylon-6,6, lequel permet de confectionner de la bonneterie et autres vêtements, sous forme de millions de tonnes de fibres textiles.

Polycondensation de l'acide adipique avec l'HMDA



Cette forte demande en Nylon a stimulé la mise au point de plusieurs méthodes de synthèse ingénieuses et peu coûteuses des monomères de départ. Ainsi, l'acide hexanedioïque (adipique) est classiquement obtenu à partir du benzène selon trois procédés différents comportant diverses étapes, toutes se terminant par l'oxydation, en présence d'un catalyseur salin, du cyclohexanol (ou de mélanges cyclohexanol, cyclohexanone) par de l'acide nitrique. Une approche « verte » a été imaginée en 2006 par des chimistes de Rhodia Chimie, en France, dans laquelle de l'air sert d'agent oxydant à la place de HNO_3, qui est toxique, corrosif (et bien plus cher !)

Production d'acide adipique

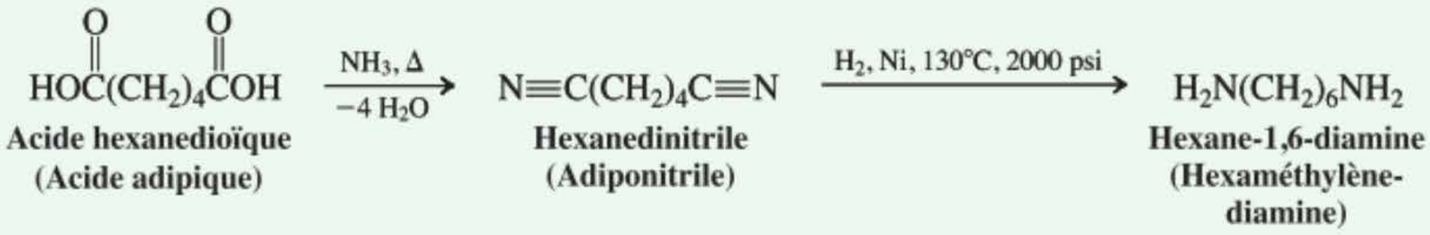




La jambe gauche de l'actrice de cinéma Marie Wilson (que l'on voit ici suspendue à une grue), en guise de publicité pour les bas de Nylon (Hollywood, 1949).

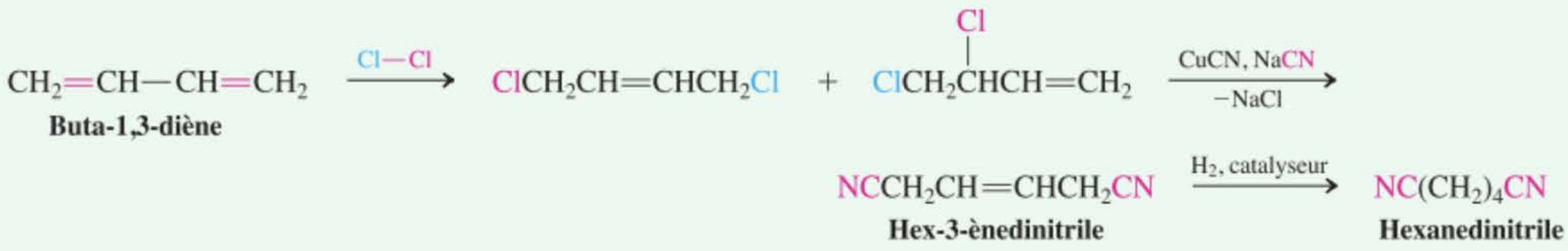
À l'origine, Wallace Carothers*, de la société DuPont, avait obtenu la diamine à partir d'acide hexanedioïque (adipique). Ce diacide était préalablement converti en hexanedinitrile (adiponitrile) sous l'action de l'ammoniac. Puis, une simple hydrogénation catalytique fournissait la diamine.

Obtention d'hexanediamine à partir d'acide adipique

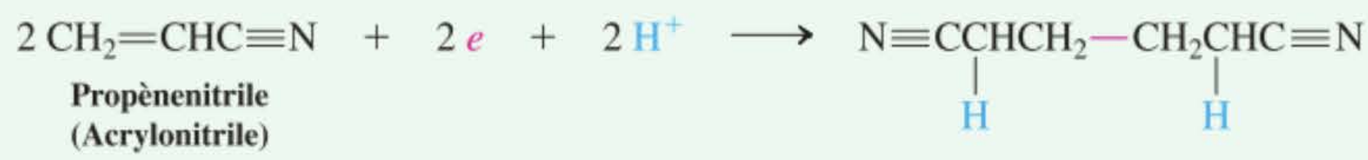


DuPont mit par la suite au point une synthèse plus courte de l'hexanedinitrile, cette fois au départ de buta-1,3-diène. La chloration du butadiène aboutit à un mélange de 1,2- et de 1,4-dichlorobutène (paragraphe 14.6). Il est possible de transformer directement et exclusivement ce mélange en hex-3-ènedinitrile par l'action du cyanure de sodium en présence de cyanure cuivreux. Une hydrogénation sélective de la double liaison alcénylique fournit ensuite le produit désiré.

Obtention d'hexanedinitrile (adiponitrile) à partir de buta-1,3-diène

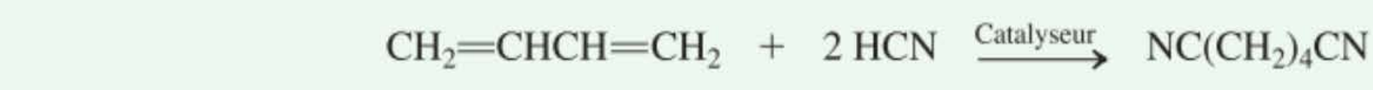


Dans les années 1960, Monsanto développa un procédé qui, bien qu'il impliquât un matériau de départ plus coûteux, était attrayant parce qu'il était exécuté en une seule étape: l'hydrodimérisation électrolytique du propènenitrile (acrylonitrile).



Pour contrer le challenge de Monsanto, DuPont conçut encore une autre synthèse, à nouveau au départ de buta-1,3-diène, mais qui évite cette fois l'emploi de chlore et supprime les problèmes de l'élimination des déchets toxiques que sont les sels de cuivre. Ce procédé, qui nécessite du cyanure d'hydrogène, moins cher que le cyanure de sodium, est basé sur l'approche la plus simple du point de vue conceptuel: l'addition directe – régiosélective (anti-Markovnikov) – de deux molécules de cyanure d'hydrogène au butadiène. Un métal de transition est indispensable comme catalyseur: fer, cobalt ou nickel.

Addition de cyanure d'hydrogène au buta-1,3-diène

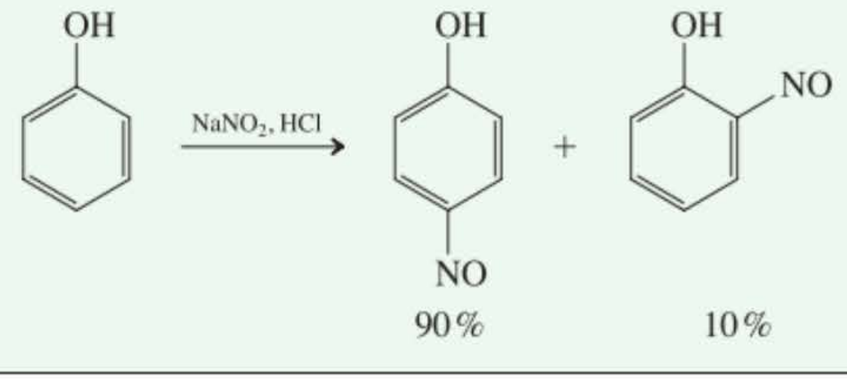


* Dr. Wallace H. Carothers, 1896-1937, E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware.

Exercice 21-23

Essayez par vous-même

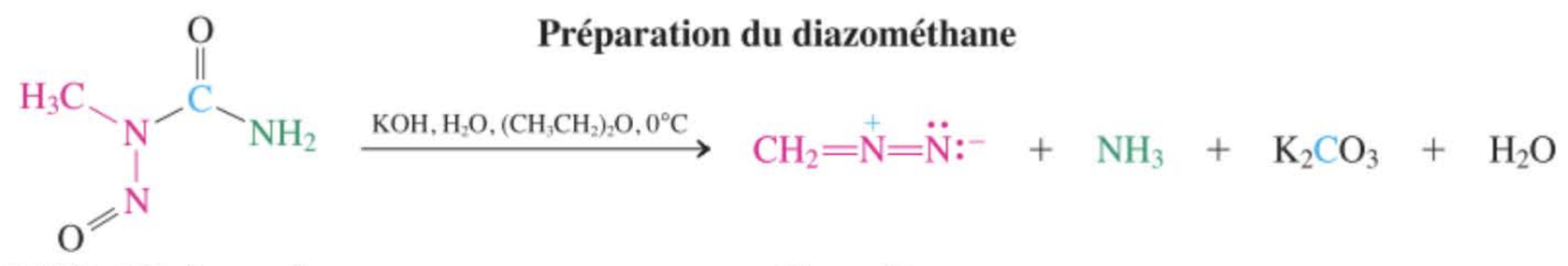
La réaction suivante a été explorée en tant qu'une première étape possible dans l'obtention de l'acétaminophène (voir tout au début du chapitre 16). Quel en est le mécanisme et quelle est la connexion mécanistique avec le processus décrit dans l'exercice 21.22 ?



Obtention de diazométhane à la suite du traitement par une base des *N*-méthyl-*N*-nitrosamides

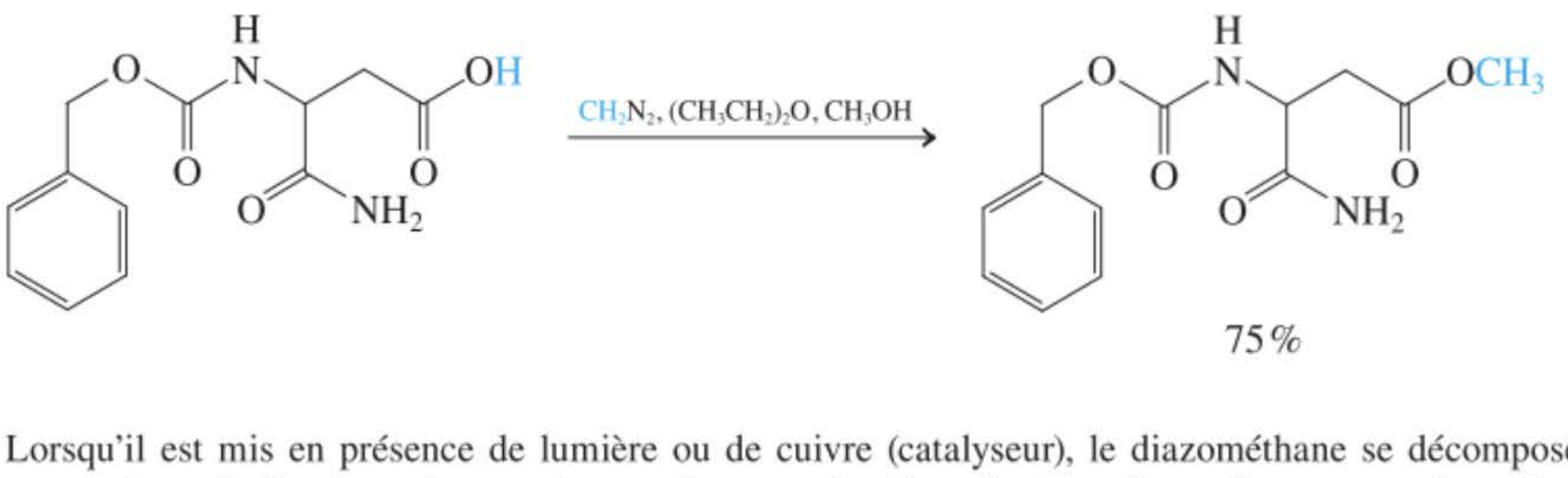
Les *N*-méthyl-*N*-nitrosamides fournissent du **diazométhane**, CH_2N_2, lorsqu'ils sont soumis à l'action d'une base en solution aqueuse.

Préparation du diazométhane



N-Méthyl-*N*-nitrosourée — Diazométhane

Le diazométhane est employé lors de la synthèse des esters méthyliques à partir des acides carboxyliques correspondants. Quoi qu'il en soit, cette molécule est extrêmement toxique et hautement explosible à l'état gazeux (p. éb. –24 °C) ou en solution concentrée. C'est pourquoi on génère habituellement ce réactif en solution éthérée diluée et on le fait immédiatement réagir avec l'acide voulu. Cette méthode est très douce et permet d'estérifier des molécules qui possèdent des groupes fonctionnels sensibles aux acides ou aux bases, comme on le montre dans l'exemple suivant.



Lorsqu'il est mis en présence de lumière ou de cuivre (catalyseur), le diazométhane se décompose en expulsant de l'azote et donne naissance à une espèce fort réactionnelle, en l'occurrence le méthylène, CH_2**:,** qui est le carbène le plus simple. Le méthylène réagit avec les alcènes en s'y additionnant, ce qui fournit des cyclopropanes de façon stéréospécifique (paragraphe 12.9).

Exercice 21-24

Formuler un mécanisme rendant compte de la formation des esters méthyliques par l'entremise du diazométhane. (**Indication** : revoir les structures de résonance de CH_2N_2 dans le paragraphe 1.5.)

En résumé, l'acide nitreux attaque les amines et réalise de la sorte une *N*-nitrosation. Les amines secondaires fournissent des *N*-nitrosamines, mises en cause pour leur carcinogénicité. Les *N*-nitrosa-

mines issues d'amines primaires se décomposent selon des processus S_N1 ou S_N2, ce qui aboutit à des mélanges de produits. La *N*-nitrosation des *N*-méthylamides donne naissance aux *N*-nitrosamides correspondants, lesquels libèrent du diazométhane lorsqu'ils sont traités par des ions hydroxyde. Le diazométhane est une substance très réactive : il permet de transformer les acides carboxyliques en esters méthyliques et constitue également une source de méthylène mise à profit pour transformer les alcènes en cyclopropanes.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

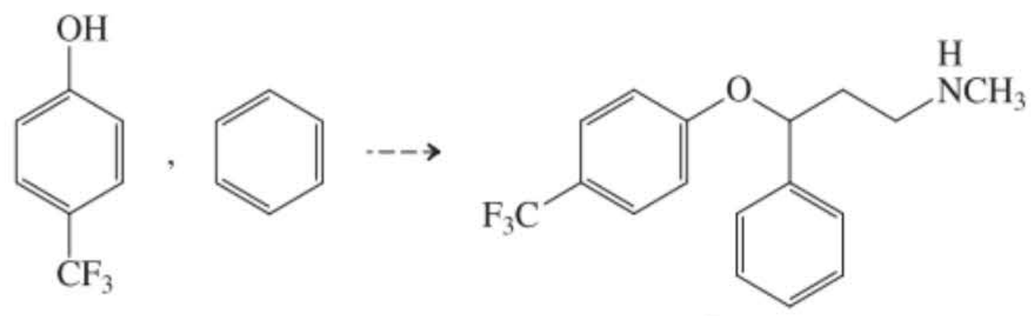
Nous avons vu à divers endroits dans ce livre quel était le rôle de la fonction amine en tant que base ou que nucléophile. Dès les paragraphes 1.3 et 1.8, nous avons appris à dénombrer les électrons de valence et à envisager les divers modes d'hybridation, en prenant NH_3 en guise d'exemple. Dans le paragraphe 2.2, nous décrivions l'emploi de cette fonction en guise de base ou de nucléophile et une application pratique de ce comportement lors de la résolution de tartrates d'ammonium fut présentée dans le paragraphe 5.8. La nucléophilie des amines était un des thèmes essentiels des chapitres 6 et 7, avec des perspectives de synthèse dans les paragraphes 17.9, 18.4, 18.9, 19.10, 20.6 et 20.7.

Dans ce chapitre-ci, le comportement des amines a été réexaminé et étendu. En particulier, l'accent a été mis sur les similitudes et les différences qui existent entre les amines et les alcools. Ainsi, l'azote se situe directement à gauche de l'oxygène dans le tableau périodique. Cet atome possède donc un électron de valence en moins et, en même temps, un proton en moins dans son noyau. De ce fait, il est trivalent (et non divalent) et il est moins électronégatif. Quoi qu'il en soit, il présente de nombreuses similitudes avec son pendant oxygéné, car les fonctions amine-imine ressemblent étroitement aux fonctions alcool-carbonyle. Au laboratoire, mais aussi dans la nature, ces deux fonctionnalités se complètent mutuellement, comme cela a été décrit dans plusieurs encadrés et autres problèmes. Une fois de plus, les similitudes et les différences de comportement de ces fonctions sont imputables aux caractéristiques identiques ou non de leurs structures électroniques.

À ce stade, nous avons achevé la description des propriétés chimiques fondamentales des diverses classes de composés organiques, tout au moins en ce qui concerne les groupes fonctionnels simples. Dans les chapitres à venir, nous allons nous pencher sur des composés comportant plusieurs groupes fonctionnels, identiques ou différents. Nous y rencontrerons à nouveau le groupe amino, comme tel ou sous forme de dérivés, en particulier lors de l'étude des hétérocycles, des protéines et des acides nucléiques. Nous verrons que la combinaison des groupes amino et carbonyle sous-tend même la structure moléculaire de la vie.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

21.25. En se basant sur les diverses méthodes de synthèse des amines qui ont été décrites dans ce chapitre, procéder à l'analyse rétrosynthétique du Prozac, avec, pour molécules de départ, le 4-trifluorométhylphénol et le benzène.

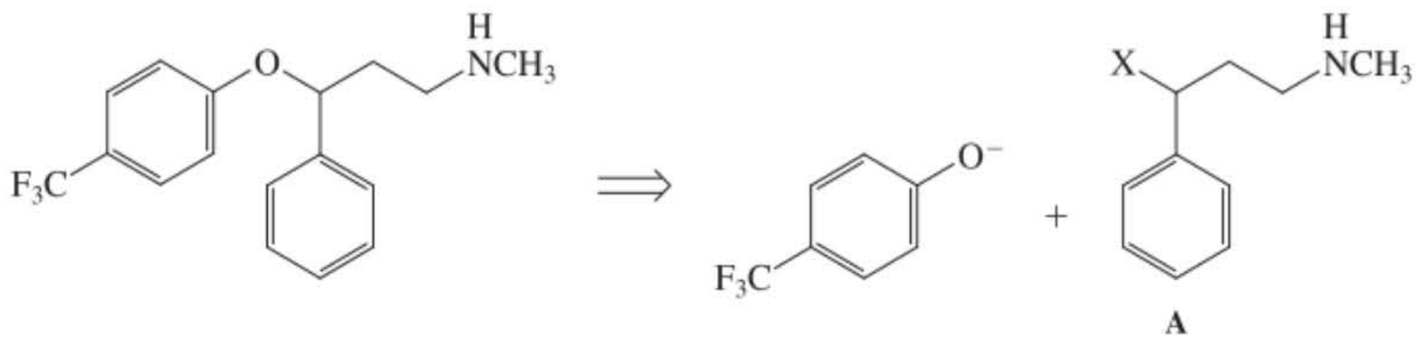


Prozac
[*R,S*-*N*-Méthyl-3-(4-trifluorophénoxy)-3-phénylpropan-1-amine]

SOLUTION

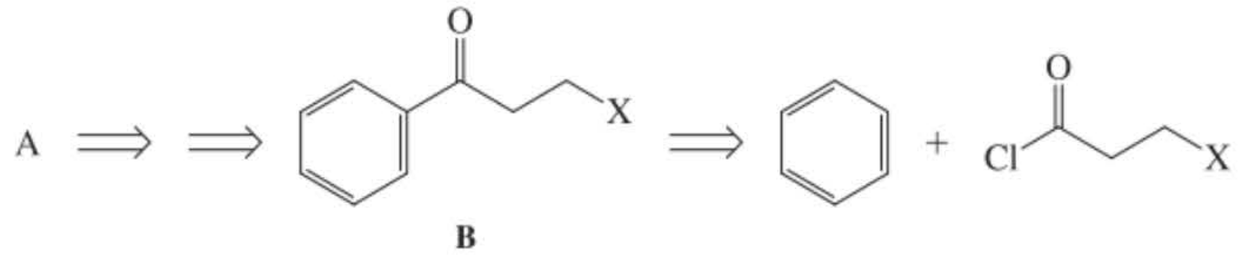
Comme dans tout problème de synthèse, diverses possibilités de solutions sont envisageables. Toutefois, le fait que les molécules de départ sont imposées, la convergence et la recherche d'étapes pratiques réduisent rapidement le nombre des options disponibles. Ainsi, il est manifeste que le groupe 4-trifluorométhylphénoxy serait introduit le plus facilement, grâce à une synthèse d'éther de type Williamson (paragraphe 9.6), sur un halogénure benzylique ad hoc, tel le composé A (paragraphe 22.1), avec la mise en œuvre du premier produit de départ, à savoir le 4-trifluorométhylphénol.

Étape de rétrosynthèse menant à A



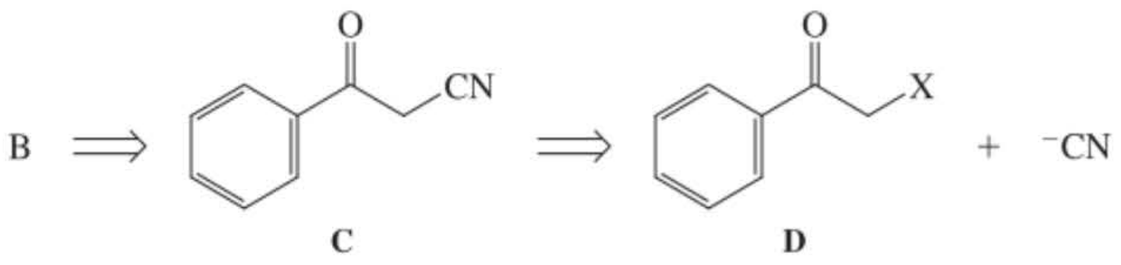
Dès lors, la tâche se réduit à concevoir des routes menant à A, en faisant intervenir la seconde molécule de départ, le benzène, ainsi que divers co-réactifs appropriés. Nous savons que la meilleure façon d'introduire une chaîne alkylique sur un noyau benzénique consiste à réaliser une alcanoylation de Friedel-Crafts (paragraphe 15.13). Cette réaction ferait également apparaître une fonction carbonyle, comme dans le composé B, lequel pourrait être aisément converti [par réduction en alcool (paragraphe 8.6) et transformation de l'hydroxyle en un bon groupe sortant, X (chapitre 9)] en composé A (ou en quelque autre molécule similaire). Sur papier, un réactif d'alcanoylation attrayant serait $ClCCH_2CH_2NHCH_3$. En fait, malheureusement, ce réactif contient deux groupes fonctionnels qui pourraient réagir l'un avec l'autre, soit de manière intermoléculaire pour produire un polyamide (voir encadré 21.4), soit de manière intramoléculaire pour produire un β-lactame (paragraphe 20.6). Ce problème pourrait être contourné en plaçant un groupe sortant à la place de la fonction amino, cette dernière devant ensuite être introduite selon l'une des méthodes du paragraphe 21.5.

Rétrosynthèse de A



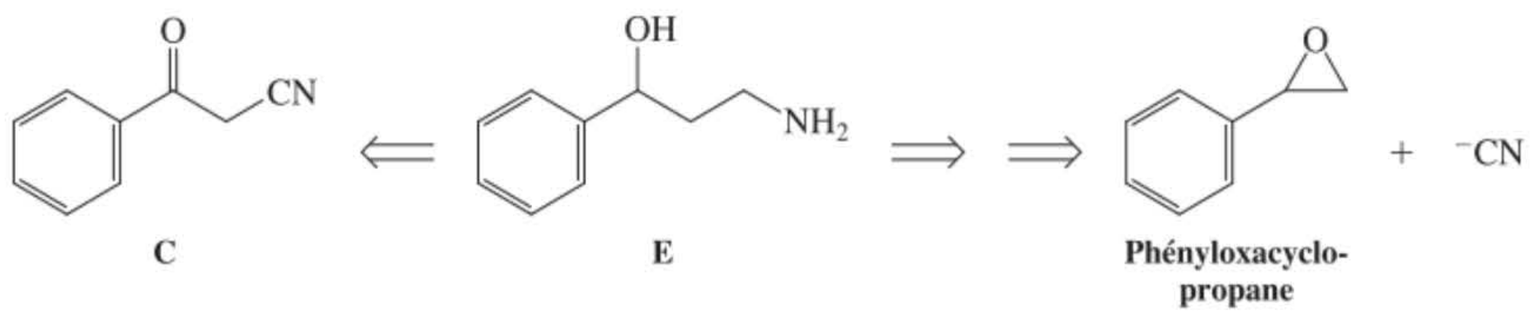
La prise en considération du cyanure comme « bloc de construction » (paragraphe 21.5) ouvre encore une autre voie de déconnexion rétrosynthétique du composé B (et dès lors du composé A) via le composé C.

Rétrosynthèse de B



On pourrait envisager que le composé désiré D provienne de l'éthanoyl (acétyl) benzène (préparé par acétylation du benzène selon Friedel-Crafts), suivi de l'halogénation acido-catalysée de la cétone (paragraphe 18.3). La réduction du groupe nitrile dans le composé C pourrait se faire avec la conversion concomitante du carbonyle de manière à obtenir la variante avec amine primaire du composé A, c'est-à-dire E. La *N*-méthylation se réaliserait de la meilleure manière par amination réductrice (bien que, comme nous le verrons dans le chapitre 22, la position benzylique puisse être sensible aux conditions réductrices employées).

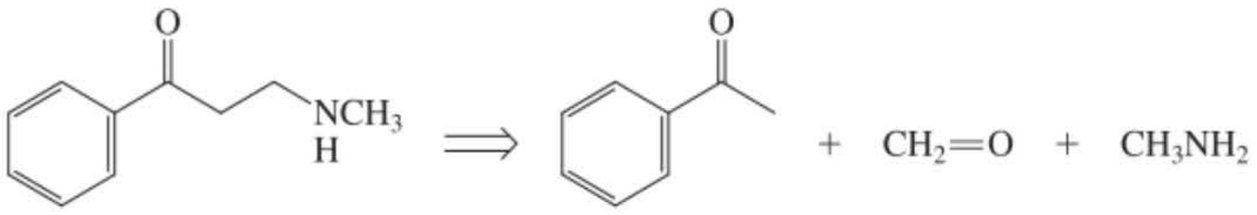
Rétrosynthèse de E



L'intermédiaire E pourrait être obtenu en faisant réagir du cyanure, un nucléophile, d'une manière différente, à savoir en attaquant la position la moins encombrée du phényloxacyclopropane. Ce dernier proviendrait de l'oxacyclopropanation (paragraphe 12.10) du phényléthène (styrène), et le phényléthène pourrait à son tour être facilement obtenu à partir de l'acétylbenzène par réduction-déshydratation.

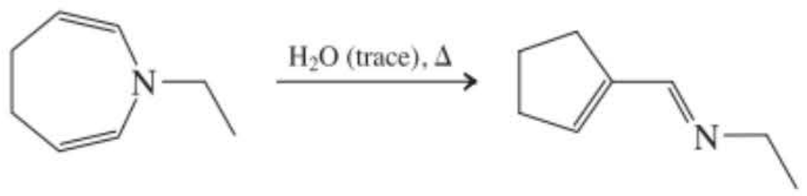
L'inspection des méthodes de synthèse décrites dans les paragraphes 21.5 à 21.8 peut vous donner d'autres idées concernant la manière de s'attaquer à la synthèse du Prozac, mais ce sont toutes des variantes des schémas qui viennent d'être formulés. Néanmoins, la prise en considération de la réaction de Mannich (paragraphe 21.9) nous offre une alternative plus fondamentale et attrayante, parce que sa nature plus fortement convergente permet d'obtenir un dérivé du composé B avec la fonction amino intacte en bonne place. De fait, c'est par cette voie que la Société Eli Lilly synthétise ce médicament.

Synthèse rétro-Mannich de B (X = CH_3NH)



B

21.26. Formuler un mécanisme pour la réaction suivante.



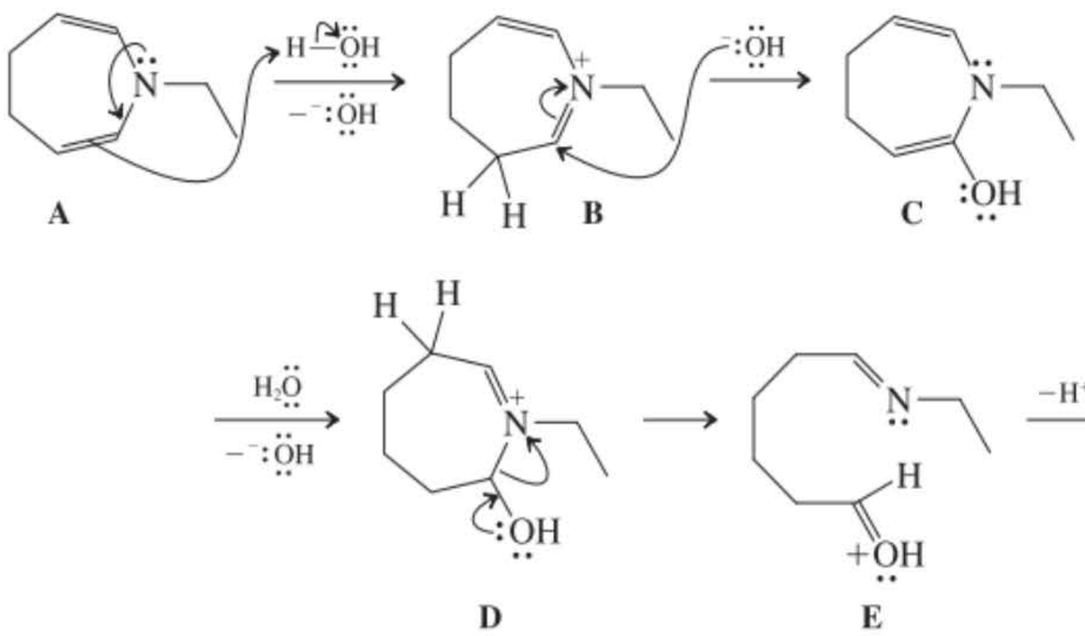
A B

SOLUTION

Comme toujours, il est préférable de commencer par analyser les données avant de se lancer dans une solution possible. On constate que $C_8H_{13}N$ à gauche redonne la même formule moléculaire à droite. On se trouve donc en présence d'une isomérisation. Aucun réactif particulier n'intervient, hormis de l'eau en quantité catalytique (une source de proton). D'un point de vue topologique, un cycle à sept pièces se modifie en un cycle à cinq pièces. Du point de vue fonctionnel, une (di)énamine (paragraphe 17.9) est transformée en une imine α,β-insaturée (paragraphe 18.8). Notre tâche consiste donc à trouver un moyen qui permette à l'eau d'ouvrir le cycle à sept pièces, puis en définitive de refermer un intermédiaire acyclique ad hoc de manière à obtenir le produit voulu, à savoir le cycle à cinq pièces annoncé.

Que devient une énamine en présence d'eau ? *Réponse :* elle s'hydrolyse (paragraphe 17.9).

Mécanisme de l'hydrolyse



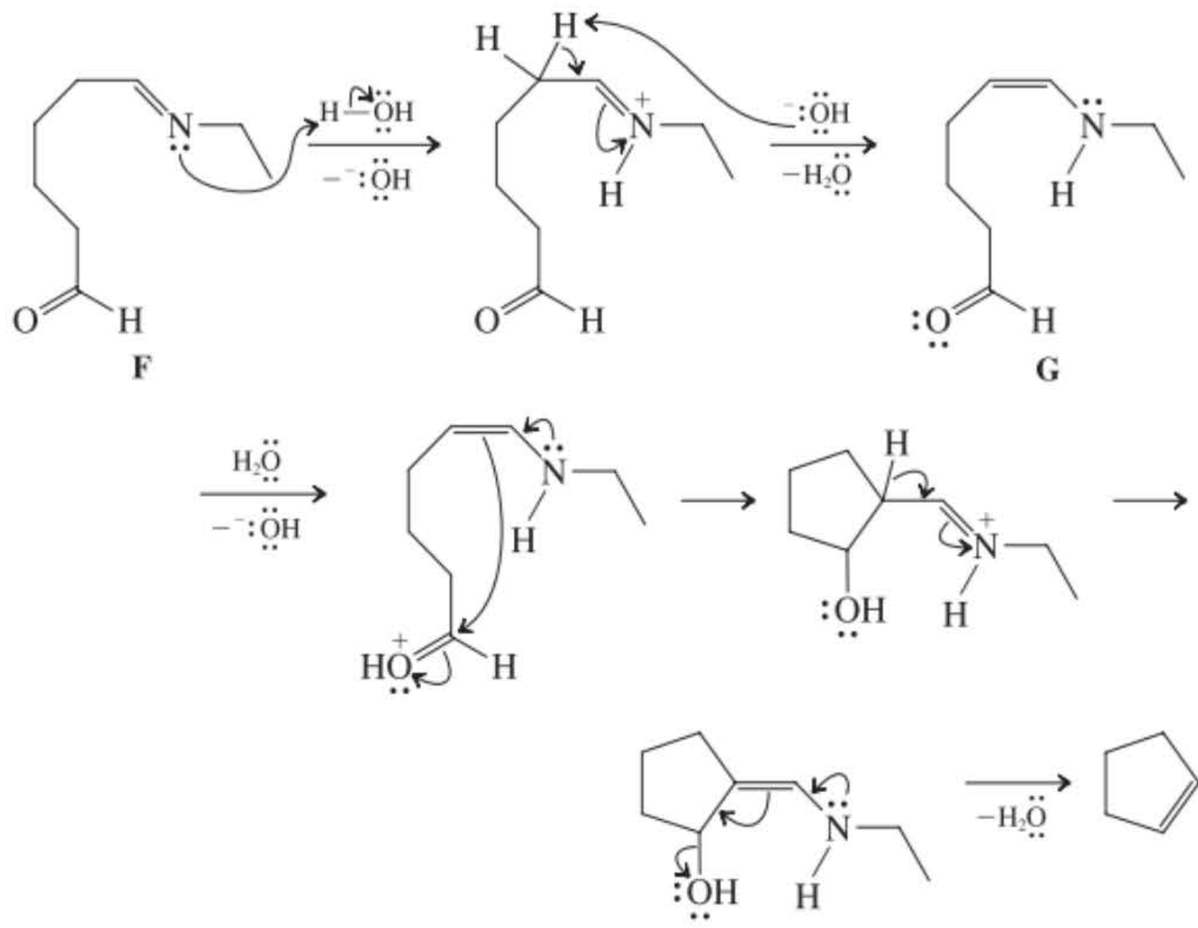
A B C D E F

Essayons d'appliquer le mécanisme de cette étape à notre molécule A de départ. Fait marquant avec les énamines, le carbone en β présente une basicité (et une nucléophilie) accrue, ce qui conduit à sa protonation préférentielle (paragraphe 17.9) [et à son alkylation (paragraphe 18.4)]. Ainsi donc, la protonation de A

mène à B, lequel, attaqué par un hydroxyde, fournit C, ce qui achève la séquence initiale d'hydratation (hydrolyse) d'une énamine (paragraphe 17.9). L'étape suivante, la rupture de la liaison C–N, présente ici une bizarrerie : l'azote, qui habituellement est activé pour s'éjecter après protonation directe, fait partie d'une entité énamine, laquelle est (à nouveau) protonnée au niveau du carbone de manière à générer D qui contient un groupe sortant iminium. Le cycle se retrouve donc ouvert en E et en F.

À présent, le cycle étant ouvert, que reste-t-il à faire ? En comparant les structures de F et de B que l'on désire obtenir, on constate qu'il faut former une liaison (double) entre le carbone en β de l'imine et le carbone carbonylique. Si l'imine était plutôt une cétone, ceci pourrait se faire par condensation aldolique intramoléculaire (paragraphe 18.7). Ici, on se sert de l'imine comme d'une cétone masquée, via sa forme G (énamine) en guise de nucléophile. Les étapes individuelles sont tout à fait analogues.

Une « version imine » de la condensation aldolique intramoléculaire



Il est à noter que la conversion rapide de l'imine F en énamine G permet d'éviter une autre voie réactionnelle, à savoir une réaction de Mannich intramoléculaire (paragraphe 21.9). Formuler cette alternative !

Nouvelles réactions

1. Acidité des amines et formation d'amidures (paragraphe 21.4)

$$RNH_2 + H_2O \overset{K}{\rightleftharpoons} \overset{-}{R}NH + H_3O^+ \qquad K_a \sim 10^{-35}$$

$$R_2NH + CH_3CH_2CH_2CH_2Li \rightleftharpoons \underset{\text{Dialkylamidure de lithium}}{R_2N^-Li^+} + CH_3CH_2CH_2CH_3$$

$$2\ NH_3 + 2\ Na \xrightarrow{Fe^{3+}\ (\text{catalyseur})} 2\ NaNH_2 + H_2$$

2. Basicité des amines (paragraphe 21.4)

$$RNH_2 + H_2O \rightleftharpoons \overset{+}{R}NH_3 + HO^-$$

$$\overset{+}{R}NH_3 + H_2O \overset{K}{\rightleftharpoons} RNH_2 + H_3O^+ \qquad K_a \sim 10^{-10}$$

Formation de sels

$$RNH_2 + HCl \longrightarrow \underset{\text{Un chlorure d'alkylammonium}}{R\overset{+}{N}H_3\ Cl^-}$$

Généralisable aux amines primaires, secondaires et tertiaires

Préparation des amines

3. Amines par alkylation (paragraphe 21.5)

$$R\ddot{N}H_2 + R'X \longrightarrow R\overset{R'}{\overset{|}{\overset{+}{N}}}H_2\ X^-$$

Généralisable aux amines primaires, secondaires et tertiaires

Inconvénient : alkylation multiple

$$R\overset{R'}{\overset{|}{\overset{+}{N}}}H_2\ X^- + R'X \longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow R\overset{+}{N}R'_3\ X^-$$

4. Amines primaires à partir des nitriles (paragraphe 21.5)

$$RX + {}^-CN \xrightarrow[-X^-]{\text{DMSO}\ S_N2} RCN \xrightarrow{LiAlH_4 \text{ ou } H_2, \text{ catalyseur}} RCH_2NH_2$$

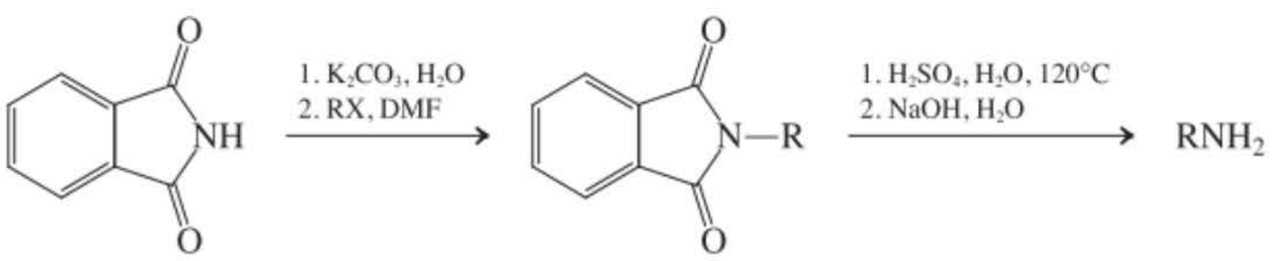
R limité aux groupes méthyle et alkyle primaire ou secondaire

5. Amines primaires à partir des azotures (paragraphe 21.5)

$$RX + N_3^- \xrightarrow[-X^-]{CH_3CH_2OH\ S_N2} RN_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ (CH_3CH_2)_2O} RNH_2$$

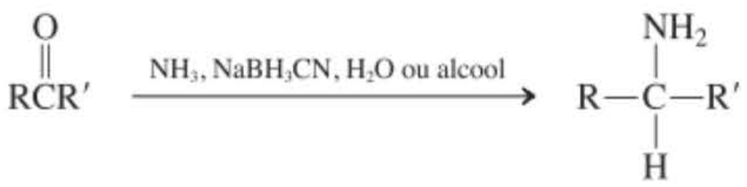
R limité aux groupes méthyle et alkyle primaire ou secondaire

6. Amines primaires via la synthèse de Gabriel (paragraphe 21.5)



R limité aux groupes méthyle et alkyle primaire ou secondaire

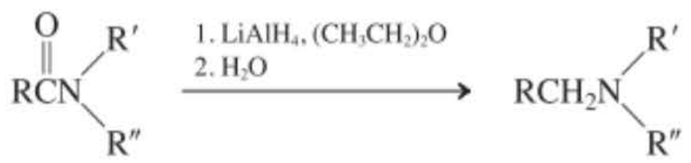
7. Amines par amination réductrice (paragraphe 21.6)



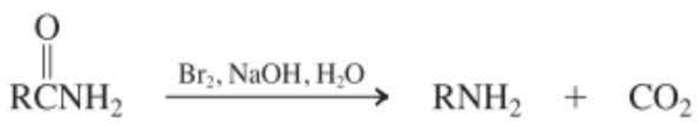
Méthylation réductrice avec le formaldéhyde

$$R_2NH + CH_2{=}O \xrightarrow{NaBH_3CN,\ CH_3OH} R_2NCH_3$$

8. Amines à partir des amides carboxyliques (paragraphe 21.7)

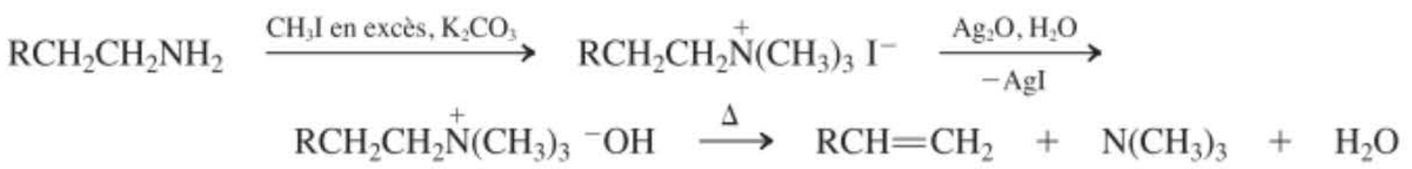


9. Réarrangement de Hofmann (paragraphe 21.7)

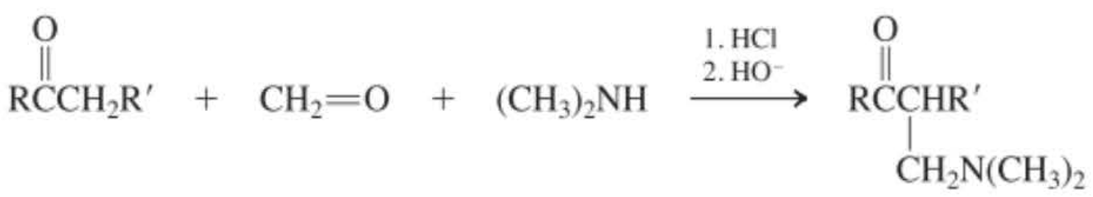


Réactions des amines

10. Élimination de Hofmann (paragraphe 21.8)

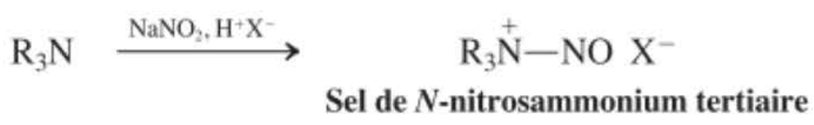


11. Réaction de Mannich (paragraphe 21.9)



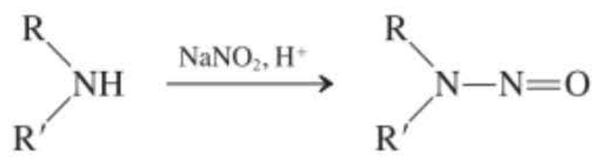
12. Nitrosation des amines (paragraphe 21.10)

Amines tertiaires



Sel de *N*-nitrosammonium tertiaire

Amines secondaires

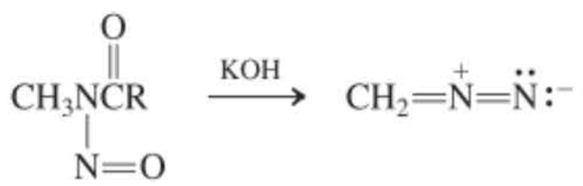


***N*-Nitrosamine**

Amines primaires

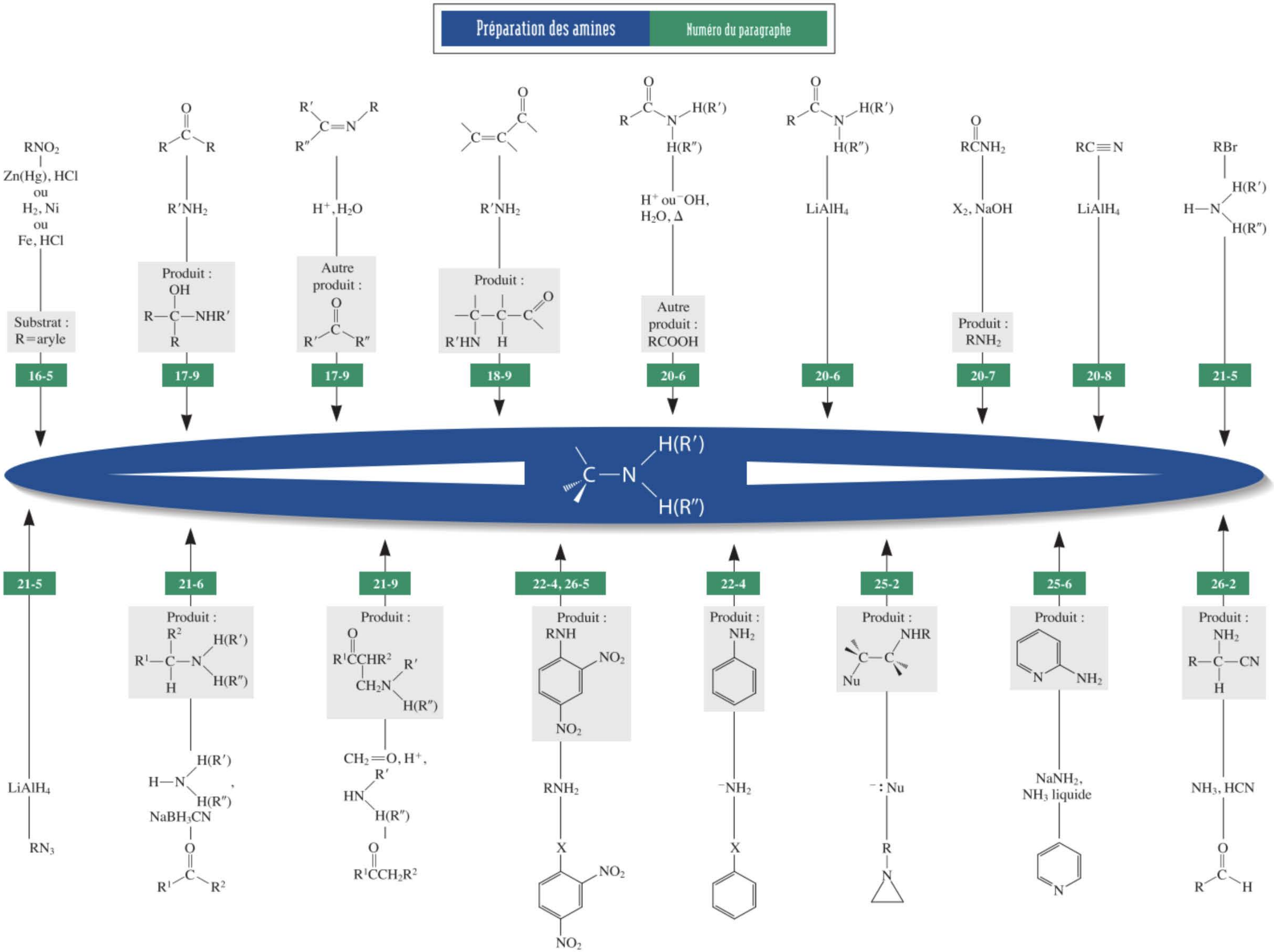


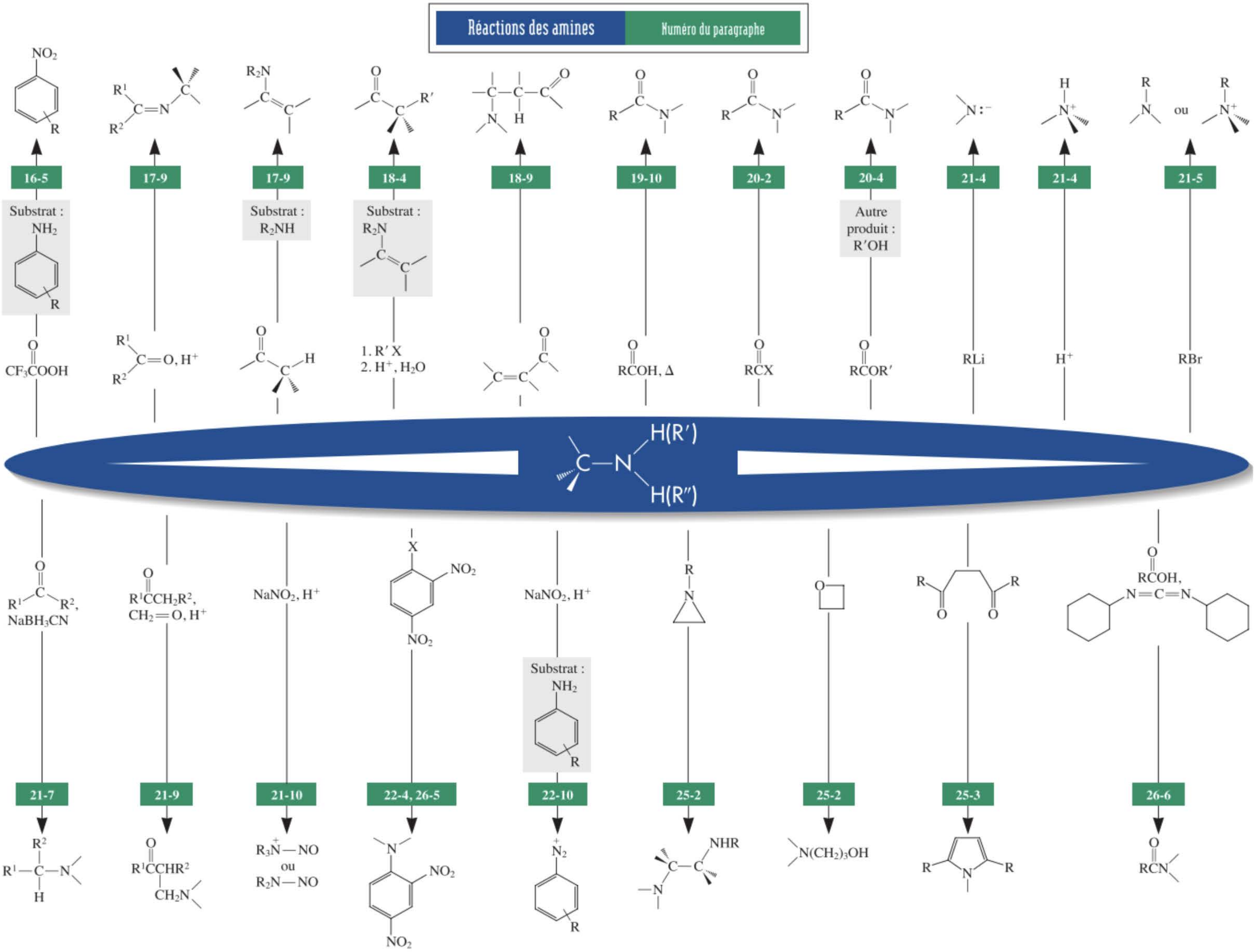
13. Diazométhane (paragraphe 21.10)



Estérification à l'aide de diazométhane




Préparation des amines
Numéro du paragraphe
RNO2
Zn(Hg), HCl
ou
H2, Ni
ou
Fe, HCl
Substrat :
R=aryle
16-5
R′NH2
Produit :
17-9
H+, H2O
Autre produit :
17-9
R′NH2
Produit :
18-9
H+ ou −OH,
H2O, Δ
Autre produit :
RCOOH
20-6
LiAlH4
20-6
RCNH2
X2, NaOH
Produit :
RNH2
20-7
RC≡N
LiAlH4
20-8
RBr
21-5
H(R′)
H(R″)
21-5
LiAlH4
RN3
21-6
Produit :
NaBH3CN
21-9
Produit :
CH2=O, H+,
22-4, 26-5
Produit :
RNH2
22-4
Produit :
−NH2
25-2
Produit :
−: Nu
25-6
Produit :
NaNH2,
NH3 liquide
26-2
Produit :
NH3, HCN

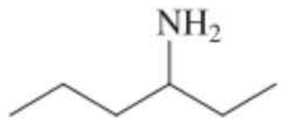

Réactions des amines
Numéro du paragraphe
16-5
17-9
17-9
18-4
18-9
19-10
20-2
20-4
21-4
21-4
21-5
Substrat : NH2
Substrat : R2NH
Substrat : R2N
Autre produit : R′OH
CF3COOH
1. R′ X
2. H+, H2O
RCOH, Δ
RCX
RCOR′
RLi
H+
RBr
H(R′)
H(R″)
21-7
21-9
21-10
22-4, 26-5
22-10
25-2
25-2
25-3
26-6
NaBH3CN
CH2=O, H+
NaNO2, H+
NaNO2, H+
Substrat : NH2
N(CH2)3OH
ou
RCOH,

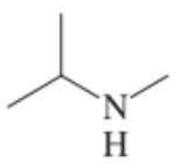
Concepts importants

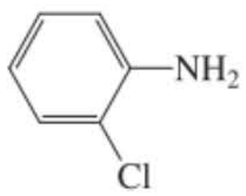
1. Les **amines** peuvent être considérées comme des dérivés de l'**ammoniac**, tout comme les éthers et les alcools peuvent être assimilés à des dérivés de l'eau.
2. Les *Chemical Abstracts* nomment les amines en tant qu'**alcanamines** (et **benzénamines**), les substituants alkyle de l'azote étant désignés sous la forme *N*-alkyl. Dans un autre système, les amines sont considérées comme des aminoalcanes. Les noms courants sont basés sur le type alkylamine.
3. L'**azote** des amines est **hybridé en sp^3**, la paire électronique libre étant équivalente à un substituant. Cet arrangement tétraédrique **s'inverse rapidement** via un état de transition coplanaire.
4. La **paire électronique libre** des amines est moins étroitement retenue que celle des alcools et des éthers, puisque l'azote est **moins électronégatif** que l'oxygène. Les conséquences de cette différence se traduisent par une tendance moins marquée à participer à des liaisons hydrogène, par une basicité et une nucléophilie plus prononcée et par une acidité moindre.
5. La **spectroscopie infrarouge** permet de distinguer les amines primaires des secondaires. La spectroscopie de **résonance magnétique nucléaire** indique la présence des hydrogènes liés à l'azote ; les atomes, tant d'hydrogène que de carbone, sont **déblindés** dans le voisinage de l'azote. Les spectres de masse révèlent la présence de fragments **iminium** caractéristiques.
6. En ce qui concerne la **synthèse** des amines, il est préférable d'avoir recours à des méthodes indirectes – telles que des substitutions à l'aide d'azoture ou de cyanure ou encore l'amination réductrice – plutôt qu'à l'alkylation directe de l'ammoniac.
7. Le groupe **NR_3**, dans une amine quaternaire, $R'–\overset{+}{N}R_3$, est un **bon groupe sortant** lors des réactions E2 ; cette propriété permet de réaliser l'élimination de Hofmann.
8. La **nucléophilie** des amines se manifeste dans des réactions avec des carbones électrophiles, comme on en trouve dans les halogénoalcanes, les aldéhydes ou les cétones et les acides carboxyliques de même que leurs dérivés.

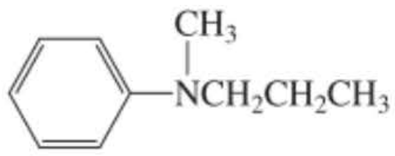
Problèmes

27. Donner au moins deux noms pour chacune des amines suivantes.

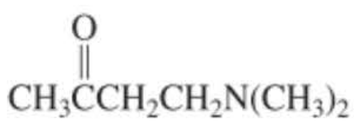
(a) 

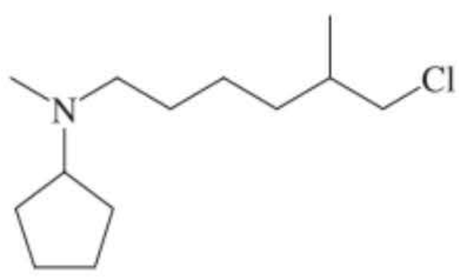
(b) 

(c) 

(d) 

(e) $(CH_3)_3N$

(f) 

(g) 

(h) $(CH_3CH_2)_2NCH_2CH{=}CH_2$

28. Écrire les structures qui correspondent à chacun des noms suivants. **(a)** *N,N*-Diméthylcyclohex-3-énamine ; **(b)** *N*-éthyl-2-phényléthylamine ; **(c)** 2-aminoéthanol ; **(d)** *m*-chloroaniline.

29. Nommer chacun des composés suivants, dont il a été question dans l'encadré 21.1, d'après les règles de l'IUPAC ou des *Chemical Abstracts*. Faire attention à l'ordre de priorité des groupes fonctionnels. **(a)** Propylhexédrine ; **(b)** amphétamine ; **(c)** mescaline ; **(d)** épinéphrine.

30. Comme cela a été signalé dans le paragraphe 21.2, l'inversion de l'azote implique un changement d'hybridation. **(a)** Quelle est la différence d'énergie approximative entre un azote pyramidal (hybridé en sp^3) et un azote trigonal plan (hybridé en sp^2), dans l'ammoniac et dans les amines simples ? (**Indication** : se référer à E_a relative à l'inversion.) **(b)** Comparer l'atome d'azote de l'ammoniac à l'atome de carbone de chacune des espèces suivantes : cation méthyle, radical méthyle et anion méthyle. Comparer les géométries les plus stables et les hybridations de chacune de ces entités. En s'appuyant sur les notions fondamentales relatives aux énergies des orbitales et aux forces des liaisons, expliquer les similitudes et les différences parmi ces espèces.

31. En se basant sur les données suivantes de RMN et de spectrométrie de masse, identifier les structures des deux composés inconnus, A et B.

Composé A : RMN du ^{1}H, δ = 0,92 (t, J = 6 Hz, 3 H), 1,32 (large s, 12 H), 2,28 (large s, 2 H) et 2,69 ppm (t, J = 7 Hz, 2 H).
Spectre de masse *m/z* (intensité relative) = 129(0,6) et 30(100).
Composé B : RMN du ^{1}H, δ = 1,00 (s, 9 H) 1,17 (s, 6 H), 1,28 (s, 2 H) et 1,42 ppm (s, 2 H).
Spectre de masse, *m/z* (intensité relative) = 129(0,05), 114(3), 72(4) et 58(100).

32. Les données spectroscopiques (RMN du ^{13}C et IR) relatives à diverses amines isomères de formule $C_6H_{15}N$ sont présentées ci-dessous. Proposer une structure pour chaque composé. **(a)** RMN du ^{13}C : δ = 23,7 (CH_3) et 45,3 ppm (CH). IR : 3330 cm^{-1}. **(b)** RMN du ^{13}C :

δ = 12,6 (CH_3) et 46,9 ppm (CH_2). IR : pas de bandes dans la fourchette 3250-3500 cm^{-1}. **(c)** RMN du ^{13}C : δ = 12,0 (CH_3), 23,9 (CH_2) et 52,3 ppm (CH_2). IR : 3280 cm^{-1}. **(d)** RMN du ^{13}C : δ = 14,2 (CH_3), 23,2 (CH_2), 27,1 (CH_2), 32,3 (CH_2), 34,6 (CH_2) et 42,7 ppm (CH_2). IR : 1600 (large), 3280 et 3365 cm^{-1}. **(e)** RMN du ^{13}C : δ = 25,6 (CH_3), 38,7 (CH_3) et 53,2 ppm ($C_{quaternaire}$). IR : pas de bandes dans la fourchette 3250-3500 cm^{-1}.

33. On donne ci-dessous les résultats de la spectrométrie de masse relatifs à deux composés parmi ceux du problème 32. Faire correspondre chaque spectre de masse au composé qui convient. **(a)** *m/z* (intensité relative) = 101(8), 86(11), 72(79), 58(10), 44(40) et 30(100). **(b)** *m/z* (intensité relative) = 101(3), 86(30), 58(14) et 44(100).

34. Une molécule dont l'acide conjugué a une valeur élevée de pK_a est-elle une base plus forte ou plus faible qu'une molécule dont l'acide conjugué a une valeur plus basse de pK_a ? Expliquer en s'appuyant sur l'équation générale de l'équilibre en question.

35. Selon vous, dans quelle direction chacun des équilibres suivants est-il déplacé ?

(a) $NH_3 + {}^-OH \rightleftharpoons NH_2^- + H_2O$

(b) $CH_3NH_2 + H_2O \rightleftharpoons CH_3NH_3^+ + {}^-OH$

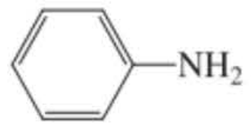
(c) $CH_3NH_2 + (CH_3)_3NH^+ \rightleftharpoons CH_3NH_3^+ + (CH_3)_3N$

36. D'après vous, quelle est la force des classes suivantes de composés, quand on les compare aux amines primaires classiques, en tant que bases et en tant qu'acides ?

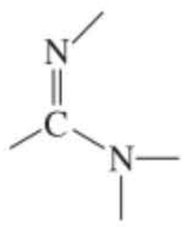
(a) Amides carboxyliques ; par exemple, CH_3CONH_2

(b) Imides ; par exemple, $CH_3CONHCOCH_3$

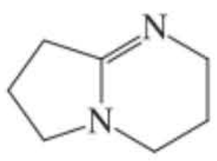
(c) Énamines ; par exemple, $CH_2{=}CHN(CH_3)_2$

(d) Benzénamines ; par exemple, 

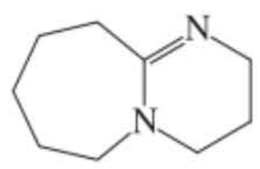
37. Divers groupes fonctionnels contenant de l'azote sont des bases beaucoup plus fortes que ne le sont les amines ordinaires. L'un d'eux est le groupe amidine que l'on rencontre dans le DBN et le DBU, qui sont couramment employés comme bases dans toute une série de réactions organiques.



Groupe amidine



1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN)



1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU)

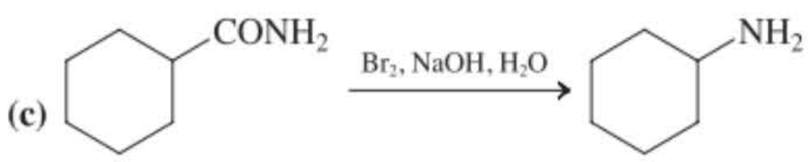
Une autre base organique exceptionnellement forte est la guanidine, H_2NCNH_2 (NH au-dessus de C). Dans chacune de ces bases, indiquer l'azote qui sera vraisemblablement le plus sensible vis-à-vis de la protonation et expliquer l'exaltation de la basicité de ces systèmes par rapport aux amines ordinaires.

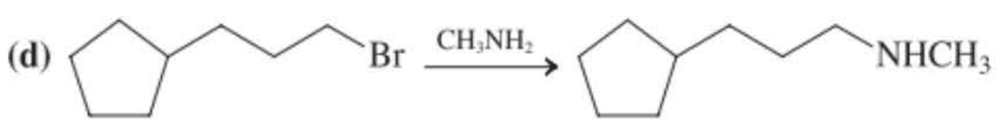
38. Récapitulation des réactions. Sans consulter le tableau des voies réactionnelles de la page 1009, proposer des réactifs qui permettraient de convertir chacun des substrats suivants en les produits indiqués : (**a**) (chlorométhyl)benzène (chlorure de benzyle) en phénylméthanamine (benzylamine) ; (**b**) benzaldéhyde en phénylméthanamine (benzylamine) ; (**c**) benzaldéhyde en *N*-éthylphénylméthanamine (benzyléthylamine) ; (**d**) (chlorométhyl)benzène (chlorure de benzyle) en 2-phényléthanamine (phénéthylamine) ; (**e**) benzaldéhyde en *N*,*N*-diméthylphénylméthanamine (benzyldiméthylamine) ; (**f**) 1-phényléthanone (acétophénone) en 3-amino-1-phénylpropan-1-one ; (**g**) benzonitrile en phénylméthanamine (benzylamine) ; (**h**) 2-phénylacétamide en phénylméthanamine (benzylamine).

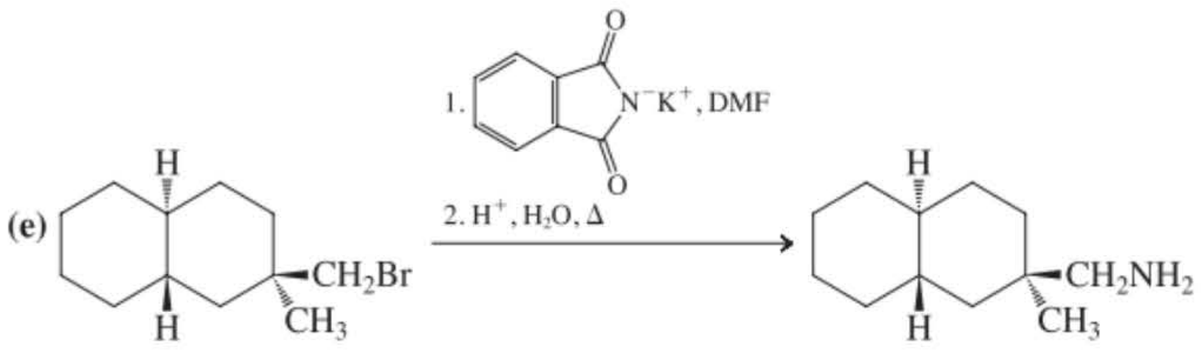
39. On présente ci-dessous divers projets de synthèses d'amines. Indiquer chaque fois si la synthèse se réalisera bien, avec un faible rendement ou pas du tout. Si une synthèse est peu efficiente, expliquer pourquoi.

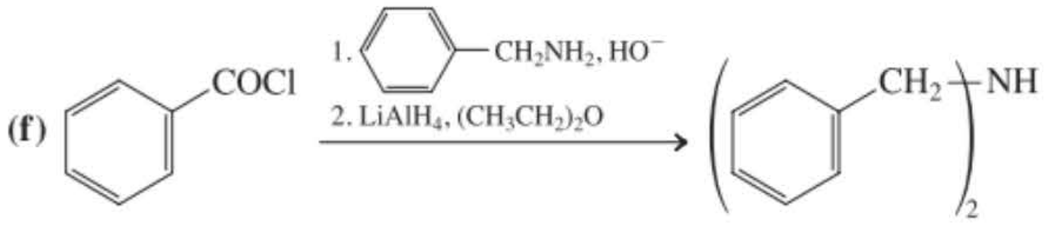
(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow[2.\ LiAlH_4,\ (CH_3CH_2)_2O]{1.\ KCN,\ CH_3CH_2OH} CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$

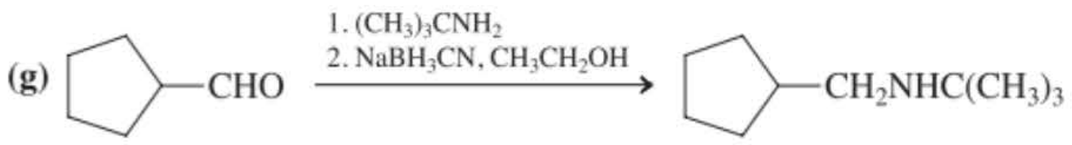
(b) $(CH_3)_3CCl \xrightarrow[2.\ LiAlH_4,\ (CH_3CH_2)_2O]{1.\ NaN_3,\ DMSO} (CH_3)_3CNH_2$

(c) 

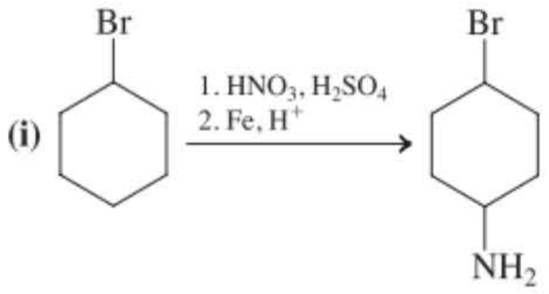
(d) 

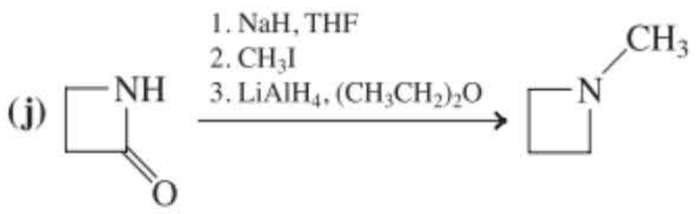
(e) 

(f) 

(g) 

(h) $H_2NCH_2CH_2CHO \xrightarrow{NaBH_3CN,\ CH_3CH_2OH}$ 

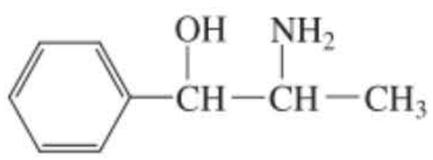
(i) 

(j) 

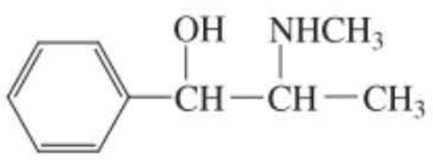
40. Pour chaque synthèse du problème 39 qui ne serait pas très efficiente, proposer une autre méthode d'obtention de l'amine en question à partir soit du même substrat, soit d'une molécule de structure et de fonctionnalité comparables.

41. Donner les structures de tous les produits organiques azotés qui seraient susceptibles d'être formés lors de la réaction du chloroéthane avec de l'ammoniac. (**Indication** : prendre en considération des alkylations multiples).

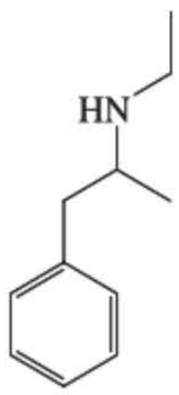
42. Depuis de nombreuses années, la phénylpropanolamine (PPA) servait d'ingrédient dans diverses préparations pharmaceutiques, en tant que décongestionnant ou d'anorexigène. Depuis 2000, la FDA (*Food and Drug Administration*) a demandé aux fabricants de retirer du marché toutes les spécialités qui contiennent de la PPA, en raison du risque d'accident vasculaire cérébral provoqué par cette substance. De ce fait, la pseudoéphédrine, qui est plus sûre, supplante peu à peu la PPA en tant que principe actif dans toutes ces spécialités.



Phénylpropanolamine



Pseudoéphédrine



Apétinil

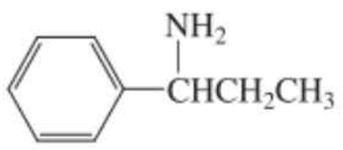
Supposons que vous soyez le directeur d'un important laboratoire pharmaceutique, que vous possédiez un énorme stock de phénylpropanolamine et que le président de la compagnie vous intime l'ordre : « À partir de maintenant, rien que de la pseudoéphédrine ! » Examiner toutes les alternatives et proposer la meilleure solution que vous puissiez trouver à ce problème.

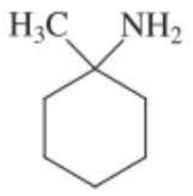
43. L'Apétinil, un anorexigène (c'est-à-dire la pilule de régime ; voir l'encadré 21.1) est une molécule dont la structure est présentée ici, dans la marge. Est-ce une amine primaire, secondaire ou tertiaire ? Proposer une méthode de synthèse efficace de l'Apétinil à partir de chacun des substrats suivants. Essayer de trouver diverses méthodes.

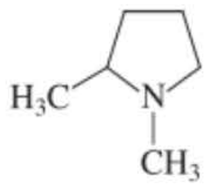
(a) $C_6H_5CH_2COCH_3$ **(b)** $C_6H_5CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **(c)** $C_6H_5CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCOOH$

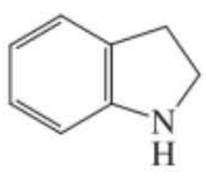
44. Proposer les meilleures voies de synthèse pour les amines suivantes, en partant chaque fois de n'importe quel composé organique, mais qui ne contient pas d'azote. **(a)** Butanamine ; **(b)** *N*-méthylbutanamine ; **(c)** *N,N*-diméthylbutanamine.

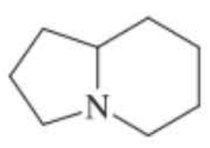
45. Écrire les structures des alcènes qui sont susceptibles d'être produits lors de l'élimination de Hofmann au niveau de chacune des amines suivantes. Si un composé peut subir des éliminations successives, donner également la structure des produits intermédiaires.

(a) 

(b) 

(c) 

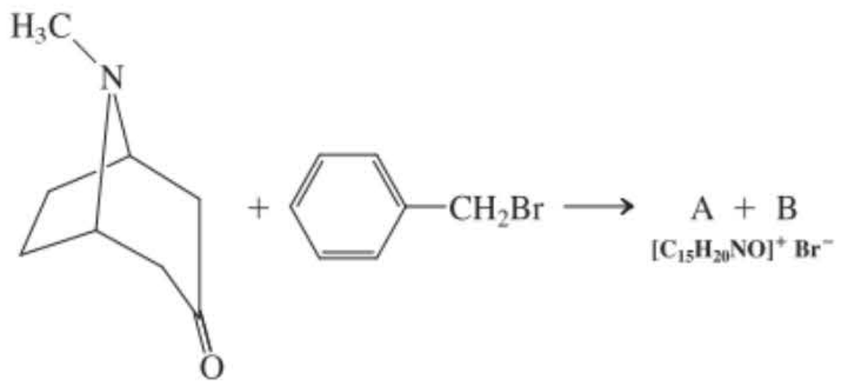
(d) 

(e) 

46. Quelles amines primaires sont susceptibles de fournir les alcènes (ou les mélanges d'alcènes) suivants lors d'une élimination de Hofmann ? **(a)** Hept-3-ène ; **(b)** mélange de hept-2-ène et de hept-3-ène ; **(c)** hept-1-ène ; **(d)** mélange de hept-1-ène et de hept-2-ène.

47. Formuler un mécanisme détaillé expliquant la réaction de Mannich entre le 2-méthylpropanal, le formaldéhyde et la méthanamine (cf. page 994).

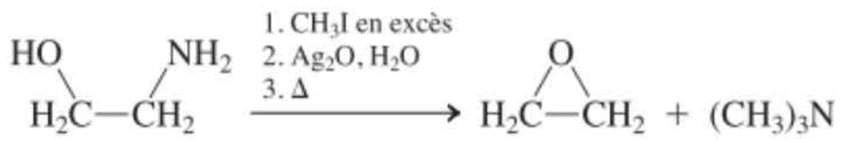
48. La réaction de la tropinone, une amine tertiaire, avec le (bromométhyl)benzène (bromure de benzyle) n'aboutit pas à un mais bien à deux sels d'ammonium quaternaires, A et B.



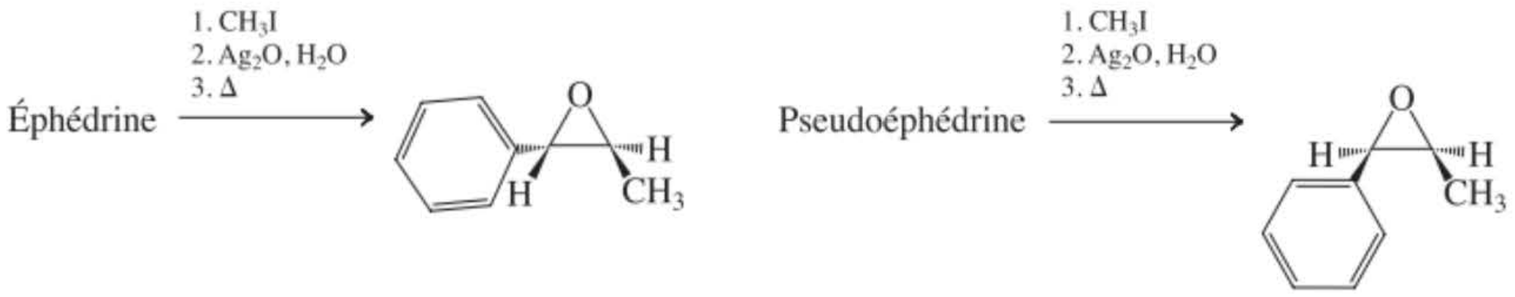
Tropinone
($C_8H_{13}NO$)

Les composés A et B sont des stéréo-isomères qui s'interconvertissent en présence d'une base, c'est-à-dire que le traitement par une base de n'importe lequel des deux isomères purifiés aboutit à un équilibre où on retrouve un mélange des deux. **(a)** Proposer des structures pour A et B. **(b)** À quelle classe de stéréo-isomères appartiennent A et B ? **(c)** Proposer un mécanisme qui explique l'interconversion de A et B en milieu basique. (**Indication** : penser à une élimination de Hofmann réversible).

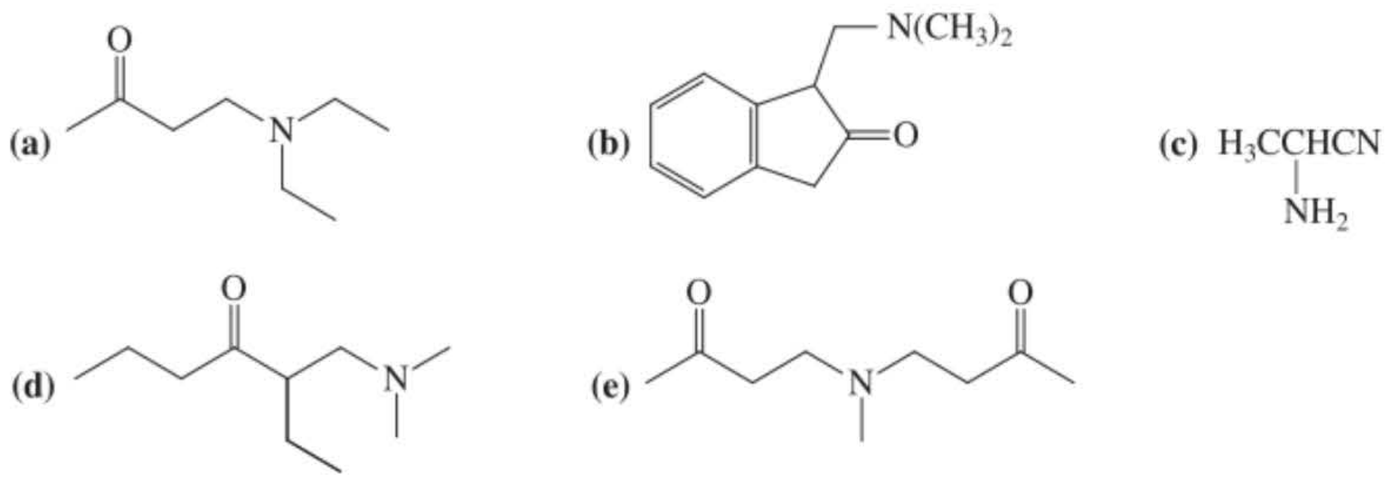
49. Lorsqu'on tente de réaliser une élimination de Hofmann sur une amine portant un groupe hydroxyle sur le carbone en β, on obtient un oxacyclopropane au lieu d'un alcène :



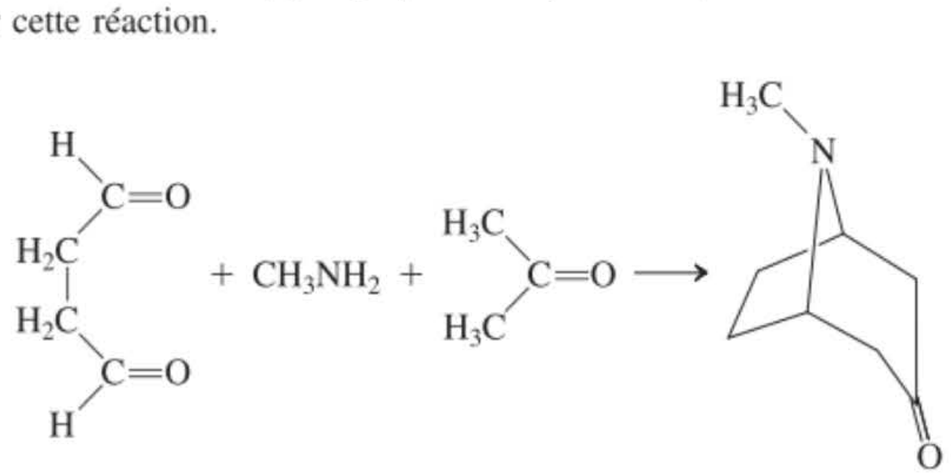
(a) Proposer un mécanisme plausible pour cette réaction. **(b)** La pseudoéphédrine (cf. problème 42) et l'éphédrine sont des composés naturels, étroitement apparentés comme leurs noms le suggèrent. En fait, ce sont des stéréo-isomères. Déduire, d'après les résultats des réactions suivantes, les stéréochimies précises de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine.



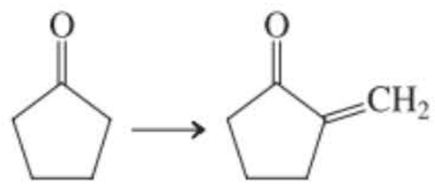
50. Montrer comment il serait possible de synthétiser chacune des molécules suivantes par des réactions de Mannich ou des réactions analogues. (**Indication**: raisonner à rebours, en identifiant la liaison à créer par réaction de Mannich.)



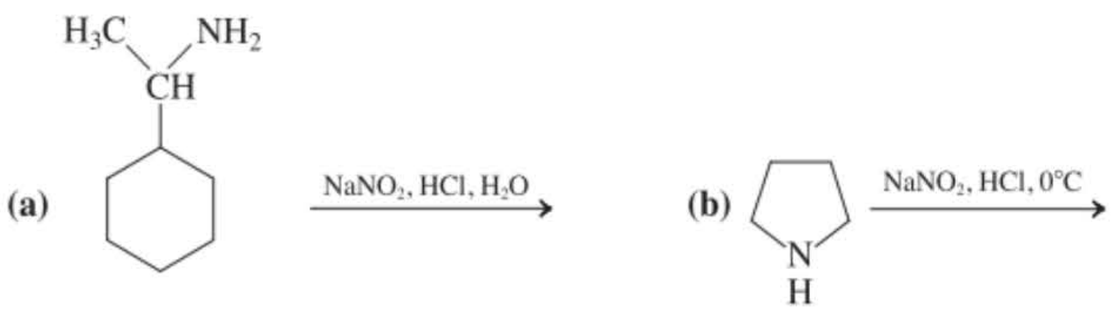
51. La tropinone (problème 48) a été synthétisée pour la première fois par Sir Robert Robinson (célèbre grâce à sa réaction d'annellation; paragraphe 18.11) en 1917, via la réaction suivante. Donner un mécanisme pour cette réaction.



52. Proposer une méthode permettant de réaliser la transformation présentée dans la marge, en faisant intervenir des combinaisons de réactions dont il a été question dans les paragraphes 21.8 et 21.9.

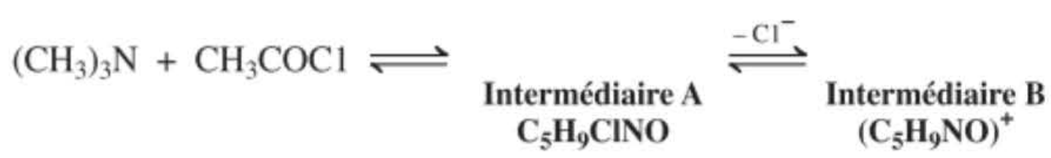


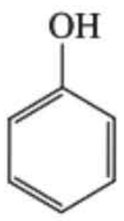
53. Écrire le(s) produit(s) auquel(auxquels) on peut raisonnablement s'attendre lors de chacune des réactions suivantes.



54. Les amines tertiaires s'additionnent facilement en tant que nucléophiles aux composés carbonylés, mais, étant dépourvues d'un hydrogène sur l'azote, elles ne peuvent pas se déprotonner pour fournir un produit stable. En fait, leur addition aboutit à un intermédiaire qui est fort réactif vis-à-vis d'autres nucléophiles. De ce fait, les amines tertiaires sont parfois employées comme catalyseurs lorsqu'il faut additionner des nucléophiles faibles à des dérivés d'acides carboxyliques.

(a) Compléter les structures manquantes dans le schéma ci-après.

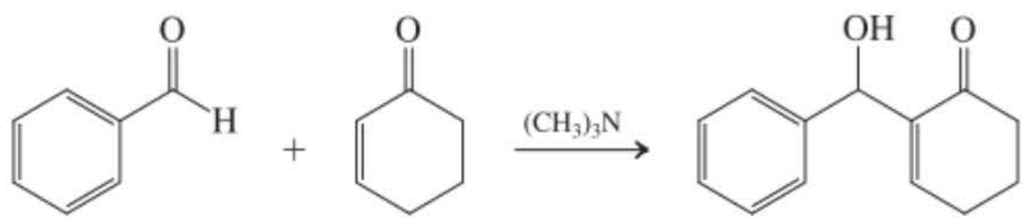




Phénol

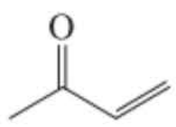
(b) L'intermédiaire B réagit facilement avec des nucléophiles faibles tels que le phénol (voir dans la marge). Formuler un mécanisme justifiant cette réaction et donner la structure du produit.

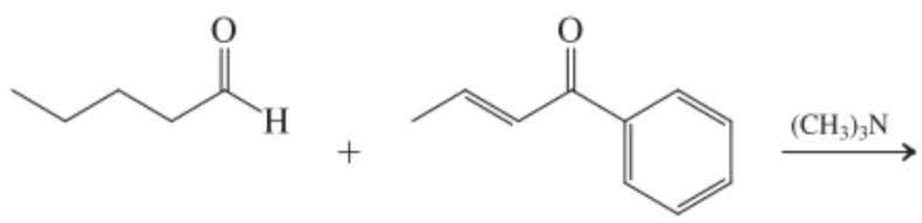
55. DÉFI Les amines tertiaires réalisent des additions conjuguées réversibles aux cétones α,β-insaturées (voir chapitre 18). Ce genre de réactions est à la base de la réaction de Baylis-Hillman, qui est catalysée par les amines tertiaires et qui ressemble à une condensation aldolique croisée. On en montre ci-après un exemple.



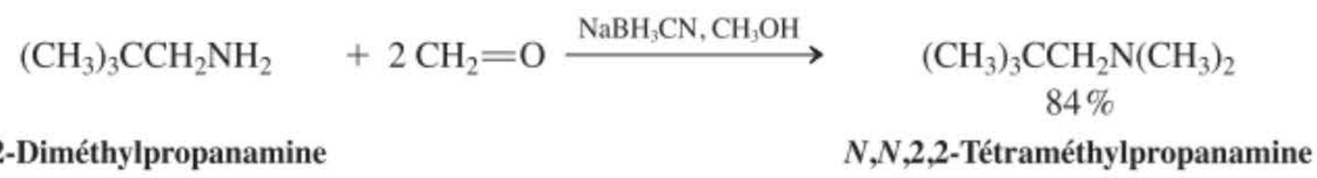
(a) Formuler un mécanisme pour cette réaction. Commencer par l'addition conjuguée de l'amine à l'énone.

Donner les produits qui résulteront des réactions de Baylis-Hillman suivantes :

(b) CH_3CHO +  $\xrightarrow{(CH_3)_3N}$

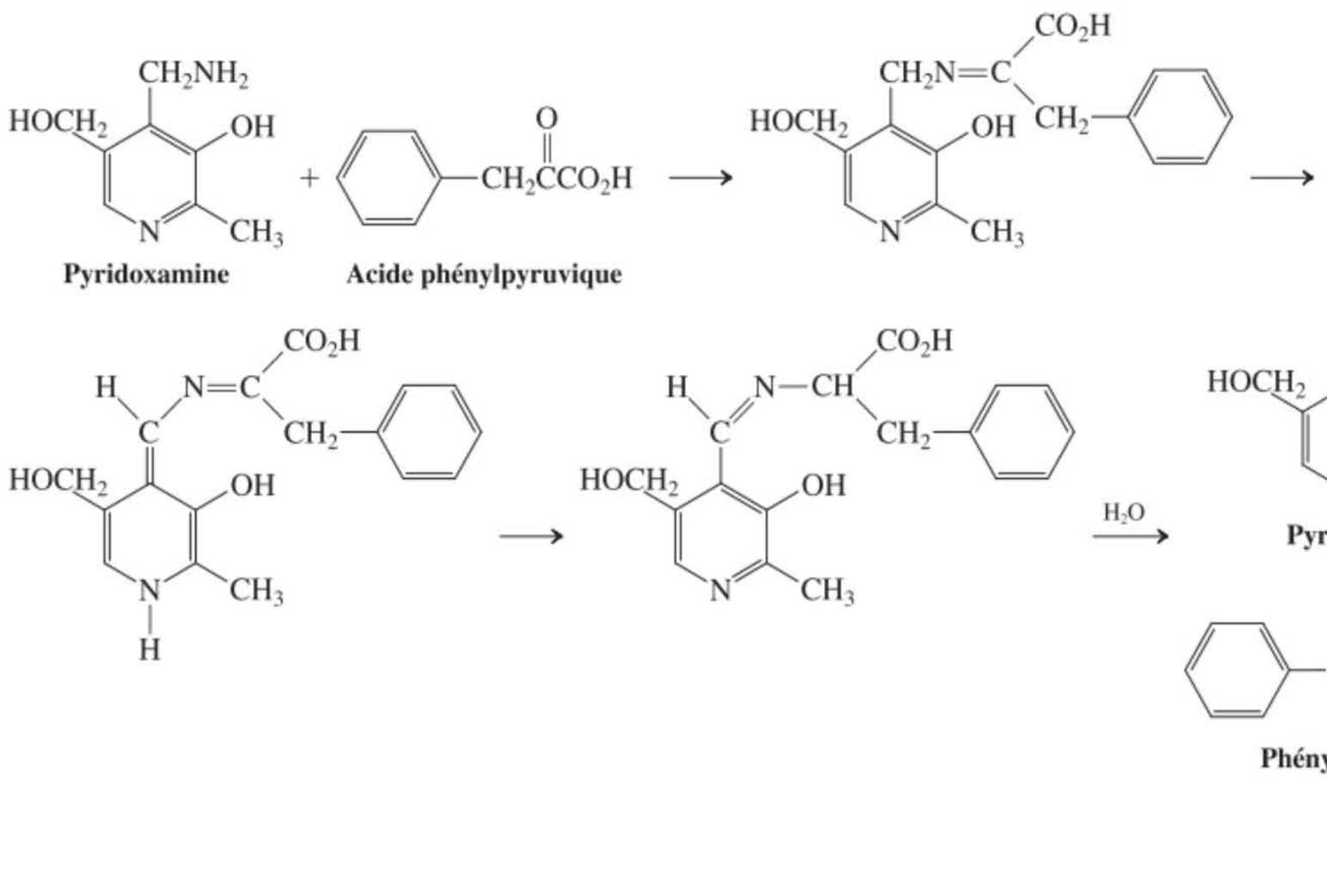
(c) 

56. DÉFI L'amination réductrice impliquant du formaldéhyde *en excès* vis-à-vis d'une amine primaire aboutit à la formation d'un produit qui est une amine tertiaire *di*méthylée (voir l'exemple ci-dessous). Proposer une explication.



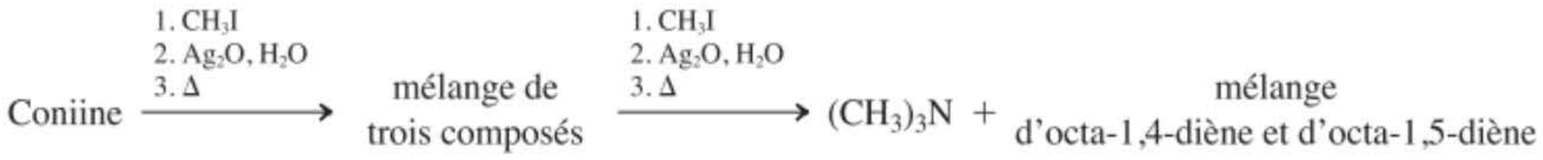
2,2-Diméthylpropanamine — ***N*,*N*,2,2-Tétraméthylpropanamine**

57. Divers acides aminés naturels sont synthétisés à partir d'acides 2-oxocarboxyliques par une réaction enzymatique dont la coenzyme est la pyridoxamine. Décrire, à l'aide de flèches, le mouvement des électrons lors de chaque étape de la synthèse suivante de la phénylalanine à partir de l'acide phénylpyruvique.

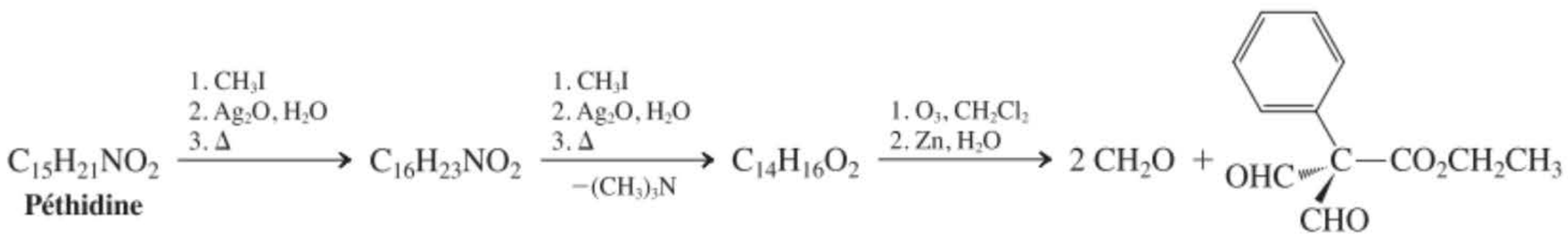


Pyridoxamine — **Acide phénylpyruvique** — **Pyridoxal** — **Phénylalanine**

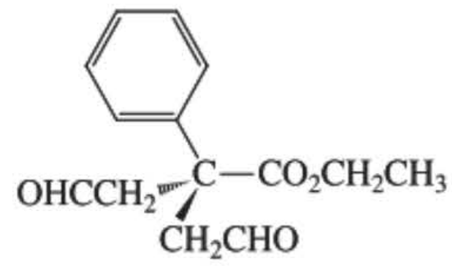
58. DÉFI À partir des renseignements suivants, déduire la structure de la coniine, une amine extraite de la ciguë (toxique) qui, à juste titre, a une très mauvaise réputation. IR : 3330 cm^{-1}. RMN du ^1H : δ = 0,91 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1,33 (s, 1 H), 1,52 (m, 10 H), 2,70 (t, J = 6 Hz, 2 H) et 3,00 ppm (m, 1 H). Spectre de masse : m/z (intensité relative) = 127 (M^+, 43), 84(100) et 56(20).



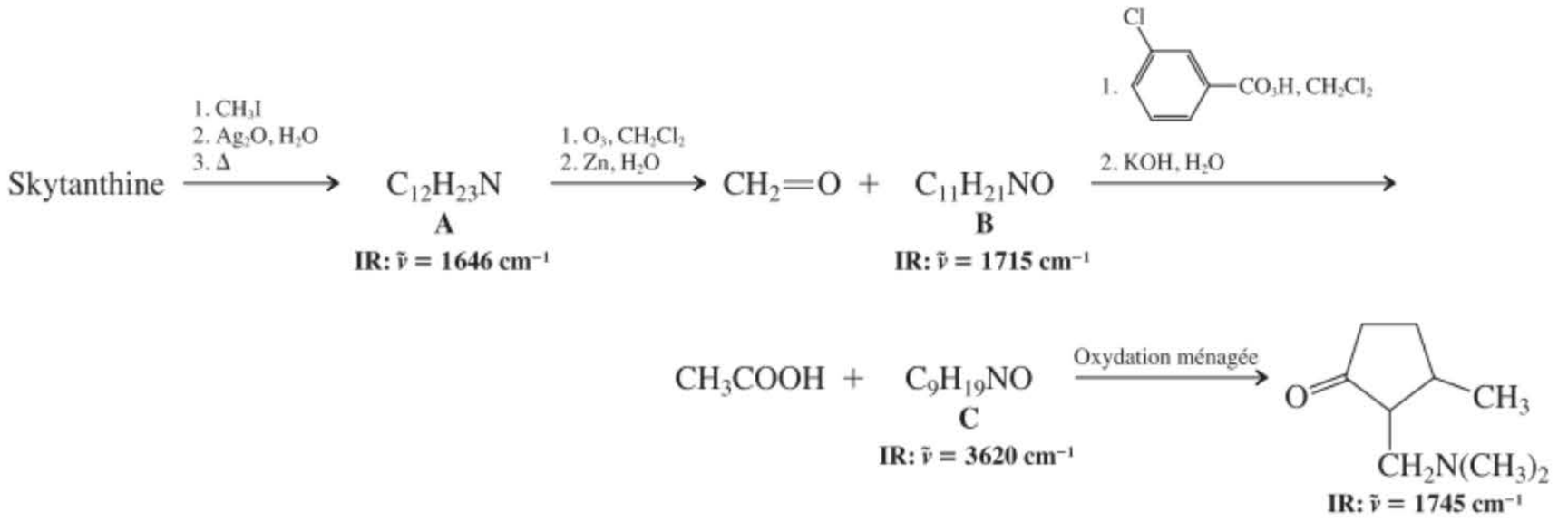
59. Lorsque la péthidine, le principe actif de l'analgésique Dolantine (un stupéfiant), est soumise à deux méthylations exhaustives, suivies chaque fois d'une élimination de Hofmann, puis à une ozonolyse, on obtient les résultats suivants :



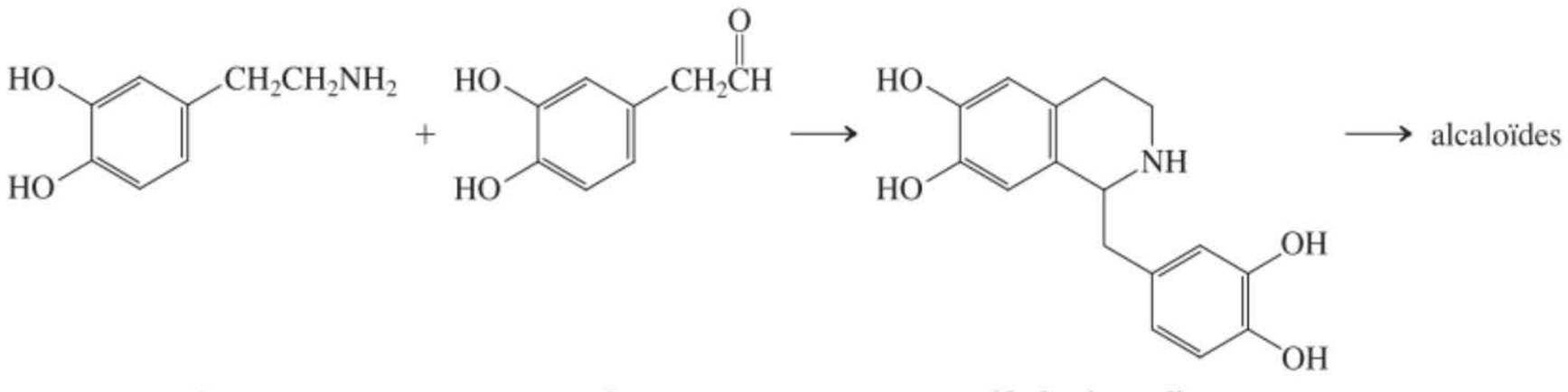
(a) D'après ces renseignements, proposer une structure pour la péthidine.
(b) Proposer une synthèse de la péthidine à partir de phénylacétate d'éthyle et de *cis*-1,4-dibromobut-2-ène. (**Indication** : commencer par synthétiser l'ester dialdéhydique présenté dans la marge, puis transformer celui-ci en péthidine).



60. La skytanthine est un alcaloïde monoterpénique présentant les propriétés suivantes.
Analyse : $C_{11}H_{21}N$. RMN du ^1H : deux doublets (CH_3) à δ = 1,20 et 1,33 ppm (J = 7 Hz) ; un singulet (CH_3) à δ = 2,32 ppm ; les autres hydrogènes donnent lieu à de larges signaux à δ = 1,3-2,7 ppm. IR : pas de bandes au-delà de 3100 cm^{-1}. À partir de ces renseignements, déduire les structures de la skytanthine et de ses produits de dégradation, A, B et C.



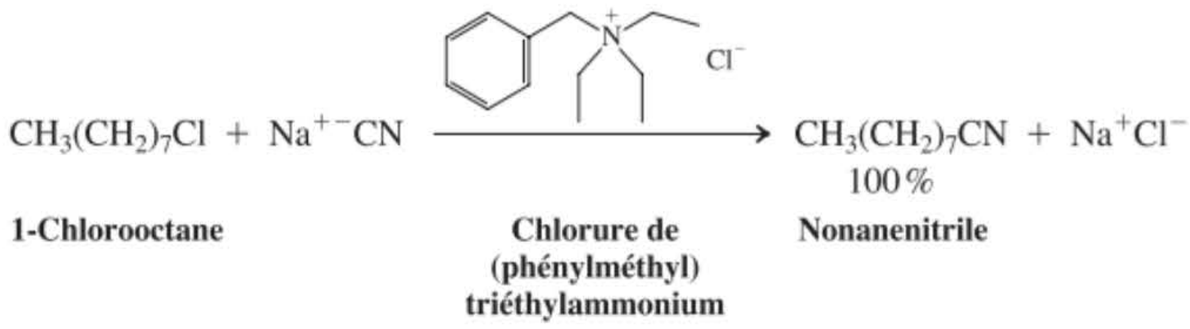
61. De nombreux alcaloïdes sont biosynthétisés à partir d'un précurseur, la norlaudanosoline, qui, à son tour, semble provenir de la condensation de l'amine A avec l'aldéhyde B. Proposer un mécanisme qui rende compte de cette réaction. On remarquera qu'une liaison carbone–carbone se forme lors de cette transformation. Citer une réaction (qui a été présentée dans ce chapitre) qui est étroitement apparentée à cette formation d'une liaison carbone–carbone.



A **B** **Norlaudanosoline**

Problème pour équipes

62. Les sels d'ammonium quaternaires catalysent des réactions entre des espèces dissoutes dans deux phases immiscibles, ce que l'on appelle la catalyse par transfert de phase. Par exemple, quand on chauffe un mélange de 1-chlorooctane dissous dans du décane avec une solution aqueuse de cyanure de sodium, on ne voit aucune trace d'apparition du produit S_N2, en l'occurrence le nonanenitrile. Par contre, dès qu'on y ajoute un peu de chlorure de (phénylméthyl)triéthylammonium, on assiste à une réaction rapide et quantitative.



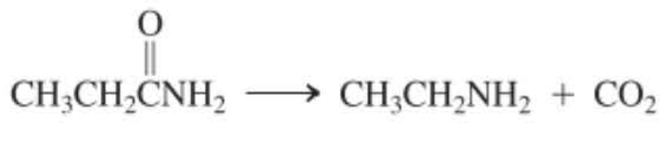
Votre équipe est invitée à discuter des réponses possibles aux questions suivantes :

(a) Quelle est la solubilité du catalyseur dans chacun des deux solvants ?
(b) Pourquoi la réaction S_N2 est-elle aussi lente en l'absence de catalyseur ?
(c) Comment ce sel d'ammonium facilite-t-il la réaction ?

Problèmes préprofessionnels

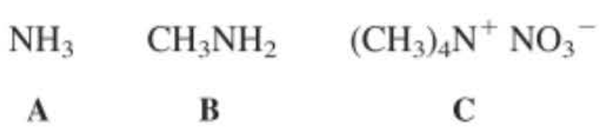
63. L'une des quatre amines suivantes est tertiaire. Laquelle ? **(a)** Propanamine ; **(b)** *N*-méthyléthamine ; **(c)** *N,N*-diméthylméthanamine ; **(d)** *N*-méthylpropanamine.

64. Identifier les meilleures conditions pour réaliser la transformation suivante :



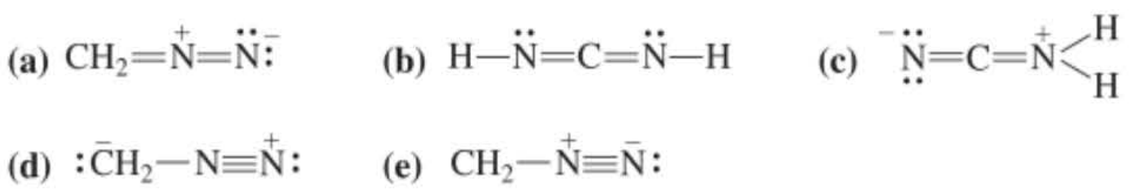
(a) H_2, catalyseur métallique ; **(b)** CH_3I en excès, K_2CO_3 ; **(c)** Br_2, NaOH, H_2O ; **(d)** $LiAlH_4$, éther ; **(e)** CH_2N_2, éther.

65. Classer les basicités des trois composés azotés suivants (le plus basique en tête) :

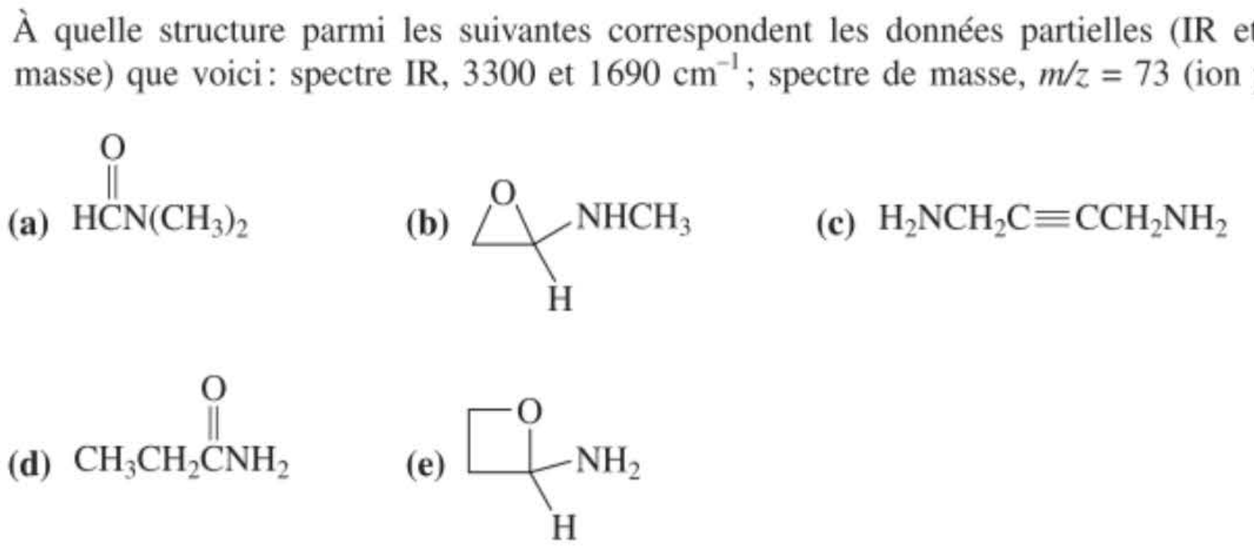


(a) A > B > C ; **(b)** B > C > A ; **(c)** C > A > B ; **(d)** C > B > A ; **(e)** B > A > C.

66. Laquelle parmi les formules suivantes représente le mieux le diazométhane ?

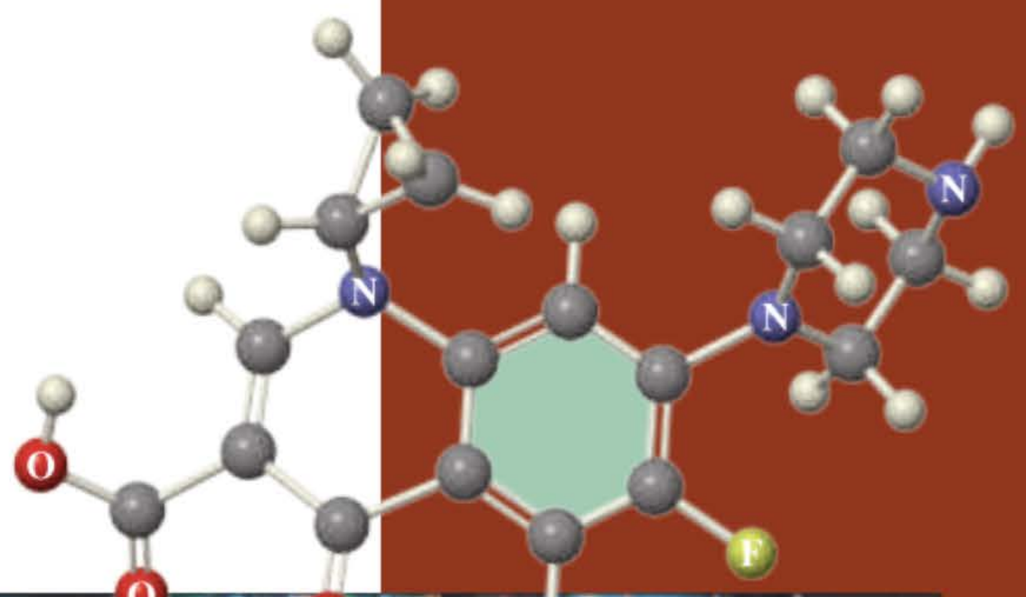


67. À quelle structure parmi les suivantes correspondent les données partielles (IR et spectrométrie de masse) que voici : spectre IR, 3300 et 1690 cm^{-1} ; spectre de masse, m/z = 73 (ion parental) ?



La chimie des benzènes substitués

Alkylbenzènes, phénols et benzénamines

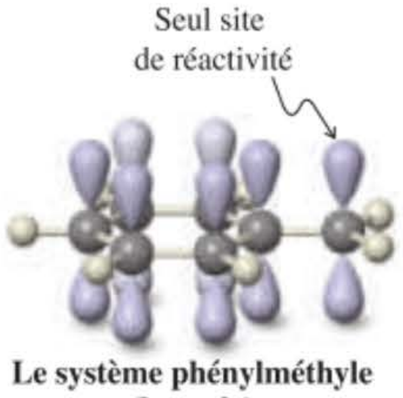


Le benzène (chapitre 15) était un solvant couramment employé au laboratoire jusqu'au jour où l'OSHA (*Occupational Safety and Health Administration* aux États-Unis) l'a repris dans sa liste de substances cancérigènes. À présent, les chimistes emploient à sa place du méthylbenzène (toluène), dont les propriétés en tant que solvant en sont très voisines mais qui *n'est pas* cancérigène. Pourquoi ne l'est-il pas ? La raison est à chercher dans la réactivité relativement élevée des hydrogènes benzyliques qui rendent le méthylbenzène sujet à une dégradation métabolique rapide, bref à son élimination de l'organisme, tandis que le benzène peut, quant à lui, subsister plusieurs jours, absorbé dans les tissus graisseux et autres. Ainsi donc, le noyau benzénique, bien qu'il soit lui-même parfaitement inerte à cause de son aromaticité, semble activer les liaisons qui lui sont voisines ou, plus généralement, influencer le comportement chimique de ses substituants. Vous ne serez pas tellement surpris de cette observation, étant donné qu'elle est complémentaire aux conclusions du chapitre 16. Nous y avions parlé de l'influence des substituants sur le comportement du benzène. Ici, nous allons envisager la situation inverse.

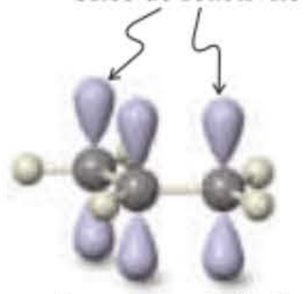


La ciprofloxacine (« cipro ») est un dérivé tétrasubstitué du benzène qui est obtenu par synthèse. Ce médicament est fréquemment employé pour combattre les infections bactériennes, en particulier celles du tractus urinaire. La photo montre un travailleur dans un laboratoire pharmaceutique. Il est occupé à produire des comprimés de ce médicament.

Dans quelle mesure la présence d'un cycle benzénique modifie-t-elle le comportement des centres réactionnels voisins ? On se propose, dans ce chapitre, d'examiner de plus près l'influence exercée par ledit cycle sur la réactivité de substituants alkyle, hydroxyle ou amino, introduits dans les chapitres 3, 8 et 21. Nous allons voir que l'interaction du cycle avec son substituant permet la formation de composés qui sont stabilisés par résonance. Après l'examen de la réactivité particulière des atomes de carbone substitués par un groupe aryle (benzyliques), nous passerons en revue les modes de préparation de même que les réactions des phénols et des benzénamines (anilines). Ces composés se rencontrent fréquemment dans la nature et interviennent dans bon nombre de procédés de synthèse en tant que substrats de départ aboutissant à des substances telles que l'aspirine, les colorants ainsi que les vitamines.



Le système phénylméthyle (benzyle)



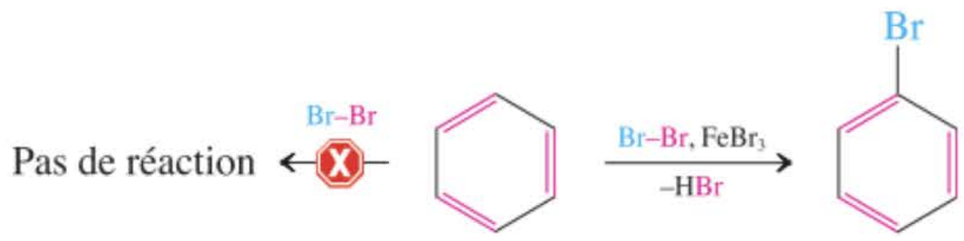
Le système prop-2-ényle (allyle)

22-1 La réactivité du carbone phénylméthylique (benzylique) : stabilisation par résonance benzylique

Le méthylbenzène est facilement métabolisé parce que les liaisons C–H du méthyle sont labiles en ce qui concerne une scission tant homolytique qu'hétérolytique. Le groupe **phénylméthyle** (**benzyle**), $C_6H_5CH_2$, qui en résulte (voir dans la marge) peut être considéré comme un noyau benzénique dans lequel le système π interagit avec une orbitale p surnuméraire située sur un carbone alkylique attenant. Cette interaction, que l'on appelle la **résonance benzylique**, stabilise les centres adjacents, qu'ils soient radicalaires, cationiques ou anioniques, à peu près de la même façon que le recouvrement de la liaison π avec une troisième orbitale p stabilise les intermédiaires prop-2-ényle (allyle) (paragraphe 14.1). Cependant, au contraire des systèmes allyliques, qui peuvent subir des transformations à chacune de leurs extrémités et fournir ainsi des mélanges de produits (lorsque le substrat est asymétrique), la réactivité benzylique est régiosélective et ne concerne que le carbone benzylique. La raison de cette sélectivité est due à la perte d'aromaticité en cas d'attaque du cycle benzénique.

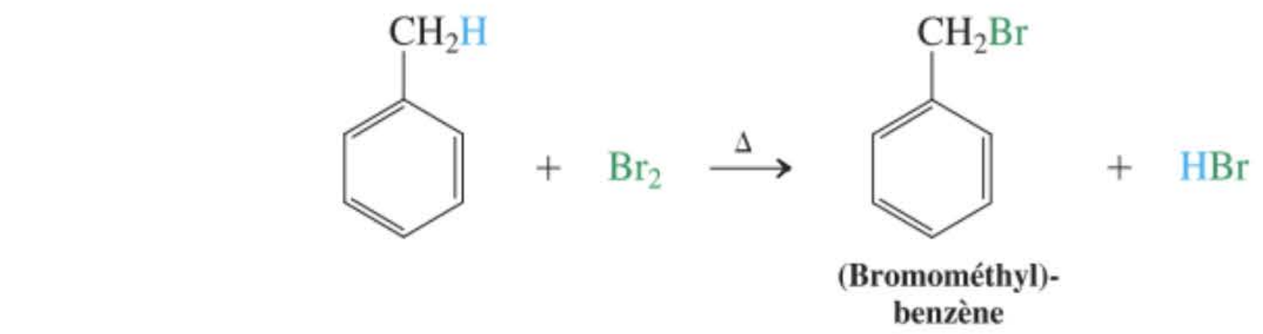
Les radicaux benzyliques sont des intermédiaires réactionnels apparaissant lors de l'halogénation des alkylbenzènes

Nous avons vu que le benzène reste inerte vis-à-vis du chlore et du brome tant qu'on n'y ajoute pas d'acide de Lewis. Si cet ajout est effectué, ledit acide catalyse l'halogénation du cycle (paragraphe 15.9).



Par contre, on constate que lorsqu'il est soumis à l'action de la chaleur ou d'une irradiation lumineuse, le méthylbenzène (toluène) se laisse attaquer par du chlore ou par du brome et ce, même en l'absence de catalyseur. L'analyse des produits obtenus indique que la réaction a lieu au niveau du groupe méthyle et *non* sur le noyau aromatique. On constate aussi qu'un excès d'halogène aboutit à des substitutions multiples.





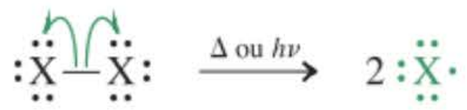
Dans ces réactions, à chaque substitution est associée la production d'une molécule d'halogénure d'hydrogène.

Comme dans l'halogénation des alcanes (paragraphes 3.4 à 3.6) et dans l'halogénation allylique des alcènes (paragraphe 14.2), le mécanisme de l'halogénation benzylique implique l'intervention de radicaux intermédiaires. Dans un premier temps, la molécule d'halogène se dissocie en atomes sous l'effet de la chaleur ou de la lumière. L'un de ceux-ci arrache alors un hydrogène benzylique, ce qui fournit HX ainsi qu'un radical phénylméthyle (benzyle). Cet intermédiaire réagit enfin avec une autre molécule d'halogène, ce qui donne naissance au produit, en l'occurrence un (halogénométhyl)benzène ainsi qu'un autre atome d'halogène, ce qui réamorce le processus en chaîne.

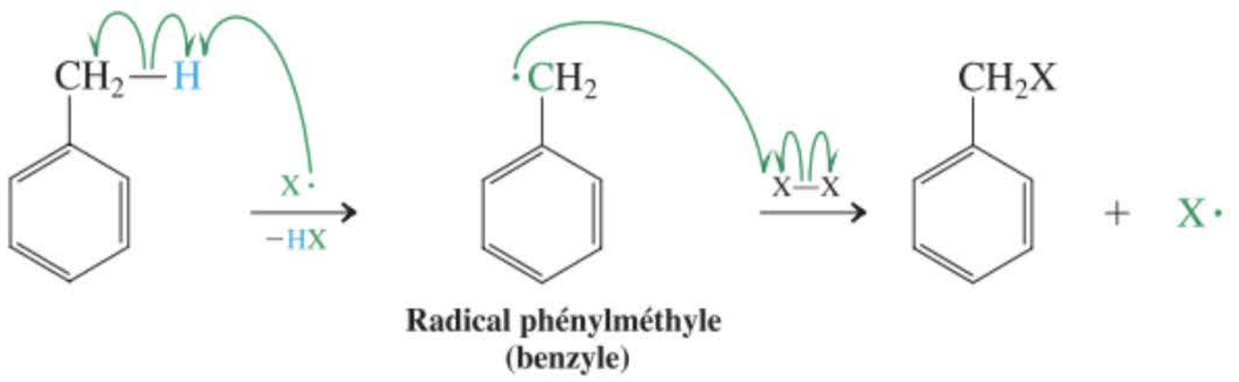
Mécanisme de l'halogénation benzylique



Amorçage :



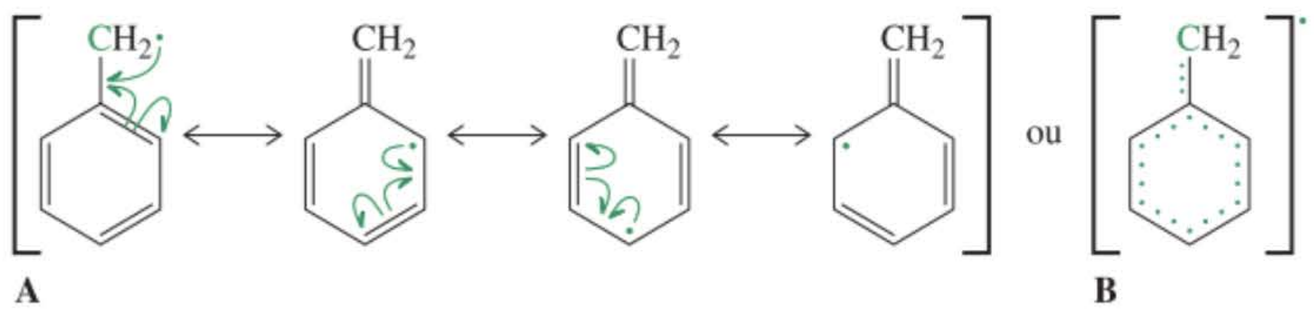
Propagation :



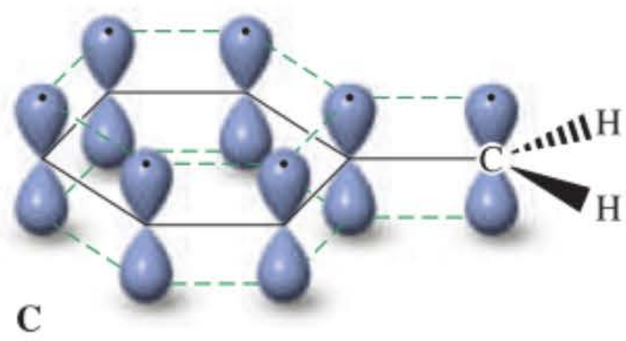
Radical phénylméthyle (benzyle)

Comment rendre compte de la facilité de l'halogénation benzylique ? La réponse est liée à la stabilisation du radical phénylméthyle (benzyle) par un phénomène qu'on appelle la résonance benzylique (figure 22.1). Par voie de conséquence, la liaison C–H benzylique est relativement faible ($DH° = 364$ kJ mol^{-1}) ; sa rupture est dès lors relativement favorable et se réalise avec une énergie d'activation assez basse.

À l'inspection des diverses structures de résonance de la figure 22.1, on comprend pourquoi l'halogène attaque uniquement la position *benzylique* et pas un carbone aromatique : une réaction avec tout carbone autre que le carbone benzylique aboutirait à la suppression du caractère aromatique du noyau benzénique.



A **B**



C

Figure 22-1 Le système π benzénique du radical phénylméthyle (benzyle) entre en résonance avec le centre radicalaire adjacent. L'étendue de la délocalisation peut se décrire par des structures de résonance (A), par des lignes pointillées (B), ou encore par des orbitales (C).

Pour rappel : des flèches en forme d'hameçon représentent des mouvements d'électrons célibataires.

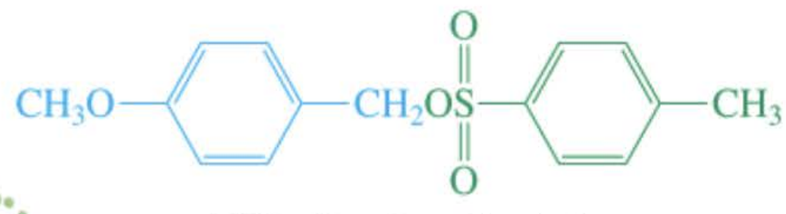
Exercice 22-1

Pour chacun des composés dont les noms apparaissent ci-après, on vous demande d'en dessiner la structure et d'indiquer où l'halogénation radicalaire a le plus de chances de se produire à la suite d'un chauffage en présence de Br_2. Puis classer ces divers composés selon un ordre approximativement décroissant en ce qui concerne leur réactivité vis-à-vis de la bromation. **(a)** Éthylbenzène ; **(b)** 1,2-diphényléthane ; **(c)** 1,3-diphénylpropane ; **(d)** diphénylméthane ; **(e)** (1-méthyléthyl) benzène.

La charge positive des cations benzyliques est délocalisée

Par analogie avec les effets rencontrés chez les systèmes allyliques correspondants (paragraphe 14.3), la résonance benzylique peut influencer fortement la réactivité des halogénures et des sulfonates benzyliques lors des substitutions nucléophiles. Par exemple, le 4-méthylbenzènesulfonate (tosylate) du 4-méthoxyphénylméthanol (alcool 4-méthoxybenzylique) réagit rapidement avec le solvant, en l'occurence l'éthanol, via un mécanisme S_N1. Cette réaction est un exemple de solvolyse, plus précisément d'éthanolyse, dont il a été question dans le chapitre 7.





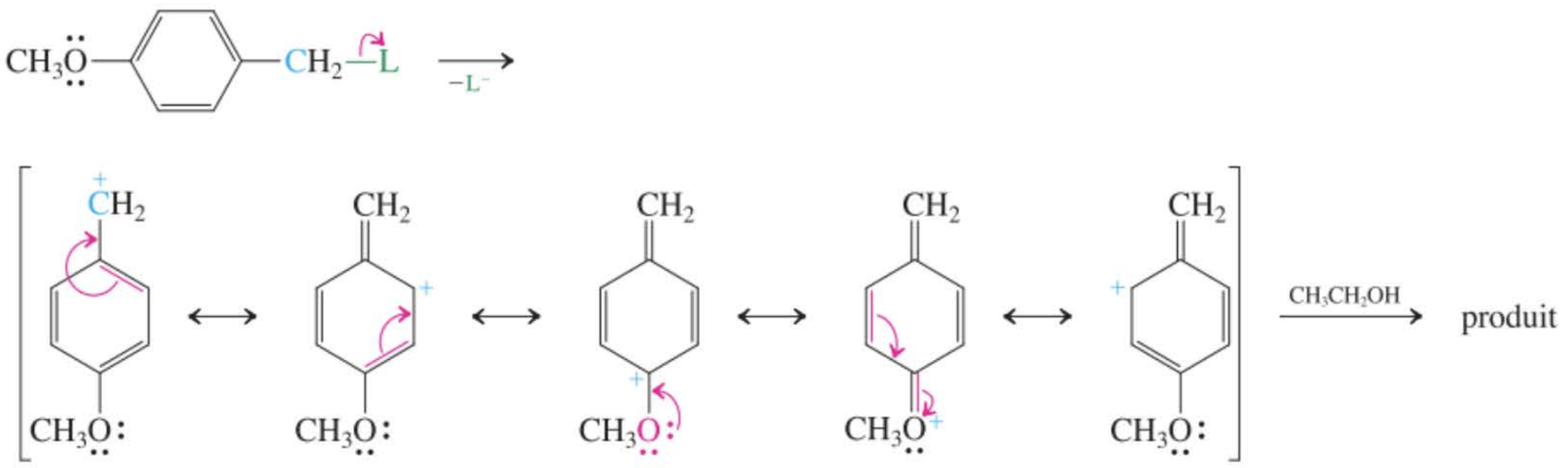
4-Méthylbenzènesulfonate de (4-méthoxyphénol)méthyle
(Un tosylate benzylique primaire)



1-(Éthoxyméthyl)-4-méthoxybenzène

La raison de cela repose sur la délocalisation de la charge positive du cation benzylique au travers du cycle benzénique, ce qui permet au sulfonate mis en œuvre de se dissocier relativement facilement.

Mécanisme de la substitution nucléophile unimoléculaire avec un substrat benzylique



Cation benzylique

Un certain nombre de cations benzyliques sont suffisamment stables pour être isolables. C'est ainsi, par exemple, que la structure du cation 2-phénylprop-2-yle (sous forme de sel avec SbF_6^- pour contre-ion) a pu être déterminée par diffraction des rayons X en 1997. La liaison C–phényle (1,41 Å) s'avère présenter une longueur intermédiaire entre celle d'une liaison simple pure (1,54 Å) et celle d'une liaison double pure (1,33 Å). En outre, comme on s'y attend, l'entièreté du squelette carboné est dans un plan et tous les atomes de carbone adoptent une disposition trigonale parce que hybridés en sp^2 (figure 22.2), ce qui corrobore un système benzylique délocalisé.

Exercice 22-2

Lequel des deux chlorures suivants se solvolysera le plus rapidement : le (1-chloroéthyl)benzène, $C_6H_5CHClCH_3$, ou le chloro(diphényl)méthane, $(C_6H_5)_2CHCl$? Justifier votre réponse.

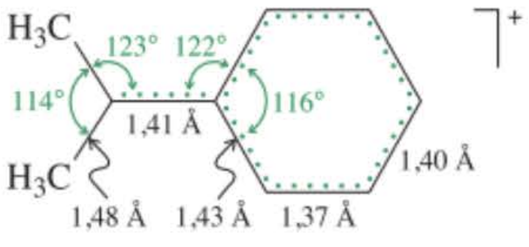


Figure 22-2 La structure du cation 2-phénylprop-2-yle.

La réaction S_N1 ci-dessus est facilitée par la présence du substituant méthoxy en para, lequel assure une stabilisation supplémentaire pour la charge positive. En l'absence d'un tel substituant, les processus S_N2 peuvent dominer. Ainsi, les halogénures et sulfonates parentaux, à savoir de phénylméthyle (de benzyle), subissent – de préférence et curieusement très vite – des substitutions S_N2, même dans des conditions propices à la solvolyse, mais tout particulièrement en présence de bons nucléophiles. Comme lors des réactions S_N2 allyliques (paragraphe 14.3), deux facteurs contribuent à cette accélération. L'un est que le carbone benzylique est rendu relativement plus électrophile à cause du carbone voisin, phénylique et hybridé en sp^2 (au contraire de ceux qui sont hybridés en sp^3 ;

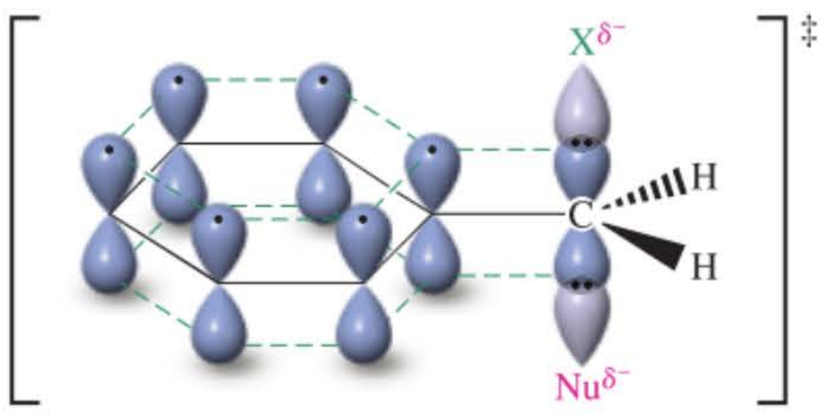


Figure 22-3 Le système π benzénique se recouvre avec les orbitales de l'état de transition S_N2 au niveau d'un centre benzylique. Par conséquent, ledit état de transition est stabilisé, ce qui a pour effet d'abaisser la barrière d'activation lors des réactions S_N2 des (halogénométhyl) benzènes.

paragraphe 13.2). L'autre est le fait que l'état de transition S_N2 soit stabilisé par recouvrement avec le système π benzénique (figure 22.3).



(Bromométhyl)benzène
(Bromure de benzyle)

Phényléthanenitrile
(Phénylacétonitrile)

(~100 fois plus rapide que les réactions S_N2 des bromoalcanes primaires)

Exercice 22-3

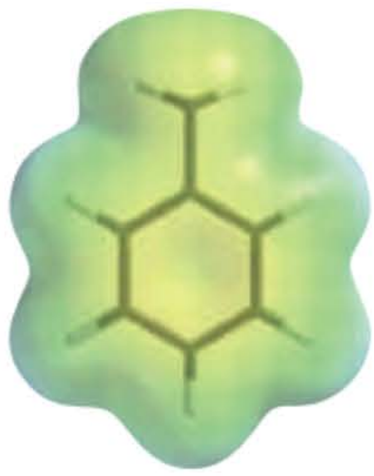
Le phénylméthanol (alcool benzylique) est transformé en (chlorométhyl)benzène en présence de chlorure d'hydrogène bien plus rapidement que l'éthanol n'est transformé en chloroéthane. Expliquer.



Cation phénylméthyle (benzyle)

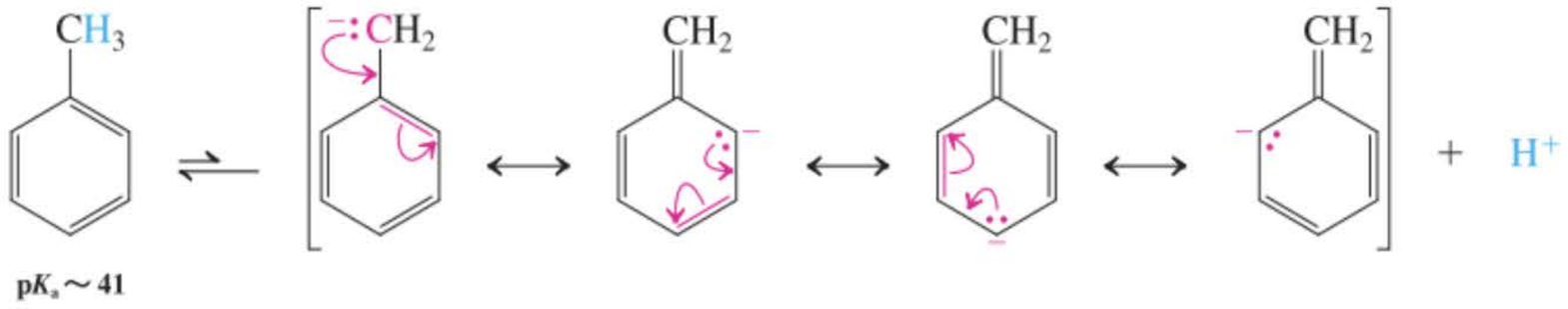
La résonance des anions benzyliques fait que les hydrogènes benzyliques sont relativement acides

Une charge négative qui est adjacente à un cycle benzénique, comme dans l'anion phénylméthyle (benzyle), est stabilisée par conjugaison d'une manière analogue à celle qui stabilisait le radical et le cation correspondant. Les profils des potentiels électrostatiques de ces trois espèces (représentés dans la marge de manière affadie pour exalter le contraste) montrent, respectivement dans le cation et l'anion, les charges délocalisées positives (en bleu) et négatives (en rouge), ainsi que l'électron délocalisé (en jaune) dans le radical neutre.

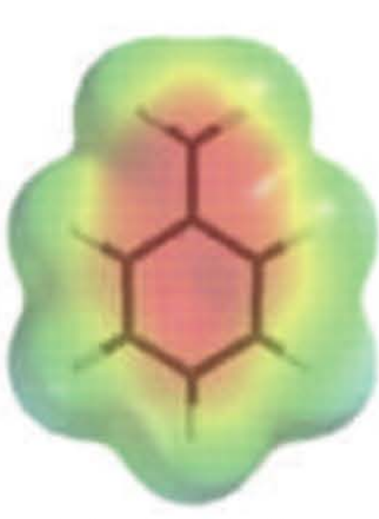


Radical phénylméthyle (benzyle)

Résonance dans les anions benzyliques



pK_a ~ 41



Anion phénylméthyle (benzyle)

L'acidité du méthylbenzène (toluène ; pK_a ~ 41) est dès lors bien plus forte que celle de l'éthane (pK_a ~ 50) et est comparable à celle du propène (pK_a ~ 40), qui se laisse déprotonner de manière à produire l'anion prop-2-ényle (allyle) qui est stabilisé par résonance (paragraphe 14.4). Par conséquent, le méthylbenzène (toluène) peut être déprotonné par le butyllithium, ce qui engendre du phénylméthyllithium.

Déprotonation du méthylbenzène

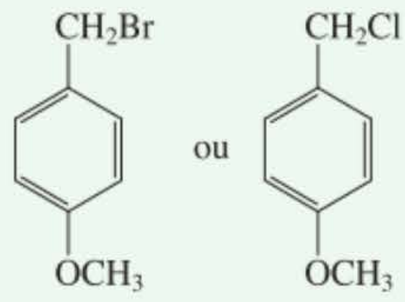


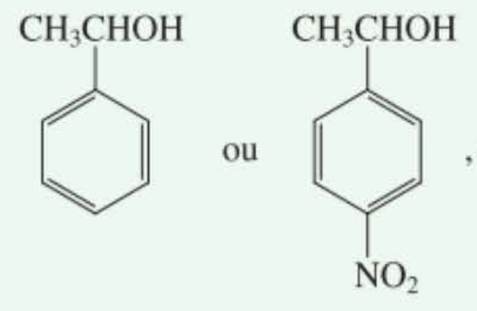
Méthylbenzène (Toluène) — **Phénylméthyllithium (Benzyllithium)**

Exercice 22-4

Quelle molécule, dans chacune des paires suivantes, est la plus réactionnelle vis-à-vis des réactifs indiqués, et pourquoi ?

(a) $(C_6H_5)_2CH_2$ ou $C_6H_5CH_3$, avec $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$

(b)  ou , avec $NaOCH_3$ dans CH_3OH

(c)  ou , avec HCl

En résumé, les radicaux, cations et anions benzyliques sont stabilisés par résonance avec le cycle benzénique. Cet effet explique la relative facilité des halogénations radicalaires, des réactions S_N1 et S_N2 et de la formation de l'anion benzylique.

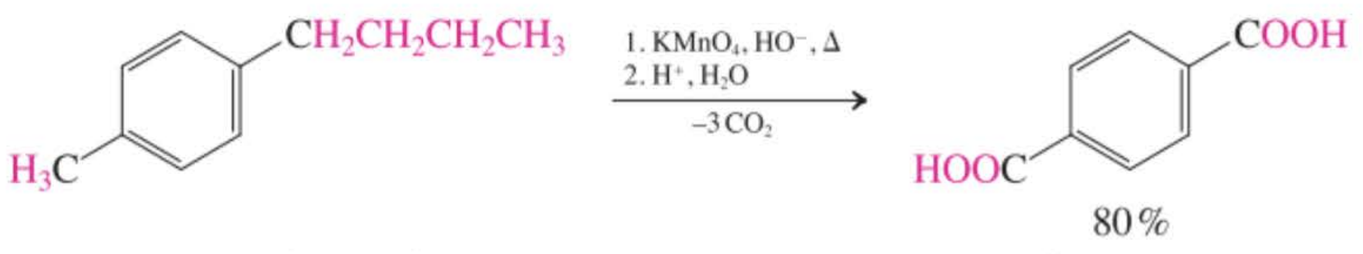
22-2 Oxydations et réductions benzyliques

À cause de son caractère aromatique, le noyau benzénique est plus ou moins inerte. Il subit néanmoins certaines transformations, en particulier des substitutions électrophiles aromatiques (chapitres 15 et 16). Quoi qu'il en soit, oxyder ou réduire un tel cycle s'avère toujours difficile à réaliser parce qu'un tel processus reviendrait à désorganiser le système aromatique à six électrons. Par contre, les positions *benzyliques* sont bien plus sensibles vis-à-vis de telles transformations. L'objectif du présent paragraphe est de décrire comment certains réactifs sont capables d'oxyder ou de réduire des substituants alkyle qui sont présents sur un noyau benzénique.

L'oxydation des alkylbenzènes aboutit à des cétones aromatiques et à des acides benzoïques

Des réactifs tels que $KMnO_4$ et $Na_2Cr_2O_7$ oxydent, à chaud, les alkylbenzènes en acides benzoïques. Au cours de ce processus, les liaisons carbone benzylique–carbone sont scindées, ce qui implique habituellement qu'au moins une liaison C–H benzylique soit présente dans le substrat mis en œuvre (c'est-à-dire que les alkylbenzènes tertiaires sont inertes).

Oxydations benzyliques exhaustives de chaînes alkyles

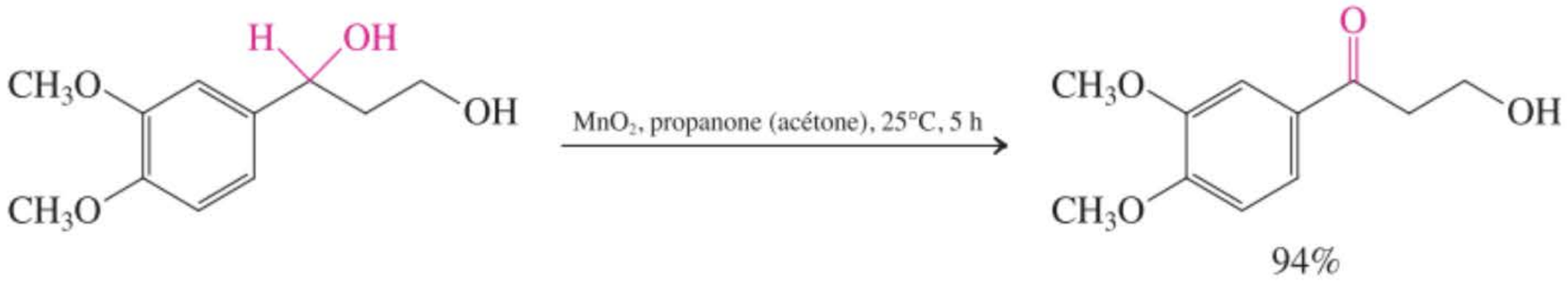


1-Butyl-4-méthylbenzène — **Acide benzène-1,4-dicarboxylique (Acide téréphtalique)**

La réaction transite tout d'abord par l'alcool benzylique puis par la cétone, stade auquel elle peut être stoppée dans des conditions douces (voir dans la marge et cf. paragraphe 16.5).

La réactivité particulière de la position benzylique est manifeste quand on constate que des conditions oxydatives très douces suffisent pour transformer les alcools benzyliques en leurs composés carbonylés correspondants. Ainsi, le dioxyde de manganèse, MnO_2, accomplit cette oxydation sélectivement en présence d'autres groupes hydroxyle (non benzyliques). (On se rappellera que le MnO_2 avait été employé pour transformer les alcools allyliques en aldéhydes et cétones α,β-insaturés ; cf. paragraphe 17.4.)

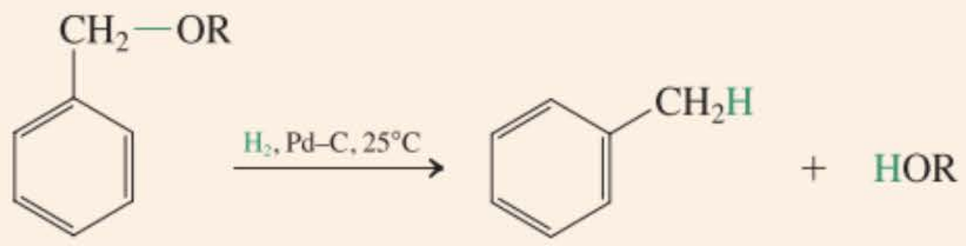
Oxydation sélective d'un alcool benzylique à l'aide de dioxyde de manganèse



Les éthers benzyliques peuvent être clivés par hydrogénolyse

Lorsqu'on soumet des alcools ou des éthers benzyliques à l'action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique, on assiste à la rupture de la liaison (réactionnelle) carbone benzylique–oxygène. Une telle transformation est un exemple d'**hydrogénolyse**, c'est-à-dire de la rupture d'une liaison σ par de l'hydrogène activé grâce à l'entremise d'un catalyseur.

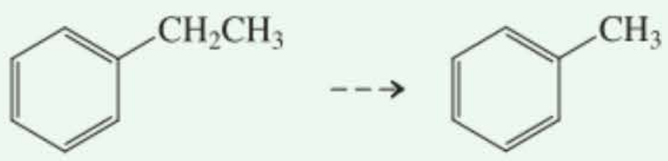
Schéma du clivage des éthers benzyliques par hydrogénolyse



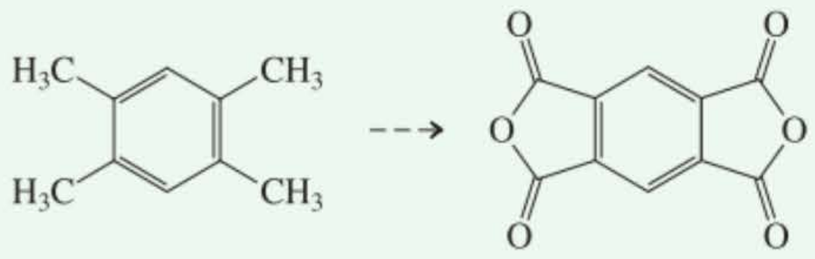
Exercice 22-5

Écrire des schémas de synthèse qui permettraient de faire la connexion entre les substrats de départ suivants et leurs produits.

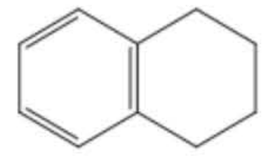
(a)



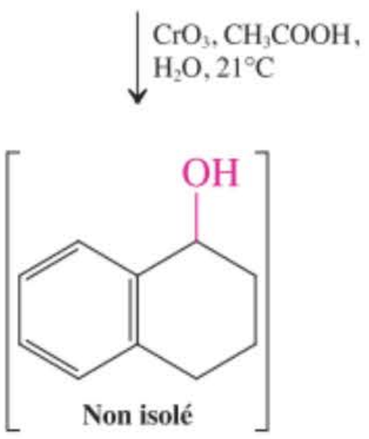
(b)



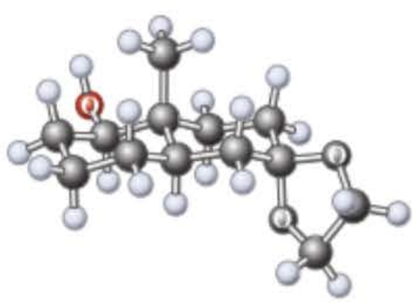
L'hydrogénolyse n'est pas réalisable avec les alcools et les éthers ordinaires. Par conséquent, le substituant phénylméthyle (benzyle) représente un groupe protecteur précieux des fonctions hydroxyle. Le schéma suivant illustre sa mise en application lors d'une partie de la synthèse d'un composé (appartenant à la classe de l'eudesmane) que l'on retrouve dans diverses huiles essentielles et qui revêt une importance toute particulière tant comme médicament que comme fragrance.



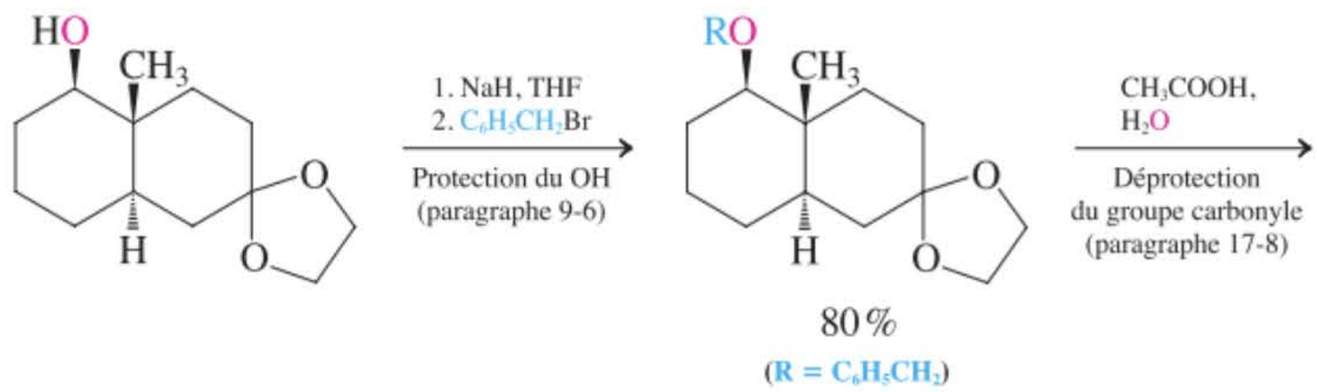
1,2,3,4-Tétrahydronaphtalène (Tétraline)

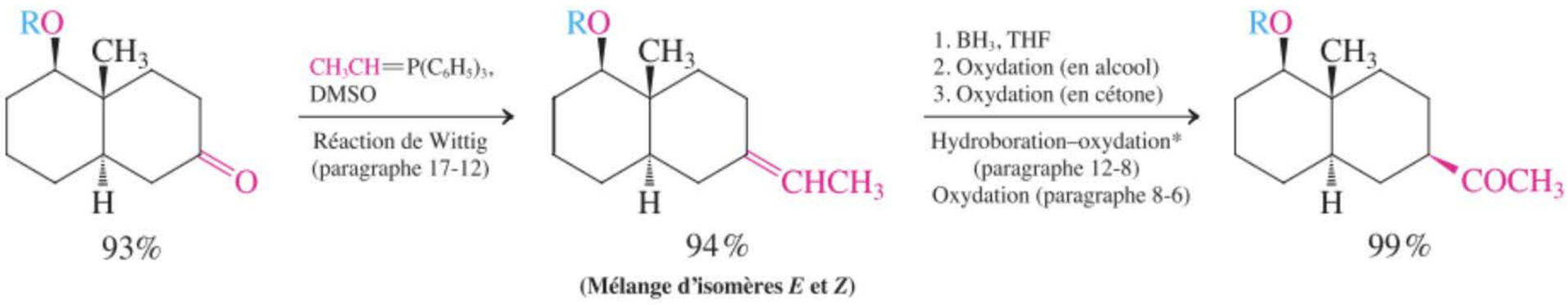


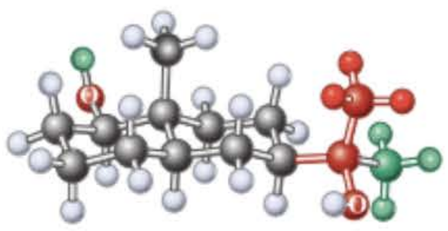
1-Oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (Tétral-1-one)



Protection à l'aide d'un groupe phénylméthyle lors d'une synthèse complexe







* Alors que l'article original décrit l'emploi d'agents oxydants particuliers, en principe 2. H_2O_2, ^-OH et 3. CrO_3 devraient suffire.

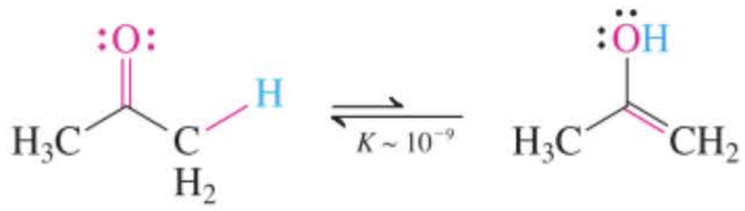
Étant donné que dans l'étape finale, l'hydrogénolyse de l'éther phénylméthylique (benzylique) se fait dans des conditions neutres, la fonction alcool tertiaire demeure inchangée. Un éther butylique tertiaire eut été un moins bon choix en tant que groupe protecteur, étant donné que le clivage de sa liaison carbone–oxygène nécessiterait l'emploi d'un acide fort (paragraphe 9.8), ce qui occasionnerait une déshydratation (paragraphe 9.2).

En résumé, les oxydations benzyliques des groupes alkyle se réalisent en présence de permanganate ou de chromate ; les alcools benzyliques sont transformés en cétones correspondantes par le dioxyde de manganèse. La fonction éther benzylique peut être clivée par hydrogénolyse et cette réaction peut être mise à profit pour faire du substituant phénylméthyle (benzyle) un groupe protecteur de la fonction hydroxyle des alcools.

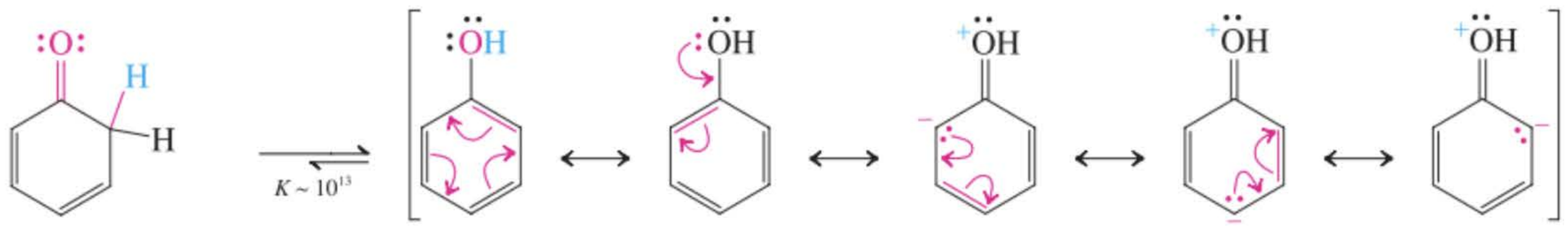
22-3 La nomenclature et les propriétés des phénols

Les arènes substitués par des groupes hydroxyle sont appelés des **phénols** (nom IUPAC : benzénols ; paragraphe 15.1). Le système π du cycle benzénique se recouvre avec une orbitale *p* occupée située sur l'atome d'oxygène, ce qui se traduit par une délocalisation similaire à celle que l'on rencontre chez les anions benzyliques (paragraphe 22.1). Un des résultats de cette conjugaison étendue est que les phénols présentent une structure énolique insolite. On se rappellera que les énols sont habituellement instables : ils se tautomérisent facilement en leurs cétones correspondantes à cause de la stabilité relativement importante de la liaison carbonyle (paragraphe 18.2). Les phénols, par contre, préfèrent la forme énolique à la forme céto parce que le caractère aromatique du noyau benzénique y est préservé.

Formes céto et énol de l'acétone et du phénol



Acétone **Prop-2-énol**



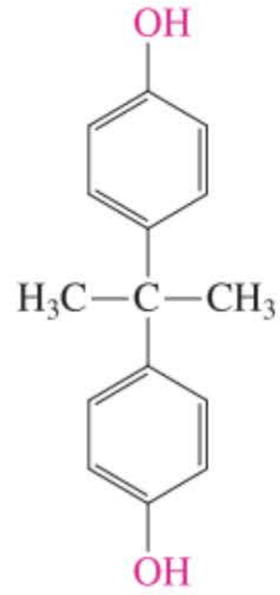
Cyclohexa-2,4-diénone **Phénol**

Les phénols et leurs éthers sont omniprésents dans la nature : certains dérivés ont des applications en thérapeutique, d'autres sont employés comme herbicides, d'autres enfin constituent des matières premières importantes dans l'industrie chimique. On examinera, dans ce paragraphe, tout d'abord la nomenclature de ces composés. On y décrit ensuite une différence fondamentale entre les phénols et les alcanols, en l'occurrence la plus forte acidité des premiers à cause de la présence du cycle aromatique voisin.

Les phénols sont des hydroxyarènes

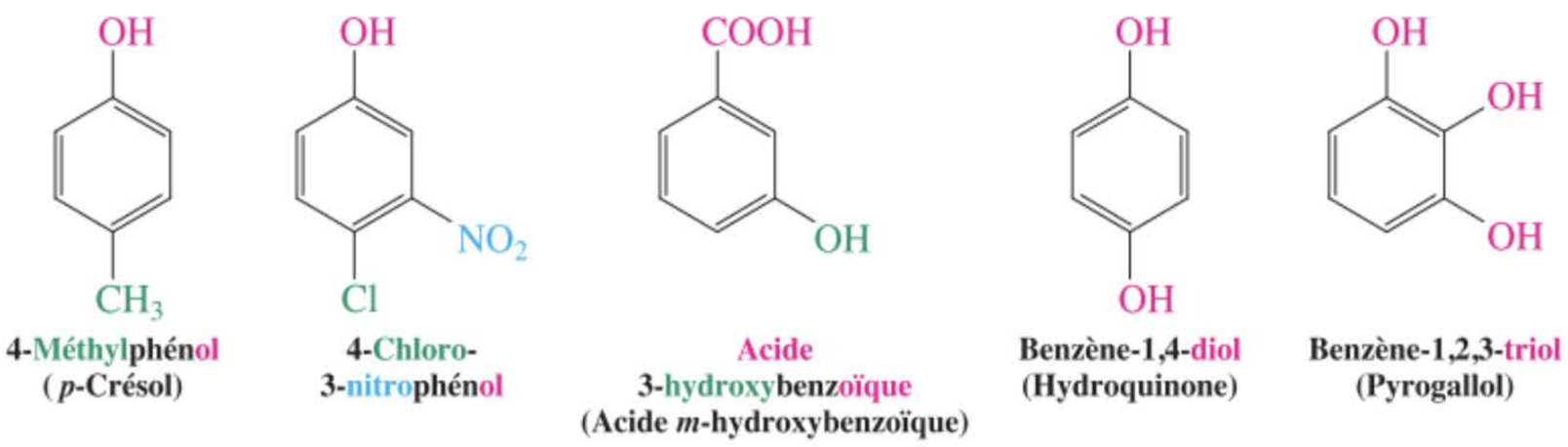
Le phénol lui-même était autrefois appelé acide carbolique. Il cristallise sous forme d'aiguilles incolores (p.fus. 41 °C), présente une odeur caractéristique et est quelque peu soluble dans l'eau. Les solutions aqueuses de phénol (ou de ses dérivés méthylés) sont employées comme désinfectants mais son usage principal est la fabrication des polymères (résines phénoliques ; paragraphe 22.6). Le phénol, à l'état pur, provoque de graves brûlures cutanées et est toxique : des cas mortels ont été décrits à la suite de l'ingestion de moins de 1 g. Un empoisonnement fatal peut également survenir par résorption cutanée.

Les phénols substitués sont nommés en tant que phénols, benzènediols ou benzènetriols selon le système décrit au paragraphe 15.1, encore que certains noms courants soient acceptés par l'IUPAC (paragraphe 22.8). Ces substances sont employées dans le secteur photographique, dans la chimie des colorants ainsi que dans les tanneries. Le bisphénol A (présenté dans la marge ; voir aussi l'encadré 22.1) est un monomère important qui intervient dans la synthèse des résines époxy et des polycarbonates, lesquels sont largement employés pour la confection des objets en plastique résistant, des emballages alimentaires, des pansements dentaires et du revêtement interne de boîtes de conserve (encadré 22.1).



Bisphénol A

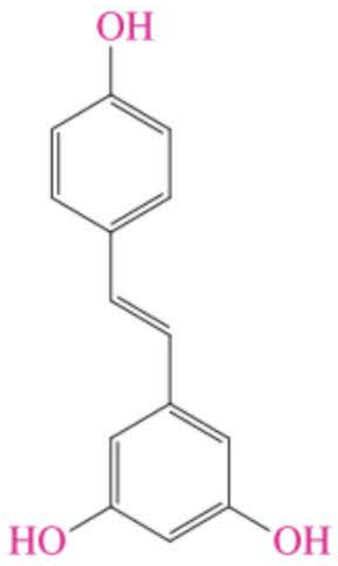
Les phénols qui contiennent en outre une fonction de type acide carboxylique, de priorité supérieure, sont appelés des **acides hydroxybenzoïques**. Un bon nombre de ces composés ont reçu des appellations courantes. Les éthers phényliques sont nommés en tant qu'**alkoxybenzènes**. Considéré comme substituant, C_6H_5O est appelé **phénoxy**.



4-Méthylphénol (*p*-Crésol) **4-Chloro-3-nitrophénol** **Acide 3-hydroxybenzoïque (Acide *m*-hydroxybenzoïque)** **Benzène-1,4-diol (Hydroquinone)** **Benzène-1,2,3-triol (Pyrogallol)**

De nombreux exemples de dérivés phénoliques, en particulier ceux doués d'activité physiologique, sont décrits dans ce livre (voir par ex., les encadrés 5.4, 9.1, 21.1, 22.1 et 22.2, de même que

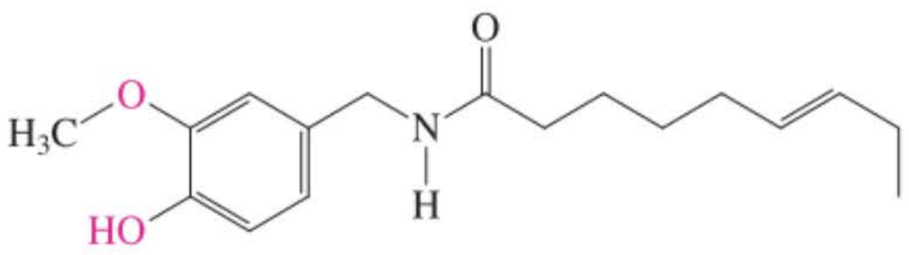
les paragraphes 4.7, 9.11, 15.1, 22.9, 24.12, 25.8 et 26.1). Il est très probable que vous ayez déjà avalé sans le savoir les quatre dérivés phénoliques présentés ci-dessous.



Resvératrol
(Dans les raisins, chimioprévention du cancer ; voir aussi l'encadré 22.1)



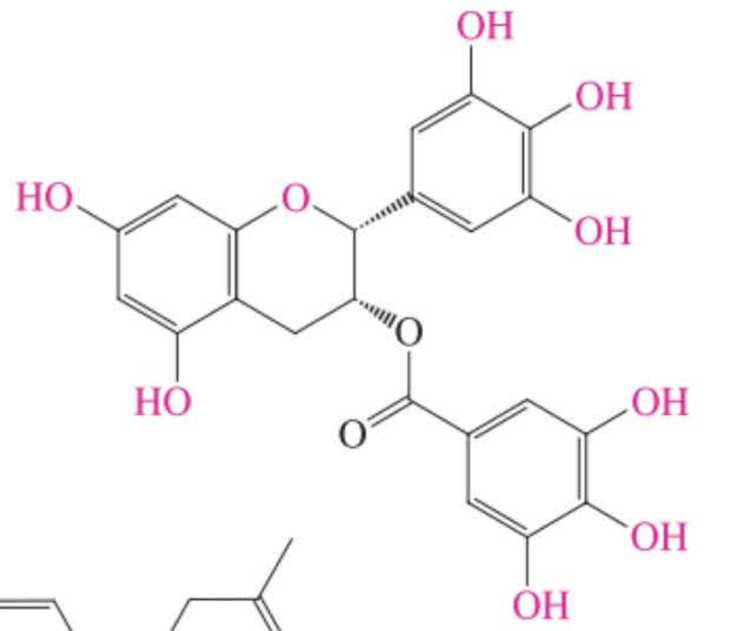
Une framboise.



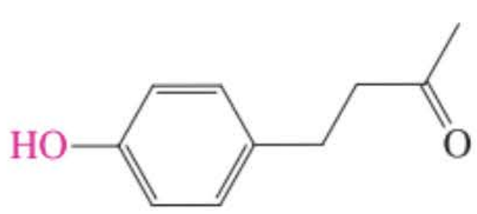
Capsaïcine
(Ingrédient actif du «piment enragé», comme dans le jalapeño ou le poivre de Cayenne)



Piments rouges.



Gallate d'épigallocatéchine-3
(Dans le thé vert, chimioprévention du cancer)



4-(4-Hydroxyphényl)butan-2-one
(Goût de framboise)

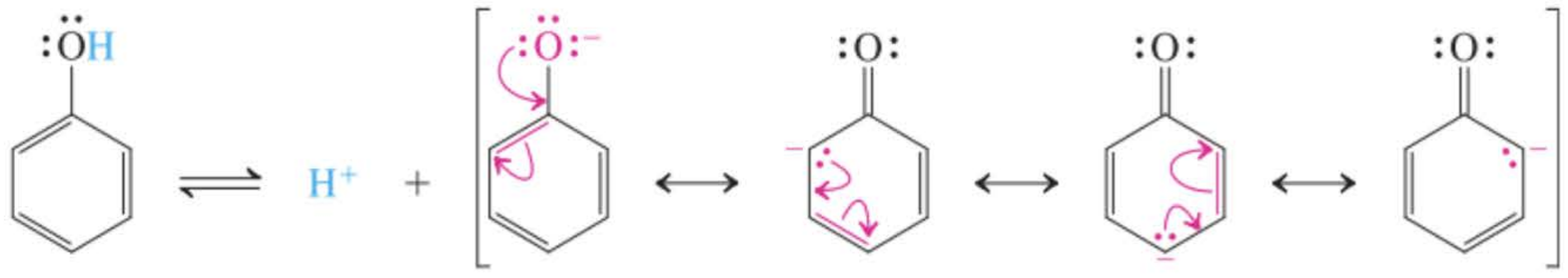


Du thé vert.

Les phénols présentent une acidité remarquable

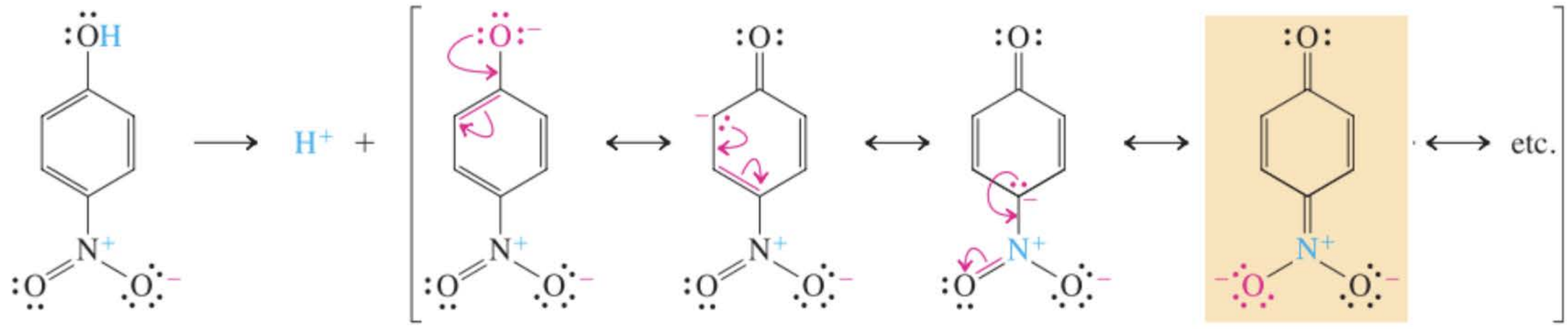
Les valeurs des pK_a des phénols se situent dans la fourchette des 8–10. S'il est bien vrai que ceux-ci sont donc moins acides que les acides carboxyliques (pK_a = 3–5), ils sont cependant plus forts que les alcanols (pK_a = 16–18). L'explication est à chercher dans la résonance : la charge négative qui est présente dans la base conjuguée, que l'on appelle l'**ion phénoxyde**, est stabilisée par délocalisation au sein du cycle aromatique.

Acidité du phénol



p$K_a \approx 10$ — **Ion phénoxyde**

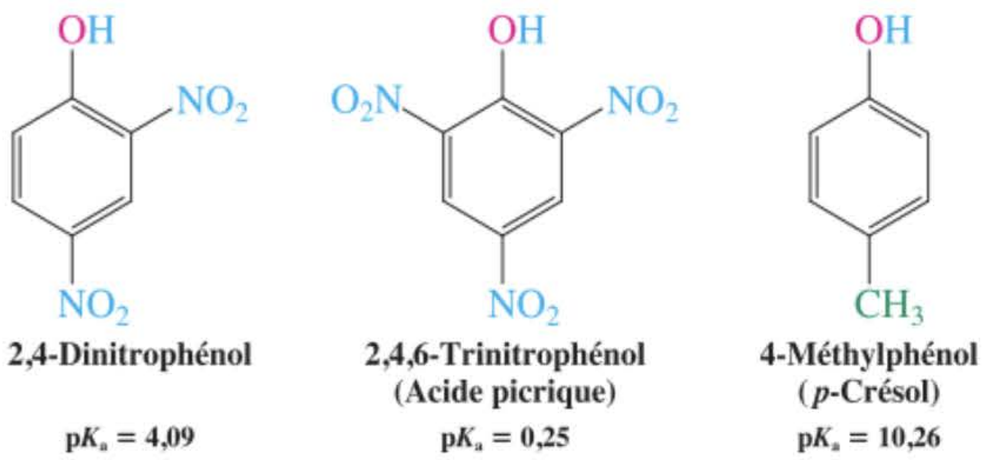
L'acidité des phénols peut être grandement modifiée par la présence de substituants (capables de résonance) sur le cycle. Le 4-nitrophénol (*p*-nitrophénol), par exemple, accuse un pK_a de 7,15.



pK_a = 7,15

Charge négative délocalisée dans le groupe nitro

L'isomère nitré en 2 présente une acidité comparable (pK_a = 7,22) tandis que la nitration en C3 aboutit à un composé dont le pK_a vaut 8,39. La polynitration exalte l'acidité jusqu'à celle des acides carboxyliques, voire même des acides minéraux. Les substituants électrodonneurs exercent des effets opposés, c'est-à-dire qu'ils élèvent la valeur du pK_a.



2,4-Dinitrophénol

pK_a = 4,09

2,4,6-Trinitrophénol (Acide picrique)

pK_a = 0,25

4-Méthylphénol (*p*-Crésol)

pK_a = 10,26

Comme on le montrera dans le paragraphe 22.5, l'oxygène du phénol et de ses éthers est également légèrement basique et la protonation de cet atome sous catalyse acide aboutit au clivage de l'éther.

Exercice 22-6

Pourquoi le 3-nitrophénol (*m*-nitrophénol) est-il moins acide que ses deux autres isomères 2- et 4-nitro, mais plus acide que le phénol lui-même ?

Exercice 22-7

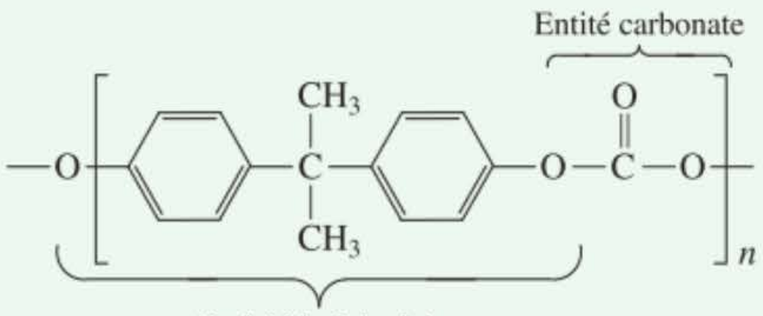
Classer par ordre d'acidité croissante : phénol, A ; 3,4-diméthylphénol, B ; acide 3-hydroxybenzoïque (*m*-hydroxybenzoïque), C ; 4-(fluorométhyl)phénol [*p*-(fluorométhyl)phénol], D.

En résumé, les phénols existent sous la forme énolique en raison de la stabilisation aromatique. Ils sont nommés selon les règles de nomenclature des composés aromatiques qui ont été décrites dans le paragraphe 15.1. Les dérivés dont le cycle porte des groupes acides carboxyliques sont appelés des acides hydroxybenzoïques. Les phénols sont acides parce que les anions correspondants sont stabilisés par résonance.

ENCADRÉ 22-1

Deux phénols en vedette : le bisphénol A et le resvératrol

Deux phénols que vous avez sans doute déjà rencontrés sont présentés ici : le bisphénol A (p. 1027) et le resvératrol (p. 1028). Le bisphénol A est l'ingrédient principal des plastiques appelés polycarbonates et qui servent à confectionner les biberons transparents et autres récipients pour contenir de la nourriture ou des boissons. Près d'un million de tonnes de ce matériau sont fabriquées chaque année, rien qu'aux États-Unis. Et pourtant, un débat controversé entoure ce monomère (datant de 1891), ce qui démontre la difficulté qu'il y a à interpréter des données scientifiques qui ont trait à l'évaluation des risques liés à la santé.



Un plastique de type polycarbonate



Ce biberon est fait d'un plastique appelé polycarbonate.

Le problème est dû au fait qu'il a été établi que, chez les animaux, le bisphénol A manifeste des propriétés estrogènes et que ce monomère est relargué à partir du plastique notamment s'il est chauffé, par exemple dans un four à micro-ondes. Ainsi, par exemple, une étude réalisée en 2003 a démontré que même des teneurs infimes (de l'ordre de 20 ppb) de bisphénol A provoquaient des aberrations chromosomiques chez les embryons de souris en gestation. Or, ces teneurs sont du même ordre de grandeur que ce que l'on trouve dans le sang et l'urine humaine. Étant donné que l'embryogenèse des souris est très ressemblante à celle de l'être humain, cette étude a de quoi interpeller, même si rien ne prouve que l'homme court un risque. Qui plus est, dans d'autres expériences menées sur des rats, le bisphénol A ne semble pas déclencher d'effets néfastes sur la reproduction ou le développement. Certains ont dès lors prétendu que l'espèce de rats soumis à l'expérience était insensible à ce monomère. Selon un rapport de 2008, les embryons de souris ne posséderaient pas l'enzyme hépatique permettant de réaliser une détoxification. Un rapport de l'Institut national des sciences de la santé et de l'environnement (NIEHS) le dit bien : les écarts entre toutes ces études peuvent être dûs à l'emploi d'espèces différentes d'animaux, à des taux différents d'exposition à ce monomère, à l'imprégnation résiduelle permanente en cette substance, aux régimes reçus et même au fait que l'animal est seul en cage ou à plusieurs. On se rap-

22-4 La préparation des phénols : substitution nucléophile sur aromatique

Les phénols sont synthétisés d'une manière tout à fait différente de celle qui permet d'obtenir des benzènes substitués ordinaires. L'addition *électrophile* directe de OH aux arènes est difficile, en raison de la rareté des réactifs qui sont aptes à générer un groupe hydroxyle électrophile tel que HO^+. Par contre, il est tout à fait possible d'obtenir des phénols par substitution *nucléophile* d'un groupe sortant fixé sur le cycle arénique et ce, par un ion hydroxyde, HO^-, ce qui rappelle la synthèse des alcanols à partir des halogénoalcanes, bien que le mécanisme en soit totalement différent. On se propose de décrire, dans le présent paragraphe, les manières qui permettent de mener à bien une telle transformation.

La substitution nucléophile sur aromatique peut se dérouler selon un mécanisme d'addition–élimination

Lorsqu'on traite le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène par des ions hydroxyde, on constate que l'halogène se laisse remplacer par ledit nucléophile, ce qui fournit le phénol substitué correspondant. D'autres

pellera qu'il est question de concentrations extrêmement faibles d'un composé biologiquement actif (des ppb !), qui affectent seulement un pourcentage restreint d'animaux et à des degrés divers. Il y a aussi les questions fondamentales suivantes : les études sur animaux peuvent-elles êtres extrapolées à l'homme ? Les êtres humains peuvent-ils tolérer certains taux de substances néfastes en raison de mécanismes – acquis par l'évolution – qui détoxifient naturellement leur organisme ?

En 2007 et 2008, deux organismes agréés ont rappelé qu'il existe un risque réel lors d'expositions prénatales ou postnatales. Des effets secondaires sont à craindre, de sorte que le Canada et les États-Unis ont décidé de proscrire de bisphénol A dans les produits pour enfants. Certains détaillants, comme Wal-Mart et Toys« R »Us les ont écartés de leurs ventes. Depuis, les fabricants cherchent à remplacer les polycarbonates par d'autres polymères.

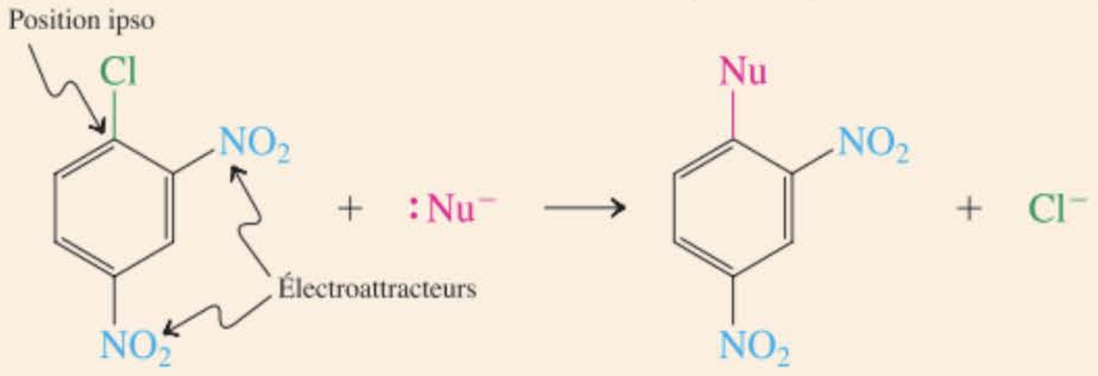
La pertinence des problèmes liés aux effets néfastes des produits chimiques vis-à-vis de l'environnement ne peut laisser dans l'ombre certaines propriétés bénéfiques. Le resvératrol en est un exemple. Ce composé issu de la médecine traditionnelle a servi à traiter des maladies du cœur et du foie et tout récemment les scientifiques se sont intéressés aux propriétés physiologiques de cette molécule. Le resvératrol se retrouve dans diverses plantes (parfois alimentaires) comme l'eucalyptus, le lis, les mûres, les cacahuètes et surtout dans la peau des raisins blancs et noirs. Dans le raisin noir, la concentration en resvératrol atteint 50 à 100 µg/g. Ce composé est une arme chimique contre les champignons et autres organismes envahisseurs. Lorsque ces grappes servent à obtenir du vin rouge par exemple, on atteint facilement 600 µg par 100 ml de vin. Des études ont démontré que la consommation régulière de vin rouge diminue le risque de maladies coronariennes, ce que l'on a appelé le « paradoxe français », étant donné par ailleurs que les Français mangent relativement gras. Le resvératrol semble donc exercer des effets protecteurs du point de vue cardio-vasculaire. Il agit aussi en tant qu'antioxydant, c'est-à-dire qu'il inhibe la peroxydation des lipides (paragraphe 22.9), et il serait un antiagrégant plaquettaire (encadré 22.2), empêchant ainsi l'athérosclérose. D'autres recherches ont démontré une action antitumorale, cette molécule étant capable de retarder l'amorçage et la propagation de certains cancers et ce, avec apparemment une toxicité réduite. Plus intéressant encore, on a découvert que le resvératrol augmente notoirement la durée de vie de certaines espèces de levures, de vers, de mouches et de poissons. De même, il semble court-circuiter les effets néfastes sur la durée de vie d'un régime trop gras chez les souris. En raison de ces découvertes prometteuses, le resvératrol a été appelé « le paradoxe français en bouteille » que les publicistes tentent de faire vendre à grande échelle. Les experts suggèrent toutefois une grande prudence car on ne sait pas grand-chose au sujet du métabolisme de cette substance ni de ses effets sur le foie. Les résultats susmentionnés résultent essentiellement d'expériences in vitro et, tout comme le bisphénol A, cette molécule exerce des effets de type estrogène, favorisant le développement de cellules cancéreuses au niveau des seins. Pour l'instant, le mieux à faire est de boire occasionnellement un bon verre de vin rouge !



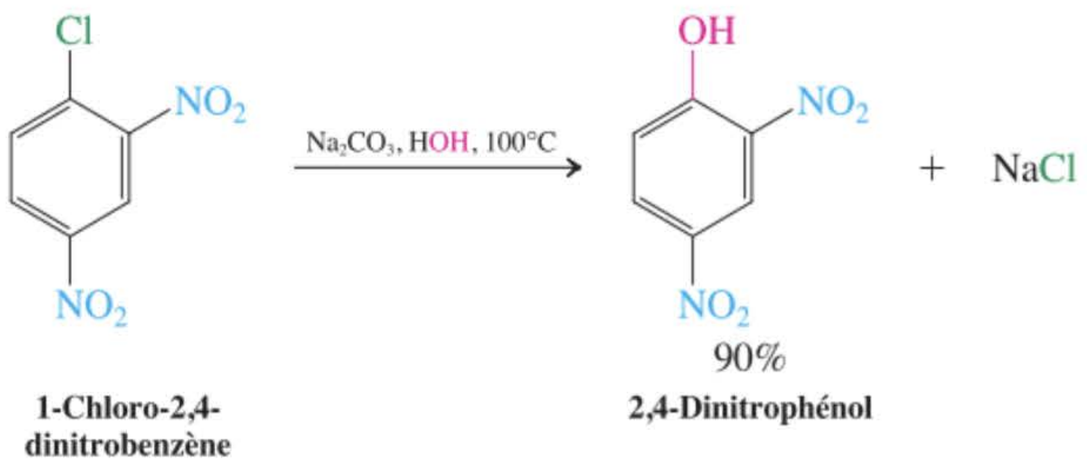
Le resvératrol protège les raisins des champignons, comme ceux que l'on aperçoit ici.

nucléophiles, tels que des alkoxydes ou l'ammoniac, peuvent être employés de manière analogue, ce qui donne lieu à la formation respective d'alkoxyarènes ou d'arénamines. De tels processus, au cours desquels un groupe autre qu'un hydrogène est substitué au départ d'un cycle aromatique, sont appelés des **substitutions ipso** (*ipso*, latin, sur lui-même). Les produits qui émergent de telles réactions sont des intermédiaires très utiles lors de la synthèse de divers colorants.

Schéma général de la substitution nucléophile ipso sur aromatique

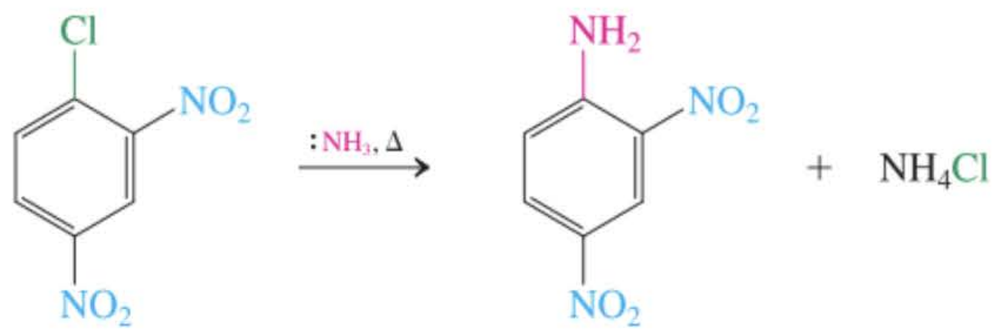


RÉACTION



1-Chloro-2,4-dinitrobenzène

2,4-Dinitrophénol



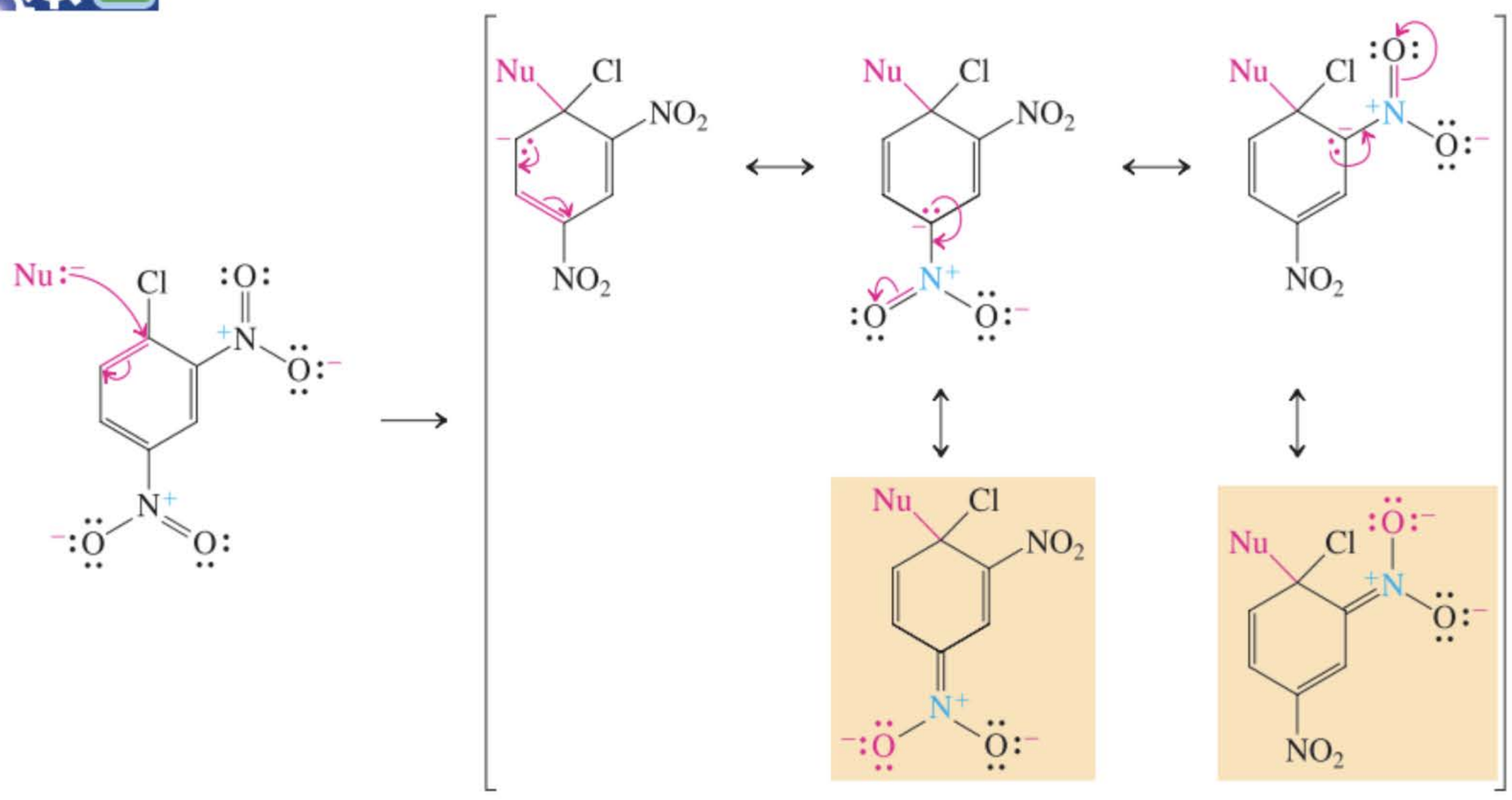
2,4-Dinitrobenzénamine (2,4-Dinitroaniline)

Cette transformation est appelée une **substitution nucléophile sur aromatique**. La clé de sa réussite est la présence d'au moins un substituant fortement électroattracteur – de préférence, plusieurs – situé(s) sur le noyau benzénique en ortho ou para par rapport au groupe sortant. L'effet de tels substituants est de stabiliser par résonance l'anion intermédiaire qui se forme. À l'opposé des réactions S_N2 des halogénoalcanes, la substitution se réalise ici par un *mécanisme en deux étapes*, à savoir par une *séquence d'addition–élimination* semblable au mécanisme de la substitution nucléophile des dérivés des acides carboxyliques (paragraphes 19.7 et 20.2).

Mécanisme de la substitution nucléophile sur aromatique

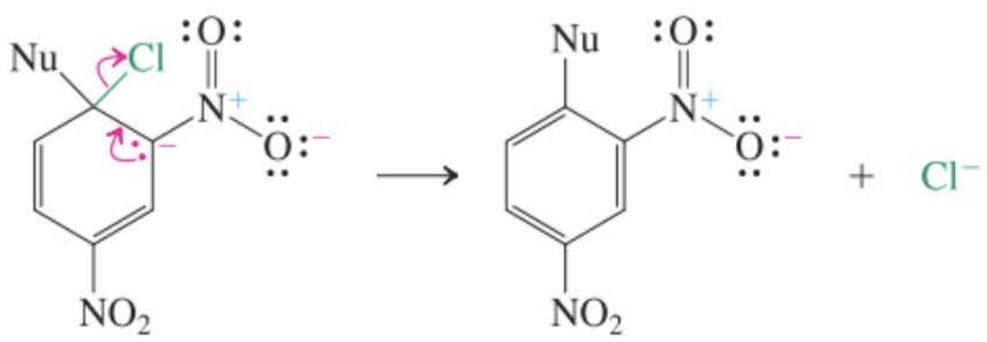
MÉCANISME

Étape 1. Addition (facilitée par la stabilisation due à la résonance)

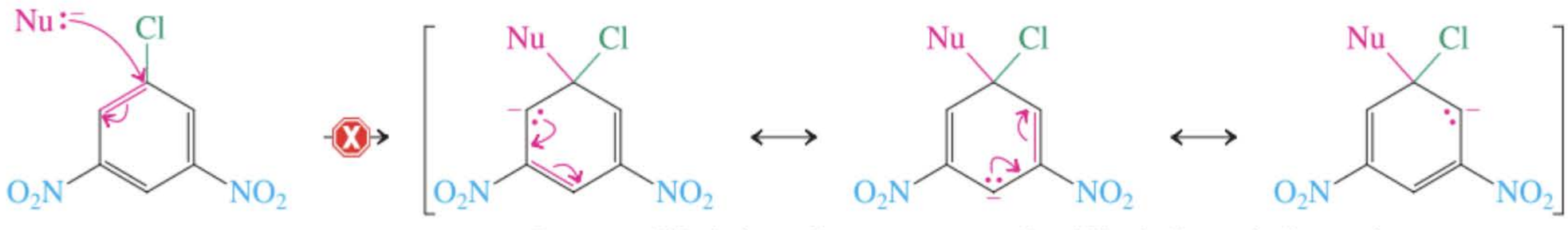


La charge négative est fortement stabilisée par la résonance intervenant grâce aux groupes NO_2 situés en ortho et para

Étape 2. Élimination (une seule structure de résonance est présentée)



Dans la première étape (limitante de vitesse), l'attaque par le nucléophile en ipso aboutit à un anion dont la charge est extrêmement délocalisée et pour lequel diverses structures de résonance peuvent être écrites, comme on le montre. On se doit de faire remarquer que la charge négative est capable de se délocaliser jusqu'au niveau des groupes électroattracteurs. Une telle délocalisation, par contre, n'est *pas* possible dans le cas du 1-chloro-3,5-dinitrobenzène, chez qui ces groupes sont situés en méta ; de ce fait, ce composé ne subit *pas* de substitution ipso dans ces conditions réactionnelles.



Les groupes NO_2 situés en méta ne permettent *pas* de stabiliser la charge négative par résonance

Dans la deuxième étape, le groupe sortant est expulsé de manière à réaromatiser le cycle. On peut prévoir que la réactivité des halogénoarènes vis-à-vis des substitutions nucléophiles augmente parallèlement avec la nucléophilie du réactif et avec le nombre de groupes électroattracteurs présents sur le cycle, tout particulièrement s'ils sont situés en ortho et para.

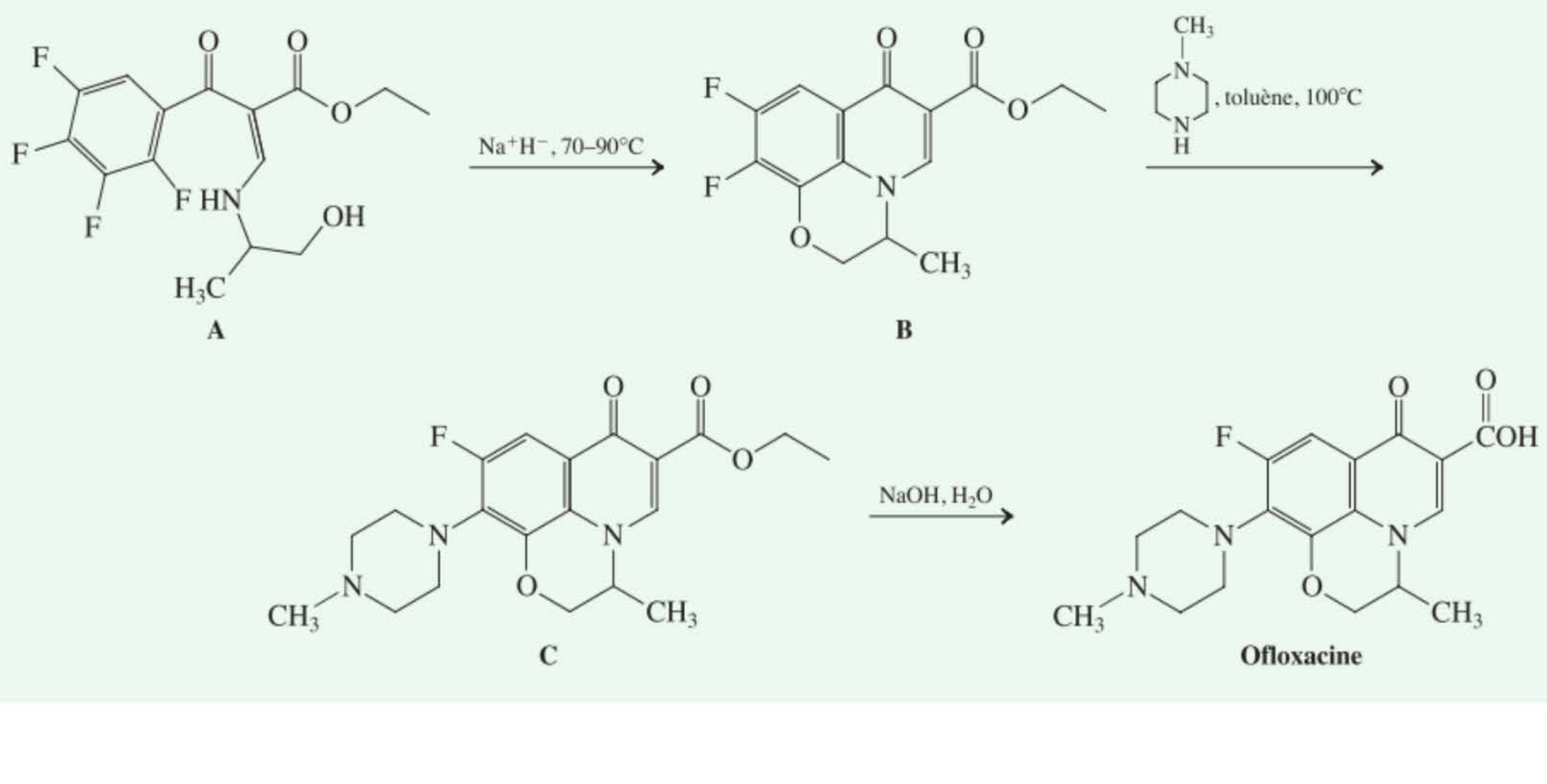
Exercice 22-8

Écrire le produit auquel on devrait s'attendre si on fait réagir du 1-chloro-2,4-dinitrobenzène avec $NaOCH_3$ à reflux dans CH_3OH.

Exercice 22-9

Mise en pratique des concepts : la mise à profit de la substitution nucléophile sur aromatique en synthèse

L'ofloxacine, qui est un antibiotique appartenant à la classe des quinolones (paragraphe 25.7), permet de traiter diverses infections du tractus respiratoire mais aussi urinaire, des yeux, des oreilles et de la peau. Les antibiotiques appartenant à la classe des quinolones constituent encore une autre approche dans la bataille incessante contre les bactéries pénicillino- et multirésistantes. Les trois dernières étapes de la synthèse de l'ofloxacine sont présentées ci-dessous, la dernière de celles-ci étant une simple hydrolyse d'ester (paragraphe 20.4). Formuler des mécanismes pour les deux autres transformations (de A à B, puis à C).



Stratégie

En repérant les modifications topologiques ainsi que la nature des liaisons formées et rompues, on constate que B et C résultent de deux substitutions nucléophiles successives intramoléculaires sur aromatique, suivies d'une autre, cette fois intermoléculaire. Les premières étapes correspondent à des fermetures de cycles, ce qui est donc tout particulièrement favorable du point de vue entropique et enthalpique. (La formation d'un cycle à six pièces est une réaction favorable, voir paragraphes 9.6 et 17.7). Le cycle aromatique de A est en fait fortement activé vis-à-vis d'une attaque nucléophile, puisqu'il porte – outre le groupe carbonyle électroatracteur par résonance – quatre substituants fluor, lesquels sont électroattracteurs par effet inductif. Examinons à présent les étapes une à une.

Solution

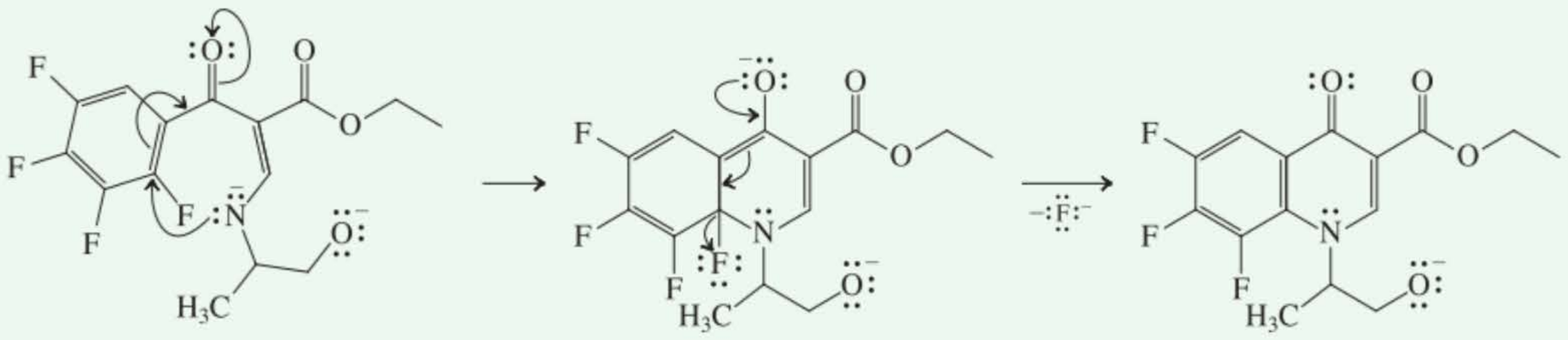
• Lors de la conversion de A en B, c'est une base très forte (Na^+ H^-) qui intervient. Quels sont les sites acides dans A ? La fonction hydroxyle est la plus évidente (pK_a ~ 15-16, paragraphe 8.3, tableau 8.2), laquelle sera certainement déprotonnée. Qu'en est-il du groupe amino ? Une inspection attentive de la structure A montre que l'azote est connecté par l'entremise d'une double liaison à deux entités carbonyle. Ainsi donc, cette fonction est stabilisée par résonance exactement comme un amide ordinaire (si pas mieux) :

Résonance dans A



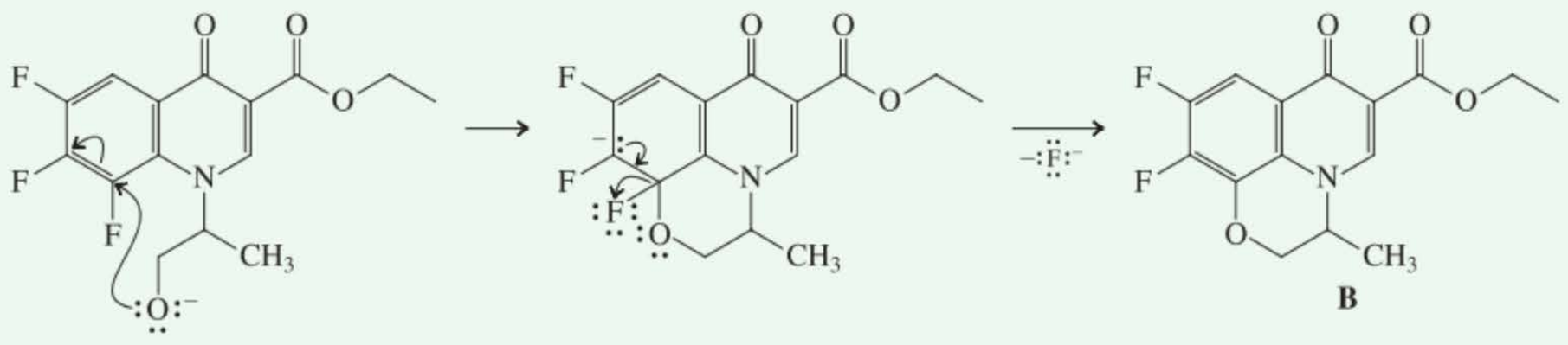
Par conséquent, ce groupe amino doit être relativement acide et même plus acide qu'un amide (pK_a ~ 22, paragraphe 20.7). Il est dès lors fort probable que A sera doublement déprotonné avant d'attaquer le cycle benzénique. Une substitution nucléophile sur aromatique impliquant l'entité « amidate vinylogue » peut être aisément formulée en vue d'expliquer l'assemblage du premier nouveau cycle. Dans le schéma ci-dessous, seule la forme de résonance dominante de l'anion résultant de l'attaque nucléophile sur l'arène est présentée. Il s'agit de celle dans laquelle la charge négative est délocalisée vers l'oxygène carbonylique.

Première fermeture de cycle

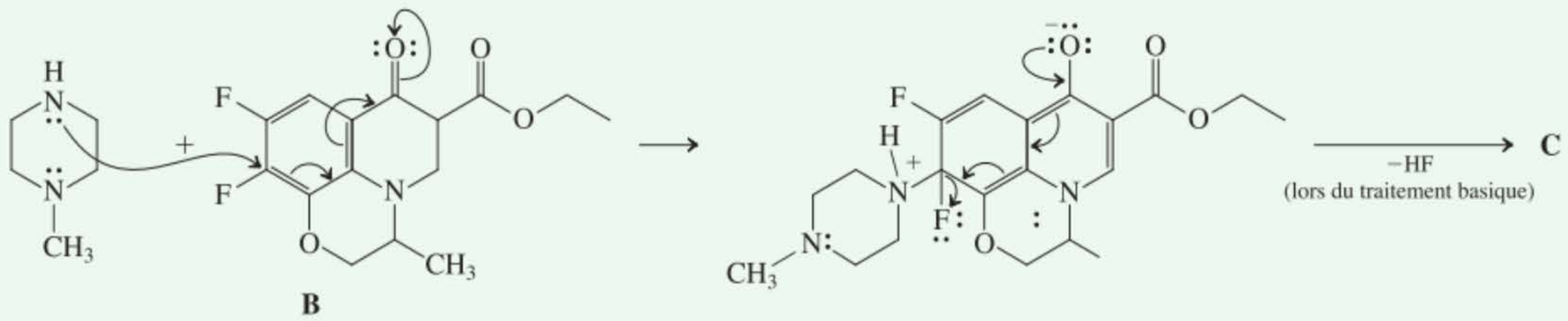


La deuxième substitution nucléophile, réalisée par un alkoxyde, est inhabituelle en ce sens qu'elle doit se produire en position méta par rapport à la fonction carbonyle. De ce fait, l'anion intermédiaire n'est pas stabilisé par résonance, mais uniquement par effet inductif. La régiosélectivité est contrôlée par la tension : l'alkoxyde est dans l'impossibilité d'atteindre le carbone le plus favorable, c'est-à-dire celui qui est en para par rapport au carbonyle.

Deuxième fermeture de cycle aboutissant à B



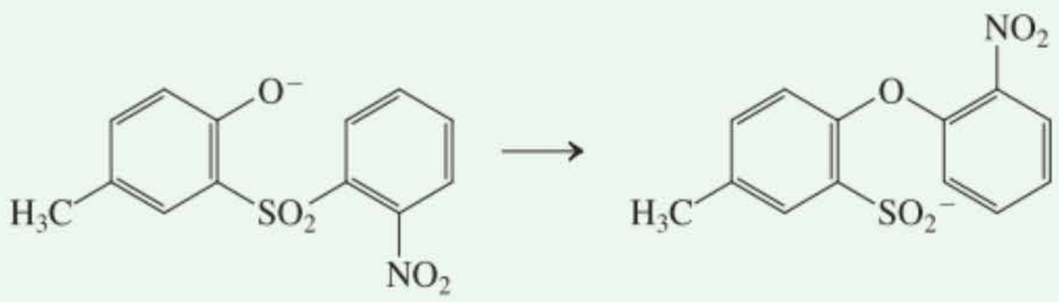
Le passage de B à C requiert une substitution intermoléculaire avec une amine en guise de nucléophile. Deux carbones sont porteurs d'un groupe sortant potentiel de type fluorure : c'est le carbone en para par rapport au carbonyle qui est choisi, en raison de la stabilisation par résonance de l'anion intermédiaire qui en résulte. Le sel ammonique se forme dans un premier temps, et c'est à la suite d'un traitement basique que la base libre C apparaît (encadré 21.2).



Exercice 22-10

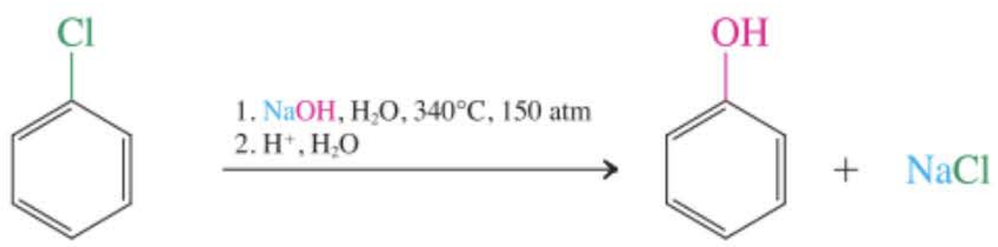
Essayez par vous-même

Formuler un mécanisme pour la transformation suivante. En admettant que la première étape est déterminante de vitesse, esquisser un diagramme d'énergie potentielle qui décrit l'évolution de la réaction. (**Indication :** il s'agit ici d'une substitution nucléophile sur aromatique.)



Les halogénoarènes peuvent réagir en transitant par des intermédiaires de type benzyne

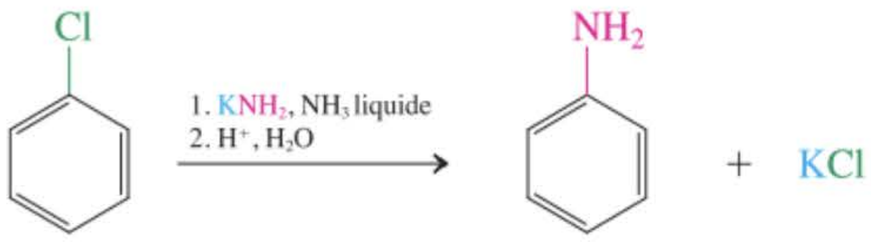
Les halogénoarènes dépourvus de substituants électroattracteurs ne subissent pas de substitutions ipso ordinaires. Il est toutefois possible, à des températures et sous des pressions très élevées, d'effectuer des substitutions nucléophiles pour autant que les nucléophiles soient aussi des bases fortes. Ainsi, par exemple, lorsqu'il est mis en présence d'hydroxyde de sodium à chaud, puis neutralisé, le chlorobenzène fournit du phénol.



Chlorobenzène **Phénol**

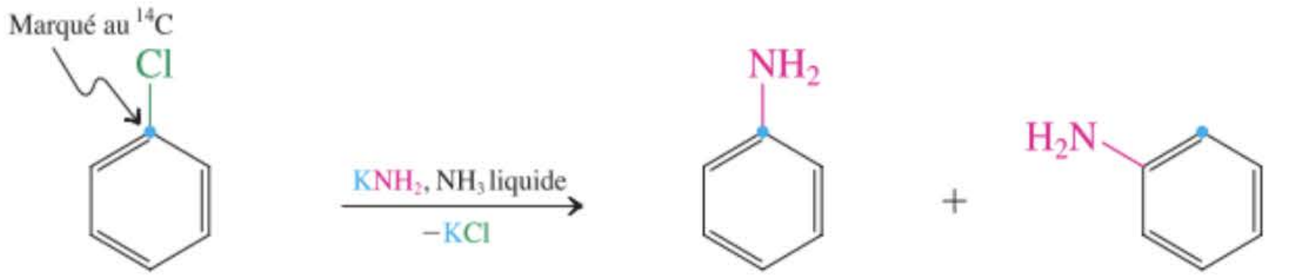


Un traitement analogue par l'amidure de potassium aboutit à la benzénamine (aniline).



Benzénamine (Aniline)

On est tenté de supposer que ces substitutions se réalisent selon des mécanismes similaires à ceux qui ont été formulés ci-avant au sujet de la substitution nucléophile en ipso sur aromatique. Cependant, lorsque cette dernière réaction est effectuée avec du chlorobenzène marqué radioactivement (^{14}C en C1), on obtient un résultat très curieux : seule la moitié du produit est substituée au niveau du carbone marqué ; dans l'autre moitié, l'azote est situé en position *adjacente*.



Chlorobenzène-1-^{14}C **Benzénamine-1-^{14}C** **Benzénamine-2-^{14}C**

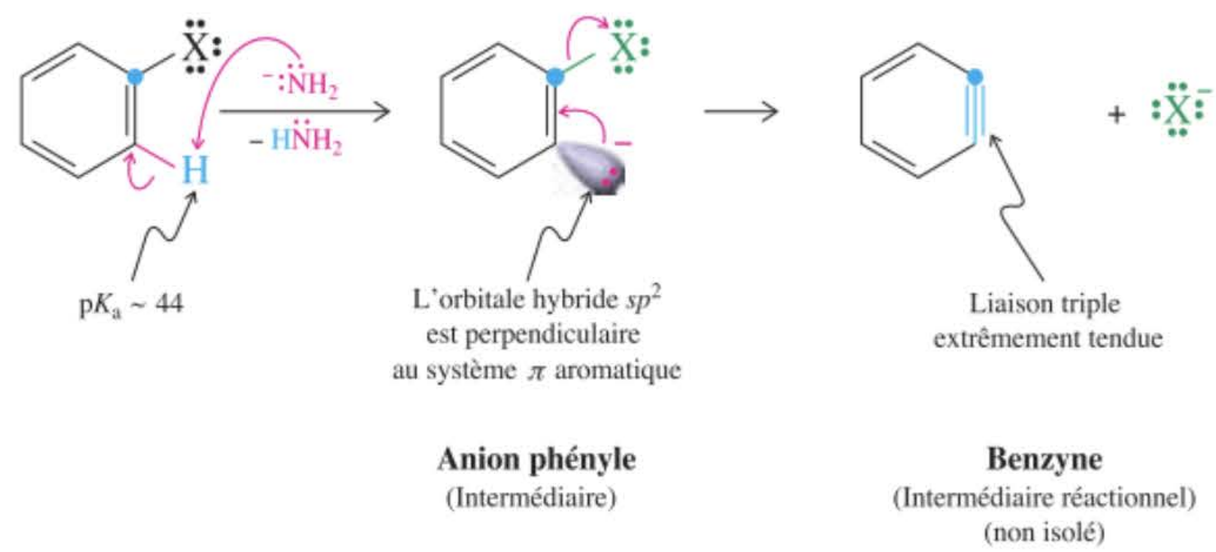
Les mécanismes de substitution directe ne semblent pas agir sur ces composés. Quelle est, alors, la réponse à cette énigme ? Un indice est l'émergence du nucléophile entrant *uniquement* en position ipso ou ortho par rapport au groupe sortant. On peut rendre compte de cette observation en imaginant une élimination préalable de HX aux dépens du cycle benzénique, sous l'action de la base. Ceci rappelle la déshydrohalogénation des halogénoalcènes aboutissant à des alcynes (paragraphe 13.4). Dans le cas présent, l'élimination n'est pas un processus concerté, mais se déroule plutôt de manière séquentielle, avec la déprotonation qui précède le départ du groupe sortant (étape 1 du mécanisme ci-dessous). Les deux séquences de l'étape 1 sont difficiles, la seconde étant encore pire que la première. Pourquoi en est-il ainsi ? En ce qui concerne la formation initiale de l'anion, on se rappellera (paragraphe 11.3) que l'acidité d'un C_{sp^2}–H est très faible ($pK_a \sim 44$) et qu'il en va en général de même pour les hydrogènes phényliques. La présence du système π adjacent du benzène n'aide pas, car la charge négative de l'anion phényle réside dans une orbitale sp^2 qui est *perpendiculaire* à l'infrastructure π et est, dès lors, incapable d'entrer en résonance avec les doubles liaisons du cycle à six pièces. C'est pourquoi, la déprotonation de l'halogénoarène exige un base forte. Elle a lieu en ortho par rapport à l'halogène, parce que l'effet inductif électroattracteur de ce dernier acidifie cette position par rapport aux autres.

S'il est vrai que la déprotonation n'est pas facile, la seconde séquence de l'étape 1, l'élimination de X^-, est encore plus difficile à cause de la structure extrêmement tendue de l'espèce réactive qui en résulte, à savoir le **1,2-déhydrobenzène** aussi appelé **benzyne**.

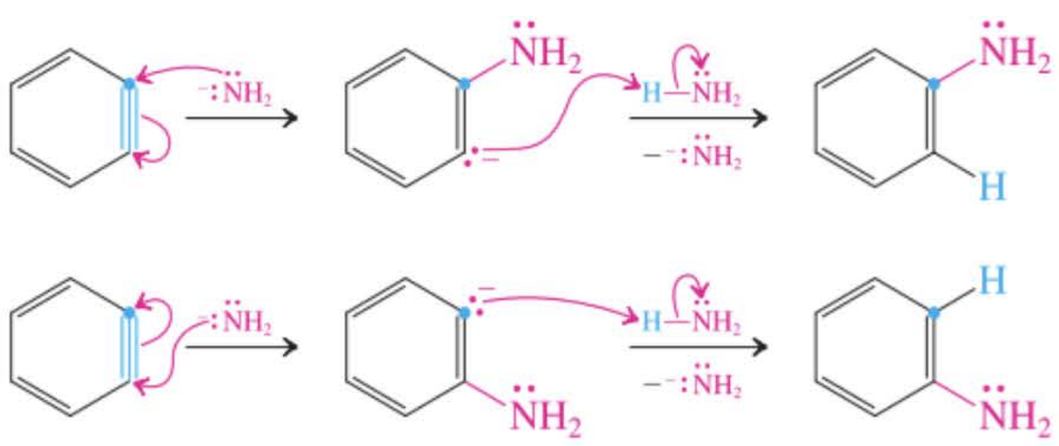
MÉCANISME

Mécanisme de la substitution nucléophile des halogénoarènes ordinaires

Étape 1. Élimination séquentielle



Étape 2. Addition sur les deux carbones tendus

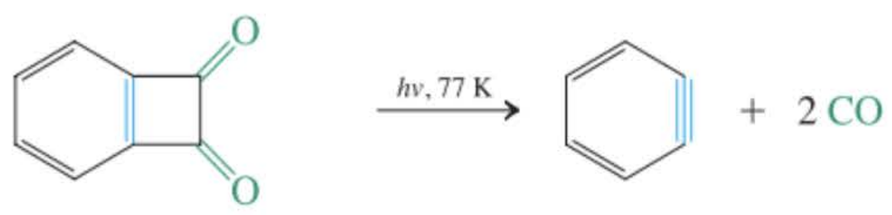


Pourquoi le benzyne est-il aussi tendu ? On se rappellera que, normalement, les alcynes doivent adopter une structure linéaire, à cause de l'hybridation *sp* des carbones sertissant la triple liaison (paragraphe 13.2). En raison de la structure cyclique du benzyne, la liaison triple que cette molécule contient doit forcément être coudée, ce qui la rend extrêmement réactionnelle. Le temps de vie de cet intermédiaire n'est dès lors que fugace, étant donné qu'il sera rapidement piégé par tout nucléophile présent dans le milieu réactionnel. Par exemple (étape 2), la présence d'ions amidure ou même simplement l'ammoniac (le solvant) se traduit par une addition pour engendrer la benzénamine (aniline). Étant donné que les deux extrémités de la triple liaison sont tout aussi réactionnelles, l'addition peut se faire sur n'importe lequel des deux carbones. Ces deux possibilités expliquent pourquoi on obtient un mélange de produits à partir du chlorobenzène marqué au ^{14}C.

Bien que le benzyne soit trop réactionnel pour être isolé et stocké dans une bouteille, il peut être observé spectroscopiquement dans certaines conditions. La photolyse de la benzocyclobutènedione à

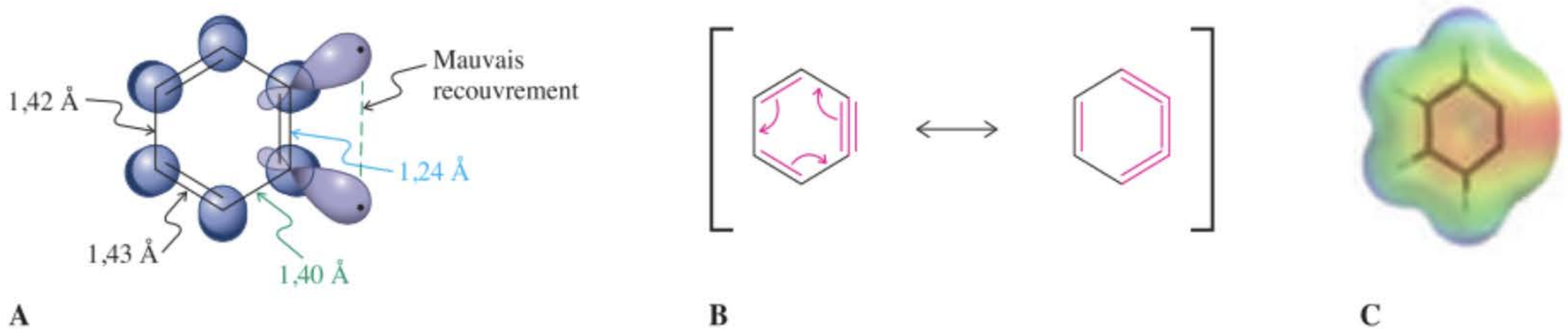
77 K (–196°C) dans de l'argon congelé (p.fus. = –189°C) engendre une espèce dont les spectres IR et UV sont attribuables au benzyne, formé à la suite de l'élimination de deux molécules de CO.

Production du benzyne, l'intermédiaire réactionnel



Benzocyclobutène-1,2-dione

S'il est bien vrai que le benzyne est habituellement représenté sous forme d'un cycloalcyne (figure 22.4A), sa liaison triple laisse entrevoir, en IR, une fréquence d'élongation à 1846 cm^{-1}, ce qui est une valeur intermédiaire entre celles relatives aux liaisons doubles (cyclohexène, 1652 cm^{-1}) et triples (hex-3-yne, 2207 cm^{-1}) habituelles. Les valeurs, pour ces carbones, en RMN du ^{13}C (δ = 182,7 ppm) s'écartent également des valeurs typiques des liaisons triples pures (paragraphe 13.3), ce qui indique que la forme de résonance avec triène cumulé (paragraphe 14.5) est fort contributive (figure 22.4B). Ladite liaison est considérablement affaiblie en raison du mauvais recouvrement des orbitales *p* dans le plan du cycle.



A B C

Figure 22-4 (A) La représentation orbitalaire du benzyne révèle le canevas aromatique des six électrons π placé perpendiculairement aux deux orbitales hybrides surnuméraires rendant compte de la triple liaison coudée. Ces dernières ne se recouvrent que très mal ; c'est pourquoi, le benzyne est extrêmement réactionnel. (B) Résonance dans le benzyne. (C) Le profil des potentiels électrostatiques propre au benzyne laisse entrevoir le surplus de densité électronique (en rouge) dans le plan du cycle à six pièces à l'endroit où se trouvent les carbones hybridés en *sp*.

Exercice 22-11

Le 1-chloro-4-méthylbenzène (*p*-chlorotoluène) n'est pas un bon substrat de départ pour préparer le 4-méthylphénol (*p*-crésol) via une réaction directe avec du NaOH chaud, étant donné qu'il se forme un mélange de deux produits. Pourquoi en est-il ainsi, et quels sont ces deux produits ?

Exercice 22-12

Expliquer la régiosélectivité que l'on observe lors de la réaction suivante. (**Indication :** considérer l'effet du groupe méthoxyle sur la sélectivité de l'attaque du benzyne intermédiaire par l'ion amidure.)

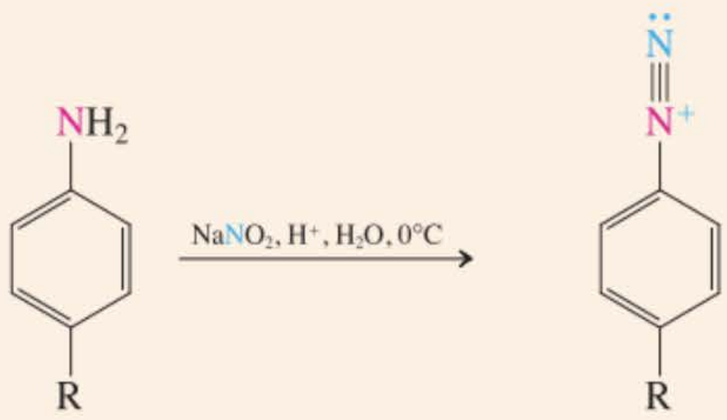


Majoritaire **Minoritaire**

Les phénols peuvent être obtenus à partir des sels d'arènediazonium

Le procédé de préparation le plus général des phénols au laboratoire consiste à transiter par les **sels d'arènediazonium**, $ArN_2^+X^-$. On se rappellera que les alcanamines primaires peuvent être *N*-nitrosées mais que l'espèce qui en résulte se réarrange en ions diazonium, lesquels sont instables et perdent de l'azote en fournissant des carbocations (paragraphe 21.10). Par contre, les benzénamines primaires (anilines) se laissent attaquer par l'acide nitreux à froid, selon une réaction appelée **diazotation**, et engendrent des sels d'arènediazonium qui sont relativement stables. Comparés à leurs pendants alcanediazonium, ces espèces bénéficient d'une stabilisation par résonance et ne sont pas forcés de perdre immédiatement N_2 à cause de l'énergie élevée des **cations aryle** qui en résultent (voir paragraphe 22.10 pour plus de détails).

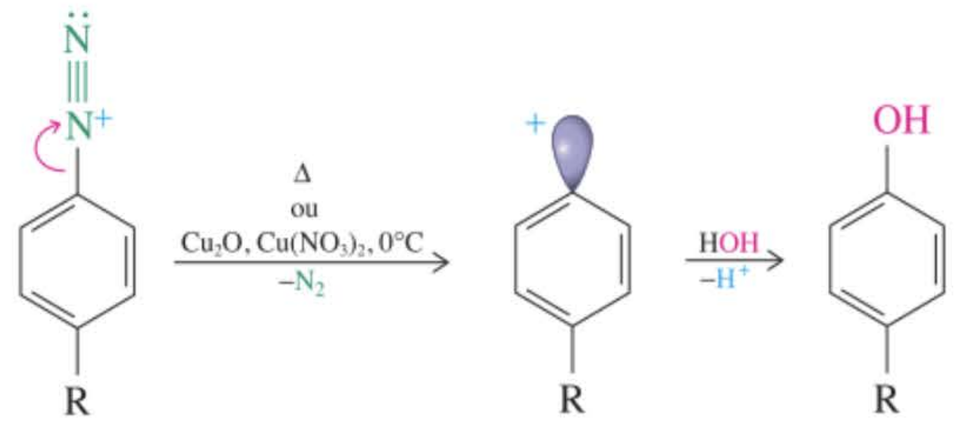
Diazotation



Ion arènediazonium

Lorsque les ions arènediazonium sont chauffés avec douceur dans de l'eau ou, mieux traités à 0°C par une solution aqueuse de sels cuivriques, l'azote se dégage et les cations aryle qui en résultent sont piégés extrêmement vite par le solvant, ce qui fournit des phénols.

Décomposition des sels d'arènediazonium dans l'eau aboutissant à des phénols

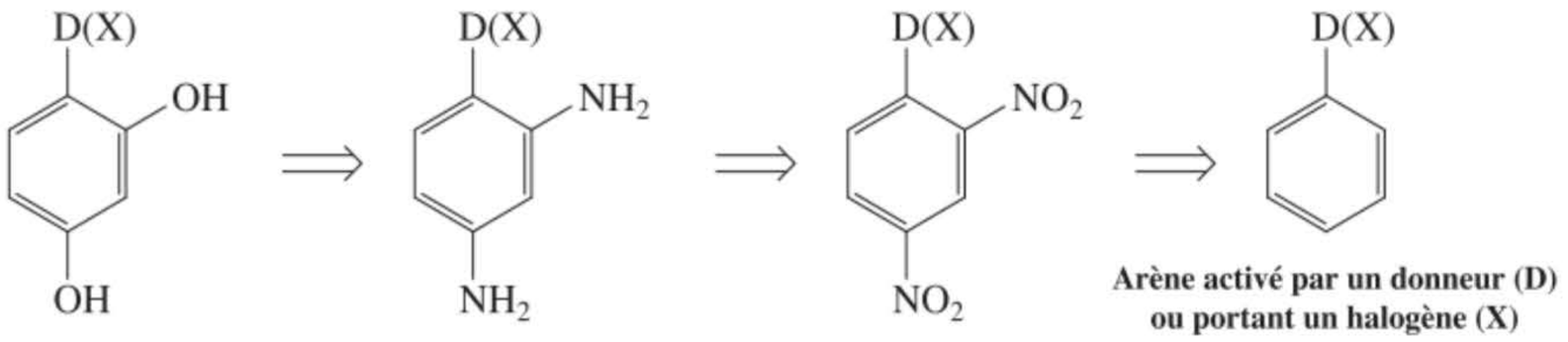


Un cation aryle

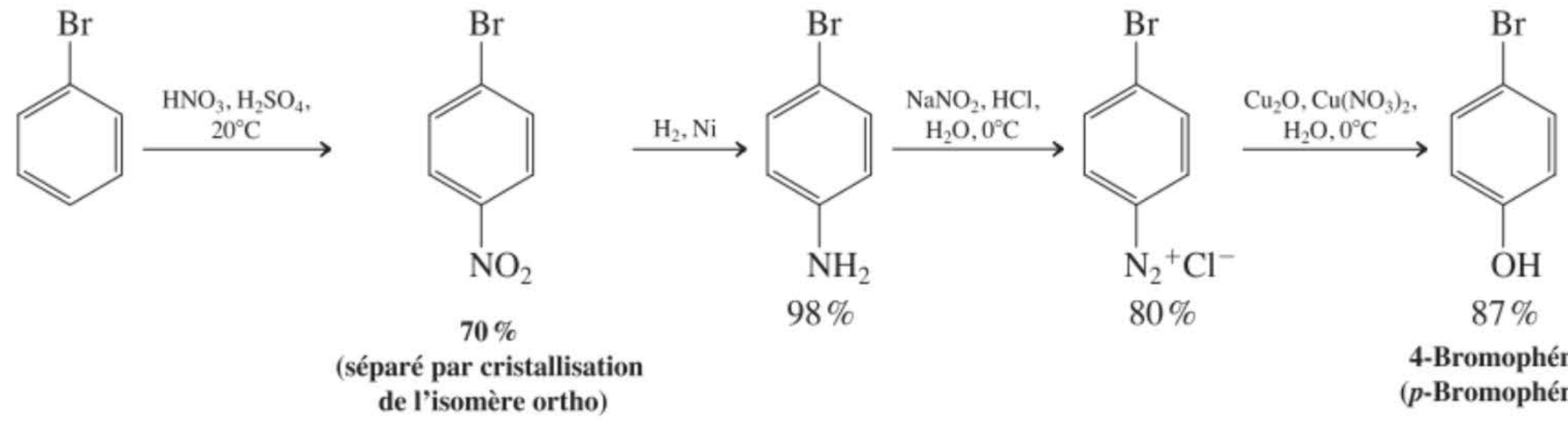
Lors de ces réactions, le « super » groupe sortant qu'est N_2 réalise ce que les halogénures ne peuvent faire que lorsqu'ils sont attachés à des noyaux benzéniques hautement électrodéficients (substitution nucléophile sur aromatique) ou lors de conditions extrêmes (via des intermédiaires de type benzyne), en l'occurrence se faire remplacer par un hydroxyde. Ces trois mécanismes sont complètement différents. Lors de la substitution nucléophile sur aromatique, le nucléophile attaque avant le départ du groupe sortant. Dans le mécanisme via le benzyne, le nucléophile agit d'abord en tant que base, puis le groupe sortant d'éjecte avant l'attaque nucléophile sur la triple liaison tendue. Dans la décomposition des ions arènediazonium, le groupe sortant s'échappe tout d'abord, suivi par le piégeage par l'eau.

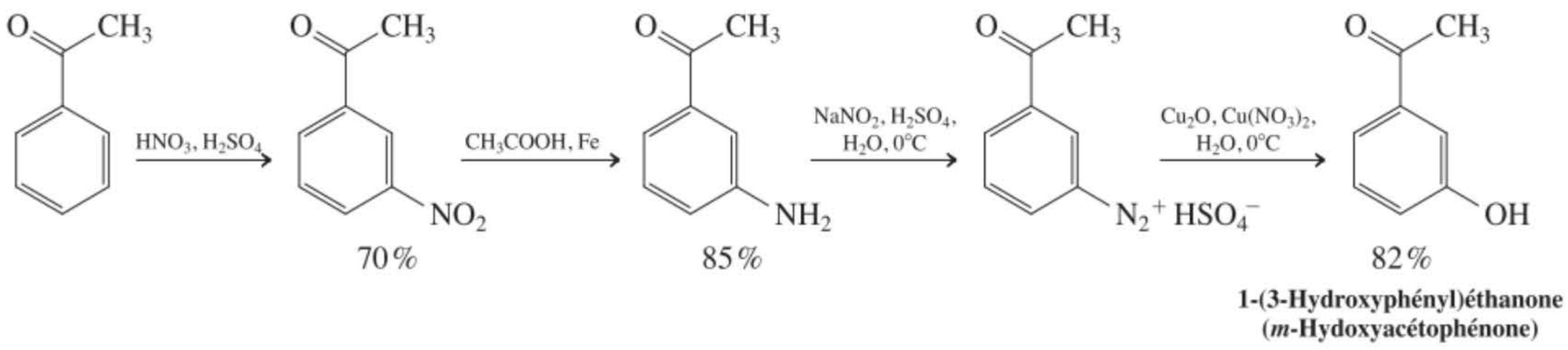
L'utilité de cette synthèse des phénols est évidente lorsque l'on se rappelle que les arènamines dérivent des nitroarènes par réduction, alors que ces derniers proviennent d'autres arènes qui ont subi une substitution électrophile (chapitres 15 et 16). De ce fait, d'un point de vue rétrosynthétique (paragraphe 8.9), on peut imaginer la présence d'un groupe hydroxy en n'importe quelle position d'un noyau benzénique qui pourrait être nitrée de manière électrophile.

Connexions rétrosynthétiques des phénols aux arènes



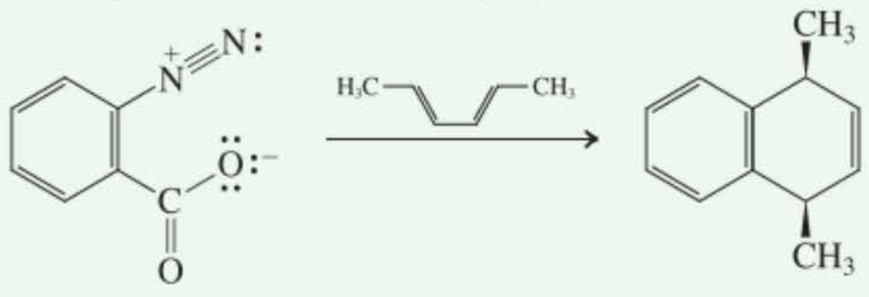
Deux exemples sont donnés ci-dessous.





Exercice 22-13

L'*ortho*-benzènediazoniumcarboxylate A (obtenu par diazotation de l'acide 2-aminobenzoïque, problème 20.59) est explosible. Lorsqu'on le chauffe en solution en présence de *trans*,*trans*-hexa-2,4-diène, il s'y transforme en composé B. Expliquer à l'aide d'un mécanisme. (**Indication :** deux autres produits se forment, qui sont tous deux des gaz.)



A B

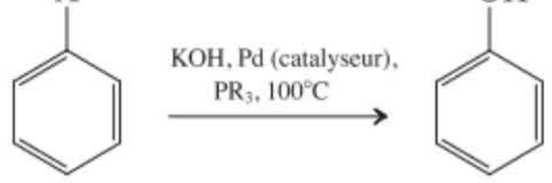
Exercice 22-14

Proposer une méthode de synthèse du (4-phénylméthyl)phénol (*p*-benzylphénol) à partir de benzène. (**Attention :** pour rappel, les réactions de Friedel-Crafts ne fonctionnent pas avec des arènes désactivés.)

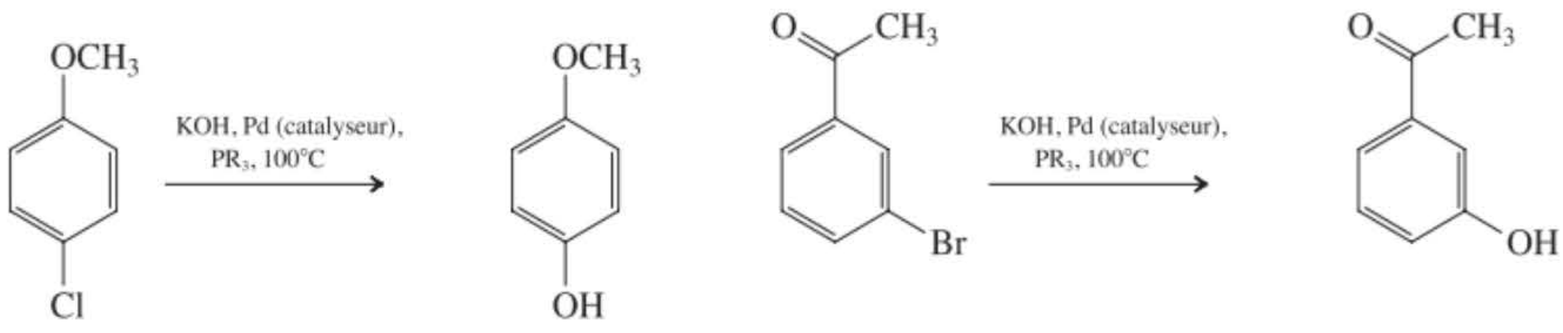
Les phénols peuvent être obtenus à partir des halogénoarènes par catalyse à l'aide de Pd

Alors que nous avons vu que les halogénobenzènes ordinaires ne sont pas tellement enclins à réagir avec les ions hydroxyde, ils subissent néanmoins de telles substitutions nucléophiles en présence de sels de Pd et de ligands phosphine du type PR_3.

Synthèse du phénol à partir d'halogénoarènes en présence de Pd

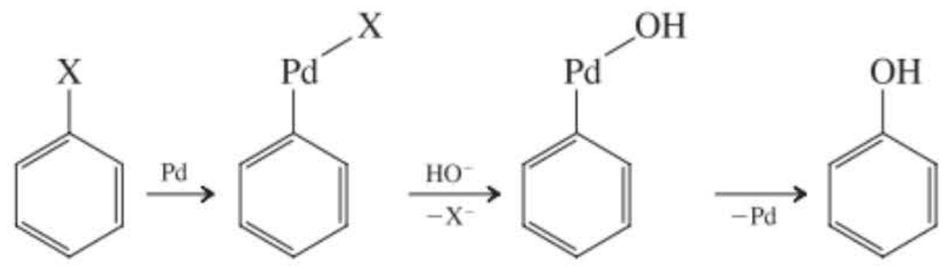


Cette réaction est généralisable à tous les benzènes substitués, constituant ainsi un complément utile à la méthode via diazonium décrite ci-avant.

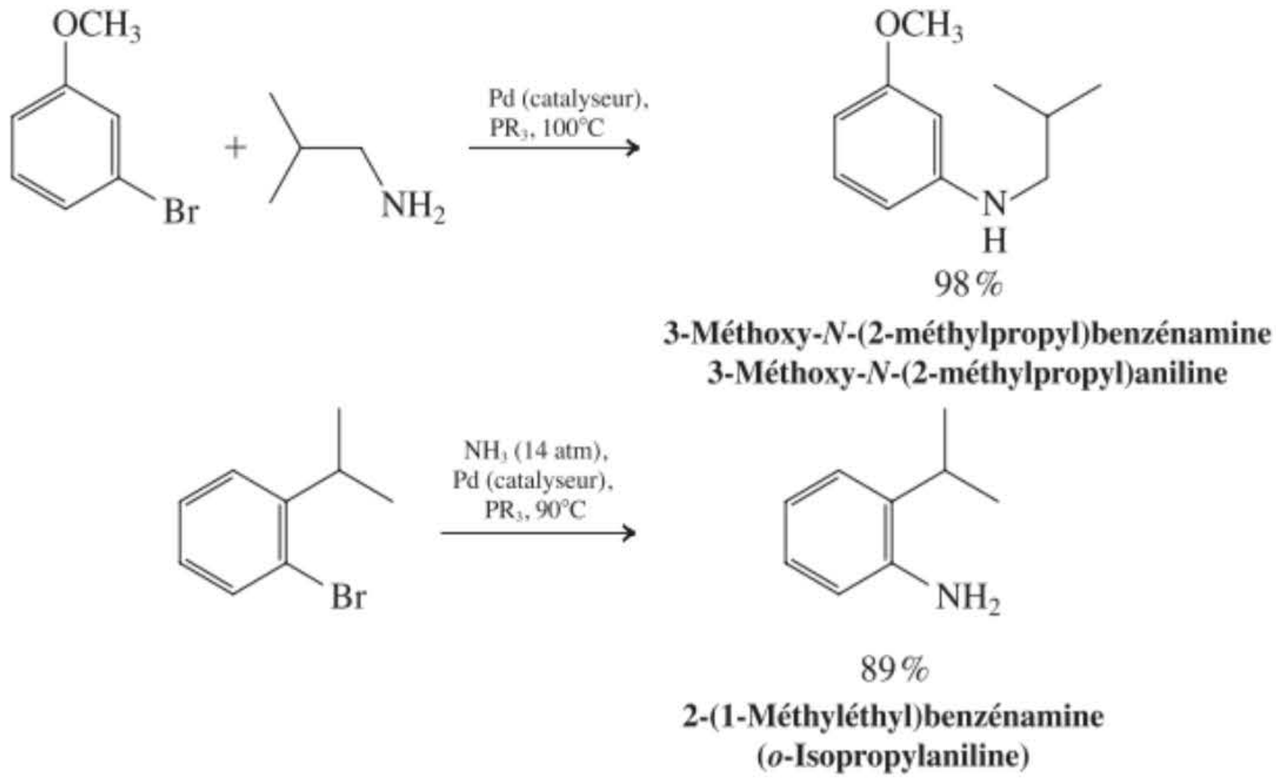


Le mécanisme est en rapport avec celui de la réaction de Heck et autres réactions catalysées par du Pd (paragraphe 13.9 ; encadré 13.1). Comme on le montre de manière simplifiée, il commence par l'insertion du métal dans la liaison de l'halogénure d'aryle, puis de la substitution de l'halogène par l'hydroxyde et, enfin, de l'extrusion du métal pour fournir le produit final tout en régénérant le catalyseur.

Mécanisme de la synthèse du phénol à partir d'halogénoarènes par catalyse à l'aide de Pd

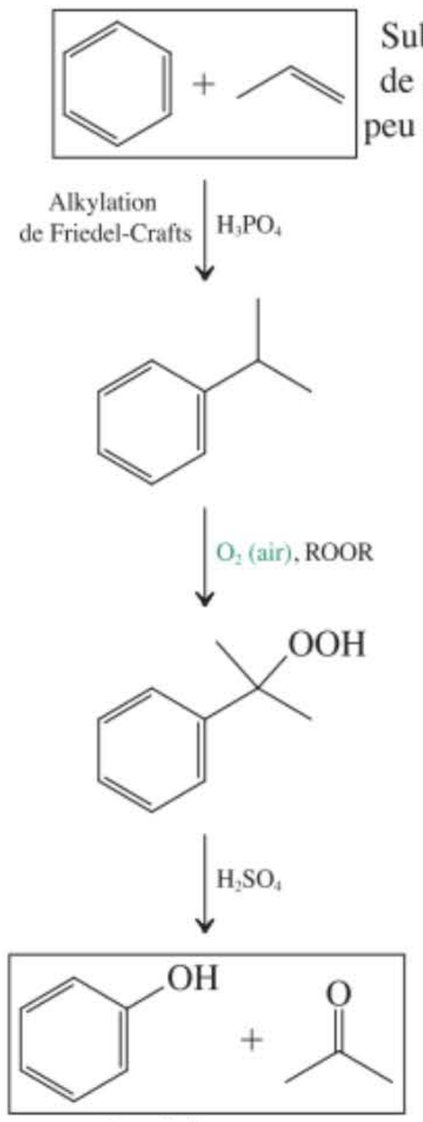


Des substitutions similaires peuvent être exécutées avec des alkoxydes, ce qui fournit des éthers phénoliques et avec des amines, y compris l'ammoniac, ce qui fournit des benzénamines.



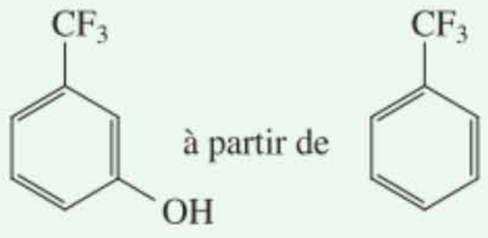
Bien que les méthodes précédentes soient tout à fait valables lors de la préparation de phénols substitués de manière particulière, le composé parental est obtenu industriellement grâce à l'oxydation par de l'air du (1-méthyléthyl)benzène (isopropylbenzène ou cumène ; voir aussi l'exercice 15.27) en hydroperoxyde benzylique puis par la décomposition subséquente de ce produit par de l'acide (voir dans la marge). Le « sous-produit », en l'occurrence l'acétone, est un produit de valeur en soi, ce qui, au total, rend ce procédé tout à fait rentable, même du point de vue environnemental, puisqu'il implique juste de l'air en tant qu'oxydant.

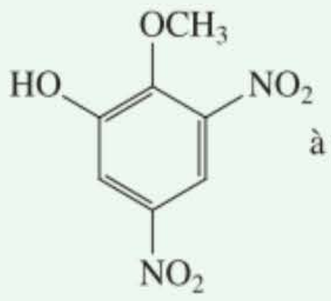
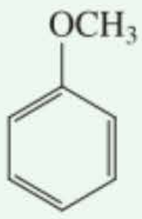
Une synthèse industrielle "verte" du phénol

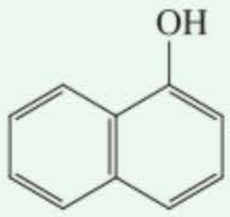
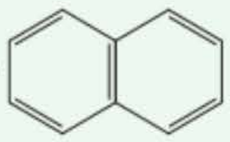


Exercice 22-15

Comment synthétiseriez-vous les phénols suivants à partir des substrats de départ fournis ? (**Indication :** consulter les chapitres 15 et 16).

(a)  à partir de

(b)  à partir de 

(c)  à partir de 

En résumé, lorsqu'un noyau benzénique est porteur de suffisamment de substituants fortement électroattracteurs ainsi que d'un groupe sortant en positions adéquates, une addition nucléophile aboutissant à un anion intermédiaire dont la charge est délocalisée devient faisable, laquelle est suivie d'une élimination dudit groupe sortant (substitution nucléophile ipso sur aromatique). On obtient des phénols lorsque le nucléophile est un ion hydroxyde, des arénamines (anilines) lorsque de l'ammoniac est mis en œuvre, et des alkoxyarènes lorsque des alkoxydes sont employés. Des bases très fortes sont capables d'éliminer HX à partir des halogénoarènes de manière à former un intermédiaire réactionnel, en l'occurrence le benzyne, lequel est sensible à toute attaque nucléophile, ce qui aboutit à des produits de substitution. Enfin, les phénols peuvent être obtenus via la décomposition catalysée par Cu^{2+} des sels d'arènediazonium en milieu aqueux et par des hydroxylations d'halogénoarènes catalysées par du Pd.

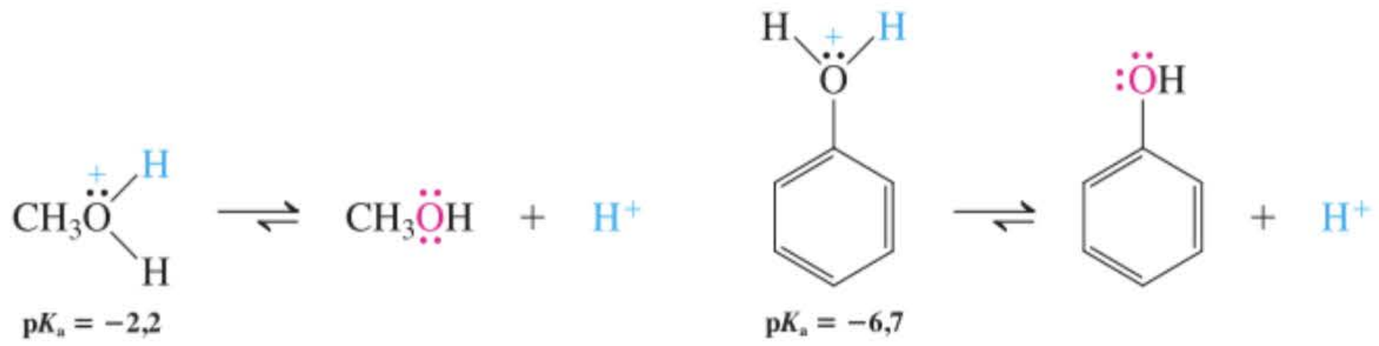
22-5 La réactivité de la fonction hydroxyle des phénols

On se propose de montrer dans ce paragraphe que le groupe hydroxyle des phénols subit diverses réactions typiques des alcools (chapitre 9), telles que la protonation, la synthèse des éthers selon Williamson et l'estérification.

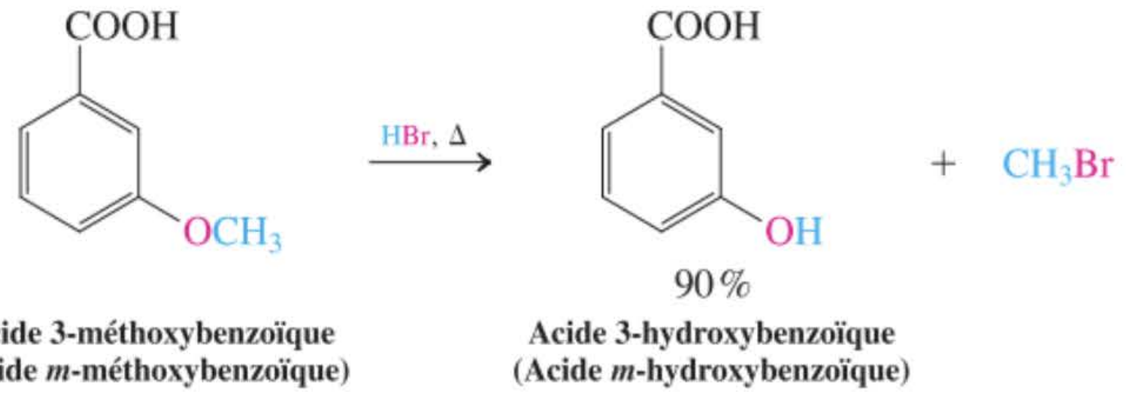
L'oxygène des phénols n'est que faiblement basique

Les phénols présentent un caractère remarquablement acide, mais ils sont aussi faiblement basiques. Ceux-ci (de même que leurs éthers) peuvent également être protonnés par les acides forts, ce qui fournit les **ions phényloxonium** correspondants. Ainsi, comme avec les alcanols, le groupe hydroxyle présente un caractère ampholyte (paragraphe 8.3). Toutefois, la basicité du phénol est bien moindre que celle des alcanols parce que les paires électroniques libres de l'oxygène sont délocalisées dans le cycle benzénique (paragraphes 16.1 et 16.3). Les valeurs des pK_a des ions phényloxonium sont, de ce fait, plus basses que celles relatives aux ions alkyloxonium.

Valeurs des pK_a des ions méthyloxonium et phényloxonium



Au contraire des ions alkyloxonium secondaires et tertiaires qui proviennent des alcools, les dérivés du type phényloxonium ne se dissocient pas pour former des cations phényle parce que le contenu énergétique de pareils cations est trop élevé (cf. paragraphe 22.10). Il est très difficile de rompre la liaison phényle–oxygène des phénols. Par contre, à la suite de la protonation des alkoxybenzènes, la liaison qui unit le groupe *alkyle* à l'oxygène se laisse facilement cliver en présence de nucléophiles tels que Br^- ou I^- (provenant, par exemple, de HBr ou de HI), ce qui donne naissance au phénol et à l'halogénoalcane correspondant.



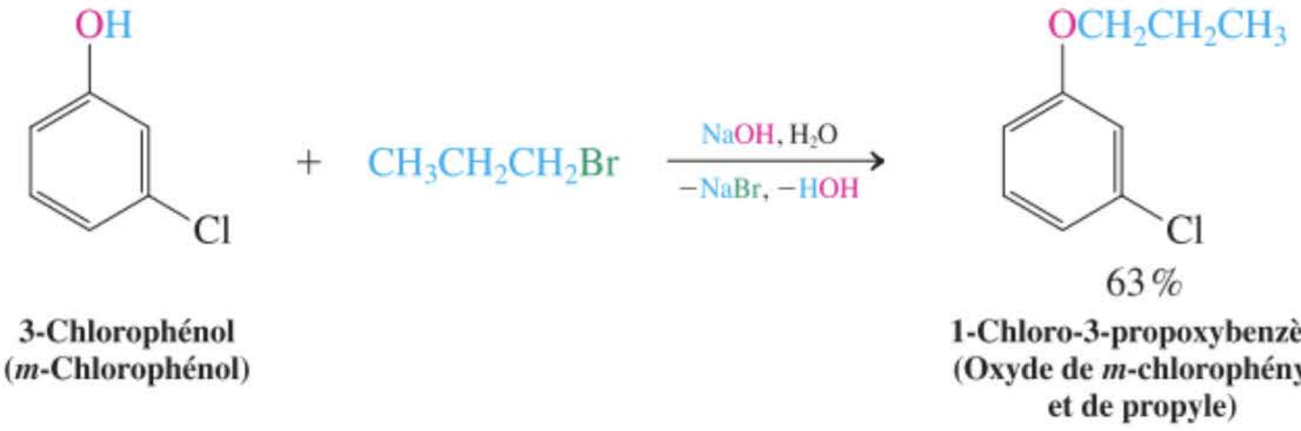
Acide 3-méthoxybenzoïque (Acide *m*-méthoxybenzoïque) — **Acide 3-hydroxybenzoïque (Acide *m*-hydroxybenzoïque)**

Exercice 22-16

Pourquoi la déséthérification d'un alkoxybenzène à l'aide d'un acide n'aboutit-elle pas à un halogénobenzène et à un alcanol ?

Les alkoxybenzènes sont des éthers que l'on peut préparer via la synthèse de Williamson

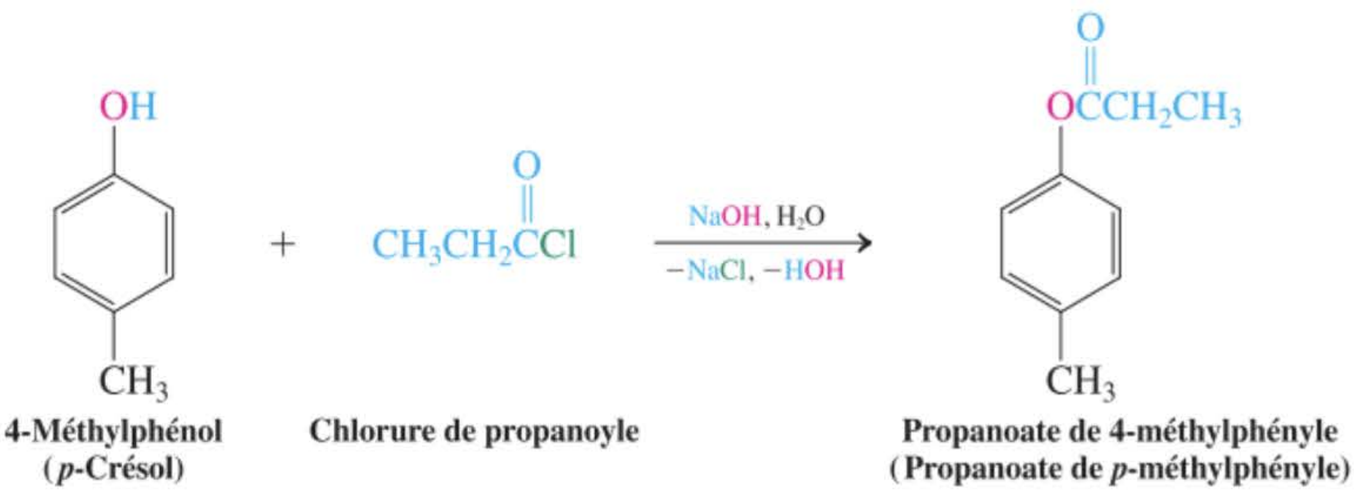
La synthèse des éthers selon Williamson (paragraphe 9.6) permet de synthétiser très facilement bon nombre d'alkoxybenzènes. Les ions phénoxyde que l'on obtient à la suite de la déprotonation des phénols (paragraphe 22.3) sont de bons nucléophiles. Ils sont tout à fait capables de substituer les groupes sortants des halogénoalcanes et des sulfonates d'alkyle.



3-Chlorophénol (*m*-Chlorophénol) — **1-Chloro-3-propoxybenzène (Oxyde de *m*-chlorophényle et de propyle)**

L'estérification des phénols aboutit à des alcanoates de phényle

La réaction d'un acide carboxylique avec un phénol (paragraphe 19.9) aboutissant à la formation d'un ester phénylique est endothermique. C'est pourquoi, l'estérification exige habituellement la mise en œuvre de dérivés activés des acides carboxyliques, tels que des halogénures d'alcanoyle ou des anhydrides carboxyliques.



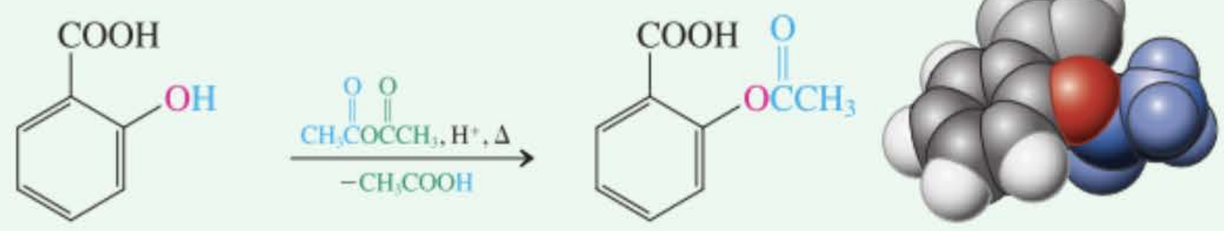
4-Méthylphénol (*p*-Crésol) — **Chlorure de propanoyle** — **Propanoate de 4-méthylphényle (Propanoate de *p*-méthylphényle)**

Exercice 22-17

Expliquer pourquoi, lors de la synthèse du paracétamol (encadré 22.2), c'est l'amide qui se forme et non l'ester. (**Indication :** revoir le paragraphe 6.8.)

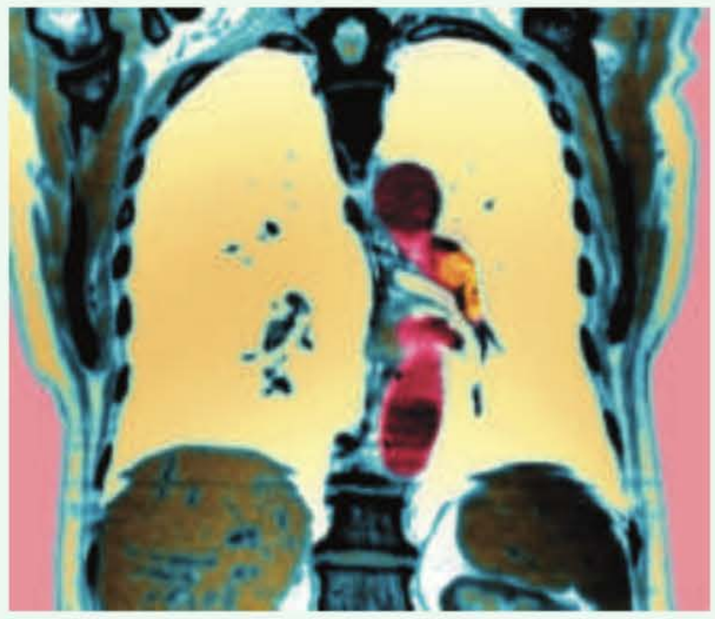
ENCADRÉ 22-2

L'aspirine, un alcanoate de phényle qui est physiologiquement actif



Acide 2-hydroxybenzoïque (Acide *o*-hydroxybenzoïque, acide salicylique)

Acide 2-acétyloxybenzoïque (Acide *o*-acétoxybenzoïque, acide acétylsalicylique, aspirine)



L'aspirine empêche les attaques cardiaques en minimisant la formation des caillots de sang dans les artères coronaires. On voit sur la photo un tel caillot sanguin (en orange) dans l'artère pulmonaire principale gauche d'un patient (voir aussi p. 904).

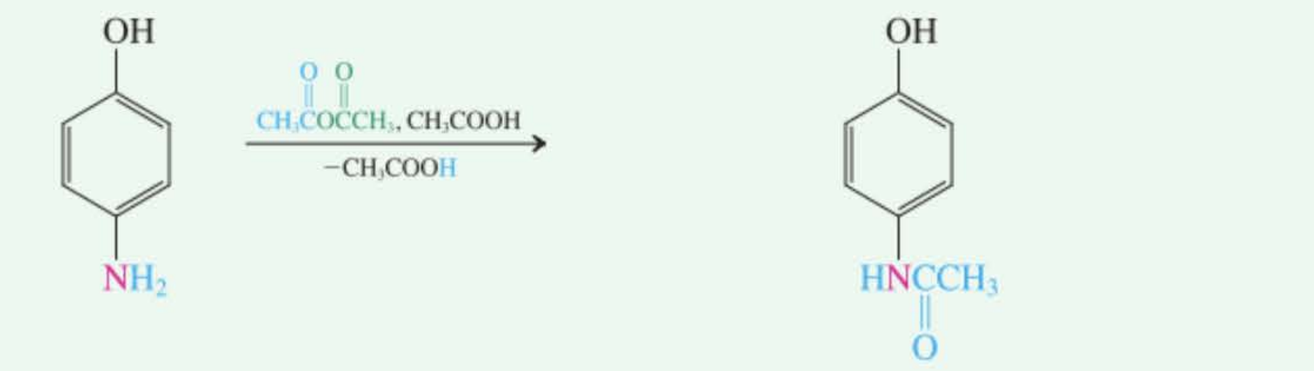
L'année 1997 correspondait au centenaire de la synthèse de l'ester acétique de l'acide 2-hydroxybenzoïque (acide salicylique), à savoir l'acide 2-acétyloxybenzoïque (acide acétylsalicylique), mieux connu sous le nom d'*aspirine* (voir paragraphe 19.13 et début du chapitre 16). L'aspirine est le premier médicament qui a été testé cliniquement avant d'être commercialisé en 1899. Plus de cent milliards de comprimés d'aspirine ont été ingérés de par le monde pour combattre les maux de tête, les rhumatismes ou autres douleurs, pour diminuer la fièvre ou pour traiter la goutte ou l'arthrite. La capacité de production annuelle, rien qu'aux États-Unis, s'élève à 10.000 tonnes par an.

L'acide salicylique, anciennement appelé acide spirique – d'où le nom aspirine [« a » pour acétyl] –, qu'il provienne de l'écorce du saule ou de la reine des prés, a été employé depuis la nuit des temps (voir tout au début du chapitre 16) pour combattre la douleur, la fièvre ou les enflures. Cet acide a été isolé à l'état pur pour la première fois en 1829, puis a été synthétisé par voie chimique et enfin a été produit à grande échelle au cours du XIXe siècle parce qu'il était prescrit comme médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Son goût amer et ses effets secondaires (irritation de la cavité buccale et ulcères gastriques) ont eu pour effet de promouvoir la recherche de dérivés plus adéquats, d'où résulta la découverte de l'aspirine.

Dans l'organisme humain, l'aspirine fonctionne comme un précurseur de l'acide salicylique. Ce dernier bloque, de manière irréversible, la *cyclo-oxygénase*, qui est une enzyme qui permet de produire des prostaglandines (voir encadré 11.1 et paragraphe 19.13), lesquelles sont des molécules qui induisent les processus inflammatoires et la douleur. En outre, l'une d'entre elles, le thromboxane A_2, provoque l'agrégation des plaquettes sanguines, phénomène indispensable à la coagulation du sang en cas de traumatisme. Par contre, ce même phénomène est indésirable à l'intérieur des artères, car il aboutirait à des infarctus ou à des accidents vasculaires cérébraux, selon l'endroit où le caillot se formerait. De fait, une enquête très large menée en 1980 a démontré que l'aspirine diminuait pratiquement de moitié le risque des attaques cardiaques et réduisait de 23 % le taux de mortalité en cas d'attaques effectives.

De nombreuses autres applications potentielles de l'aspirine font l'objet de recherches, par exemple le traitement de certaines complications liées à la grossesse, des inflammations virales chez les patients atteints du SIDA, la démence, la maladie d'Alzheimer, voire le cancer.

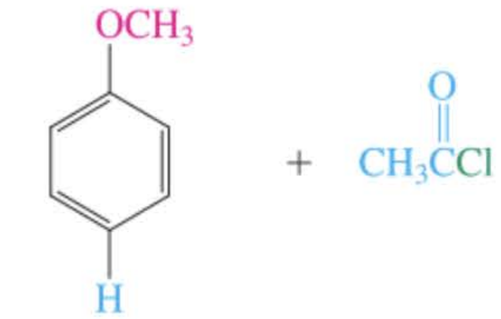
Malgré que ce soit un médicament très populaire, l'aspirine donne lieu à certains effets secondaires fâcheux : elle est hépatotoxique, elle prolonge le temps de coagulation et donne lieu à des irritations gastriques. On la soupçonne d'être à l'origine du syndrome de Reye, une maladie cérébrale dont l'issue est habituellement fatale. À cause de ces inconvénients, de nombreux autres médicaments ont été mis sur le marché, surtout des analgésiques, comme le naproxène, l'ibuprofène et l'acétaminophène (voir au début du chapitre 16). L'acétaminophène, mieux connu sous le nom paracétamol, est obtenu en acétylant le 4-aminophénol.



4-Aminophénol (*p*-Aminophénol)

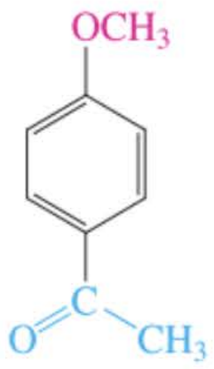
***N*-(4-Hydroxyphényl)acétamide [*N*-(*p*-Hydroxyphényl)acétamide, acétaminophène, paracétamol]**

En résumé, l'oxygène des phénols et des alkoxybenzènes peut être protonné malgré qu'il soit moins basique que l'oxygène des alcanols et des alkoxyalcanes. Les phénols (et leurs dérivés) protonnés ne s'ionisent pas en cations phényle, mais les éthers peuvent être clivés en phénols et en halogénoalcanes sous l'action de HX. Les alkoxybenzènes sont préparés par la synthèse des éthers de Williamson et des alcanoates d'aryle résultent de l'alcanoylation.



Méthoxybenzène (Anisole)



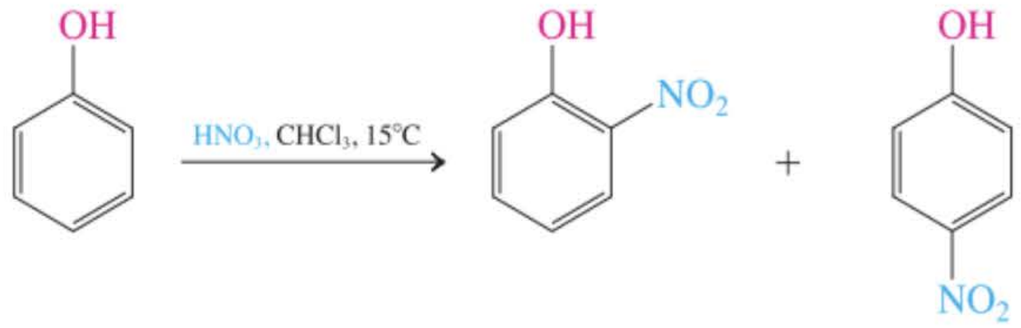


70 %

1-(4-Méthoxyphényl)éthanone (*p*-Méthoxyacétophénone)

22-6 La substitution électrophile sur les phénols

Le cycle aromatique des phénols constitue également un centre apte à réagir. L'interaction qui se manifeste entre le groupe OH et ledit cycle active fortement les positions ortho et para vis-à-vis de la substitution électrophile (paragraphes 16.1 et 16.3). Ainsi, par exemple, même les solutions aqueuses diluées d'acide nitrique provoquent des nitrations.



26 %

2-Nitrophénol (*o*-Nitrophénol)

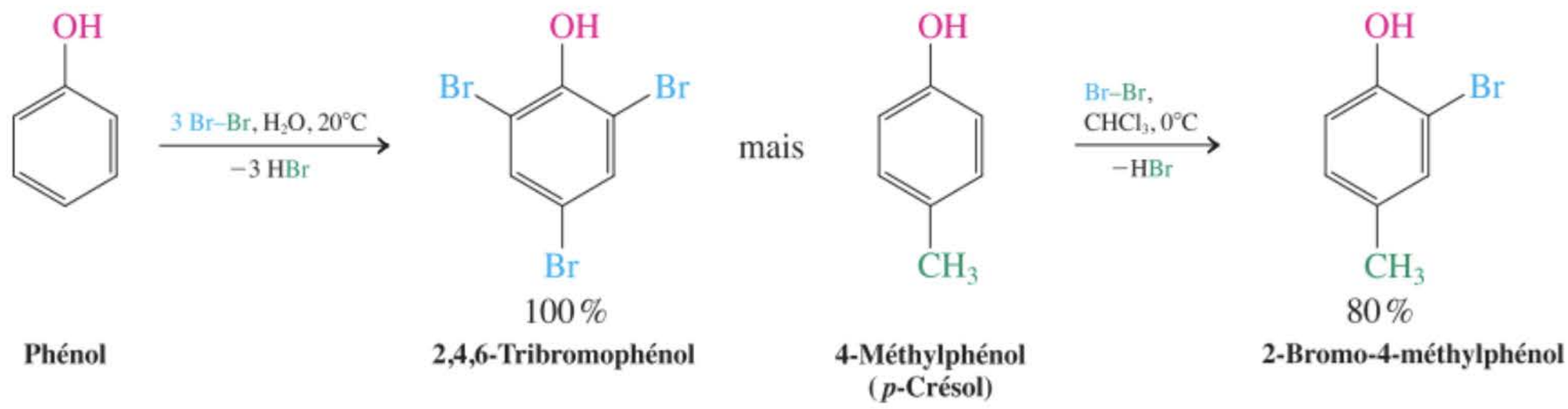
61 %

4-Nitrophénol (*p*-Nitrophénol)

L'alcanoylation (acylation) des phénols selon Friedel-Crafts est parasitée par la formation d'esters et est exécutée dans de meilleures conditions avec les dérivés éthérés des phénols (paragraphe 16.5), comme on le montre dans la marge.

Les phénols se laissent halogéner si facilement qu'aucun catalyseur n'est nécessaire et on assiste en outre fréquemment à des halogénations multiples (paragraphe 16.3). Comme on le montre ci-dessous, la tribromation du phénol se réalise dans l'eau à 20°C, mais il est possible de contrôler la réaction en vue d'obtenir le produit monohalogéné et ce, en opérant à une plus basse température dans un solvant moins polaire.

Halogénation des phénols



Phénol

100 %

2,4,6-Tribromophénol

4-Méthylphénol (*p*-Crésol)

80 %

2-Bromo-4-méthylphénol

L'attaque électrophile en position para est souvent prédominante en raison d'effets stériques. Quoi qu'il en soit, il est tout à fait normal d'obtenir des mélanges résultant de substitutions tant en ortho qu'en para et dont la composition dépend fortement des réactifs et des conditions opératoires.

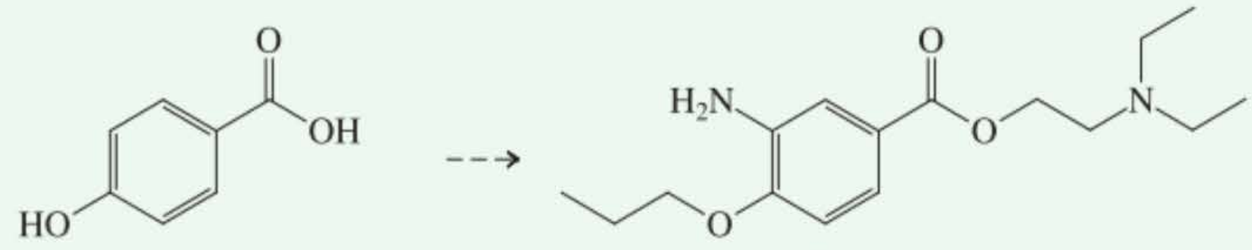
Exercice 22-18

La méthylation selon Friedel-Crafts du méthoxybenzène (anisole) à l'aide de chlorométhane en présence d'$AlCl_3$ fournit les produits ortho : para dans le rapport 2 : 1. Lorsque le méthoxybenzène est traité par du 2-chloro-2-méthylpropane (chlorure de *tert*-butyle) dans les mêmes conditions, on obtient uniquement du 1-méthoxy-4-(1,1-diméthyléthyl)benzène (*p*-*tert*-butylanisole). Expliquer. (**Indication :** revoir le paragraphe 16.5)

Exercice 22-19

Mise en pratique des concepts : concevoir des stratégies de synthèses à partir de phénols substitués

La proparacaïne est un anesthésique local qui sert essentiellement à anesthésier l'œil avant de réaliser une opération chirurgicale mineure, par exemple enlever un corps étranger ou faire un point de suture. Montrer comment il faudrait procéder pour synthétiser cette molécule à partir d'acide 4-hydroxybenzènecarboxylique.



Acide 4-hydroxybenzènecarboxylique **Proparacaïne**

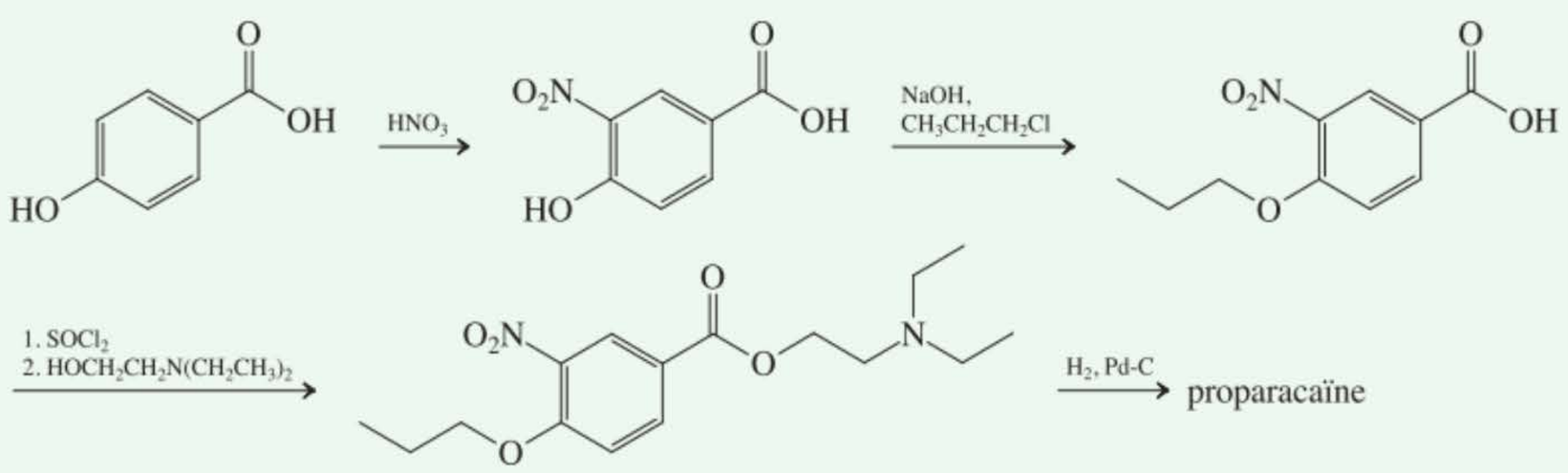
Stratégie

L'examen des structures de la molécule de départ et du produit à obtenir révèle trois modifications : (1) un groupe amino est placé sur le cycle benzénique, ce qui implique normalement une séquence nitration-réduction (paragraphe 16.5) basée sur l'effet orienteur ortho du substituant hydroxy ; (2) la fonction phénol est éthérifiée, ce qui se réalise au mieux grâce à la synthèse de Williamson (paragraphe 22.5) ; (3) la fonction carboxyle est estérifiée avec un alcool aminé ad hoc (paragraphe 20.2). Dans quel ordre est-il préférable d'exécuter ces transformations ? Pour répondre à cette question, examinons les interférences possibles des diverses fonctions avec les étapes suggérées.

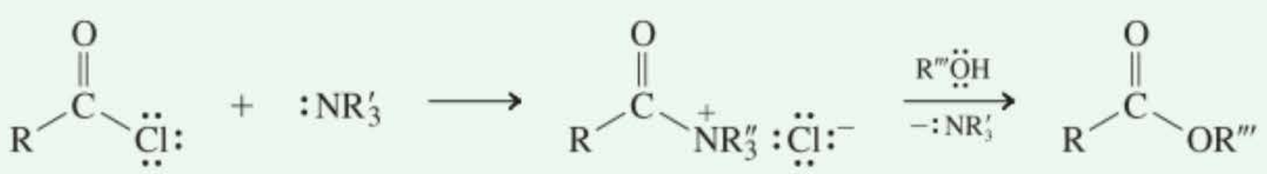
Solution

• Ainsi, la transformation 1 peut être exécutée sur le substrat présenté, ce qui fournira l'acide aminé correspondant. Cependant, si on ne protège pas le groupe amino (obtenu à partir de son précurseur nitro), on aura des problèmes au niveau des étapes 2 et 3, parce que les amines sont plus nucléophiles que les alcools. Dès lors, la tentative d'éthérification du phénol aminé reviendra plutôt à alkyler l'amine (paragraphe 21.5). De même, tenter d'estérifier la fonction carboxyle en présence d'une fonction amine aboutira à la formation d'un amide (paragraphe 19.10). Quoi qu'il en soit, introduire d'emblée le groupe nitro et laisser celui-ci inchangé jusqu'à ce que les autres fonctions soient transformées (et ainsi protégées) semble être une stratégie valable. Il reste donc à envisager les étapes 2 et 3. La synthèse d'un éther selon Williamson en présence d'un groupe carboxyle semble adéquate puisque l'ion carboxylate est un moins bon nucléophile que l'ion phénoxyde (paragraphe 6.8). Et en outre, l'estérification, en particulier si on procède en activant le groupe carboxyle sous forme d'un chlorure d'alcanoyle, serait perturbée par la présence de la fonction phénol.

• En rassemblant toutes ces considérations, une synthèse plausible de la proparacaïne (et c'est, de fait, celle qui est mentionnée dans la littérature) serait la suivante :



• Pourquoi, dans la dernière étape, l'alcool aminé ne réagit-il pas avec l'halogénure d'acyle au niveau de son azote ? Après tout, les amines sont plus nucléophiles que les alcools. La réponse est : c'est ce qui se passe mais, étant donné que la fonction amine est tertiaire, il ne peut se former qu'un sel d'acylammonium. Cette fonction présente une réactivité similaire à celle d'un chlorure d'acyle. C'est pourquoi, l'attaque par le groupe hydroxyle du carbone carbonylique de l'acylammonium l'emporte du point de vue thermodynamique, ce qui fournit en définitive l'ester (paragraphe 20.2).



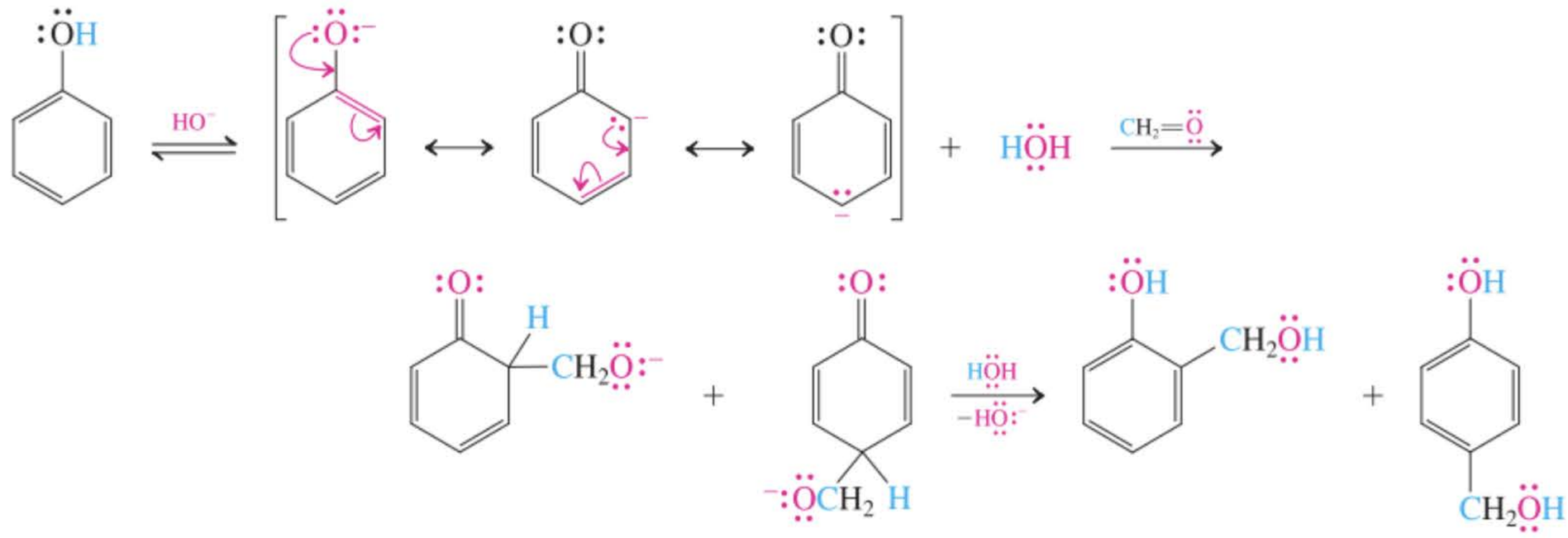
Exercice 22-20

Essayez par vous-même

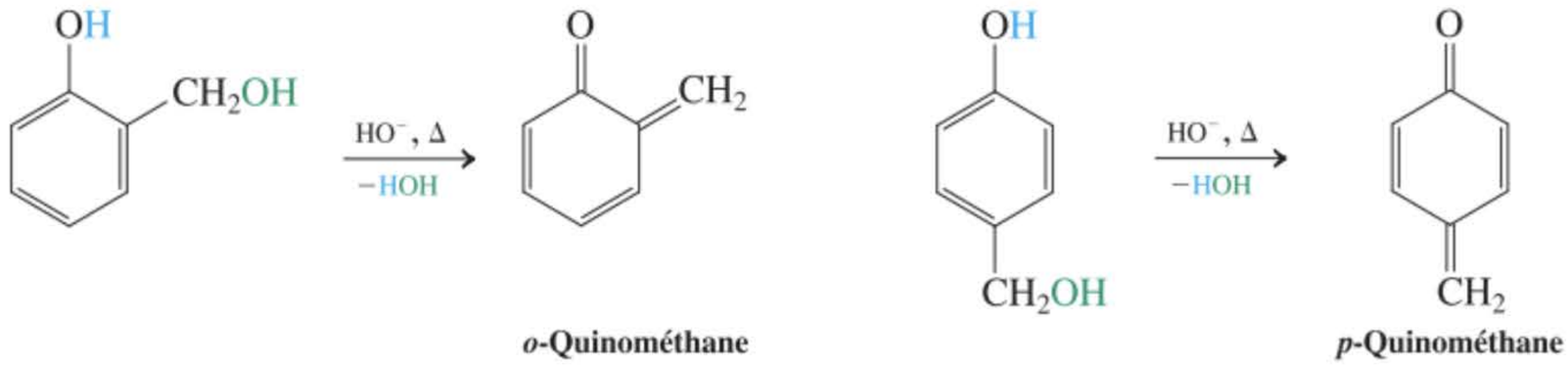
Concevoir une voie de synthèse alternative menant à la proparacaïne à partir d'acide 4-hydroxybenzènecarboxylique, en faisant intervenir du Pd comme catalyseur.

En milieu basique, les phénols peuvent subir des substitutions électrophiles, même avec des électrophiles très doux, grâce à des ions phénoxyde intermédiaires. Comme application industrielle importante, citons la réaction du phénol avec le formaldéhyde, qui aboutit à une hydroxyméthylation en ortho et para. Du point de vue mécanistique, on peut considérer que ces processus sont des condensations via un énolate, ressemblant fort à la réaction aldolique (paragraphe 18.5).

Hydroxyméthylation du phénol



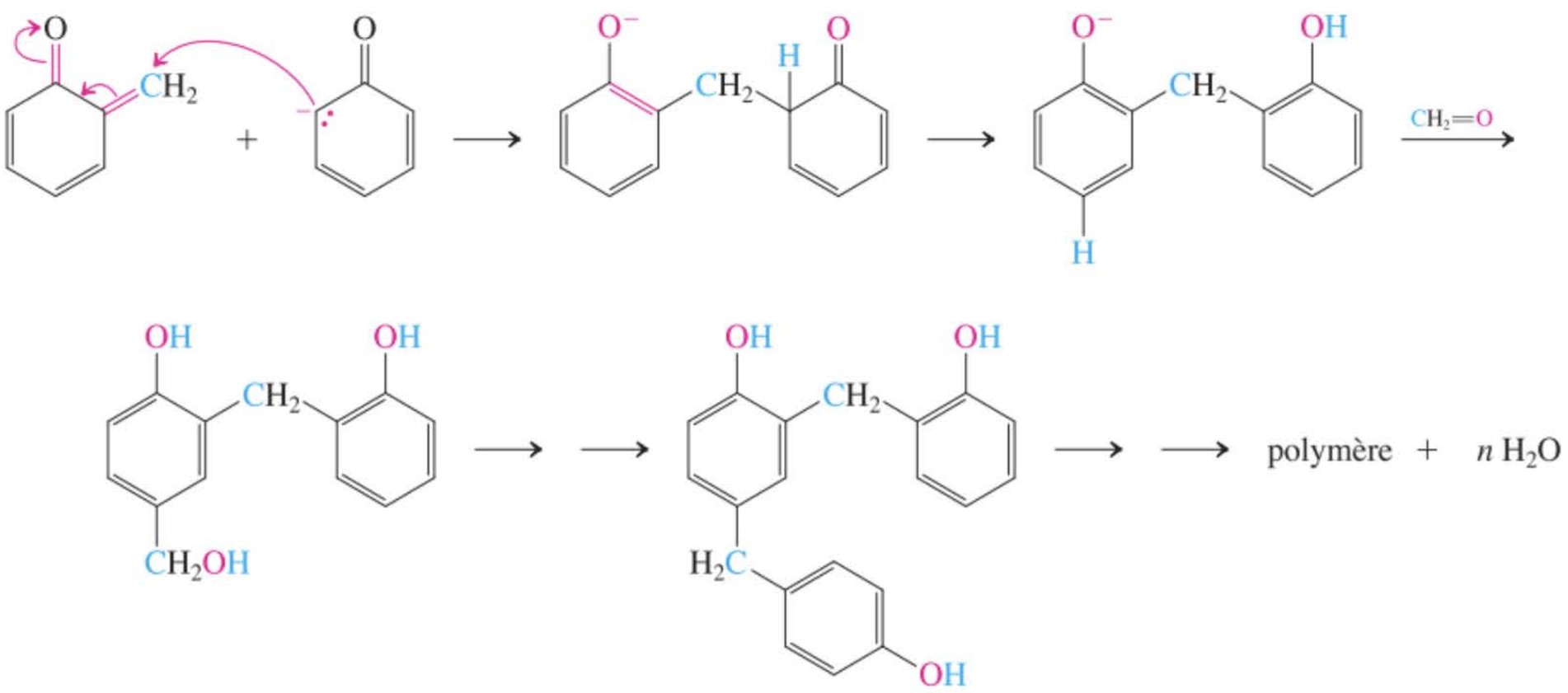
Les produits aldoliques initialement formés sont instables : ils se déshydratent sous l'action de la chaleur, en fournissant des intermédiaires réactionnels appelés **quinométhanes**.



***o*-Quinométhane** ***p*-Quinométhane**

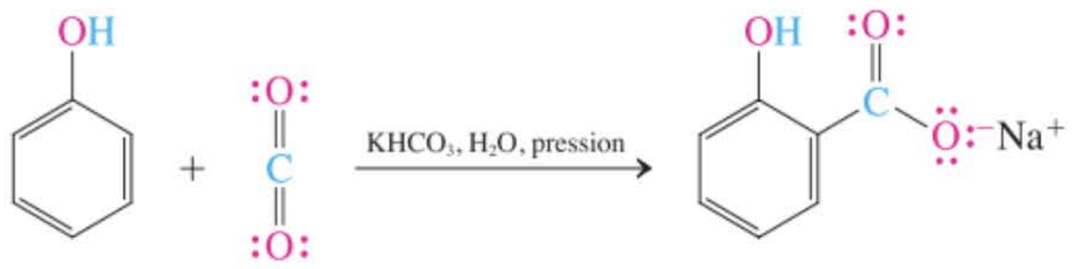
Étant donné que les quinométhanes sont des composés carbonylés α,β-insaturés, ils peuvent réaliser des additions de Michael (paragraphe 18.11) avec un excès d'ions phénoxyde. Les phénols qui en résultent peuvent être à nouveau hydroxyméthylés et tout le processus peut se répéter. Finalement, on obtient un copolymère complexe phénol–formaldéhyde, encore appelé une **résine phénolique** (par exemple la Bakélite*). On l'emploie principalement dans les contreplaqués (45 %), les matériaux d'isolation (14 %), les plastiques moulés (9 %), les faux plafonds (9 %) et autres matières stratifiées (8 %).

Synthèse d'une résine phénolique



* N.d.tr. : résine phénolique inventée par Leo Hendrik Baekeland, chimiste belge, naturalisé américain, 1863-1944, fondateur de la Bakelite Corp., US.

Dans la **réaction de Kolbe*-Schmitt****, l'ion phénoxyde attaque le dioxyde de carbone et engendre le sel de l'acide 2-hydroxybenzoïque (acide *o*-hydroxybenzoïque, acide salicylique, le précurseur de l'aspirine ; cf. encadré 22.2).





Divers matériaux dérivant de la Bakélite sont mis à profit pour construire les maisons.

Exercice 22-21

Mise en pratique des concepts : le phénol se comporte bel et bien comme un énol

Formuler un mécanisme pour la réaction de Kolbe-Schmitt.

Stratégie

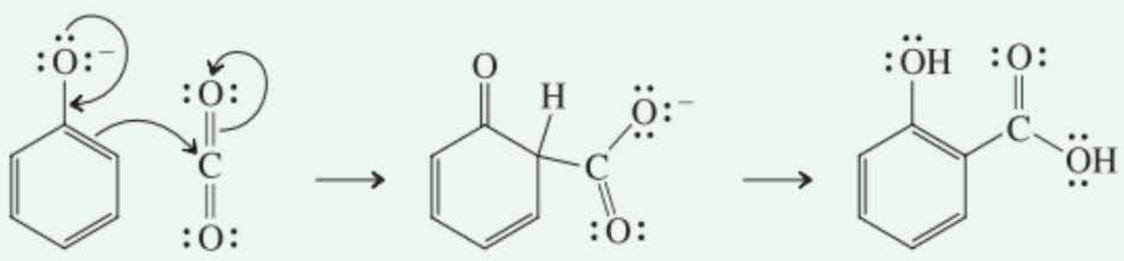
Comme toujours, on fait un inventaire des composants de la réaction : substrats mis en œuvre, réactifs, conditions opératoires et produits. Le phénol est un arène riche en électrons (voir ici et paragraphe 16.3) et c'est aussi un acide. Le dioxyde de carbone possède un carbone électrophile qui peut être attaqué par des atomes de carbone nucléophiles, comme dans les réactifs de Grignard (paragraphe 19.6). Les conditions réactionnelles sont extrêmement basiques. Enfin, le produit ressemble à celui qui émergeait d'une substitution électrophiles en ortho.

Solution

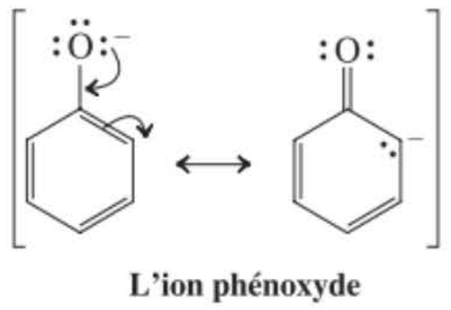
• Dans le milieu basique, le phénol existe sous forme de phénoxyde, lequel, tout comme un ion énolate (paragraphe 18.1), peut être décrit par deux formules de résonance (voir dans la marge).

• Les alkylations avec les énolates se font au niveau d'un carbone (paragraphe 18.10). Par analogie, vous pouvez formuler une attaque par un phénoxyde sur le carbone électrophile du CO_2. Ou encore, vous pouvez imaginer que cette réaction est une attaque électrophile du CO_2 sur un cycle benzénique fortement activé.

• Finalement, une déprotonation a lieu en vue de restaurer l'aromaticité de l'arène.



Comme vous l'aurez remarqué, la sélectivité de l'attaque du CO_2 en ortho est exceptionnelle dans ce processus. Bien que mal comprise, cette orientation est peut-être due à l'intervention de l'ion Na^+ dans le voisinage de la charge négative du phénoxyde.

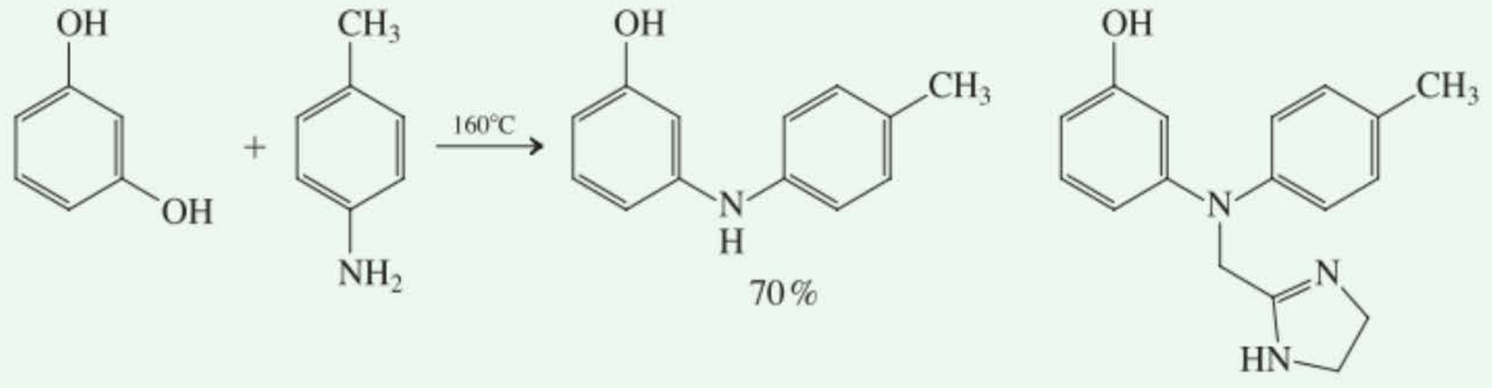


L'ion phénoxyde

Exercice 22-22

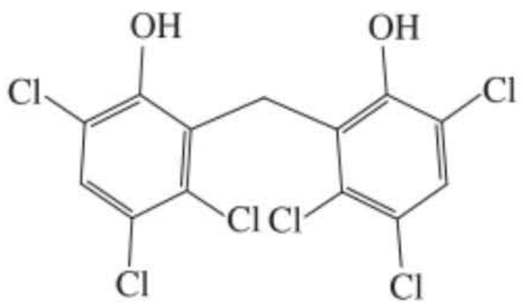
Essayez par vous-même

La phentolamine (sous forme de sel soluble avec l'acide méthanesulfonique) est un antihypertenseur qui a été introduit récemment en dentisterie : il réduit de moitié le temps requis pour annihiler l'effet d'engourdissement dû aux anesthésiques locaux. L'étape-clé dans la préparation de ce médicament date de 1886, il s'agit de la réaction présentée ci-dessous. Quel en est le mécanisme ? (**Attention :** il ne s'agit pas d'une substitution nucléophile sur aromatique. **Indication :** songer à la tautomérie céto-énolique).



Phentolamine

* Professeur Adolph Wilhelm Hermann Kolbe (1818 – 1884), Université de Leipzig, Allemagne.
** Professeur Rudolf Schmitt (1830-1898), Université de Dresde, Allemagne.



Hexachlorophène

(Un germicide cutané autrefois incorporé aux savons.)

Exercice 22-23

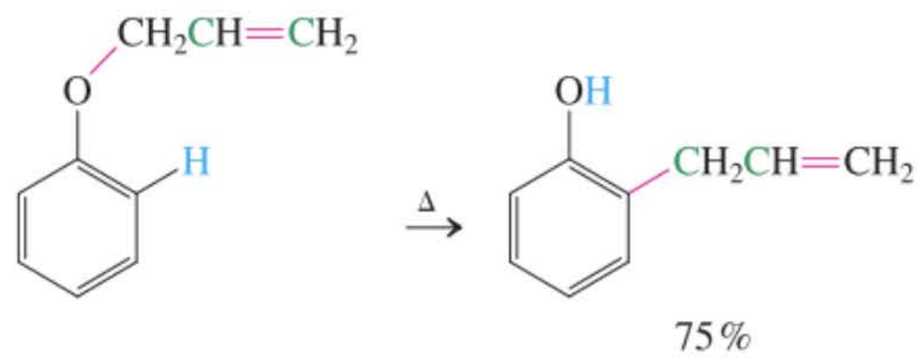
L'hexachlorophène (voir dans la marge) est préparé en une fois à partir de 2,4,5-trichlorophénol et de formaldéhyde en présence d'acide sulfurique. Comment cette réaction se déroule-t-elle ? (**Indication :** dans la première étape, formuler une hydroxyméthylation par catalyse acide.)

En résumé, le cycle benzénique des phénols est sensible aux substitutions électrophiles aromatiques, tout particulièrement dans des conditions basiques. Les ions phénoxyde peuvent être hydroxyméthylés et carboxylés.

22-7 Une réaction électrocyclique impliquant le cycle benzénique : le réarrangement de Claisen



À 200°C, le prop-2-ényloxybenzène (oxyde d'allyle et de phényle) subit une réaction insolite qui aboutit à la rupture de la liaison oxygène–allyle : le substrat de départ se réarrange en 2-(prop-2-ényl) phénol (*o*-allylphénol).

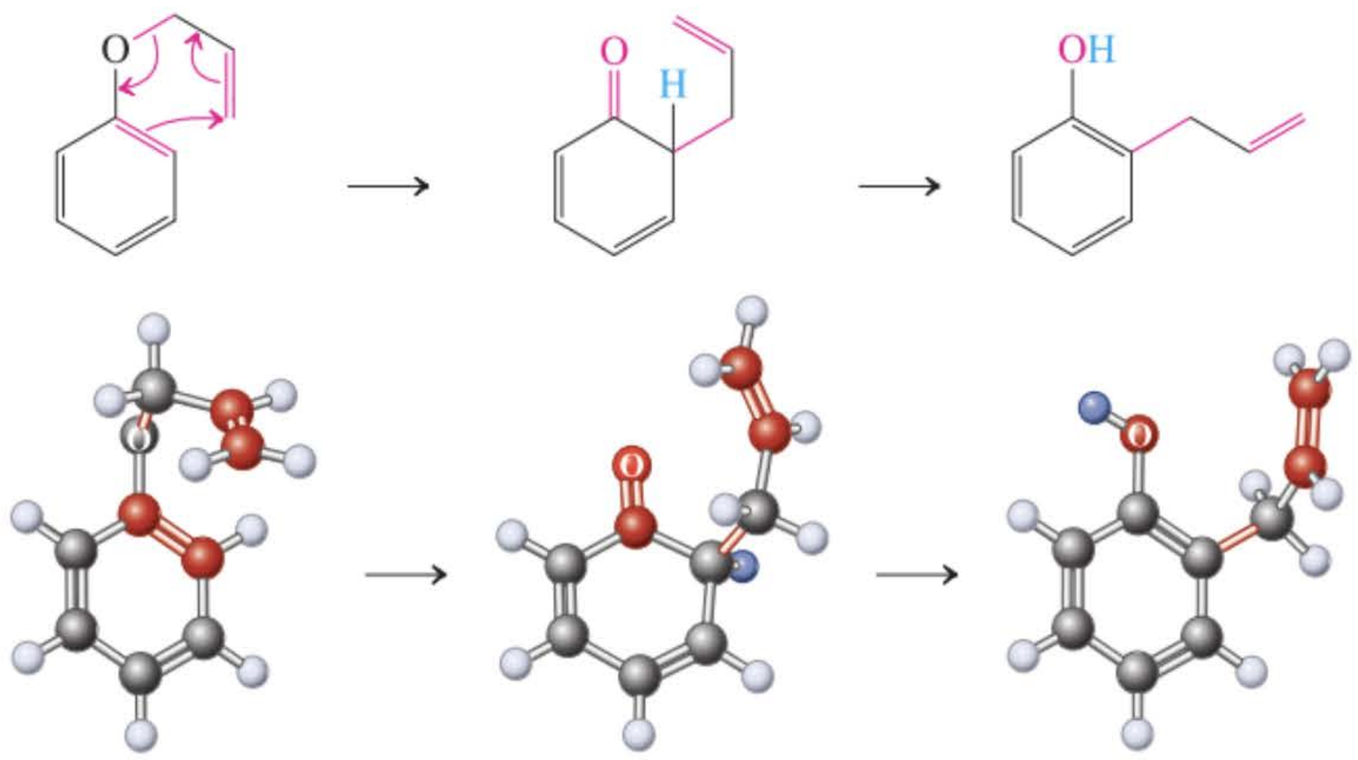


Prop-2-ényloxybenzène (Oxyde d'allyle et de phényle) — **2-(Prop-2-ényl)phénol (*o*-Allylphénol)**

Cette transformation, appelée le **réarrangement de Claisen***, est un autre cas de réaction concertée où intervient un état de transition qui comprend le mouvement de six électrons (paragraphes 14.8 et 15.3). L'intermédiaire qui se forme en premier lieu est un isomère à haut contenu énergétique : la 6-(prop-2-ényl)cyclohexa-2,4-diénone. Celle-ci s'énolise en le produit final (paragraphes 18.2 et 22.3).



Mécanisme du réarrangement de Claisen



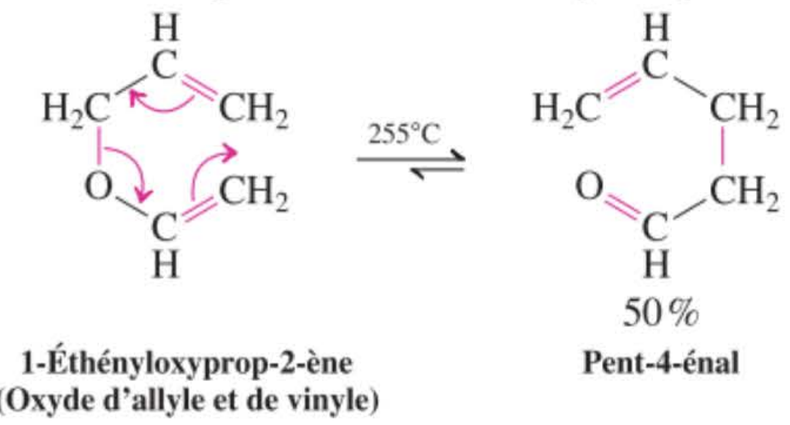
6-(Prop-2-ényl)cyclohexa-2,4-diénone

Le réarrangement de Claisen peut être généralisé à d'autres systèmes. Avec le 1-éthényloxyprop-2-ène (oxyde d'allyle et de vinyle), qui est non aromatique, le réarrangement de Claisen s'arrête à la première étape parce que, dans cette molécule, le groupe carbonyle est thermodynamiquement incapable de s'énoliser. C'est ce que l'on appelle le **réarrangement de Claisen aliphatique**.

---

* Professeur Rainer Ludwig Claisen (1851 – 1930), Université de Berlin, Allemagne.

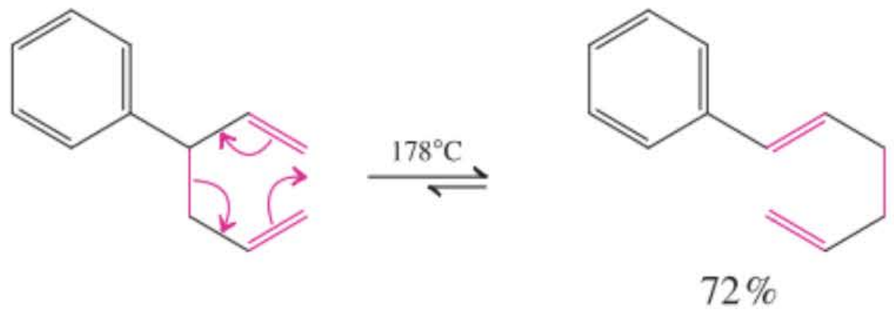
Réarrangement de Claisen aliphatique



1-Éthényloxyprop-2-ène (Oxyde d'allyle et de vinyle) — **Pent-4-énal**

L'analogue carboné du réarrangement de Claisen est appelé le **réarrangement de Cope***: il a lieu avec les composés contenant l'entité 1,5-diène.

Réarrangement de Cope



3-Phénylhexa-1,5-diène — ***trans*-1-Phénylhexa-1,5-diène**

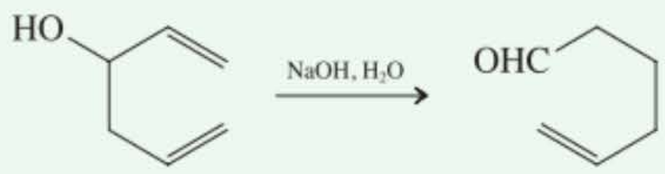
On aura remarqué que tous ces réarrangements sont apparentés aux réactions électrocycliques qui interconvertissent le *cis*-hexa-1,3,5-triène avec le cyclohexa-1,3-diène (voir dans la marge ainsi que dans le paragraphe 14.9). La seule différence est l'absence d'une liaison double qui connecte les liaisons π terminales.

Réaction électrocyclique du *cis*-hexa-1,3,5-triène



Exercice 22-24

Expliquer la transformation suivante à l'aide d'un mécanisme. (**Indication :** le réarrangement de Cope peut être très fortement accéléré s'il aboutit à une délocalisation de charges.)



Exercice 22-25

Mise en pratique des concepts : appliquer les réarrangements de Claisen et de Cope

Le citral, B, est un composant de la citronnelle que l'on emploie comme tel en parfumerie (fragrance de citron et de verveine). C'est également un intermédiaire important dans la synthèse de la vitamine A, mise au point par BASF (paragraphe 14.7, encadré 18.3). La dernière étape de la synthèse du citral consiste simplement à chauffer l'éther énolique A. Comment se réalise la transformation de A en B ?

A — **B**
Citral

* Professeur Arthur C. Cope (1909 – 1966), Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.

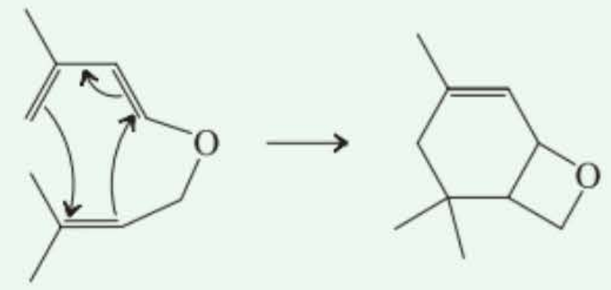
Stratégie

Comme toujours, on fait un inventaire des composants de la réaction : substrats mis en œuvre, réactifs, conditions réactionnelles et produits. Ici, les choses sont claires : il n'y a pas de réactifs, on chauffe simplement le système et on obtient un autre produit, en l'occurrence un isomère. Ceci est bien confirmé du fait que les formules moléculaires de A et B sont les mêmes, à savoir $C_{10}H_{16}O$. Quelle réaction thermique pourrait-on envisager pour A ?

Solution

• Vous aurez remarqué que A contient une portion diénique connectée à une double liaison isolée. Dès lors, en principe, une réaction de Diels-Alder intramoléculaire menant à C pourrait être envisagée (paragraphe 14.8 ; exercice 14.24).

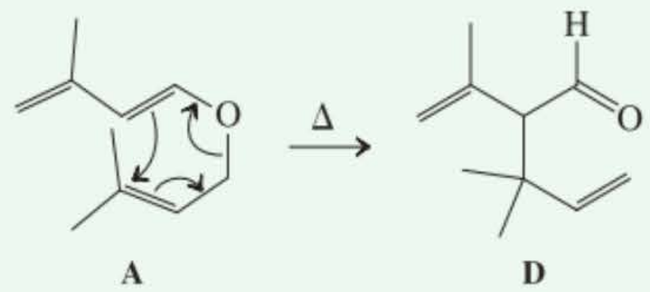
Possibilité de réaction de Diels-Alder de la part de A



A **C**

• Toutefois, il est manifeste que cette voie est défavorable et ce, pour deux raisons : (1) le diène et le diénophile sont tous deux riches en densité électronique, ce qui n'en fait pas de bons partenaires pour une cycloaddition (paragraphe 14.8) et, encore plus frappant, (2) un cycle tendu apparaît dans C. Voilà pourquoi l'alternative, en l'occurrence un réarrangement de Claisen aboutissant à D, est préférable.

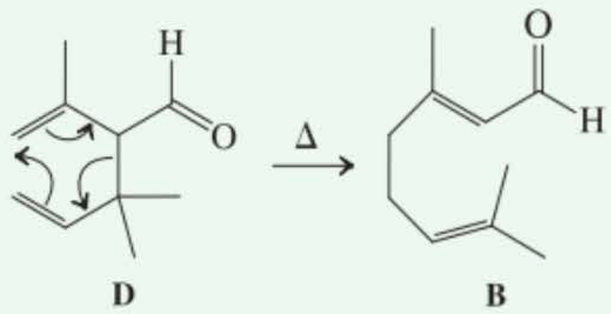
Réarrangement de Claisen à partir de A



A **D**

• Le produit D contient une entité 1,5-diène, laquelle est en mesure de subir un réarrangement de Cope, ce qui fournit le citral B.

Réarrangement de Cope à partir de D

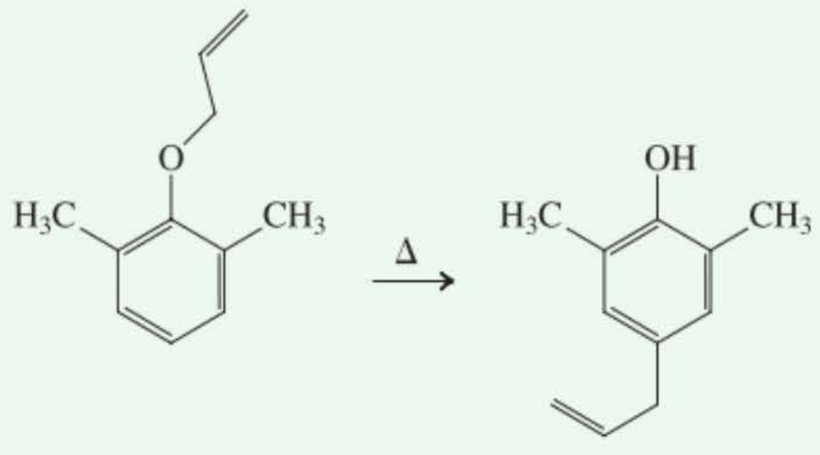


D **B**

Exercice 22-26

Essayez par vous-même

L'éther A se transforme en B lors d'un chauffage à 200°C. Formuler un mécanisme. (**Attention :** le carbone alcénylique terminal ne peut pas atteindre la position en para du cycle benzénique. **Indication :** démarrer avec la première étape d'un réarrangement de Claisen).



A **B**

En résumé, le prop-2-ényloxybenzène se réarrange en 2-(prop-2-ényl)phénol (*o*-allylphénol) selon un mécanisme électrocyclique qui implique le mouvement de six électrons (réarrangement de Claisen). Les éthers insaturés aliphatiques réalisent des réactions concertées analogues (réarrangement de Claisen aliphatique). Il en va de même pour les hydrocarbures qui contiennent des entités 1,5-diène (réarrangement de Cope).

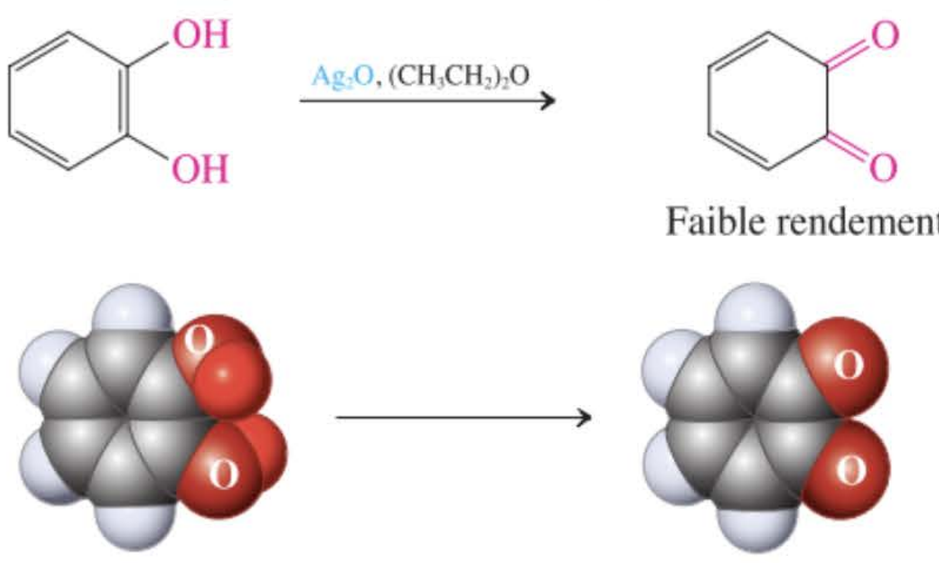
22-8 L'oxydation des phénols : cyclohexadiènediones (benzoquinones)

Les phénols peuvent être oxydés en dérivés carbonylés selon des mécanismes de transferts monoélectroniques, et il en résulte une nouvelle classe de dicétones cycliques appelées des **cyclohexadiènediones (benzoquinones).**

Les cyclohexadiènediones (benzoquinones) et les benzènediols (hydroquinones et catéchols) sont des couples redox

Les benzène-1,2- et -1,4-diols (catéchols et hydroquinones selon l'IUPAC) se laissent oxyder en leurs dicétones correspondantes, en l'occurrence des cyclohexa-3,5-diène-1,2-diones et des cyclohexa-2,5-diène-1,4-diones (*o*-benzoquinones et *p*-benzoquinones), par divers agents oxydants, tels que le dichromate de sodium ou l'oxyde d'argent. Les rendements peuvent être variables si les diones qui en résultent sont réactionnelles, comme c'est le cas pour la cyclohexa-3,5-diène-1,2-dione (*o*-benzoquinone), qui se décompose en partie dans les conditions propices à sa formation.

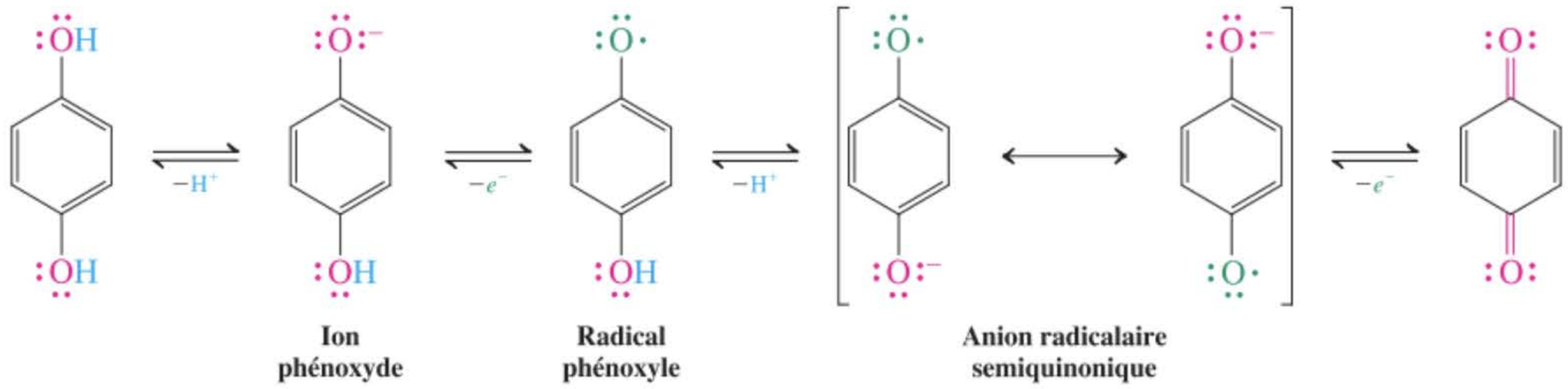
Obtention de cyclohexadiènediones (benzoquinones) via l'oxydation des benzène-1,2- et 1,4-diols



Le processus redox qui interconvertit le benzène-1,4-diol (hydroquinone) et la cyclohexa-2,5-diène-1,4-dione (*p*-benzoquinone) peut se concevoir sous la forme d'une séquence de transferts de protons et d'électrons. Une première déprotonation fournit un ion phénoxyde, lequel se transforme en un **radical phénoxyle** par perte d'un électron (oxydation). La dissociation de l'autre groupe OH fournit un **anion radicalaire semiquinonique**, qui, à la suite d'une nouvelle perte d'électron (oxy-

dation), aboutit à la benzoquinone. Chacune des espèces intermédiaires impliquées dans cette séquence bénéficie d'une stabilisation considérable par résonance (deux formes sont présentées en ce qui concerne la semiquinone). Nous verrons dans le paragraphe 22.9 que des processus redox similaires à ceux-ci se réalisent couramment dans la nature.

Relation redox entre la cyclohexa-2,5-diène-1,4-dione (*p*-benzoquinone) et le benzène-1,4-diol (hydroquinone)

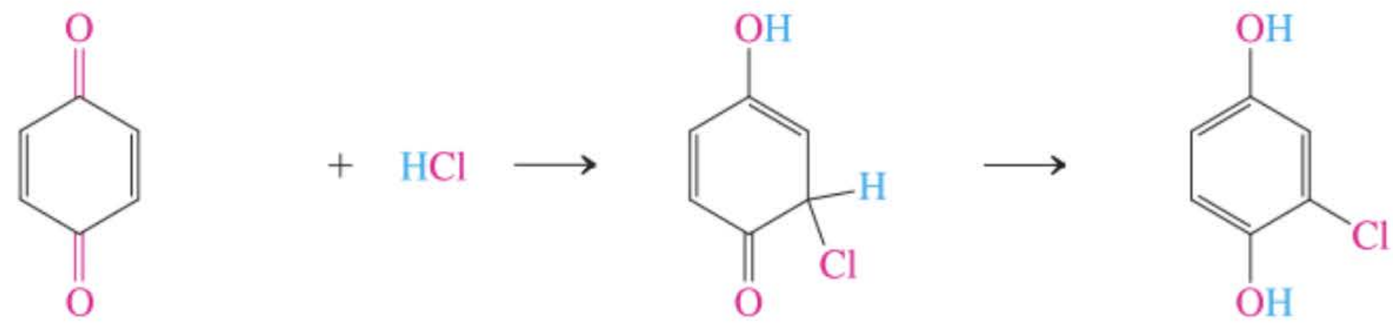


Exercice 22-27

Écrire au moins deux autres formes de résonance dans le cas, respectivement, de l'ion phénoxyde, du radical phénoxyle ainsi que de l'anion radicalaire semiquinonique qui apparaissent dans le schéma précédent.

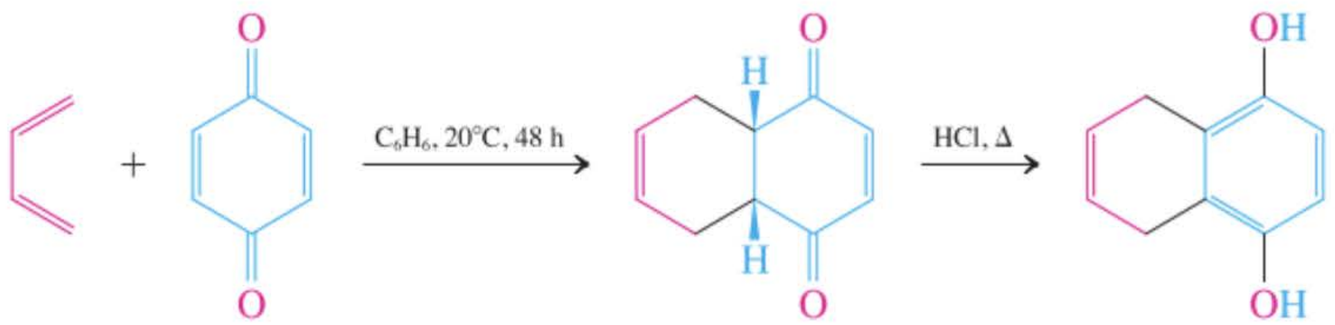
Les entités énone des cyclohexa-2,5-diène-1,4-diones (*p*-benzoquinones) subissent des additions conjuguées et participent à des réactions de Diels-Alder

Les cyclohexa-2,5-diène-1,4-diones (*p*-benzoquinones) fonctionnent comme des cétones α,β-insaturées réactionnelles lors des additions conjuguées (cf. paragraphe 18.9). Ainsi, par exemple, le chlorure d'hydrogène s'y additionne et fournit une hydroxydiénone intermédiaire qui s'énolise en un composé aromatique, en l'occurrence le 2-chlorobenzène-1,4-diol.



Les doubles liaisons réalisent également des cycloadditions avec les diènes (paragraphe 14.8). Le cycloadduit qui se forme initialement avec le buta-1,3-diène se tautomérise, en milieu acide, en système aromatique.

Réactions de Diels–Alder avec la cyclohexa-2,5-diène-1,4-dione (*p*-benzoquinone)



ENCADRÉ 22-3

La guerre dans la nature à l'aide d'armes chimiques : le scarabée bombardier

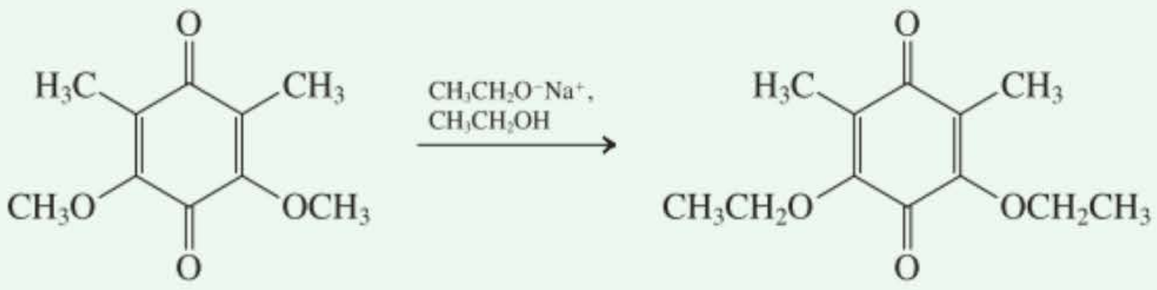
Le pouvoir oxydant des cyclohexa-2,5-diène-1,4-diones (*p*-benzoquinones) est mis à profit par certains arthropodes, comme les mille-pattes, les scarabées et les termites, en tant qu'arme chimique pour se défendre avec efficacité et précision. Parmi ces espèces animales, la plus remarquable est le scarabée bombardier. Lors d'une attaque par un prédateur, souvent des fourmis (simulée au laboratoire en pinçant le scarabée avec une petite pince, voir photo), deux glandes situées à l'extrémité de l'abdomen sécrètent principalement de l'hydroquinone et du peroxyde d'hydrogène dans une chambre de réaction. Cette cavité contient des enzymes qui déclenchent l'oxydation explosive du diol en quinone, avec décomposition concomitante du peroxyde d'hydrogène en oxygène gazeux et en eau. Ce cocktail est expulsé de manière audible vers l'ennemi à des températures atteignant 100°C. L'insecte peut orienter son tir jusqu'à 270° d'angle. Certaines espèces «tirent» au rythme de 500 coups par minute, comme une mitraillette !



Le scarabée bombardier en action.

Exercice 22-28

Expliquer le résultat suivant à l'aide d'un mécanisme. (**Indication :** revoir le paragraphe 18.9.)



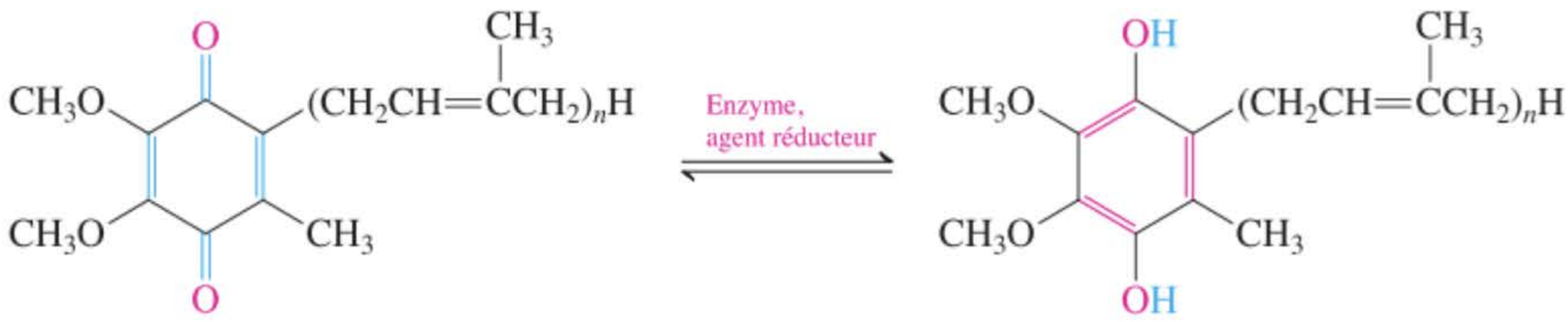
En résumé, les benzènediols se laissent oxyder en diones correspondantes (benzoquinones). Ces diones donnent lieu à des réactions redox réversibles qui fournissent les diols correspondants. Elles subissent également des additions conjuguées et participent à des réactions de Diels-Alder avec les dienes.

22-9 Processus d'oxydation–réduction dans la nature

Ce paragraphe passe en revue certains processus chimiques naturels où interviennent des benzène-1,4-diols (hydroquinones) et des cyclohexa-2,5-diène-1,4-diones (*p*-benzoquinones). On commencera par introduire la réduction biochimique de O_2. L'oxygène participe de fait à des réactions qui peuvent endommager des biomolécules. Il existe dans la nature des **antioxydants** qui empêchent ces transformations. En fin de ce paragraphe, on examinera, en guise de conclusion, les propriétés des agents de conservation synthétiques.

Les ubiquinones sont des médiateurs biochimiques qui permettent de réduire l'oxygène en eau

La nature met à profit le couple redox benzoquinone–hydroquinone lors de réactions d'oxydation réversibles qui font, en définitive, partie de la cascade compliquée selon laquelle l'oxygène est consommé lors des dégradations biochimiques. Les **ubiquinones** (un nom créé pour indiquer leur ubiquité naturelle) représentent une série importante de composés servant à cet effet, série que l'on appelle aussi collectivement **coenzyme Q** (**CoQ** ou tout simplement **Q**). Les ubiquinones sont des dérivés substitués de la cyclohexa-2,5-diène-1,4-dione (*p*-benzoquinone) portant une chaîne latérale constituée d'entités 2-méthylbutadiène (isoprène ; paragraphes 4.7 et 14.10). Un système enzymatique faisant intervenir NADH (encadrés 8.1 et 25.2) transforme la CoQ en sa forme réduite (QH_2).



Ubiquinones (n = 6, 8, 10) (Coenzyme Q)

Forme réduite de la coenzyme Q (Q réduite, ou QH_2)

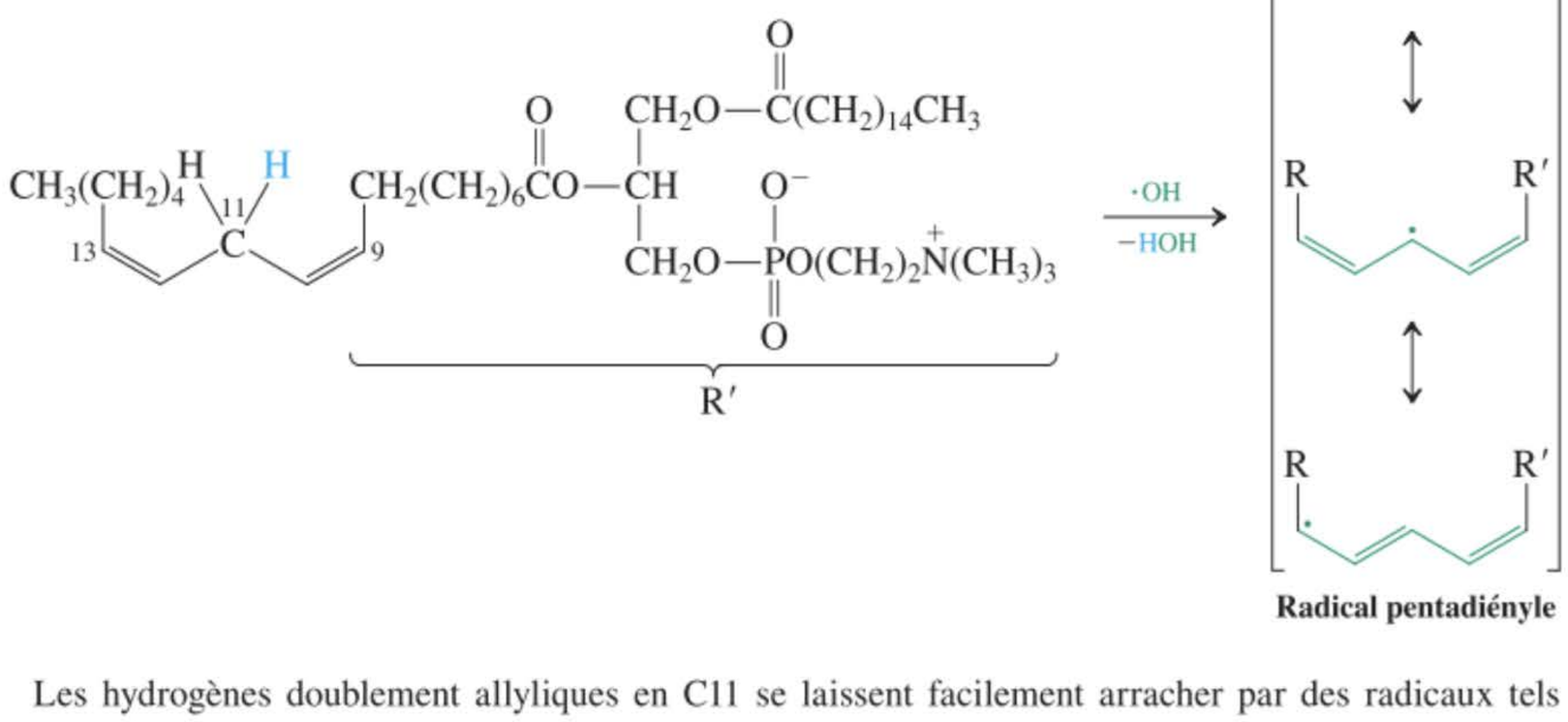
QH_2 participe à une chaîne de réactions redox où interviennent des protéines transporteuses d'électrons (et qui contiennent du fer) que l'on appelle des **cytochromes** (encadré 8.1). La réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} dans le cytochrome *b* par QH_2 amorce une séquence de transferts d'électrons qui mettent en jeu six protéines différentes. La chaîne de réactions s'achève avec la réduction de O_2 en eau grâce à l'addition de quatre électrons et de quatre protons :

$$O_2 + 4\ H^+ + 4\ e^- \longrightarrow 2\ H_2O$$

Certains dérivés du phénol protègent les membranes cellulaires vis-à-vis des dommages oxydatifs

La conversion biochimique de l'oxygène en eau fait intervenir divers intermédiaires comprenant des **ions superoxyde,** $O_2^{\cdot -}$, résultant de l'apport d'un électron surnuméraire (réduction), ainsi que des **radicaux hydroxyle,** ·OH, qui apparaissent à la suite de la scission de H_2O_2. Ces deux entités sont des espèces extrêmement réactionnelles qui sont capables d'amorcer des réactions dommageables pour les molécules organiques d'intérêt biologique. Examinons, à titre d'exemple, le phosphoglycéride présenté ci-dessous, lequel est un constituant des membranes cellulaires qui dérive d'un acide gras insaturé, en l'occurrence l'acide *cis*,*cis*-octadéca-9,12-diénoïque (acide linoléique).

Étape d'amorçage

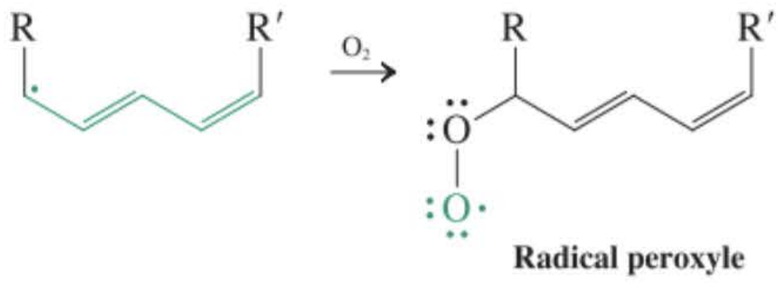


Radical pentadiényle

Les hydrogènes doublement allyliques en C11 se laissent facilement arracher par des radicaux tels que ·OH (paragraphe 14.2).

Le radical pentadiényle, qui est stabilisé par résonance, se combine rapidement avec O_2, lors de la première parmi deux étapes de propagation. La réaction peut avoir lieu soit en C9 soit en C13 (ce qui est montré ici), aboutissant à l'un ou l'autre radical peroxyle contenant un système diénique conjugué.

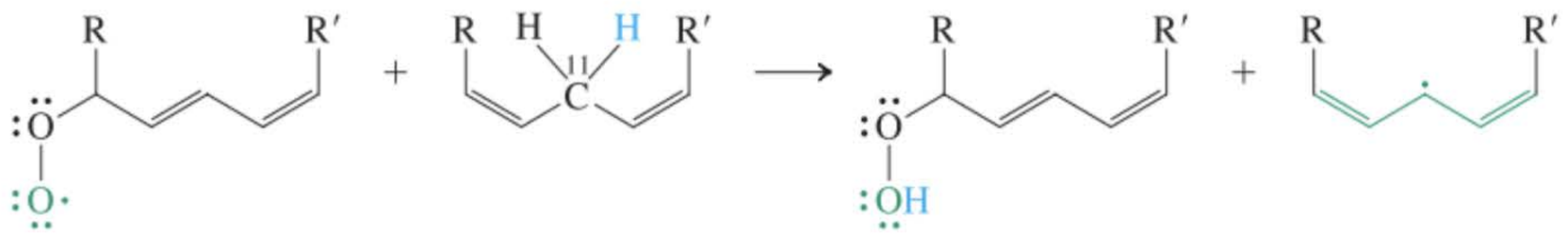
Étape de propagation 1



Radical peroxyle

Lors de la deuxième étape de propagation, cette espèce arrache un atome d'hydrogène du C11 d'une autre molécule de phosphoglycéride, ou plus généralement, d'un lipide (paragraphe 20.5), donnant ainsi naissance à un nouveau radical diényle ainsi qu'à un **lipide hydroperoxydé**. Le radical diényle peut ensuite réamorcer l'étape de propagation 1. C'est ainsi qu'un grand nombre de molécules de lipides peuvent être oxydées à la suite de seulement un seul processus d'amorçage.

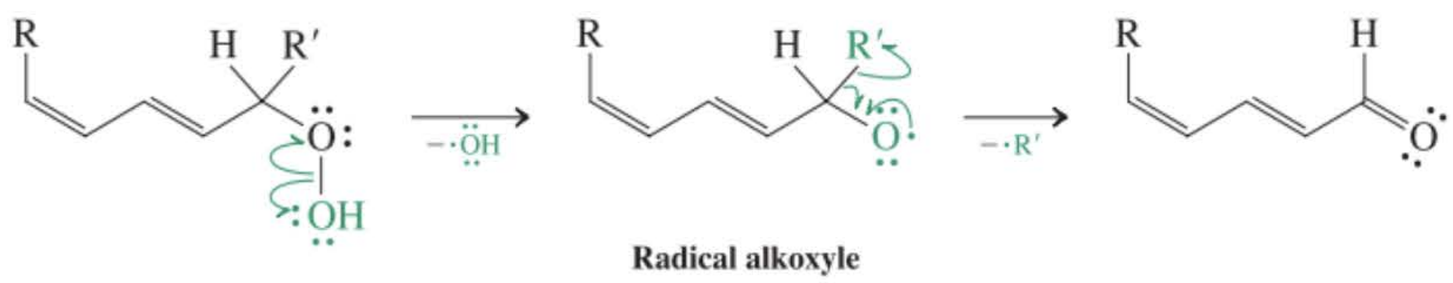
Étape de propagation 2



Lipide hydroperoxydé

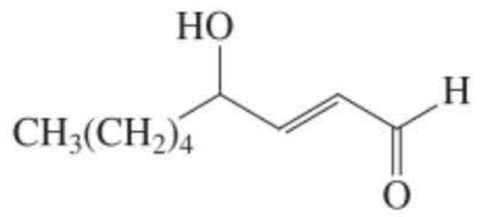
De nombreuses études ont confirmé que les lipides hydroperoxydés sont toxiques et que leurs produits de décomposition le sont encore plus. Ainsi, par exemple, la perte de ·OH par scission de la liaison O–O (qui est relativement faible) aboutit à la formation d'un radical alkoxyle, lequel peut alors se décomposer en cassant une liaison C–C voisine (scission β), ce qui libère un aldéhyde insaturé.

Scission β d'un radical alkoxyle lipidique

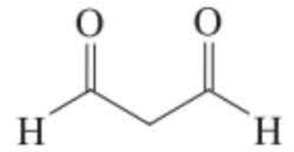


Radical alkoxyle

Via des mécanismes apparentés quoique plus complexes, certains lipides hydroperoxydés se décomposent en donnant cette fois des hydroxyaldéhydes insaturés tels que le *trans*-4-hydroxynon-2-énal, voire même des dialdéhydes tels que le propanedial (dialdéhyde malonique). Ce sont des molécules appartenant à ces classes générales de composés qui sont en partie responsables de l'odeur des graisses rances.



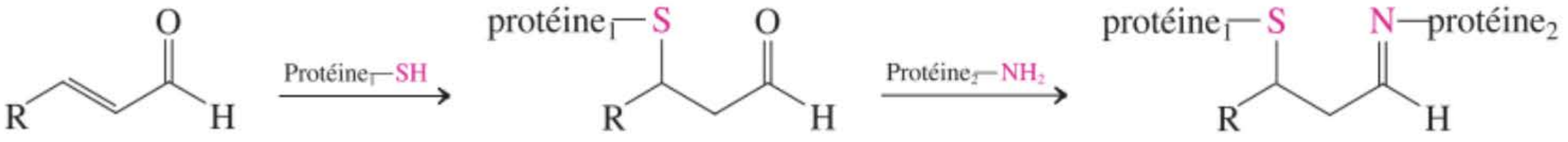
***trans*-4-Hydroxynon-2-énal**



Propanedial
(Dialdéhyde malonique)

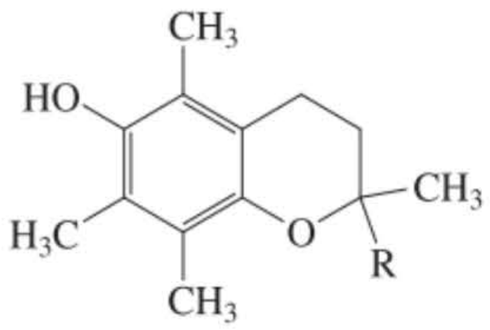
Le propanedial, de même que les aldéhydes α,β-insaturés sont extrêmement toxiques étant donné qu'ils sont fort avides de réagir avec les protéines qui sont présentes dans le voisinage immédiat des lipides au sein des membranes cellulaires. Ainsi, par exemple, les dials et les énals sont tout à fait capables de réagir avec les groupes nucléophiles amino et mercapto situés à des endroits différents d'une même protéine ou sur deux protéines différentes. De telles réactions aboutissent à des réticulations (paragraphe 14.10). Ces réticulations entravent gravement les molécules de protéines dans l'exécution de leurs fonctions biologiques (chapitre 26).

Réticulations dans les protéines à la suite de leur réaction avec des aldéhydes insaturés



Beaucoup de chercheurs pensent que de tels processus contribuent à l'apparition de l'emphysème, de l'athérosclérose (la cause sous-jacente de diverses formes de maladies cardiaques voire de l'infarctus du myocarde), de certaines maladies inflammatoires et auto-immunes chroniques, du cancer et, probablement, du processus de vieillissement comme tel.

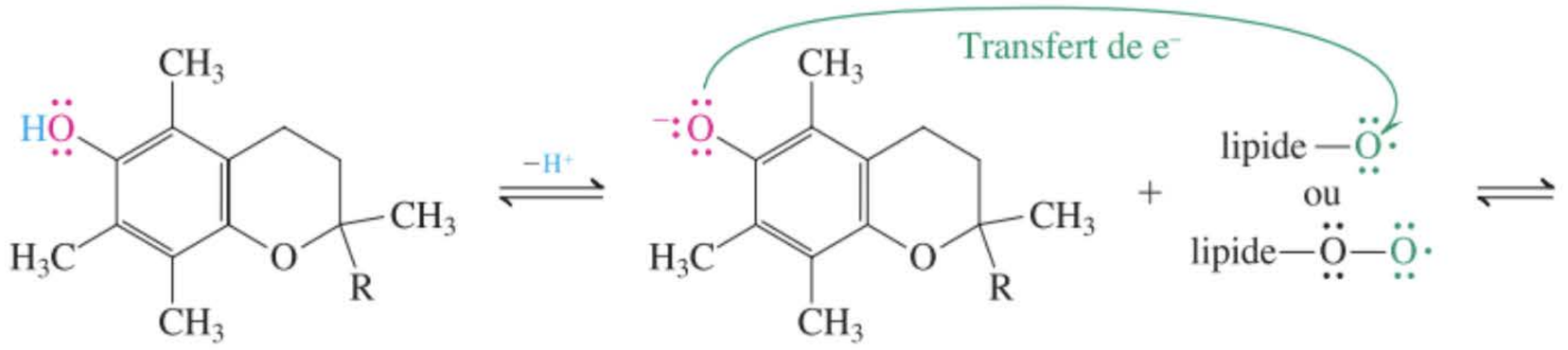
La nature procure-t-elle aux systèmes biologiques un moyen de se protéger vis-à-vis de tels dommages ? Oui, car il existe de fait toute une variété de systèmes antioxydants naturels qui empêchent les molécules lipidiques insérées dans les membranes cellulaires de se détruire par oxydation. Le plus important d'entre eux est la **vitamine E**, qui est un ensemble de huit composés, dont

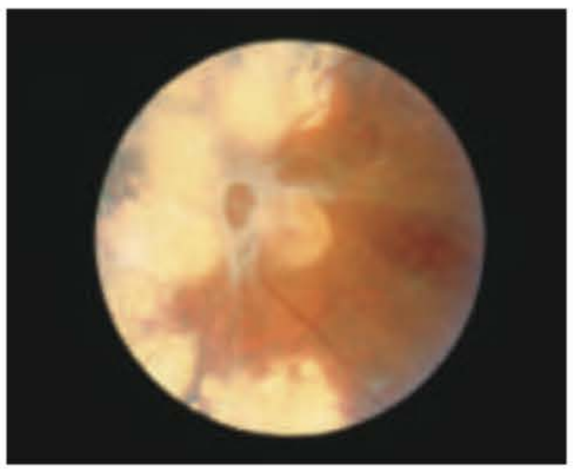


Vitamine E
(α-Tocophérol)
R = chaîne ramifiée $C_{16}H_{33}$

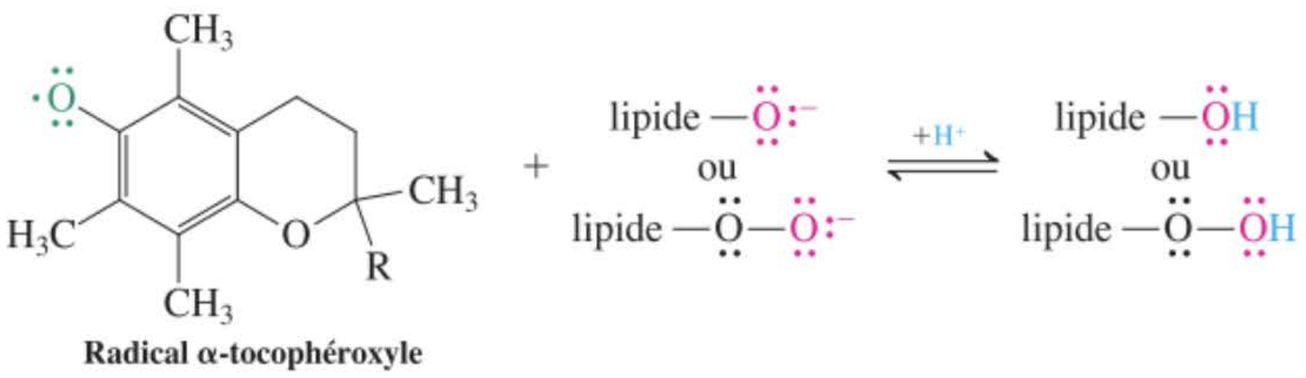
les structures sont très ressemblantes, couramment représentée par l'un de ceux-ci, le α-tocophérol (voir dans la marge). Tous ces composés possèdent une longue chaîne hydrocarbonée (voir le problème 46 du chapitre 2), de manière à être liposolubles. La vitamine E contient un fragment structural similaire à l'hydroquinone (paragraphe 22.8). L'ion phénoxyde qui y correspond est un excellent électrodonneur. Les vertus protectrices de la vitamine E reposent sur l'aptitude de celle-ci à stopper la chaîne de propagation aboutissant à l'oxydation des lipides et ce, en réduisant les intermédiaires radicalaires.

Réactions de la vitamine E avec les lipides hydroperoxydés et avec les radicaux alkoxyle



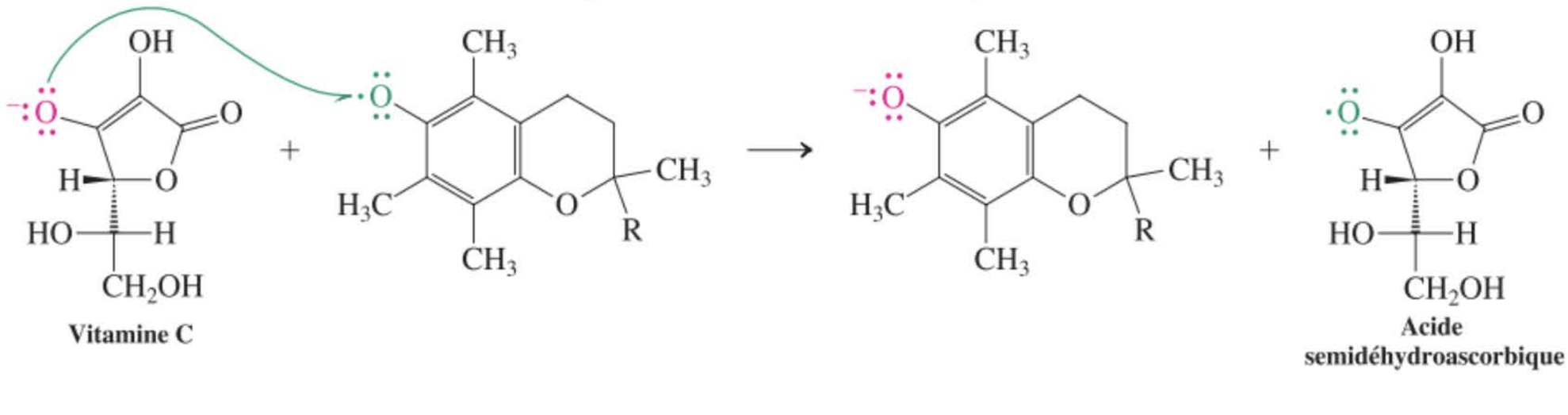


La peroxydation des lipides semble responsable de certaines maladies de la rétine. C'est pourquoi les cliniciens prescrivent des antioxydants pour améliorer le traitement des rétinopathies diabétiques. Cette maladie est caractérisée par une insuffisance de l'irrigation sanguine, ce qui occasionne des exsudats graisseux ainsi que l'apparition d'un tissu fibreux sur la rétine (zones jaunâtres sur cette photo de fond d'œil).



Au cours d'un tel processus, les radicaux lipidiques sont réduits puis protonnés. La vitamine E se retrouve oxydée sous forme d'un radical α-tocophéroxyle, lequel est relativement inerte en raison d'une délocalisation étendue et de la gène stérique exercée par les substituants méthyle. C'est pourquoi la vitamine E doit être régénérée à la surface des membranes cellulaires grâce à une réaction avec des agents réducteurs hydrosolubles tels que la **vitamine C***.

Régénération de la vitamine E grâce à la vitamine C



Finalement, le produit d'oxydation de la vitamine C se décompose en divers composés hydrosolubles de plus faibles masses moléculaires, lesquels sont excrétés par l'organisme.

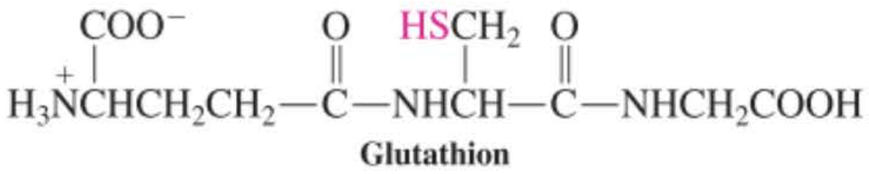
Exercice 22-29

La vitamine C est un antioxydant très efficace étant donné que son produit d'oxydation, l'acide semidéhydroascorbique, est stabilisé par résonance. Écrire d'autres formes de résonance pour cette espèce.

* N.d.tr. : cette vitamine antiscorbutique est aussi appelée *acide ascorbique*.

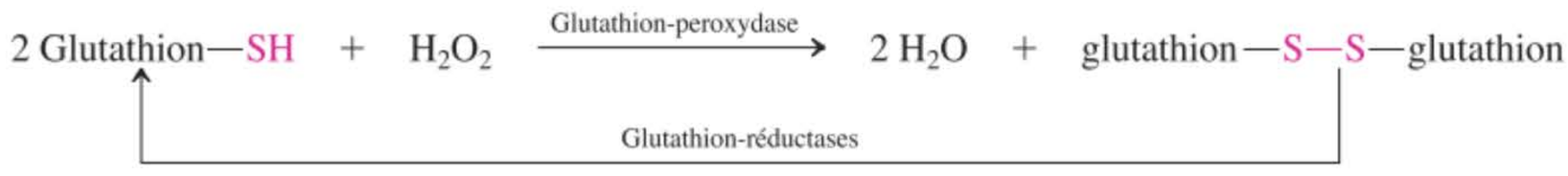
Les benzoquinones détruisent le glutathion, lequel est un agent réducteur intracellulaire

Pratiquement toutes les cellules vivantes contiennent une substance appelée **glutathion**, laquelle est un peptide présentant un groupe fonctionnel mercapto (cf. paragraphes 9.10 et 26.4). Ce dernier permet de réduire les liaisons disulfure des protéines en groupes SH ainsi que de maintenir le fer qui est présent dans l'hémoglobine à l'étage d'oxydation +2 (paragraphe 26.8). Le glutathion participe également à la réduction des oxydants qui sont parfois présents à l'intérieur des cellules, comme par exemple du peroxyde d'hydrogène, H_2O_2.

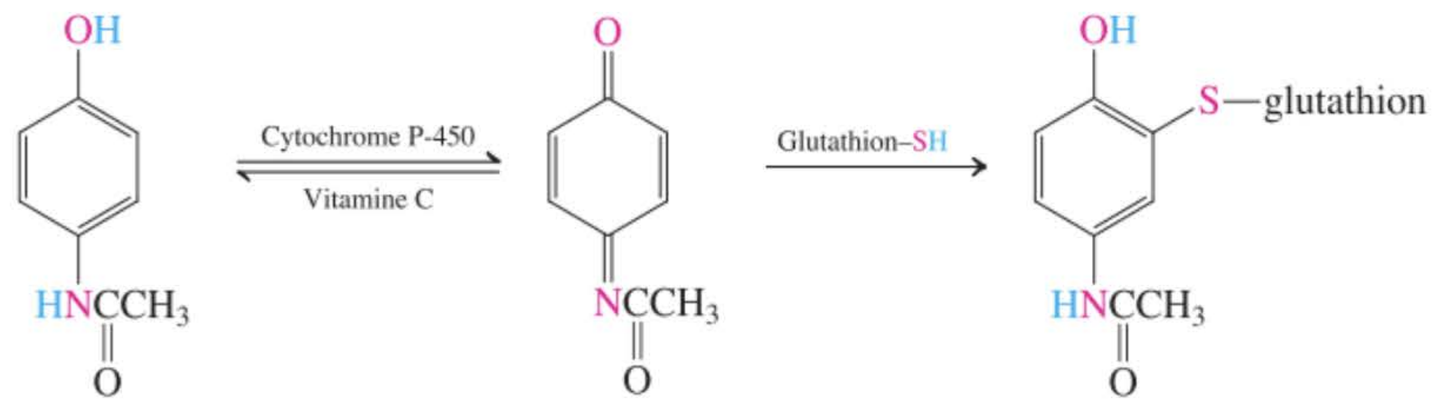


Glutathion

Au cours d'un tel processus, ledit glutathion se voit transformé en disulfure (paragraphe 9.10), mais est ensuite régénéré grâce à une réduction enzymatique.



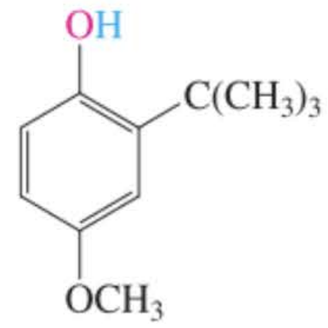
Les cyclohexadiènediones (benzoquinones) et autres composés apparentés réagissent, dans le foie, de manière irréversible avec le glutathion par addition conjuguée. Et si la destruction de glutathion est trop importante, la cellule meurt. Le paracétamol est un exemple de substance qui manifeste une telle hépatotoxicité à très fortes doses. Le cytochrome P-450, un système enzymatique redox qui est présent dans le foie, oxyde le paracétamol en un dérivé iminé d'une cyclohexadiènedione, lequel, à son tour, consomme du glutathion. La vitamine C est capable de rendre réversible ce processus oxydatif.



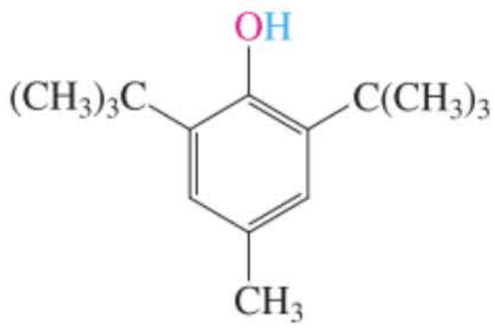
Paracétamol

Certains analogues de synthèse de la vitamine E sont des agents de conservation alimentaires

Certains dérivés de synthèse du phénol sont largement employés comme antioxydants ou comme agents de conservation dans l'industrie alimentaire. Les deux composés auxquels on fait sans conteste le plus souvent appel sont le 2-(1,1-diméthyléthyl)-4-méthoxyphénol (*butylated hydroxyanisole* ou **BHA**) et le 2,6-bis(1-1-diméthyléthyl)-4-méthylphénol (*butylated hydroxytoluene* ou **BHT**; cf. exercice 16.14). Ainsi, par exemple, le fait d'incorporer du BHA au beurre permet de pouvoir conserver cet aliment non pas pendant plusieurs mois mais bien pendant plusieurs années. Le BHA et le BHT fonctionnent tous deux comme la vitamine E, c'est-à-dire en réduisant les radicaux oxygénés et en bloquant la phase de propagation des processus oxydatifs.



2-(1,1-Diméthyléthyl)-4-méthoxyphénol (BHA)



2,6-Bis(1,1-diméthyléthyl)-4-méthylphénol (BHT)

En résumé, des radicaux oxygénés sont capables d'amorcer des réactions radicalaires en chaîne avec, pour substrats, des lipides, aboutissant ainsi à la création de produits de décomposition toxiques. La vitamine E est un dérivé phénolique naturel qui joue le rôle d'antioxydant de manière à bloquer ces processus au sein des membranes lipidiques. La vitamine C de même que le glutathion sont des agents réducteurs que l'on retrouve dans les milieux aqueux extra- et intracellulaires. De fortes concentrations en cyclohexadiènediones (benzoquinones) peuvent induire la mort cellulaire à la suite d'une

consommation excessive de glutathion ; la vitamine C est capable de protéger de telles cellules en réduisant la benzoquinone. Les agents de conservation synthétiques des aliments sont conçus, quant à leur structure, de manière à mimer le comportement antioxydant de la vitamine E.

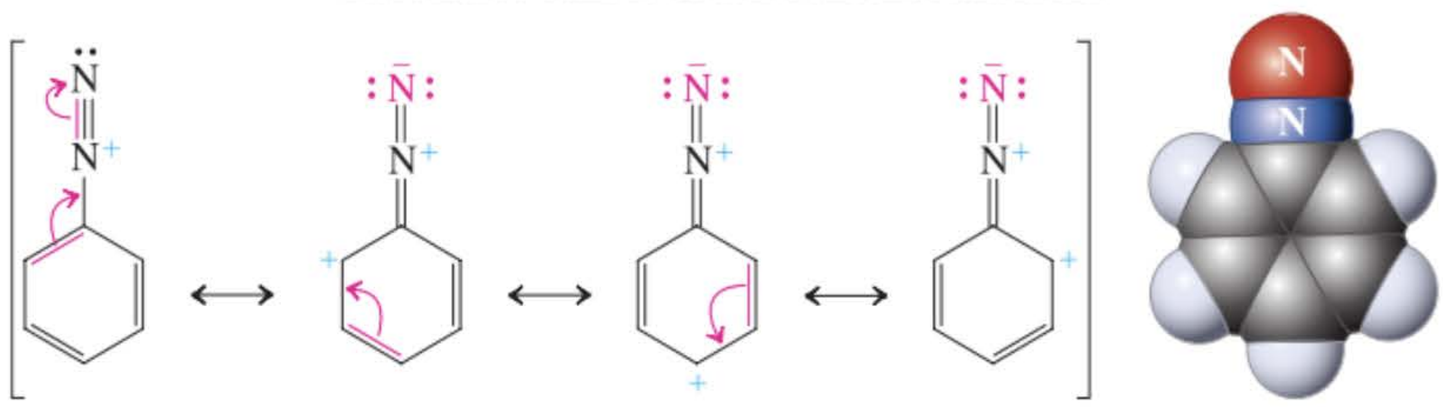
22-10 Les sels d'arènediazonium

Comme on l'a mentionné dans le paragraphe 22.4, la *N*-nitrosation des benzénamines primaires (anilines) fournit des sels d'arènediazonium, lesquels peuvent être mis à profit pour synthétiser des phénols. Les sels d'arènediazonium sont stabilisés par résonance, grâce aux électrons π de la fonction diazo interagissant avec ceux du cycle aromatique, et peuvent être convertis en halogénoarènes, arènecarbonitriles et autres dérivés aromatiques via la substitution de l'azote par un nucléophile approprié.

Les sels d'arènediazonium sont stabilisés par résonance

La stabilité relative des sels d'arènediazonium par rapport à leurs pendants alkyliques est due à la résonance et au contenu énergétique élevé des cations aryle qui se forment à la suite de la perte d'azote. Une des paires électroniques qui appartient au système π aromatique peut se délocaliser vers le groupe fonctionnel, ce qui aboutit à des structures de résonance avec séparation de charges et où apparaît une double liaison entre le cycle benzénique et l'azote qui y est fixé.

Résonance dans le cation benzènediazonium



Ce n'est qu'aux températures plus élevées (> 50°C) qu'on assiste à l'expulsion de l'azote, avec la formation concomitante du cation phényle qui est très réactionnel. Lorsque ceci est effectué en solution aqueuse, on obtient des phénols (paragraphe 22.4).

Pourquoi le cation phényle est-il aussi réactionnel ? Après tout, c'est un carbocation qui fait partie d'un cycle benzénique. Ne devrait-il pas être stabilisé par résonance, au même titre que le cation phénylméthyle (benzyle) ? La réponse est négative comme on peut le voir dans la représentation du cation phényle en termes d'orbitales moléculaires (figure 22.5). L'orbitale vide associée à la charge positive est l'une des orbitales hybrides sp^2 alignée *perpendiculairement* à l'infrastructure π qui produit normalement la stabilisation par résonance aromatique. Dès lors, cette orbitale ne peut pas réaliser un recouvrement avec les liaisons π et la charge positive ne peut pas être délocalisée. Qui

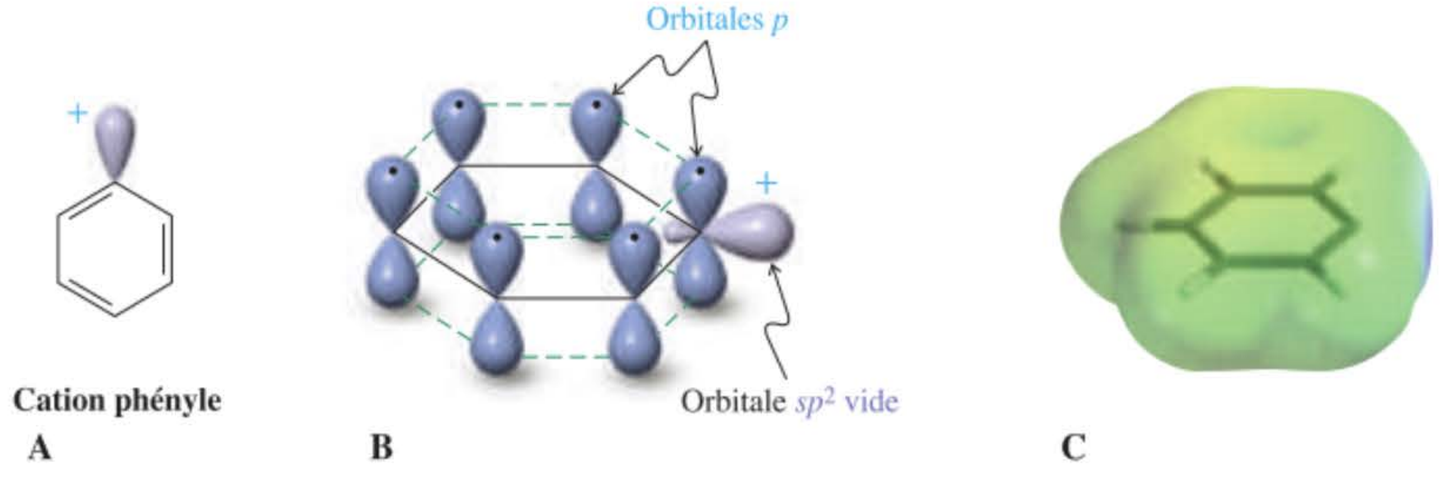
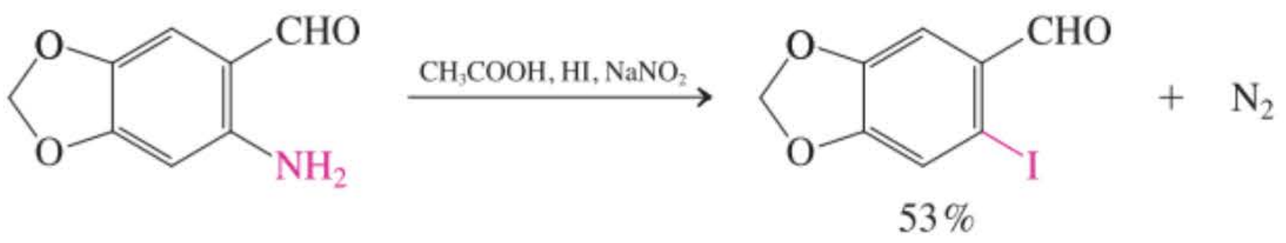


Figure 22-5 (A) Représentation simplifiée du cation phényle. (B) Représentation orbitalaire du cation phényle. Son orbitale sp^2 vide est alignée perpendiculairement à l'infrastructure π à six électrons du cycle aromatique. Il en résulte que la charge positive n'est pas stabilisée par résonance. (C) Le profil des potentiels électrostatiques du cation phényle, montré avec des couleurs rendues plus pâles pour améliorer le contraste, montre bien que la majorité de la charge positive (le bord de droite est bleuté) reste située dans le plan du cycle hexagonal.

plus est, le carbone cationique souhaiterait adopter une hybridation *sp*, alors que cet arrangement est impossible à cause du cadre rigide imposé par le cycle benzénique. Nous nous étions servis du même concept pour expliquer la difficulté qu'il y a à déprotonner le benzène pour obtenir l'anion phényle correspondant (paragraphe 22.4).

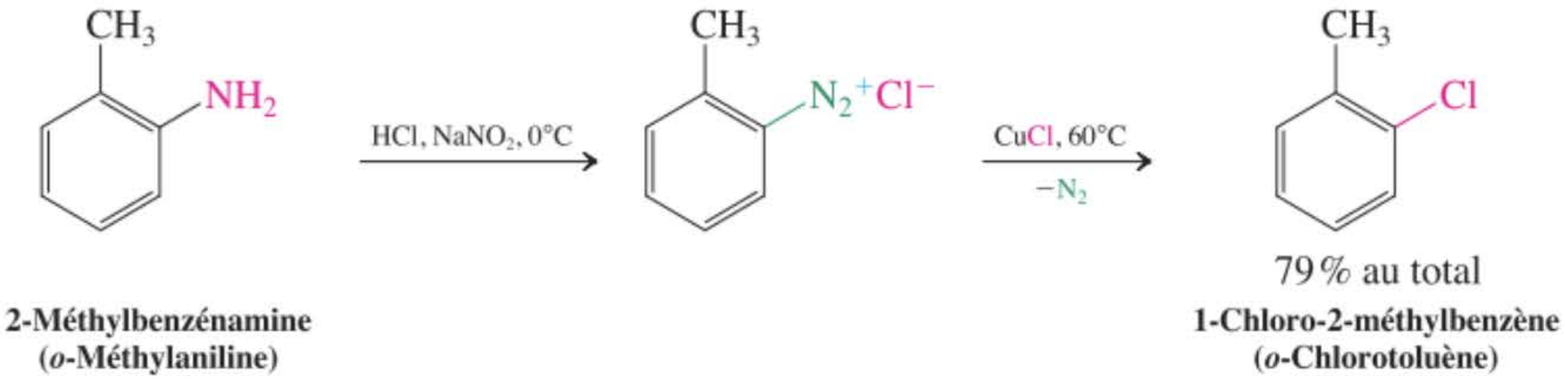
Les sels d'arènediazonium peuvent être transformés en d'autres dérivés substitués du benzène

Lorsque les sels d'arènediazonium sont décomposés en présence de nucléophiles autres que l'eau, on assiste à la formation des benzènes substitués correspondants. Ainsi, par exemple, la diazotation des arènamines (anilines) en présence d'iodure d'hydrogène aboutit aux iodoarènes correspondants.



Les tentatives visant à obtenir d'autres halogénoarènes de cette manière donnent la plupart du temps des résultats médiocres en raison de réactions secondaires. Une solution à ce problème consiste à faire appel à la **réaction de Sandmeyer***, qui tient compte du fait que la substitution de l'azote par un halogène est considérablement facilitée par la présence de sels cuivreux [Cu(I)] (voir aussi paragraphe 22.4). Le mécanisme précis de cette réaction est compliqué et fait intervenir des radicaux. L'addition de cyanure cuivreux, CuCN, au sel de diazonium en présence de cyanure de potassium en excès fournit des nitriles aromatiques.

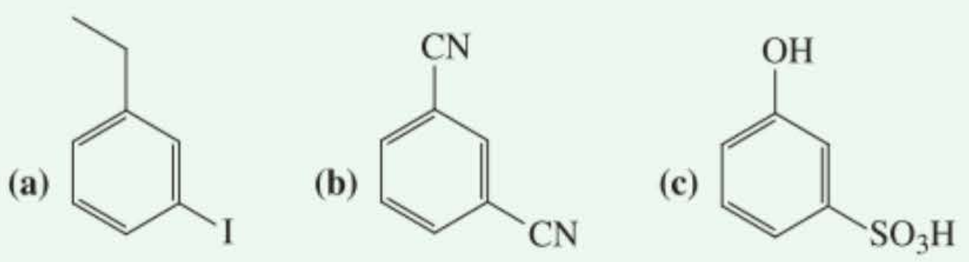
Réactions de Sandmeyer



* Dr. Traugott Sandmeyer (1854 – 1922), Compagnie Geigy, Bâle, Suisse.

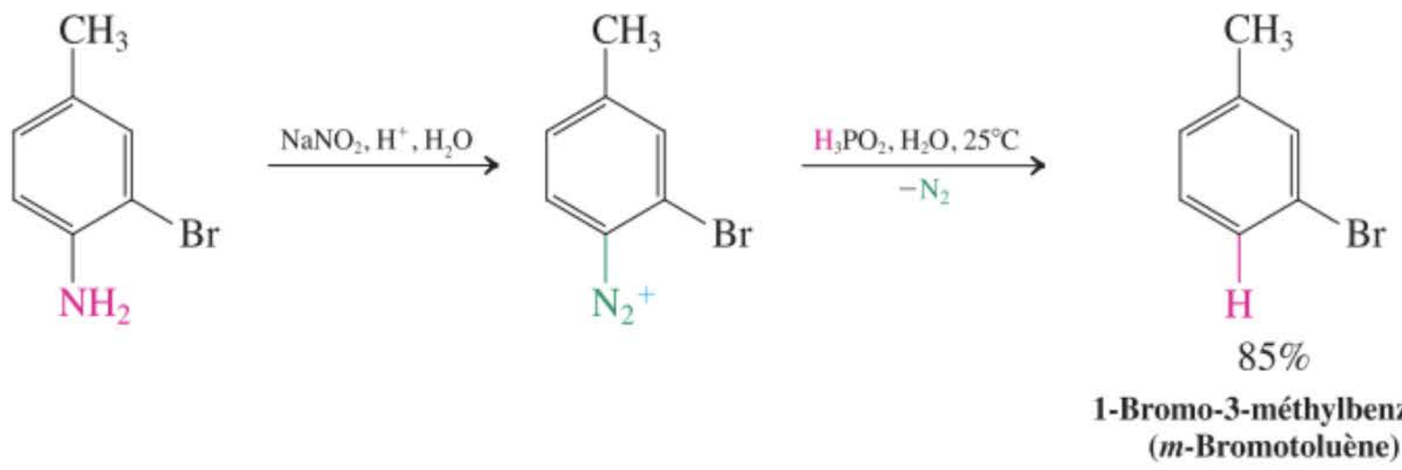
Exercice 22-30

Proposer des procédés de synthèse des composés suivants, à partir du benzène.



Le groupe diazonium peut être enlevé de manière réductrice à l'aide de réactifs appropriés. La séquence diazotation–réduction est un moyen de remplacer le groupe amino des arènamines (anilines) par de l'hydrogène. Parmi les agents réducteurs employés, citons l'acide hypophosphoreux en solution aqueuse, H_3PO_2. Cette méthode est particulièrement intéressante lors des synthèses au cours desquelles un groupe amino a servi de substituant orienteur vis-à-vis d'une substitution électrophile sur ledit cycle aromatique (paragraphe 16.5), groupe amino que l'on désire enlever ensuite.

Enlèvement par voie réductrice d'un groupe diazonium

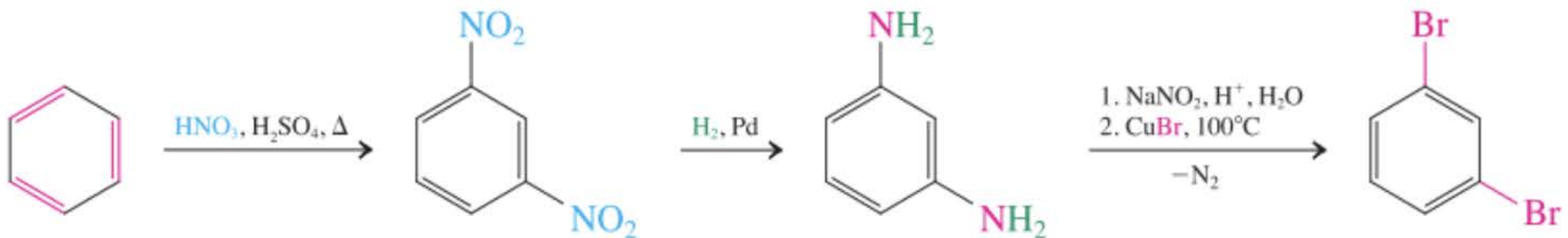


85%

1-Bromo-3-méthylbenzène
(*m*-Bromotoluène)

Une autre application de la diazotation lors des stratégies de synthèse est illustrée par le cas de la préparation du 1,3-dibromobenzène (*m*-dibromobenzène). La bromation électrophile directe du benzène n'est pas faisable pour obtenir cette molécule : dès que le premier brome serait introduit, le second attaquerait en ortho ou para. Ce qu'il faut, c'est un substituant méta-orienteur que l'on puisse finalement transformer en brome. Le groupe nitro est un substituant de ce type. La dinitration du benzène aboutit au 1,3-dinitrobenzène (*m*-dinitrobenzène). Par réduction (paragraphe 16.5), on obtient la benzènediamine correspondante qui est alors transformée en dérivé dihalogéné.

Synthèse du 1,3-dibromobenzène grâce à une stratégie de diazotation



Exercice 22-31

Proposer une voie de synthèse du 1,3,5-tribromobenzène à partir du benzène.

En résumé, les sels d'arènediazonium qui, à cause de la résonance, sont plus stables que les sels d'alcanediazonium, constituent des matériaux de départ non seulement pour obtenir des phénols mais également pour synthétiser des halogénoarènes, des arènecarbonitriles et des aromatiques réduits où

l'azote a été remplacé par de l'hydrogène. Dans certaines de ces réactions, les intermédiaires peuvent être des cations aryle, très réactionnels en raison de l'absence de toute particularité stabilisante du point de vue électronique. Dans d'autres cas, des mécanismes plus compliqués semblent intervenir. La possibilité de transformer de la sorte les sels d'arènediazonium élargit considérablement les stratégies de synthèses régiosélectives des dérivés substitués du benzène.

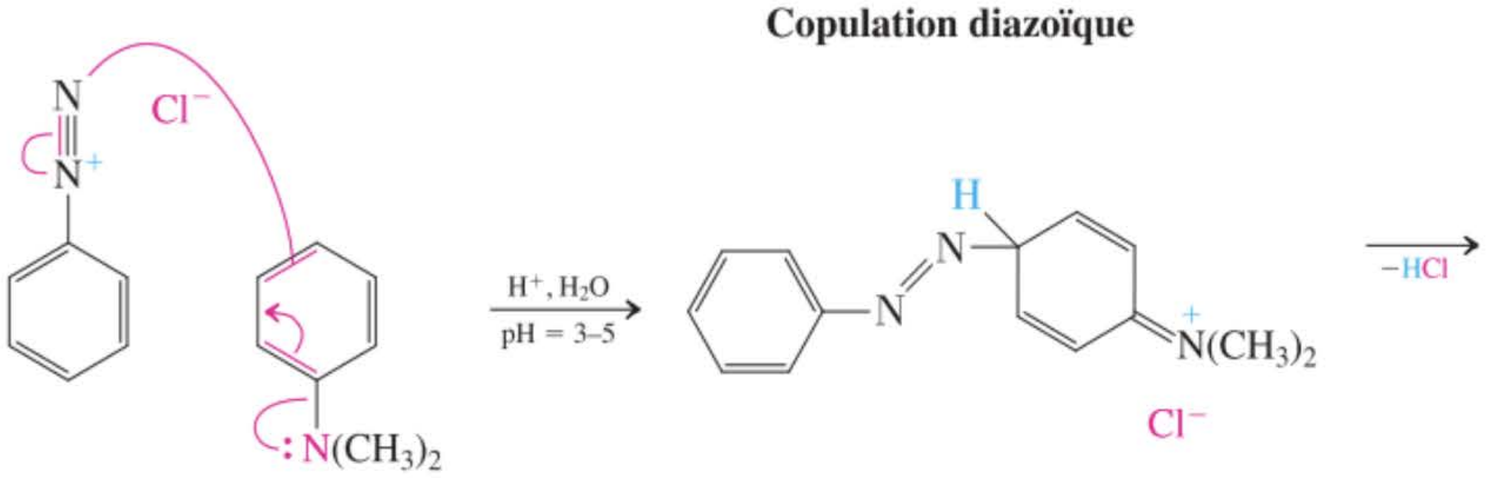
22-11 Substitution électrophile avec les sels d'arènediazonium : la copulation diazoïque

Étant chargés positivement, les ions arènediazonium ont un caractère électrophile. Ces sels ne sont cependant pas très réactionnels. Néanmoins, ils sont capables de réaliser des substitutions électrophiles sur aromatiques pour autant que les substrats soient des arènes activés tels que des phénols ou des benzénamines (anilines). Cette réaction est appelée la **copulation diazoïque** : elle aboutit à des composés extrêmement colorés qu'on appelle des **colorants azoïques**. Par exemple, la réaction de la *N,N*-diméthylbenzénamine (*N,N*-diméthylaniline) avec le chlorure de benzènediazonium engendre un colorant orange brillant appelé « Jaune de beurre ». Ce composé était autrefois employé comme colorant alimentaire mais est actuellement suspecté par la FDA* d'être cancérigène.

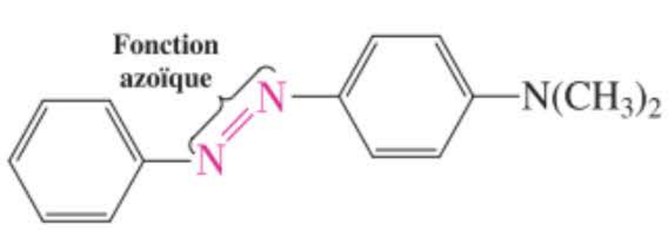


Les colorants sont des additifs importants dans l'industrie textile. Les colorants azoïques, bien qu'encore très largement employés, semblent devenir de moins en moins intéressants car certains se dégradent en des benzénamines cancérigènes.

Copulation diazoïque



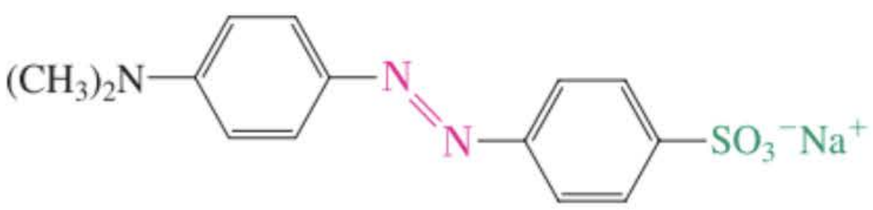
Fonction azoïque



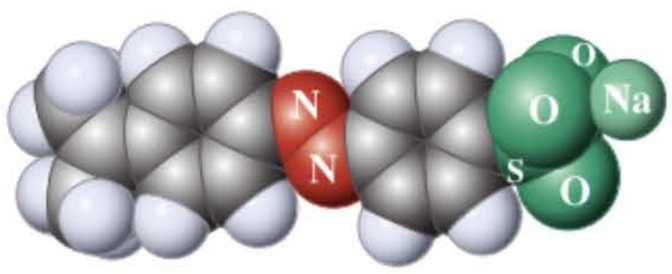
***N*, *N*-Diméthyl-4-aminoazobenzène**
(*p*-Diméthylaminoazobenzène, Jaune de beurre)

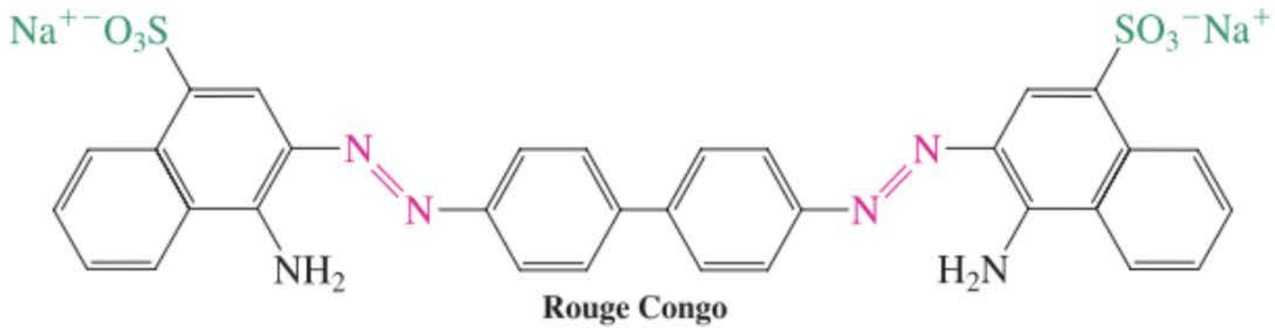
Les colorants utilisés dans l'industrie textile contiennent habituellement des groupes acide sulfonique qui leur confèrent une hydrosolubilité appropriée et qui permettent à la molécule du colorant de se lier ioniquement aux sites chargés du canevas polymérique du tissu.

Colorants industriels



Méthylorange**
pH = 3,1, rouge
pH = 4,4, jaune





Rouge Congo
pH = 3,0, bleu-violet
pH = 5,0, rouge

---

* N.d.tr. : FDA = *Food and Drug Administration*.
** N.d.tr. : le méthylorange est aussi appelé *hélianthine*.

ENCADRÉ 22-4

William Perkin et l'essor de la chimie industrielle et pharmaceutique

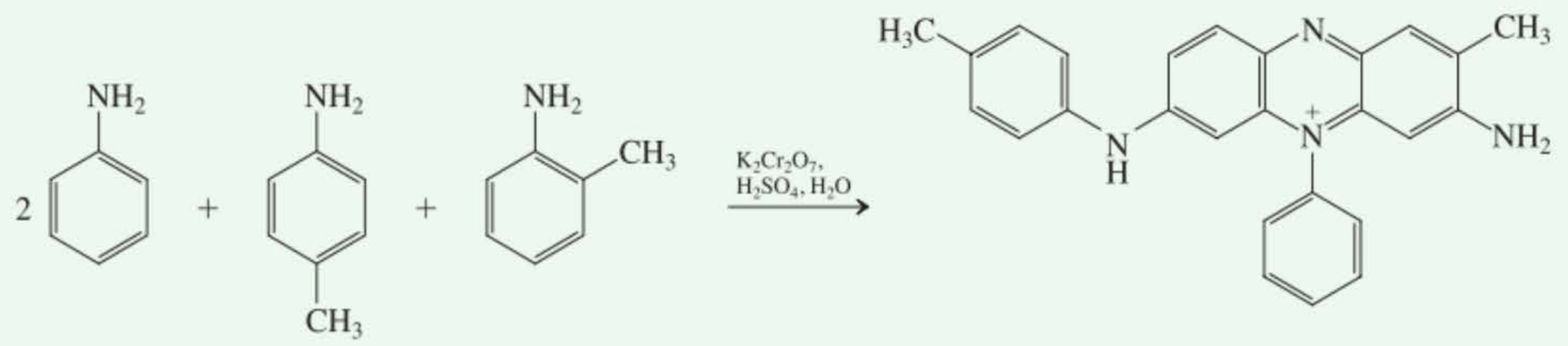
En 1851, William Perkin* était un élève de 13 ans dans une école de Londres. Son professeur, Thomas Hall, avait remarqué tout l'intérêt que Perkin portait à la science mais, devant ses capacités, il se sentait bien trop limité. De ce fait, Hall encouragea Perkin à suivre des cours au Collège Royal, y compris ceux qu'y dispensait le célèbre savant Michael Faraday**. Quelques années auparavant, Faraday et d'autres collègues avaient cautionné la fondation d'une section chimique à ce Collège Royal en réponse aux critiques cinglantes de Justus Liebig*** au sujet de l'état lamentable de la recherche chimique en Angleterre. Un jeune étudiant de Liebig, August von Hofmann****, fort brillant, avait été désigné en tant que premier directeur.

Dans les années 1850, Londres était sans nul doute la ville la plus crasseuse et la plus polluée du monde. Ses rues étaient éclairées par des lampes à gaz, et ce gaz était extrait du charbon. Il restait de ces extractions des quantités importantes de goudron de houille, que l'on engloutissait tout simplement dans les ruisseaux et rivières de Londres. Cependant, ce goudron de houille était riche en amines aromatiques et Hofmann, qui trouvait ces molécules fort intéressantes, demanda et reçut de nombreux tonneaux de goudron de houille.

En 1856, Perkin avait entrepris des travaux de recherche dans le laboratoire de Hofmann. Le paludisme sévissait en Angleterre (en fait, un peu partout dans le monde) à l'époque, et le seul remède disponible était la quinine dont la seule source est l'écorce d'un arbre tropical appelé quinquina. Perkin savait que la quinine avait pour formule brute $C_{20}H_{24}N_2O_2$ et que Hofmann avait isolé plusieurs amines à 10 carbones, dont la naphtalénamine, $C_{10}H_9N$. N'ayant aucune idée de la structure moléculaire de la quinine, Perkin décida de tenter de synthétiser la quinine par dimérisation oxydative de telles amines aromatiques (à 10 carbones) issues du goudron de houille. Quoi de plus utile que de transformer un polluant majeur de l'environnement en un médicament tant recherché ? Les expériences de Perkin aboutirent à des masses noirâtres, desquelles il parvint à extraire des poudres fortement colorées. En poursuivant ses synthèses avec d'autres amines puis, finalement, avec des mélanges d'amines, Perkin achoppa sur un procédé qui fournissait une substance pourpre éclatante auquel il donna le nom de « mauvéine ».

Quasi immédiatement, des colorants à base de la mauvéine de Perkin transformèrent le monde de la mode. Il n'obtint donc pas du tout ce qu'il cherchait à synthétiser au départ, mais quoi qu'il en soit, il devint très riche grâce à sa découverte. Auparavant, la seule source d'un colorant pourpre (appelé « *Pourpre royal* », parce que seuls les gens nantis pouvaient s'en procurer) était la coquille d'une espèce de mollusque que l'on ne trouvait qu'à deux endroits le long de la Méditerranée. Ainsi était née l'ère des colorants synthétiques, ce qui ouvrit la voie au développement d'importantes industries basées sur le génie chimique !

Fait remarquable, la structure chimique correcte de la mauvéine de Perkin ne fut établie et publiée qu'en 1994, par le professeur Otto Meth-Cohn et son assistant Mandy Smith, de l'université de Sunderland en Angleterre. La réaction qui aboutit au principal constituant de la mauvéine est présentée ci-dessous.



* Sir William Perkin (1838-1907), Royal College of Chemistry, Londres, Angleterre.

** Il s'agit du même Faraday que celui qui a découvert le benzène (début du chapitre 15).

*** Baron Justus von Liebig (1803-1873), Université de Munich, Allemagne.

**** Il s'agit du même Hofmann que celui de la règle de Hofmann (paragraphe 11.6) et du réarrangement de Hofmann (paragraphe 20.7)

Exercice 22-32

Écrire les produits qui résulteront de la copulation diazoïque du chlorure de benzènediazonium avec chacune des molécules suivantes. **(a)** Méthoxybenzène ; **(b)** 1-chloro-3-méthoxybenzène ; **(c)** 1-(diméthylamino)-4-(1,1-diméthyléthyl)benzène. (**Indication :** les copulations diazoïques sont très sensibles aux effets stériques.)

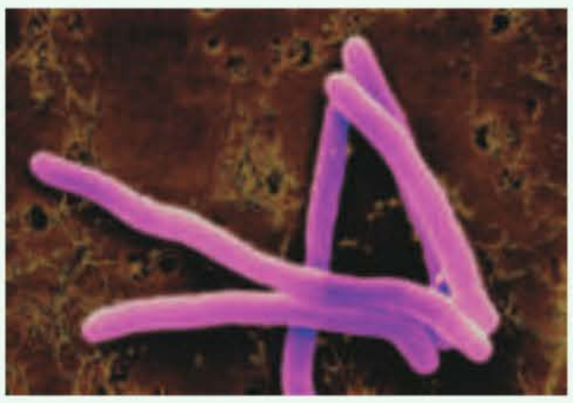
En résumé, les cations arènediazonium attaquent les cycles benzéniques activés en réalisant la copulation diazoïque, à savoir un processus qui fournit des azobenzènes qui, très souvent, sont fortement colorés.

Une telle réaction implique l'oxydation de certaines amines engagées en nitrosobenzènes, comme C_6H_5NO, suivie de réactions de substitution électrophile acido-catalysées entre les composés nitroso et d'autres molécules d'amines. La découverte de Perkin



Linda Evangelista présentant, lors d'un défilé de mode, une robe en dentelle mauve de la collection d'automne de Christian Dior : λ_{max} = 550 nm.

n'a pas permis de soigner le paludisme, mais elle a eu néanmoins un impact très important sur la science médicale. Dans les années 1860, Robert Koch*****, l'un des fondateurs de la bactériologie,



Micrographie à balayage électronique de *Mycobacterium smegmatis* telluriques. Ces espèces servent de modèles pour étudier la tuberculose due à *Mycobacterium tuberculosis*. Largeur réelle de l'image : $8{,}38 \times 10^{-6}$m.

avait appris que, selon certains rapports, l'anthrax était dû à des organismes en forme de bâtonnets et qui se trouvaient dans le sang des moutons infectés. Il mit au point des techniques pour pouvoir cultiver des colonies de bactéries, concept qui avait été introduit par Pasteur bien avant lui sans toutefois y parvenir. Koch parvint à découvrir les micro-organismes responsables de la tuberculose, de la conjonctivite, de la dysenterie amibienne ainsi que du choléra, et publia de superbes micrographies pour étayer ses découvertes. Au cours des dernières décennies du XIXe siècle, Paul Ehrlich****** se rendit compte que les colorants de Perkin pouvaient servir à colorer des cellules. Il appliqua donc cette idée afin de mieux visualiser les bacilles (de la tuberculose) de Koch. Il remarqua que les phénomènes de coloration étaient en fait des réactions chimiques et que ces colorants donnaient des résultats différents selon la souche microbiologique. Ehrlich établit que certains colorants pouvaient servir d'agents thérapeutiques en ce sens qu'ils permettaient d'atténuer les effets des toxines bactériennes. La chimiothérapie était née et l'immunologie allait suivre à grands pas ! En 1910, Ehrlich conçut le premier médicament efficace pour combattre la syphilis, maladie qui était devenue un fléau mondial. Ses travaux ouvrirent aussi la voie à des domaines tels que la biochimie, la biologie cellulaire et la chimie pharmaceutique. Bref, les découvertes de Perkin d'il y a un demi-siècle ont transfiguré bien plus que le monde des modistes : elles ont changé la face du monde !

***** Professeur H.H. Robert Koch (1843-1910), Université de Göttingen, Allemagne, prix Nobel 1905 de physiologie et de médecine.

****** Professeur Paul Ehrlich (1854-1915), Institut royal de thérapie expérimentale, Francfort, Allemagne, prix Nobel 1908 de physiologie et de médecine.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

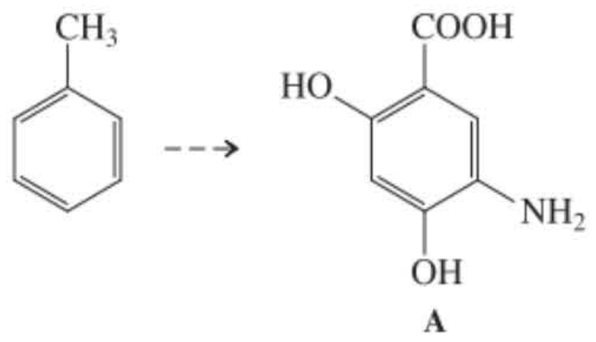
Avec ce chapitre, nous achevons l'examen des propriétés liées à la présence, sur un noyau benzénique, de substituants alkyle, hydroxyle, amino et apparentés. Au même titre que le caractère électronique de tels substituants peut activer ou désactiver le cycle vis-à-vis de la substitution (chapitre 16 ; paragraphes 22.4 et 22.6), la manière dont lesdits substituants sont positionnés contrôle l'endroit de l'attaque par les électrophiles et les nucléophiles. En outre, le cycle comme tel confère une réactivité particulière sur les atomes qui y sont fixés en raison de ses possibilités de résonance. En d'autres mots, et pour relancer le leitmotiv sous-jacent à ce traité, c'est la structure du composé aromatique substitué qui conditionne sa réactivité. À bien des égards, un tel comportement n'est qu'une simple

extrapolation de la chimie des systèmes délocalisés (chapitre 14), avec le paramètre supplémentaire dû à l'aromaticité (chapitre 15).

Dans le chapitre suivant, nous continuerons l'examen de l'effet mutuel qui peut s'exercer entre deux groupes fonctionnels présents dans une même molécule. Le tout sera essentiellement centré sur le groupe carbonyle. Dans le chapitre 24, nous étudierons des molécules qui contiennent à la fois un groupe carbonyle et diverses fonctions hydroxyle, et ce, dans le contexte de leur intérêt biologique. Enfin, dans les chapitres 25 et 26, nous aborderons en guise de conclusion divers composés biochimiquement importants, lesquels comportent diverses fonctionnalités.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

22.33. L'acide 5-amino-2,4-dihydroxybenzoïque A est un intermédiaire important lors de la synthèse de produits naturels d'intérêt thérapeutique (paragraphe 22.3). Proposer des voies de synthèse, en partant de méthylbenzène (toluène).



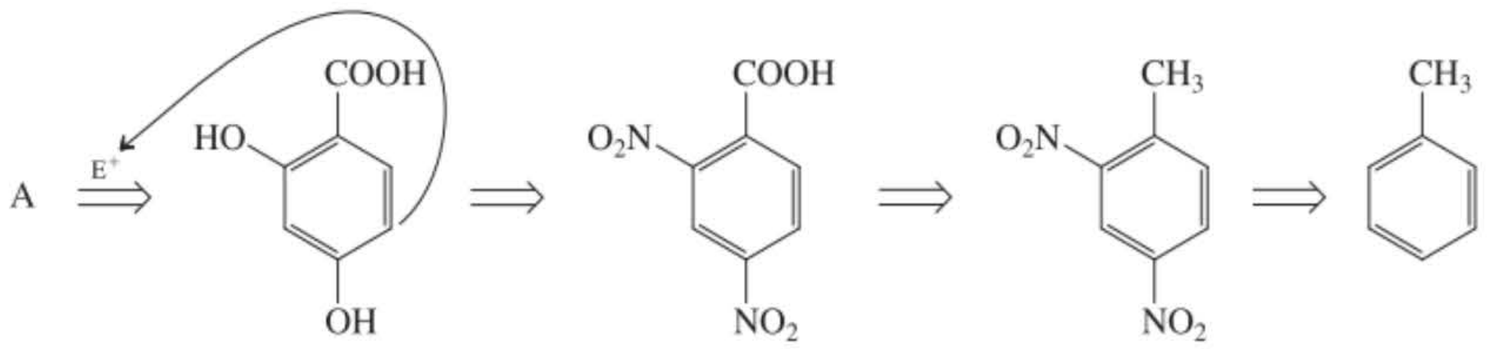
A

SOLUTION

Ce problème fait appel à l'expérience que vous avez acquise (chapitre 16) en ce qui concerne la façon d'obtenir des benzènes substitués de manière bien précise, mais, à présent, vous disposez d'un éventail de réactions fortement élargi. À nouveau, la clé du problème consiste à reconnaître les effets orienteurs des substituants, à savoir ortho/para ou méta (paragraphe 16.2), ainsi qu'à faire intervenir des interconversions (paragraphe 16.5).

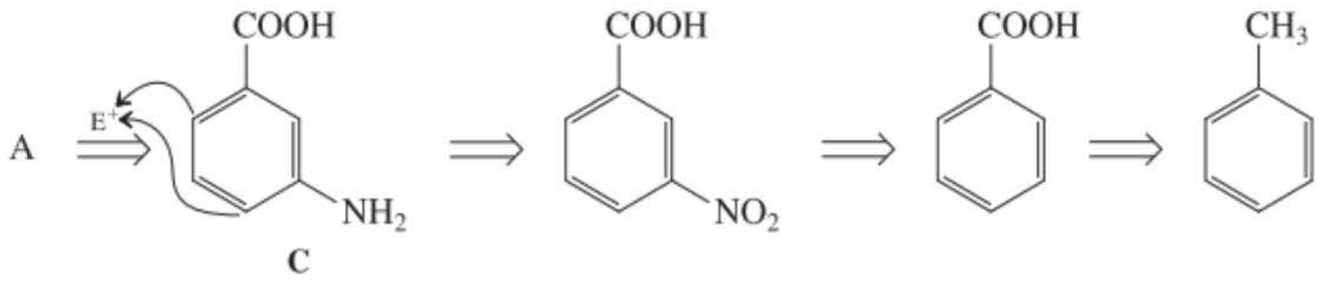
L'analyse rétrosynthétique du composé A laisse entrevoir la présence d'un substituant carboné, en l'occurrence le groupe carboxyle, que l'on peut immédiatement concevoir comme provenant de l'oxydation (paragraphe 22.2) du groupe méthyle dans la molécule de départ. Dans celle-ci, par ailleurs, ledit groupe méthyle est orienteur ortho/para, ce qui suggère son rôle (rétrosynthèse 1) lors de l'introduction des deux fonctions hydroxyle (comme dans le composé B, via nitration-réduction-diazotation-hydrolyse ; paragraphes 22.4 et 22.10). Dans le composé A, le substituant carboné est un orienteur méta, ce qui le rend potentiellement utilisable (rétrosynthèse 2) pour réaliser l'amination en C3 (comme dans le composé C, via nitration-réduction).

Rétrosynthèse 1



B

Rétrosynthèse 2

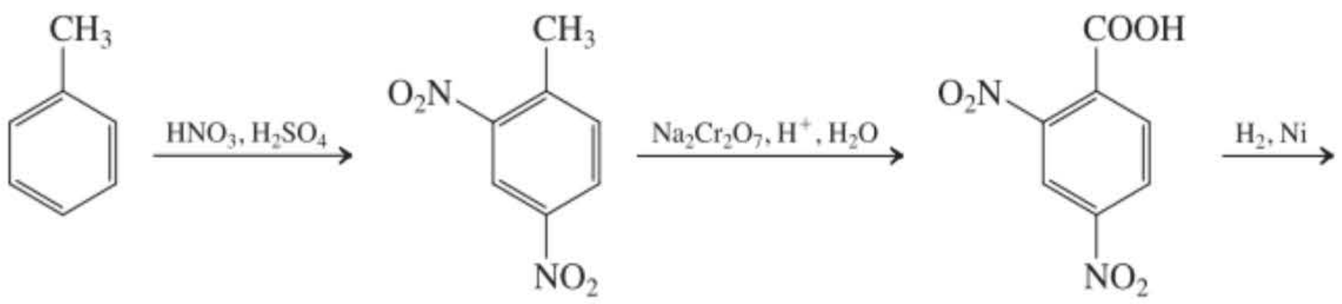


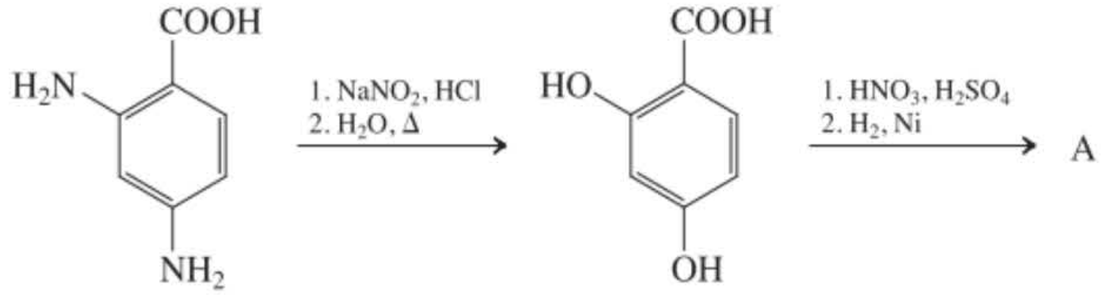
C

La question est, à présent : les composés B et C sont-ils des précurseurs valables de A ? Réponse : oui. La nitration du composé B devrait se faire en position voulue (en C3 dans le produit), c'est-à-dire en ortho et para, respectivement, par rapport aux deux substituants hydroxyle, ce qui positionne l'azote où il faut dans le composé A. On doit s'attendre à ce que l'attaque électrophile entre les groupes OH soit gênée du point de vue stérique (paragraphe 16.5). Par ailleurs, le groupe amino dans le composé C, en particulier lorsqu'il

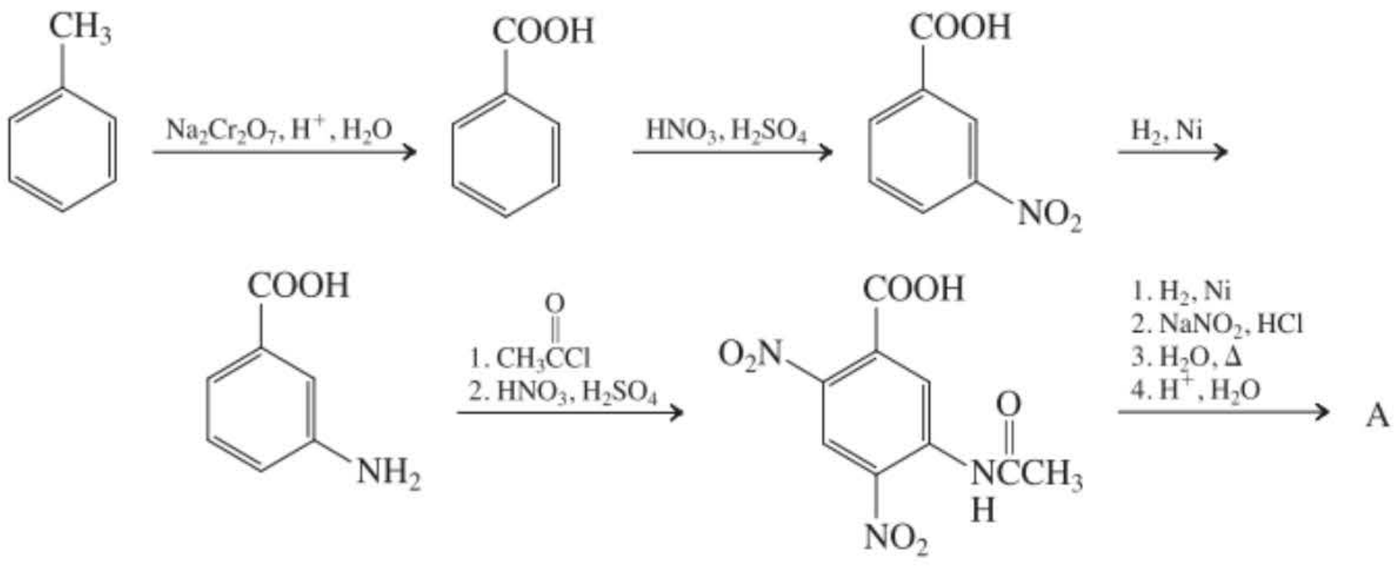
est protégé sous forme d'amide, devrait orienter la substitution électrophile vers le carbone en ortho le moins encombré et vers le carbone en para, ce qui aboutit à nouveau au profil de substitution désiré. En pratique, on proposera donc les voies de synthèse suivantes :

Synthèse 1

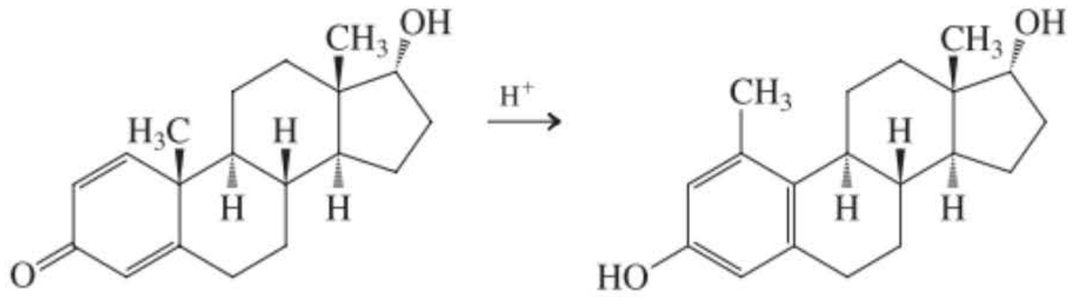




Synthèse 2



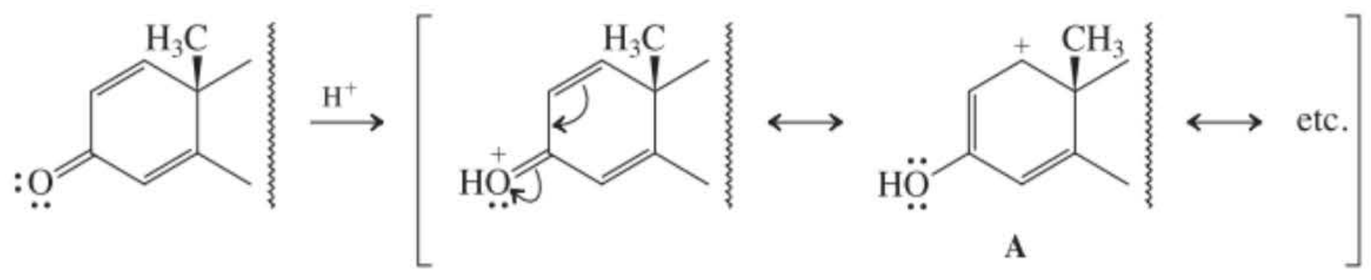
22.34. Une réaction fondamentale qui intervint lors de la mise au point de la « pilule » (paragraphe 4.7, encadré 4.3) est le réarrangement « diénone-phénol » qui apparaît ci-dessous. Écrire un mécanisme pour cette transformation.



SOLUTION

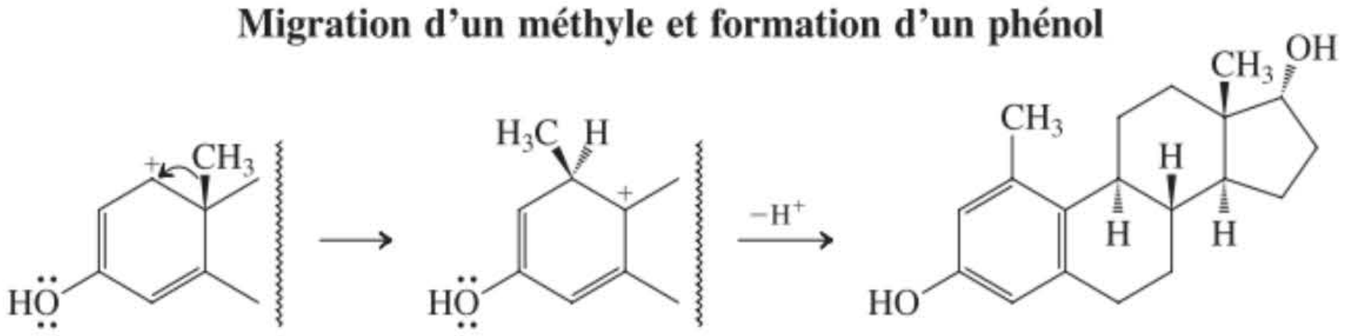
Ce problème mécanistique implique un réarrangement sous catalyse acide avec migration d'un groupe alkyle (méthyle). Ceci vous rappelle-t-il quelque chose ? Référez-vous au paragraphe 9.3 sur les réarrangements de carbocations ! Comment pourrait-on obtenir un carbocation adéquat à partir du substrat dont on dispose ? *Réponse :* par protonation du groupe carbonyle, ce qui fournit un cation hydroxypentadiényle stabilisé par résonance (paragraphes 14.6, 14.7 et exercice 18.22).

Protonation de la fonction diénone



Parmi toutes les structures de résonance (les écrire toutes), deux font apparaître la charge positive à proximité immédiate du groupe méthyle. Seule la forme A est «productive», en ce sens qu'elle aboutit au produit voulu par aromatisation, ce qui constitue la principale force motrice pour mener à bien l'ensemble du processus.

Migration d'un méthyle et formation d'un phénol

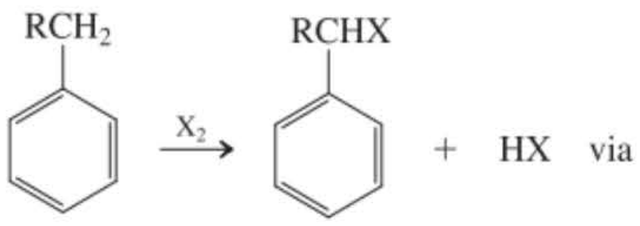


A

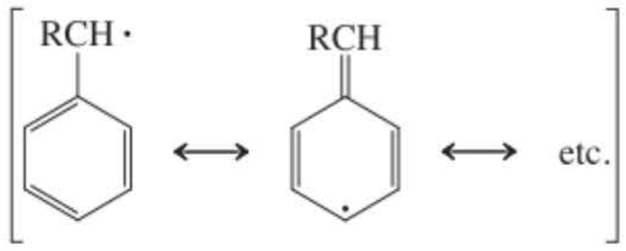
Nouvelles réactions

Résonance benzylique

1. Halogénation radicalaire (paragraphe 22.1)

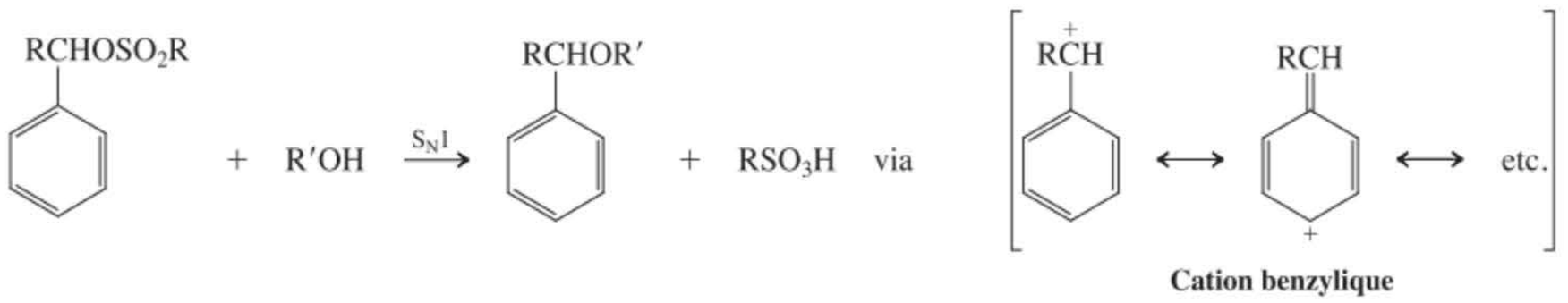


Exige de la chaleur, une irradiation lumineuse ou un amorceur de radicaux



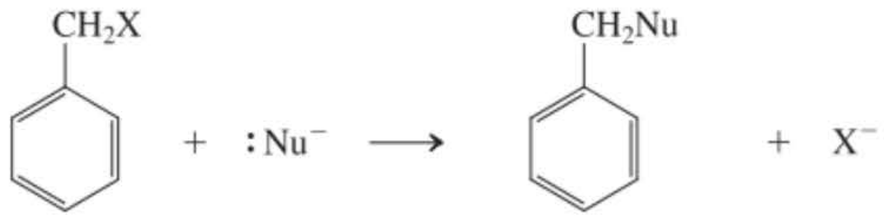
Radical benzylique

2. Solvolyse (paragraphe 22.1)



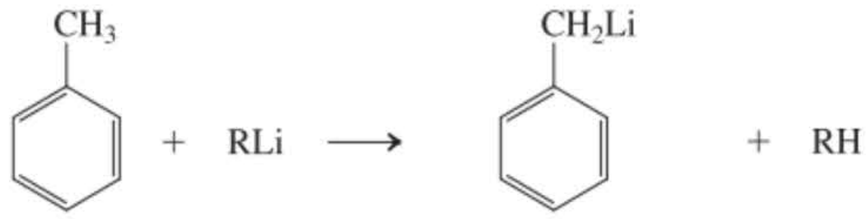
Cation benzylique

3. Réactions S_N2 sur les (halogénométhyl)benzènes (paragraphe 22.1)



Via un état de transition avec délocalisation de charge

4. Déprotonation benzylique (paragraphe 22.1)

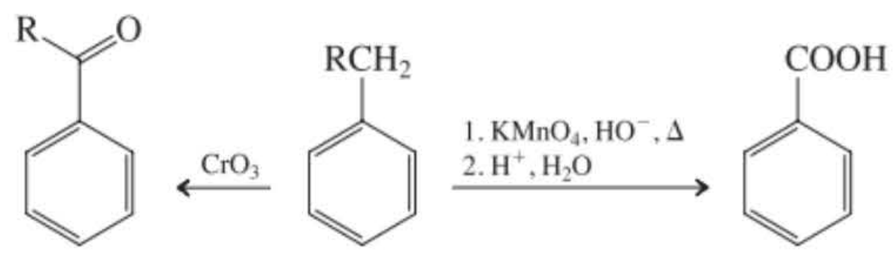


Phénylméthyllithium (Benzyllithium)

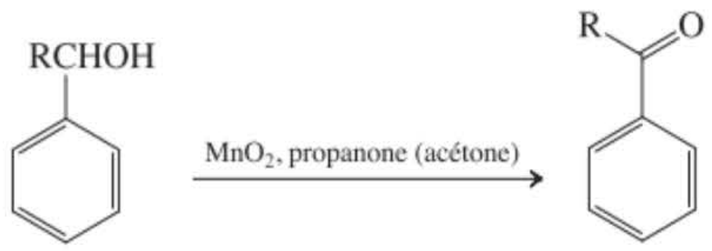
$pK_a \approx 41$

Réactions d'oxydation et de réduction au niveau des chaînes latérales des aromatiques

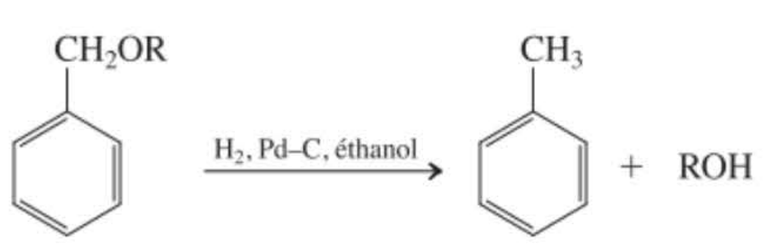
5. Oxydation (paragraphe 22.2)



Alcools benzyliques



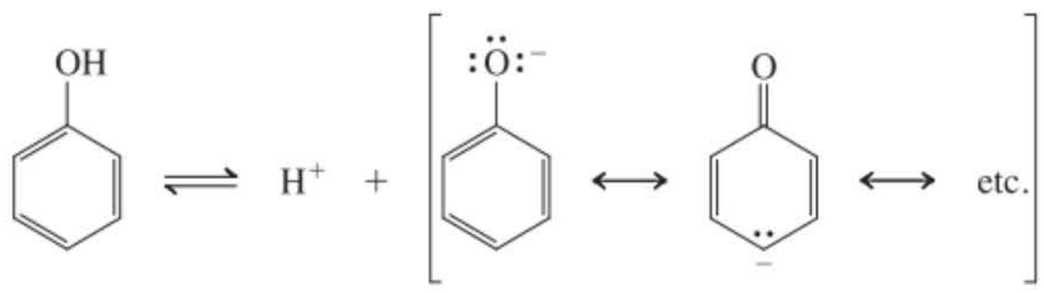
6. Réduction par hydrogénolyse (paragraphe 22.2)



$C_6H_5CH_2$ est un groupe protecteur pour ROH

Phénols et substitution en ipso

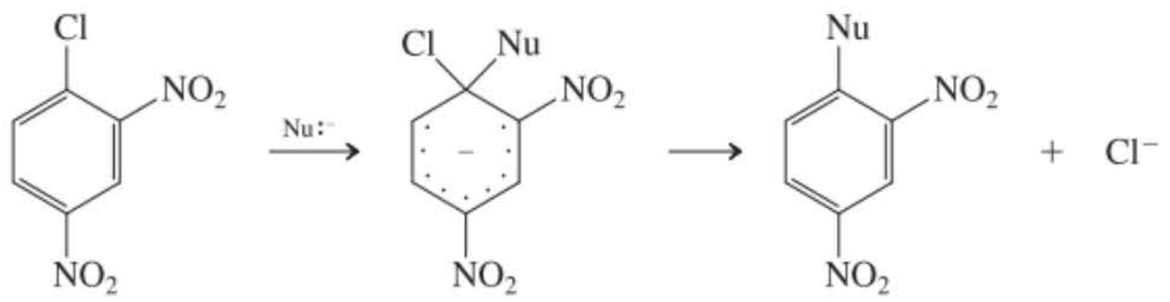
7. Acidité (paragraphe 22.3)



$pK_a \approx 10$ **Ion phénoxyde**

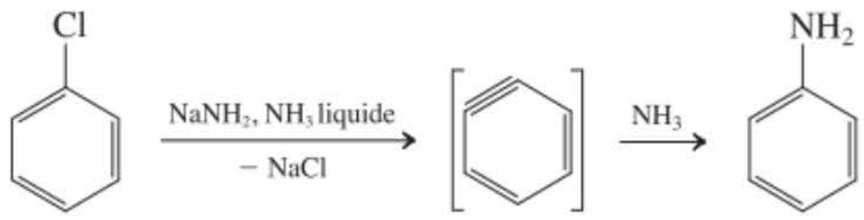
C'est un acide bien plus fort que les alcanols ordinaires

8. Substitution nucléophile sur aromatique (paragraphe 22.4)

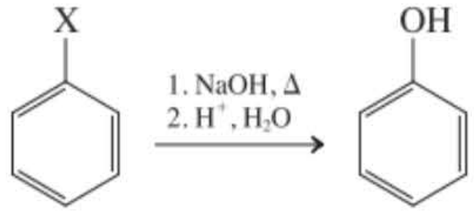


Le nucléophile attaque en position ipso

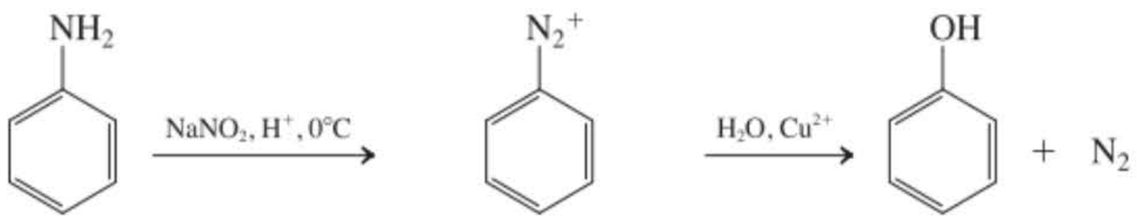
9. Substitution sur aromatique via des intermédiaires de type benzyne (paragraphe 22.4)



Le nucléophile attaque soit en position ipso soit en position ortho

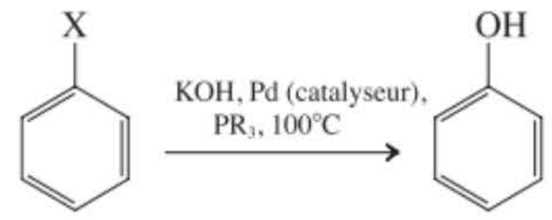


10. Hydrolyse des sels d'arènediazonium (paragraphe 22.4)



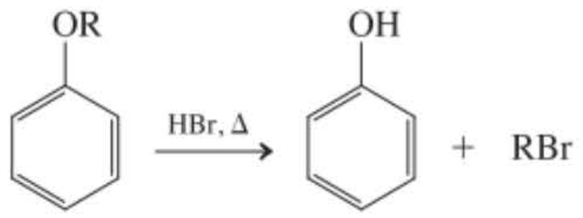
Cation benzènediazonium

11. Substitution avec un catalyseur à base de Pd



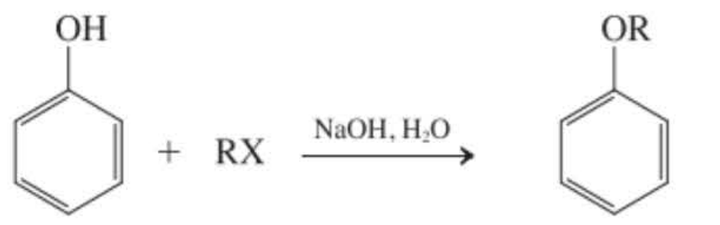
Réactions des phénols et des alkoxybenzènes

12. Déséthérification (paragraphe 22.5)



La liaison C arylique – O n'est pas clivée

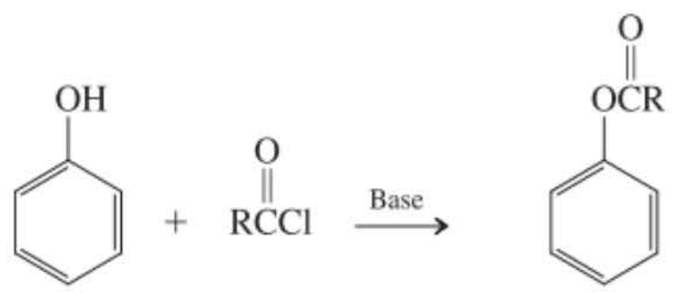
13. Formation d'éthers (paragraphe 22.5)



Alkoxybenzène

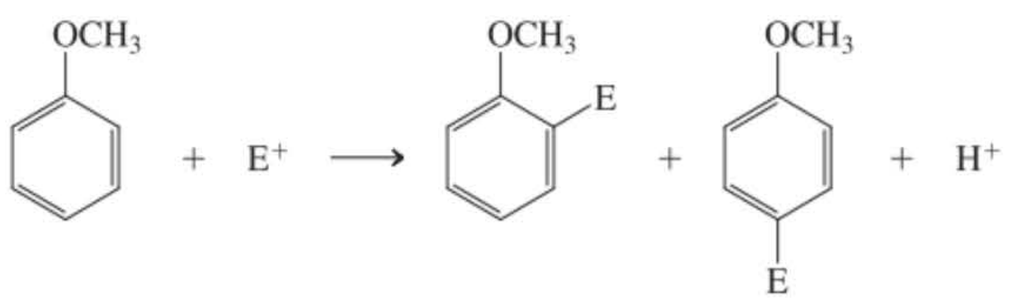
Méthode de Williamson (paragraphe 9-6)

14. Estérification (paragraphe 22.5)

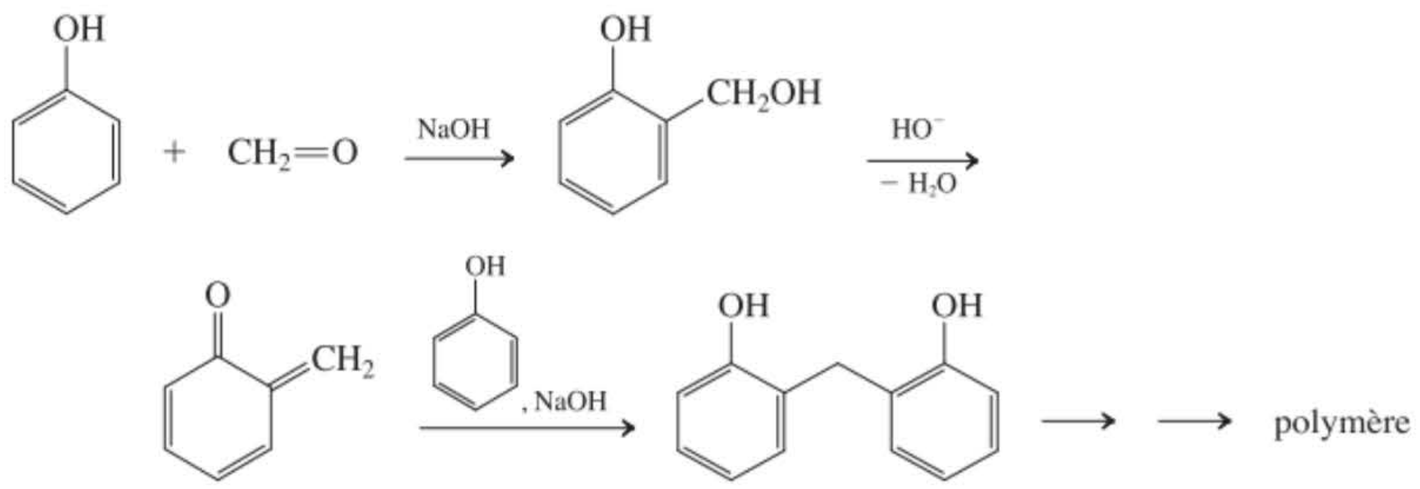


Alcanoate de phényle

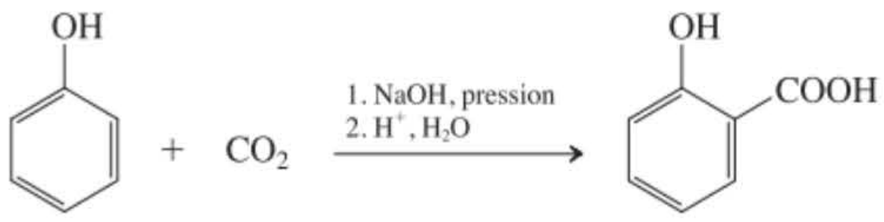
15. Substitution électrophile sur aromatique (paragraphe 22.6)



16. Résines phénoliques (paragraphe 22.6)

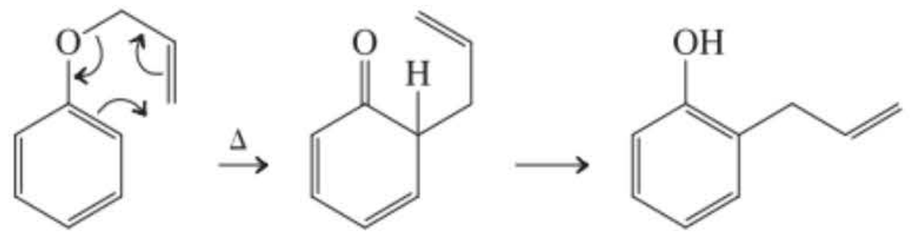


17. Réaction de Kolbe (paragraphe 22.6)

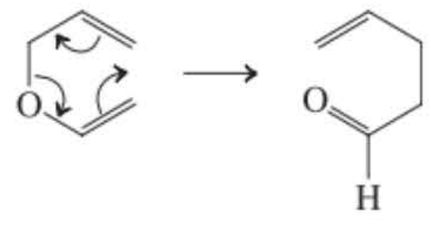


18. Réarrangement de Claisen (paragraphe 22.7)

Réarrangement de Claisen aromatique



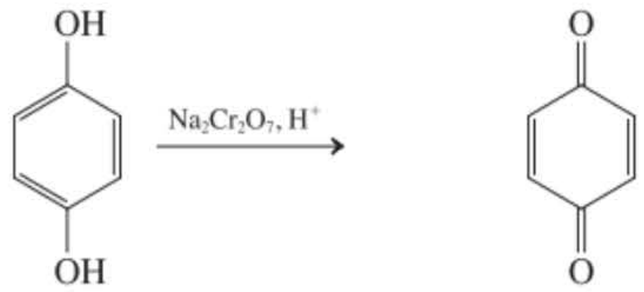
Réarrangement de Claisen aliphatique



19. Réarrangement de Cope (paragraphe 22.7)

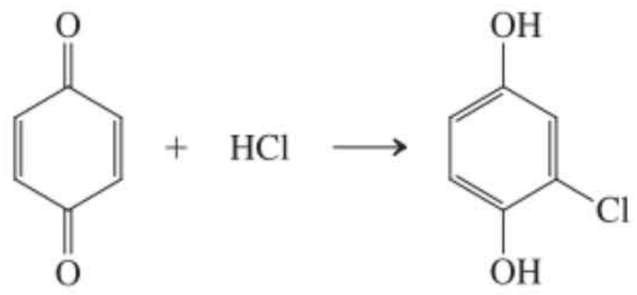


20. Oxydation (paragraphe 22.8)

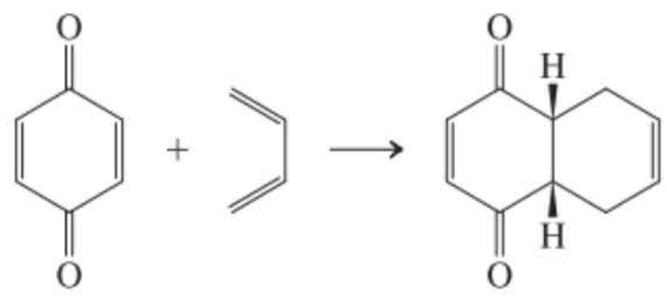


Cyclohexa-2,5-diène-1,4-dione
(*p*-Benzoquinone)

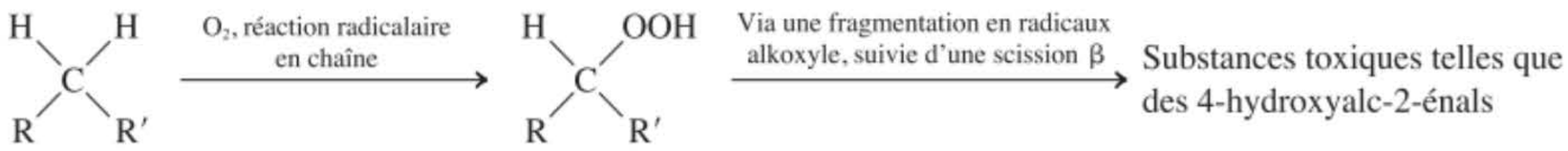
21. Additions conjuguées aux cyclohexa-2,5-diène-1,4-diones (*p*-benzoquinones) (paragraphe 22.8)



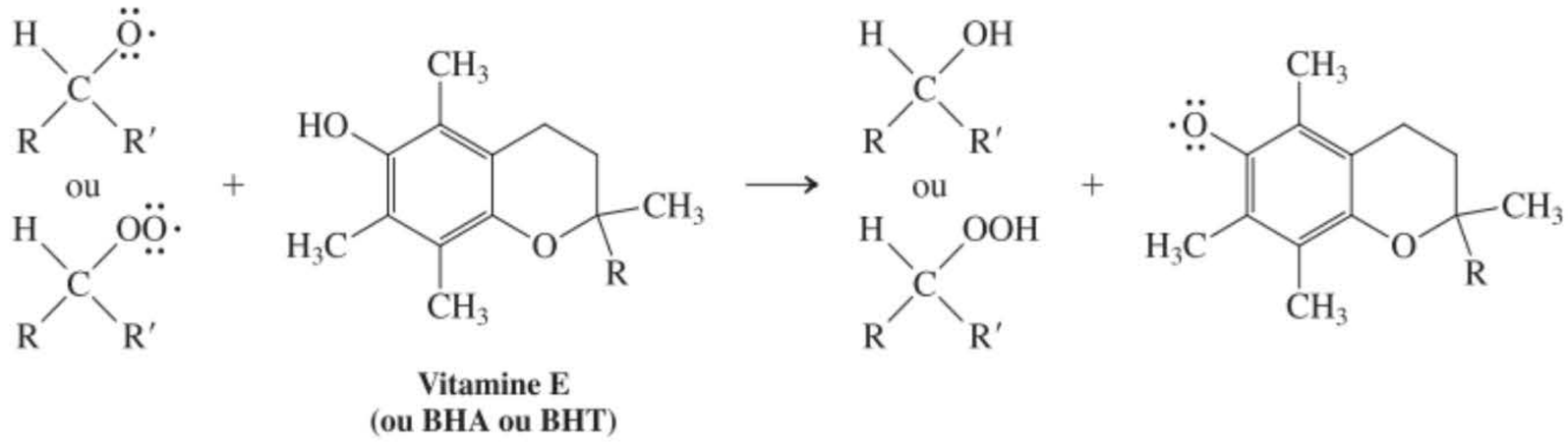
22. Cycloadditions de Diels-Alder aux cyclohexa-2,5-diène-1,4-diones (*p*-benzoquinones) (paragraphe 22.8)



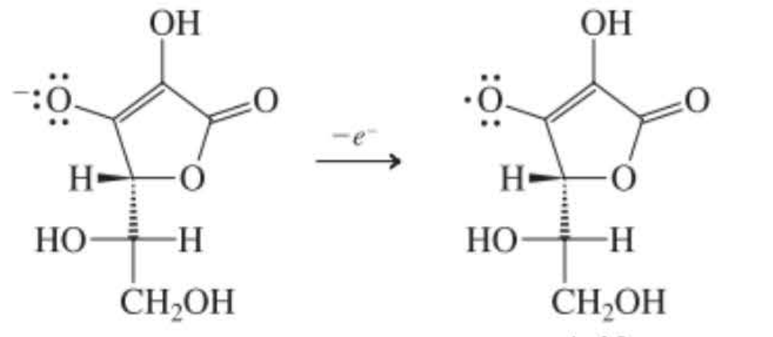
23. Peroxydation des lipides (paragraphe 22.9)



24. Blocage par les antioxydants (paragraphe 22.9)

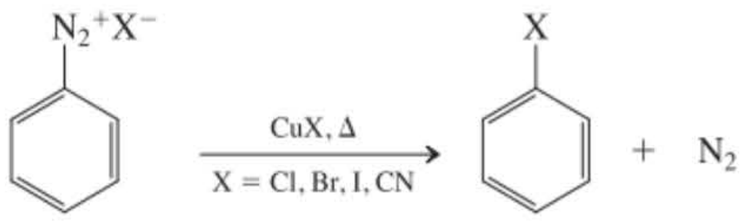


25. Propriétés antioxydantes de la vitamine C (paragraphe 22.9)

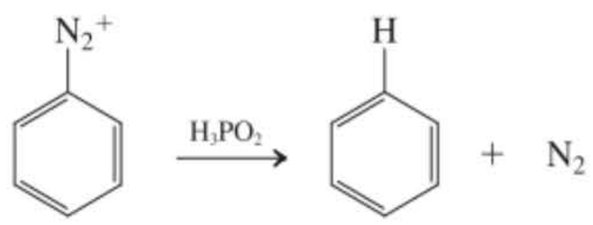


Sels d'arènediazonium

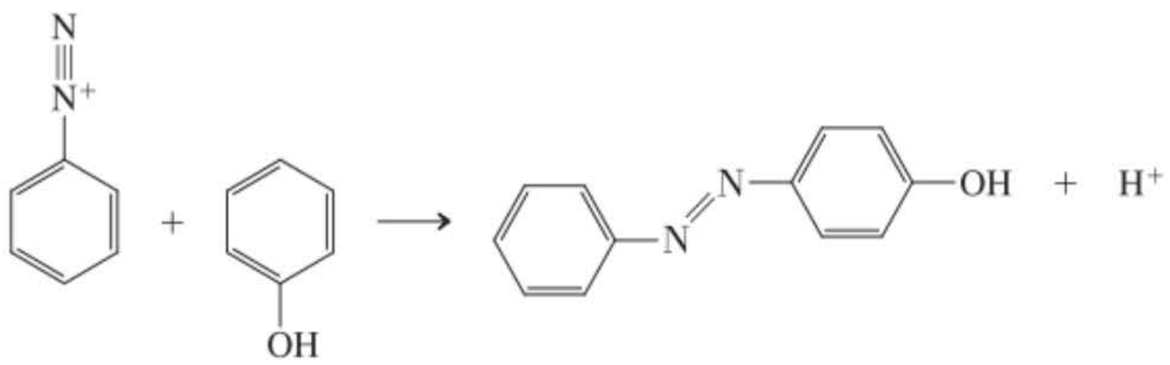
26. Réactions de Sandmeyer (paragraphe 22.10)



27. Réduction (paragraphe 22.10)



28. Copulation diazoïque (paragraphe 22.11)



Composé azoïque

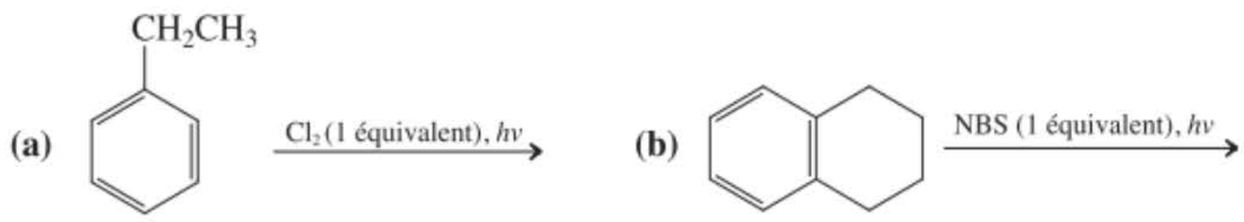
Ne se réalise qu'avec des cycles fortement activés

Concepts importants

1. Les **radicaux**, **cations** et **anions** phénylméthyle (**benzyle**) sont des intermédiaires réactionnels grâce à la stabilisation des centres qui en résultent par **résonance** avec le système π benzénique.
2. La **substitution nucléophile en ipso sur aromatique** est accélérée au prorata de la nucléophilie de l'espèce attaquante et en fonction du nombre de groupes électroattracteurs présents sur le cycle, tout particulièrement si ceux-ci sont situés en ortho ou para par rapport au site d'attaque.
3. Le **benzyne** est déstabilisé par la tension imposée par les deux carbones (hybridés en *sp*) qui sertissent la triple liaison.
4. Les **phénols** sont des énols aromatiques qui subissent les réactions typiques tant de la fonction hydroxyle que du noyau aromatique.
5. Les **cyclohexadiènediones (benzoquinones)** et les benzènediols jouent le rôle de couples redox dans les réactions au laboratoire mais aussi dans les processus naturels.
6. La vitamine E, de même que le BHA ou le BHT, qui sont des dérivés phénoliques fortement substitués, permettent de stopper les **oxydations radicalaires en chaîne des lipides**. La vitamine C est également un antioxydant, qui est capable de régénérer la vitamine E à la surface des membranes cellulaires.
7. Les **ions arènediazonium** sont stabilisés par résonance mais donnent naissance à des **cations aryle** réactionnels dans lesquels la charge positive ne peut pas se délocaliser dans le cycle aromatique.
8. Le groupe amino peut être mis à profit pour orienter la substitution électrophile sur aromatique, après quoi il peut être remplacé par diazotation et substitution, y compris avec réduction.

Problèmes

35. À quel(s) produit(s) majoritaire(s) doit-on s'attendre pour chacune des réactions suivantes ?



36. Formuler un mécanisme pour la réaction décrite dans le problème 35(b).

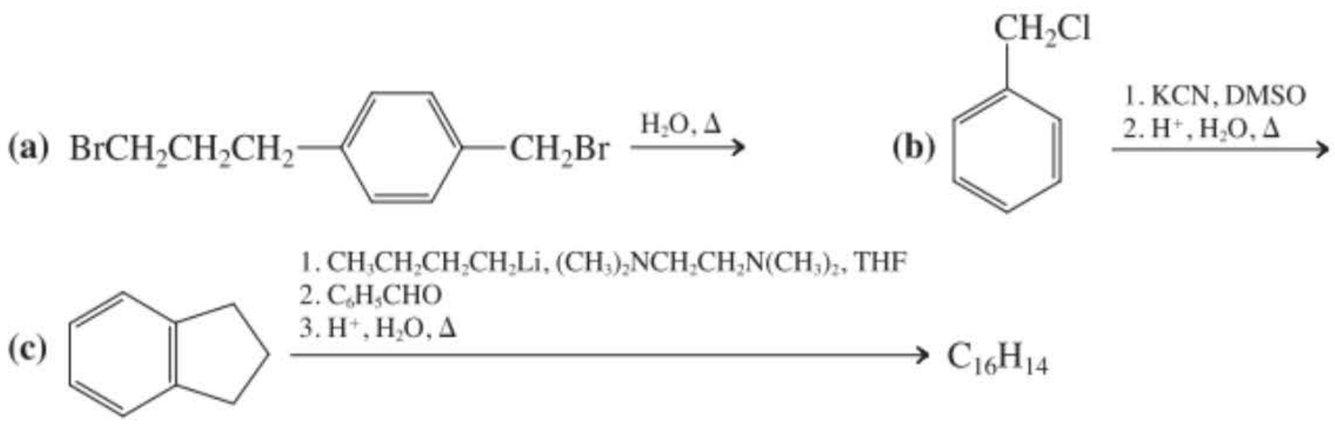
37. Proposer des synthèses de chacun des composés suivants, en partant chaque fois de l'éthylbenzène. **(a)** (1-Chloroéthyl)benzène ; **(b)** acide 2-phénylpropanoïque ; **(c)** 2-phényléthanol ; **(d)** 2-phényloxacyclopropane.

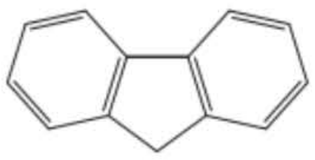
38. Prédire l'ordre de stabilité relative des trois cations benzyliques dérivés du chlorométhylbenzène (chlorure de benzyle), du 1-(chlorométhyl)-4-méthoxybenzène (chlorure de 4-méthoxybenzyle) et du 1-(chlorométhyl)-4-nitrobenzène (chlorure de 4-nitrobenzyle). Justifier votre réponse à l'aide de structures de résonance.

39. En écrivant des structures de résonance appropriées, expliquer pourquoi la fixation d'un atome d'halogène à la position para du radical phénylméthyle (benzyle) est défavorisée par rapport à sa fixation en position benzylique.

40. Le radical triphénylméthyle, $(C_6H_5)_3C^{\bullet}$, est stable à la température ordinaire en solution diluée dans un solvant inerte et les sels du cation triphénylméthyle, $(C_6H_5)_3C^+$, peuvent même être isolés sous forme de solides cristallins stables. Proposer des explications justifiant les stabilités insolites de ces espèces.

41. Écrire les produits auxquels on doit s'attendre lors des réactions ou des séquences de réactions suivantes.

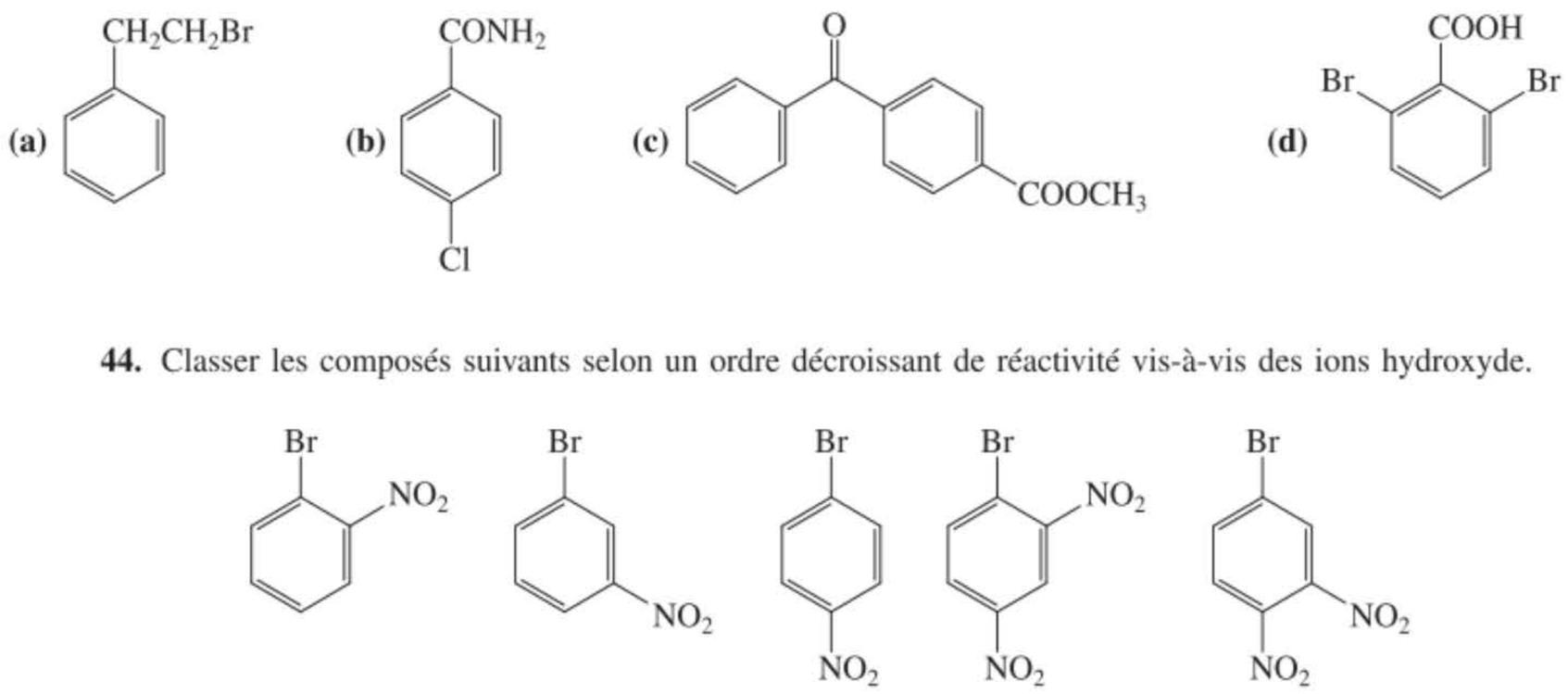




Fluorène

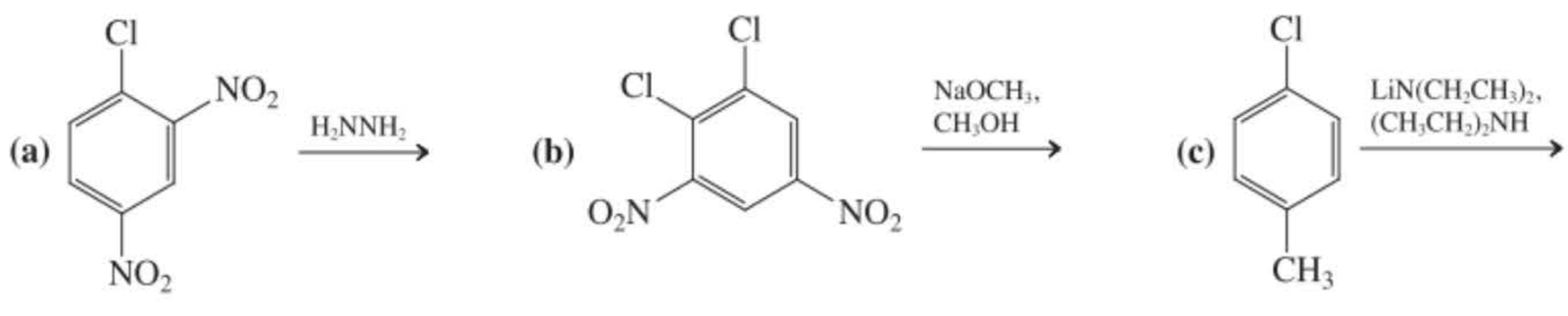
42. L'hydrocarbure dont le nom courant est fluorène est suffisamment acide ($pK_a \sim 23$) pour être un indicateur valable dans les réactions de déprotonation des composés plus acides. Indiquer le(s) hydrogène(s) le(s) plus acide(s) dans la molécule de fluorène. Écrire des structures de résonance qui expliquent la relative stabilité de sa base conjuguée.

43. Concevoir une voie de synthèse sans détours, pratique et efficiente de chacun des composés suivants. Partir de benzène ou de méthylbenzène. On supposera que dans tous les cas, l'isomère para (mais *pas* l'ortho) peut être séparé efficacement de tout mélange de produits de substitution ortho et para.

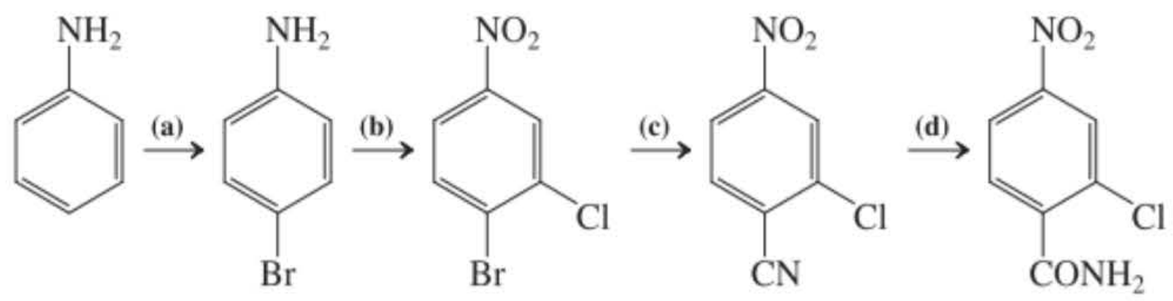


44. Classer les composés suivants selon un ordre décroissant de réactivité vis-à-vis des ions hydroxyde.

45. Prédire le(s) produit(s) majoritaire(s) qui émergeront de chacune des réactions suivantes. Décrire, dans chaque cas, les mécanismes justificatifs.

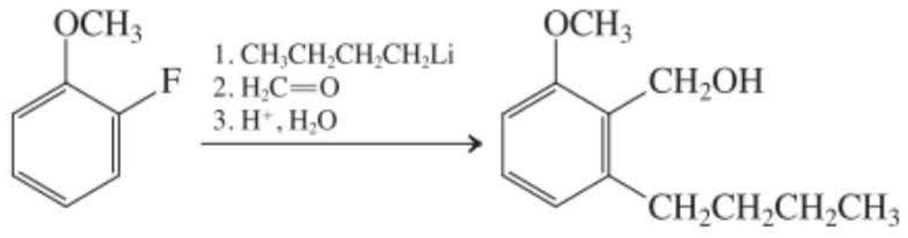


46. En partant de benzénamine, proposer une synthèse de l'aklomide, une substance qui est employée, en médecine vétérinaire, pour traiter certaines infections fongiques ou à protozoaires particulières. Plusieurs intermédiaires sont présentés ci-après pour donner un aperçu général du procédé. Compléter ce schéma ; chaque étape peut comporter jusqu'à trois réactions séquentielles. (**Indication** : revoir, dans le paragraphe 16.5, l'oxydation des aminoarènes en dérivés nitro.)



Aklomide

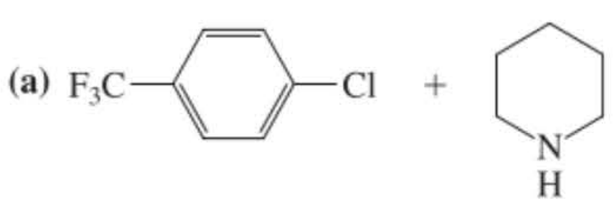
47. Expliquer le mécanisme de la synthèse suivante. (**Indication**: deux équivalents de butyllithium sont employés.)

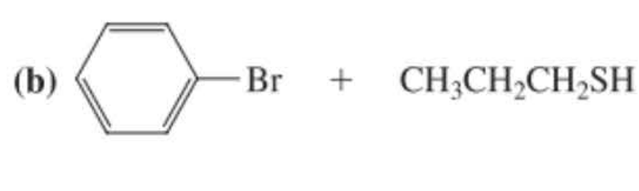


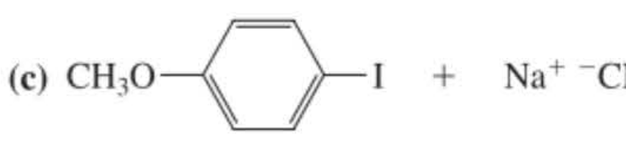
48. Lors des réactions de substitution nucléophile sur aromatique, qui se déroulent selon le mécanisme d'addition-élimination, le fluor est l'halogène qui est le plus facilement remplacé malgré le fait que F^- est de loin le moins bon groupe sortant de tous les ions halogénure. Ainsi, par exemple, le 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène réagit bien plus vite avec les amines que ne le fait le composé chloré correspondant. Proposer une explication. (**Indication**: prendre en considération l'influence de la nature de l'halogène sur l'étape déterminante de vitesse.)

49. En se basant sur le mécanisme présenté pour la réaction (catalysée par du Pd) d'un halogénobenzène avec un ion hydroxyde, proposer un mécanisme plausible expliquant la réaction (catalysée par du Pd) du 1-bromo-3-méthoxybenzène avec la 2-méthylpropan-1-amine qui a été présentée dans le paragraphe 22.4.

50. Donner la formule des produits qui sont censés émerger de chacune des réactions suivantes. Chacune des celles-ci est exécutée en présence d'un catalyseur (Pd), d'une phosphine et sous l'effet de la chaleur.

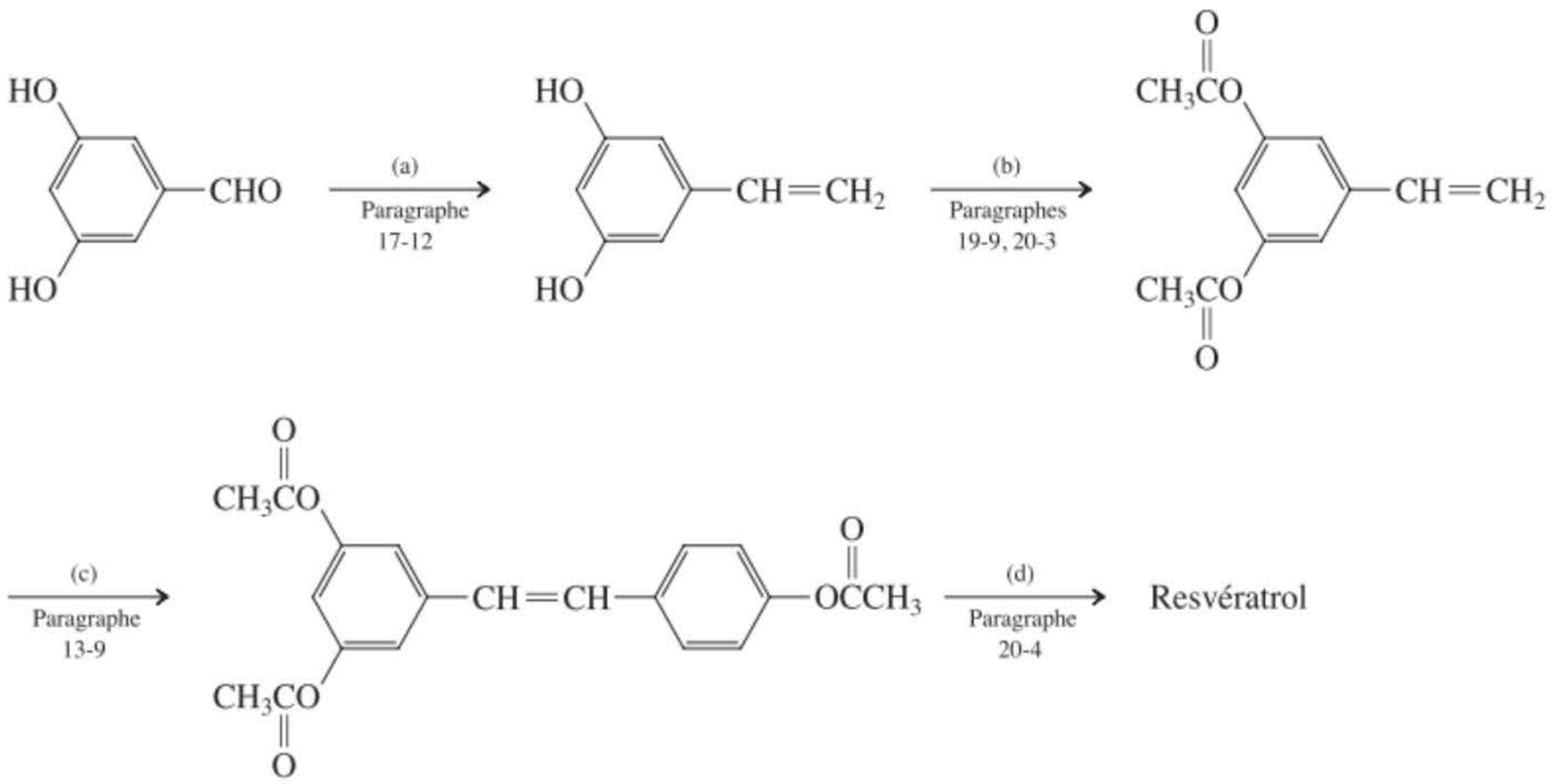






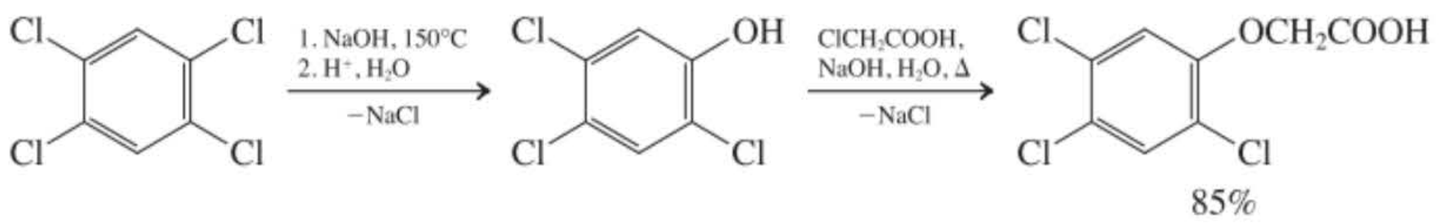


51. Une synthèse très efficace (parce que courte) du resvératrol (encadré 22.1) a été décrite en 2006. Indiquer les réactifs les plus adéquats à faire intervenir dans les étapes (a) à (d). Si nécessaire, se référer aux paragraphes mentionnés pour chaque étape.



52. La séquence des réactions suivantes illustre la synthèse de l'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T), qui est un herbicide puissant. Un mélange 1 : 1 des esters butyliques du 2,4,5-T et de son analogue dichloré 2,4-D a été employé entre 1965 et 1970 en tant que défoliant (sous le nom de code «Agent orange») lors de la guerre du Vietnam. Proposer des mécanismes justifiant les réactions abou-

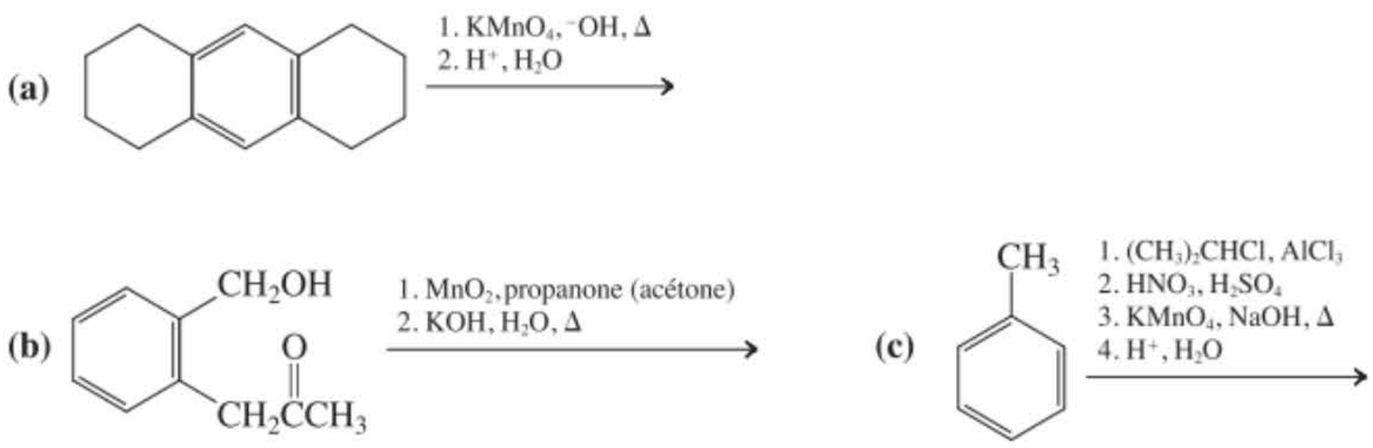
tissant à cette substance, dont les effets sur la santé de ceux qui y ont été exposés restent un sujet extrêmement controversé.



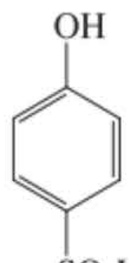
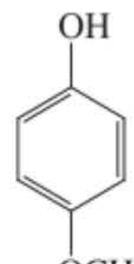
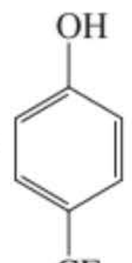
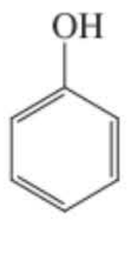
2,4,5-Trichlorophénol (2,4,5-TCP)

Acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T)

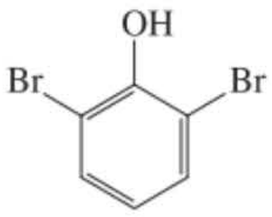
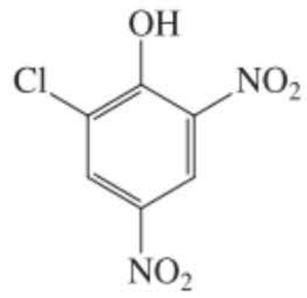
53. Indiquer le(s) produit(s) majoritaire(s) auquel (auxquels) on doit s'attendre lors de chacune des réactions et séquences de réactions suivantes.



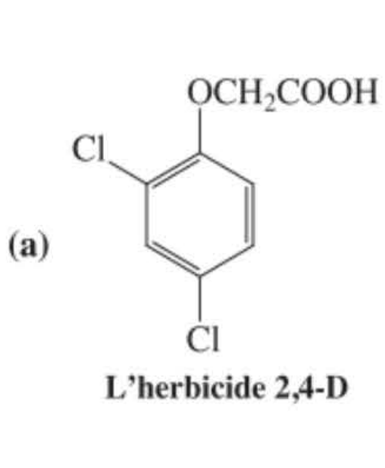
54. Classer les composés suivants selon un ordre d'acidité décroissante.

(a) CH_3OH **(b)** CH_3COOH **(c)**  **(d)**  **(e)**  **(f)** 

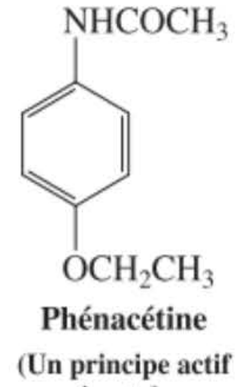
55. Concevoir une voie de synthèse de chacun des phénols suivants, en partant soit de benzène soit de n'importe quel dérivé monosubstitué du benzène.

(a)  **(b)**  **(c)** Les trois benzènediols **(d)** 

56. En partant de benzène, proposer des voies de synthèse de chacun des dérivés phénoliques suivants.



L'herbicide 2,4-D

(b) 

Phénacétine

(Un principe actif présent dans diverses associations analgésiques et antipyrétiques)

(c) 

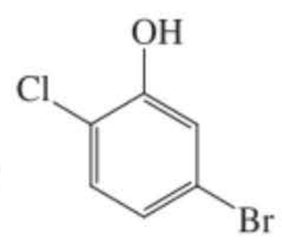
Dibromoaspirine

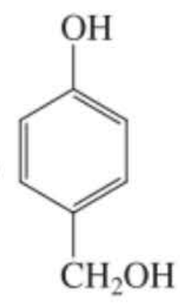
(Un médicament à l'essai pour traiter l'anémie à hématies falciformes*)

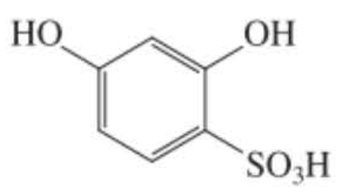
---

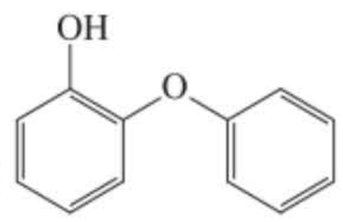
* N.d.tr. : aussi appelée *drépanocytose*.

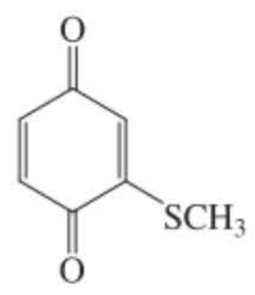
57. Nommer chaque composé présenté ci-dessous.

a)


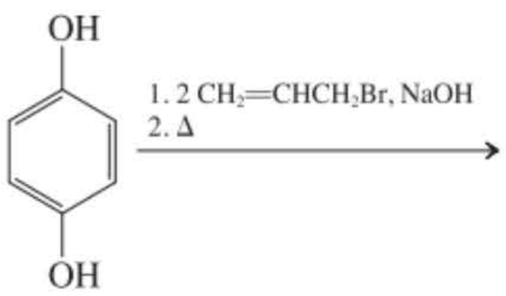
(b)


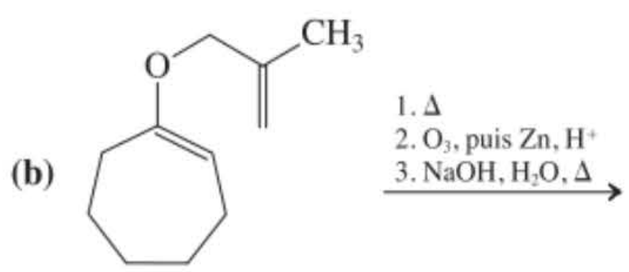
(c)


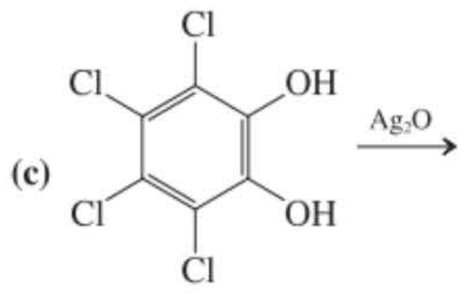
(d)


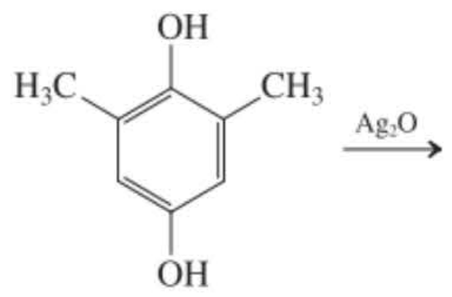
(e)


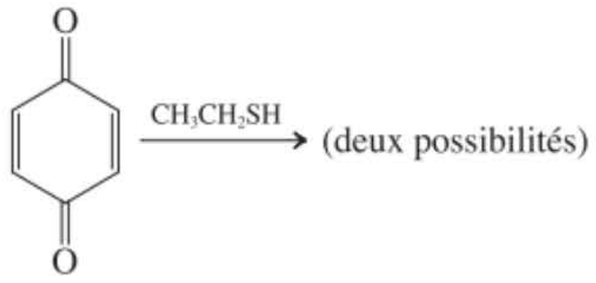
58. Indiquer le(s) produit(s) auquel(auxquels) on doit s'attendre lors de chacune des séquences de réactions suivantes.

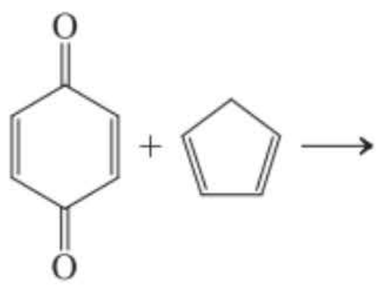
(a)


(b)


(c)


(d)


(e)


(f)


59. En tant que médicament pédiatrique, le paracétamol présente un avantage important, sur le plan du marketing, par rapport à l'aspirine : les préparations *liquides à base de paracétamol* (essentiellement, du paracétamol dissous dans de l'eau aromatisée) sont stables, tandis que les solutions comparables contenant de l'aspirine ne le sont pas. Expliquer.

60. Les piments forts contiennent des quantités appréciables de vitamines A, C et E, de même que de l'acide folique et du potassium. Ils contiennent également de petites quantités de capsaïcine, la substance active qui confère le goût brûlant à ces piments forts. À l'état pur, cette substance est en réalité assez dangereuse : les chimistes qui manipulent de la capsaïcine doivent travailler sous une hotte bien ventilée et doivent protéger l'entièreté de leur corps. Un milligramme de capsaïcine placé sur la peau peut provoquer une grave brûlure. Comme telle, la capsaïcine n'a pas d'odeur ni de goût, mais son âcreté – perçue grâce à la stimulation des nerfs de la membrane buccale – peut être détectée même lorsque cette substance est diluée à raison d'une part par 17 millions d'eau. Les poivrons les plus pimentés correspondent à 1/20e de ce niveau d'âcreté.

La structure de la capsaïcine est présentée à la page 1028. On montre ci-après certaines données qui ont servi à en élucider la structure. Interpréter, autant que faire se peut, ces informations.

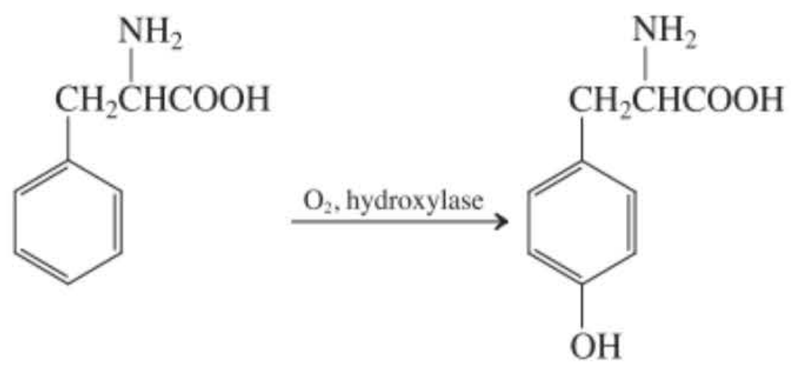
SM : m/z = 122, 137 (pic de base), 195 (épineux !), 305.

IR : $\tilde{\nu}$ = 972, 1660, 3016, 3445, 3541 cm^{-1}.

RMN du ^{1}H : δ = 0,93 (6H, d, J = 8 Hz), 1,35 (2H, quin, J = 7 Hz), 1,62 (2H, quin, J = 7 Hz), 1,97 (2H, q, J = 7 Hz), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,20 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6 Hz), 5,33 (2H, m), 5,82 (2H, large s), 6,73 (1H, d, J = 9 Hz), 6,78 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz) ppm.

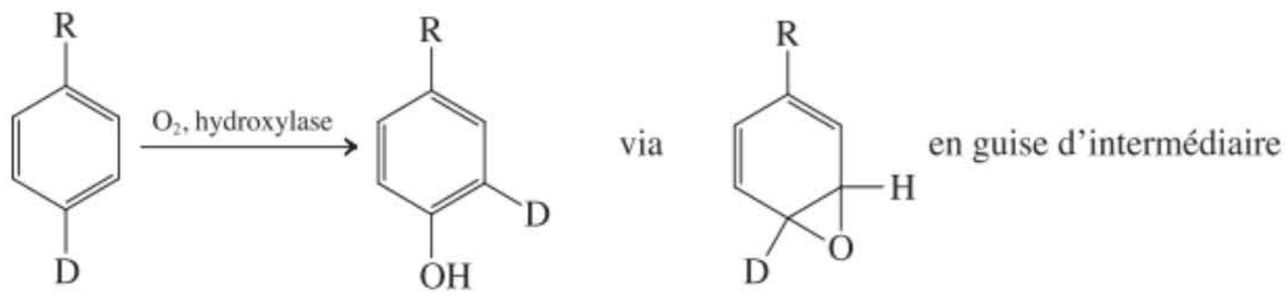
61. DÉFI L'oxydation biochimique des cycles aromatiques est catalysée par un groupe d'enzymes hépatiques appelées des aryle-hydroxylases. Une bonne part de ce processus chimique est consacrée à la transformation des hydrocarbures aromatiques toxiques tels que le benzène en phénols hydrosolubles qui peuvent être facilement excrétés. Toutefois, le rôle principal de ces enzymes est de

permettre la synthèse de composés importants du point de vue biologique, tels que la tyrosine (un acide aminé) :



Phénylalanine **Tyrosine**

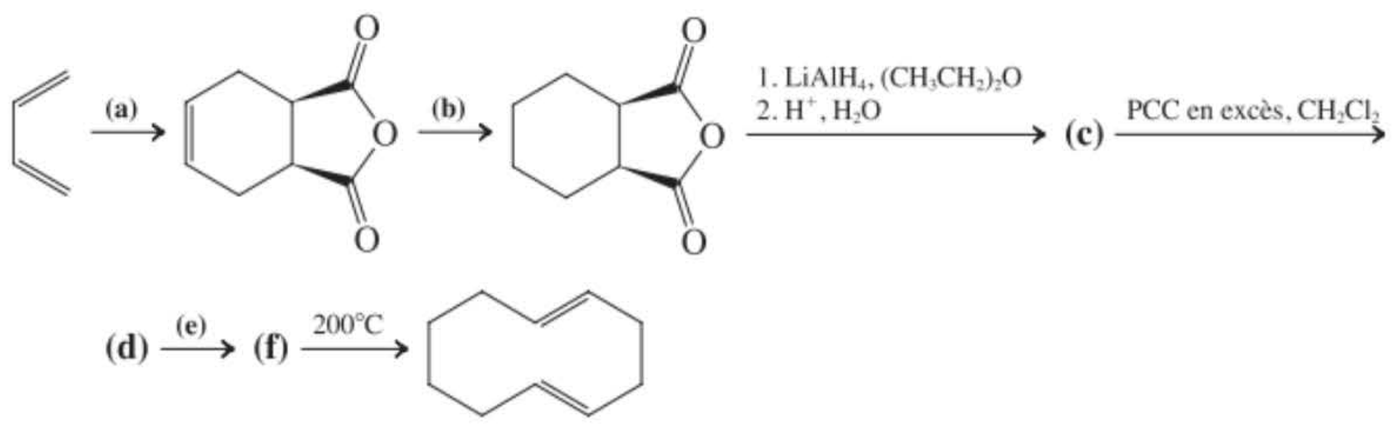
(a) En extrapolant ce que l'on connaît de la chimie du benzène, laquelle des trois possibilités suivantes semble être la plus vraisemblable : l'oxygène est introduit par attaque électrophile du cycle ; l'oxygène est introduit par attaque radicalaire du cycle ; ou l'oxygène est introduit par attaque nucléophile du cycle ? **(b)** On suppose habituellement que les oxacyclopropanes jouent un rôle dans l'hydroxylation des arènes. Cette évidence résulte en partie de l'observation suivante : si la position à hydroxyler est initialement marquée avec du deutérium, une proportion notable du produit contient toujours du deutérium, mais celui-ci a apparemment migré vers la position qui est en ortho par rapport au site de l'hydroxylation :



Proposer un mécanisme plausible pour la formation de l'intermédiaire oxacyclopropanique et la transformation de celui-ci en le produit observé. (**Indication :** l'hydroxylase transforme O_2 en peroxyde d'hydrogène, HO–OH.) Supposer que toute quantité catalytique d'un acide ou d'une base est disponible, si besoin est.

Note : Chez les sujets atteints de la maladie génétique appelée phénylcétonurie (PCU), le système enzymatique d'hydroxylation décrit ici ne fonctionne pas correctement. Au lieu de cela, la phénylalanine présente dans le cerveau est transformée en acide 2-phényl-2-oxopropanoïque (phénylpyruvique), ce qui est l'inverse du processus présenté au problème 57 du chapitre 21. L'élaboration de ce composé dans le cerveau peut aboutir à une grave arriération ; dès lors, les sujets atteints de PCU (ce que l'on peut dépister dès la naissance) doivent être soumis à des régimes pauvres en phénylalanine.

62. On applique couramment le réarrangement de Cope dans les séquences aboutissant à des agrandissements de cycles. Compléter les réactifs et les produits qui manquent dans le schéma suivant, qui illustre la construction d'un cycle à dix pièces.

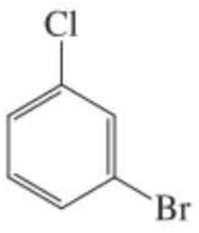


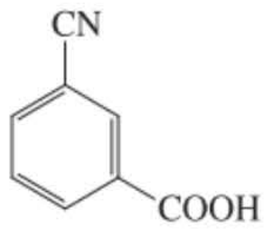
63. Comme cela a été signalé dans le paragraphe 22.10, les réactions de Sandmeyer, au cours desquelles des ions cuivre(I) catalysent la substitution de l'azote des sels d'arènediazonium par Cl, Br ou CN, se déroulent selon des mécanismes complexes impliquant des radicaux. Expliquer pourquoi ces substitutions *ne suivent pas* les voies S_N1 ni S_N2.

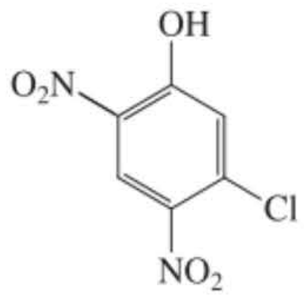
64. Écrire un mécanisme détaillé pour expliquer la diazotation de la benzénamine (aniline) en présence de HCl et de $NaNO_2$ ainsi qu'un mécanisme plausible (basé sur ce qui a été expliqué dans le problème 63) pour sa transformation en iodobenzène à la suite d'un traitement par une solution aqueuse d'iodure (par ex. en provenance de K^+I^-).

65. Montrer comment il serait possible de convertir la 3-méthylbenzénamine en chacun des composés suivants : **(a)** méthylbenzène ; **(b)** 1-bromo-3-méthylbenzène ; **(c)** 3-méthylphénol ; **(d)** 3-méthylbenzonitrile ; **(e)** *N*-éthyl-3-méthylbenzénamine.

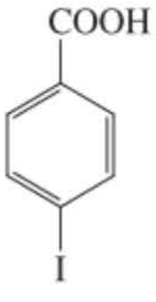
66. Concevoir une synthèse de chacun des dérivés substitués du benzène qui suivent. Amorcer chaque synthèse à partir du benzène.

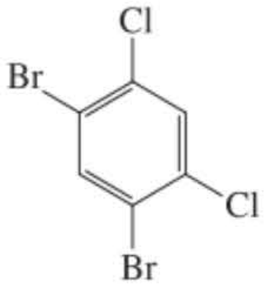
(a) 

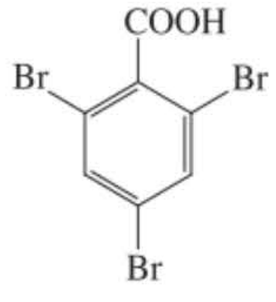
(b) 

(c) 

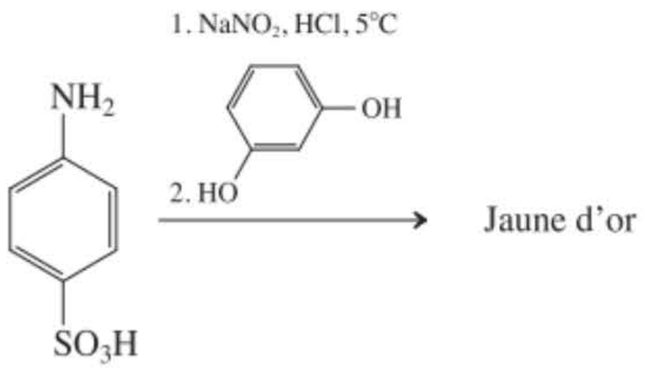
(d) 

(e) 

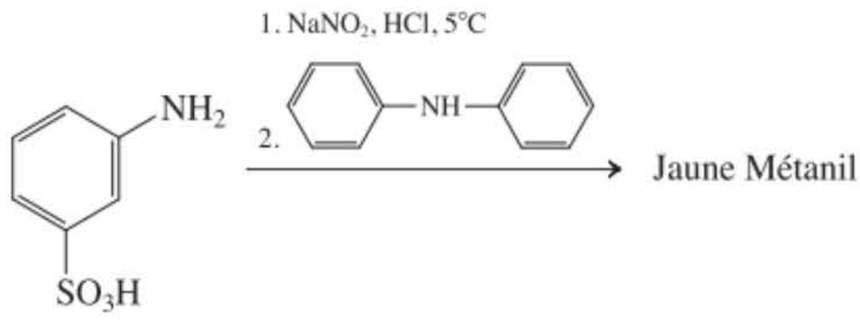
(f) 

(g) 

67. Écrire la structure la plus plausible du produit de chacune des séquences réactionnelles suivantes.

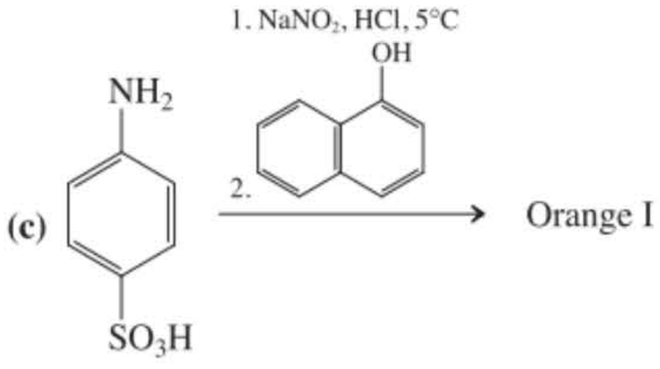
(a) 

Jaune d'or

(b) 

Jaune Métanil

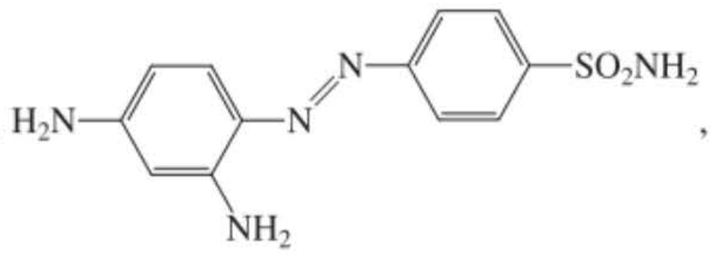
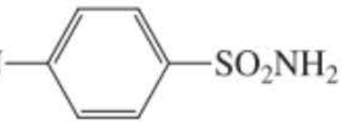
Dans le cas de la réaction suivante, considérer que la substitution électrophile se fera préférentiellement sur le cycle le plus activé.

(c) 

Orange I

68. Indiquer les réactifs qui seraient nécessaires pour synthétiser, par copulation diazoïque, chacun des trois composés énumérés ci-dessous. Pour les structures, voir paragraphe 22.11.

(a) Méthylorange **(b)** Rouge Congo

(c) Prontosil,  , qui est transformé par les micro-organismes en sulfanilamide, 

(La découverte accidentelle des propriétés bactériostatiques du prontosil, en 1935*, aboutit indirectement au développement des sulfamides à action antibiotique vers les années 1940).

69. DÉFI **(a)** Donner la réaction clef qui illustre le blocage de l'oxydation des graisses par le BHT (un conservateur alimentaire). **(b)** L'ampleur de l'oxydation des graisses au sein de l'organisme peut être déterminée en mesurant la quantité de *pentane* qui est exhalée lors de la respiration. Toute augmentation de la teneur en vitamine E dans le régime alimentaire diminue la quantité de pentane exhalé. Examiner les réactions qui ont été décrites dans le paragraphe 22.9 et identifier celle qui pourrait être à l'origine de la production de pentane. Vous devrez faire quelques extrapolations par rapport aux réactions précises qui sont présentées dans ce paragraphe.

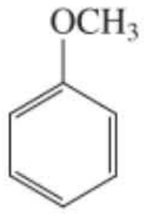
70. DÉFI Les urushiols sont les composés irritants du sumac vénéneux et de l'arbre à laque qui provoquent de l'exanthème et des démangeaisons lorsqu'on touche ces arbres. En se servant des renseignements suivants, établir les structures des urushiols I ($C_{21}H_{36}O_2$) et II ($C_{21}H_{34}O_2$), les deux représentants principaux de ce groupe de composés désagréables.

$$\text{Urushiol II} \xrightarrow{H_2,\ Pd\text{–}C,\ CH_3CH_2OH} \text{urushiol I}$$

$$\text{Urushiol II} \xrightarrow{CH_3I \text{ en excès},\ NaOH} \underset{\textbf{Diméthylurushiol II}}{C_{23}H_{38}O_2} \xrightarrow[2.\ Zn,\ H_2O]{1.\ O_3,\ CH_2Cl_2}$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CHO \quad + \quad \underset{\textbf{Aldéhyde A}}{C_{16}H_{24}O_3}$$

Synthèse de l'aldéhyde A



$$\xrightarrow[2.\ HNO_3,\ H_2SO_4]{1.\ SO_3,\ H_2SO_4} \underset{\textbf{B}}{C_7H_7NSO_6} \xrightarrow{H^+,\ H_2O,\ \Delta} \underset{\textbf{C}}{C_7H_7NO_3} \xrightarrow[3.\ H_2O,\ Cu^{2+}]{1.\ H_2,\ Pd,\ CH_3CH_2OH\ \ 2.\ NaNO_2,\ H^+,H_2O}$$

$$\underset{\textbf{D}}{C_7H_8O_2} \xrightarrow[3.\ H^+,\ H_2O]{1.\ CO_2,\ pression,\ KHCO_3,\ H_2O\ \ 2.\ NaOH,\ CH_3I} \underset{\textbf{E}}{C_9H_{10}O_4} \xrightarrow[3.\ MnO_2,\ propanone\ (acétone)]{1.\ LiAlH_4,\ (CH_3CH_2)_2O\ \ 2.\ H^+,\ H_2O}$$

$$\underset{\textbf{F}}{C_9H_{10}O_3} \xrightarrow[3.\ PCC,\ CH_2Cl_2]{1.\ C_6H_5CH_2O(CH_2)_6CH{=}P(C_6H_5)_3\ \ 2.\ H_2 \text{ en excès, Pd–C, } CH_3CH_2OH} \text{aldéhyde A}$$

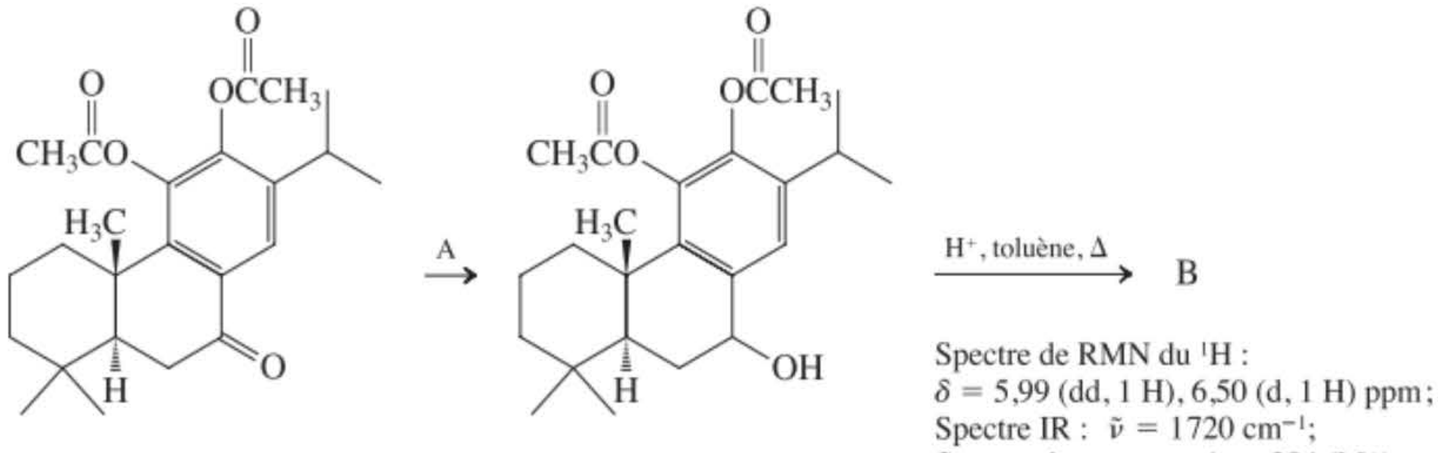
71. Le site réactionnel ciblé lors de la biosynthèse de la noradrénaline à partir de la dopamine (cf. chapitre 5, problème 65) est-il en accord avec les principes qui ont été énoncés dans ce chapitre ? Serait-il plus aisé ou plus difficile de réaliser cette même transformation de manière non enzymatique ? Expliquer.

---

* N.d.tr. : cette découverte est due à Gehrard Domagk, médecin allemand, 1895-1964, prix Nobel de physiologie et de médecine 1939.

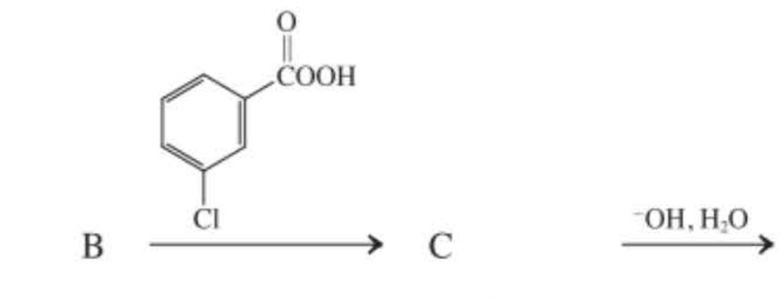
Problème pour équipes

72. Votre équipe est invitée à prendre en considération les schémas suivants qui décrivent les étapes menant à la synthèse totale de la taxodone, D, qui semble être une substance anticancéreuse efficace. En ce qui concerne le premier schéma, répartissez votre équipe en deux groupes : le premier examinera quelle est la meilleure option pour A en vue de réaliser l'étape initiale de réduction, tandis que le deuxième attribuera une structure pour B, en faisant appel aux données spectrales partielles présentées.



Spectre de RMN du ^1H :
δ = 5,99 (dd, 1 H), 6,50 (d, 1 H) ppm ;
Spectre IR : $\tilde{\nu}$ = 1720 cm^{-1} ;
Spectre de masse : m/z = 384 (M^+).

Réunissez-vous pour discuter des deux parties du premier schéma. Puis, tous ensemble, analysez le restant de la synthèse présentée dans le second schéma ci-dessous. Mettre à profit les données spectroscopiques pour vous aider à déterminer les structures de C et de la taxodone, D.



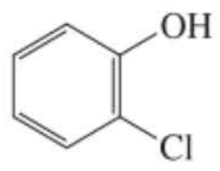
Spectre de RMN du ^1H :
δ = 3,51 (dd, 1 H),
3,85 (d, 1 H) ppm ;
Spectre de masse :
m/z = 400 (M^+).

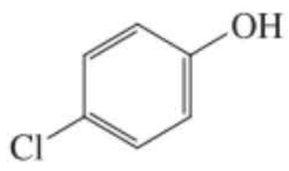
Taxodone
Spectre de RMN du ^1H :
δ = 6,55 ppm (d, 1 H),
6,81 ppm (s, 1 H), pas d'autres signaux alcényliques ou aromatiques ;
Spectre IR $\tilde{\nu}$ = 3610, 3500, 1628 cm^{-1} ;
Spectre UV-visible : λ_{max} (ε) = 316 (20.000) nm ;
Spectre de masse : m/z = 316 (M^+).

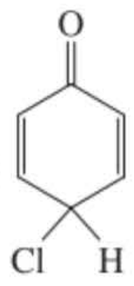
Proposer un mécanisme expliquant la formation de D à partir de C. (**Indications** : après hydrolyse de l'ester, l'un des oxygènes de type phénolate peut céder sa paire électronique via le cycle benzénique de manière à réaliser une réaction en position para. Le produit contient un groupe carbonyle sous sa forme énolique. En ce qui concerne l'interprétation de certaines données spectrales, se reporter au paragraphe 17.3.).

Problèmes préprofessionnels

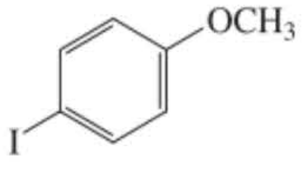
73. Si on soumet du chlorobenzène à un reflux dans de l'eau durant 2 heures, lequel parmi les composés organiques suivants sera présent en plus grande concentration ?

(a) C_6H_5OH **(b)** 

(c) 

(d) C_6H_5Cl **(e)** 

74. Quels sont les produits de la réaction suivante ? $C_6H_5OCH_3 \xrightarrow{HI,\ \Delta}$?

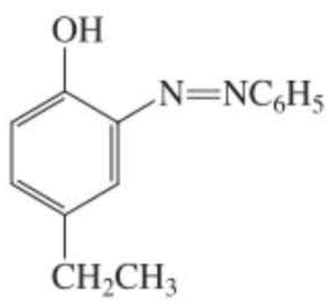
(a) $C_6H_5I + CH_3OH$ **(b)** $C_6H_5OH + CH_3I$ **(c)** $C_6H_5I + CH_3I$ **(d)** 

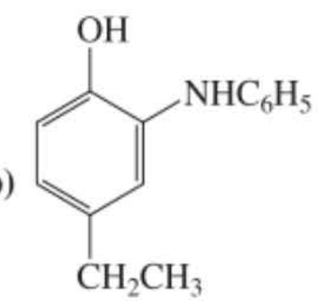
$+ \ H_2$

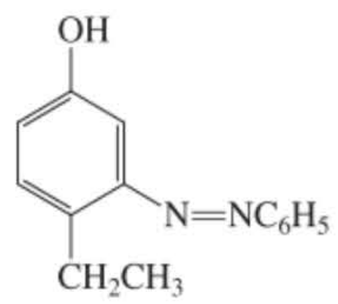
75. La conversion du bromure de 4-méthylbenzènediazonium en toluène se fera au mieux en employant :

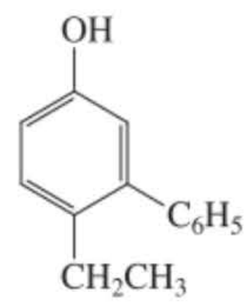
(a) H^+, H_2O **(b)** H_3PO_2, H_2O **(c)** H_2O, ^-OH **(d)** Zn, NaOH

76. Quel sera le principal produit obtenu si on additionne à du 4-éthylphénol le mélange pâteux résultant du traitement de la benzénamine (aniline) par du nitrite de potassium et du HCl à 0 °C ?

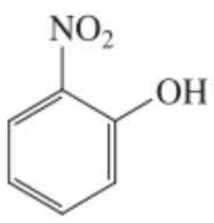
(a)


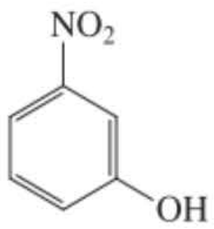
(b)


(c)


(d)


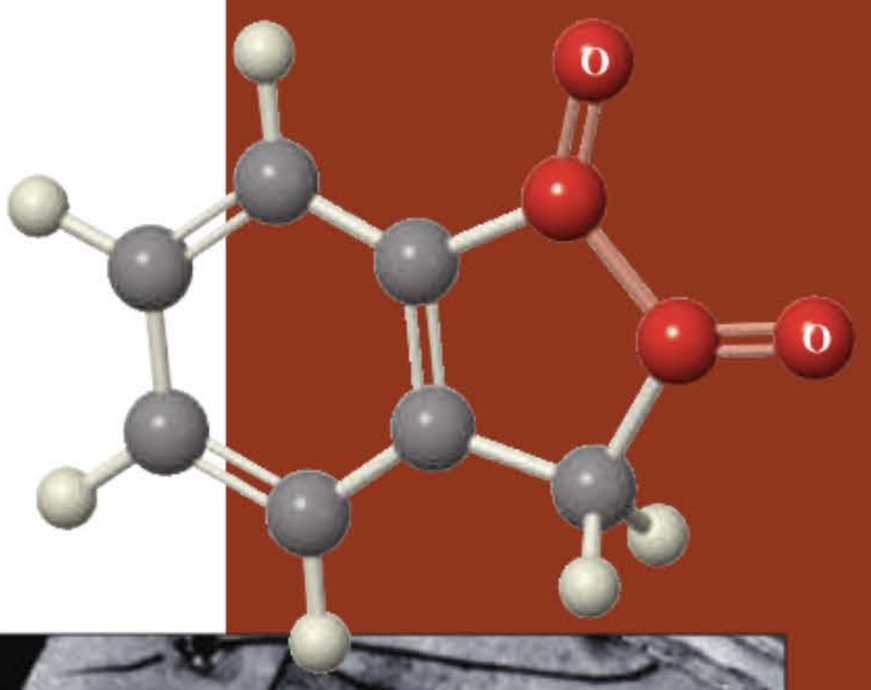
77. L'examen des spectres de RMN du ^1H des trois nitrophénols isomères suivants révèle que l'un d'eux laisse entrevoir un proton hydroxylique (phénolique) à un champ bien plus bas que les deux autres. Lequel ?

(a)


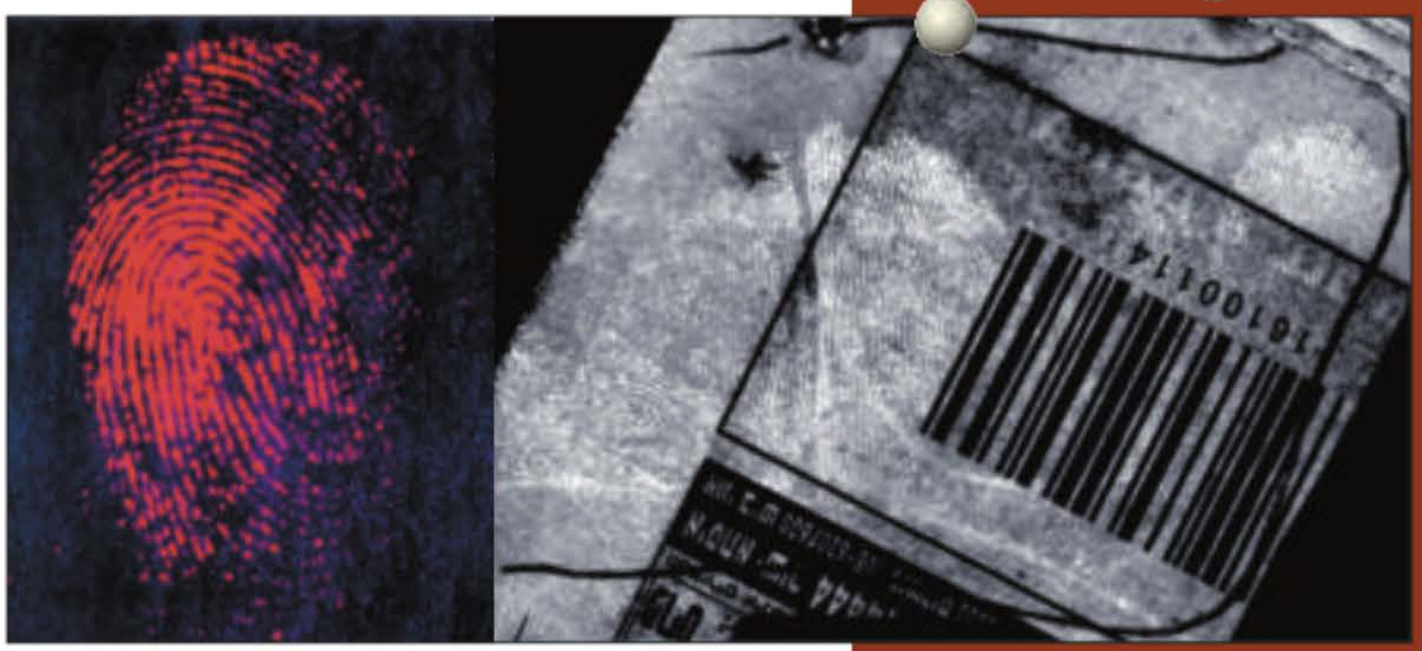
(b)


(c)


Énolates d'ester et condensation de Claisen



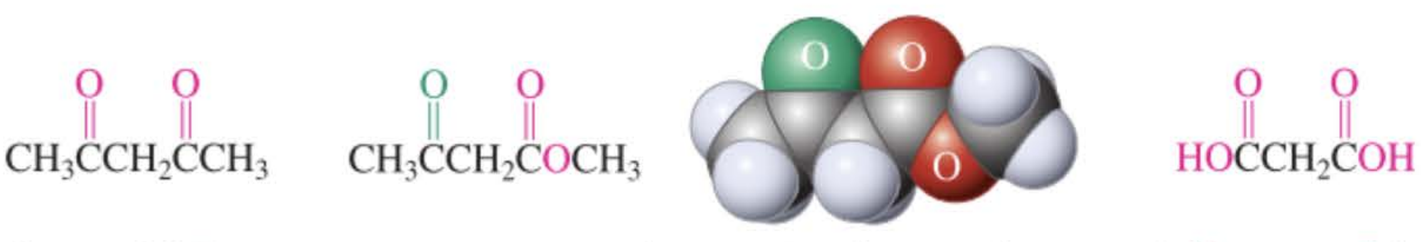
Synthèses des composés β-dicarbonylés : équivalents d'anions acyle



L'indane-1,2-dione, une dicétone, a permis au professeur Madeleine Joullié de l'Université de Pennsylvanie de détecter des empreintes digitales latentes sur des surfaces poreuses comme du papier. Les groupes carbonyle, réactionnels, se condensent avec les traces d'acides aminés qui sont présents au niveau de l'empreinte et les adduits ainsi obtenus sont fluorescents sous une lumière UV (comme on le voit sur la photo de gauche, avec l'obligeance du professeur Joullié). Cette avancée en expertise légale a donné des résultats spectaculaires en identifiant l'assassin du ministre israélien du tourisme en 2001, qui a été tué par un balle à l'hôtel Hyatt de Jérusalem. Les premières recherches ont mené les enquêteurs vers une chambre dans laquelle ils trouvèrent un journal entaché d'empreintes digitales très nettes (voir photo de droite, avec l'amabilité de la division d'identification et d'expertise légale de la police d'Israël, avec l'aide aussi du professeur Joseph Almog, de l'université hébraïque de Jérusalem), qui furent comparées avec succès, pour confondre l'assassin, par l'AFIS (*automated fingerprint identification system*).

Dans le chapitre 18, nous avions commencé à élargir l'horizon de la chimie des composés carbonylés, en constatant qu'une bonne part des techniques qui ont été mises au point par les organiciens de synthèse reposait sur des processus naturels mis à profit par les systèmes biologiques pour construire des liaisons carbone–carbone. La condensation aldolique (paragraphes 18.5 à 18.7) en était un exemple : cette puissante méthode permet de convertir des aldéhydes et des cétones en composés β-hydroxycarbonylés. Dans ce chapitre-ci, nous allons tout d'abord examiner la **condensation de Claisen** qui y est apparentée, au cours de laquelle l'attaque d'un énolate d'ester sur un groupe carbonyle engendre une nouvelle liaison carbone–carbone. Nous avons déjà vu l'usage de cette réaction lors de la biosynthèse des acides carboxyliques à longue chaîne (paragraphe 19.13). Les produits des condensations de Claisen sont des composés 1,3-dicarbonylés, plus communément appelés des composés β-dicarbonylés, lesquels sont très importants en synthèse à cause de leur polyvalence.

Exemples de composés β-dicarbonylés



Pentane-2,4-dione (Acétylacétone)
(Une β-dicétone)

3-Oxobutanoate de méthyle (Acétoacétate de méthyle)
(Un β-cétoester)

Acide propanedioïque (Acide malonique)
(Un acide β-dicarboxylique)

Un autre moyen naturel de création de liaisons carbone-carbone, qui a été adapté en synthèse par les chimistes, implique la thiamine ou vitamine B_1, présentée à la page 1100 sous forme de son pyrophosphate. La thiamine joue un rôle essentiel dans bon nombre de processus biochimiques, dont la biosynthèse des glucides, comme on le verra dans le chapitre 24. L'encadré 23.2 montre aussi comment la thiamine intervient dans le métabolisme des glucides, lors de la transformation de l'acide pyruvique en acétylcoenzyme A (paragraphe 19.13). Pour ce faire, la formation d'une liaison carbone-carbone fait intervenir une nouvelle sorte de nucléophile dérivé des aldéhydes et des cétones, à savoir un **équivalent d'anion alcanoyle** (ou **acyle**). Ce type de réactif illustre comment un atome de

carbone carbonylique, qui normalement est électrophile, peut être temporairement rendu nucléophile de manière à réaliser une nouvelle liaison carbone–carbone avec le carbone carbonylique d'une autre molécule d'aldéhyde ou de cétone : on obtient ainsi en définitive des α-hydroxycétones.

23-1 Composés β-dicarbonylés : condensations de Claisen

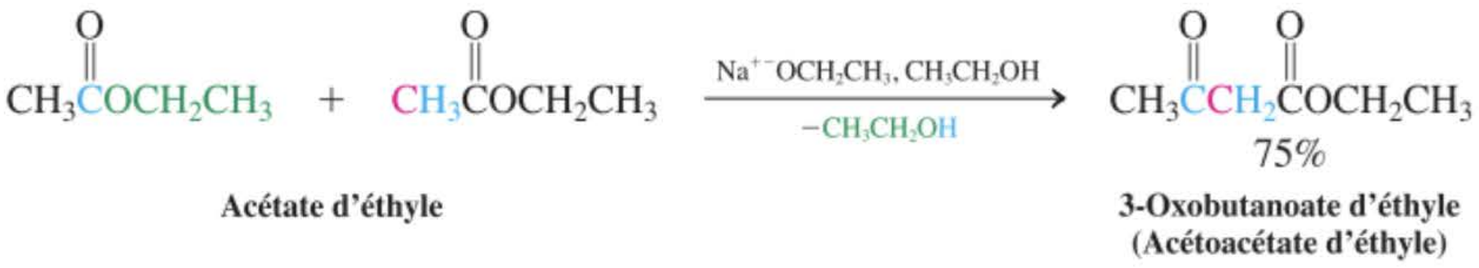
Les énolates d'ester donnent lieu à des réactions d'addition–élimination avec d'autres fonctions ester, ce qui aboutit à la formation d'esters β-cétoniques. Ces réactions, que l'on appelle des **condensations de Claisen***, sont, chez les esters, les analogues de la réaction aldolique (paragraphe 18.5).

Les condensations de Claisen permettent de former des composés β-dicarbonylés

L'acétate d'éthyle réagit avec une quantité stœchiométrique d'éthoxyde de sodium et fournit du 3-oxobutanoate d'éthyle (acétoacétate d'éthyle).

RÉACTION

Condensation de Claisen de l'acétate d'éthyle



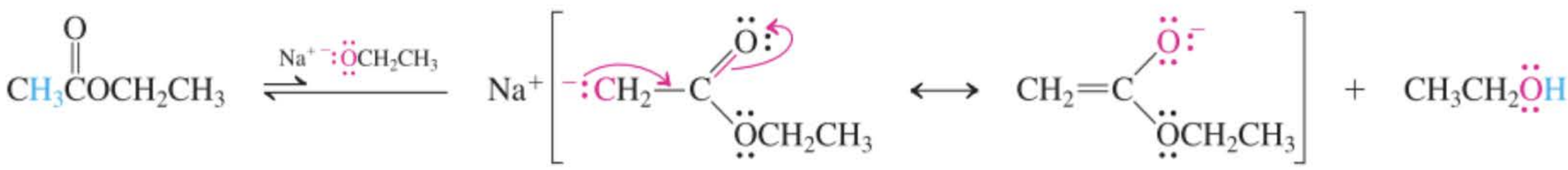
Au contraire de la formation des imines (paragraphe 17.9) ou de la condensation aldolique (paragraphe 18.5), au cours desquelles deux molécules s'unissent en éliminant de l'eau, la condensation de Claisen implique l'élimination d'une molécule d'alcool.

La condensation de Claisen débute par la formation de l'ion énolate de l'ester (étape 1). L'addition–élimination de cette entité au groupe carbonyle d'une autre molécule d'ester fournit un 3-cétoester (étapes 2 et 3). Ces étapes sont réversibles et, dans son ensemble, le processus est jusqu'ici *endothermique*. De fait, la déprotonation initiale de l'ester ($pK_a \approx 25$) par l'éthoxyde est tout particulièrement défavorable (pK_a de l'éthanol = 15,9).

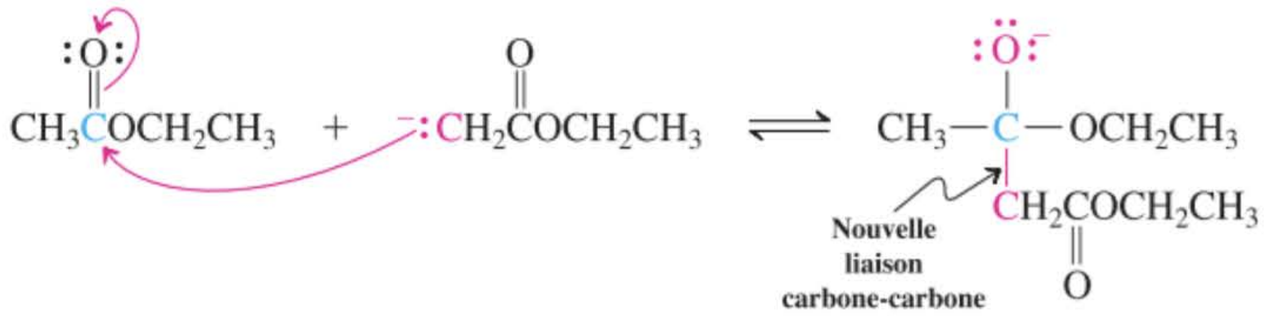
MÉCANISME

Mécanisme de la condensation de Claisen

Étape 1. Formation d'un ion énolate à partir de l'ester

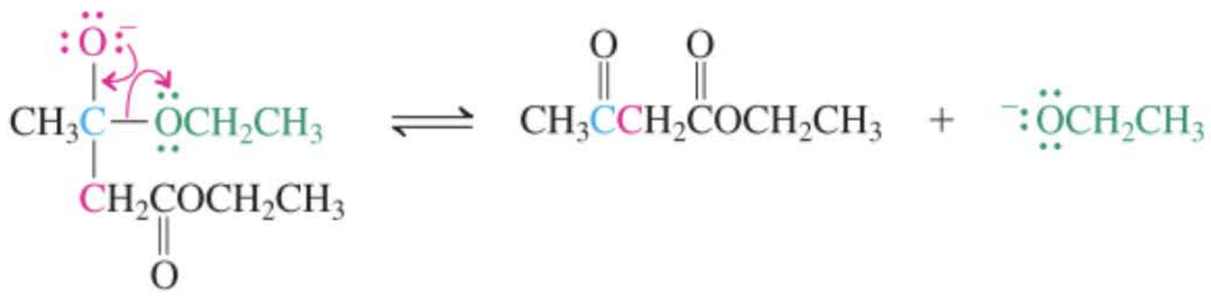


Étape 2. Addition nucléophile



* Il s'agit du même Claisen que celui qui a donné son nom au réarrangement de Claisen (paragraphe 22.7).

Étape 3. Élimination



3-Cétoester

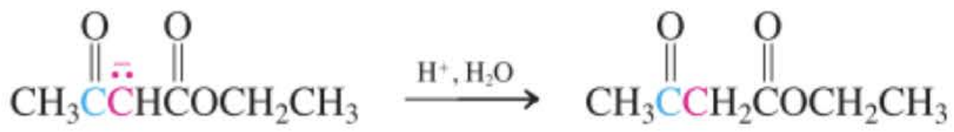
Le produit issu de l'étape 3, qui est un 3-cétoester (dit aussi β-cétoester), possède des hydrogènes sur le carbone central, lesquels sont remarquablement acides ($pK_a \sim 11$) en raison de la présence de groupes carbonyle *de part et d'autre*. De ce fait, ce cétoester cède immédiatement un proton à l'éthoxyde, transformant ainsi cette base en éthanol (étape 4). C'est pour cette raison qu'il est indispensable, pour mener à bien une condensation de Claisen, d'engager une quantité stœchiométrique (et non catalytique) d'éthoxyde. Chaque molécule de 3-cétoester, dès qu'elle se forme, protonne une molécule d'éthoxyde, ce qui fait que *la base qui est indispensable pour catalyser les étapes 1 à 3 est consommée*. L'ajout d'une quantité stœchiométrique d'éthoxyde évite que cette base ne soit complètement consommée avant que l'ester mis en réaction ne soit totalement transformé en produit. Qui plus est, la déprotonation qui a lieu dans l'étape 4 est tout à fait favorable, ce qui a pour effet de mener vers le produit voulu les étapes 1 à 3 qui sont régies par des équilibres défavorables. Un traitement final par une solution aqueuse d'acide (étape 5) réattache un proton à l'atome de carbone central du cétoester, ce qui aboutit en définitive au produit final.

Étape 4. Déprotonation du cétoester avec déplacement de l'équilibre





Étape 5. Protonation lors du parachèvement aqueux



Pour éviter la transestérification, il faut que l'alkoxyde et l'ester dérivent tous deux du même alcool.

Exercice 23-1

Donner les produits qui résulteront de la condensation de Claisen dans le cas **(a)** du propanoate d'éthyle ; **(b)** du 3-méthylbutanoate d'éthyle ; **(c)** du pentanoate d'éthyle. Pour chacune de ces réactions, la base est de l'éthoxyde de sodium et le solvant est l'éthanol.

Les protons sertis par deux groupes carbonyle sont acides

Pourquoi la déprotonation d'un 3-cétoester est-elle si favorable ? L'acidité des hydrogènes sertis par les deux groupes carbonyle est fortement exaltée en raison de la stabilisation par résonance de l'anion correspondant. Le tableau 23.1 répertorie les valeurs des pK_a de divers composés β-dicarbonylés et autres systèmes apparentés, tels que le cyanoacétate de méthyle et le propanedinitrile (malonodinitrile).

L'importance de l'étape finale de déprotonation dans la condensation de Claisen apparaît clairement lorsque l'ester ne possède qu'un seul hydrogène en α. Le produit de cette réaction devrait être

Tableau 23-1 Valeur des pK_a relatifs aux composés β-dicarbonylés et apparentés

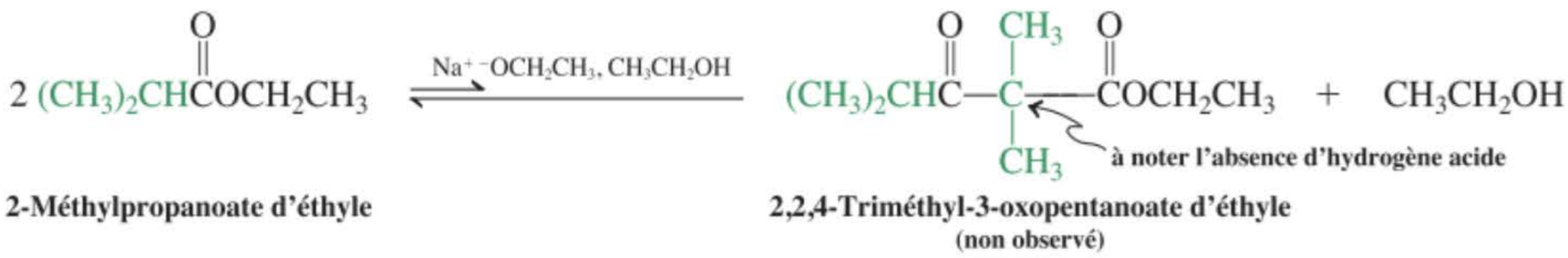
Nom	Structure	pK_a
Pentane-2,4-dione (Acétylacétone)	$CH_3CCH_2CCH_3$ (O, O)	9
2-Cyanoacétate de méthyle	$NCCH_2COCH_3$ (O)	9
3-Oxobutanoate d'éthyle (Acétoacétate d'éthyle)	$CH_3CCH_2COCH_2CH_3$ (O, O)	11
Propanedinitrile (Malonodinitrile)	$NCCH_2CN$	13
Propanedioate de diéthyle (Malonate de diéthyle)	$CH_3CH_2OCCH_2COCH_2CH_3$ (O, O)	13

Plus acide

RÉACTION

un 3-cétoester disubstitué en 2,2 et n'ayant donc en cette position plus aucun hydrogène acide, alors que celui-ci est nécessaire pour déplacer l'équilibre. De fait, on n'obtient pas le produit attendu de la condensation de Claisen.

Un exemple de non-réussite d'une condensation de Claisen

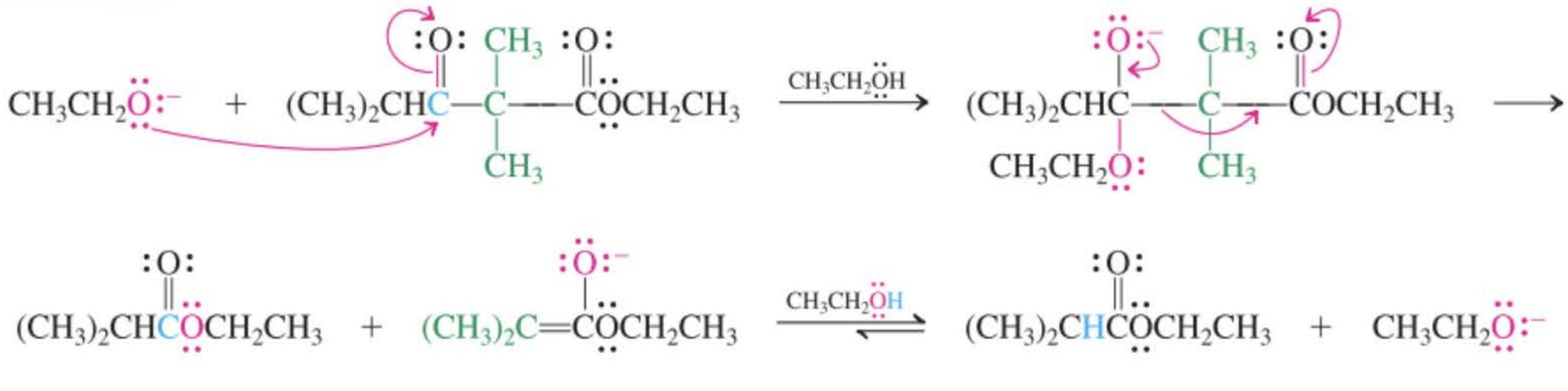


2-Méthylpropanoate d'éthyle — **2,2,4-Triméthyl-3-oxopentanoate d'éthyle (non observé)**

MÉCANISME

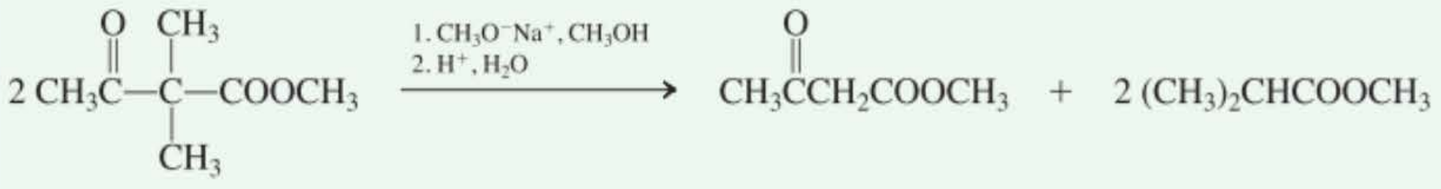
Le fait que ce résultat soit dû à un équilibre défavorable peut être démontré en traitant un 3-cétoester disubstitué en 2,2 par une base : on assiste à une *inversion complète* de la condensation de Claisen, à savoir à une **condensation rétro-Claisen**, qui fournit deux molécules d'esters ordinaires selon un mécanisme qui est exactement l'inverse de celui de la réaction directe.

Condensation rétro-Claisen



Exercice 23-2

Expliquer l'observation suivante :

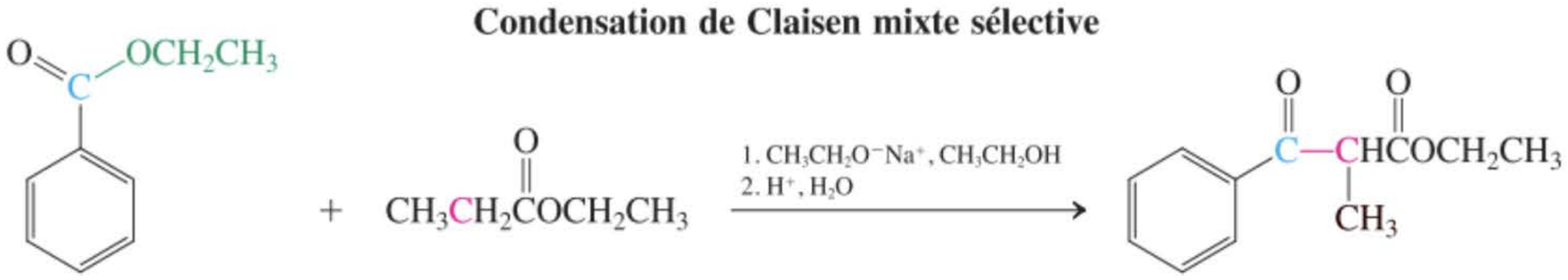


Les condensations de Claisen peuvent faire intervenir deux esters différents

Les **condensations de Claisen mixtes** font intervenir deux esters différents. Au même titre que les condensations aldoliques croisées (paragraphe 18.6), celles-ci manquent totalement de sélectivité et

fournissent des mélanges de produits. Il est toutefois possible de réaliser une condensation mixte sélective lorsque l'un des partenaires mis en réaction ne possède pas d'hydrogène en α, comme dans le benzoate d'éthyle.

Condensation de Claisen mixte sélective



Benzoate d'éthyle

2-Méthyl-3-oxo-3-phényl-propanoate d'éthyle

Exercice 23-3

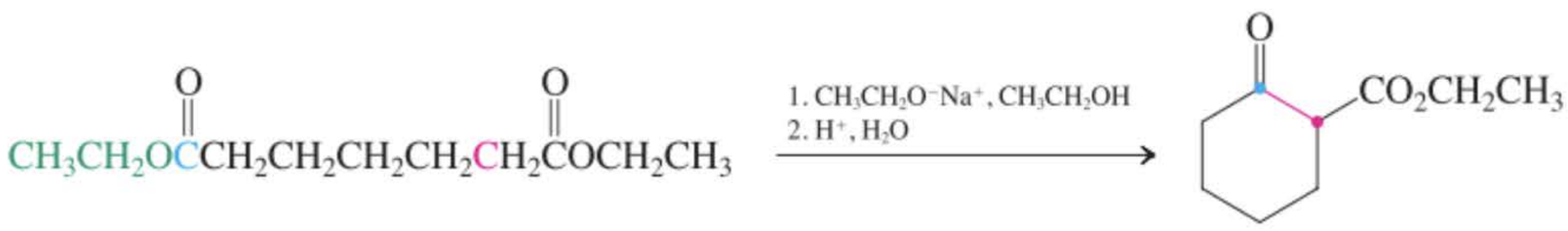
Donner les formules de tous les produits qui résulteront de la condensation de Claisen lorsqu'on traite un mélange d'acétate d'éthyle et de propanoate d'éthyle par de l'éthoxyde de sodium dans de l'éthanol.

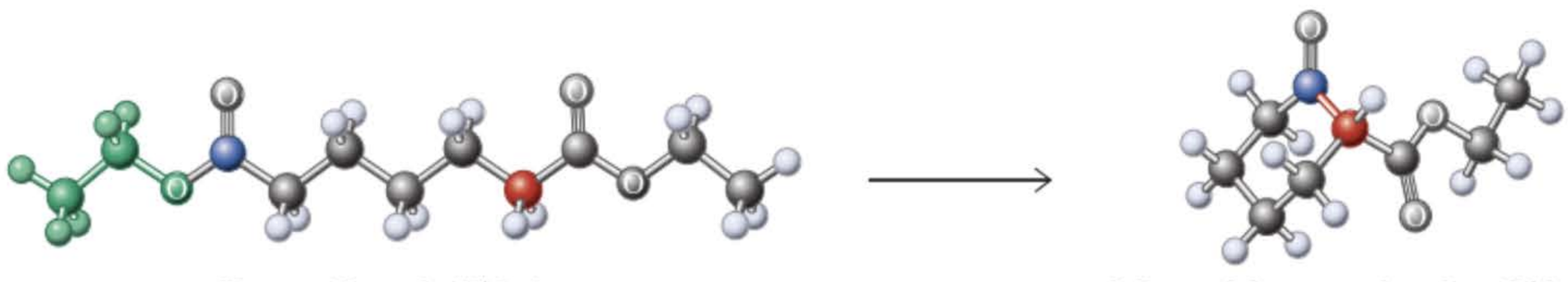
Exercice 23-4

Doit-on s'attendre à ce que la condensation de Claisen mixte entre le formiate d'éthyle et l'acétate d'éthyle fournisse un seul produit majoritaire ? Expliquer et donner la (les) structure(s) du (des) produits espéré(s).

Les condensations de Claisen intramoléculaires aboutissent à des composés cycliques

La version intramoléculaire de la réaction de Claisen, que l'on appelle la **condensation de Dieckmann***, aboutit à la production de 3-cétoesters cycliques. Comme on peut s'y attendre (paragraphe 9.6), elle se réalise au mieux lorsqu'il y a formation de cycles à cinq et six pièces.





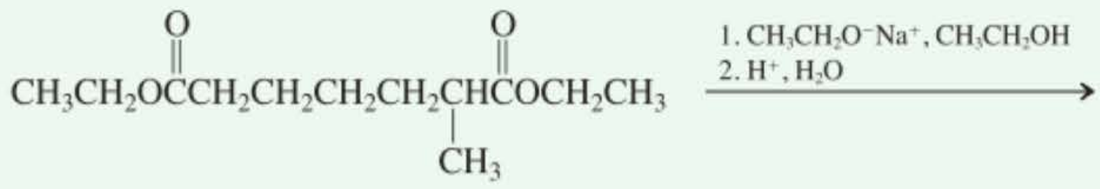
Heptanedioate de diéthyle

2-Oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle

Exercice 23-5

Mise en pratique des concepts : prédire une condensation de Claisen censée réussir

Deux produits cycliques sont susceptibles de se former lors de la condensation de Dieckmann (= Claisen intramoléculaire) présentée ci-après, mais en réalité un seul de ceux-ci se forme. Décrire et expliquer brièvement l'issue de cette réaction.



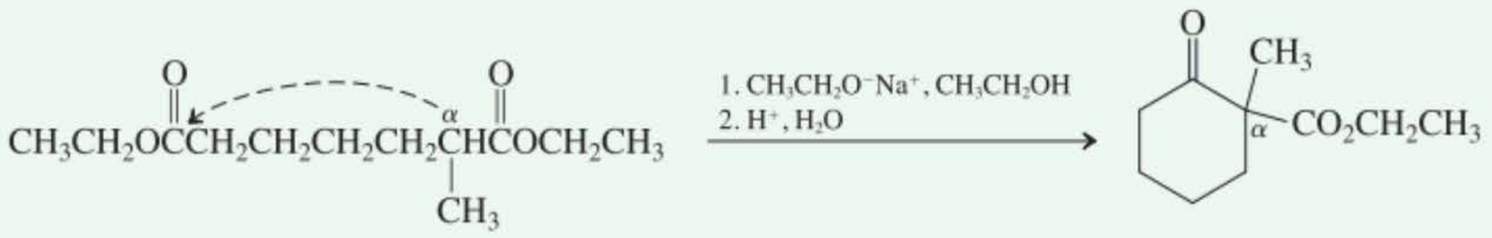
* Professeur Walter Dieckmann (1869 –1925), Université de Munich, Allemagne.

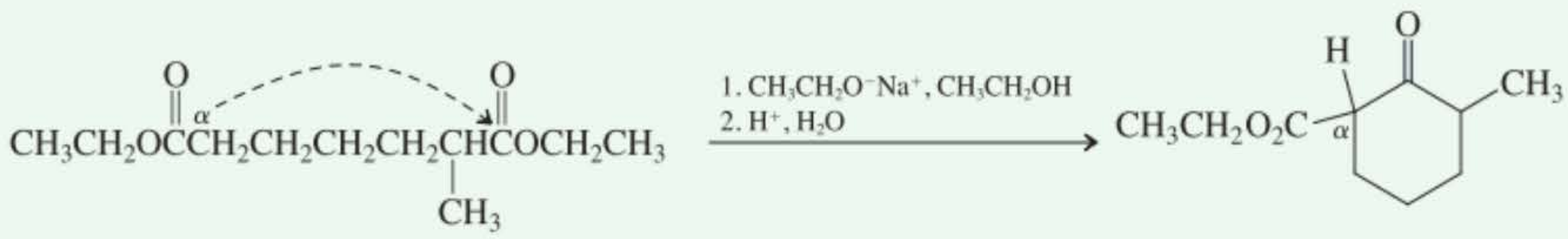
Stratégie

Pour aboutir aux produits possibles, il suffit d'appliquer le schéma mécanistique qui a été décrit dans ce paragraphe.

Solution

• Une nouvelle liaison carbone-carbone doit être formée entre l'atome de carbone qui est en α d'un des groupes carbonyle des esters et l'atome de carbone carbonylique de l'autre. On montre ci-dessous quels sont ces deux produits susceptibles d'apparaître.





• On remarquera que le produit résultant de la première condensation est dépourvu d'hydrogène en α acide entre ses deux groupes carbonyle. Une telle molécule n'est pas isolée dans les conditions propres aux condensations de Claisen parce que l'équilibre associé à sa formation ne peut pas être déplacé dans ce sens par déprotonation (étape 4 du mécanisme présenté ci-avant dans ce paragraphe ; voir aussi « non-réussite d'une condensation de Claisen »). Seul le produit de la seconde possibilité de condensation est obtenu.

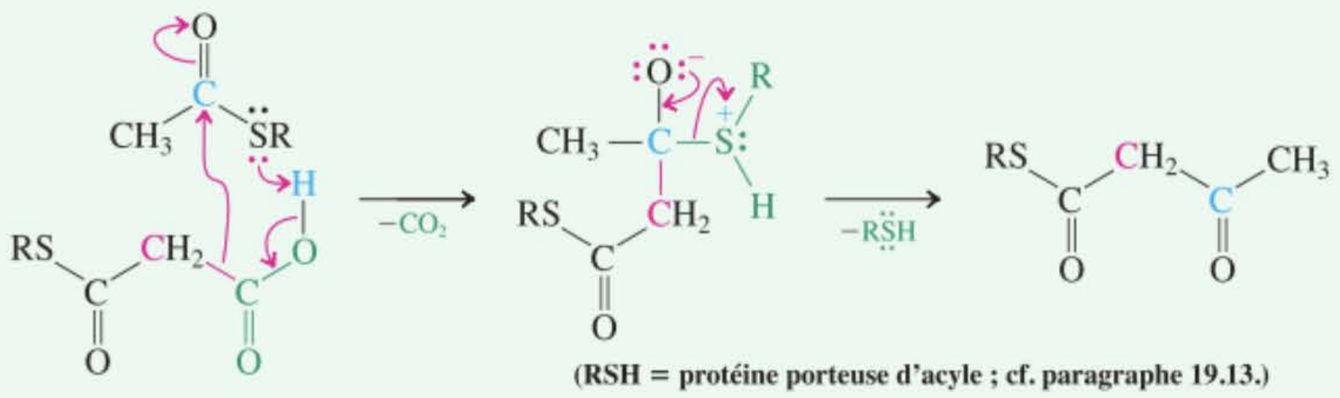
ENCADRÉ 23-1

Condensations de Claisen en biochimie



Les processus de couplage qui permettent de construire les chaînes d'acides gras à partir de thioesters de la coenzyme A (paragraphe 19.13) sont des applications de la condensation de Claisen. La carboxylation de l'acétylCoA en malonylCoA (présentée ci-dessus) est une variante dans laquelle c'est le carbone du CO_2 plutôt que celui du groupe carbonyle d'un ester qui est la cible de l'attaque nucléophile.

Le groupe méthylène de l'espèce carboxylée est bien plus réactionnel que le groupe méthyle des acétylthioesters et participe à une large gamme de condensations de type Claisen. Il est clair que ces réactions exigent une catalyse par des enzymes, mais on peut les formuler de manière simplifiée, comme on le montre ci-dessous.



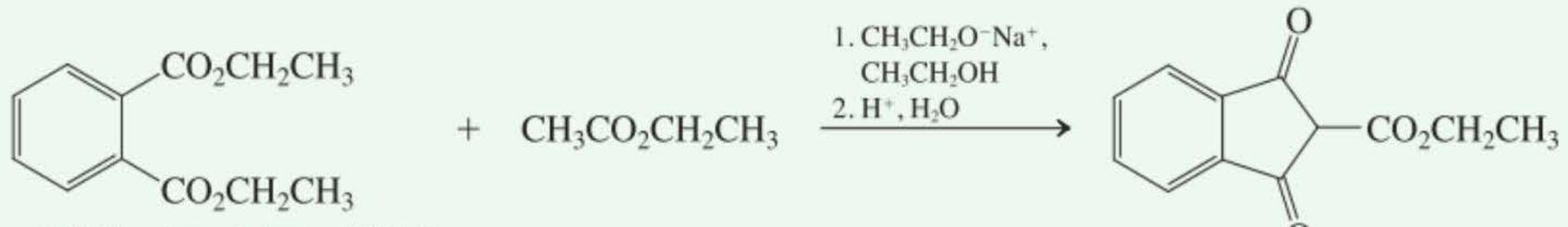
(RSH = protéine porteuse d'acyle ; cf. paragraphe 19.13.)

Le produit de la réaction ci-dessus, à savoir le dérivé acétoacétylé de la protéine porteuse d'acyle, est le point de départ de la biosynthèse d'autres composés en dehors des acides gras. Ainsi, les stéroïdes dérivent d'une séquence de condensations de type Claisen (sous catalyse enzymatique) aboutissant au squelette de l'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène ou isoprène, un alcadiène ramifié à cinq carbones), lequel est le bloc de construction des terpènes (paragraphe 4.7). Dans cette variante, l'énolate de l'acétylCoA s'additionne au carbonyle cétonique de l'acétoacétylCoA, générant ainsi la β-hydroxy-β-méthylglutarylCoA (HMGCoA).

Exercice 23-6

Essayez par vous-même

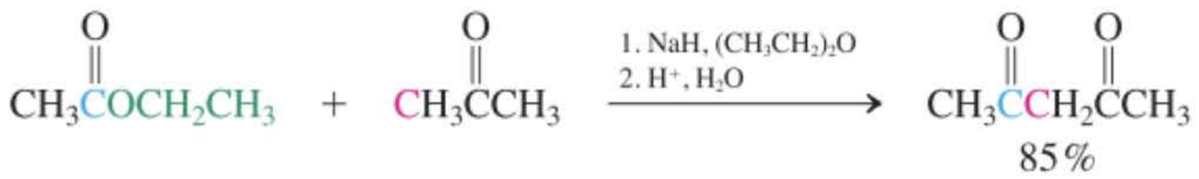
Proposer un mécanisme pour la réaction suivante :



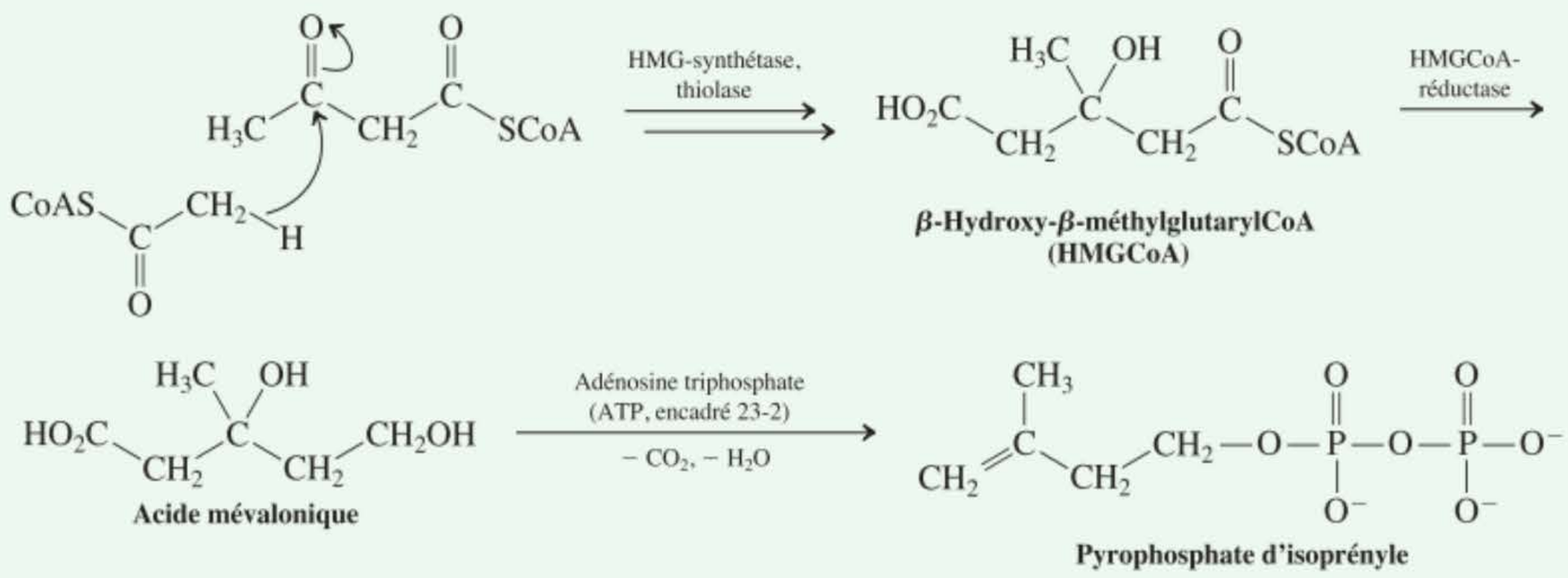
Benzène-1,2-dicarboxylate de diéthyle (Phtalate de diéthyle)

Les cétones peuvent participer à des réactions de Claisen mixtes

Les cétones peuvent intervenir dans la condensation de Claisen. Étant donné qu'elles sont plus acides que les esters, elles sont déprotonnées bien avant que l'ester n'ait eu une chance de réaliser une autocondensation. Les produits de cette réaction (après traitement acide) peuvent être des β-dicétones, des aldéhydes β-cétoniques ou d'autres composés β-dicarbonylés. La réaction peut être exécutée avec toute une série de cétones et d'esters, de manière tant intermoléculaire qu'intramoléculaire.



Il s'ensuit alors, toujours par voie enzymatique, une réduction, une décarboxylation, une déshydratation et une phosphorylation pour aboutir finalement au pyrophosphate de 3-méthylbut-3-ényle (isoprényle).

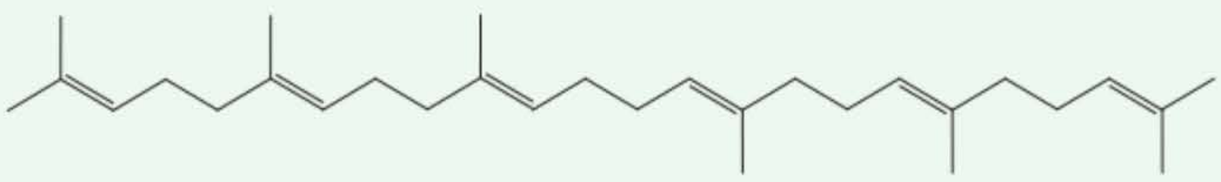


β-Hydroxy-β-méthylglutarylCoA (HMGCoA)

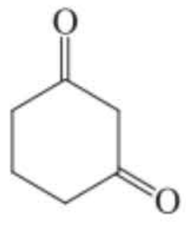
Acide mévalonique

Pyrophosphate d'isoprényle

Chez les animaux, six molécules de pyrophosphate d'isoprényle sont appelées à réagir pour biosynthétiser le squalène, un hydrocarbure présentant une chaîne à 24 carbones sur laquelle sont greffés six substituants méthyle. Le squalène, à son tour, subit une séquence complexe de cyclisations, réarrangements et autres ruptures de liaisons, aboutissant aux stéroïdes, comme le cholestérol (paragraphes 4.7 et 14.10).



Squalène



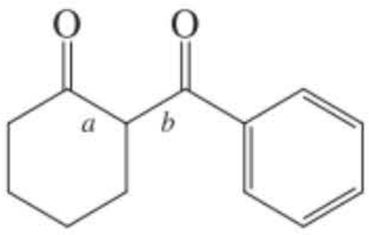
Cyclohexane-1,3-dione

Exercice 23-7

La cyclohexane-1,3-dione (voir dans la marge) peut être synthétisée grâce à une condensation de Claisen mixte intramoléculaire entre le groupe carbonyle cétonique et la fonction ester d'une seule molécule. Quelle est la structure de cette molécule de départ ?

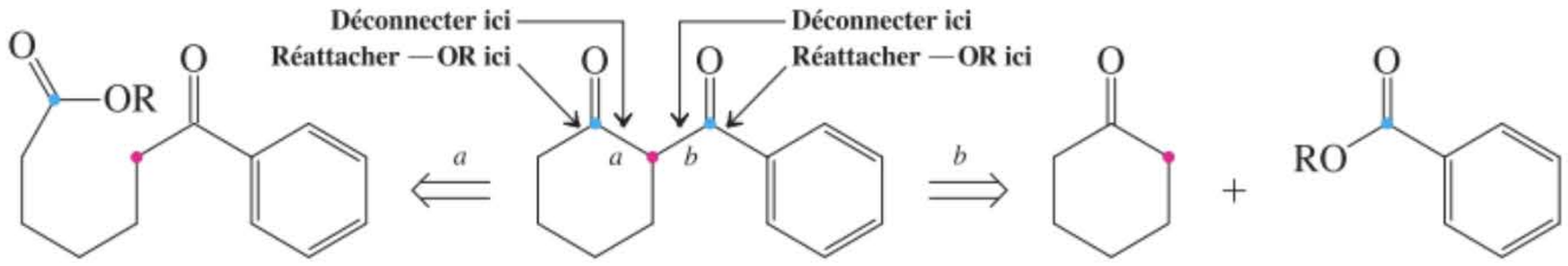
L'analyse rétrosynthétique clarifie l'utilité en synthèse organique de la condensation de Claisen

Après avoir examiné divers types de condensations de Claisen, on peut à présent se demander comment de telles réactions peuvent être imaginées logiquement lors des synthèses organiques. Trois constatations très utiles sont à garder à l'esprit : (1) les condensations de Claisen forment toujours des composés 1,3-dicarbonylés ; (2) lors des condensations de Claisen, l'un des partenaires de la réaction doit être un ester, dont le groupe alkoxyde s'éjecte au cours de la condensation ; et (3) l'autre partenaire de la réaction (la source de l'énolate nucléophile) doit contenir au moins deux hydrogènes acides sur le carbone en α. En outre, si on envisage de réaliser une condensation mixte, l'un des partenaires de la réaction doit être dans l'impossibilité de s'autocondenser (par ex., il doit être dépourvu d'hydrogène en α). Si on nous donne la structure d'une molécule-cible et qu'on désire déterminer si elle pourrait être obtenue grâce à une condensation de Claisen (et si oui, comment), il nous faut l'analyser de manière rétrosynthétique avec les informations précédentes en tête. Examinons par exemple si la 2-benzoylcyclohexanone pourrait être synthétisée via une condensation de Claisen.

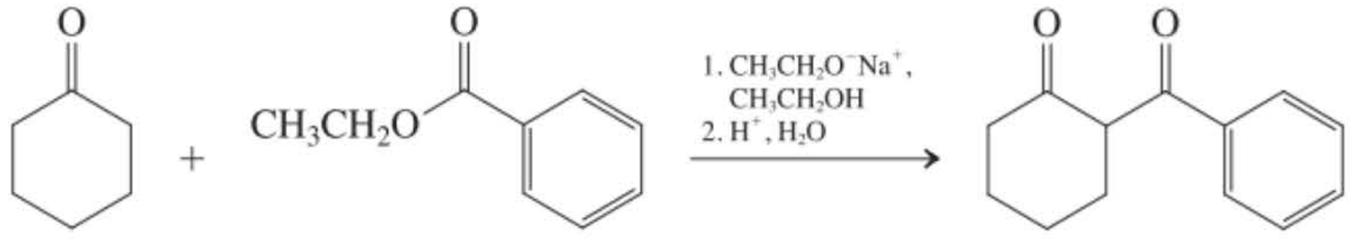


2-Benzoylcyclohexanone

Il s'agit d'un composé 1,3-dicarbonylé, ce qui est en accord avec la première exigence. Quelle est la liaison qui se forme lors d'une condensation de Claisen ? En examinant tous les exemples de ce paragraphe, on constate que la nouvelle liaison dans le produit connecte toujours l'un des groupes carbonyle de l'entité 1,3-dicarbonylée à l'atome de carbone qui est situé *entre* eux. La molécule ciblée contient deux liaisons de ce type, qui sont marquées par les lettres *a* et *b*. Si, à présent, nous continuons notre analyse rétrosynthétique en déconnectant chacune de ces liaisons stratégiques, il faut faire intervenir le second critère : le groupe carbonyle auquel se fixera la nouvelle liaison carbone–carbone doit provenir au départ d'une fonction ester. Ainsi donc, en raisonnant à rebours, *on doit imaginer qu'un groupe alkoxyle se réaccroche à ce carbone carbonylique*. C'est pourquoi on a :

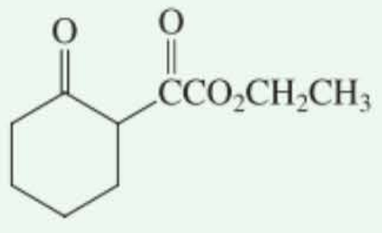


La déconnexion de la liaison *a* révèle un cétoester, qui subit une condensation de Claisen intramoléculaire dans le sens direct, tandis que la déconnexion de la liaison *b* fournit de la cyclohexanone ainsi qu'un ester benzoïque. Les deux projets sont tout à fait réalisables ; le second est toutefois préférable étant donné qu'il permet d'élaborer la molécule ciblée par condensation de fragments plus petits :



Exercice 23-8

Mise en pratique des concepts : analyse rétrosynthétique d'une réaction de Claisen

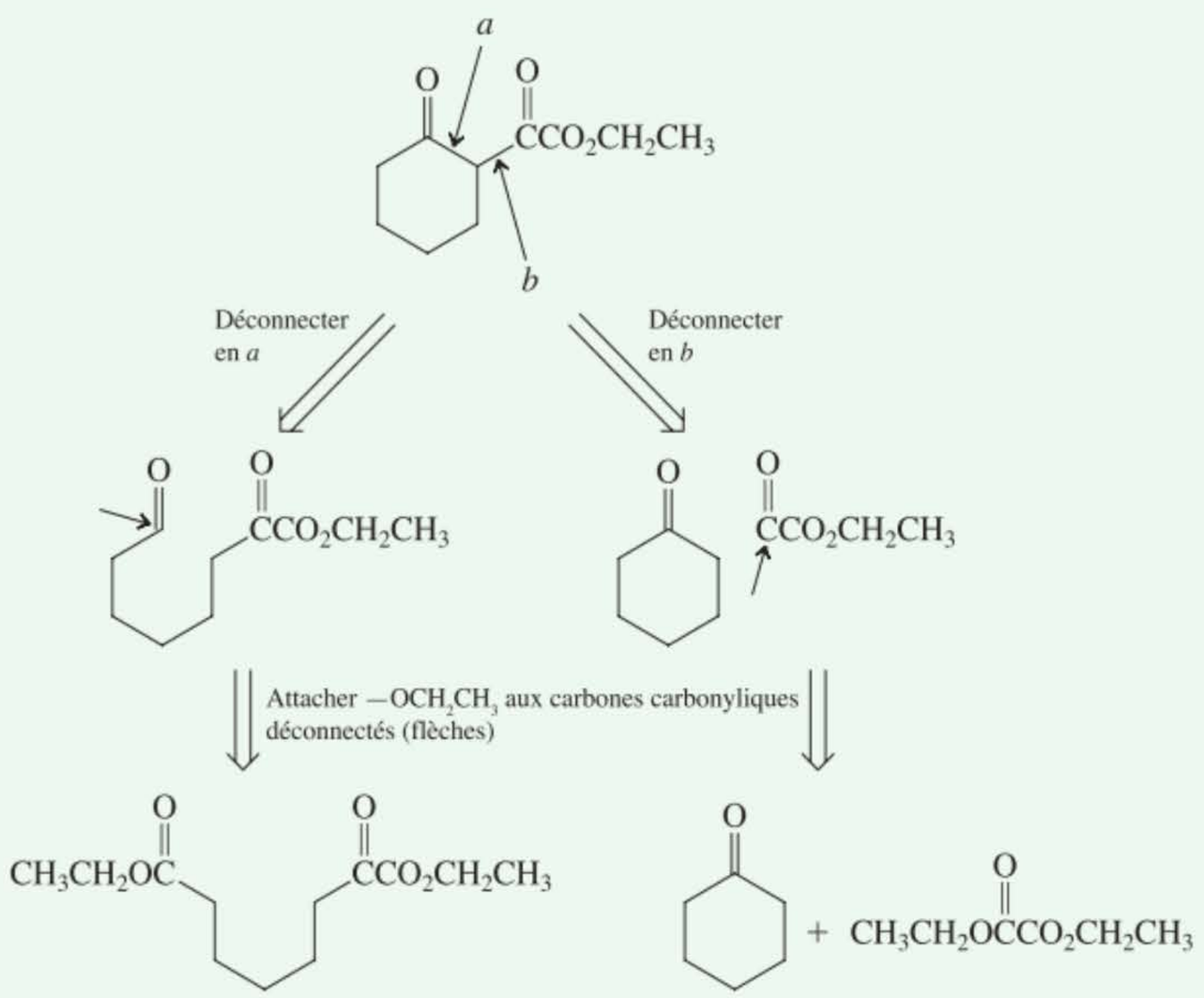
Proposer une synthèse de  via une condensation de Claisen ou de Dieckmann.

Stratégie

Commencez par identifier les liaisons stratégiques, en l'occurrence celles qui pourraient être créées par une condensation de type Claisen. Dès que vous les aurez trouvées (il y en aura deux), déconnectez chacune de celles-ci, tour à tour, et accrochez un groupe alkoxyle au carbone carbonylique ainsi séparé. De cette manière, vous obtiendrez les deux substrats de départ possibles pour ces synthèses de type Claisen.

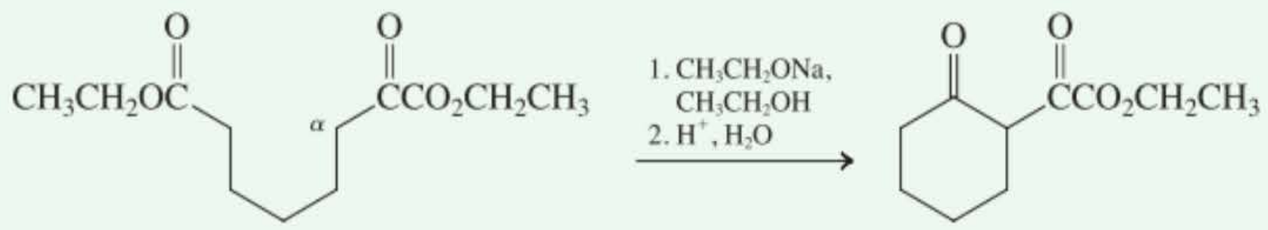
Solution

• Les liaisons stratégiques sont celles qui connectent les deux groupes carbonyles à l'atome de carbone qui est serti entre ceux-ci (flèches). Appelons-les *a* et *b*. Ensuite, (1) cassez chacune de ces liaisons et (2) accrochez un groupe éthoxyle au carbone carbonylique (il faut employer un groupe éthoxyle parce que la molécule ciblée est un éthoxyester). Cela vous donnera un schéma tel que celui-ci, lequel constitue votre analyse rétrosynthétique :

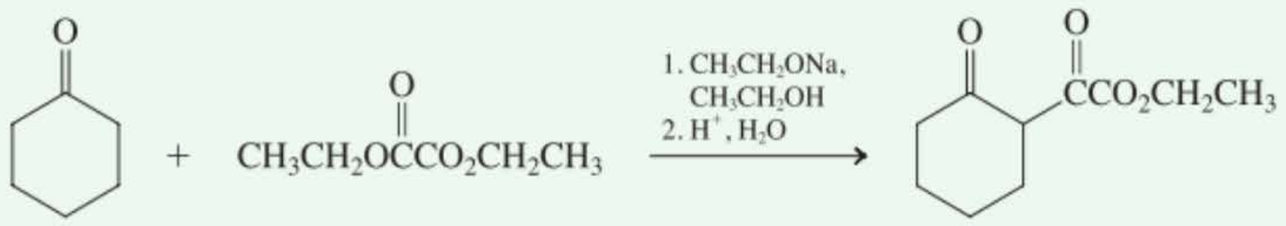


• À ce stade, vous avez identifié les deux substrats de départ possibles. Pour compléter l'exercice, écrivez à présent les réactions de condensation dans le sens direct :

Synthèse *a* :



Synthèse *b* :

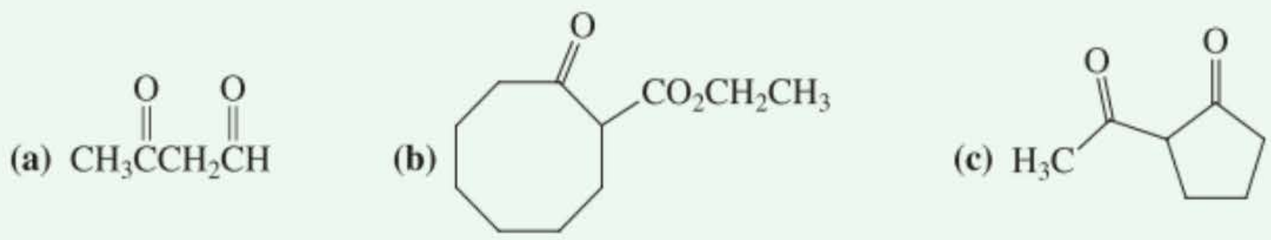


La synthèse *a* est une condensation de Dieckmann caractérisée par l'attaque par le carbone en α de l'énolate (de la cétone) sur le carbonyle de l'ester à l'autre extrémité de la molécule. La synthèse *b* est une condensation de Claisen mixte dans laquelle l'énolate de la cyclohexanone attaque l'un des deux groupes ester de l'éthanedioate de diéthyle (oxalate de diéthyle).

Exercice 23-9

Essayez par vous-même

Proposer des synthèses des molécules suivantes via des condensations de Claisen ou de Dieckmann.



En résumé, les condensations de Claisen sont endothermiques et, de ce fait, ne se réaliseraient pas sans l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'une base suffisamment forte pour déprotonner le 3-cétoester qui apparaît. Les condensations de Claisen mixtes entre deux esters sont non sélectives, sauf si elles sont intramoléculaires (condensations de Dieckmann) ou si l'un des partenaires est dépourvu d'hydrogène en α. Les cétones participent également à des réactions de Claisen mixtes sélectives parce qu'elles sont plus acides que les esters.

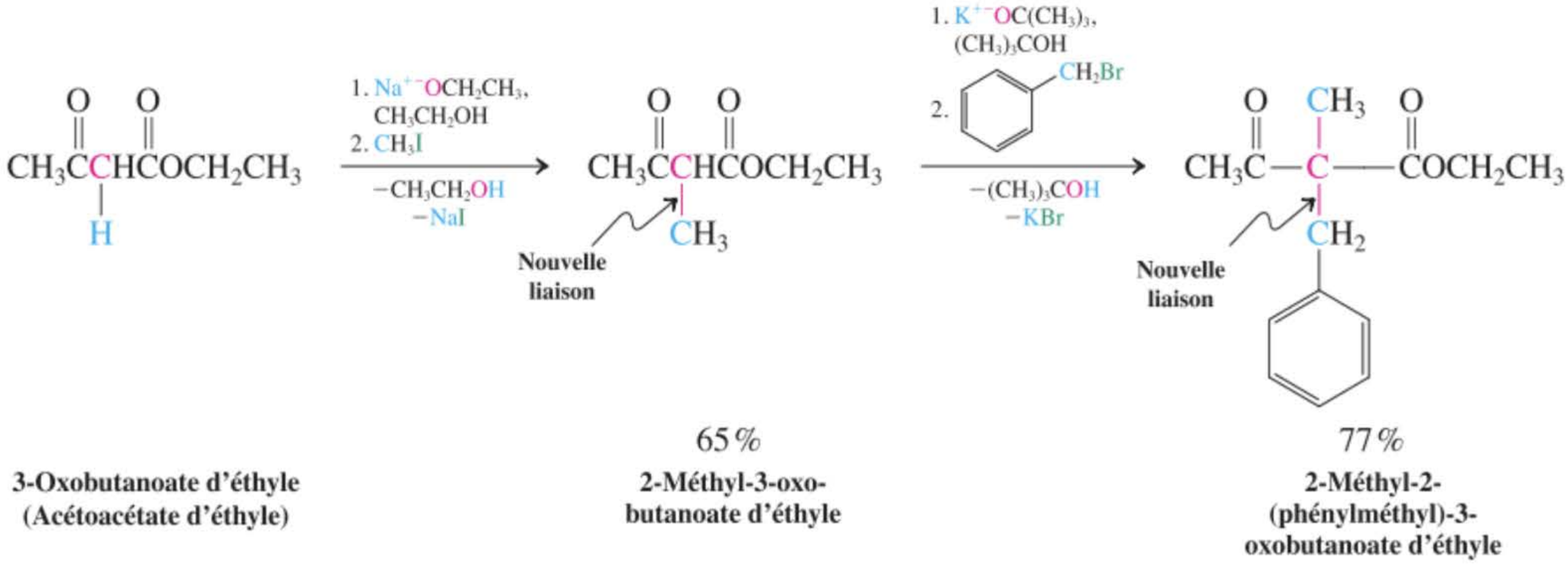
23-2 Les composés β-dicarbonylés en tant qu'intermédiaires de synthèse

Après avoir vu comment on prépare les composés β-dicarbonylés, examinons à présent leur utilité en synthèse organique. On montrera dans ce paragraphe que les anions correspondants sont facilement alkylés et que les 3-cétoesters peuvent être hydrolysés en acides correspondants, lesquels se laissent décarboxyler pour aboutir à des cétones ou à d'autres acides carboxyliques. Ces transformations ouvrent la voie vers la synthèse de nouvelles molécules aux fonctions très diversifiées.

Les anions β-dicarbonylés sont nucléophiles

L'acidité exceptionnelle des hydrogènes méthyléniques présents dans les composés carbonylés β-cétoniques peut être mise à profit en synthèse organique. Leurs valeurs de pK_a, exceptionnellement basses (environ 9–13, voir tableau 23.1), permettent aux alkoxydes basiques d'arracher pratiquement quantitativement un proton de ce méthylène, ce qui crée un ion énolate qui peut être alkylé de manière à produire des dérivés substitués. Ainsi, par exemple, lorsque du 3-oxobutanoate d'éthyle (acétoacétate d'éthyle) est traité par $NaOCH_2CH_3$, on assiste à une déprotonation quantitative aboutissant à l'énolate, lequel réagit, comme on le montre, avec l'iodométhane selon un mécanisme S_N2 pour fournir le dérivé méthylé. L'hydrogène acide qui subsiste en cette position peut ensuite être arraché, lui aussi, par $KOC(CH_3)_3$ (qui est une base un peu plus forte). L'anion qui en résulte peut subir une autre alkylation S_N2, comme ici avec du bromure de benzyle, ce qui fournit un produit doublement substitué.

Alkylations d'esters β-cétoniques

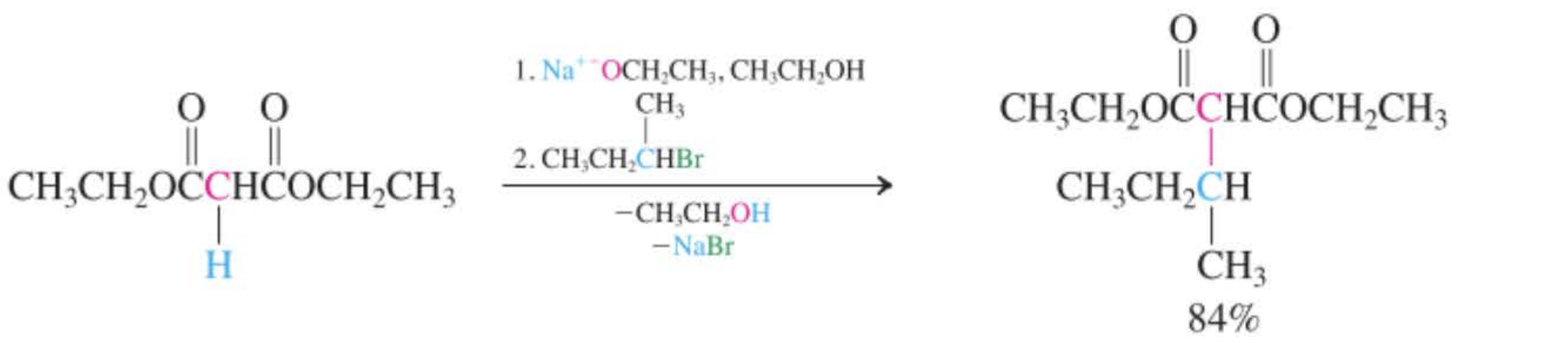


3-Oxobutanoate d'éthyle (Acétoacétate d'éthyle)

2-Méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle

2-Méthyl-2-(phénylméthyl)-3-oxobutanoate d'éthyle

Les autres composés β-dicarbonylés subissent des réactions similaires.



Propanedioate de diéthyle (Malonate de diéthyle)

2-(1-Méthylpropyl)propanedioate de diéthyle

Exercice 23-10

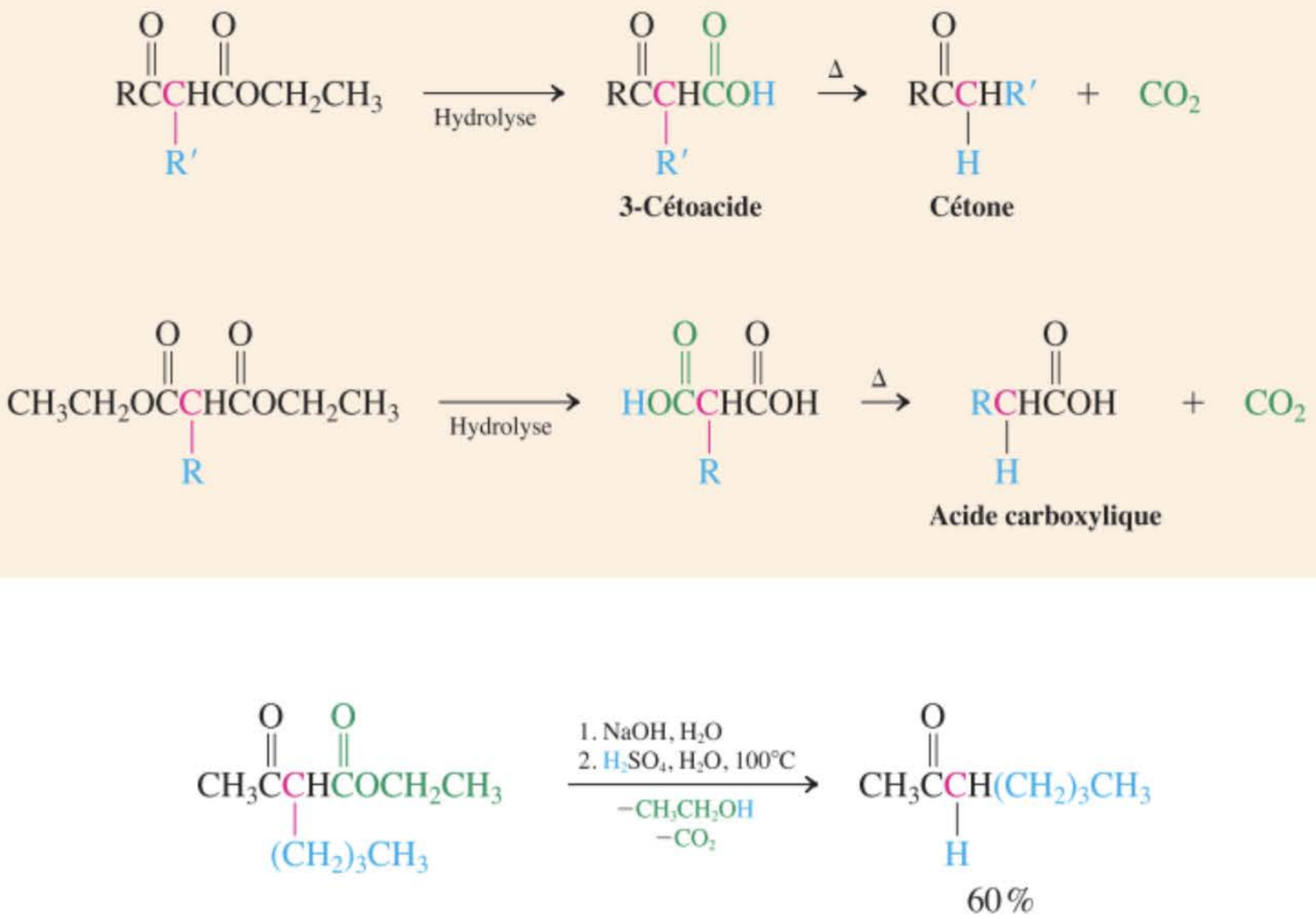
Proposer une méthode de synthèse de la 2,2-diméthylcyclohexane-1,3-dione à partir de 5-oxohexanoate de méthyle.

Les 3-cétoacides se décarboxylent facilement

L'hydrolyse des 3-cétoesters fournit des 3-cétoacides, lesquels se laissent à leur tour facilement décarboxyler dans des conditions relativement douces. Les produits qui en résultent, à savoir des cétones ou des acides carboxyliques, contiennent les groupes alkyle qui ont été introduits lors des étapes d'alkylation préalables.

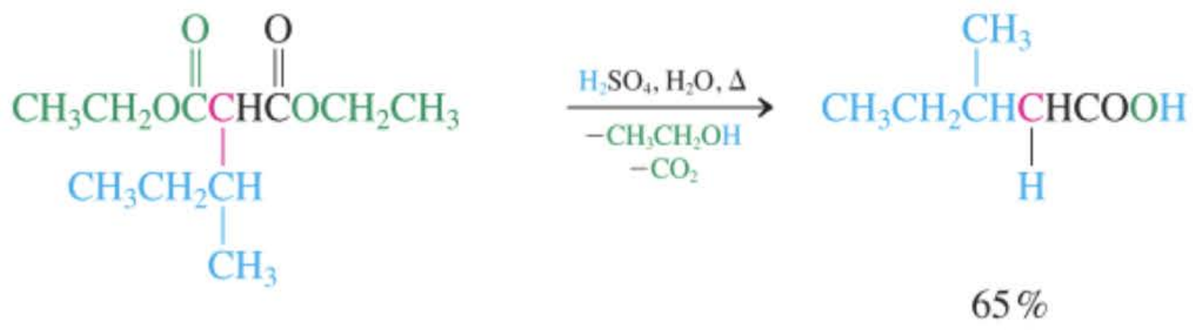
RÉACTION

Schéma général de la formation et de la décarboxylation des 3-cétoacides



2-Butyl-3-oxobutanoate d'éthyle

Heptan-2-one



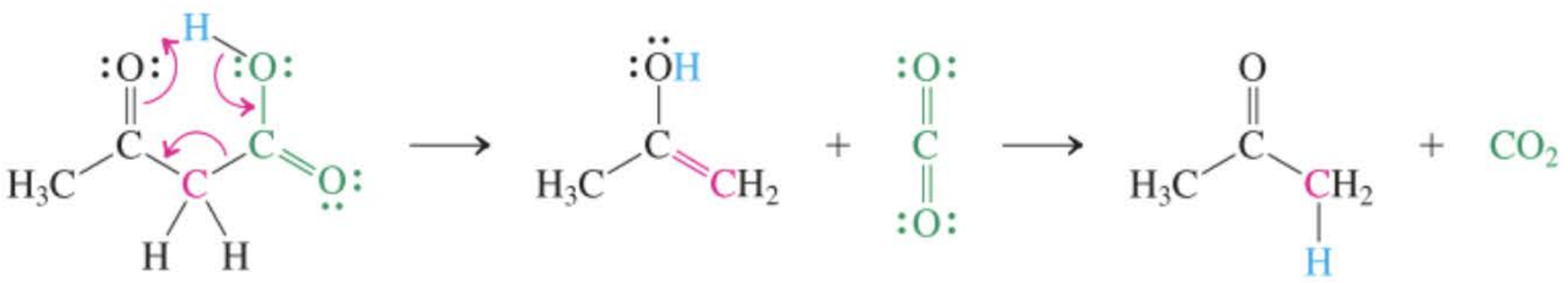
2-(1-Méthylpropyl)propanedioate de diéthyle

Acide 3-méthylpentanoïque

La décarboxylation, ou perte de CO_2, n'est pas une réaction typique des acides carboxyliques dans les conditions ordinaires. Cependant, les acides β-cétoniques sont exceptionnellement enclins à se décarboxyler et ce, pour deux raisons. Tout d'abord, l'oxygène de la fonction cétone en 3 – qui est basique au sens de Lewis – est idéalement positionné pour interagir avec l'hydrogène carboxylique, ce qui crée un état de transition cyclique à six pièces. En outre, cet état de transition possède un caractère aromatique (paragraphe 15.3), puisque trois paires électroniques se déplacent dans l'entité cyclique à six pièces. À la suite de la décarboxylation, il y a perte de CO_2 et formation d'un énol, lequel se tautomérise rapidement de manière à fournir le produit cétonique observé.

MÉCANISME

Mécanisme de la décarboxylation des 3-cétoacides



On se doit de faire remarquer que *seuls* les acides carboxyliques porteurs d'un deuxième groupe carbonyle en position 3 (ou β) sont capables de réagir de cette manière. Les acides carboxyliques dépourvus d'une fonction carbonyle en β *ne se décarboxylent pas*, même si un groupe C=O est présent ailleurs dans la molécule.

La perte de CO_2 ne peut avoir lieu facilement qu'à partir de l'acide carboxylique neutre. Si l'ester est hydrolysé en milieu basique, le sel obtenu, c'est-à-dire le carboxylate, doit alors être neutralisé à l'aide d'un acide pour permettre sa décarboxylation ultérieure. La décarboxylation des acides propanedioïques (maloniques) substitués se déroule selon le même mécanisme.

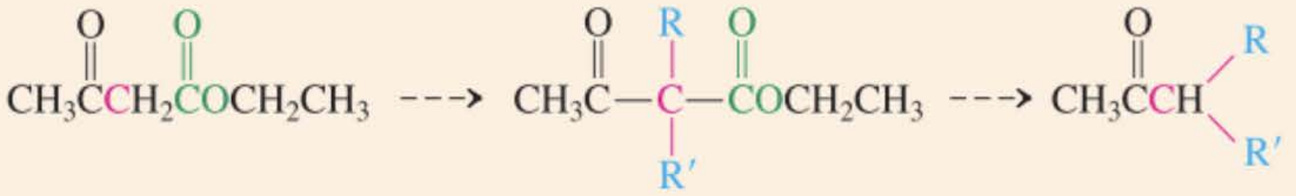
Exercice 23-11

Formuler un mécanisme détaillé expliquant la décarboxylation de $CH_3CH(COOH)_2$ (acide méthylmalonique).

La synthèse acétoacétique aboutit à des méthylcétones

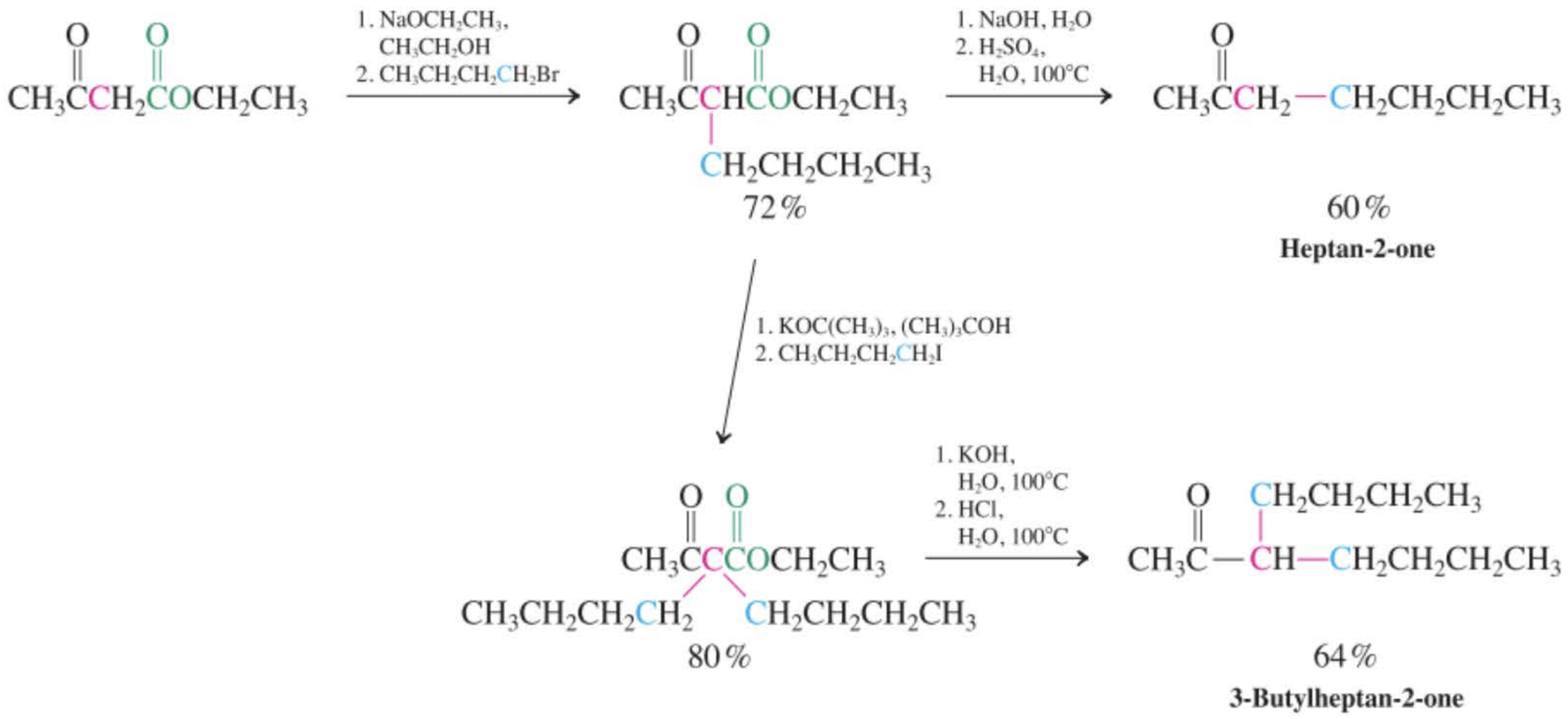
Lorsqu'on réalise une (deux) alkylation(s), puis une hydrolyse suivie d'une décarboxylation sur le 3-oxobutanoate d'éthyle (acétoacétate d'éthyle), il est possible de transformer en fin de compte un tel ester en une méthylcétone substituée en 3 (ou disubstituée en 3,3). Cette stratégie est appelée la **synthèse acétoacétique**.

Schéma général de la synthèse acétoacétique



Il est donc ainsi possible, en faisant appel à cette séquence acétoacétique, de synthétiser des méthylcétones présentant un, voire deux substituants en C3.

Exemples de synthèses de méthylcétones substituées



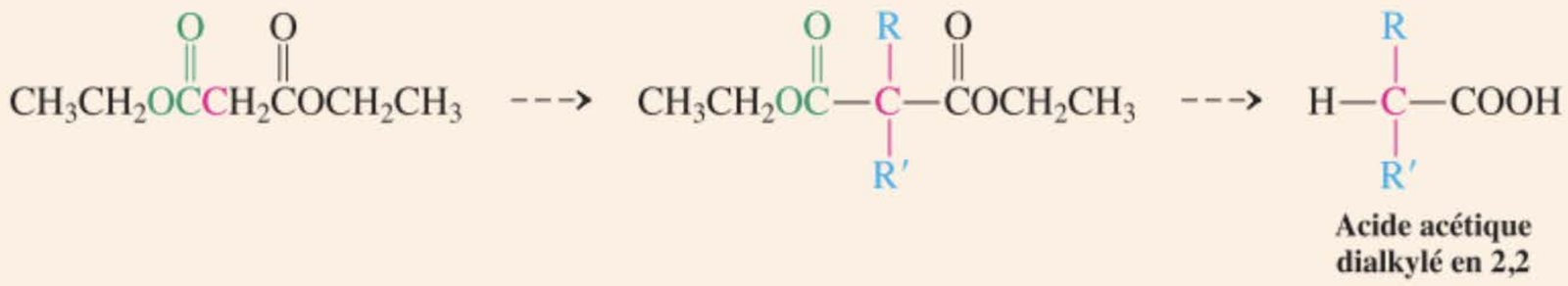
Exercice 23-12

Proposer des voies de synthèse pour les cétones suivantes au départ de 3-oxobutanoate d'éthyle (acétoacétate d'éthyle). **(a)** Hexan-2-one ; **(b)** octan-2-one ; **(c)** 3-éthylpentan-2-one ; **(d)** 4-phénylbutan-2-one.

La synthèse malonique fournit des acides carboxyliques

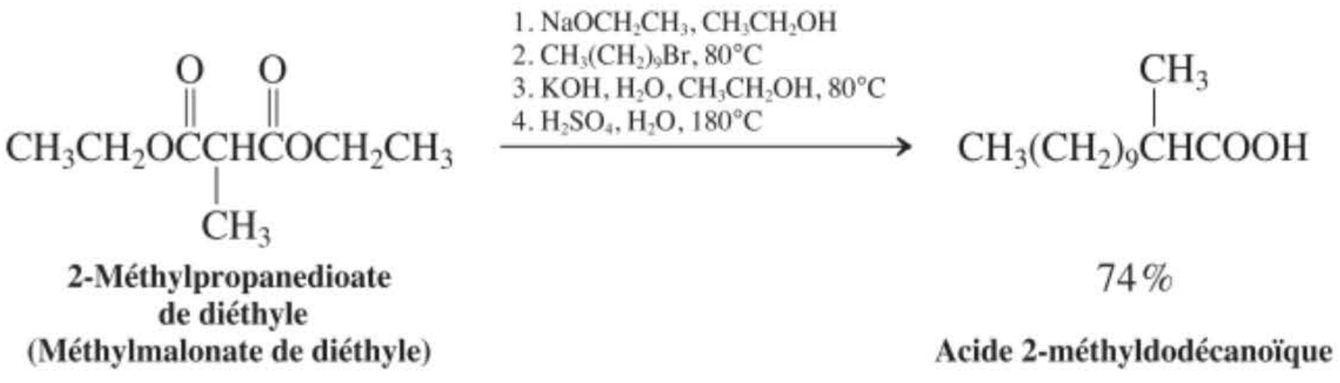
Le propanedioate de diéthyle (ester malonique) constitue un excellent réactif de départ pour la synthèse d'acides acétiques alkylés en 2 (ou dialkylés en 2,2) selon une méthode appelée la **synthèse malonique**.

Schéma général de la synthèse malonique



Au même titre que la synthèse acétoacétique mène à l'obtention de cétones, la synthèse malonique permet d'aboutir à des acides carboxyliques présentant un ou deux substituants en C2.

Exemple de synthèse d'un acide acétique dialkylé en 2,2



Exercice 23-13

(a) Donner la structure du produit qui se formera à la suite de chacune des trois premières étapes mentionnées ci-avant à propos de la synthèse de l'acide 2-méthyldodécanoïque. **(b)** Proposer une voie de synthèse du substrat de départ, en l'occurrence le 2-méthylpropanedioate de diéthyle.

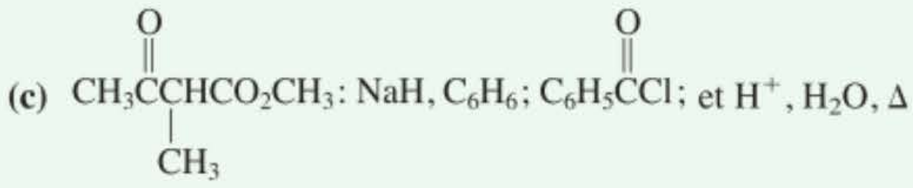
Les règles et les limitations régissant les réactions S_N2 s'appliquent également aux étapes d'alkylations. Ainsi, lorsque des halogénoalcanes tertiaires sont mis en présence d'anions β-dicarbonylés, on obtient principalement des produits d'élimination. Par contre, ces anions peuvent attaquer avec succès les halogénures d'alcanoyle, les esters α-bromés, les cétones α-bromées et les oxacyclopropanes.

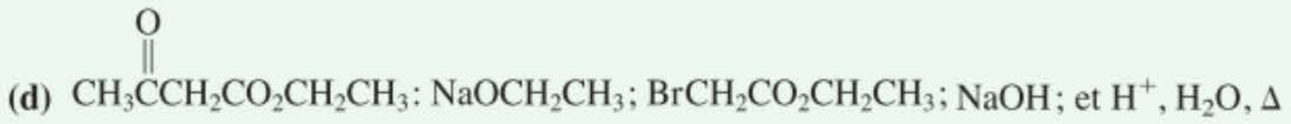
Exercice 23-14

Dans chacun des énoncés suivants, le composé mentionné en premier lieu est traité par les divers réactifs qui suivent, selon la séquence indiquée. Écrire la structure des produits finals. (**Note**: le choix des conditions de la (les) dernière(s) étape(s), qu'il s'agisse d'une hydrolyse directe acido-catalysée suivie de décarboxylation ou d'une hydrolyse (stœchiométrique) basique, suivie d'une acidification et d'une décarboxylation, est arbitraire. Les conditions mentionnées ci-dessous sont celles qui, expérimentalement, ont donné les meilleurs rendements).

(a) $CH_3CH_2O_2C(CH_2)_5CO_2CH_2CH_3$: $NaOCH_2CH_3$; $CH_3(CH_2)_3I$; NaOH; et H^+, H_2O, Δ

(b) $CH_3CH_2O_2CCH_2CO_2CH_2CH_3$: $NaOCH_2CH_3$; CH_3I; KOH; et H^+, H_2O, Δ

(c) 

(d) 

(e) $CH_3CH_2CH(CO_2CH_2CH_3)_2$: $NaOCH_2CH_3$; $BrCH_2CO_2CH_2CH_3$; et H^+, H_2O, Δ

(f) 

Exercice 23-15

Mise en pratique des concepts : synthèses faisant intervenir des composés β-dicarbonylés

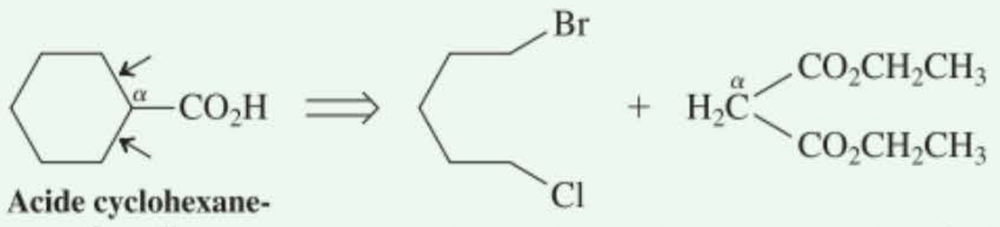
Proposer une méthode de synthèse de l'acide cyclohexanecarboxylique à partir de propanedioate (malonate) de diéthyle, $CH_2(CO_2CH_2CH_3)_2$ et de 1-bromo-5-chloropentane, $Br(CH_2)_5Cl$.

Stratégie

On commence par comparer les structures des deux substrats fournis à celle de la molécule ciblée. Identifier les liaisons stratégiques dans le produit, c'est-à-dire celles qui peuvent être créées lors d'une synthèse d'acide carboxylique au départ de composés β-dicarbonylés. Ceci étant fait, trouver les atomes dans les *substrats mis en œuvre* qui pourraient créer ces liaisons.

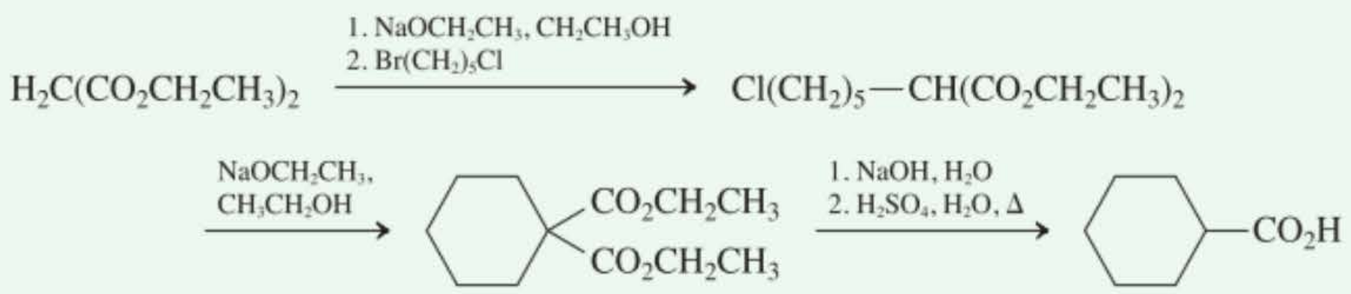
Solution

• En se basant sur les exemples précédents, les liaisons stratégiques dans la molécule à obtenir sont celles qui partent du carbone en α par rapport à la fonction carboxylique (voir flèches). Ce carbone-là, quant à lui, provient du carbone en α de l'ester malonique. Ayant cette analyse à l'esprit, il est aisé de disposer les trois molécules selon une parfaite logique rétrosynthétique :



Acide cyclohexane-carboxylique — **1-Bromo-5-chloropentane** — **Propanedioate de diéthyle (Malonate de diéthyle)**

• En quoi cette synthèse particulière constitue-t-elle un défi ? Pour construire un produit *cyclique*, il faut connecter le carbone en α du malonate à *deux* atomes fonctionnalisés d'*une seule* molécule de substrat, en l'occurrence ici le 1-bromo-5-chloropentane. Les cinq atomes de carbone de ce composé se combinent avec le carbone en α du malonate de manière à créer le cycle à six pièces voulu. La séquence de réactions devra donc en réalité se dérouler comme suit. Une déprotonation au niveau du carbone en α du malonate suivie d'une substitution S_N2 sur la liaison C–Br (meilleur groupe sortant ; se référer au paragraphe 6.7) du substrat fournit un dérivé malonique 5-chloropentylé. Lors d'un nouveau traitement par un équivalent de base, le dernier hydrogène en α est arraché et l'ion énolate qui en résulte substitue le chlore de manière intramoléculaire, ce qui forme un cycle. La synthèse s'achève ensuite par hydrolyse et décarboxylation :



Exercice 23-16

Essayez par vous-même

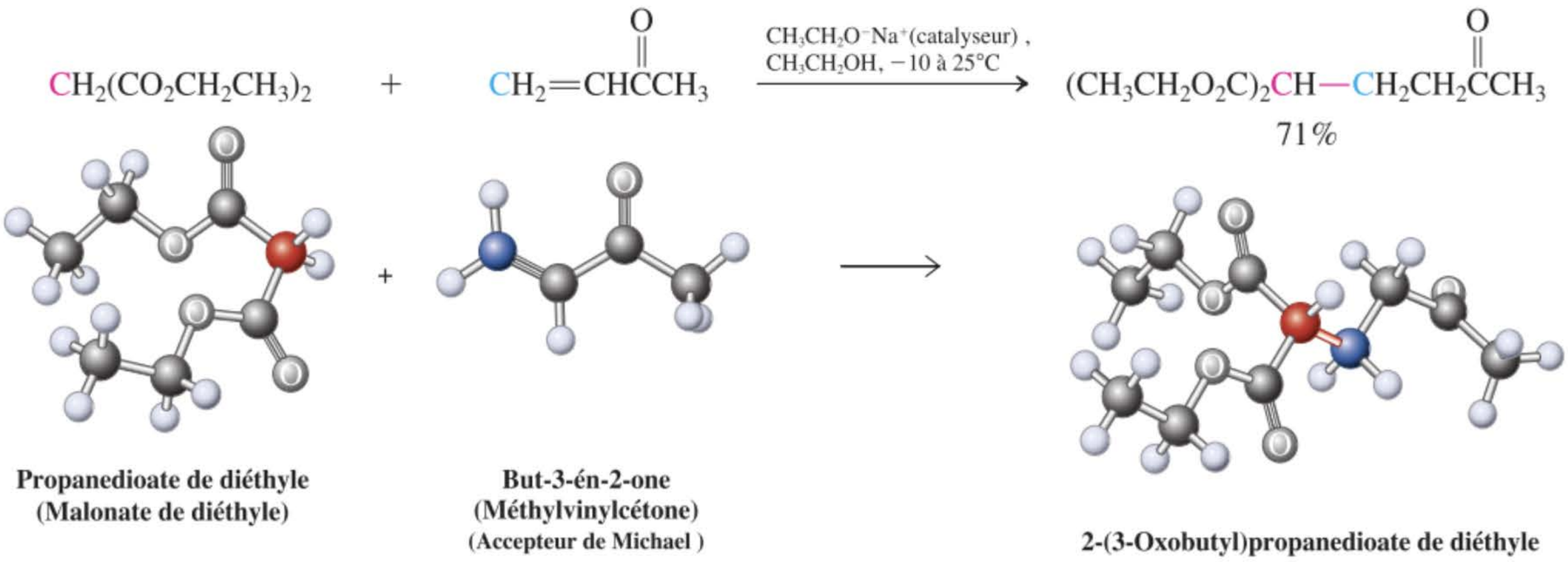
Comment modifieriez-vous la synthèse de l'exercice 23.15 en vue de la mettre à profit pour obtenir de l'acide heptanedioïque, $HOOC(CH_2)_5COOH$? (**Indication** : on peut mettre en œuvre à ce propos les mêmes substrats de départ).

En résumé, les composés β-dicarbonylés tels que le 3-oxobutanoate (acétoacétate) d'éthyle et le propanedioate (malonate) de diéthyle constituent, en synthèse, des pièces de construction aux possibilités multiples qui permettent d'élaborer des molécules plus complexes. En raison de leur acidité exceptionnelle, ils se laissent facilement transformer en anions correspondants, lesquels peuvent réaliser des réactions de substitution nucléophile avec une large gamme de substrats. Leur hydrolyse fournit des 3-cétoacides qui sont instables et qui se décarboxylent sous l'action de la chaleur.

23-3 La chimie des anions β-dicarbonylés : additions de Michael

Lorsque des anions stabilisés dérivant de composés β-dicarbonylés et autres analogues apparentés (tableau 23.1) sont mis en présence de composés carbonylés α,β-insaturés, on assiste à des additions-1,4. De telles réactions, qui sont des cas d'**additions de Michael** (paragraphe 18.11), ne nécessitent qu'une quantité catalytique de base et fonctionnent avec les cétones, les aldéhydes, les nitriles et les dérivés des acides carboxyliques α,β-insaturés, lesquels sont tous appelés des **accepteurs de Michael**.

Addition de Michael



Pourquoi les anions stabilisés réalisent-ils des additions-1,4 plutôt que -1,2 avec les accepteurs de Michael ? Cette dernière possibilité a bel et bien lieu mais de manière réversible avec les nucléophiles anioniques qui sont assez stables, parce qu'elle aboutit à un alkoxyde intermédiaire relativement énergétique. L'addition conjuguée, quant à elle, est favorisée du point de vue thermodynamique parce qu'elle produit un ion énolate qui est stabilisé par résonance.

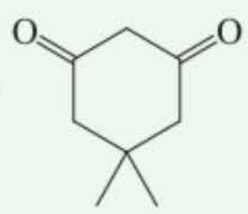
Exercice 23-17

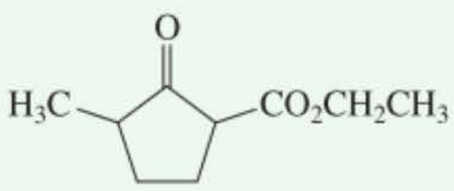
Formuler un mécanisme détaillé pour la réaction d'addition de Michael qui a été présentée ci-avant. Pourquoi la base ne doit-elle intervenir qu'en quantité catalytique ?

Exercice 23-18

Donner les produits des additions de Michael suivantes [la base est entre crochets].

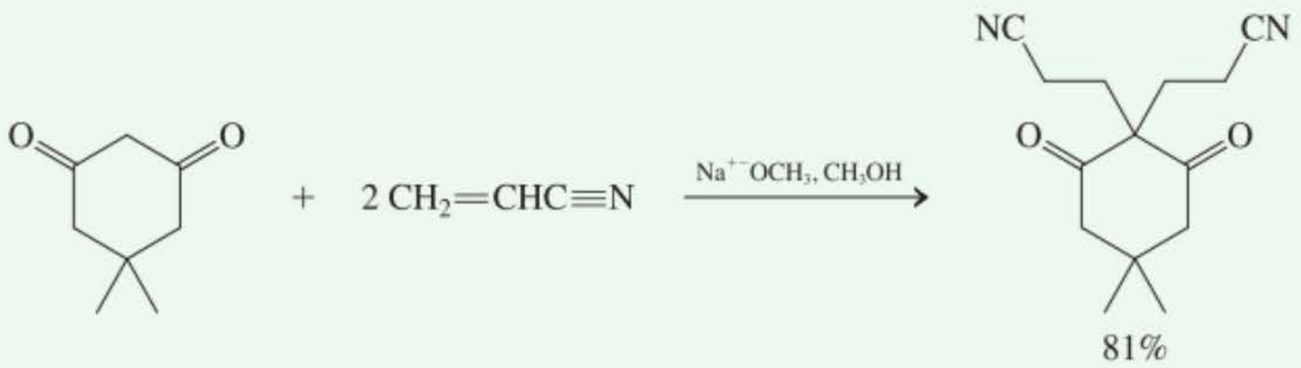
(a) $CH_3CH_2CH(CO_2CH_2CH_3)_2 + CH_2{=}CHC(=O)H \quad [Na^{+-}OCH_2CH_3]$

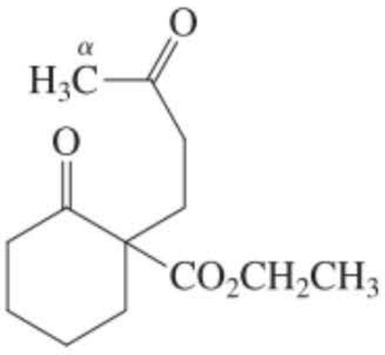
(b)  $+ \; CH_2{=}CHC{\equiv}N \quad [Na^{+-}OCH_3]$

(c)  $+ \; CH_3CH{=}CHCO_2CH_2CH_3 \quad [K^{+-}OCH_2CH_3]$

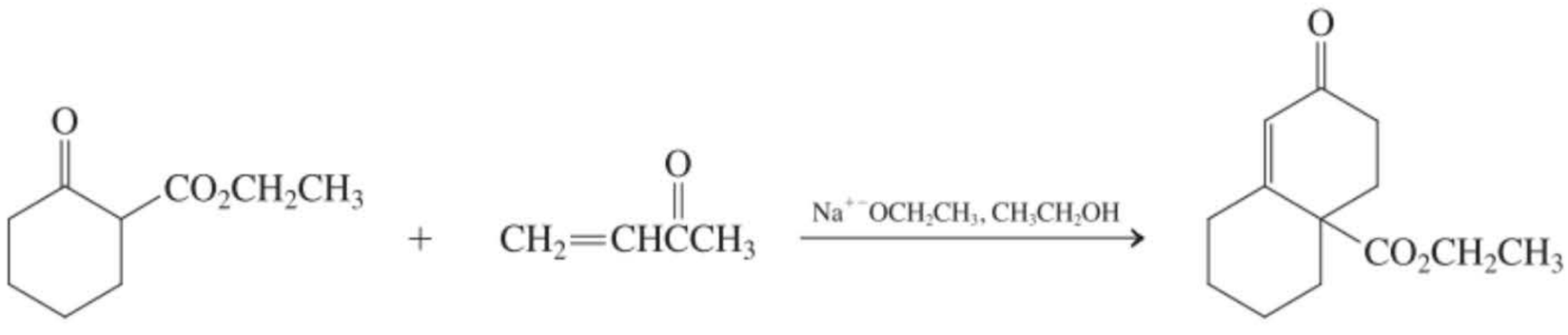
Exercice 23-19

Expliquer l'observation suivante. (**Indication :** songer à un transfert de proton dans le premier adduit de Michael.)





Une application – très intéressante en synthèse – de l'addition selon Michael des anions en provenance d'esters β-cétoniques à des cétones α,β-insaturées est présentée ci-dessous. Une telle réaction aboutit tout d'abord à une dicétone (présentée dans la marge) dans laquelle l'énolate d'une des cétones peut (après déprotonation du méthyle en α) se positionner de manière à former un cycle à six pièces lors d'une condensation aldolique avec le groupe carbonyle de la cyclohexanone. On se rappellera (paragraphe 18.11) que la synthèse de cycles à six pièces par addition de Michael suivie d'une condensation aldolique est appelée une **annellation de Robinson**.



Exercice 23-20

Mise en pratique des concepts : mécanisme de l'annellation de Robinson

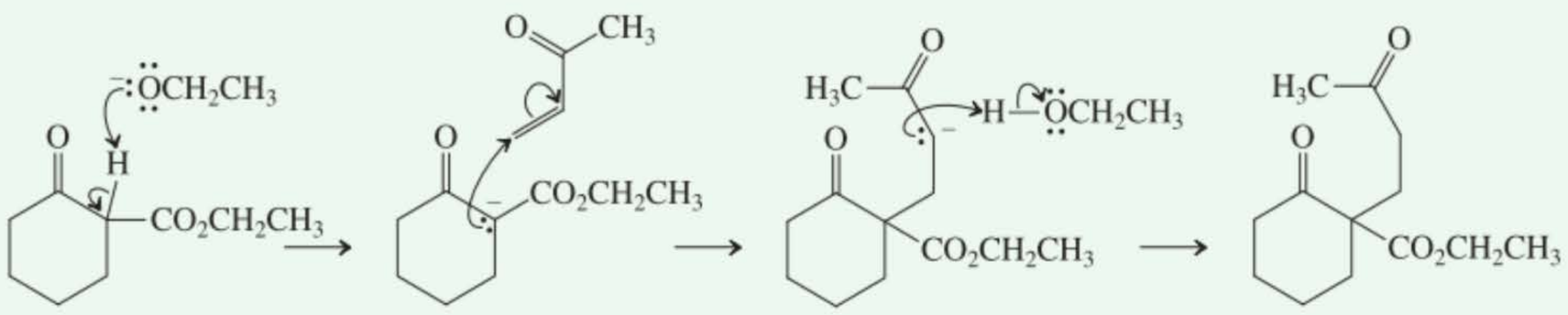
Formuler un mécanisme détaillé expliquant la réaction présentée ci-avant.

Stratégie

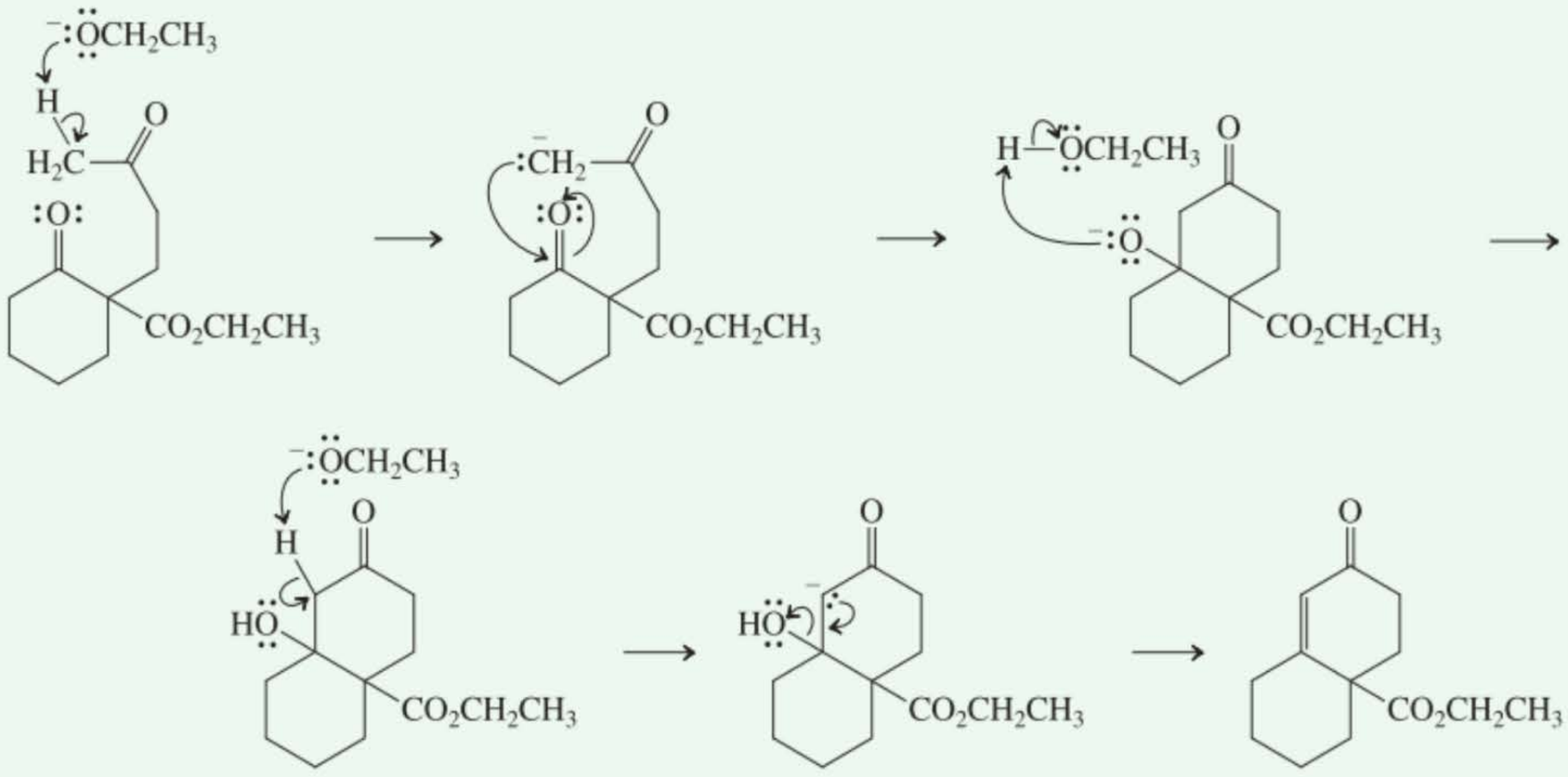
Vous devez présenter chaque étape du processus de manière séquentielle, en commençant par l'addition de Michael, suivie de la condensation aldolique intramoléculaire. Revoir les détails de ces réactions dans le paragraphe 18.11.

Solution

• D'après les indices fournis dans les pages précédentes, il suffit de suivre pas à pas le mécanisme de l'addition de Michael : déprotonation du carbone en α situé entre la fonction cétone et le groupe carbonyle de l'ester dans l'ester β-cétonique cyclique, addition au carbone en β de la cétone α,β-insaturée et protonation de l'énolate ainsi créé par une molécule d'alcool.



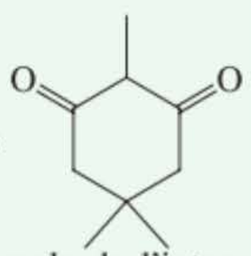
• Vient alors la réaction aldolique intramoléculaire : l'éthoxyde déprotonne le groupe méthyle en α, ce qui fournit l'énolate correspondant, lequel s'additionne ensuite au carbone carbonylique du cycle. L'alkoxyde qui en résulte est protonné par l'alcool. L'éthoxyde amorce alors la perte d'une molécule d'eau en arrachant un hydrogène en α et en expulsant un hydroxyde fixé au carbone en β, ce qui achève la condensation aldolique en fournissant le produit final.



Exercice 23-21

Essayez par vous-même

Illustrez une annellation de Robinson qui a lieu lors du traitement d'un mélange de

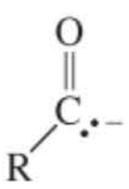


et de but-3-én-2-one par de l'éthoxyde de sodium dans de l'éthanol. Écrire la formule de l'intermédiaire qui sera créé lors de l'addition initiale de Michael.

En résumé, les anions β-dicarbonylés, au même titre que les anions énolate ordinaires, réalisent des additions de Michael aux composés carbonylés α,β-insaturés. L'addition d'un ester β-cétonique aux énones aboutit à la formation de dicétones, lesquelles peuvent engendrer des cycles à six pièces par condensation aldolique intramoléculaire (annellation de Robinson).

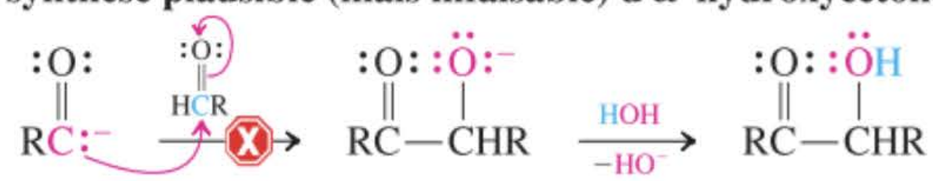
23-4 Équivalents d'anions alcanoyle (acyle) : préparation des α-hydroxycétones

Tout au long de notre étude des composés carbonylés, nous avons été habitués à considérer l'atome de carbone carbonylique comme étant électrophile et son carbone en α, sous la forme d'un énol ou d'un énolate, comme étant nucléophile. Ces tendances régissent la richesse du comportement chimique des groupes fonctionnels construits autour de l'entité C=O. Cependant, s'il est bien vrai que l'éventail des transformations réalisables par les composés carbonylés est large, celui-ci n'est pas sans limite. Ainsi par exemple, nous ne disposons d'aucun moyen pour réaliser une connexion directe entre deux atomes de carbones carbonyliques puisque tous deux sont électrophiles. Aucun des deux ne peut servir de source d'électron, c'est-à-dire de nucléophile, pour attaquer l'autre. On pourrait imaginer une espèce nucléophile hypothétique dérivant d'un carbonyle, comme par exemple un **anion alcanoyle (acyle)** (voir dans la marge), qui serait capable de s'additionner à un aldéhyde ou à une cétone de manière à fournir une α-hydroxycétone, comme on le montre ci-après.



Anion alcanoyle (acyle)

Une synthèse plausible (mais infaisable) d'α-hydroxycétones



Anion acyle (ne peut pas être obtenu)

Si on parvenait à engendrer un tel anion, on étendrait immensément la polyvalence dans le secteur de la chimie du groupe carbonyle, puisqu'on pourrait alors synthétiser toute une panoplie de systèmes difonctionnalisés en 1,2 de manière aisée, au même titre qu'il nous est possible d'obtenir facilement des produits difonctionnalisés en 1,3 grâce à des condensations aldoliques ou de Claisen. Malheureusement, les anions alcanoyle sont des espèces très énergétiques qui ne peuvent pas être engendrées de manière commode en vue de les employer dans des synthèses organiques. C'est pourquoi, les chimistes ont envisagé la construction d'autres espèces chimiques contenant des atomes de carbone chargés négativement, lesquels seraient capables de réaliser des réactions d'addition et qui *pourraient par la suite être transformés en groupes carbonyle*. C'est de ces nucléophiles particuliers, que l'on appelle des **anions alcanoyle (acyle) masqués** ou **équivalents d'anions alcanoyle (acyle)**, qu'il sera question dans ce paragraphe.

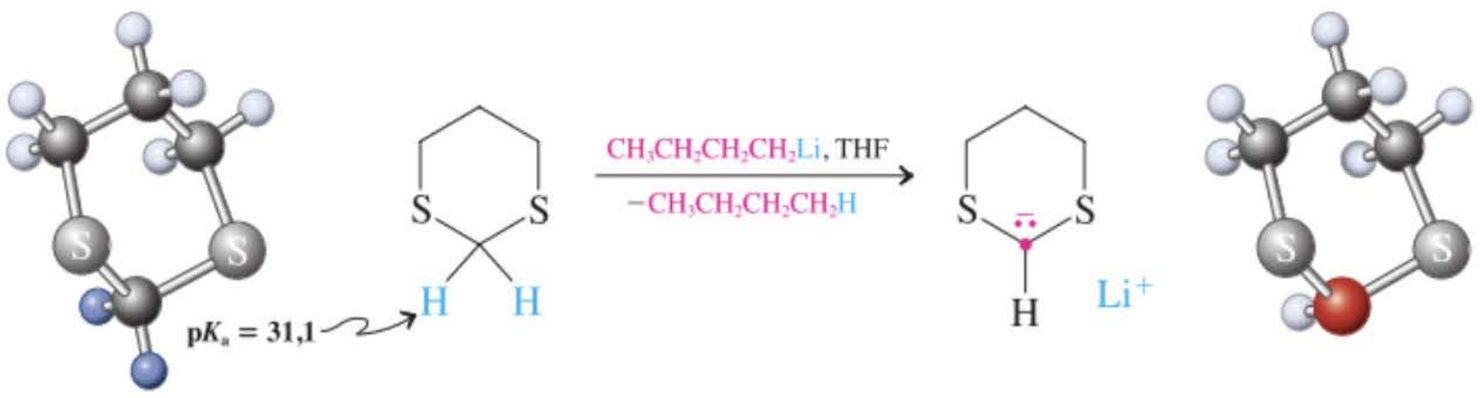
Exercice 23-22

Pourquoi les anions acyle ne se forment-ils pas à la suite de la réaction d'un aldéhyde avec une base ? (**Indication :** cf. paragraphes 17.5 et 18.1).

Les thioacétals cycliques constituent des précurseurs d'anions alcanoyle (acyle) masqués

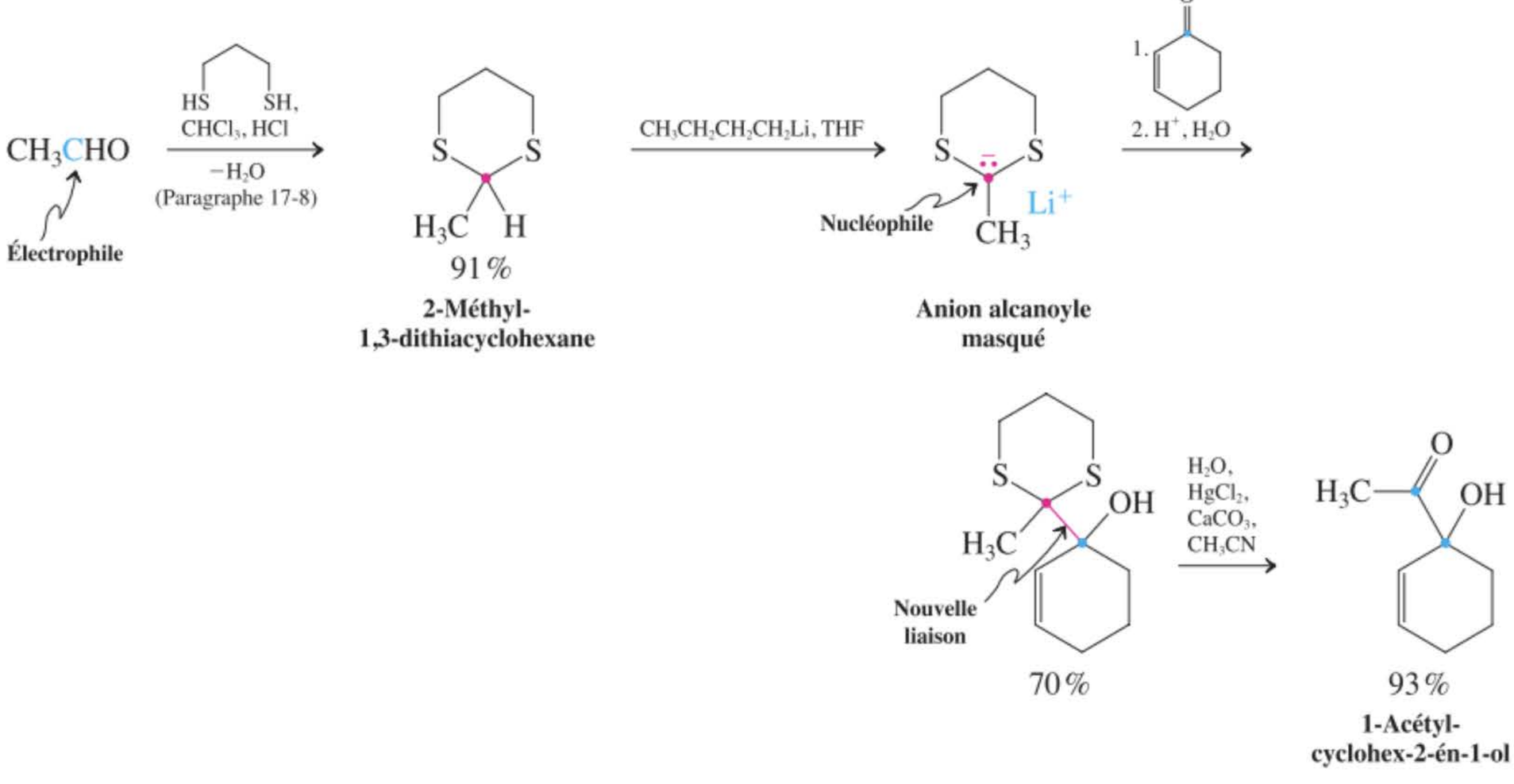
Il est possible de former des thioacétals cycliques en faisant réagir des dithiols avec des aldéhydes ou des cétones (paragraphe 17.8). Les hydrogènes du groupe méthylène serti entre les deux atomes de soufre des thioacétals sont relativement acides ($pK_a \approx 31$), assez que pour être arrachés par des bases suffisamment fortes, comme les alkyllithiens. La charge négative de l'anion correspondant est, en effet, stabilisée de manière inductive par les atomes de soufre qui sont très polarisables.

Déprotonation du 1,3-dithiacyclohexane, qui est un thioacétal cyclique, par le butyllithium



1,3-Dithiacyclohexane

L'anion du 1,3-dithiacyclohexane, de même que les anions issus de ses dérivés substitués, sont nucléophiles et s'additionnent aux aldéhydes et aux cétones, ce qui fournit des alcools avec un groupe thioacétal adjacent. L'exemple ci-dessous montre une séquence réactionnelle qui est amorcée par la formation, à partir d'un aldéhyde, d'un 1,3-dithiacyclohexane (ou 1,3-dithiane) substitué. À la suite d'une déprotonation, on obtient l'anion alcanoyle (acyle) masqué, lequel peut alors s'additionner au groupe carbonyle de la cyclohex-2-énone pour créer un alcool. Enfin, l'hydrolyse de la fonction thioacétal de cette substance régénère le groupe carbonyle d'origine, cette fois inclus dans un produit qui n'est rien d'autre qu'une α-hydroxycétone.



Lors de cette synthèse, le carbone carbonylique de l'aldéhyde de départ – qui est électrophile – est transformé en un atome *nucléophile*, en l'occurrence le C2 chargé négativement de l'anion 1,3-dithiacyclohexane. Après addition de ce dernier à la cétone, l'hydrolyse de la fonction thioacétal régénère le groupe carbonyle électrophile d'origine. Cette séquence réactionnelle se sert donc de la *polarisation inverse* de cet atome de carbone pour former la liaison carbone–carbone. Les réactifs qui donnent lieu à ce phénomène de polarisation inverse enrichissent énormément l'arsenal des stratégies de synthèses dont disposent les chimistes organiciens. Nous avons en fait déjà rencontré une telle stratégie auparavant : la conversion d'un halogénoalcane en un réactif organométallique (par ex. un réactif de Grignard, paragraphe 8.7) inverse la polarité du carbone fonctionnalisé, d'électrophile qu'il était ($^{\delta+}C–X^{\delta-}$), en nucléophile ($^{\delta-}C–M^{\delta+}$).

Alors que, dans ce paragraphe, seule l'application des anions dithiacyclohexane, en tant qu'anions alcanoyle masqués, à l'obtention des α-hydroxycétones a été décrite, il est tout à fait clair que leur alkylation par d'autres réactifs électrophiles permet d'étendre les possibilités de synthèses des cétones (cf. problème 23.26 d'intégration au chapitre).

Exercice 23-23

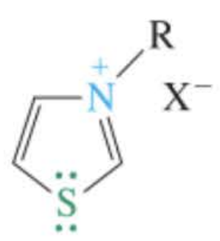
Proposer une voie de synthèse de la 2-hydroxy-2,4-diméthylpentan-3-one au départ d'aldéhydes et de cétones simples et en faisant intervenir un anion 1,3-dithiacyclohexane.

Les sels de thiazolium catalysent le couplage des aldéhydes

Il est possible de générer des anions alcanoyle masqués par voie catalytique au cours d'une réaction des aldéhydes avec des **sels de thiazolium**. De tels sels dérivent du thiazole par alkylation au niveau de l'azote. Le thiazole (voir dans la marge) est un composé hétéroaromatique (paragraphe 25.4) qui contient à la fois du soufre et de l'azote. Les sels de thiazolium ont la particularité de posséder un hydrogène relativement acide situé entre les deux hétéroatomes (en C2).



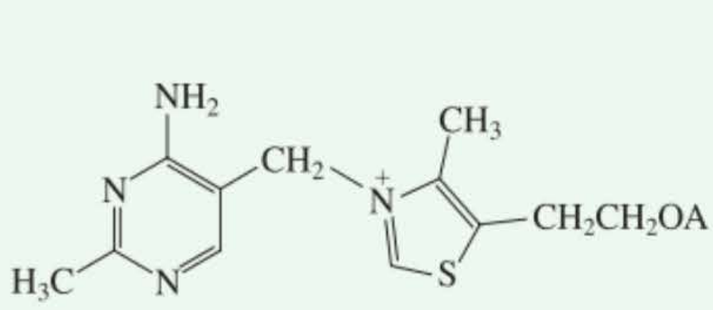
Thiazole



Un sel de thiazolium

ENCADRÉ 23-2

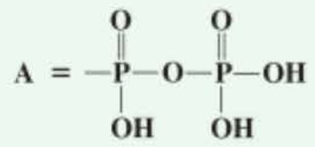
La thiamine : un ion thiazolium naturel et métaboliquement très actif



Thiamine

A=H

Pyrophosphate de thiamine (TPP)



Il existe aussi un pendant naturel à l'action catalytique des sels de thiazolium lors de la dimérisation des aldéhydes, en l'occurrence avec la thiamine ou vitamine B_1. La thiamine, sous forme de son pyrophosphate, est une coenzyme* intervenant dans diverses réactions biochimiques dont le catabolisme du glucose (cf. les glucides, chapitre 24).

Chez les organismes vivants, il existe un cycle propre à un **acide tricarboxylique**, très précisément l'*acide citrique*, encore appelé **cycle de Krebs****, qui libère les deux tiers de l'énergie



Acide 2-oxobutanedioïque (oxaloacétique) — **Acide citrique**

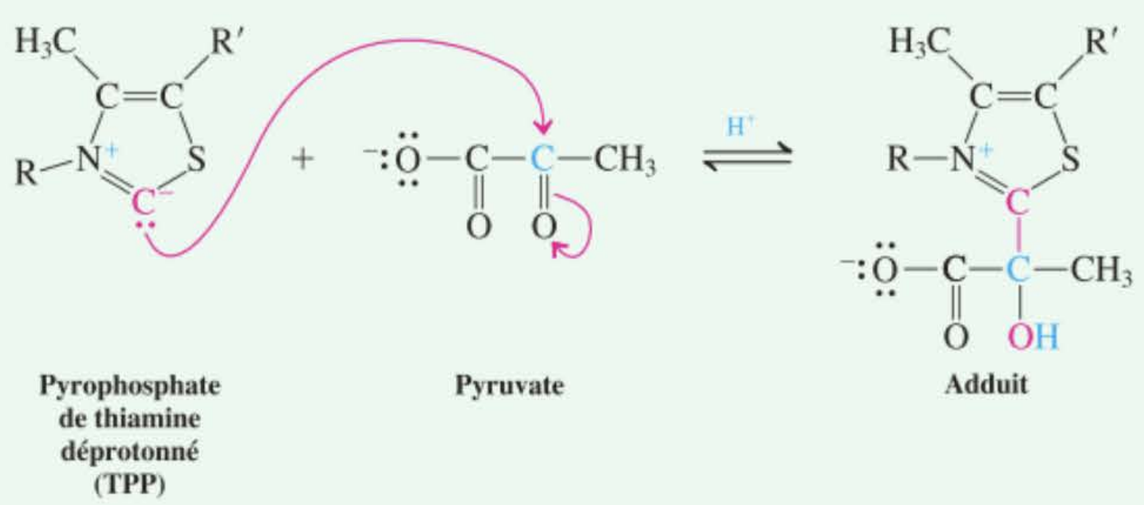
qui est stockée dans les aliments. Ce cycle permet de combiner l'acétylCoA (paragraphe 19.13) avec l'acide 2-oxobutanedioïque (oxaloacétique) de manière à former de l'acide citrique. Lors de chaque tour de ce cycle, deux carbones de l'acide citrique sont oxydés en CO_2, ce qui régénère l'acide oxaloacétique et donne lieu, selon un processus couplé, à la formation d'une molécule d'**adénosine triphosphate (ATP)**, ce qui est la principale source d'énergie des cellules (pour la structure de l'adénosine, voir paragraphe 26.9). L'acétylCoA est la seule molécule qui puisse entrer dans le cycle de Krebs. De ce fait, pour pouvoir servir de source d'énergie, toute molécule alimentaire doit préalablement être convertie en acétylCoA.

Par métabolisation, le glucose est transformé en acide pyruvique (2-oxopropanoïque). Le rôle de la thiamine est de catalyser la transformation de l'acide pyruvique en acétylCoA, d'abord en facilitant la perte de CO_2, puis en activant le fragment acétyle restant sous forme d'un équivalent d'anion alcanoyle.

La première réaction débute par une addition de la base conjuguée de la thiamine au carbone α-cétonique du pyruvate. L'adduit ainsi formé se décarboxyle aisément, ce qui libère du CO_2 en laissant un zwittérion stabilisé par résonance. Ce produit est un équivalent d'anion acétyle, lequel réalise une attaque nucléophile sur un atome de soufre d'une substance appelée lipoamide. Il en résulte un intermédiaire tétraédrique duquel le catalyseur thiamine, ayant accompli sa mission, est éliminé. Enfin, lors d'un processus rappelant une transestérification (paragraphe 20.4), le groupe thiol de la coenzyme A replace la fonction dihydrolipoamide (DHLPA) au niveau du carbone carbonylique de l'acétyle, ce qui fournit l'acétylCoA.

Dans des conditions non oxydatives (anaérobies ou en « dette d'oxygène »), comme par exemple au niveau des muscles en train de réaliser des efforts extrêmes, un processus alternatif aboutit à la formation d'ATP riche en énergie : l'acide pyruvique est *réduit*

Formation d'un adduit avec le pyruvate



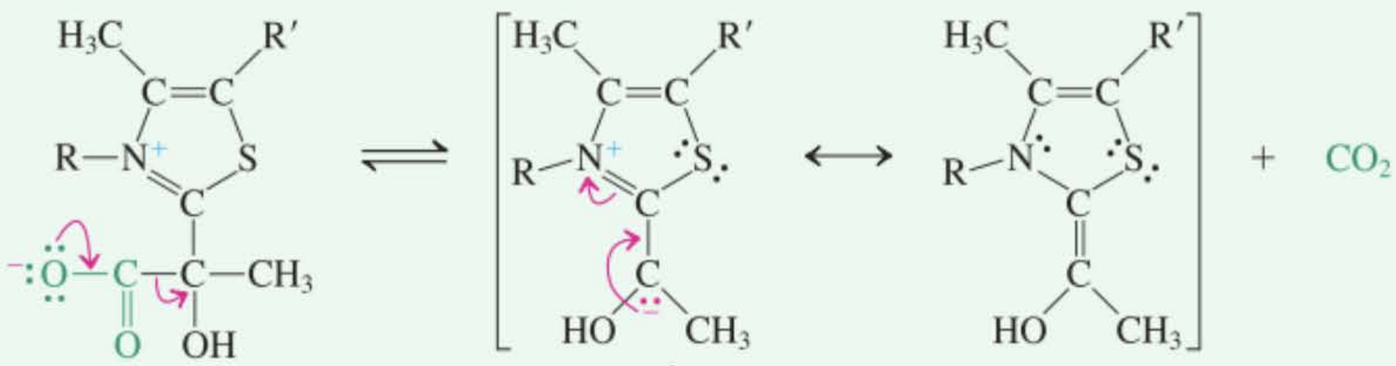
Pyrophosphate de thiamine déprotonné (TPP) — **Pyruvate** — **Adduit**

---

* Une molécule indispensable pour que l'enzyme fonctionne et exerce son rôle biologique.

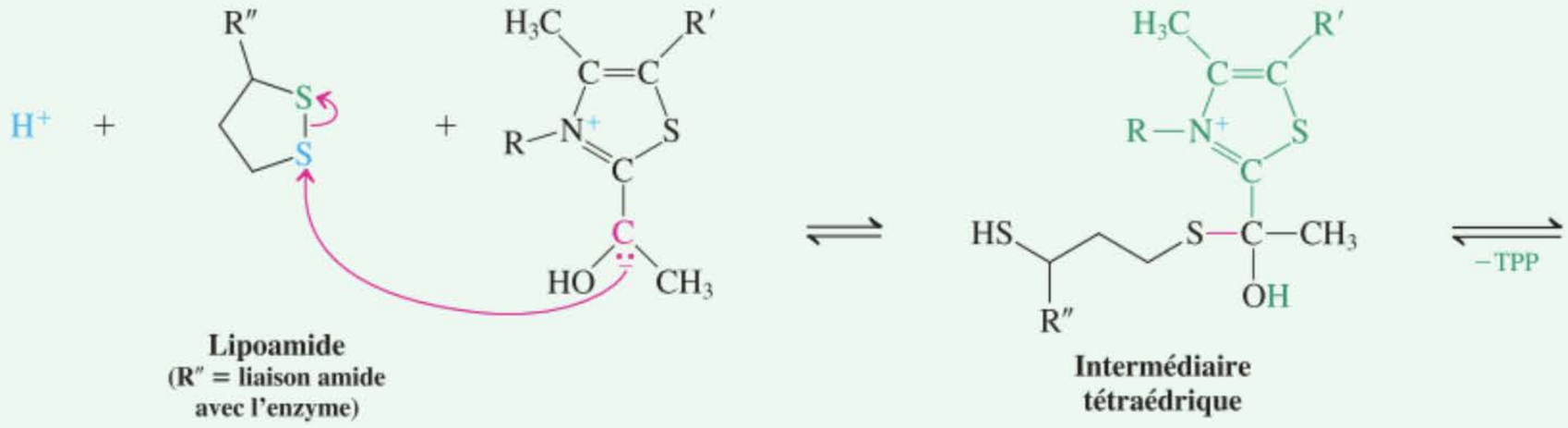
** Sir Hans Adolf Krebs, 1900-1981, prix Nobel de physiologie et de médecine, 1953.

Décarboxylation



Équivalent d'anion acétyle

Transfert d'acétyle et formation d'acétylCoA



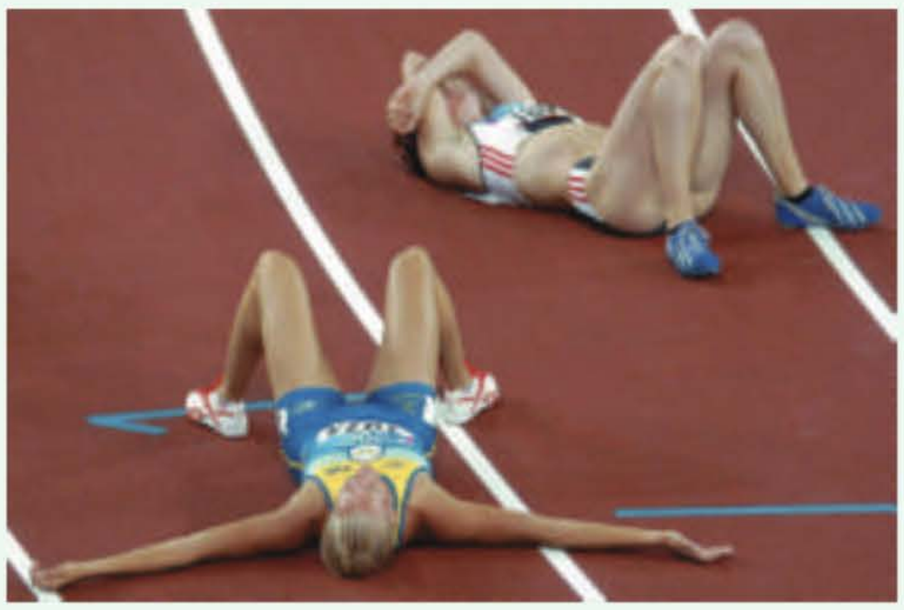
Lipoamide
(R″ = liaison amide avec l'enzyme)

Intermédiaire tétraédrique

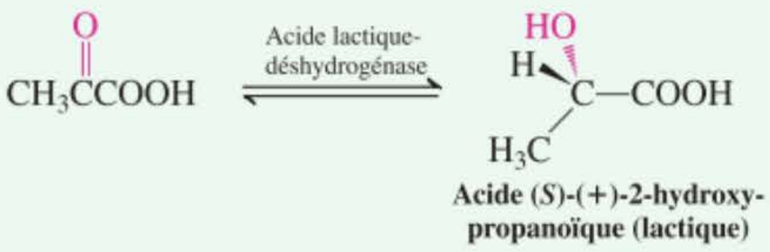


***S*-Acétyldihydrolipoamide**

par voie enzymatique en acide (*S*)-(+)-2-hydroxypropanoïque (lactique). Une accumulation excessive d'acide lactique dans les tissus musculaires occasionne de la fatigue et des crampes. L'acide lactique disparaît des muscles, tant par diffusion lente dans le torrent sanguin que par reconversion, sous catalyse enzymatique, en acide pyruvique dès que la dette en oxygène est apurée. C'est cette dette en oxygène qui explique que vous respirez de manière particulièrement intense pendant et après un exercice physique important.

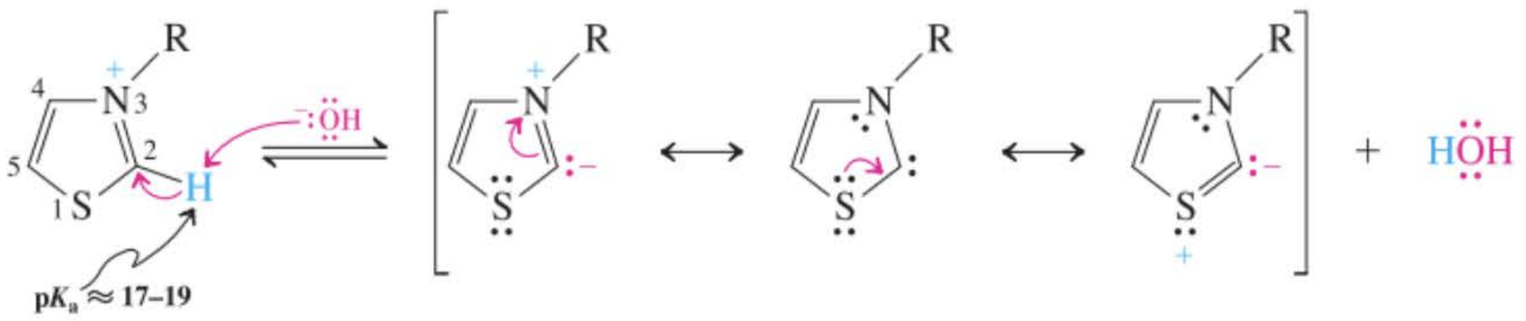


L'épreuve finale de l'heptathlon féminin aux Jeux Olympiques d'Athènes en 2004, la course de 800 m, eut lieu sous une chaleur torride (40°C). On voit ici, à gauche, la médaillée d'or ainsi qu'une autre concurrente, manifestant les effets combinés de la dette en oxygène et de l'accumulation de l'acide lactique dans leurs muscles.



Acide (*S*)-(+)-2-hydroxypropanoïque (lactique)

Les cations thiazolium sont acides



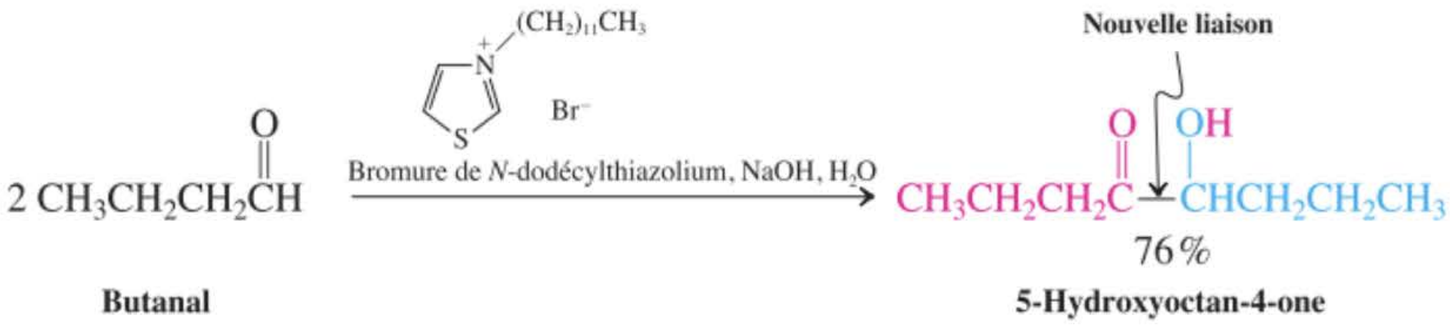
Cation thiazolium

Stabilisation par résonance de la base conjuguée d'un cation thiazolium

En présence de sels de thiazolium, les aldéhydes subissent une conversion en α-hydroxycétones. Comme exemple d'une telle réaction, on montre ci-après la transformation de deux molécules de butanal en 5-hydroxyoctan-4-one. Le catalyseur est du bromure de *N*-dodécylthiazolium, lequel contient un substituant alkyle à longue chaîne en vue d'améliorer sa solubilité dans les solvants organiques.

RÉACTION

Couplage de deux molécules d'aldéhyde



Butanal **5-Hydroxyoctan-4-one**

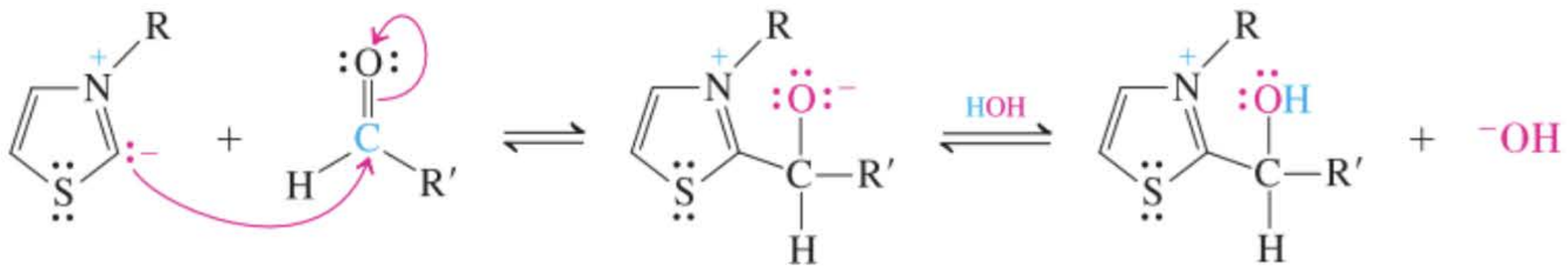
Le mécanisme de cette réaction débute par l'addition réversible du C2 du sel de thiazolium déprotonné à la fonction carbonyle d'un aldéhyde.

MÉCANISME

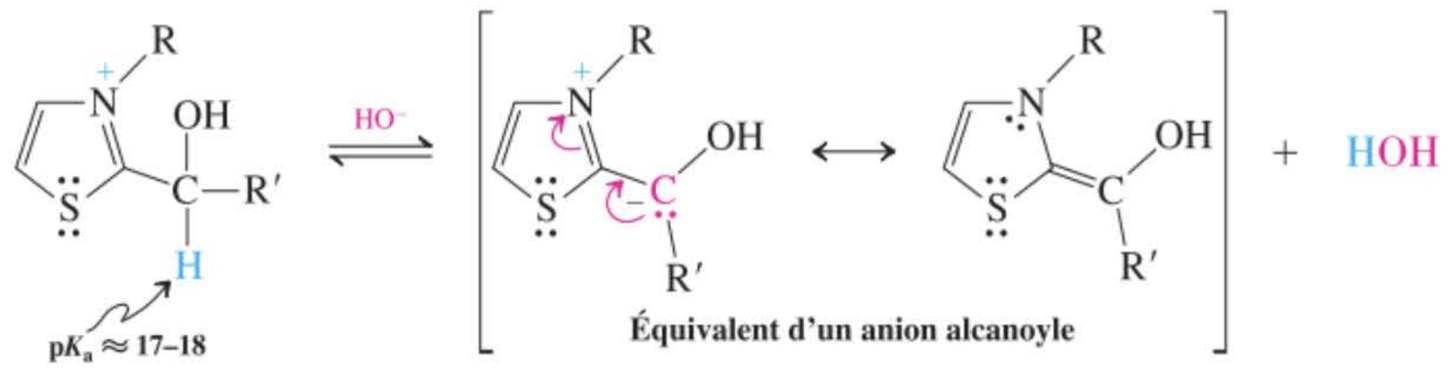
Mécanisme du couplage des aldéhydes catalysé par le cation thiazolium

Étape 1. Déprotonation du cation thiazolium

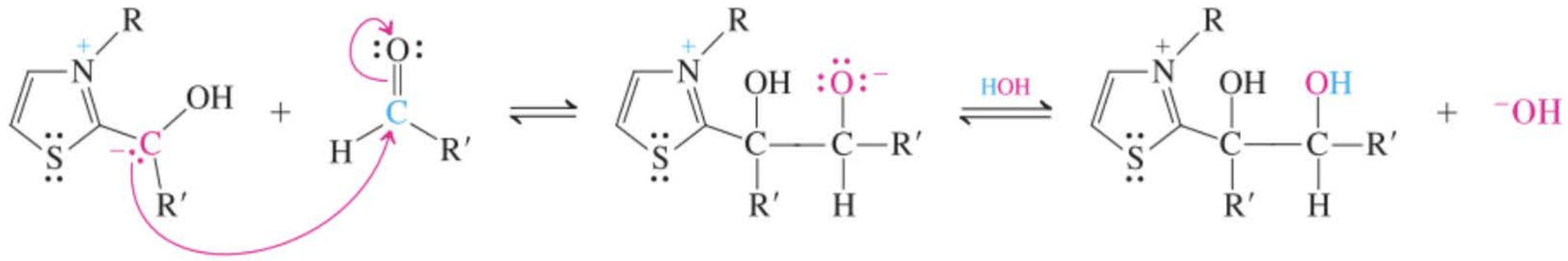
Étape 2. Attaque nucléophile par le catalyseur



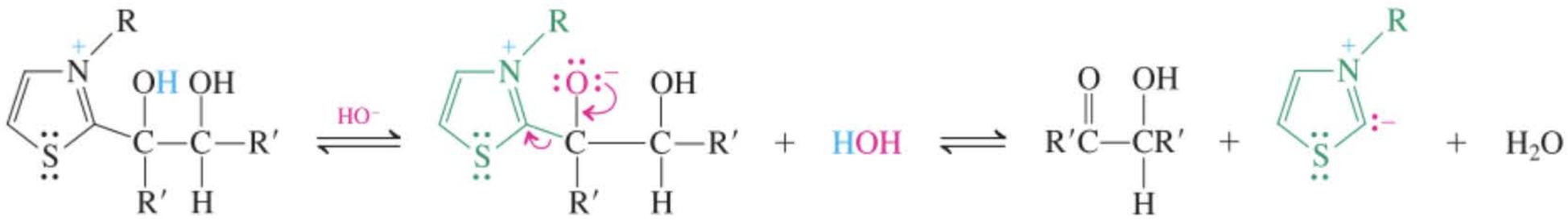
Étape 3. Formation de l'anion alcanoyle masqué



Étape 4. Attaque nucléophile d'une autre molécule de l'aldéhyde de départ



Étape 5. Libération de l'α-hydroxycétone

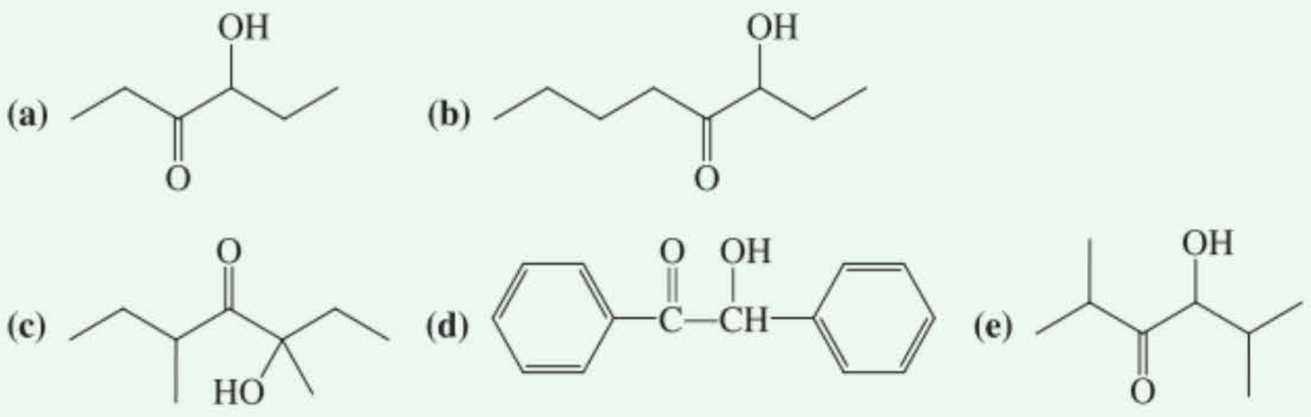


L'alcool apparaissant dans l'étape 2 est unique en ce sens que l'entité thiazolium y joue le rôle d'un substituant. Ce substituant est fortement électroattracteur et provoque une intense exaltation de l'acidité de l'hydrogène adjacent. La déprotonation aboutit à un anion alcanoyle masqué d'une stabilité exceptionnelle. L'attaque nucléophile d'une autre molécule d'aldéhyde par cet anion, suivie de la perte du substituant thiazolium, donne naissance à l'α-hydroxycétone.

La comparaison de la méthode au thiazolium pour la synthèse des α-hydroxycétones à celle faisant appel aux anions dithiacyclohexane est instructive. Les sels de thiazolium offrent l'avantage de ne devoir être engagés qu'en quantités catalytiques. Néanmoins, leur emploi se limite à la synthèse de molécules R–C(=O)–CH(OH)–R dans lesquelles les deux groupes R sont identiques. La méthode au dithiacyclohexane est plus souple et permet de préparer une variété beaucoup plus étendue d'α-hydroxycétones substituées.

Exercice 23-24

Lesquels, parmi les composés suivants, peuvent être préparés à l'aide de catalyseurs du type cation thiazolium et lesquels ne sont accessibles que via des anions 1,3-dithiacyclohexane ? Détailler la synthèse d'au moins deux de ces substances, illustrant chacune des deux méthodes.



En résumé, les α-hydroxycétones peuvent être obtenues à la suite de l'addition d'anions alcanoyle (acyle) masqués aux aldéhydes et aux cétones. La conversion d'aldéhydes en anions des 1,3-dithiacyclohexanes (1,3-dithianes) correspondants illustre la méthode de polarisation inverse. Le carbone électrophile se transforme en un centre nucléophile, permettant ainsi de réaliser une addition au groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone. Les cations thiazolium catalysent la dimérisation des aldéhydes, à nouveau via la conversion du carbone carbonylique en un atome nucléophile.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

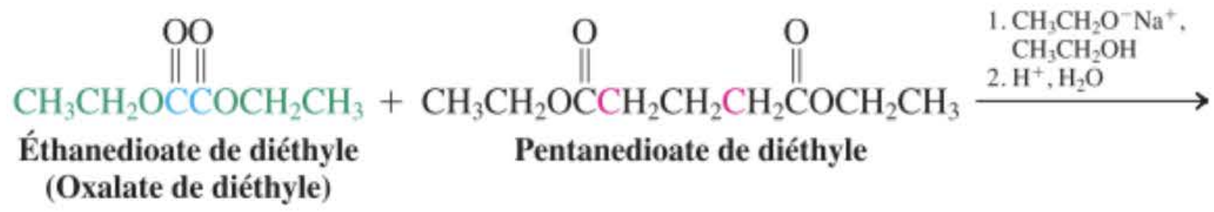
En revenant à la chimie du groupe fonctionnel C=O, nous avons pu nous rendre à nouveau compte du rôle capital joué par les composés carbonylés en synthèse et ce, tant au laboratoire que dans la nature. S'il est bien vrai que les diverses réactions présentées dans ce chapitre peuvent sembler nouvelles, celles-ci présentent cependant pas mal de ressemblances avec des processus décrits précédemment. Le cas le plus frappant est la condensation de Claisen, laquelle est la version ester de la condensation aldolique des aldéhydes et des cétones, aboutissant également à un composé multifonctionnel. On remarquera qu'un tel sujet nous ramène à nouveau aux concepts acido-basiques, notamment en ce qui concerne la déprotonation des carbones en α dont les hydrogènes sont rendus acides par une, voire deux (dans le cas des composés β-dicarbonylés) fonctions C=O adjacentes. Quant à la décarboxylation, il s'agit d'une élimination qui rappelle d'autres réactions comportant des états de transition aromatiques (revoir à ce sujet le chapitre 15, ainsi que les réarrangements dont il vient d'être question dans le paragraphe 22.7). Enfin, les deux variétés d'équivalents d'anions alcanoyle illustrent des manières fort différentes de modifier un carbone carbonylique de façon à ce qu'il puisse

porter une charge négative, bref qu'il se comporte comme un nucléophile. Il s'agit certes ici d'une forme plus sophistiquée de modification d'un groupe fonctionnel mais, d'un point de vue strictement conceptuel, ce n'est pas une application très compliquée des principes décrits au début du chapitre 2 : pour rendre un hydrogène acide, il suffit de s'arranger pour stabiliser la charge négative que porte sa base conjuguée. Ce qui est vraiment nouveau ici, c'est le fait qu'on réussit cette fois à rendre *réversible* la modification apportée au niveau du groupe C=O, de manière à pouvoir régénérer la fonction carbonyle après que son « alter ego » nucléophile aura accompli sa tâche.

Dans le chapitre suivant, nous entamerons la dernière phase de ce cours de chimie organique, consacrée à l'examen attentif de certains composés naturels. Concrètement, on commencera par aborder les glucides qui, en l'occurrence, sont des substances qui associent les caractéristiques familières des alcools à celles des composés carbonylés.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

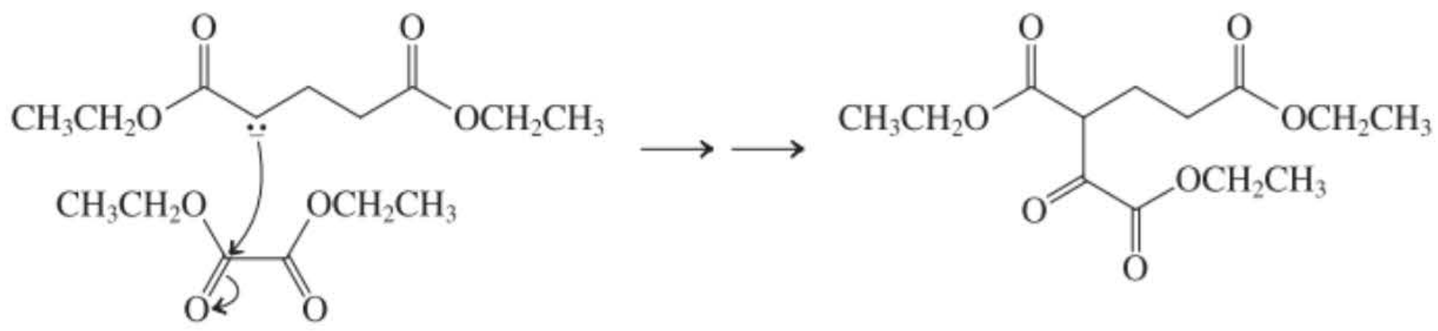
23.25. a. Examiner la réaction présentée ci-dessous. Bien qu'il s'agisse d'une condensation de Claisen mixte, un seul produit répondant à la formule moléculaire $C_{11}H_{14}O_6$ se forme avec 80 % de rendement. Proposer une structure pour ce produit et justifier la formation de celui-ci par un mécanisme logique. Le premier composant, en l'occurrence l'éthanedioate (oxalate) de diéthyle, est engagé en excès.



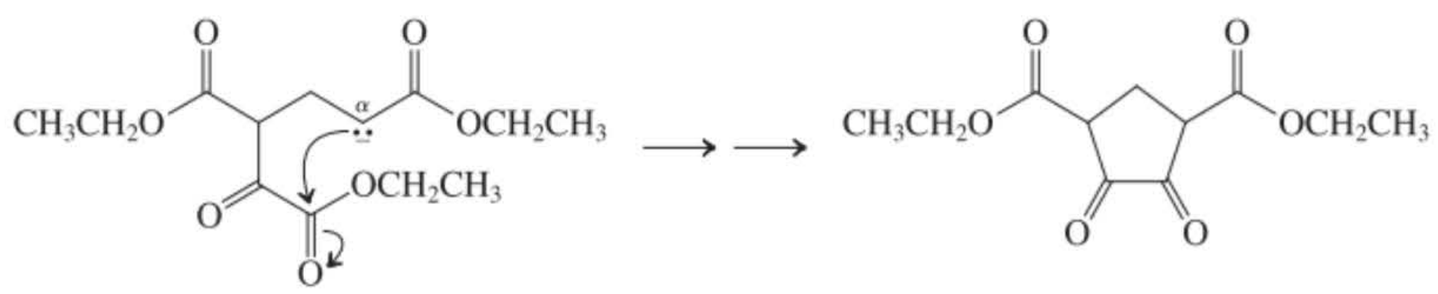
Éthanedioate de diéthyle (Oxalate de diéthyle) — **Pentanedioate de diéthyle**

SOLUTION

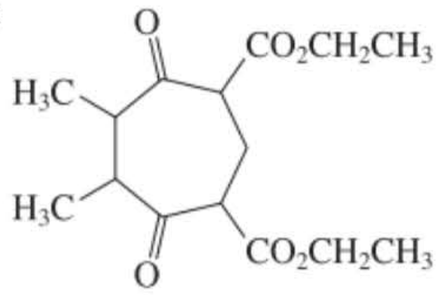
On constate d'emblée que l'oxalate de diéthyle est dépourvu d'hydrogènes en α et que cette molécule se trouve donc dans l'incapacité de réaliser à elle seule une condensation de Claisen. Ensuite, on remarque que la formule du produit n'est rien d'autre que la somme des formules des deux substrats engagés ($C_{15}H_{26}O_8$) moins *deux* molécules d'éthanol ($C_4H_{12}O_2$), ce qui correspond à ce qui se produirait à la suite de deux condensations de Claisen. Étant donné que l'oxalate est présent en excès, il est logique d'imaginer que la première réaction est une condensation de Claisen entre un des groupes carbonyle de ses fonctions ester et l'ion énolate provenant de l'ester pentanedioïque :



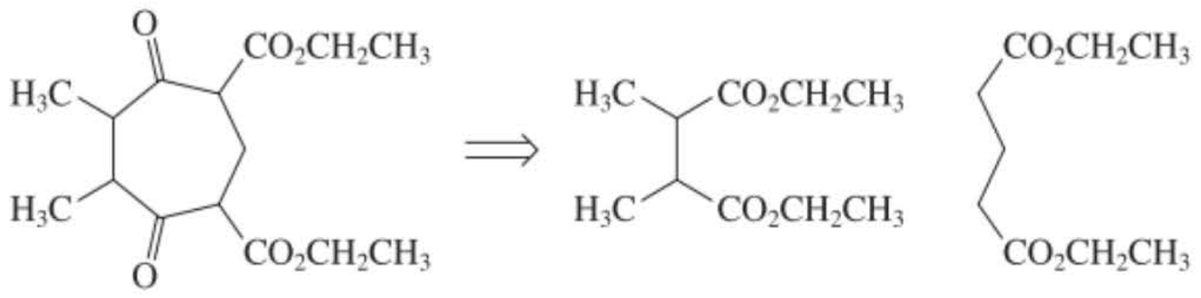
La formule de ce produit intermédiaire est $C_{13}H_{20}O_7$, ce qui signifie qu'à ce stade une molécule d'éthanol a été éliminée. Une seconde condensation doit encore se produire, mais celle-ci ne peut impliquer d'addition à une autre molécule, puisque la formule du produit voulu ne contient pas autant d'atomes. La seule possibilité est de concevoir une deuxième condensation de Claisen, cette fois *intramoléculaire*, entre le dernier groupe ester du fragment « oxalate » de cet intermédiaire et l'autre carbone en α de la partie « pentanedioate » :



b. Proposer une méthode de synthèse du composé suivant

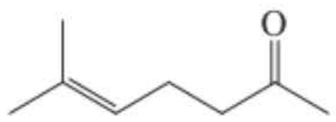


SOLUTION
En se basant sur l'approche qui a été illustrée en (a), on peut analyser la molécule ciblée de manière rétrosynthétique, toujours dans ce contexte de la formation d'un cycle par double condensation de Claisen :



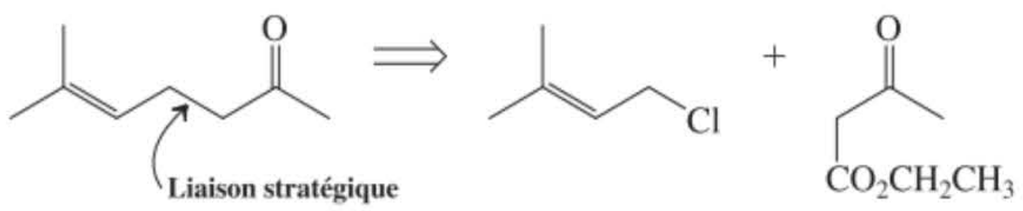
Pourquoi une telle condensation de Claisen mixte est-elle faisable ? S'il est bien vrai que les deux diesters possèdent des hydrogènes en α et peuvent donc fournir des ions énolate lors du traitement basique, le premier (qui est disubstitué par deux méthyles) ne donnera pas lieu à une condensation efficace avec une seconde molécule de même type, puisque le produit qui en résulterait serait dépourvu de l'hydrogène en α indispensable (c'est-à-dire pouvant être arraché) pour déplacer l'équilibre dans le sens favorable. Ainsi donc, ce diester devra être engagé en excès et ne participera qu'en tant que partenaire carbonylique lors de sa réaction avec des ions énolate en provenance du pentanedioate. Ce mélange d'esters sera appelé à réagir avec de l'éthoxyde en excès dans de l'éthanol et fournira le produit désiré lors du parachèvement par de l'eau acide.

23.26. Proposer des méthodes de synthèse des deux cétones en (a) et (b), en faisant appel aux procédés présentés dans ce chapitre. Impératifs à suivre : vous pouvez faire intervenir n'importe quels composés organiques, *pour autant qu'ils ne contiennent jamais plus de six carbones*. Tout réactif inorganique jugé nécessaire est disponible.

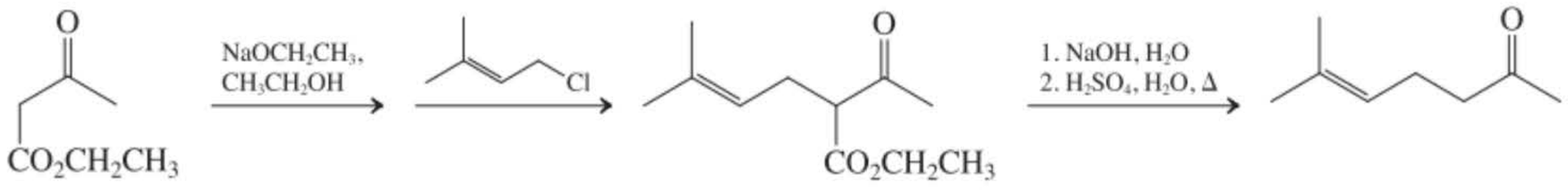
a. 

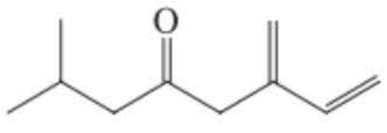
(Un intermédiaire dans la synthèse du linalool, qui est une essence très largement employée en parfumerie, cf. problème 52 du chapitre 13)

SOLUTION
De quoi devrait-on partir ? On aura remarqué que la molécule ciblée est une alcan-2-one, c'est-à-dire une *méthyl*cétone. Il en résulte que l'on *pourrait* faire appel à la réactivité chimique des esters acétoacétiques (cf. paragraphe 23.2), qui mène de manière spécifique aux méthylcétones. On se rappellera que la synthèse acétoacétique fournit des cétones répondant aux formules générales RCH_2COCH_3 et $RR'CHCOCH_3$, selon que l'on alkyle l'ester mis en jeu une ou deux fois. Le produit que l'on désire obtenir correspond à la première de ces formules générales, ce qui nous amène à analyser le problème de manière rétrosynthétique avec cette méthode en tête. La liaison stratégique (paragraphe 8.9) est celle qui unit le groupe R au carbone en α (C3) de la cétone.



Avec cette stratégie globale à l'esprit, examinons les détails pratiques : l'alkylation d'un β-cétoester s'avère nécessaire et nous savons qu'en général les alkylations des énolates (paragraphe 18.4) suivent le mécanisme S_N2. Le substrat proposé est-il apte à réaliser une telle réaction ? On aura remarqué que le groupe sortant, Cl, est fixé à un atome de carbone qui est à la fois primaire et allylique ; de la sorte, cette substance constituerait un excellent substrat S_N2 (paragraphes 6.9, 7.9 et 14.3). La synthèse finale peut dès lors se concevoir d'une manière pratiquement identique à celle de l'heptan-2-one de la page 1091, en remplaçant le 1-bromobutane par le chlorure allylique :

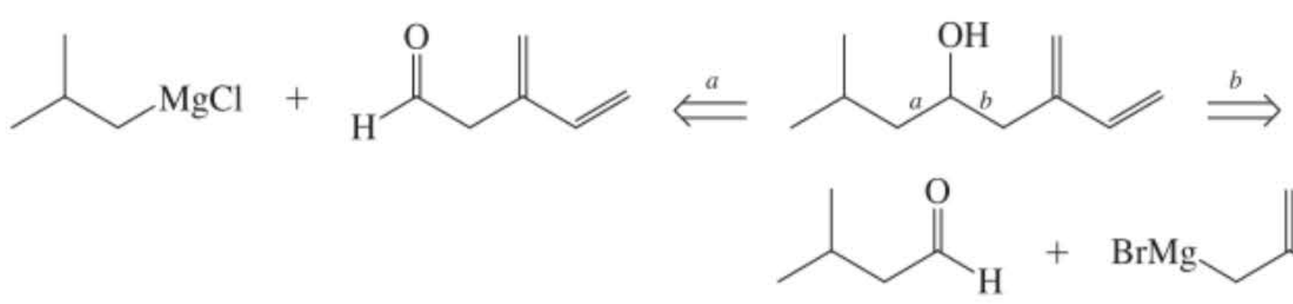


b. 

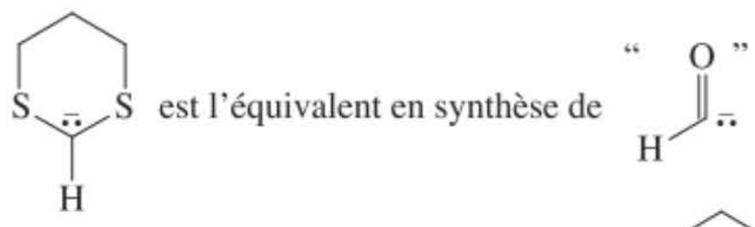
(Un intermédiaire dans la synthèse de la phéromone sexuelle du coléoptère des écorces, *Ips confusus*)

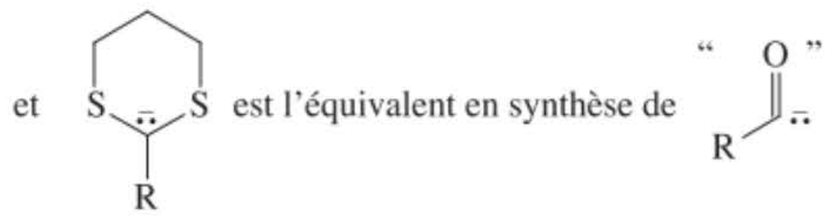
SOLUTION

On remarque immédiatement que cette molécule ciblée n'est pas une méthylcétone ; dès lors, la synthèse acétoacétique ne semble pas être aisément applicable. Nous avons déjà synthétisé des cétones simples auparavant en additionnant des réactifs organométalliques aux aldéhydes de manière à obtenir des alcools secondaires, lesquels pouvaient ensuite être oxydés (paragraphe 8.9). Selon cette voie, les liaisons stratégiques sont celles qui aboutissent au carbone alcoolique correspondant, ce qui nous fournit deux déconnexions rétrosynthétiques possibles, comme on le montre ci-après.

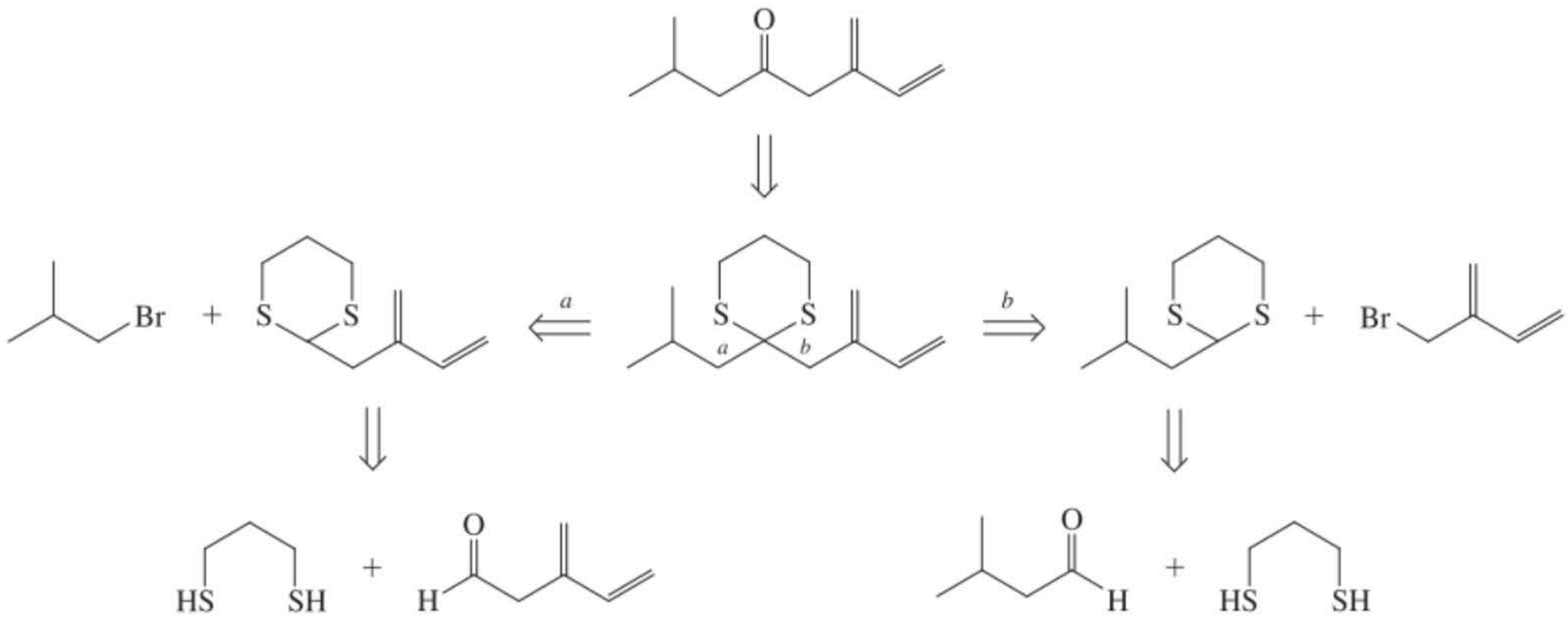


Alors que ce qui précède nous apporte des solutions tout à fait pertinentes, le problème posé exigeait que nous fassions appel à la méthodologie présentée dans ce chapitre-ci. Le procédé acétoacétique étant exclu, il nous reste l'alternative d'employer des équivalents d'anions alkanoyle (acyle), au sujet desquels nous avons vu des exemples appliqués à la synthèse des α-hydroxycétones (paragraphe 23.4). Est-il tout aussi possible de synthétiser des aldéhydes et des cétones simples à l'aide de ces équivalents ? La réponse est oui, via une simple alkylation avec RX, suivie d'hydrolyse. Ainsi,



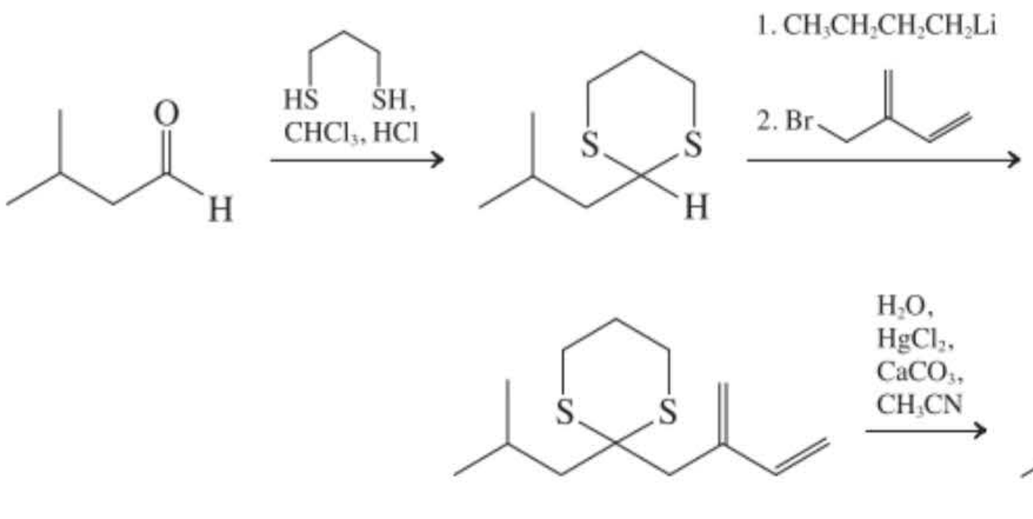


Avec ces idées à l'esprit, on procède à l'analyse rétrosynthétique du problème en vue d'identifier les deux liaisons stratégiques possibles qui, dans le 1,3-dithiacyclohexane disubstitué, correspondent à notre cible. Les dithianes monosubstitués qui en résultent sont facilement dérivés des aldéhydes correspondants par thioacétalisation (paragraphe 17.8) :



Il nous faut à présent décider quelle est la construction de liaison (*a* ou *b*) la meilleure du point de vue stratégique avant de présenter notre réponse finale. Deux considérations sont importantes en vue de trancher : (1) la facilité de la formation de la liaison et (2) le gabarit et la complexité structurelle et fonctionnelle des substrats de départ. La liaison *a* se forme via une substitution (S_N2) impliquant un halogénoalcane primaire, ramifié – ce n'est pas la meilleure situation, en particulier en présence de nucléophiles fortement basiques (paragraphe 7.9), et les dithiacyclohexanes ont des valeurs de pK_a dans la zone des 30. La liaison *b* fait intervenir un substrat primaire, allylique – ce qui est une bien meilleure alternative. L'approche *b* est également préférable sur base de notre deuxième critère : elle implique deux entités de même gabarit (des

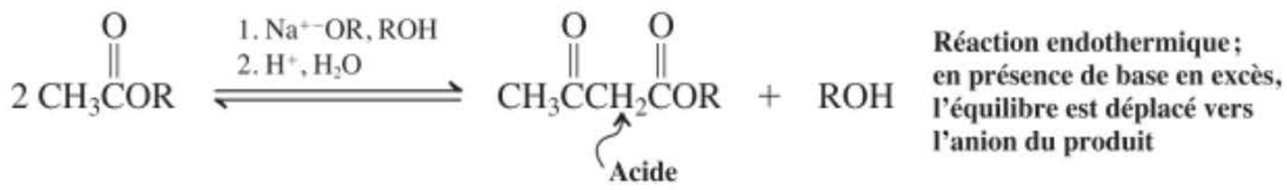
substrats à cinq carbones) avec des groupes fonctionnels séparés. Notre solution à ce problème de synthèse se présente donc comme suit :



Nouvelles réactions

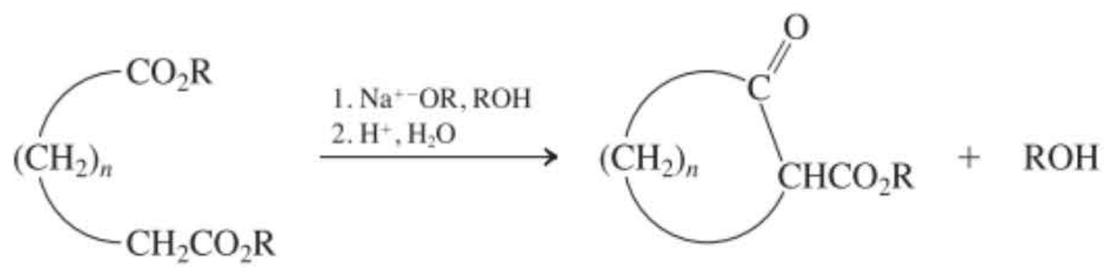
Synthèse des composés β-dicarbonylés

1. Condensation de Claisen (paragraphe 23.1)

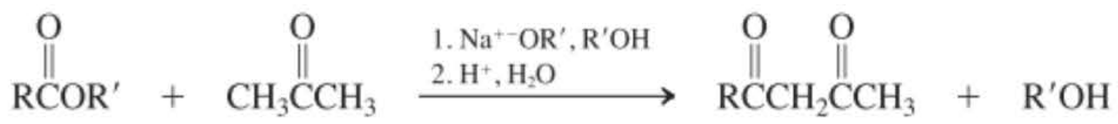


Réaction endothermique ; en présence de base en excès, l'équilibre est déplacé vers l'anion du produit

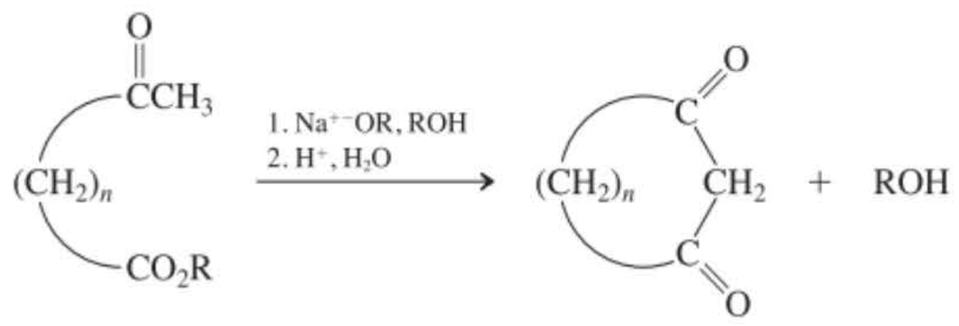
2. Condensation de Dieckmann (paragraphe 23.1)



3. Synthèse des β-dicétones (paragraphe 23.1)

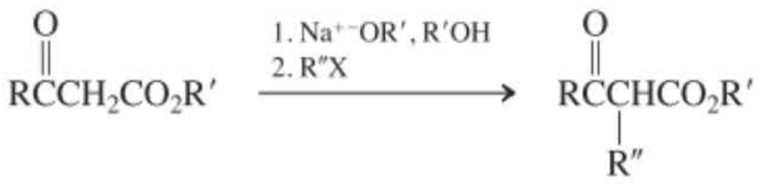


Intramoléculaire

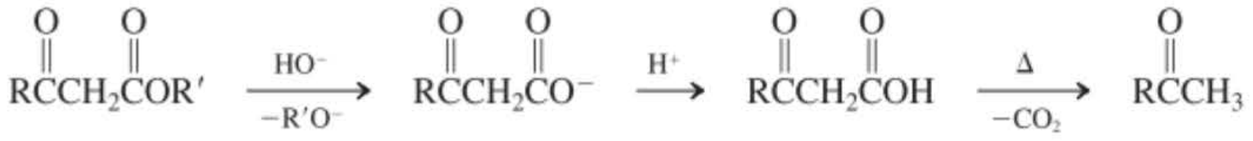


Les 3-cétoesters comme pièces de construction en synthèse

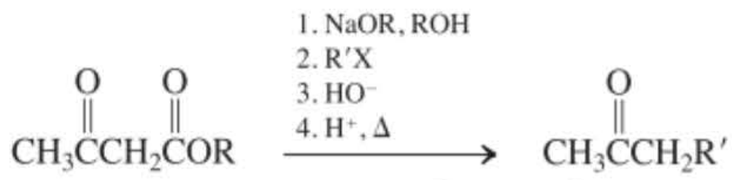
4. Alkylation des énolates (paragraphe 23.2)



5. Décarboxylation des 3-cétoacides (paragraphe 23.2)

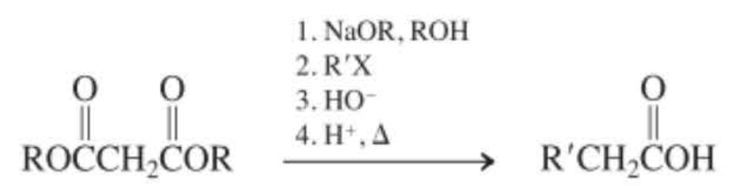


6. Synthèse acétoacétique des méthylcétones (paragraphe 23.2)



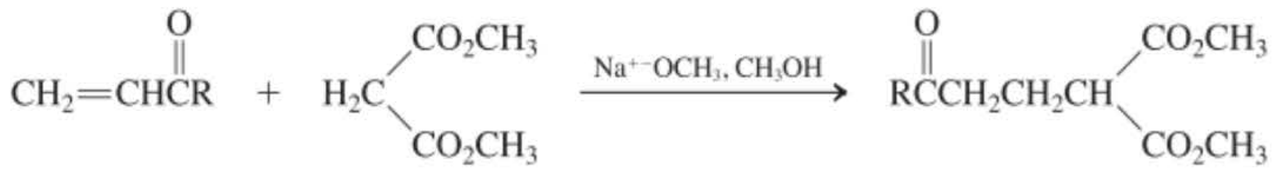
R′ = alkyle, alcanoyle (acyle), CH_2COR'', CH_2CR''
R′X = oxacyclopropane

7. Synthèse malonique des acides carboxyliques (paragraphe 23.2)



R′ = alkyle, alcanoyle (acyle), CH_2COR'', CH_2CR''
R′X = oxacyclopropane

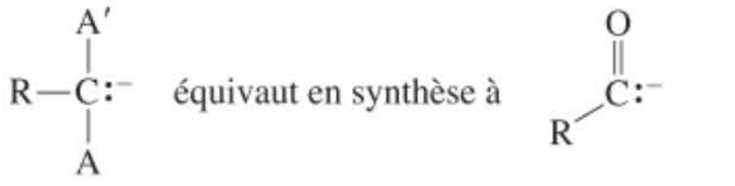
8. Addition de Michael (paragraphe 23.3)



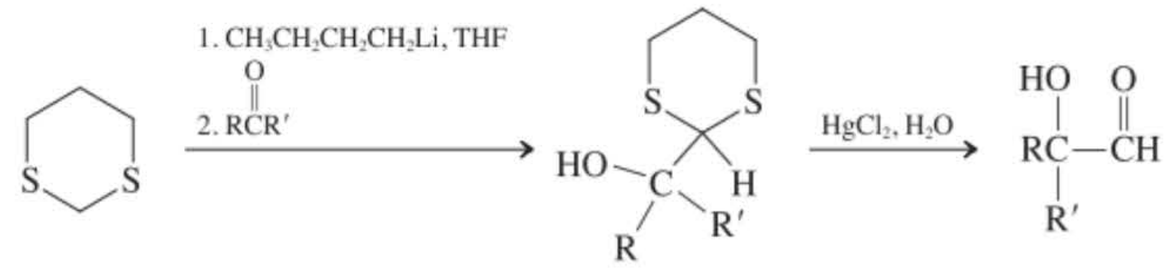
Accepteur de Michael

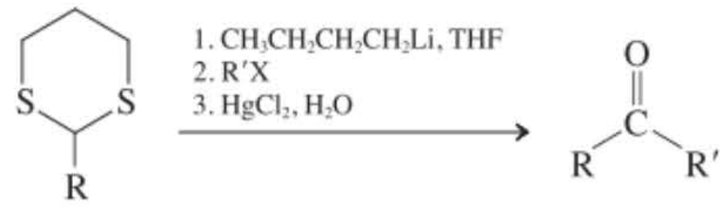
Équivalents d'anions alcanoyle (acyle)

9. Anions 1,3-dithiacyclohexane (1,3-dithiane) en tant qu'équivalents d'anions alcanoyle (acyle) (paragraphe 23.4)

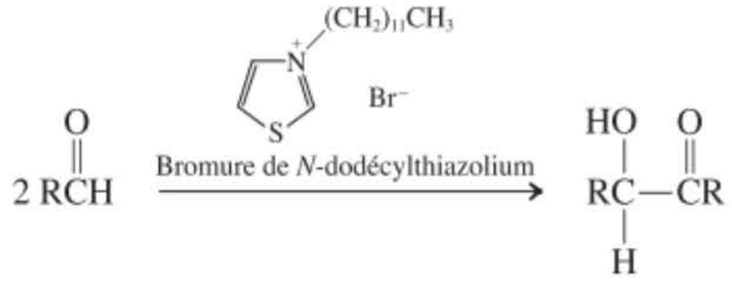


A = groupe électroattracteur, en conjugaison ou polarisable





10. Couplage des aldéhydes catalysé par les sels de thiazolium (paragraphe 23.4)

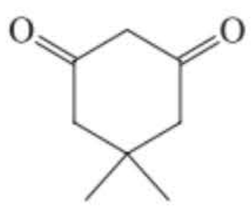


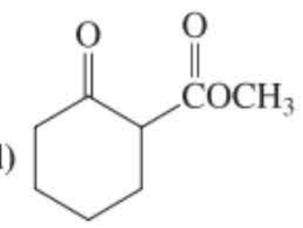
Concepts importants

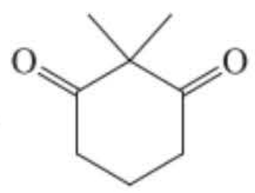
1. La **condensation de Claisen** est menée à terme grâce à la formation stœchiométrique, en présence d'un excès de base, d'un **anion β-dicarbonylé** stable.
2. Les **composés β-dicarbonylés** contiennent des hydrogènes acides au niveau du carbone serti entre les deux groupes carbonyle, à cause de l'effet inductif électroattracteur des deux fonctions carbonyle en question et parce que les anions issus de la déprotonation sont stabilisés par résonance.
3. Bien que les **condensations de Claisen mixtes**, entre des esters, ne sont habituellement pas sélectives, il est possible de les rendre sélectives avec certains substrats (esters non énolisables, versions intramoléculaires, cétones).
4. Les acides β-cétoniques sont instables ; ils se **décarboxylent** lors d'un processus concerté via un état de transition aromatique. Cette propriété, concurremment avec la nucléophilie des anions des esters β-cétoniques, peut être mise à profit lors de la synthèse des cétones et des acides substitués.
5. Étant donné qu'il n'est pas possible d'obtenir les **anions alcanoyle (acyle)** par déprotonation directe des aldéhydes, on doit les préparer sous forme d'intermédiaires réactionnels masqués ou de réactifs stœchiométriques via des transformations de groupes fonctionnels.

Problèmes

27. Classer les composés suivants selon l'ordre de leur acidité croissante. Pour chacun de ceux-ci, estimer la valeur de leur pK_a

(a) 

(b) CH_3CO_2H **(c)** CH_3OH **(d)** 

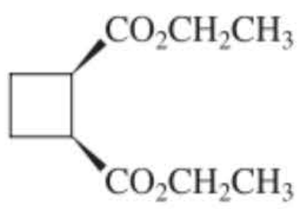
(e) CH_3CHO **(f)**  **(g)** $CH_3O_2CCH_2CO_2CH_3$ **(h)** $CH_3O_2CCO_2CH_3$

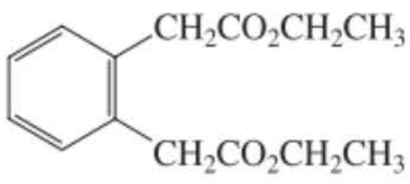
28. À quels résultats doit-on s'attendre lors de la réaction de chacune des molécules (ou ensemble de molécules) suivantes avec du $NaOCH_2CH_3$ en excès dans CH_3CH_2OH, suivie d'un parachèvement par de l'eau acide.

(a) $CH_3CH_2CH_2COOCH_2CH_3$ **(b)** $C_6H_5\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2COOCH_2CH_3$

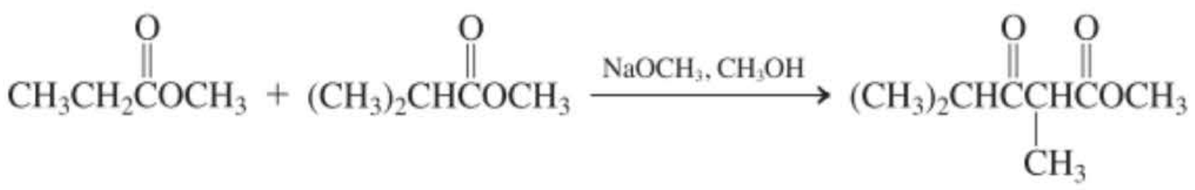
(c) $C_6H_5CH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}HCOOCH_2CH_3$ **(d)** $CH_3CH_2O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$

(e) $CH_3CH_2O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_4\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$ **(f)** $C_6H_5CH_2CO_2CH_2CH_3 + HCO_2CH_2CH_3$

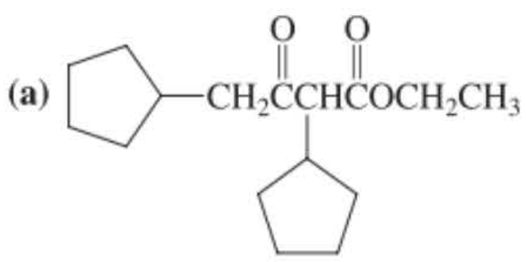
(g) $C_6H_5CO_2CH_2CH_3 + CH_3CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ **(h)**  $+ CH_3CH_2O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$

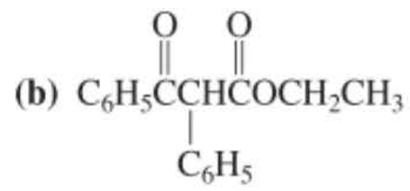
(i)  $+ CH_3CH_2O\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$

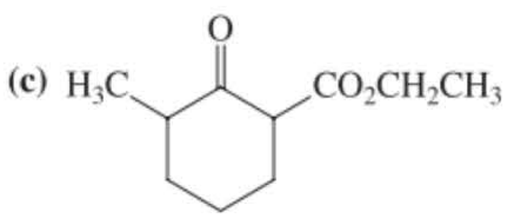
29. La condensation de Claisen mixte qui apparaît ci-dessous se réalise le mieux lorsque l'un des réactifs est présent en large excès. Lequel des deux coréactifs devrait être présent en excès ? Pourquoi ? Quelle est la réaction parasite qui deviendrait compétitive si les réactifs étaient présents en quantités comparables ?

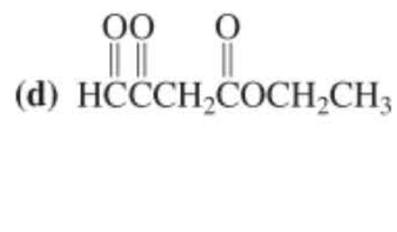


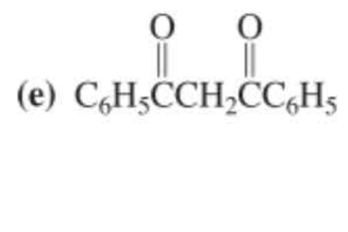
30. Suggérer une méthode de synthèse de chacun des composés β-dicarbonylés suivants via des condensations de Claisen ou de Dieckmann.

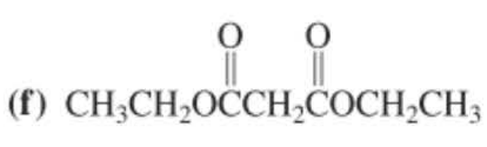


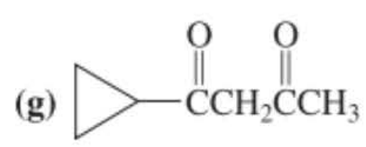


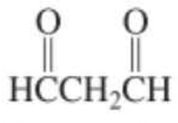








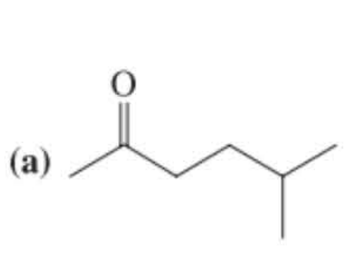


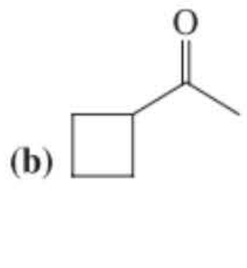


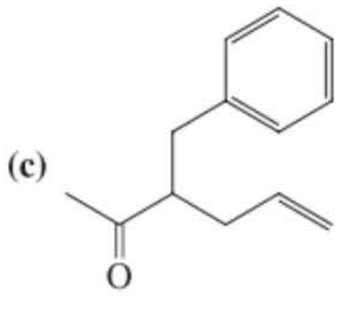
Propanedial

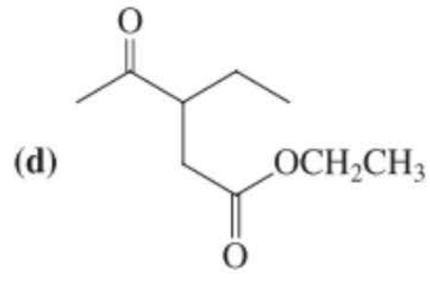
31. Pensez-vous que le propanedial, qui apparaît ici dans la marge, pourrait être facilement préparé par une simple condensation de Claisen ? Justifiez votre réponse.

32. Concevoir une voie de synthèse de chacune des cétones suivantes, en faisant intervenir la synthèse acétoacétique.

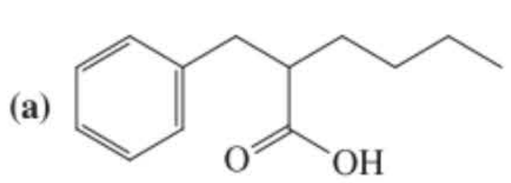


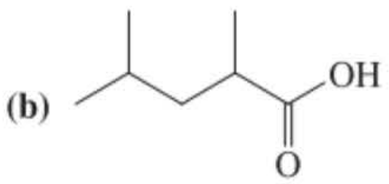


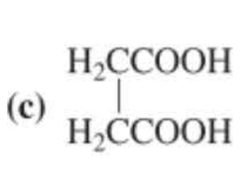


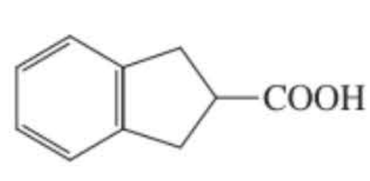


33. Imaginez une méthode de synthèse de chacun des quatre composés suivants, en employant la synthèse malonique.

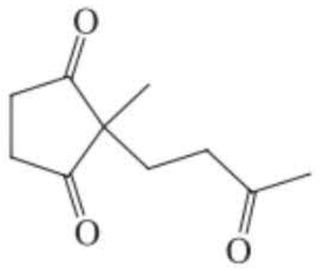


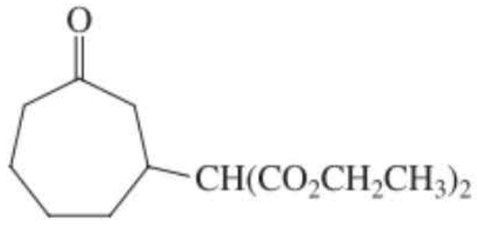


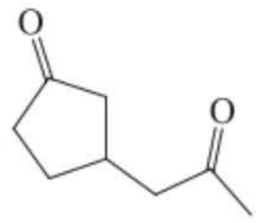




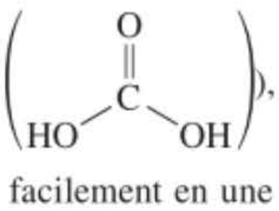
34. Synthétiser chacun des composés suivants en faisant appel aux méthodes décrites dans le paragraphe 23.3, de même qu'à d'autres réactions, si nécessaire. Il faudra prévoir, dans chaque cas, comme réactifs de départ, un aldéhyde ou une cétone et un composé β-dicarbonylé.

(a) 

(b) 

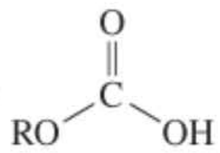
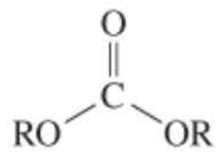
(c) 

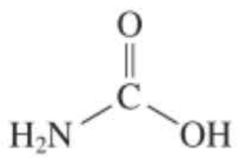
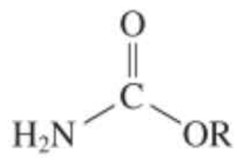
(**Indication:** une décarboxylation est nécessaire.)

35. DÉFI L'acide carbonique (H_2CO_3, ), est classiquement considéré comme étant un composé instable qui se décompose facilement en une molécule d'eau et en une molécule de dioxyde de carbone : $H_2CO_3 \rightarrow H_2O+CO_2\uparrow$. De fait, nous savons par expérience que c'est bien le cas lorsqu'on ouvre une canette de soda. On vient toutefois de découvrir (en 2000) que cette idée n'est pas tout à fait correcte : en réalité, l'acide carbonique est un composé parfaitement stable et isolable, pour autant qu'*il y ait absence totale d'eau*. Sa décomposition, qui correspond à une réaction de décarboxylation, est fortement *catalysée* par l'eau. Mais il est extrêmement difficile d'exclure complètement toute trace d'eau, sauf en faisant appel à des techniques particulières, ce qui explique pourquoi l'acide carbonique a toujours été une espèce appraremment insaisissable à l'état pur.

En se basant sur ce qui a été dit du mécanisme de décarboxylation des acides carboxyliques β-cétoniques (cf. paragraphe 23.2), esquisser le rôle que pourrait jouer une molécule d'eau dans la décarboxylation catalytique de l'acide carbonique. (**Indication :** essayer de disposer une molécule d'eau et une autre d'acide carbonique de manière à obtenir un arrangement cyclique hexagonal stabilisé par des ponts hydrogène, puis examiner si on peut y voir un état de transition « aromatique » menant à la décarboxylation.)

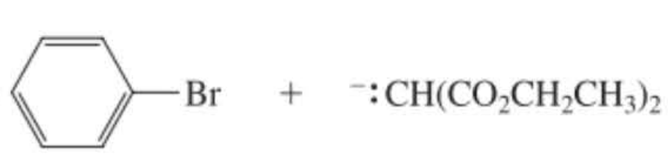
36. En s'appuyant sur la réponse donnée au problème 35, prédire si oui ou non l'eau catalyserait la décarboxylation de chacun des composés suivants. Chaque fois que votre réponse sera oui, écrire l'état de transition ainsi que les produits finalement obtenus.

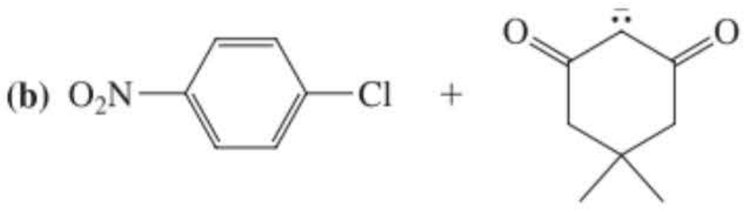
(a)  (un monoester de l'acide carbonique) **(b)**  (un diester de l'acide carbonique)

(c)  (acide carbamique) **(d)**  (un ester carbamique)

37. Formuler, de manière détaillée, le mécanisme de l'addition de Michael d'un ester malonique à la but-3-én-2-one en présence d'ions éthoxyde. Veiller à indiquer toutes les étapes qui sont réversibles. Dans son ensemble, cette réaction semble-t-elle être exothermique ou endothermique ? Expliquer le fait qu'une simple quantité catalytique de base soit suffisante.

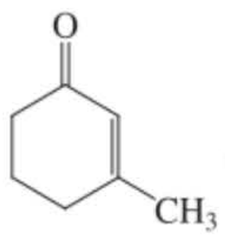
38. Donner les produits les plus susceptibles d'apparaître à la suite de chacune des réactions suivantes. Celles-ci sont toutes exécutées en présence de Pd en guise de catalyseur, avec une phosphine servant de ligand pour ce métal, et sous l'action de la chaleur. (**Indication :** se référer au paragraphe 22.4 pour des réactions analogues, catalysées par du Pd, d'halogénobenzènes avec un nucléophile.

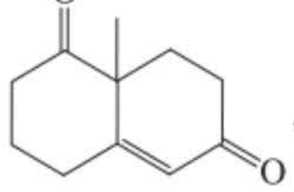
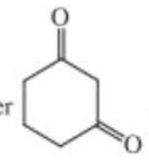
(a) 

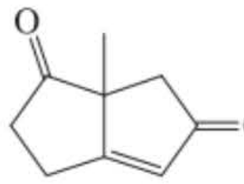
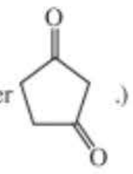
(b) 

39. En se basant sur le mécanisme présenté pour la réaction (catalysée par du Pd) d'un halogénobenzène avec un ion hydroxyde (paragraphe 22.4), écrire un mécanisme plausible pour la réaction (catalysée par du Pd) du problème 38(a).

40. En s'appuyant sur les méthodes décrites dans ce chapitre, concevoir une synthèse en plusieurs étapes de chacune des molécules suivantes, en se servant des blocs de construction indiqués comme sources de tous les atomes de carbone du produit final.

(a)  , à partir de $CH_3CO_2CH_2CH_3$ et $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH{=}CH_2$

(b)  , à partir de CH_3I, $CH_2(CO_2CH_2CH_3)_2$ et $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH{=}CH_2$ (**Indication:** commencer par synthétiser  .)

(c)  , à partir de CH_3I, $CH_2(CO_2CH_2CH_3)_2$ et $BrCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ (**Indication:** commencer par synthétiser  .)

41. Indiquer les produits qui résulteront de la réaction des aldéhydes suivants avec des quantités catalytiques de bromure de *N*-dodécylthiazolium. **(a)** $(CH_3)_2CHCHO$; **(b)** C_6H_5CHO ; **(c)** cyclohexanecarbaldéhyde ; **(d)** $C_6H_5CH_2CHO$.

42. Indiquer les produits qui émergeront des réactions suivantes.

(a) $C_6H_5CHO + HS(CH_2)_3SH \xrightarrow{BF_3}$ **(b)** Produit de (a) $+ CH_3CH_2CH_2CH_2Li \xrightarrow{THF}$

Quels seront les résultats de la réaction de la substance formée en (b) avec chacun des aldéhydes du problème 41, suivie d'une hydrolyse en présence de $HgCl_2$?

43. **(a)** En se basant sur les données suivantes, identifier les composés inconnus A (présent dans la crème fraîche avant qu'elle ne soit barattée) et B (à qui sont dues la couleur jaune et l'odeur caractéristique du beurre).

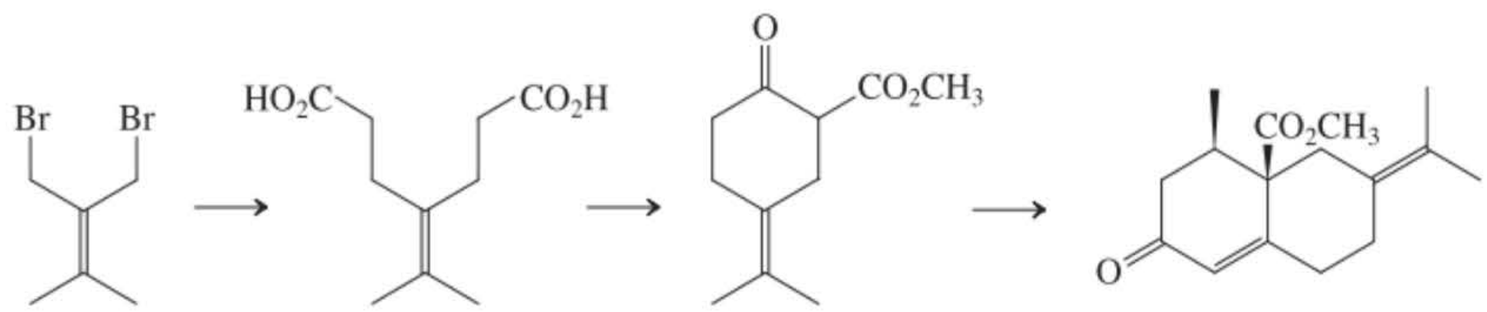
A : SM : *m/z* (abondance relative) = 88(M^+, faible), 45(100) et 43(80)
RMN du ^1H : δ = 1,36 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,73 (large s, 1 H) et 4,22 ppm (q, J = 7 Hz, 1 H)
IR : $\tilde{\nu}$ = 1718 et 3430 cm^{-1}

B : SM : *m/z* (abondance relative) = 86(17) et 43(100)
RMN du ^1H : δ = 2,29 ppm (s)
IR : $\tilde{\nu}$ = 1708 cm^{-1}.

(b) À quel type de réaction appartient la transformation de A en B ? Est-il plausible qu'une telle réaction se réalise lorsqu'on baratte la crème pour obtenir du beurre ? Expliquer. **(c)** Esquisser des projets de synthèse (en laboratoire) de A et B, en partant exclusivement de composés à deux carbones. **(d)** Le spectre UV de A présente un λ_{max} à 271 nm, tandis que celui de B a un λ_{max} à 290 nm. (Le déplacement de cette dernière absorption vers la région violette du spectre visible est responsable de la couleur jaune de B). Expliquer la différence des λ_{max}.

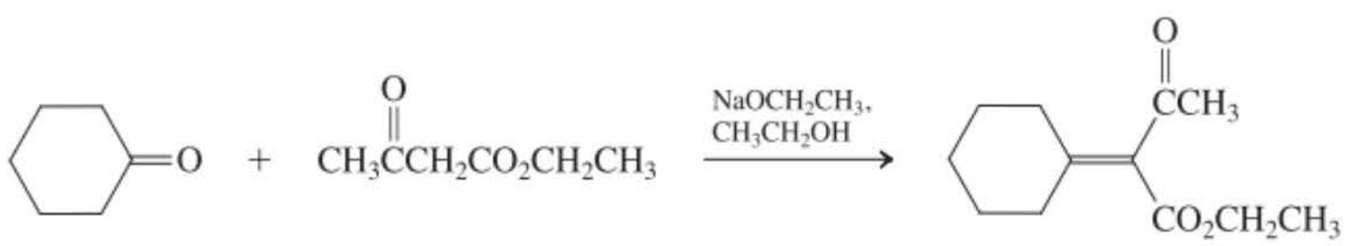
44. Écrire des équations chimiques qui illustrent toutes les étapes réactionnelles principales qui peuvent se produire entre une base telle que l'ion éthoxyde et un composé carbonylé tel que l'acétaldéhyde. Expliquer pourquoi le carbone carbonylique, dans ce système, n'est pas déprotonné de manière appréciable.

45. Les nootkatones sont des cétones bicycliques qui sont à l'origine du goût et de l'odeur des pamplemousses. Elles présentent la propriété de repousser les termites et servent dès lors à protéger les constructions en bois. Compléter le schéma de synthèse suivant, avec les réactifs manquants, menant à l'obtention de l'isonootkatone, présentée à la page suivante. Pour chaque transformation, plus d'une étape peut s'avérer nécessaire.

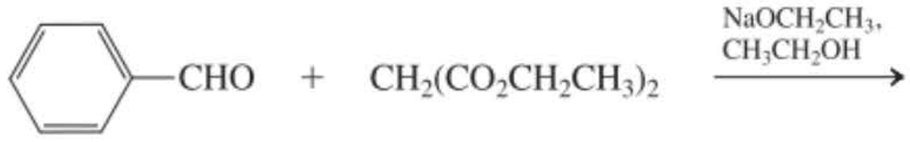


Nootkatone **Isonootkatone**

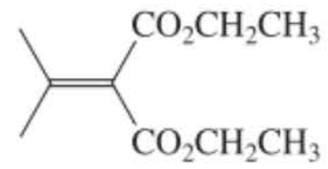
46. Les composés β-dicarbonylés se condensent avec les aldéhydes et les cétones qui ne peuvent s'autoaldoliser. Il en résulte des composés dicarbonylés α,β-insaturés, selon un processus qu'on appelle une *condensation de Knoevenagel*. (**a**) On montre ci-après un exemple de condensation de Knoevenagel. Proposer un mécanisme pour cette réaction.



(**b**) Donner le produit de la condensation de Knoevenagel présentée ci-dessous.



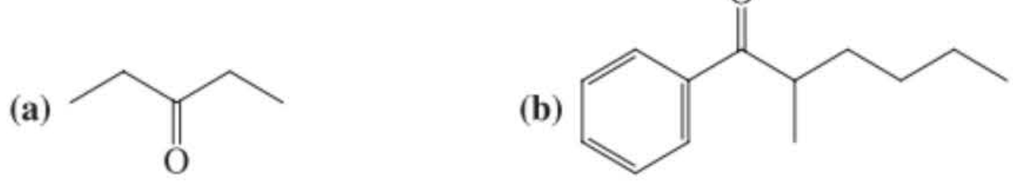
(**c**) Le diester présenté dans la marge est le point de départ menant au dibromure servant à synthétiser l'isonootkatone (problème 45). Proposer une méthode de synthèse de ce diester via une condensation de Knoevenagel et imaginer comment celui-ci pourrait être converti en le dibromure du problème 45.



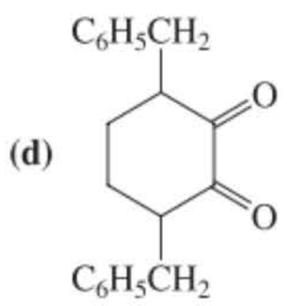
47. Les cétones suivantes ne peuvent pas être synthétisées par la méthode acétoacétique (pourquoi ?), mais elles peuvent être préparées par une version modifiée de celle-ci. Ladite modification comprend l'obtention (par condensation de Claisen) et l'emploi d'un ester



β-cétonique approprié, $RCCH_2COCH_2CH_3$, qui contient un groupe R qui apparaît dans le produit final. Synthétiser chacune des cétones suivantes. Indiquer, chaque fois, la structure de même que le procédé de synthèse de l'ester β-cétonique indispensable.

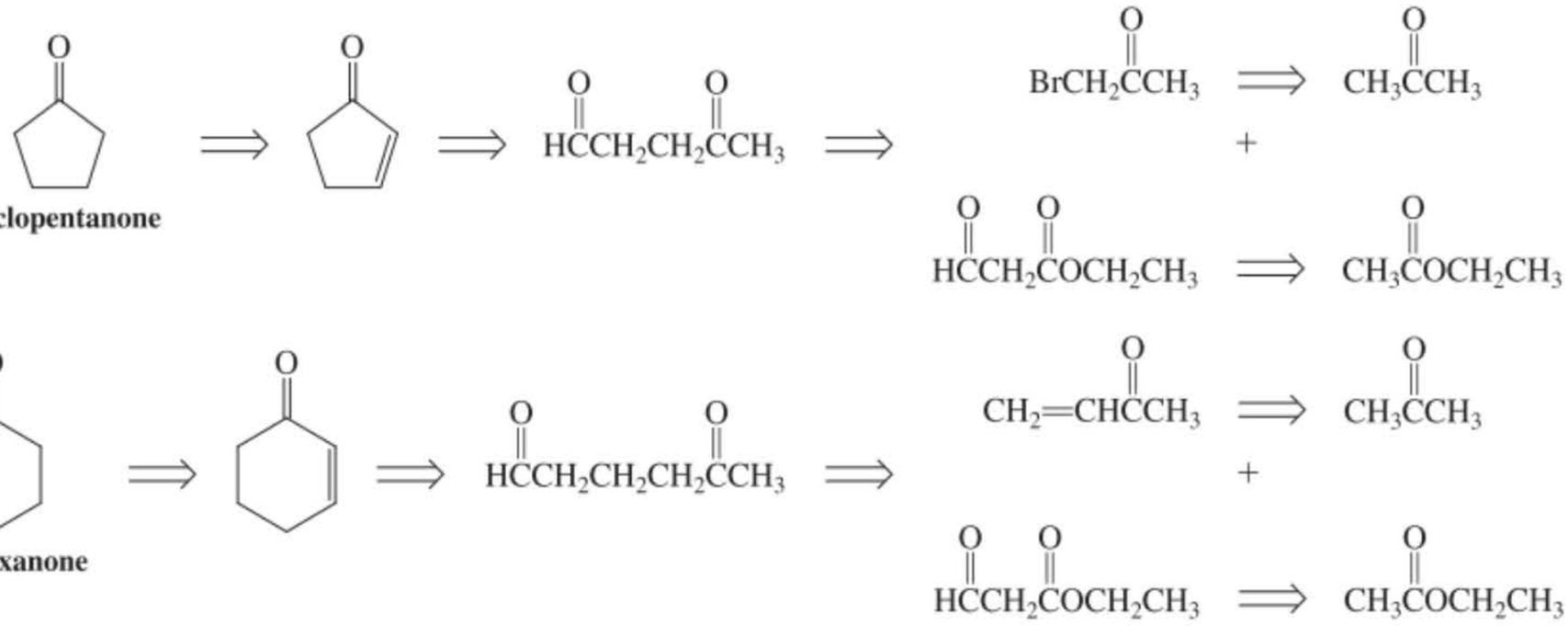


(**Indication :** faire intervenir une condensation de Dieckmann.)

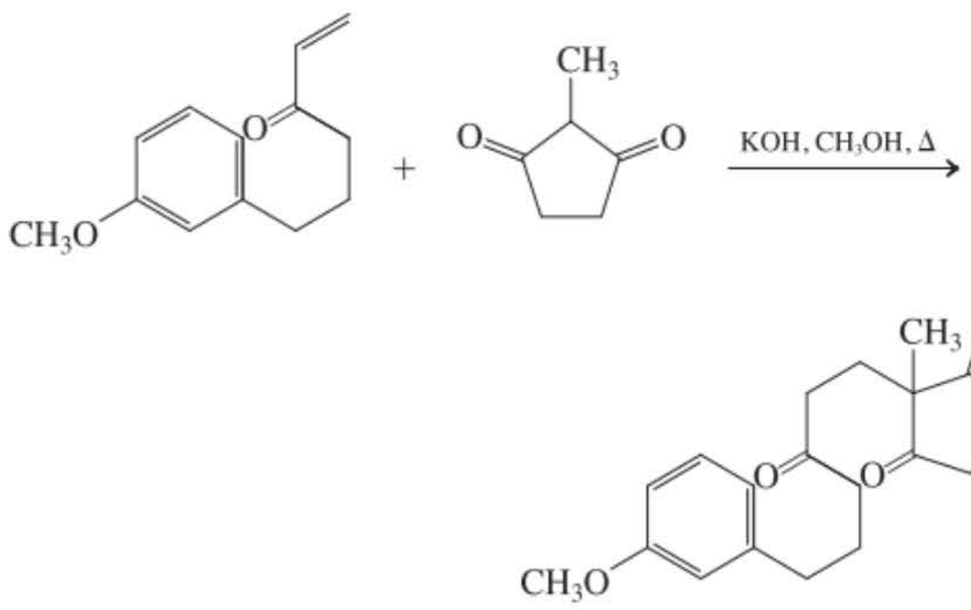


(**Indication :** réaliser une condensation de Claisen double.)

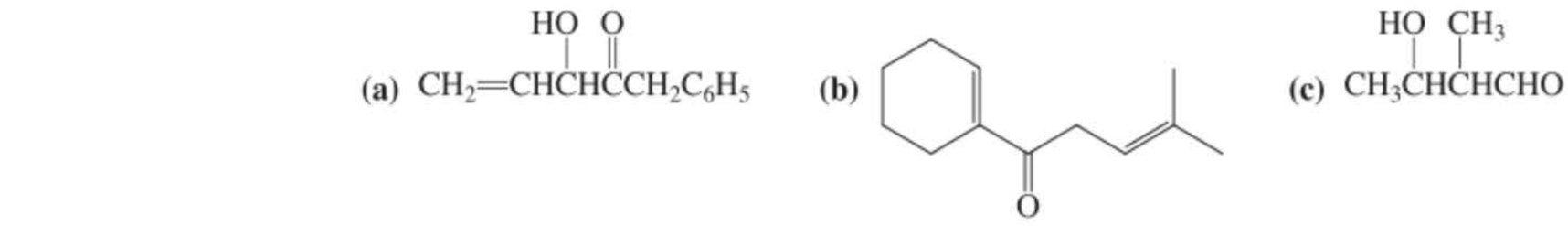
48. Certains des blocs de construction les plus importants en synthèse organique sont des molécules très simples. Bien que la cyclopentanone ou la cyclohexanone puissent être facilement trouvés dans le commerce, il est instructif de comprendre comment on pourrait les préparer à partir de molécules plus simples. On a analysé ci-dessous les possibilités rétrosynthétiques (paragraphe 8.9) relatives à ces deux cétones. En se guidant sur celles-ci, formuler les détails de la synthèse de chaque cétone à partir des substrats indiqués.



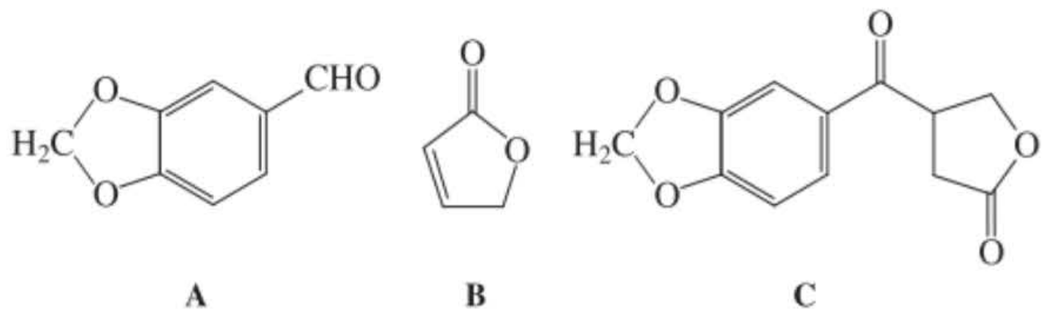
49. Un procédé de construction rapide du squelette stéroïdien [faisant partie d'une synthèse totale de l'estrone (une hormone estrogène)] est présenté ici. Formuler les mécanismes expliquant chacune des étapes. (**Indication :** un processus analogue à celui qui a lieu dans la deuxième étape est présenté dans le problème 48 du chapitre 18).



50. DÉFI En employant les méthodes qui ont été décrites dans le paragraphe 23.4 (c'est-à-dire la polarisation inverse), proposer une voie de synthèse simple de chacune des molécules suivantes.

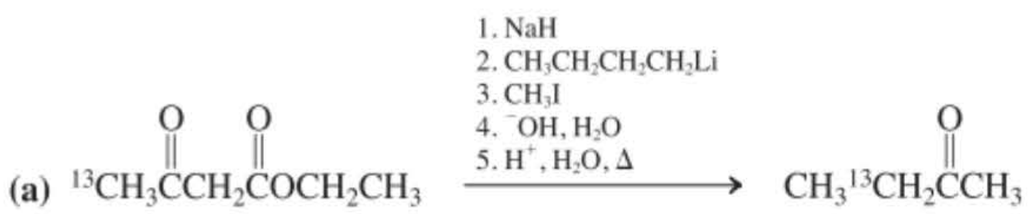


51. DÉFI Proposer une synthèse de la cétone C, qui était la plaque tournante dans diverses tentatives de préparation de substances antitumorales. Partir de l'aldéhyde A, de la lactone B et de tout autre réactif jugé nécessaire.



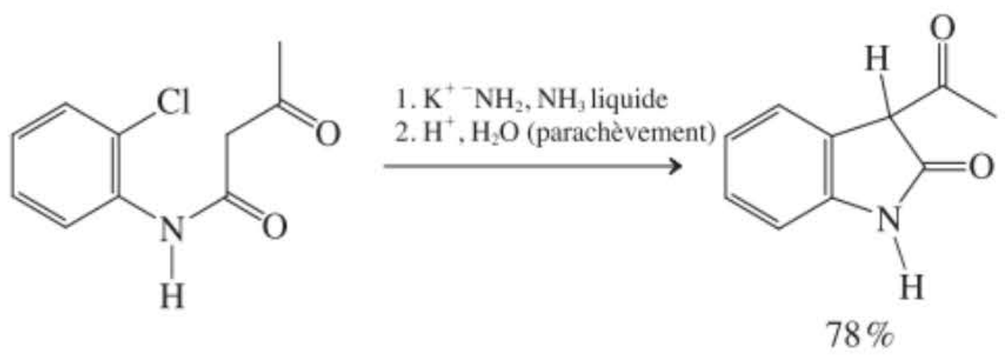
Problème pour équipes

52. Partagez votre équipe en deux, chaque groupe étant invité à analyser l'une des séquences réactionnelles suivantes d'un point de vue mécanistique (^{13}C = isotope 13 du carbone).



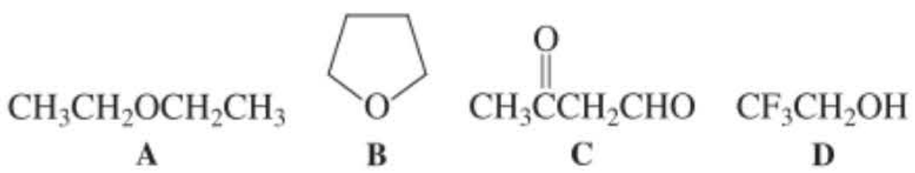
Réunissez-vous ensuite pour discuter de vos résultats. En particulier, justifiez la position de l'atome marqué (^{13}C) dans le produit de (a) et le fait qu'on n'obtient pas d'alkylation en (b).

Votre équipe tout entière est également invitée à discuter du mécanisme de la transformation suivante. (**Indication :** en ce qui concerne la première étape, il faut faire intervenir au minimum trois équivalents de KNH_2).



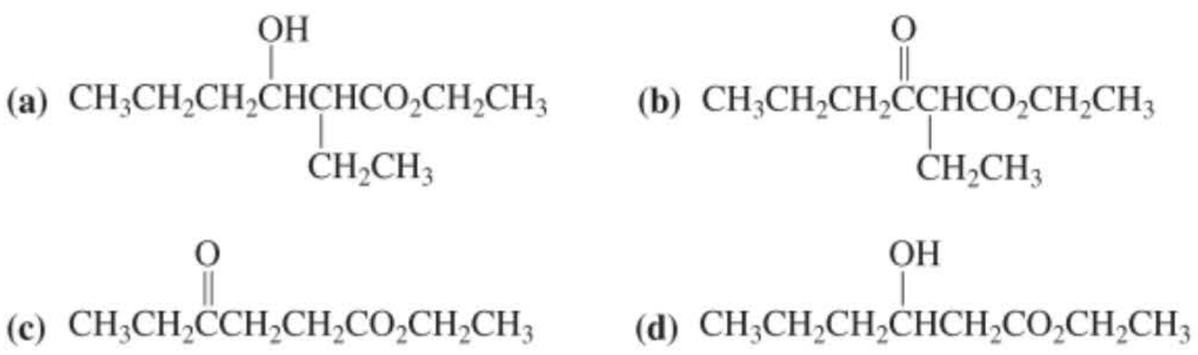
Problèmes préprofessionnels

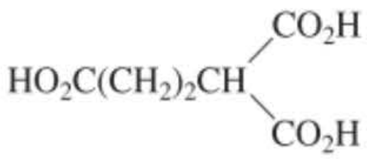
53. Deux, parmi les quatre composés suivants, sont plus acides que CH_3OH (c.-à-d. deux, parmi ceux-ci, ont des K_a *plus grands* que le méthanol). Lesquels.



(a) A et B ; **(b)** B et C ; **(c)** C et D ; **(d)** D et A ; **(e)** D et B.

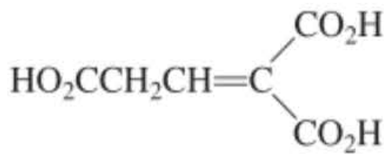
54. La réaction du butanoate d'éthyle avec de l'éthoxyde de sodium dans CH_3CH_2OH fournit



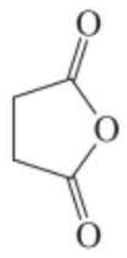


A

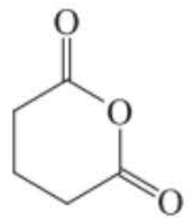
55. Lorsque l'acide A (voir dans la marge) est chauffé à 230°C, il y a perte de CO_2 et de H_2O et un nouveau composé se forme. Lequel ?

(a) 

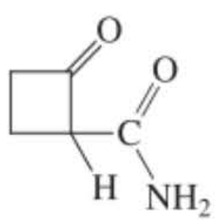
(b) $HO_2CCH_2CH_2CH_2CH_3$

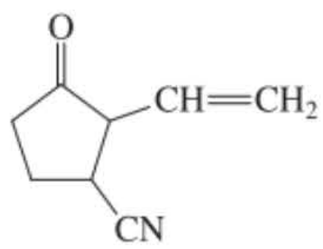
(c) 

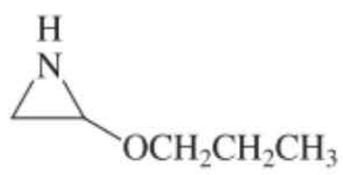
(d) $CH_3CH_2CH(CO_2H)_2$

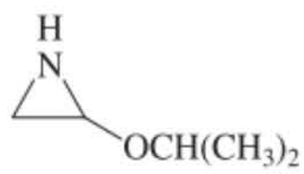
(e) 

Le pic parental, dans le spectre de masse d'un composé dont le point de fusion est –22°C, se situe à m/z = 113. Son spectre de RMN du ^1H présente des absorptions à δ = 1,2 ppm (t, 3H), 3,5 ppm (s, 2H) et 4,2 ppm (q, 2H). Son spectre IR laisse entrevoir des bandes significatives à $\tilde{\nu}$=3000, 2250 et 1750 cm^{-1}. Quelle en est la structure ?

(a) 

(b) 

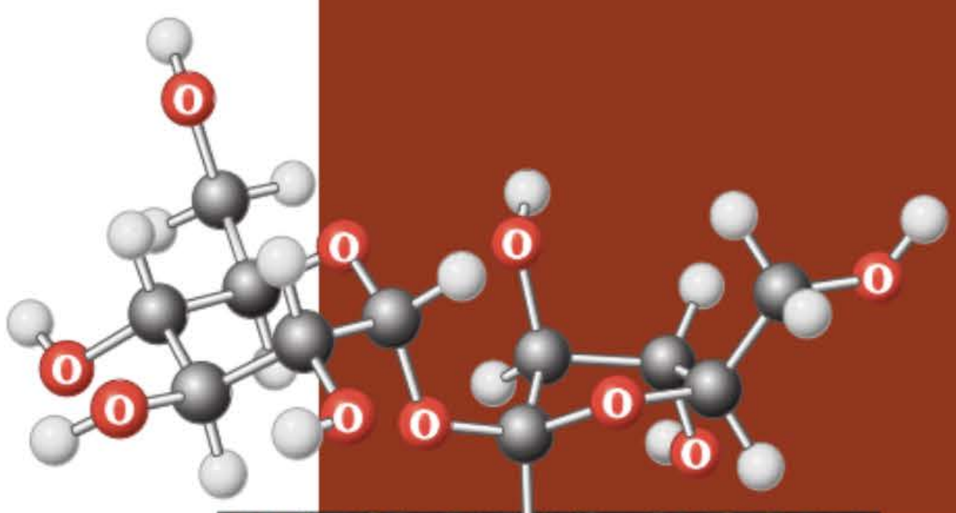
(c) 

(d) 

(e) $NCCH_2CO_2CH_2CH_3$

Les glucides

Composés naturels polyfonctionnels



Placez un petit morceau de pain sur votre langue. Après quelques minutes, vous distinguerez nettement son goût sucré, comme si vous y aviez ajouté du sucre. De fait, d'une certaine façon, c'est ce qui s'est passé. L'acide et les enzymes présents dans votre salive ont scindé l'amidon du pain en ses entités constitutives : des molécules de glucose. Vous connaissez tous le glucose, encore appelé dextrose ou sucre de raisin. Un tel monomère, le glucose, de même que le polymère qu'est l'amidon, sont deux exemples de glucides.

Les glucides nous sont les plus familiers en tant que constituants principaux de nos régimes alimentaires quotidiens, sous forme de sucres, de fibres et d'amidons, par exemple dans le pain, le riz ou les pommes de terre. Ils y fonctionnent comme des systèmes de stockage de l'énergie chimique : ils seront en effet catabolisés en eau et en dioxyde de carbone avec libération de chaleur ou de toute autre forme d'énergie. Ce sont des molécules appartenant à cette classe de composés qui constituent l'infrastructure des plantes, des fleurs, des légumes et des arbres. Les glucides servent également de blocs de construction des lipides (paragraphes 19.13 et 20.5) et des acides nucléiques (paragraphe 26.9). Tous ceux-ci sont dits être **polyfonctionnels**, parce qu'ils possèdent plusieurs groupes fonctionnels. Le glucose, $C_6(H_2O)_6$, de même que bon nombre de membres simples de cette classe de composés, forment les entités permettant d'élaborer les glucides plus complexes et répondent à la formule empirique $C_n(H_2O)_n$, ce qui fait qu'on les appelait jadis des hydrates de carbone.

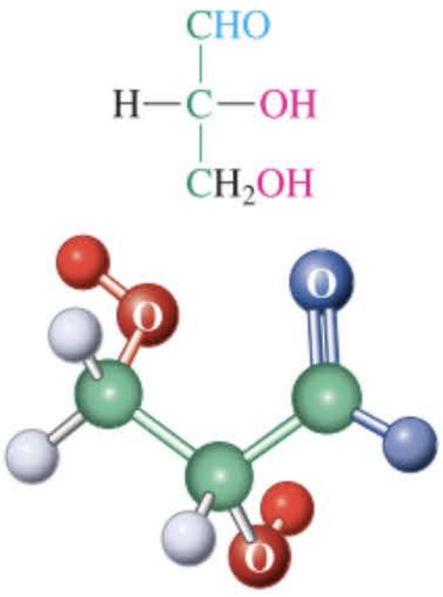
Dans ce chapitre, on décrira tout d'abord la structure et la nomenclature des glucides les plus simples, les oses. On examinera ensuite leur comportement chimique, qui est régi par la présence de fonctions carbonyle et hydroxyle tout au long de chaînes carbonées de longueurs variables. On verra, dans les paragraphes 24.1 à 24.3, divers aspects de leurs propriétés physiques et chimiques. Dès le paragraphe 24.4, nous examinerons des réactions des glucides qui sont intéressantes, que ce soit pour élucider leurs structures ou pour les transformer en d'autres substances. Nous avons déjà entrevu un exemple de synthèse de glucides (encadré 18.1). Ici, nous examinerons diverses méthodes permettant de synthétiser de tels composés ainsi que l'analyse de la structure de ceux-ci. Enfin, on y décrira les divers types de glucides rencontrés dans la nature.



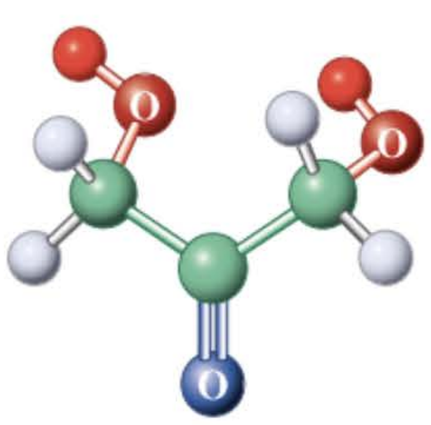
Dans la vie de tous les jours, quand on parle de « sucre », on fait habituellement allusion au saccharose, qui est le disaccharide le plus répandu dans la nature. Obtenu à partir de betteraves sucrières et de canne à sucre (illustrée ici), le saccharose est produit industriellement dans des raffineries et ce, en quantités supérieures à toute autre substance chimique. De surcroît, le résidu fibreux faisant office de « déchet » en provenance du sucre de canne, qui est composé de glucides plus complexes, est actuellement largement exploité comme biocombustible « vert ».

24-1 Les noms et les structures des glucides

Les hydrates de carbone les plus simples sont les « sucres », encore appelés **saccharides**. Lorsque la longueur de la chaîne augmente, les oses contiennent un nombre croissant de stéréocentres, ce qui donne lieu à une multitude de diastéréo-isomères. Heureusement pour les chimistes que nous sommes, la nature ne se préoccupe essentiellement que de l'une des séries d'énantiomères. Étant donné que les oses sont des composés carbonylés polyhydroxylés, ils forment des hémiacétals cycliques stables, ce qui est à l'origine d'une nouvelle diversité structurale et chimique.



2,3-Dihydroxypropanal
(Glycéraldéhyde)
(Un aldotriose)



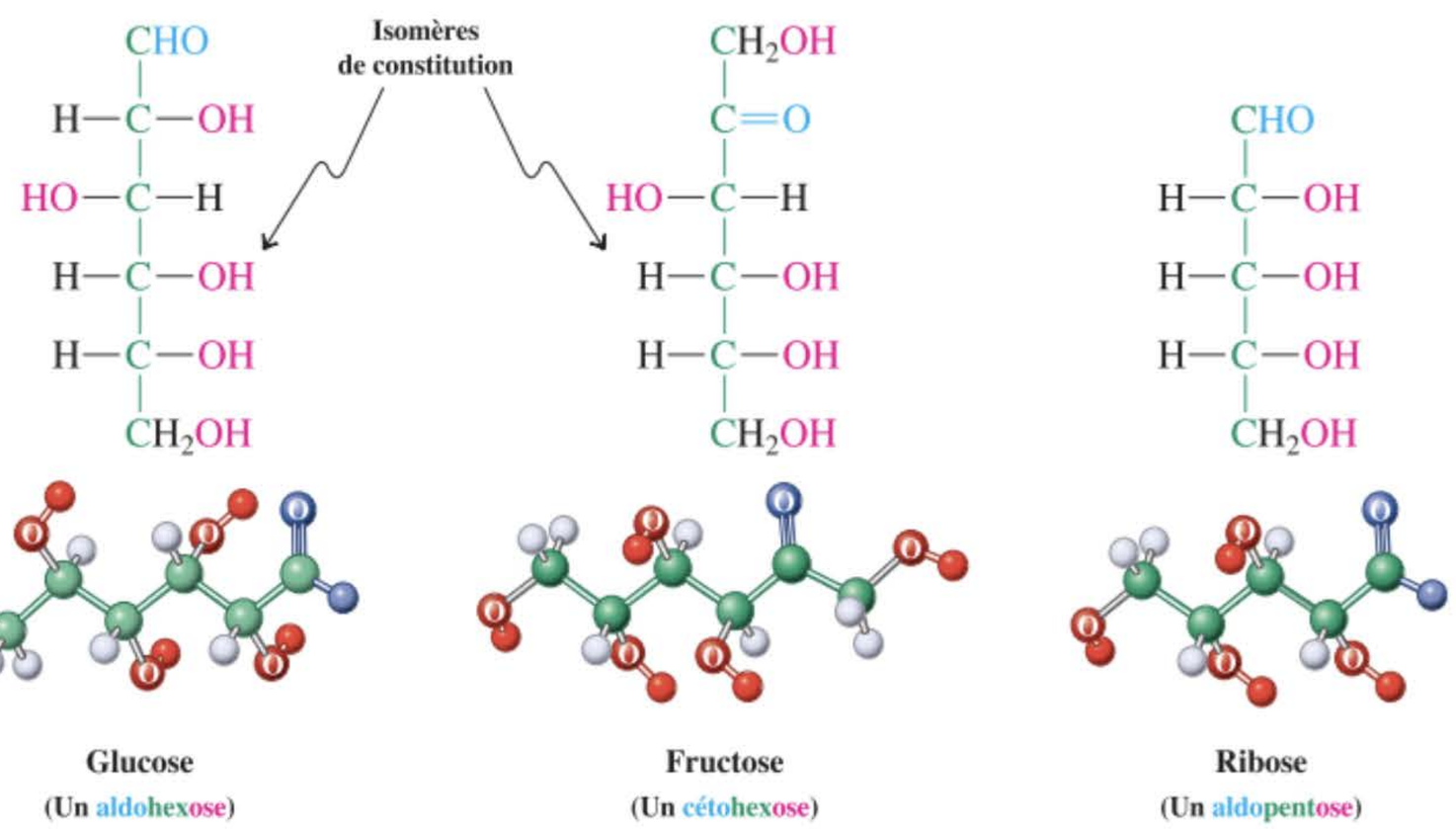
1,3-Dihydroxypropanone
(1,3-Dihydroxyacétone)
(Un cétotriose)

Les oses sont subdivisés en aldoses et en cétoses

Glucide est le nom général attribué aux oses sous forme monomère (monosaccharides), dimère (disaccharides), trimère (trisaccharides), oligomère (oligosaccharides) et polymère (polysaccharides) (*saccharum*, latin, sucre). Un **monosaccharide**, ou **ose**, est un aldéhyde ou une cétone contenant en outre au moins deux groupes hydroxyle. Ainsi, les deux membres les plus simples de cette classe de composés sont le 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde) et la 1,3-dihydroxypropanone (1,3-dihydroxyacétone) (voir dans la marge). Les **glucides** plus **complexes** (paragraphe 24.11) sont ceux qui résultent de l'accrochage d'oses, grâce à des ponts éther.

Les oses aldéhydiques sont appelés des **aldoses**; ceux qui contiennent une fonction cétone sont des **cétoses**. Selon la longueur de leur chaîne carbonée, les oses sont qualifiés de **trioses** (3 carbones), **tétroses** (4 carbones), **pentoses** (5 carbones), **hexoses** (6 carbones), etc. De ce fait, le 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde) est un aldotriose tandis que la 1,3-dihydroxypropanone est un cétotriose.

Le **glucose**, également connu sous les noms de dextrose, sucre sanguin ou sucre de raisin (*glykys*, grec, sucré), est un pentahydroxyhexanal et dès lors appartient à la classe des aldohexoses. On le trouve à l'état naturel dans nombre de fruits et de plantes, de même que dans le sang humain à des concentrations (glycémie) allant de 0,08 % à 0,1 %. Le **fructose** est le cétohexose isomère correspondant: c'est l'édulcorant naturel le plus puissant (certains sucres synthétiques sont encore plus doux), que l'on rencontre également dans de nombreux fruits (*fructus*, latin, fruit) et dans le miel. Un autre sucre naturel important est le **ribose**, un aldopentose qui constitue un élément de construction des acides ribonucléiques (paragraphe 26.9).



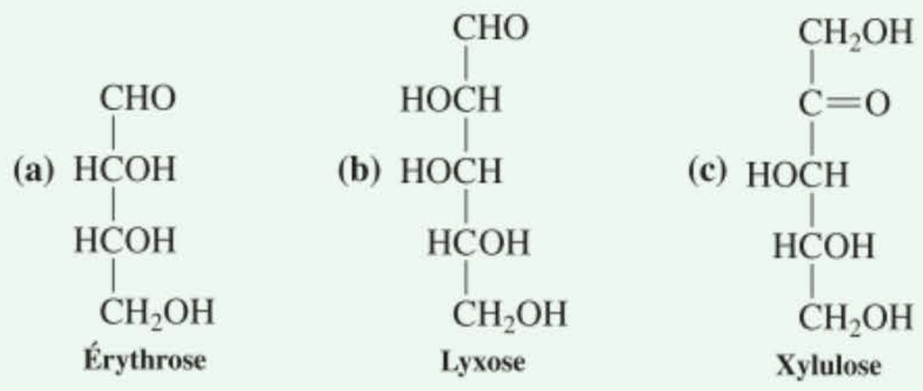
Glucose
(Un aldohexose)

Fructose
(Un cétohexose)

Ribose
(Un aldopentose)

Exercice 24-1

À quelle classes d'oses appartiennent les monosaccharides suivants ?



(a) Érythrose

(b) Lyxose

(c) Xylulose



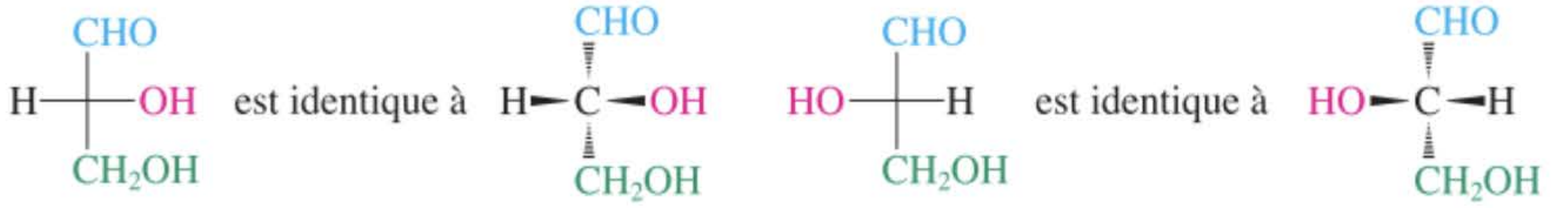
Les diabétiques doivent contrôler soigneusement leur glycémie, comme avec le simple appareil présenté sur cette photo.

Un **disaccharide** provient de deux monosaccharides qui ont formé entre eux un pont éther (habituellement, acétal) (paragraphes 17.7 et 24.11). L'hydrolyse régénère les monosaccharides. La formation d'une liaison éther entre un monosaccharide et un disaccharide aboutit à un trisaccharide et la répétition de ce processus produit en fin de compte un polymère naturel (polysaccharide). De tels polyoses constituent l'infrastructure fondamentale de la cellulose et de l'amidon (paragraphe 24.12).

La plupart des glucides sont chiraux et optiquement actifs

Mis à part la 1,3-dihydroxypropanone, tous les glucides dont il a été question jusqu'ici contiennent au moins un stéréocentre. L'ose chiral le plus simple est le 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde), qui contient un carbone asymétrique. Sa forme dextrogyre est de configuration *R* tandis que l'énantiomère lévogyre est *S*, comme on le voit sur les molécules en projections de Fischer. On se rappellera que, par convention, les lignes horizontales des projections de Fischer représentent des liaisons à des atomes qui se situent *au-dessus du plan de la page* (paragraphe 5.4).

Projections de Fischer des deux énantiomères du 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde)

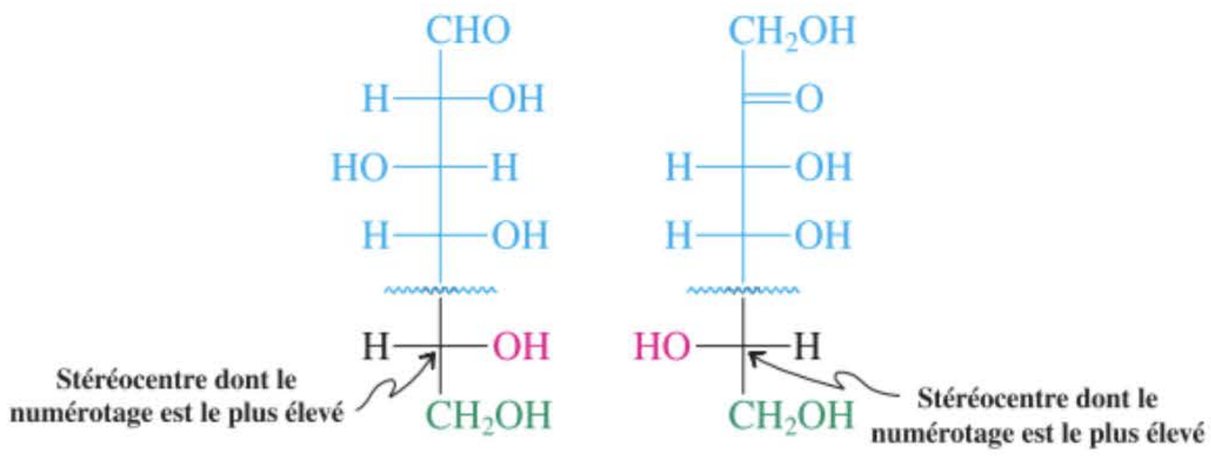


(*R*)-(+)-2,3-Dihydroxypropanal [D-(+)-Glycéraldéhyde]
($[\alpha]_D^{25°C} = +8{,}7$)

(*S*)-(−)-2,3-Dihydroxypropanal [L-(−)-Glycéraldéhyde]
($[\alpha]_D^{25°C} = -8{,}7$)

Malgré que la nomenclature *R* et *S* donne entière satisfaction pour caractériser un glucide, un système plus ancien est actuellement encore toujours couramment employé. Il avait été développé avant que la configuration absolue des glucides n'ait été établie et il apparente tous les oses au 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde). À la place des lettres *R* et *S*, on emploie le préfixe D pour l'énantiomère (+) du glycéraldéhyde et le préfixe L pour l'énantiomère (–) (encadré 5.2). Les monosaccharides dont le *stéréocentre possédant le numérotage le plus élevé* (c'est-à-dire le plus éloigné du groupe aldéhyde ou cétone) a la même configuration absolue que celle du D-(+)-2,3-dihydroxypropanal [D-(+)-glycéraldéhyde] appartiennent alors à la série D, tandis que ceux dont la configuration en est opposée sont désignés par L. Deux diastéréo-isomères qui diffèrent uniquement de la sorte, *au niveau d'un seul stéréocentre*, sont appelés des **épimères**.

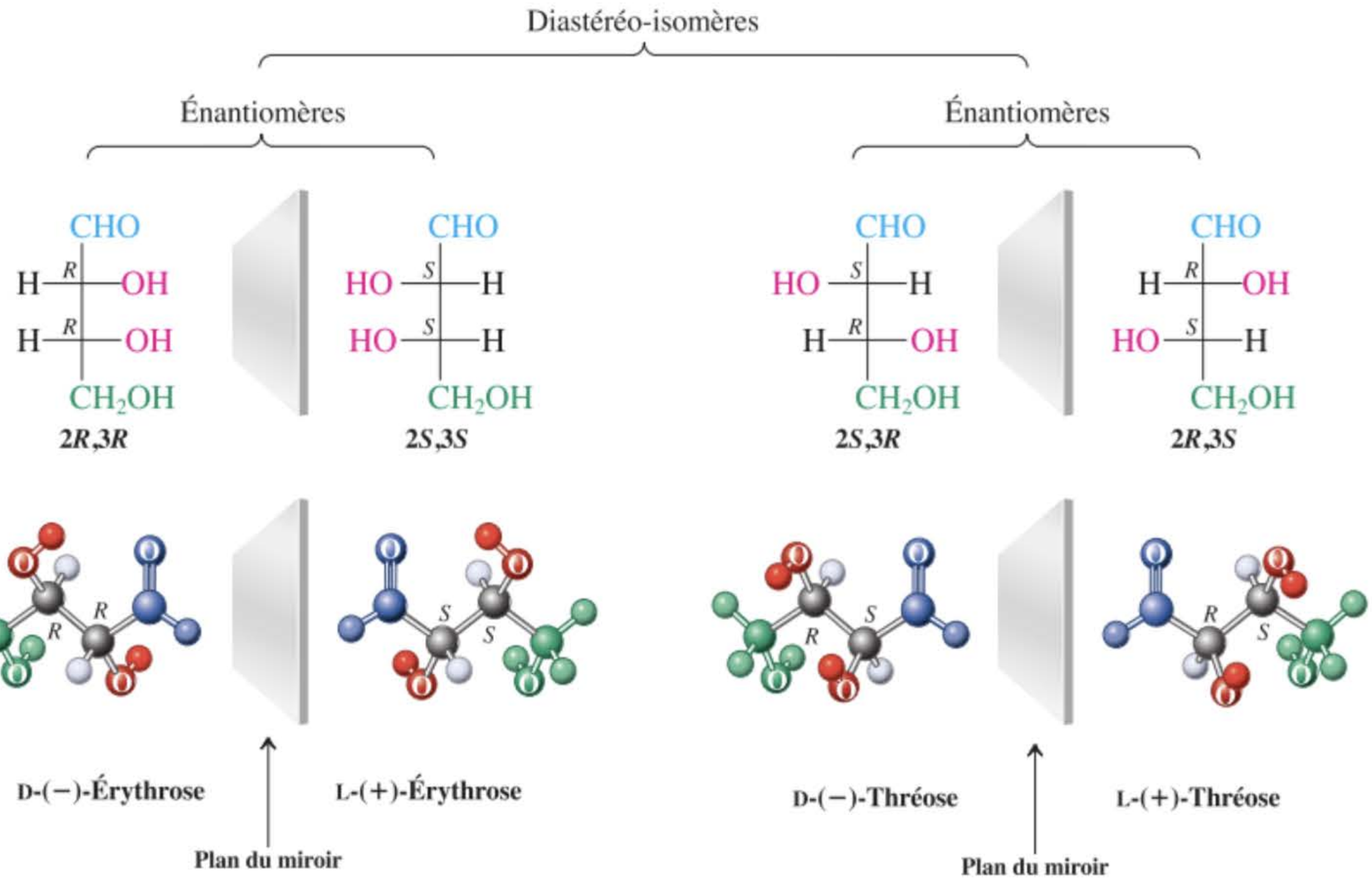
Subdivision des oses en séries D et L



Un aldose de la série D **Un cétose de la série L**

La nomenclature D,L divise ainsi la famille des oses en deux séries. Lorsque le nombre de stéréocentres augmente, le nombre de stéréo-isomères s'accroît également. Ainsi par exemple, le 2,3,4-trihydroxybutanal est un aldotétrose qui présente deux stéréocentres et qui peut, dès lors, exister sous forme de quatre stéréo-isomères : deux diastéréo-isomères, chacun formant une paire d'énantiomères. L'homoloque supérieur immédiat, à savoir le 2,3,4,5-tétrahydroxypentanal, présente trois stéréocentres et, dès lors, huit stéréo-isomères sont possibles : quatre paires diastéréo-isomériques d'énantiomères. De même, 16 stéréo-isomères (sous forme de huit paires d'énantiomères) peuvent être formulées pour le pentahydroxyhexanal correspondant.

Comme bien des produits naturels, ces diastéréo-isomères ont reçu des appellations courantes qui sont très souvent reprises dans la littérature, principalement parce que la complexité de ces molécules aboutit à des noms systématiques trop longs. Dans ce chapitre, on s'écartera donc de notre habitude qui consistait à nommer toutes les molécules de manière systématique. L'isomère du 2,3,4-trihydroxybutanal avec la configuration 2*R*,3*R* est appelé érythrose ; son diastéréo-isomère est le thréose. On ne perdra pas de vue le fait que chacun de ceux-ci existe sous forme de deux énantiomères, l'un appartenant à la famille des oses D tandis que son image spéculaire est un ose L. Le signe du pouvoir rotatoire n'a aucun rapport avec l'appartenance à la série D ou L (de même que la configuration *R,S* : (–) ne correspond pas nécessairement à *S*, ni (+) à *R* ; cf. paragraphe 5.3). Par exemple, le D-glycéraldéhyde est dextrogyre alors que le D-érythrose est lévogyre.

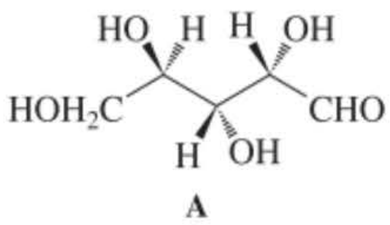


Comme cela vient d'être signalé, un aldopentose a trois stéréocentres et existe dès lors sous forme de $2^3 = 8$ stéréo-isomères. On rencontre $2^4 = 16$ stéréo-isomères dans le groupe des aldohexoses. Pourquoi continue-t-on alors à employer la nomenclature D,L alors que celle-ci ne désigne la configuration absolue que d'un seul centre chiral ? Sans doute parce que *presque tous les oses naturels ont la configuration* D. De toute évidence, à un moment donné de l'évolution structurale des molécules d'oses, la nature « choisit » une seule configuration pour une extrémité de la chaîne du glucide. Les acides aminés constituent un autre exemple d'une telle sélectivité (chapitre 26).

La figure 24.1 présente la série des D-aldoses (jusqu'aux aldohexoses) en projections de Fischer. Pour éviter toute confusion, les chimistes ont adopté une manière standardisée pour représenter ces projections : la chaîne carbonée s'étend verticalement et l'extrémité aldéhydique est placée en haut. Dans cette convention, le groupe hydroxyle appartenant au stéréocentre dont le numérotage est le plus élevé (en bas) pointe vers la droite (chez tous ces oses de la série D). La figure 24.2 présente la série analogue des cétoses.

Exercice 24-2

Donner un nom systématique **(a)** au D-(−)-ribose et **(b)** au D-(+)-glucose. Ne pas oublier d'y préciser la configuration *R* ou *S* de chaque stéréocentre.



A

Exercice 24-3

Redessiner la structure perspective (avec tirets et coins) de l'ose A (présenté dans la marge) en projection de Fischer et retrouver son appellation courante dans la figure 24.1.

En résumé, les glucides les plus simples sont les oses, lesquels sont soit des aldéhydes polyhydroxylés (aldoses) soit des cétones polyhydroxylées (cétoses). Ils appartiennent à la série D lorsque le stéréocentre caractérisé par le numérotage le plus élevé est *R* ou à la série L lorsque celui-ci est *S*. Les oses qui ne diffèrent que par l'inversion d'un seul stéréocentre sont appelés des épimères. La plupart des oses naturels appartiennent à la famille D.

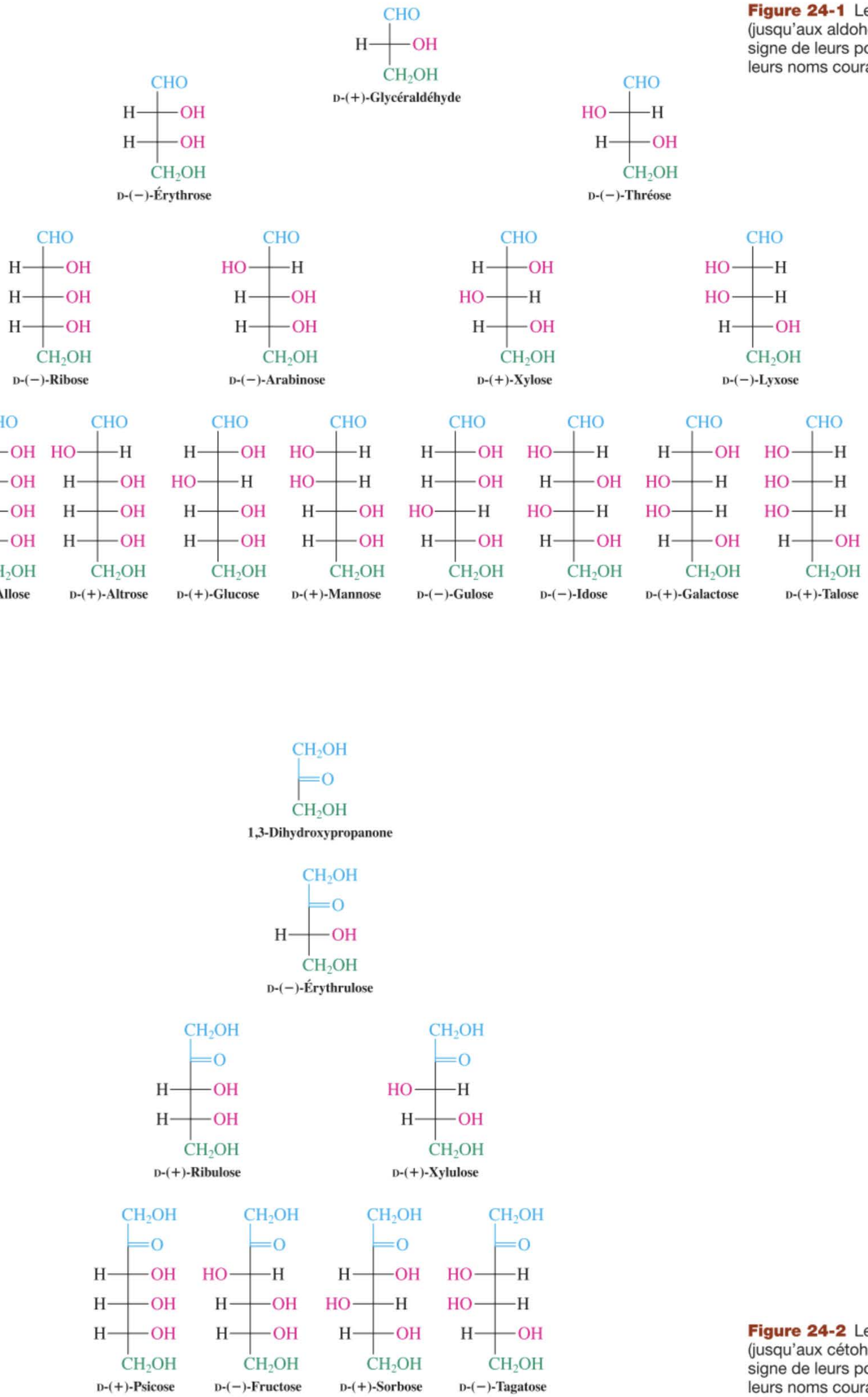


Figure 24-1 Les D-aldoses (jusqu'aux aldohexoses), avec le signe de leurs pouvoirs rotatoires et leurs noms courants.

Figure 24-2 Les D-cétoses (jusqu'aux cétohexoses), avec le signe de leurs pouvoirs rotatoires et leurs noms courants.

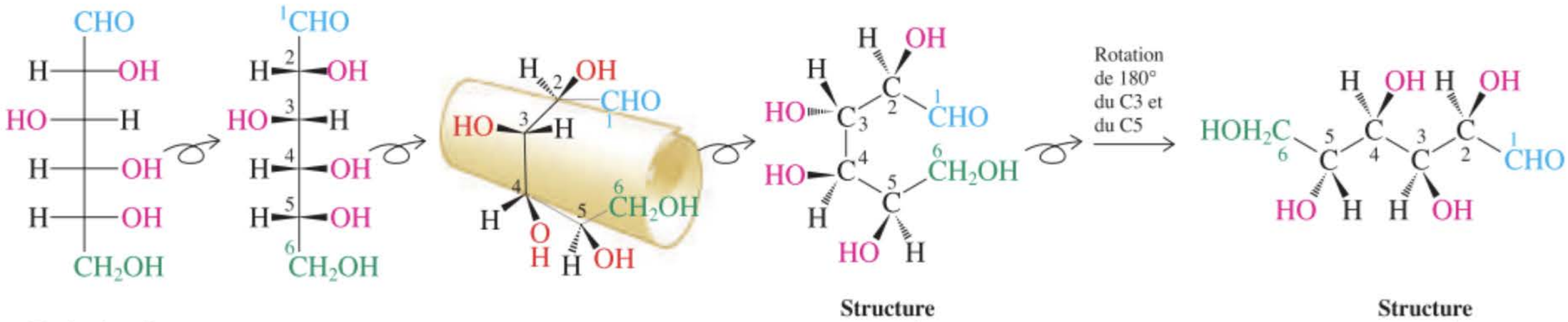
24-2 Conformations et formes cycliques des oses

Jusqu'ici, les structures des monosaccharides ont été présentées sous la forme abstraite que sont les projections de Fischer (paragraphe 24.1). L'emploi de structures perspectives (avec tirets et coins) permet de les représenter d'une manière plus réaliste, mais il faut être très attentif pour transformer correctement une projection de Fischer en une structure perspective (et vice versa). On se propose, dans ce paragraphe, de décrire la manière dont il faut procéder puis d'examiner pourquoi les solutions d'oses laissent entrevoir l'existence d'isomères cycliques.

Les projections de Fischer décrivent les molécules dans leur conformation toute-éclipsée

On se rappellera (paragraphe 5.4) que la projection de Fischer représente la molécule dans un *arrangement tout-éclipsé*. On peut la représenter par une image où apparaît la structure toute éclipsée en perspective (avec tirets et coins).

Projection de Fischer et structures perspectives (avec tirets et coins) du D-(+)-glucose



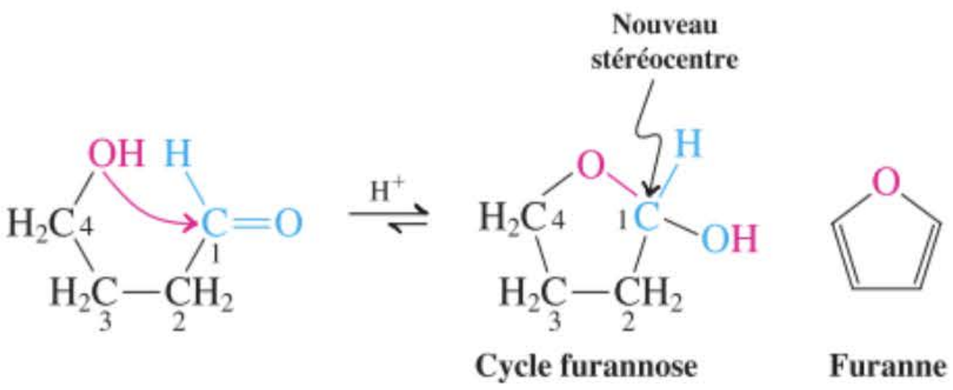
Projection de Fischer — **Structure perspective toute-éclipsée** — **Structure perspective toute-décalée**

Un modèle moléculaire vous aidera à voir que la forme toute-éclipsée adopte réellement une disposition qui se rapproche de celle d'un cercle (voir sur le «rouleau» au centre de la figure). On aura remarqué que les groupes qui sont situés sur la *droite* de la chaîne carbonée en projection de Fischer d'origine pointent à présent *vers le haut* (liaisons au bout des coins) dans la structure perspective. À la suite d'une rotation de deux carbones internes (en alternance) d'un angle de 180° (dans le cas présent C3 et C5), on obtient la conformation toute-décalée.

Les oses donnent lieu à une hémiacétalisation intramoléculaire

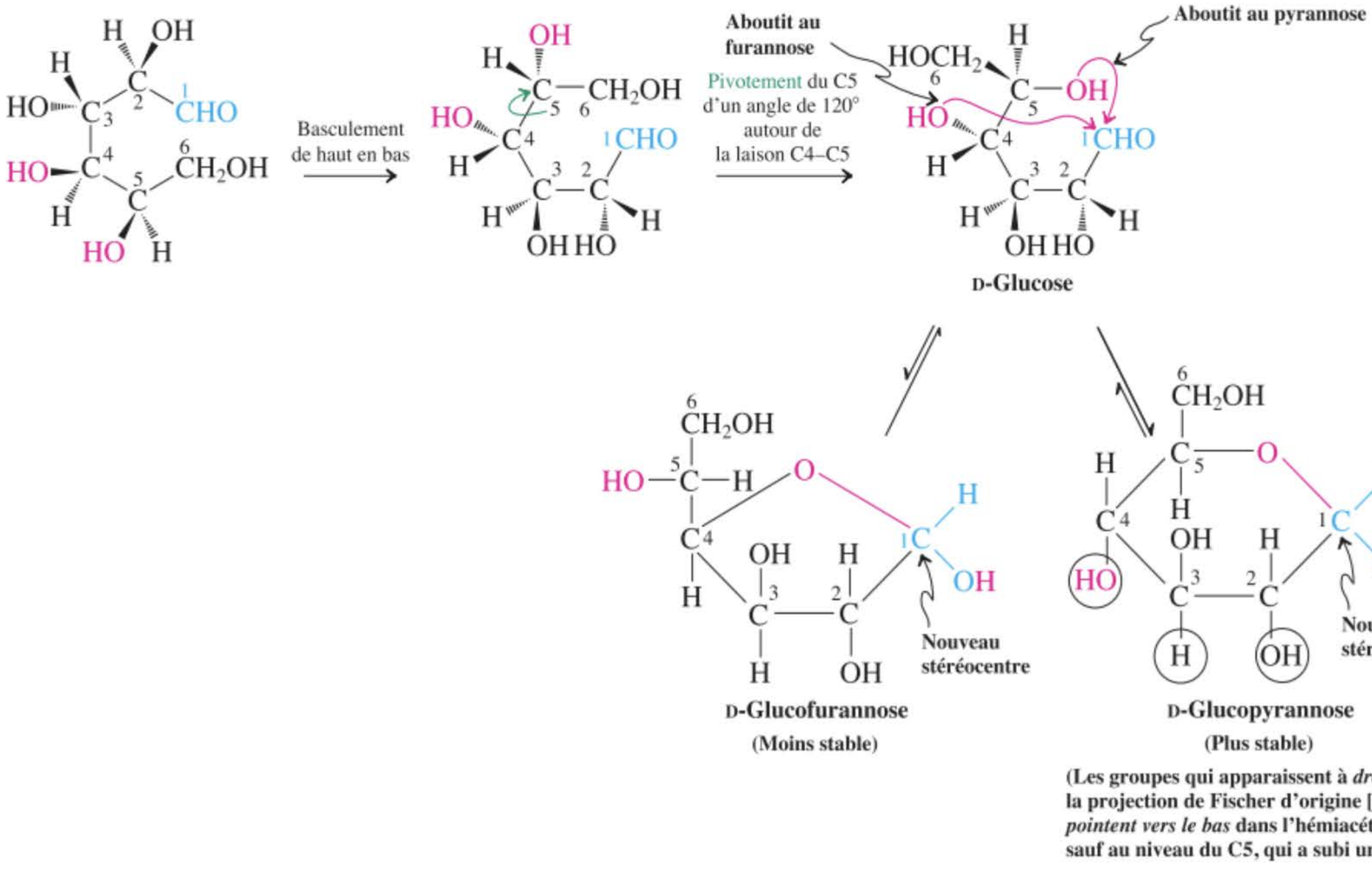
Les oses sont des composés carbonylés hydroxylés qui devraient pouvoir former une liaison hémiacétalique intramoléculaire (cf. paragraphe 17.7). Effectivement, le glucose, de même que les autres hexoses et pentoses, existent sous forme d'un mélange en équilibre où interviennent, de manière tout à fait prépondérante, des hémiacétals cycliques (isomères). Bien que, en principe, chacun des cinq groupes hydroxyle pourrait s'additionner au groupe carbonyle de l'aldéhyde, on assiste d'habitude à la formation préférentielle d'un cycle à six pièces mais, parfois aussi, quelque peu à un cycle à cinq pièces. Les cycles à trois et quatre pièces sont, quant à eux, trop tendus. Lorsqu'un monosaccharide se présente sous la forme d'un cycle à six pièces, on qualifie une telle structure de **pyrannose**, dont le nom provient du *pyranne*, qui est un éther cyclique à six pièces (cf. paragraphes 9.6 et 25.1). Les oses qui se présentent sous la forme d'un cycle à cinq pièces sont appelés des **furannoses**, parce qu'ils dérivent du *furanne* (paragraphe 25.3).

Hémiacétalisation aboutissant à des cycles à cinq et six pièces



Pour représenter correctement un ose de la série D sous sa forme cyclique, il faut redessiner la structure perspective toute-éclipsée, comme on le montre à la page précédente, et on la fait basculer de haut en bas (voir ci-dessous). Une rotation au niveau du C5 permet de positionner son groupe hydroxyle de manière à le rendre apte à former un hémiacétal cyclique à six pièces par addition au carbone aldéhydique (C1). De même, il est possible de réaliser un cycle à cinq pièces en faisant pivoter le C4 de façon à ce que son groupe OH soit en position pour se lier au C1. Ce type de réactivité est généralisable à tous les oses de la série D. Les dessins qui en résultent décrivent le cycle obtenu d'une manière quelque peu artificielle : il se présente comme s'il était plan et selon une perspective curieuse. Comme on le voit sur les structures ci-dessous, les liaisons les plus en bas (entre C2 et C3) doivent être interprétées comme étant *en avant* du plan de la page. Comme nous le verrons bientôt, une version légèrement modifiée de ce type de dessin est couramment employée pour mieux décrire les formes cycliques des glucides.

Hémiacétalisation du glucose aboutissant à la cyclisation de la molécule



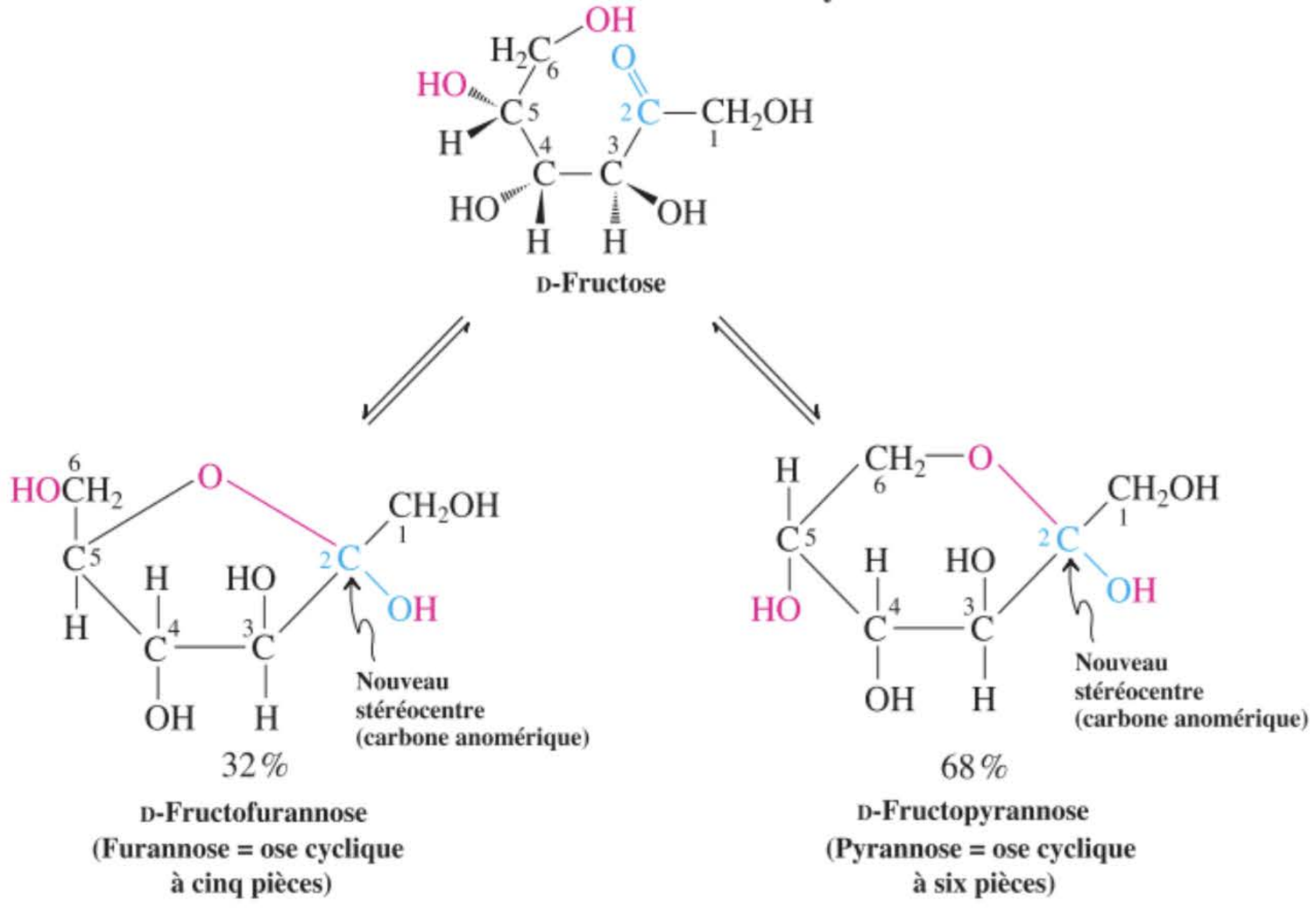
(Les groupes qui apparaissent à *droite* dans la projection de Fischer d'origine [encerclés] *pointent vers le bas* dans l'hémiacétal cyclique, sauf au niveau du C5, qui a subi une rotation)

Exercice 24-4

Dessiner la projection de Fischer du L-(−)-glucose et illustrer la transformation de cette molécule en l'hémiacétal cyclique (à six pièces) qui y correspond.

Au contraire du glucose, qui existe principalement sous forme de pyrannose, le fructose donne naissance aussi bien à du fructopyrannose qu'à du fructofurannose, dans la proportion de 68 : 32 à l'équilibre.

Hémiacétalisation du fructose aboutissant à la cyclisation de la molécule



L'examen des structures des furannoses et des pyrannoses fait apparaître que, lors de la cyclisation, le carbone carbonylique est transformé en un nouveau stéréocentre. Par voie de conséquence, la formation d'un hémiacétal aboutit à *deux* nouveaux composés, en l'occurrence deux diastéréo-isomères qui diffèrent par la configuration au niveau du groupe hémiacétal. Si la configuration dudit groupe est *S* pour un ose D, l'ose cyclique est du type α; lorsqu'elle est *R* pour un ose D, l'ose est du type β. Dès lors, par exemple, le glucose peut former de l'α- ou du β-D-glucopyrannose de même que de l'α- ou du β-D-glucofurannose. Étant donné que la formation de ce type de diastéréo-isomères est propre aux oses, de tels isomères ont reçu un nom particulier : ce sont des **anomères**. Le nouveau stéréocentre est appelé le **carbone anomérique.**

Exercice 24-5

Mise en pratique des concepts : relations entre les stéréo-isomères des oses

Les anomères α et β du glucopyrannose devraient être formés en quantités égales parce que ce sont des énantiomères. Vrai ou faux ? Justifiez votre réponse.

Stratégie

Soyez sûrs de bien comprendre la signification des mots « énantiomère » est « diastéro-isomère » et en quoi les propriétés physiques des molécules sont en relation avec ces parentés stéréo-isomériques, avant de répondre à cette question au sujet des anomères.

Solution

• Faux ! Des anomères diffèrent *uniquement* par la configuration au niveau de leur carbone anomérique (C1). Les configurations des autres stéréocentres (de C2 à C5) sont identiques dans le α- et le β-glucopyrannose. De ce fait, les anomères sont des diastéréo-isomères – et non des énantiomères – et ils ne se forment pas en quantités égales. Des énantiomères diffèrent l'un de l'autre par la configuration de *chacun* de leurs stéréocentres.

Exercice 24-6

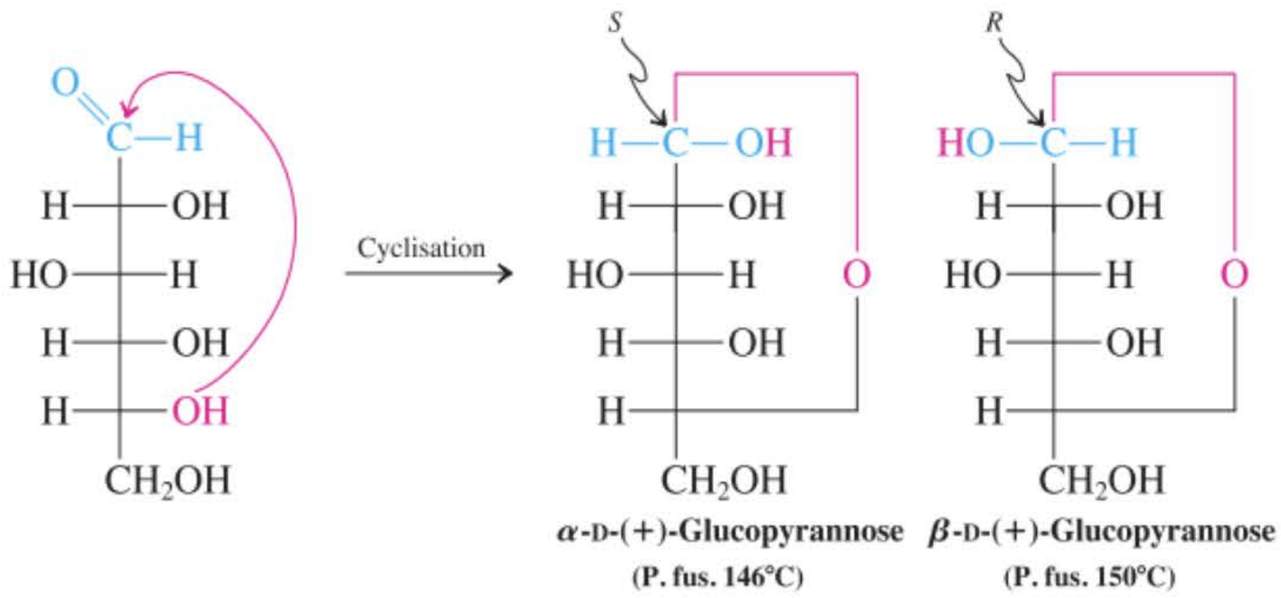
Essayez par vous-même

Quel lien de parenté existe-t-il entre le α-L-glucopyrannose et le α-D-glucopyrannose ? Quelle est la configuration du carbone anomérique dans le α-L-glucopyrannose, *R* ou *S* ? Répondre à la même question dans le cas du β-L-glucopyrannose et du β-D-glucopyrannose.

Structures des oses cycliques : projections de Fischer et de Haworth, représentations sous forme de cyclohexane chaise

Comment pourrait-on représenter le mieux la stéréochimie des formes cycliques des oses ? Un premier moyen consiste à adapter les projections de Fischer, en dessinant tout simplement des traits allongés qui indiquent les nouvelles liaisons qui sont apparues lors de la cyclisation, sans changer la « grille » fondamentale de la formule de départ.

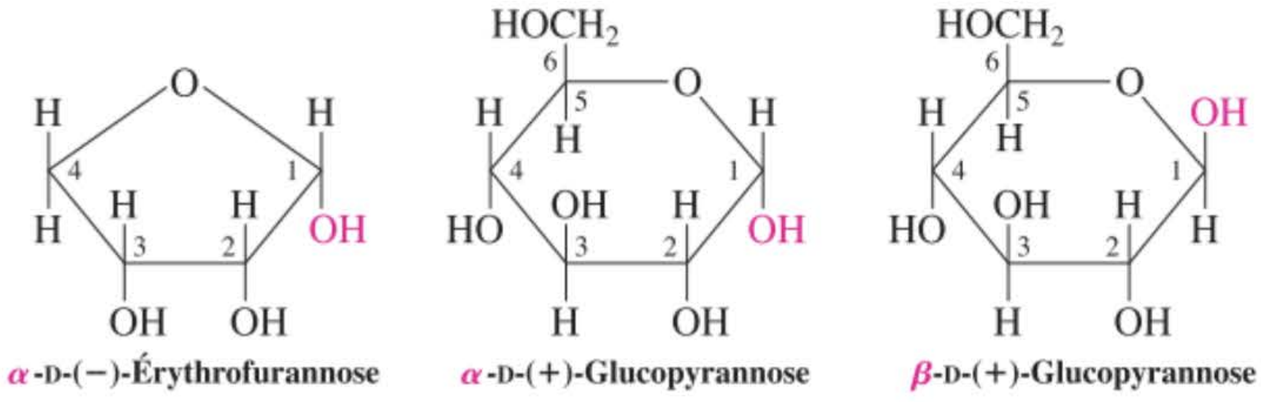
Projections de Fischer adaptées aux glucopyrannoses



Dans la projection de Fischer de la forme α d'un ose D, le OH anomérique pointe vers la *droite*. Dans la projection de Fischer de la forme β, le OH anomérique pointe vers la *gauche*.

Il existe par ailleurs un autre moyen qui permet de mieux mettre en évidence la structure tridimensionnelle réelle de la molécule d'ose : la **projection de Haworth***. L'éther cyclique est représenté sous forme d'un pentagone ou d'un hexagone ordinaire, le carbone anomérique (d'un ose D) étant placé à droite et l'oxygène de l'éther étant en haut. Les substituants situés au-dessus ou en dessous du cycle sont attachés à des lignes verticales. Lors de la visualisation d'une projection de Haworth sous forme d'une structure tridimensionnelle, il faut comprendre que la liaison qui apparaît en bas du cycle (celle qui unit C2 à C3) est située *en avant* du plan de la page, tandis que les liaisons partant de l'oxygène sont situées *en arrière* dudit plan.

Projections de Haworth



Les groupes qui sont situés à *droite* dans la projection de Fischer pointent vers le *bas* dans la formule de Haworth

Dans une projection de Haworth, l'anomère α présente le groupe OH lié au carbone anomérique vers le bas, tandis que ce même OH pointe vers le haut dans l'anomère β.

---

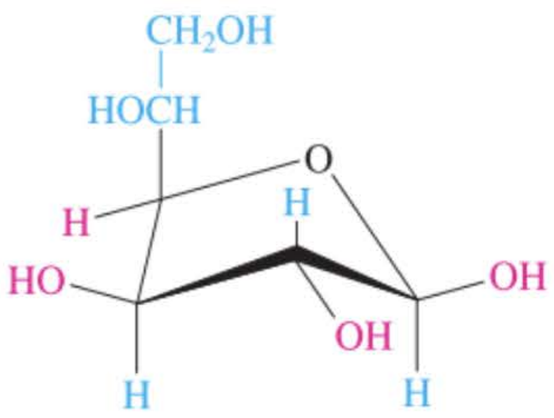
* Sir W. Norman Haworth (1883 –1950), Université de Birmingham, Angleterre, prix Nobel de chimie 1937.

Exercice 24-7

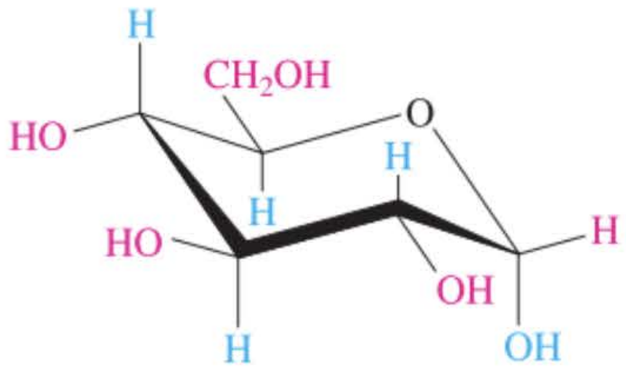
Représenter les oses suivants en projections de Haworth : **(a)** α-D-fructofurannose ; **(b)** β-D-glucofurannose et **(c)** β-D-arabinopyrannose.

Les projections de Haworth ont été et sont encore couramment employées dans la littérature relative à la chimie des glucides mais ici, tenant compte de nos connaissances à propos des conformations (paragraphes 4.3 et 4.4), les formes cycliques des oses seront représentées par des conformations enveloppe (furannoses) ou chaise (pyrannoses) (figures 4.4 et 4.6). Comme dans la projection de Haworth, l'oxygène de l'éther est habituellement placé en haut à droite tandis que le carbone anomérique est le sommet droit de l'enveloppe ou de la chaise.

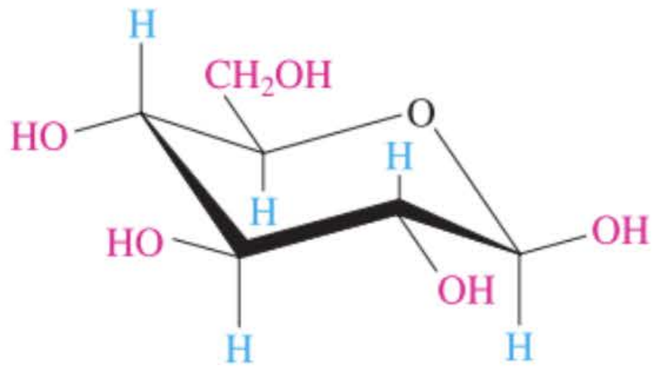
Représentations conformationnelles du glucofurannose et du glucopyrannose



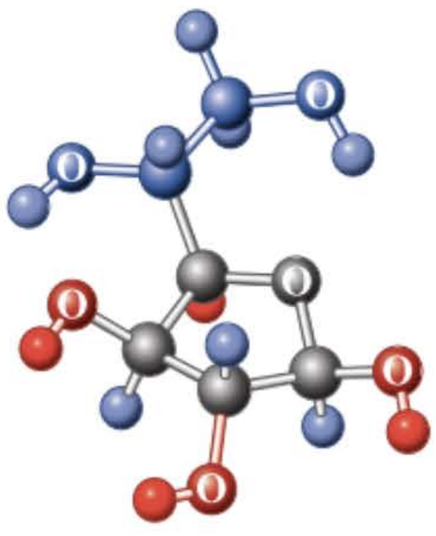
Conformation enveloppe



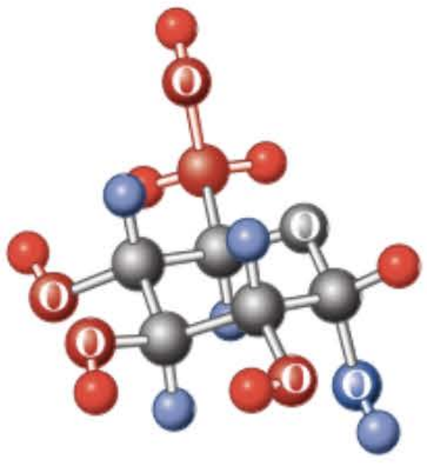
Conformation chaise



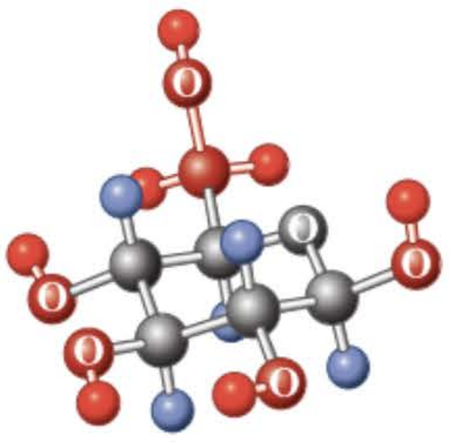
Conformation chaise



β-D-Glucofurannose



α-D-Glucopyrannose
(Un groupe –OH en axial)



β-D-Glucopyrannose
(Tous les substituants sont équatoriaux)

Bien qu'il y ait des exceptions à cette règle, *la plupart des aldohexoses adoptent la conformation chaise* qui place le groupe hydroxyméthyle (relativement volumineux) du C5 *en position équatoriale*. Dans le cas du glucose, cette préférence signifie que, dans la forme α, quatre substituants parmi les cinq sont en équatorial, l'un d'eux étant forcé de se placer en position axiale ; dans la forme β par contre, *tous* les substituants peuvent être équatoriaux. Cette situation est tout à fait propre au glucose ; les sept autres D-aldohexoses (cf. figure 24.1) contiennent un ou plus d'un substituant axial.

Exercice 24-8

D'après les valeurs du tableau 4.3, estimer la différence d'énergie libre qui existe entre le conformère tout-équatorial du β-D-glucopyrannose et le conformère obtenu après basculement du cycle (supposer que $\Delta G^\circ_{CH_2OH} = \Delta G^\circ_{CH_3} = 7{,}1$ kJ mol^{-1} et que l'oxygène du cycle est analogue à un groupe méthylène).

En résumé, les hexoses et les pentoses peuvent se présenter sous la forme d'hémiacétals cycliques à cinq ou six pièces. Ces structures s'interconvertissent rapidement via l'aldéhyde ou la cétone polyhydroxylée à chaîne ouverte et on assiste à l'instauration d'un équilibre où prédominent habituellement les cycles à six pièces (pyrannoses).

24-3 Interconversion des anomères des oses : la mutarotation du glucose

Le glucose précipite à partir des solutions concentrées et ce, dès la température ordinaire, pour donner des cristaux qui fondent à 146 °C. L'analyse structurale par diffraction des rayons X révèle que ces cristaux sont exclusivement composés d'un seul anomère, en l'occurrence l'α-D-(+)-glucopyrannose (figure 24.3). Si on dissout des cristaux d'α-D-(+)-glycopyrannose dans de l'eau et qu'on mesure immédiatement le pouvoir rotatoire de la solution, on obtient la valeur $[\alpha]_D^{25°C} = +112$. Très curieusement, cette valeur diminue au cours du temps et se stabilise finalement à +52,7. Le processus qui donne lieu à ce phénomène est l'*interconversion* des anomères α et β.

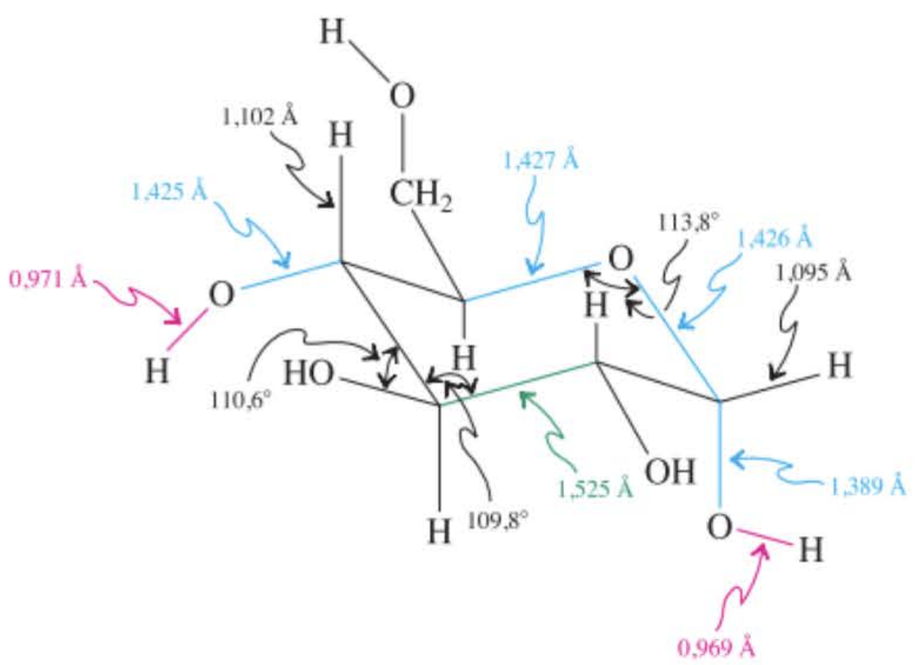
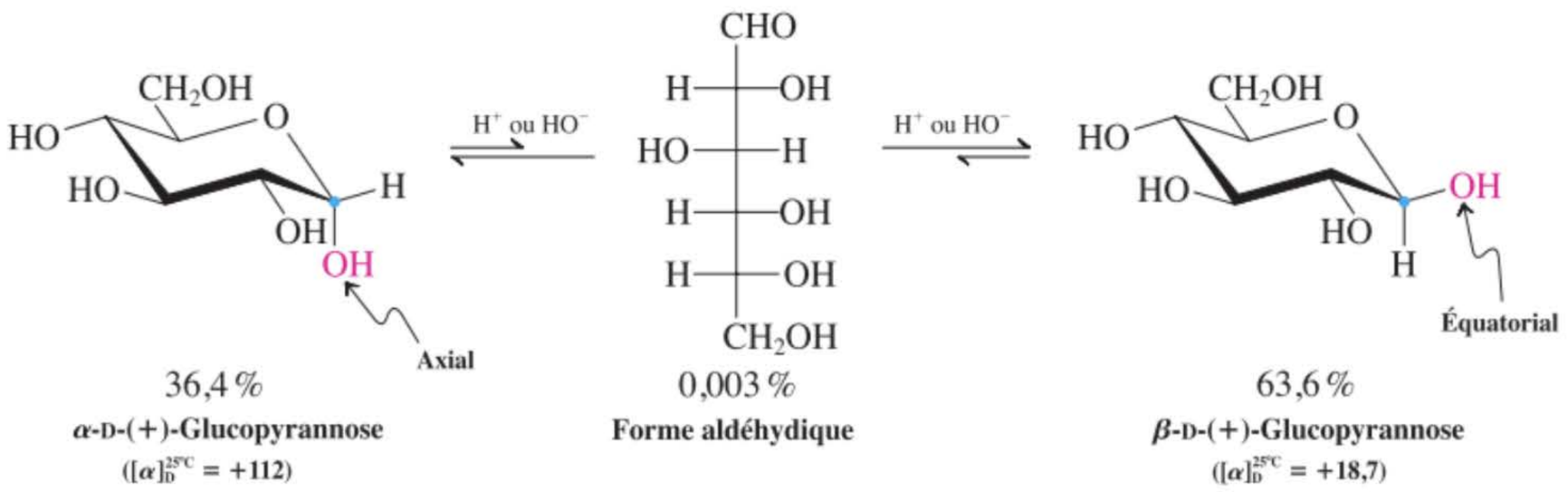


Figure 24-3 Structure de l'α-D-(+)-glucopyrannose, avec quelques valeurs choisies de longueurs de liaisons et d'angles entre ces mêmes liaisons.

De fait, en solution, l'α-pyrannose aboutit rapidement à un mélange en équilibre (grâce à une réaction qui est catalysée par les acides ou par les bases, cf. paragraphe 17.7) et dans lequel intervient une très faible proportion de l'aldéhyde à chaîne ouverte, qui, à son tour, se recyclise de manière réversible en anomère β.

Interconversion des deux formes pyrannosiques du D-glucose via la forme en chaîne ouverte



36,4 %
α-D-(+)-Glucopyrannose
($[\alpha]_D^{25°C} = +112$)

0,003 %
Forme aldéhydique

63,6 %
β-D-(+)-Glucopyrannose
($[\alpha]_D^{25°C} = +18,7$)

Le pouvoir rotatoire spécifique de la forme β (+18,7) est beaucoup plus faible que celui de son anomère ; de ce fait, la valeur observée du pouvoir rotatoire de la solution diminue. De même, une solution de l'anomère β pur (p.fus. 150 °C, obtenu en cristallisant le glucose dans l'acide acétique) présente un pouvoir rotatoire spécifique de +18,7 à l'origine, mais celui-ci augmente progressivement jusqu'à +52,7. Lorsque cette valeur est observée, l'équilibre final est atteint et on retrouve dans le mélange 36,4 % de l'anomère α et 63,6 % de l'anomère β. Le changement du pouvoir rotatoire que l'on observe lorsqu'un ose se met en équilibre avec son anomère est appelé la **mutarotation** (*mutare*, latin, changer). L'interconversion des anomères α et β est une propriété tout à fait générale des oses, plus précisément de tous les monosaccharides qui sont capables d'exister sous forme d'hémiacétals cycliques.

Exercice 24-9

Un autre mécanisme qui explique la mutarotation court-circuite le transit par l'aldéhyde et fait intervenir des ions oxonium. Formuler ce mécanisme.

Exercice 24-10

Mise en pratique des concepts : calculer le pouvoir rotatoire spécifique d'un mélange d'oses diastéréo-isomères

Calculer les proportions à l'équilibre des α- et β-D-glucopyrannoses (que l'on a données dans le texte) à partir des pouvoirs rotatoires spécifiques des anomères purs et du pouvoir rotatoire spécifique observé lorsque l'équilibre mutarotationnel est atteint.

Stratégie

Le pouvoir rotatoire spécifique d'un mélange à l'équilibre est la moyenne pondérée des pouvoirs rotatoires spécifiques des isomères qui y contribuent – ainsi donc, *pondérés* par les fractions molaires respectives de ceux-ci dans le mélange. Toutes les données dont vous avez besoin se trouvent dans le texte.

Solution

• On connaît les valeurs des pouvoirs rotatoires spécifiques de la forme α pure (+112), de la forme β pure (+18,7) et du mélange à l'équilibre (+52,7). Le pouvoir rotatoire spécifique du mélange à l'équilibre n'est rien d'autre que la moyenne *pondérée* des pouvoirs rotatoires des deux isomères concernés, c'est-à-dire que ceux-ci sont multipliés par leurs fractions molaires respectives :

$$+52{,}7 = (+112)(\text{fraction molaire du } \alpha) + (+18{,}7)(\text{fraction molaire du } \beta)$$

• Si on représente la fraction molaire du α par Xα et celle du β par Xβ, on doit avoir, d'après la définition de la fraction molaire, Xα + Xβ = 1, ce qui permet de remplacer une valeur par l'autre dans l'équation ci-dessus. La résolution donne Xα = 0,364 et Xβ = 0,636. De ce fait, le rapport à l'équilibre Xβ /Xα = (0,636)/(0,364) = 1,75.

Exercice 24-11

Essayez par vous-même

Les formes α et β pures du D-galactose sont caractérisées par des valeurs de $[\alpha]_D$ égales à +150,7 et +52,8, respectivement. Après mutarotation dans l'eau, le mélange se stabilise à l'équilibre avec un pouvoir rotatoire spécifique de +80,2. Calculer la composition de ce mélange à l'équilibre.

Exercice 24-12

D'après les données du tableau 4.3, estimer la valeur de la différence d'énergie entre le α-D- et le β-D-glucopyrannose à la température ordinaire (25°C). Puis recalculer cette différence à partir du pourcentage à l'équilibre.

En résumé, le carbone hémiacétalique (carbone anomérique) peut se présenter sous deux configurations différentes : α ou β. En solution, les formes α et β des oses réalisent un équilibre interconversionnel. L'atteinte de l'équilibre peut être suivie en mettant en solution un anomère pur et en observant l'évolution du pouvoir rotatoire spécifique, phénomène qui est appelé la mutarotation.

24-4 La chimie polyfonctionnelle des oses : l'oxydation de ceux-ci en acides carboxyliques

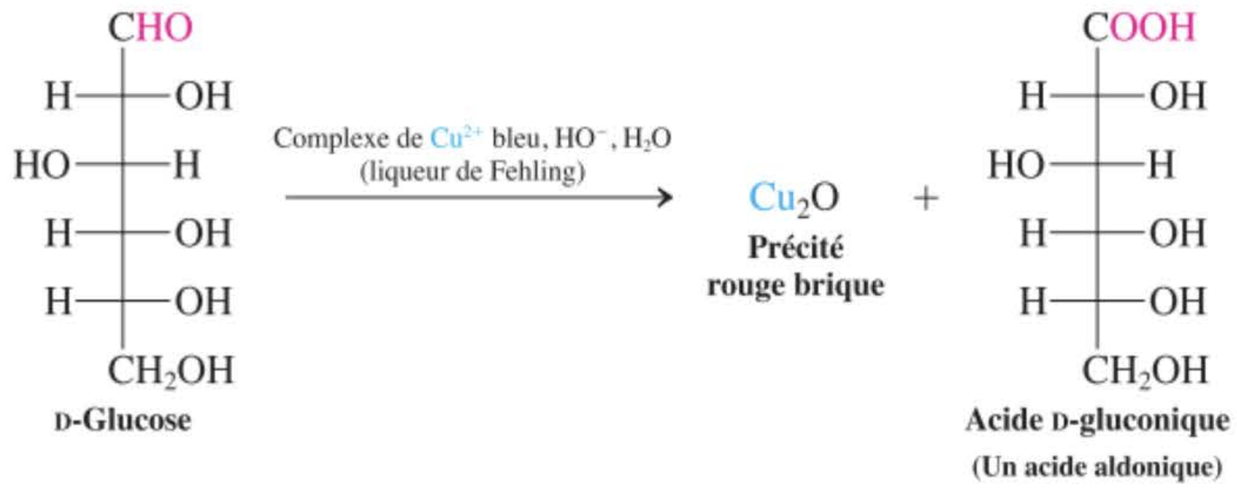
Les oses simples existent sous la forme d'isomères divers : le composé carbonylé à chaîne ouverte et les anomères α et β de formes cycliques variées. Étant donné que toutes ces structures s'interconvertissent rapidement, les vitesses relatives de leurs réactions individuelles avec divers réactifs détermineront, lors de chaque transformation, la répartition des produits. On peut dès lors subdiviser les réactions des oses en deux groupes, celles qui concernent la forme linéaire et celles qui ne se déroulent qu'avec les formes cycliques, *puisque ces deux types de structures contiennent des groupes fonctionnels différents.* Bien que ces deux variétés puissent parfois réagir de manière compétitive, nous verrons dans ce paragraphe que les réactions des aldoses avec des agents oxydants concernent l'entité aldéhydique de la forme à chaîne ouverte et non la fonction hémiacétal des isomères cycliques.

Les tests de Fehling et de Tollens permettent de détecter les sucres réducteurs

Étant donné que ce sont des composés polyfonctionnels, les monosaccharides à chaîne ouverte subissent toutes les réactions qui sont typiques de chacun des groupes fonctionnels présents. Ainsi,

par exemple, les aldoses contiennent le groupe aldéhydique – qui est oxydable – et répondent de ce fait positivement aux tests d'oxydation classiques, tels que les tests de Fehling ou de Tollens (paragraphe 17.14). De même, le substituant α-hydroxyle des cétoses est oxydé de manière analogue.

Résultats des tests de Fehling ou de Tollens appliqués aux aldoses et aux cétoses

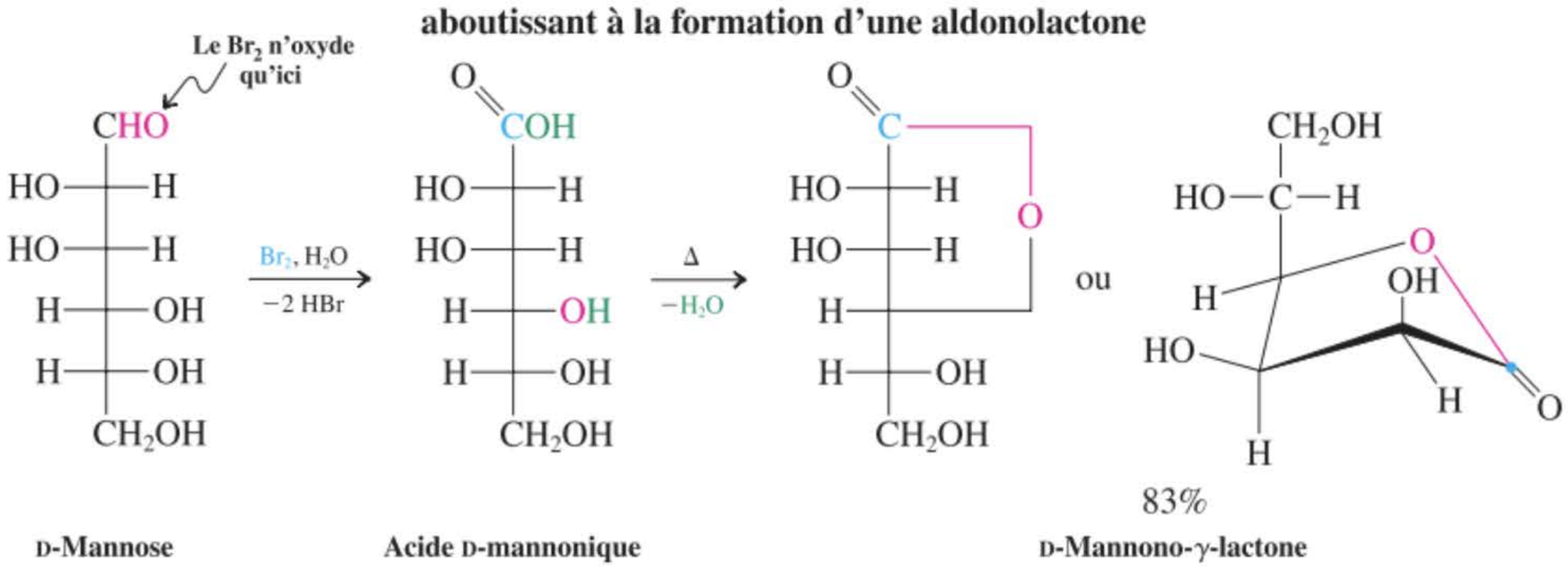


Dans ces réactions, les aldoses sont transformés en **acides aldoniques**, tandis que les cétoses sont convertis en composés α-dicarbonylés. Les oses qui répondent positivement à ces tests sont appelés des **sucres réducteurs**. Les monosaccharides ordinaires sont tous des sucres réducteurs.

L'oxydation des aldoses peut aboutir à des acides mono- ou dicarboxyliques

Les acides aldoniques sont en pratique préparés en oxydant les aldoses par du brome en solution aqueuse tamponnée (pH = 5-6). Le D-mannose fournit par exemple ainsi l'acide D-mannonique. Lors de l'évaporation subséquente du solvant à partir de la solution aqueuse de l'acide aldonique, la γ-lactone (paragraphe 20.4) se forme spontanément.

Préparation d'un acide aldonique et déshydratation subséquente aboutissant à la formation d'une aldonolactone



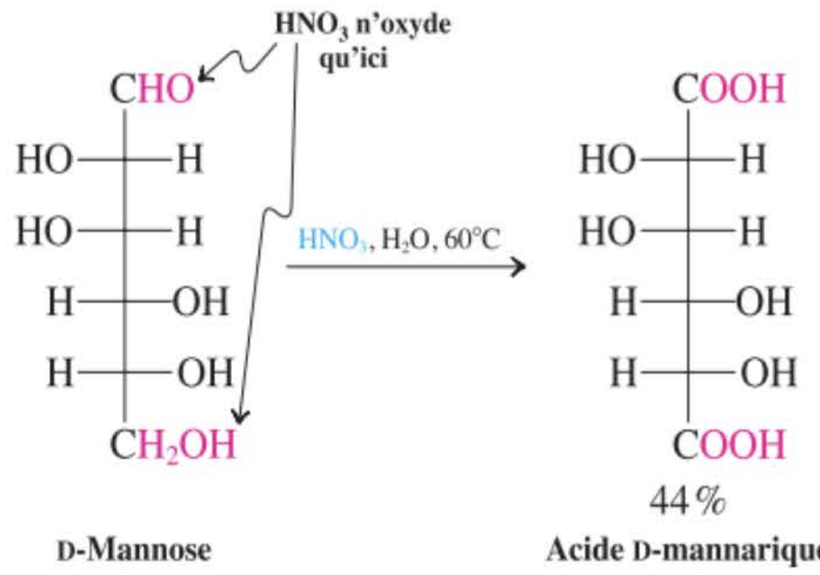
Exercice 24-13

Quel produit obtiendrait-on si l'oxydation du D-mannose se faisait au niveau du groupe hydroxyle hémiacétalique de la forme pyrannosique cyclique, plutôt que sur le groupe carbonyle de l'isomère à chaîne ouverte, comme on le montrait ci-dessus.

Une oxydation plus énergique d'un aldose aboutit à une attaque de la fonction alcool primaire en plus de celle du groupe aldéhyde. L'acide dicarboxylique qui en résulte est appelé un **acide aldarique** ou **saccharique**. Cette oxydation peut être effectuée par de l'acide nitrique, en solution aqueuse

diluée et à chaud (cf. paragraphe 19.6). Ainsi, par exemple, le D-mannose est transformé, dans ces conditions, en acide D-mannarique.

Préparation d'un acide aldarique



D-Mannose — **Acide D-mannarique**

Exercice 24-14

Le D-allose et le D-glucose (figure 24.1) sont deux oses qui diffèrent uniquement par la configuration du C3. Si on ignore qui est quoi et si on a, à sa disposition, des échantillons de ces deux oses, un polarimètre ainsi que de l'acide nitrique, comment pourrait-on distinguer ces deux sucres ? (**Indication :** écrire les produits d'oxydation.)

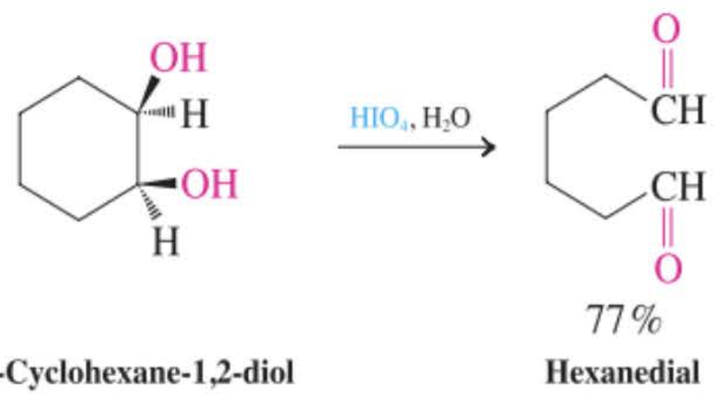
En résumé, la chimie des oses correspond, pour une bonne part, à ce à quoi on s'attend pour des composés carbonylés polyhydroxylés. L'oxydation (par Br_2) du groupe aldéhyde des aldoses fournit des acides aldoniques ; une oxydation plus drastique (par HNO_3) transforme les oses en acides aldariques.

24-5 Le clivage oxydatif des oses

Les procédés d'oxydation des oses qui ont été examinés jusqu'ici laissaient le squelette fondamental intact. L'acide periodique, HIO_4, est un réactif qui provoque la rupture d'une liaison C–C. Cet acide dégrade oxydativement les diols vicinaux et fournit des composés carbonylés.



Clivage oxydatif des diols vicinaux par l'acide periodique

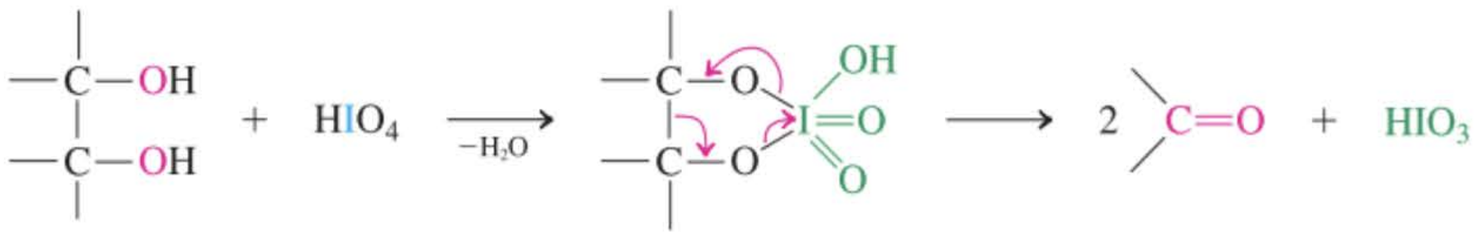


***cis*-Cyclohexane-1,2-diol** — **Hexanedial**

Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un **ester periodique** cyclique, qui se décompose en fournissant deux groupes carbonyle.



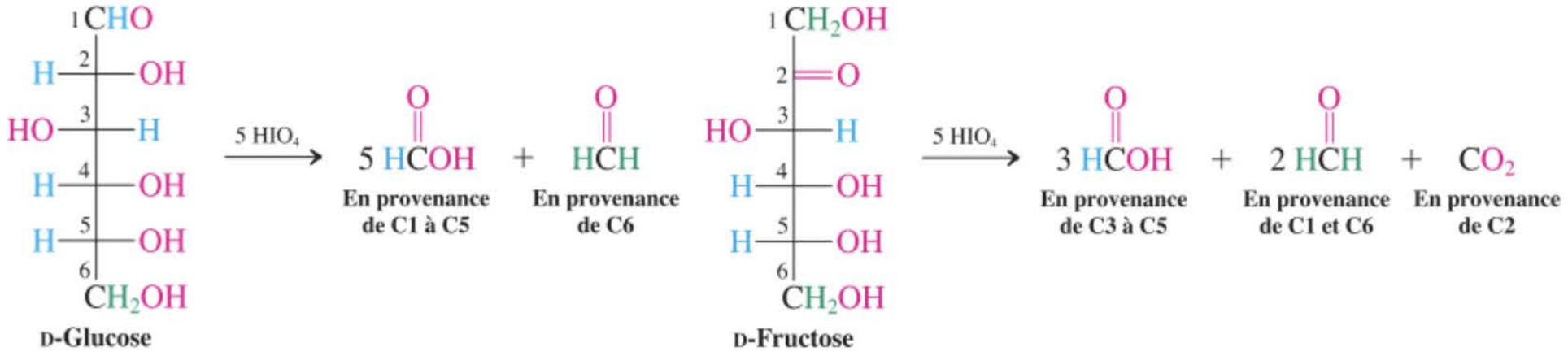
Mécanisme de la scission des diols vicinaux par l'acide periodique



Ester periodique cyclique

Comme la plupart des oses contiennent diverses paires de diols vicinaux, l'oxydation par HIO_4 peut aboutir à des mélanges complexes. Lorsque l'agent oxydant est présent en très large excès, on assiste à une dégradation totale de la chaîne en composés monocarbonés, technique qui a été mise à profit dans l'élucidation de la structure des oses. Ainsi, par exemple, lorsque le glucose est traité par cinq équivalents de HIO_4, il se forme cinq équivalents d'acide formique et un équivalent de formaldéhyde. Une dégradation analogue du fructose, un isomère, consomme une quantité identique d'agent oxydant mais aboutit à la production de trois équivalents de l'acide, de deux de l'aldéhyde et d'un équivalent de dioxyde de carbone.

Dégradation des oses sous l'action de l'acide periodique



On a pu prouver (1) que la rupture de chaque liaison C–C de l'ose consomme une molécule de HIO_4 ; (2) que chaque aldéhyde ou entité alcool secondaire fournit un équivalent d'acide formique ; (3) que la fonction hydroxyle primaire donne du formaldéhyde et (4) que le groupe carbonyle des cétoses devient du CO_2. Le nombre d'équivalents d'acide periodique ainsi consommé révèle la taille de la molécule d'ose et les rapports des produits d'oxydation apportent des indications importantes quant au nombre et à l'arrangement des fonctions hydroxyle et carbonyle. En particulier, on se doit de faire remarquer qu'après dégradation, chaque fragment carboné a conservé le même nombre d'atomes d'hydrogène attachés qu'il y en avait dans l'ose à l'origine.

Exercice 24-15

Écrire les produits (avec leurs proportions) auxquels on devrait s'attendre – si réaction il y a – lors du traitement des composés suivants par HIO_4 : **(a)** éthane-1,2-diol (éthylèneglycol) ; **(b)** propane-1,2-diol ; **(c)** propane-1,2,3-triol ; **(d)** propane-1,3-diol ; **(e)** 2,4-dihydroxy-3,3-diméthylcyclobutanone ; **(f)** D-thréose.

Exercice 24-16

La dégradation à l'aide de HIO_4 permettrait-elle de faire la distinction entre les oses suivants ? Expliquer. (Pour les structures, se reporter aux figures 24.1 et 24.2.) **(a)** D-Arabinose et D-glucose ; **(b)** D-érythrose et D-érythrulose ; **(c)** D-glucose et D-mannose.

En résumé, le clivage oxydatif à l'aide d'acide periodique dégrade le squelette des oses en acide formique, en formaldéhyde et en CO_2. Les proportions de ces molécules dépendent de la structure de l'ose concerné.

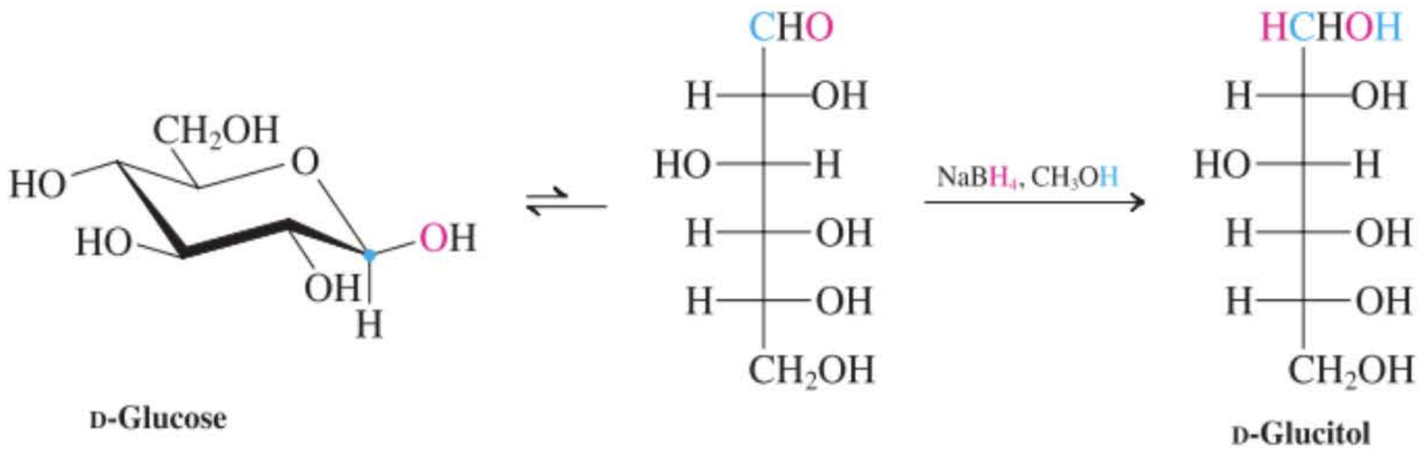
24-6 La réduction des monosaccharides aboutit à des alditols

Les aldoses et les cétoses sont réduits par les mêmes types d'agents réducteurs que ceux qui transformaient les aldéhydes et les cétones en alcools. Les composés polyhydroxylés qui en résultent sont appelés des **alditols**. Ainsi par exemple, le D-glucose donne le D-glucitol (jadis appelés D-sorbitol) lorsqu'il est traité par du borohydrure de sodium. L'agent réducteur qu'est l'hydrure piège la petite quantité de l'ose qui est sous forme de chaîne ouverte, déplaçant ainsi l'équilibre de l'hémiacétal cyclique (inerte) vers le produit.



Les varechs rouges contiennent des quantités relativement importantes de D-glucitol.

Préparation d'un alditol



D-Glucose

D-Glucitol (D-Sorbitol)

Nombre d'alditols se rencontrent dans la nature. On trouve du D-glucitol en concentration élevée (plus de 14 %) dans les algues rouges et aussi dans diverses baies (mais pas dans les grains de raisin), dans les cerises, les prunes, les poires et les pommes. Il est préparé industriellement par hydrogénation du D-glucose sous forte pression ou par réduction électrochimique. Le glucitol est largement employé comme édulcorant dans les menthes, les sirops contre la toux, les bains de bouche et les chewing-gums, où sa présence est mentionnée le plus souvent sous le nom de sorbitol. Le contenu calorifique du glucitol est comparable à celui du glucose. Par contre, les bactéries de la cavité buccale qui provoquent des caries dentaires métabolisent beaucoup moins bien le glucitol que le glucose.

Exercice 24-17

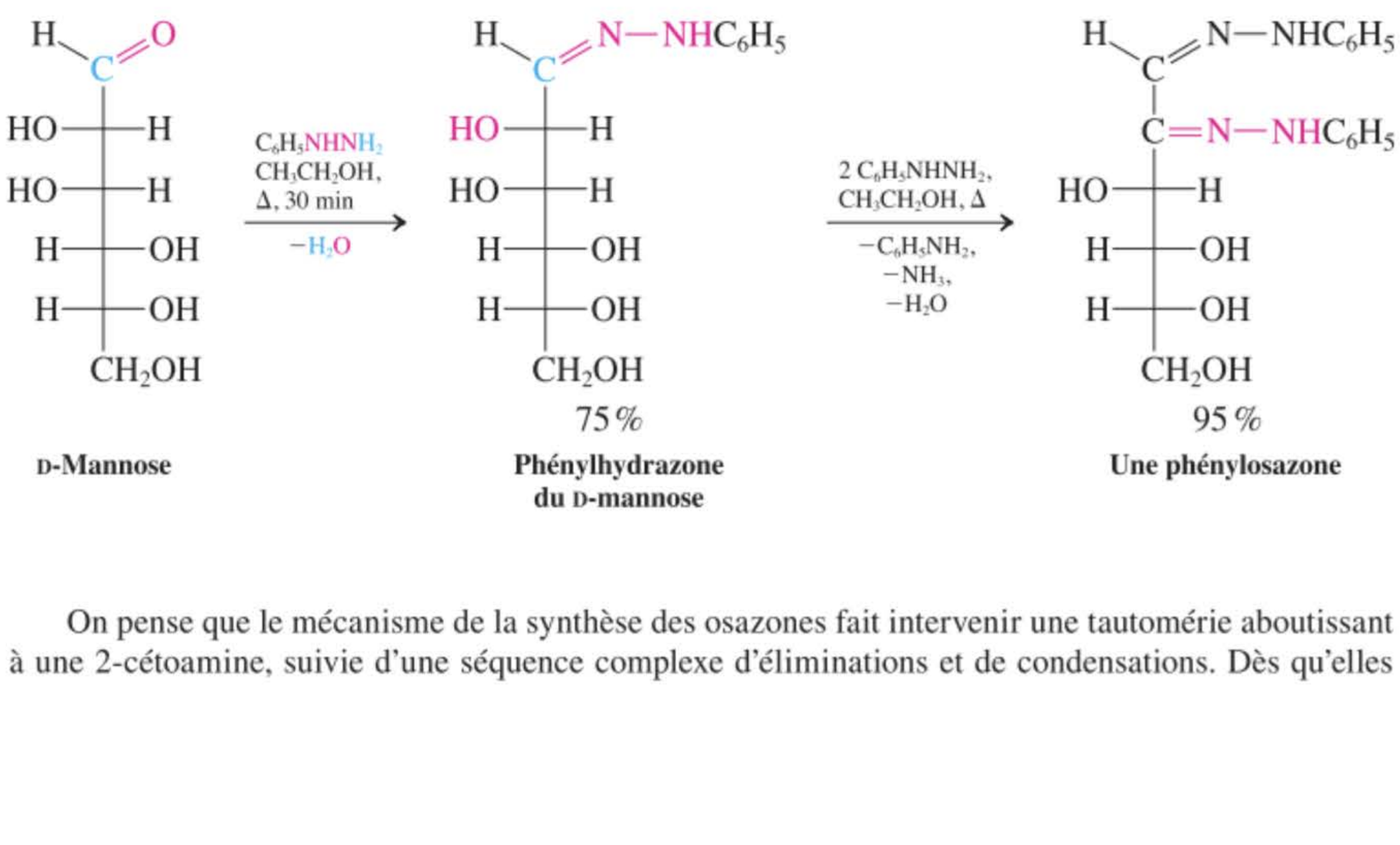
(a) La réduction du D-ribose à l'aide de $NaBH_4$ fournit un produit qui est optiquement inactif. Expliquer. **(b)** La réduction analogue du D-fructose aboutit à deux produits optiquement actifs. Expliquer.

En résumé, la réduction (par $NaBH_4$) de la fonction carbonyle des aldoses et des cétoses fournit des alditols.

24-7 Condensations du groupe carbonyle avec des dérivés aminés

Comme on s'y attend logiquement, la fonction carbonyle des aldoses et des cétoses participe à des réactions de condensation avec des dérivés aminés (paragraphe 17.9). Ainsi, lorsqu'on traite le D-mannose par de la phénylhydrazine, on obtient l'**hydrazone** correspondante (phénylhydrazone du D-mannose). Étonnamment, la réaction ne s'arrête pas à ce stade mais peut être amenée à se poursuivre lorsqu'on rajoute de la phénylhydrazine (deux équivalents supplémentaires). Le produit final est une double phénylhydrazone, encore appelée une **osazone** (ici, une phénylosazone). Il apparaît en outre un équivalent de benzénamine (aniline), d'ammoniac et d'eau.

Formation d'une phénylhydrazone et d'une phénylosazone



D-Mannose

Phénylhydrazone du D-mannose

Une phénylosazone

On pense que le mécanisme de la synthèse des osazones fait intervenir une tautomérie aboutissant à une 2-cétoamine, suivie d'une séquence complexe d'éliminations et de condensations. Dès qu'elles

sont formées, les osazones ne réagissent plus avec la phénylhydrazine en excès parce qu'elles sont stables dans les conditions de la réaction.

D'un point de vue historique, la découverte de la formation des osazones constitua un progrès important dans les aspects pratiques de la chimie des sucres. Les oses, tout comme bon nombre d'autres composés polyhydroxylés, sont bien connus pour la difficulté qu'il y a à les faire cristalliser au départ des sirops. Leurs osazones, par contre, cristallisent aisément et forment des cristaux jaunes, d'aspect caractéristique et de point de fusion net, ce qui simplifie l'isolement et l'identification de ces oses, tout particulièrement s'ils ont été obtenus sous forme de mélanges ou s'ils sont impurs.

Exercice 24-18

Comparer les structures des phénylosazones du D-glucose, du D-mannose et du D-fructose. Que remarque-t-on d'insolite ?

En résumé, un équivalent de phénylhydrazine transforme un ose en la phénylhydrazone correspondante, mais lorsque l'hydrazine est fournie en excès, on provoque une oxydation du centre adjacent à la fonction hydrazone, ce qui fournit finalement une osazone.

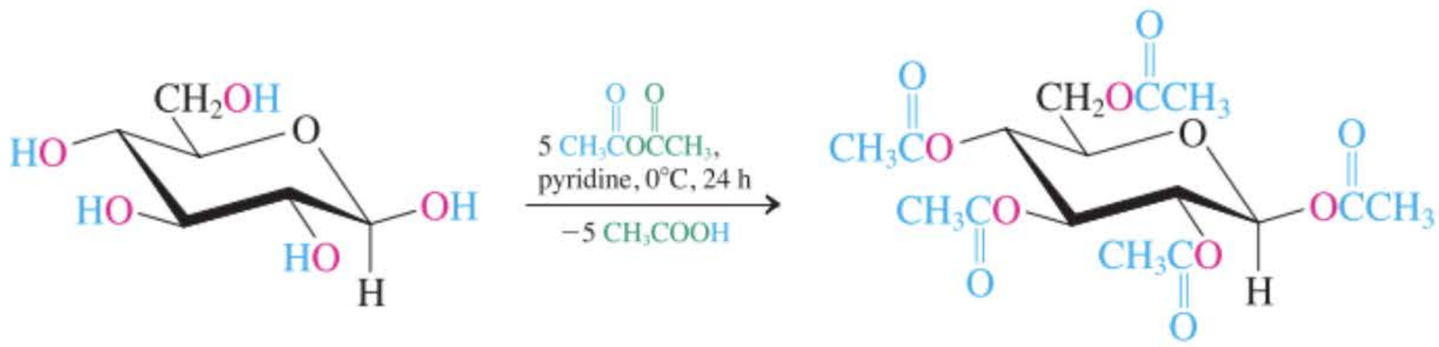
24-8 Formation d'esters et d'éthers : les glycosides

En tant que composés polyhydroxylés, les oses peuvent être transformés en divers dérivés des alcools. On se propose, dans ce paragraphe, d'explorer la formation des esters et des éthers ordinaires des monosaccharides, de même que les réactions qui se déroulent sélectivement au niveau du carbone anomérique de leurs isomères cycliques.

Les oses peuvent être estérifiés et méthylés

Il est possible de préparer des esters à partir des monosaccharides selon les techniques habituelles (paragraphes 19.9, 20.2 et 20.3). Lorsqu'on met en œuvre du réactif en excès, on assiste à l'estérification de la totalité des fonctions hydroxyle, y compris le groupe hémiacétal. Ainsi, par exemple, l'anhydride acétique transforme le β-D-glucopyrannose en son pentaacétate.

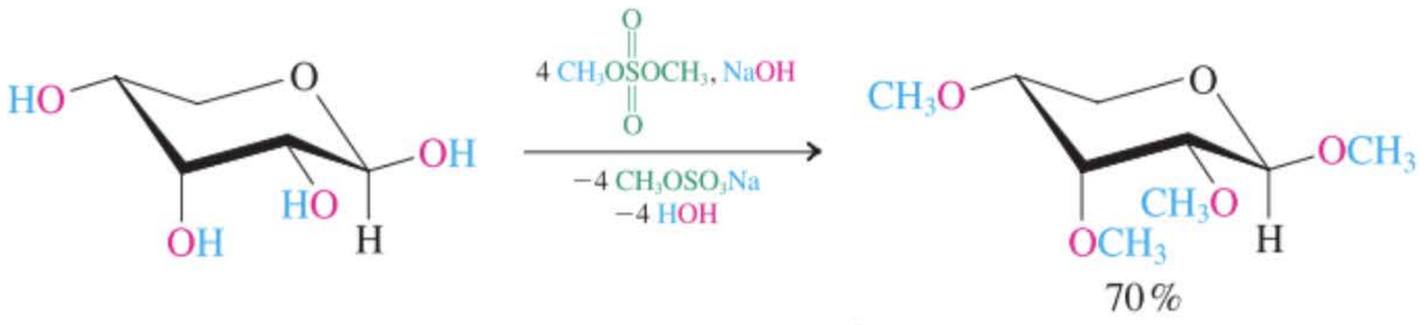
Estérification exhaustive du glucose



β-D-Glucopyrannose — **Pentaacétate du β-D-glucopyrannose**

De même, il est possible de réaliser une méthylation exhaustive dans les conditions opératoires de la synthèse des éthers selon Williamson (paragraphe 9.6).

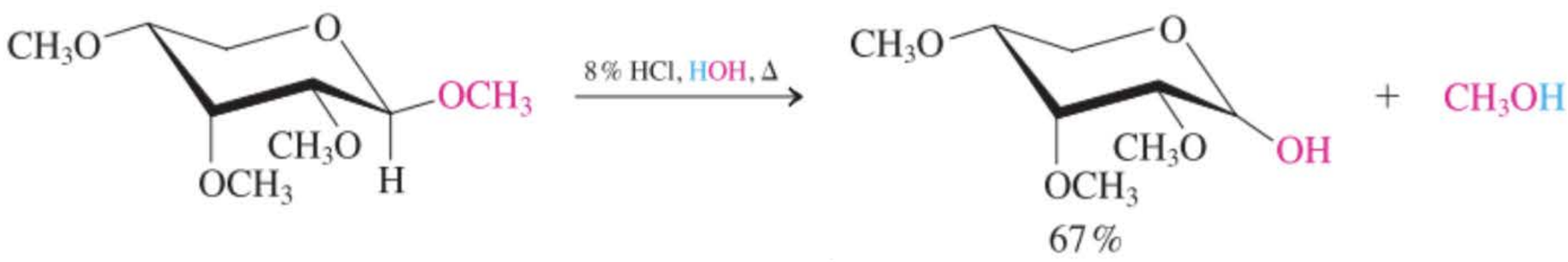
Méthylation exhaustive d'un pyrannose



β-D-Ribopyrannose — **Éther tétraméthylique du β-D-ribopyrannose**

On aura remarqué que la fonction hémiacétal en C1 est convertie en un groupe acétal. Ce dernier peut être sélectivement hydrolysé de manière à refournir l'hémiacétal (cf. paragraphe 17.7).

Hydrolyse sélective d'un acétal en présence de fonctions éther

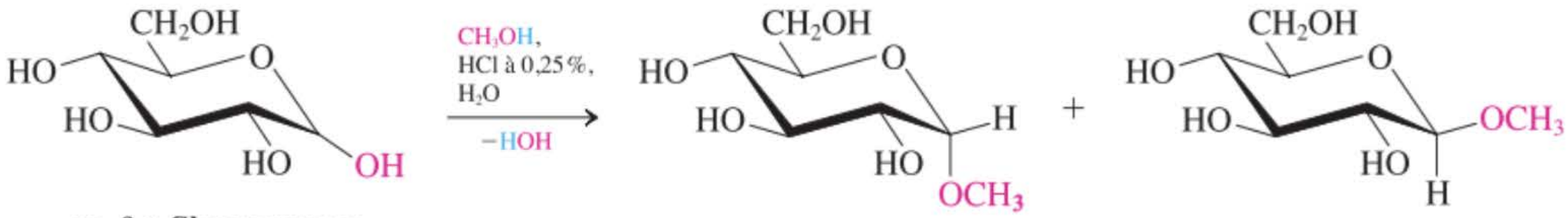


67 %

Éther triméthylique du D-ribopyrannose
(Mélange des formes α et β)

L'inverse est également possible : l'entité hémiacétal d'un ose peut être sélectivement transformée en acétal. Par exemple, le traitement du D-glucose par du méthanol acide aboutit à la formation des deux acétals méthyliques. Les acétals des glucides sont appelés des **glycosides**. Ainsi, le glucose forme des **glucosides**.

Préparation sélective d'un glycoside (acétal d'un glucide)



α- ou β-D-Glucopyrannose

Méthyl α-D-glucopyrannoside
(p. fus. 166°C, $[\alpha]_D^{25°C} = +158$)

Méthyl β-D-glucopyrannoside
(p. fus. 105°C, $[\alpha]_D^{25°C} = -33$)

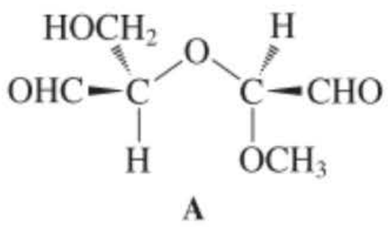
Étant donné que les glycosides contiennent un atome de carbone anomérique qui est bloqué, ils ne donnent pas lieu à la mutarotation – du moins en l'absence d'acide –, ils répondent négativement aux tests de Fehling et de Tollens (ce sont des glucides *non* réducteurs) et ils sont indifférents vis-à-vis des réactifs qui attaquent les groupes carbonyle. Une telle protection peut s'avérer utile en synthèse ou en analyse structurale (cf. exercice 24.19).

Exercice 24-19

On assiste à la formation du même mélange de glucosides lorsqu'on méthyle le D-glucose par du méthanol acide, indépendamment du fait que l'on parte de la forme α ou β. Pourquoi ?

Exercice 24-20

Dessiner la structure du méthyl α-D-arabinofurannoside.



A

Exercice 24-21

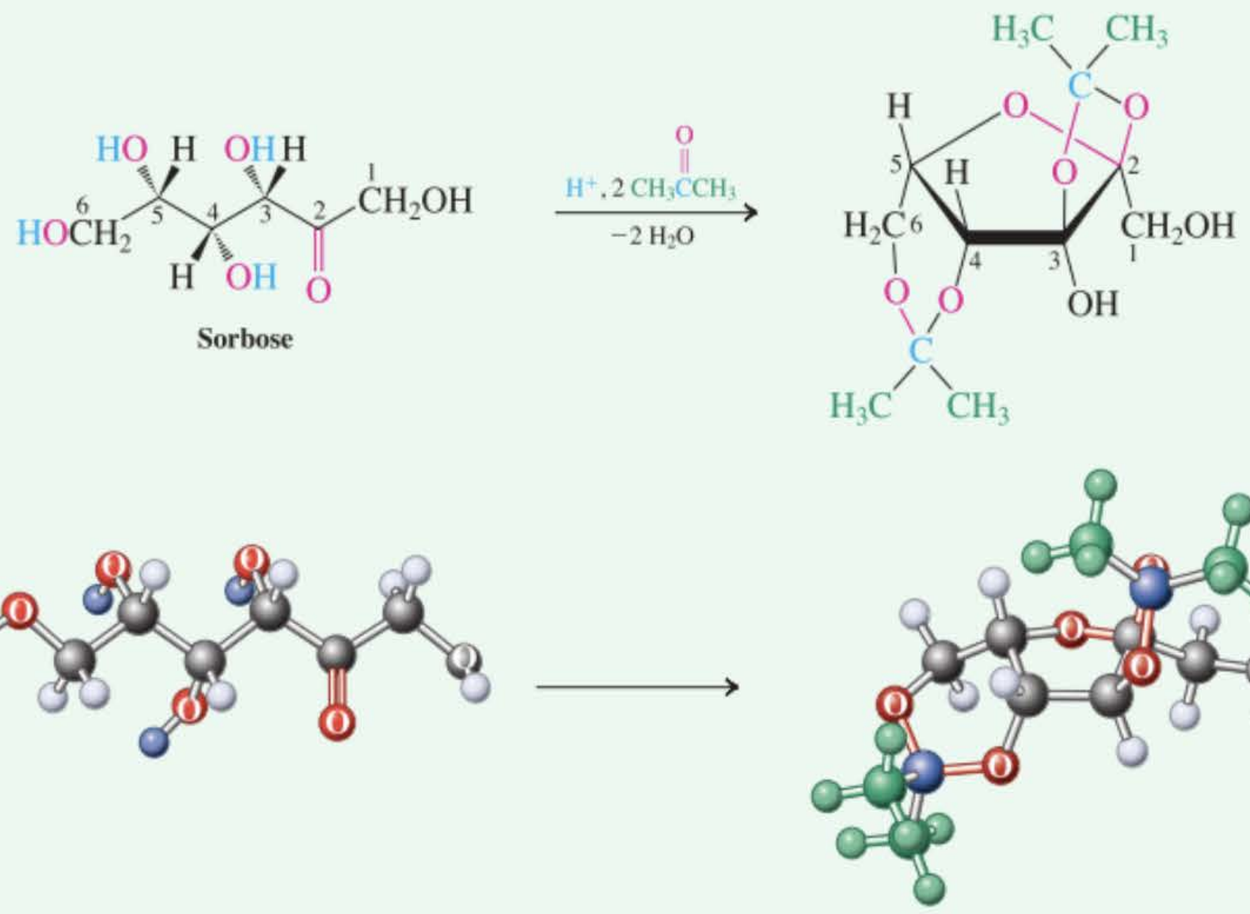
Le méthyl α-D-glucopyrannoside consomme deux équivalents de HIO_4 pour donner un équivalent d'acide formique et de dialdéhyde A (présenté ici dans la marge). Un aldopentose inconnu, sous forme de méthylfurannose, s'est vu réagir avec un équivalent de HIO_4 pour fournir le dialdéhyde A sans formation d'acide formique. Proposer une structure pour cet oside inconnu. Y a-t-il plus d'une solution à ce problème ?

Des groupes hydroxyle voisins dans un ose peuvent être reliés sous forme d'éthers cycliques

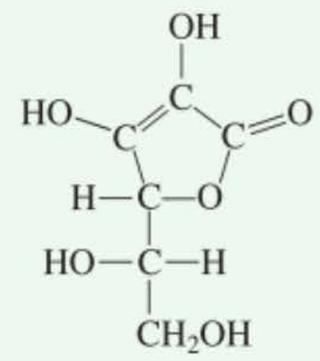
La présence, au sein d'un ose, de paires de groupes hydroxyle voisins permet de transformer ces composés en dérivés d'éthers cycliques. Ainsi, il est possible de synthétiser, à partir de certains oses contenant des diols vicinaux (et aussi des β-diols), des acétals cycliques à cinq ou six pièces, en traitant ces oses par des composés carbonylés (paragraphe 17.8).

ENCADRÉ 24-1

Synthèse de la vitamine C : nécessité de l'intervention de groupes protecteurs

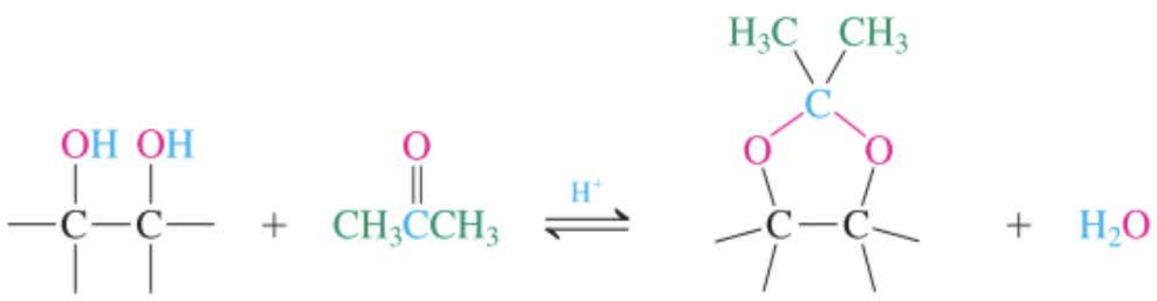


Pratiquement la totalité de la vitamine C que l'on retrouve dans les spécialités pharmaceutiques est d'origine synthétique. À un stade précoce de la synthèse, la fonction alcool primaire qui se trouve en C1 du sorbose (un glucide) doit être oxydée sélectivement en acide carboxylique, c'est-à-dire sans agir sur les groupes OH portés par les carbones 3 à 6. Le sorbose se présente essentiellement sous forme d'hémiacétal cyclique à la suite de l'addition du groupe hydroxyle en C5 au carbonyle en C2. En faisant réagir, avec catalyse acide, de la propanone en excès, les groupes hydroxyle en C2 et C3 sont bloqués sous forme d'acétal cyclique (à cinq pièces), tandis que ceux en C4 et C6 sont protégés sous forme d'acétal cyclique (à six pièces). L'ajout de permanganate de potassium permet alors de convertir le CH_2OH non protégé (C1) en COOH. Une déprotection s'ensuivra. (Pour plus de détails, voir le problème 63.)



Vitamine C

Formation d'acétals cycliques à partir de diols vicinaux

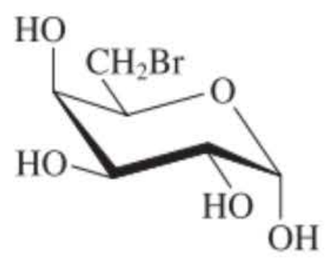


Acétal avec la propanone (acétone)

De telles réactions se réalisent le mieux lorsque les deux groupes OH sont situés en cis parce qu'il est alors possible de former un cycle relativement peu tendu (à cinq ou six pièces). La formation d'acétals et d'éthers cycliques à partir des oses est souvent indispensable pour protéger certaines fonctions alcool. Il est ensuite possible de soumettre les fonctions alcool restantes, non protégées, à des réactions sélectives, telles que l'oxydation en composés carbonylés, la transformation en groupes sortants ou encore des éliminations, comme on peut le voir dans la synthèse industrielle de la vitamine C (encadré 24.1).

Exercice 24-22

Proposer une synthèse plausible du composé présenté dans la marge à partir de D-galactose. (**Indication :** songer à une stratégie faisant intervenir des groupes protecteurs, par exemple des acétals cycliques.)



En résumé, les divers groupes hydroxyle des oses peuvent être estérifiés ou transformés en éthers. L'entité hémiacétalique peut être sélectivement protégée sous forme d'acétal, que l'on appelle aussi un glycoside. Enfin, les divers diols présents sur le squelette glucidique peuvent être reliés sous forme d'acétals cycliques, sous réserve de certains impératifs stériques.

24-9 Allongement ou dégradation des glucides, carbone par carbone

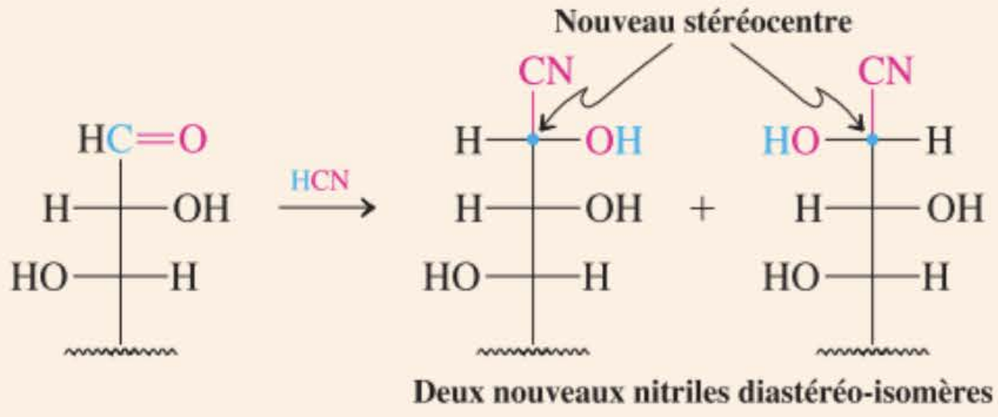
Il est possible de préparer des oses contenant des carbones surnuméraires à partir de leurs homologues inférieurs, et vice versa, par allongement ou raccourcissement de la chaîne. Ces transformations peuvent également servir à apparenter divers oses quant à leur structure, une technique qui a été mise à profit par Fischer pour prouver la configuration relative de tous les stéréocentres des aldoses présentés dans la figure 24.1.

La formation d'une cyanhydrine suivie d'une réduction permet d'allonger la chaîne

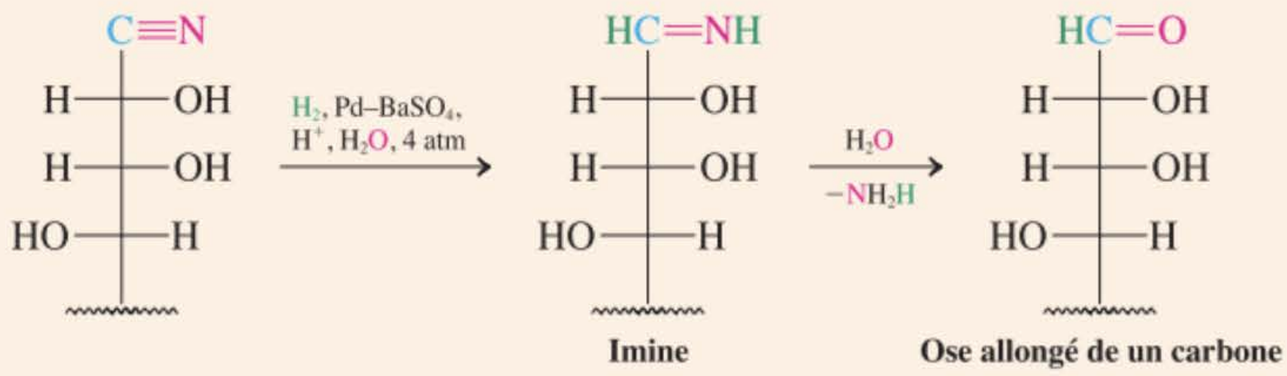
Pour allonger la chaîne d'un glucide, l'aldose est tout d'abord traité par du HCN de manière à obtenir la cyanhydrine correspondante (paragraphe 17.11). Comme cette réaction engendre un nouveau stéréocentre, deux diastéréo-isomères apparaissent. Les diastéréo-isomères sont alors séparés et on réalise ensuite une réduction partielle du groupe nitrile par hydrogénation catalytique en présence d'eau acidifiée : on obtient ainsi les groupes aldéhyde d'oses rallongés de un carbone.

Schéma général de l'allongement de la chaîne d'un glucide via la formation de cyanhydrines

Étape 1. Formation de cyanhydrines



Étape 2. Réduction et hydrolyse (un seul diastéréo-isomère est représenté)



Lors de cette hydrogénation, un catalyseur spécial à base de palladium (semblable au catalyseur de Lindlar, paragraphe 13.6) permet de réduire sélectivement le nitrile en imine, qui est hydrolysée dans les conditions opératoires. Ce catalyseur particulier est indispensable pour éviter que la réduction n'aille jusqu'au stade de l'amine (paragraphe 20.8). La séquence précédente d'allongement d'une chaîne est une version améliorée et abrégée de ce que l'on appelle la **synthèse de Kiliani-Fischer***, visant à étendre la chaîne d'un glucide. Vers la fin des années 1800, Kiliani démontra que l'addition de cyanure à un aldose fournit la cyanhydrine, laquelle, après hydrolyse (paragraphes 19.6 et 20.8), est transformée en acide aldonique possédant un atome de carbone surnuméraire. Par la suite, Fischer réussit à convertir ce dernier en un aldose par lactonisation (paragraphes 19.9 et 24.4) suivie de réduction (paragraphe 20.4 ; en ce qui concerne la méthode de Fischer, voir le problème 62 à la fin de ce chapitre).

---

* Professeur Heinrich Kiliani (1855 –1945), Université de Fribourg, Allemagne ; Professeur Emil Fischer (cf. paragraphe 5.4).

Exercice 24-23

Mise en pratique des concepts : la synthèse d'oses

Quels sont les produits qui résulteront d'une réaction d'allongement de chaîne appliquée au D-érythrose ?

Stratégie

Comme on l'a vu dans le texte ci-dessus, le procédé Kiliani-Fischer d'extension de chaîne ajoute un nouveau groupe formyle au C1 d'un aldose, ce qui a pour effet de convertir la fonction formyle originelle en un alcool secondaire. Retrouver le D-érythrose dans la figure 24.2 et identifier les oses qui devraient émerger de l'application de ce procédé.

Solution

• Le D-érythrose est un aldose à quatre carbones. L'adjonction d'un substituant formyle en C1 laisse C2, C3 et C4 inchangés, alors que le groupe carbonyle originel est devenu un alcool secondaire. Ce nouveau stéréocentre, ainsi créé, peut adopter une configuration de type *R* ou *S*. La figure 24.2 laisse entrevoir que le D-ribose, de même que le D-arabinose, contiennent cinq carbones et, dans chacun de ces deux oses, les trois carbones du « dessous » (C3, C4 et C5) présentent une structure et une stéréochimie identiques aux trois atomes de carbone correspondants (C2, C3 et C4) du D-érythrose. Bref, le D-ribose et le D-arabinose ne diffèrent qu'au niveau du C2, qui est le nouveau stéréocentre. Ce sont bel et bien les produits issus de l'extension de chaîne du D-érythrose.

Exercice 24-24

Essayez par vous-même

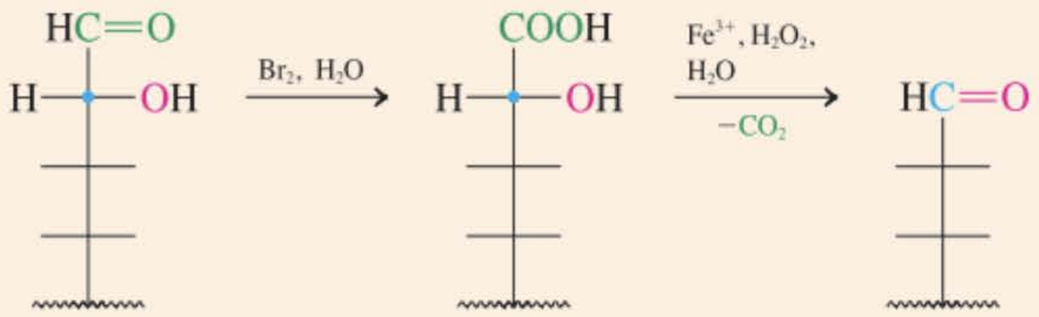
Quels sont les produits qui résulteront d'une réaction d'allongement de chaîne appliquée au D-arabinose ?

La dégradation de Ruff permet de raccourcir la chaîne d'un ose

Alors que la méthode de Kiliani-Fischer permet de synthétiser des homologues supérieurs des oses, des stratégies inverses permettent de dégrader les oses, c'est-à-dire d'en faire des homologues inférieurs, amputés de un carbone à la fois. L'une de celles-ci est la **dégradation de Ruff***. Grâce à ce procédé, il est possible d'enlever le groupe carbonyle d'un aldose et de transformer simultanément le carbone voisin en la fonction aldéhyde d'un nouvel ose.

La dégradation de Ruff correspond à une décarboxylation oxydative. L'ose est tout d'abord oxydé par du brome aqueux en l'acide aldonique correspondant. Lorsque cet acide est traité par du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferriques, on assiste à une décarboxylation et à l'oxydation de la nouvelle extrémité en fonction aldéhyde de l'aldose inférieur.

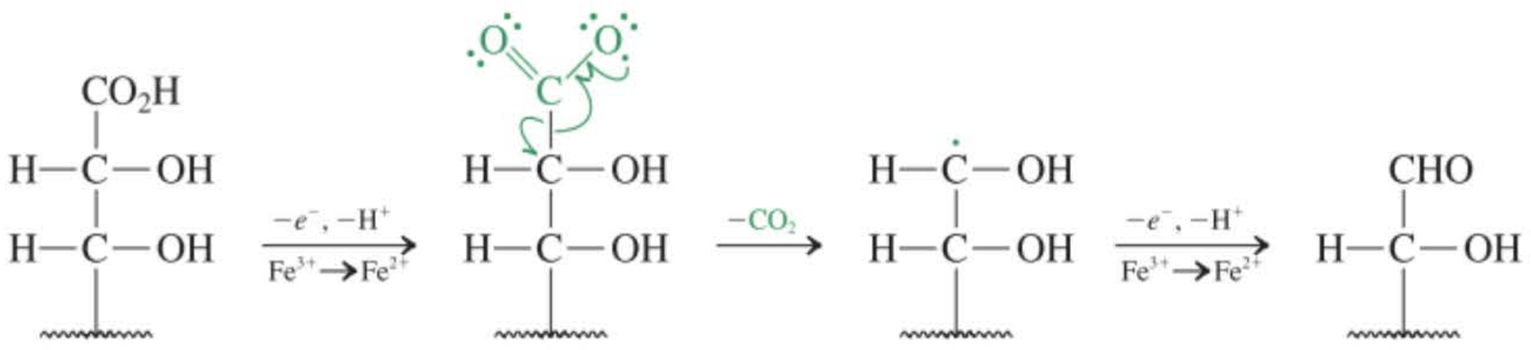
Schéma général de la dégradation des oses selon la méthode de Ruff



RÉACTION

Cette décarboxylation oxydative fait intervenir deux oxydations monoélectroniques. La première engendre un radical carboxyle qui est instable et qui éjecte rapidement du CO_2. Le radical qui en résulte, substitué par un hydroxyle, s'oxyde à nouveau, ce qui fournit l'aldéhyde.

Mécanisme de la décarboxylation oxydative



MÉCANISME

* Professeur Otto Ruff (1871 –1939), Université de Dantzig, Pologne.

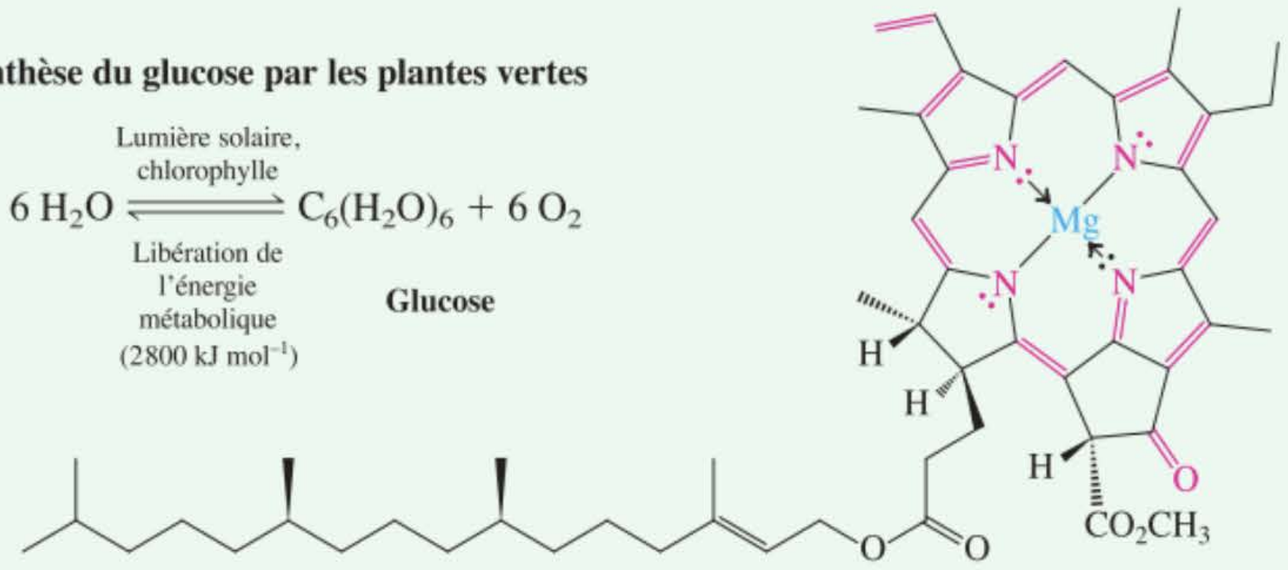
ENCADRÉ 24-2

La biosynthèse des glucides

Dans la nature, les glucides sont produits principalement par une séquence réactionnelle appelée *photosynthèse* (voir aussi paragraphe 9.11). Lors de ce processus, la lumière du soleil irradiant la chlorophylle des plantes vertes est absorbée et l'énergie photochimique ainsi captée permet la transformation du dioxyde de carbone et de l'eau en oxygène et en la structure polyfonctionnelle des glucides.

Photosynthèse du glucose par les plantes vertes

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \xrightleftharpoons[\text{Libération de l'énergie métabolique (2800 kJ mol}^{-1}\text{)}]{\text{Lumière solaire, chlorophylle}} \underset{\textbf{Glucose}}{C_6(H_2O)_6} + 6\,O_2$$



Chlorophylle a

L'encadré 18.1 décrivait une biosynthèse de glucides transitant par un aldol, tandis que dans l'encadré 23.2, on pouvait comprendre le rôle que joue le pyrophosphate de thiamine (TPP) dans le métabolisme du glucose destiné à produire de l'énergie biochimique. Ici, une autre séquence est présentée, laquelle montre l'intervention de la thiamine en guise de catalyseur pour interconvertir des cétoses.

Lors de l'interconversion des cétoses, une enzyme appelée *transcétolase* fait intervenir une molécule de thiamine pour catalyser le transfert d'une entité (hydroxyméthyl)carbonyle du xylulose vers l'érythrose, ce qui revient à produire du fructose.

D'un point de vue mécanistique, l'ion thiazolium déprotonné attaque tout d'abord le groupe carbonyle de l'ose donneur (le xylulose) de manière à former un produit d'addition, ce qui est assez comparable aux additions sur les aldéhydes (paragraphe 23.4). Étant donné que l'ose donneur contient un groupe hydroxyle à côté du site de réaction, ce premier produit peut se décomposer en inversant le processus d'addition, ce qui libère un aldéhyde (ici le glycéraldéhyde) et un nouvel intermédiaire thiaminique. Celui-ci attaque alors un autre aldéhyde (ici l'érythrose) de manière à produire un nouveau produit d'addition. Le catalyseur se dissocie enfin sous forme de TPP, ce qui permet de générer la nouvelle molécule d'ose (ici du fructose).

Le mécanisme détaillé de cette transformation est compliqué et comporte de nombreuses étapes, dont la première est l'absorption d'un quantum de lumière par le système π étendu (paragraphe 14.11) de la chlorophylle (*chloros*, grec, vert et *phillon*, grec, feuille).

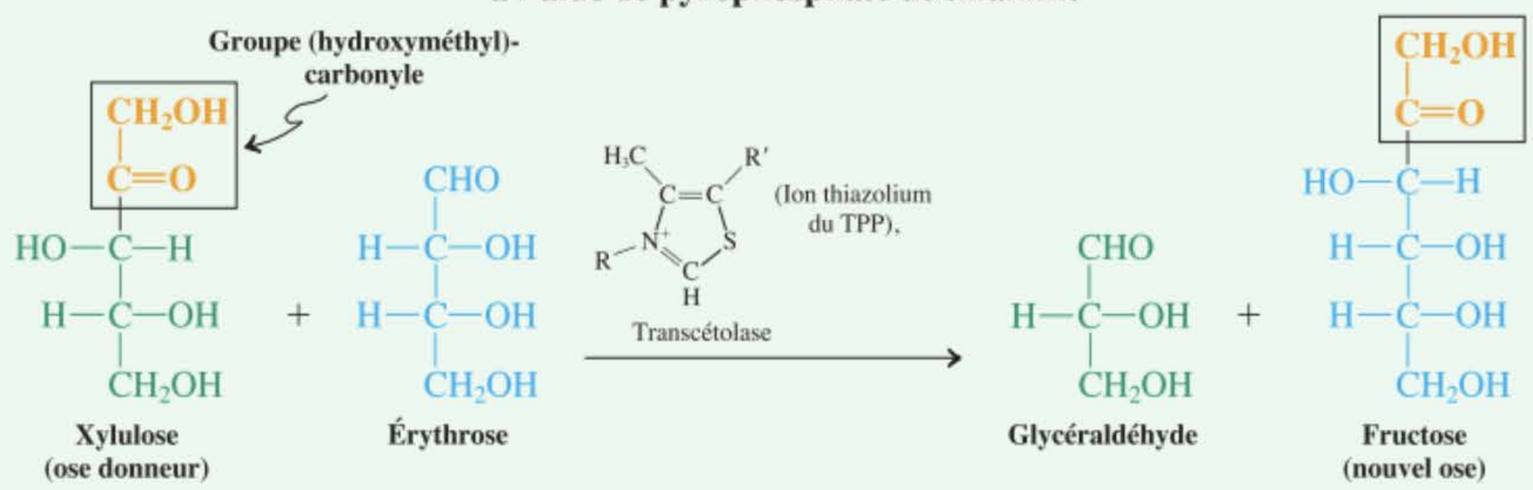
Le cycle de la photosynthèse, de l'interconversion des glucides et du métabolisme des glucides est un bel exemple de la manière dont la nature réemploie ses ressources. D'un côté, il y a consommation de CO_2 et de H_2O pour transformer l'énergie solaire en énergie chimique et en O_2. D'un autre, lorsqu'un organisme a besoin d'une certaine quantité de cette énergie stockée, il y a production de l'énergie voulue par la conversion de glucides en CO_2 et en H_2O, ce qui consomme grosso modo le même nombre de molécules de O_2 que ce qui avait été engendré à l'origine.

La dégradation de Ruff donne des rendements plutôt médiocres à cause de la sensibilité des produits aux conditions opératoires. Elle est cependant très utile lors des élucidations des structures (exercice 24.25). De telles études ont, à l'origine, été effectuées par Fischer pour établir les configurations relatives des monosaccharides (la **preuve de Fischer**). On décrira dans le paragraphe suivant l'approche logique de ce problème telle que Fischer l'a conçue.

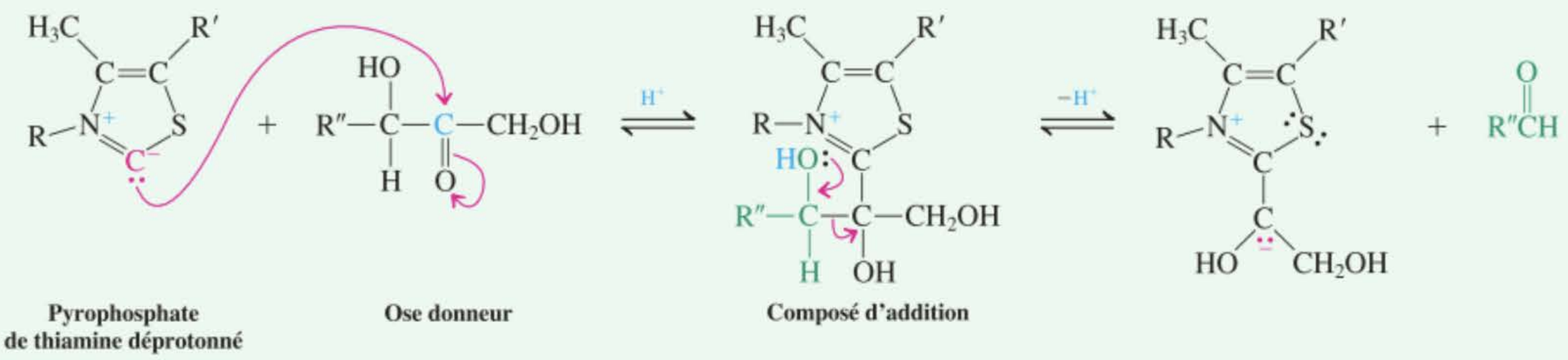
Exercice 24-25

La dégradation de Ruff de deux D-pentoses A et B donne naissance à deux nouveaux oses C et D. L'oxydation de C par HNO_3 aboutit à l'acide *méso*-2,3-dihydroxybutanedioïque (acide *méso*-tartrique), alors que celle de D fournit un acide optiquement actif. L'oxydation, tant de A que de B par HNO_3, aboutit à un acide aldarique optiquement actif. Que sont les composés A, B, C et D ?

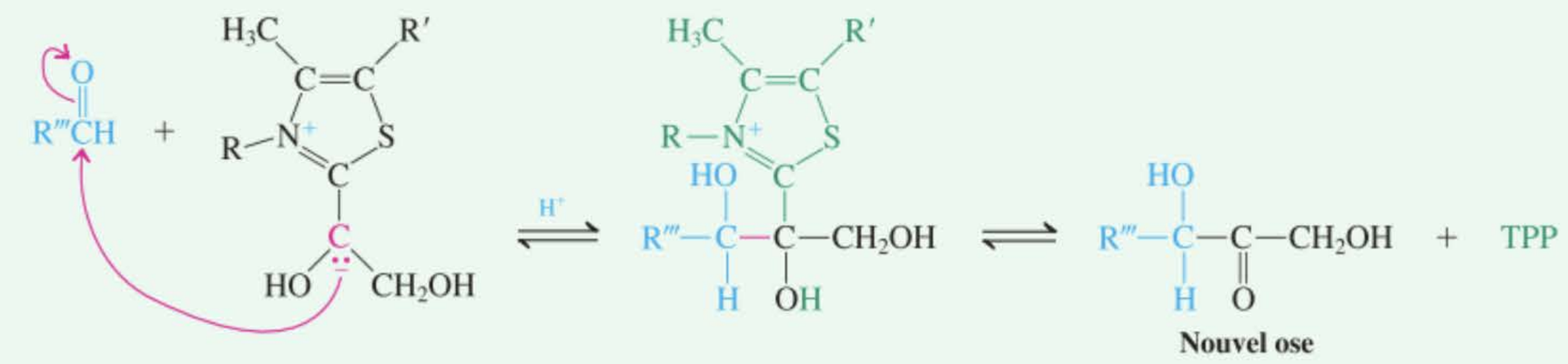
Biosynthèse du fructose à partir de l'érythrose sous l'action de la transcétolase à l'aide de pyrophosphate de thiamine



Activation de l'ose **Éjection de l'ancien aldéhyde**



Incorporation du nouvel aldéhyde

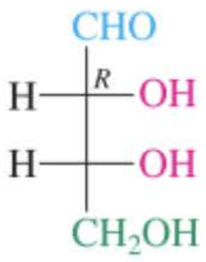


En résumé, les oses peuvent être préparés à partir d'autres oses par allongement (formation d'une cyanhydrine suivie de réduction) ou raccourcissement (dégradation de Ruff) de leur chaîne, carbone par carbone.

24-10 Comment établir les configurations relatives des aldoses ? Un exercice de logique concernant la détermination des structures

Imaginons qu'on nous présente quatorze flacons, chacun de ceux-ci contenant un des tétroses, pentoses ou hexoses qui ont été présentés dans la figure 24.1, avec un nom sur chaque étiquette mais *sans aucune formule de structure*. Comment pourrait-on établir la structure de chaque composé *sans faire appel à la spectroscopie* ?

Ceci constituait le défi relevé par Fischer il y a une centaine d'années, lorsque les chimistes n'avaient pas de méthodes sophistiquées telles que des spectromètres à leur disposition. Fischer

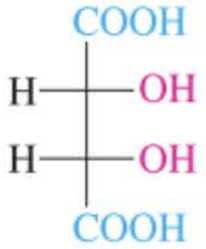


Structure 1
(D-Érythrose)

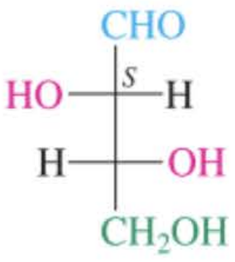
montra qu'il était possible de résoudre ce problème en combinant des manipulations de synthèse avec l'interprétation logique de leur résultat, bref en transformant les aldoses dont il disposait en d'autres aldoses et en substances apparentées. Une seule supposition devait être posée : Fischer décida arbitrairement que le 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde) dextrogyre a la configuration D (et pas L). Cette hypothèse ne peut être vérifiée que par l'analyse structurale par diffraction des rayons X, preuve qui, de fait, ne fut apportée qu'en 1950, bien après la mort de Fischer. Fischer avait deviné cette configuration absolue, au hasard, et a donc eu la chance de bien tomber ; autrement, tous les composés D de la figure 24.1 auraient dû être écrits sous forme de leurs images spéculaires. À l'époque cependant, il était plus important d'établir la configuration *relative* de tous les centres chiraux, de manière à associer chaque ose à la séquence des stéréocentres de son squelette carboné qui lui est propre.

Les structures des aldoses à quatre et cinq carbones peuvent être établies d'après l'activité optique des acides aldariques qui en découlent

Connaissant la structure du D-glycéraldéhyde, on peut alors s'employer à prouver, de manière non ambiguë, la structure de tous les D-aldoses supérieurs. Nous ferons appel à la logique de Fischer, mais pas à ses procédés, qui étaient rendus plus compliqués du fait qu'un bon nombre de ces aldoses n'étaient pas disponibles à son époque. (Se référer, quant il le faut, à la figure 24.1 pour comprendre l'argumentation qui suit). On effectue tout d'abord un allongement de la chaîne du D-glycéraldéhyde selon le procédé classique et on constate qu'on obtient un mélange de D-érythrose et de D-thréose. L'oxydation du premier à l'aide d'acide nitrique fournit l'acide *méso*-2,3-dihydroxybutanedioïque (*méso*-tartrique), *optiquement inactif* ; l'oxydation du second aboutit à un acide diastéréo-isomère *optiquement actif*. C'est pourquoi, le D-érythrose doit avoir la structure indiquée (1), avec les deux groupes –OH *du même côté* dans la représentation de Fischer, tandis que le D-thréose doit présenter une stéréochimie inverse au niveau du C2 (structure 2). Mais ces deux glucides doivent avoir la même configuration (*R*) au niveau du C3, puisque ce carbone provient du stéréocentre C2 dans notre molécule de départ, en l'occurrence le D-glycéraldéhyde. Pour rappel, il s'agit ici d'un trait commun à tous les oses appartenant à la série D. La différence se situe en C2 : le D-érythrose est 2*R*, alors que le D-thréose est 2*S*.

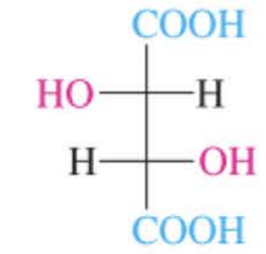


Acide *méso*-tartrique
optiquement inactif

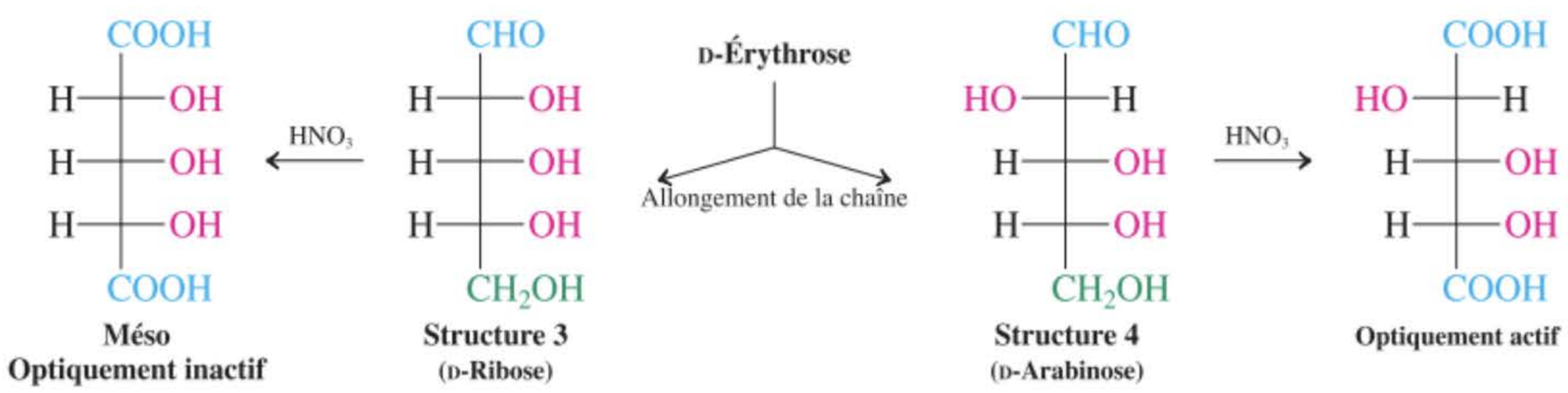


Structure 2
(D-Thréose)

À présent que l'on connaît les structures du D-érythrose et du D-thréose, on continue comme suit. Par allongement de la chaîne du D-érythrose (exercice 24.23), on obtient un mélange de deux pentoses : le D-ribose et le D-arabinose. Leurs configurations en C3 et C4 doivent être les mêmes que celles en C2 et C3 du D-érythrose. Elles diffèrent en C2, puisque c'est le nouveau stéréocentre qui vient d'être créé par allongement de la chaîne. L'oxydation du D-ribose par l'acide nitrique fournit un acide optiquement inactif parce que méso. Donc, le D-ribose doit avoir la structure 3. Quant au D-arabinose, il est oxydé en un acide optiquement actif. Il a donc la structure 4.



Acide (*S*,*S*)-tartrique
lévogyre



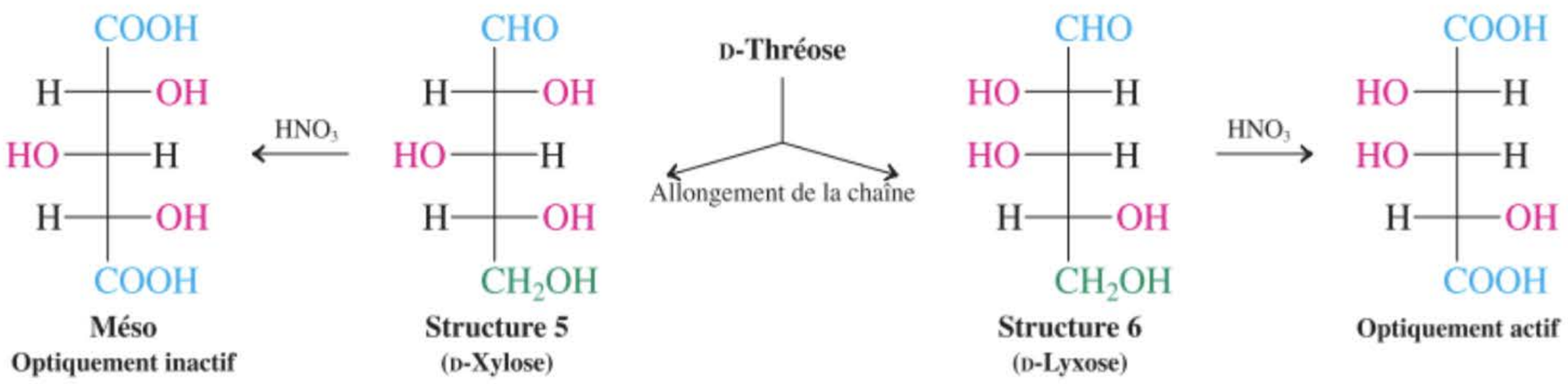
Méso
Optiquement inactif

Structure 3
(D-Ribose)

Structure 4
(D-Arabinose)

Optiquement actif

En procédant de la même manière à partir du D-thréose, un allongement de la chaîne fournit un mélange de D-xylose et de D-lyxose. Le produit d'oxydation du D-xylose est méso, donc il correspond à la structure 5. Quant au produit optiquement actif résultant de l'oxydation du D-lyxose, il confirme, pour cet ose, la structure 6.



Méso
Optiquement inactif

Structure 5
(D-Xylose)

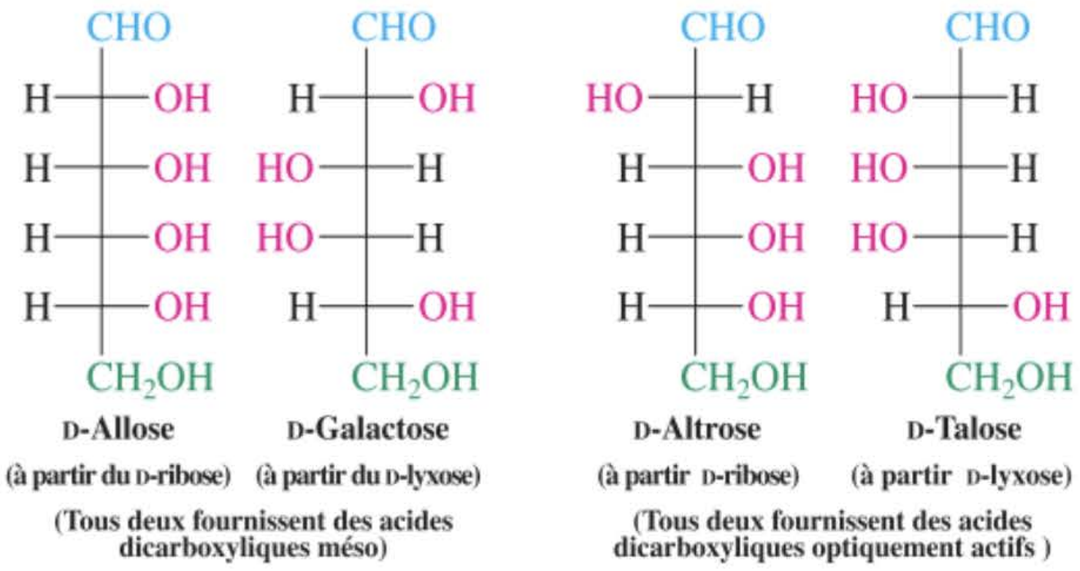
Structure 6
(D-Lyxose)

Optiquement actif

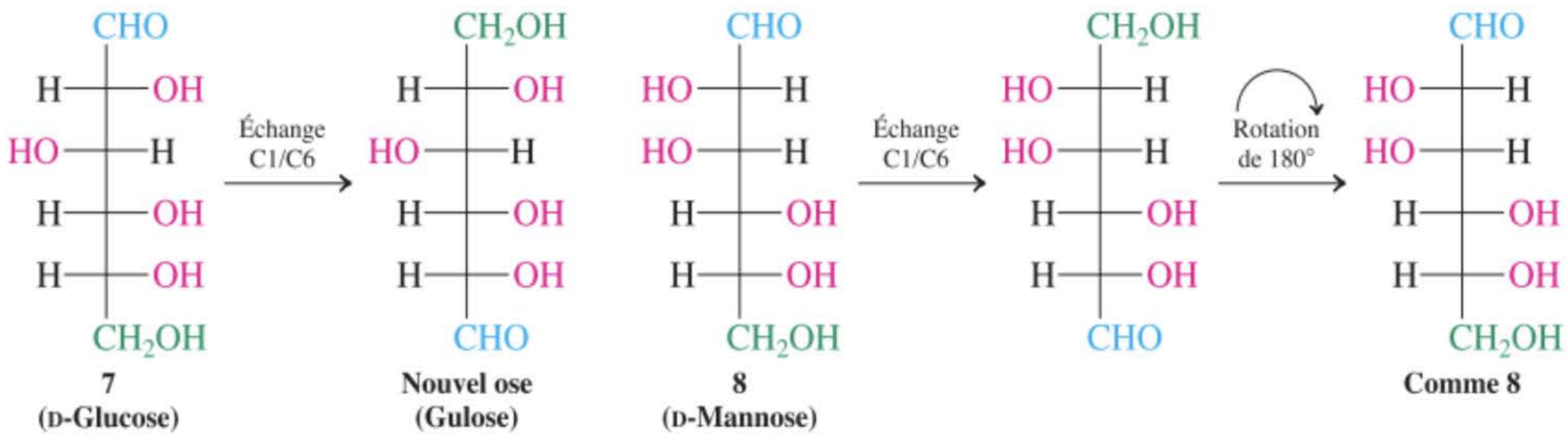
Les propriétés de symétrie permettent également d'élucider les structures des aldoses à six carbones

Nous connaissons à présent les structures des quatre aldopentoses et on peut soumettre chacun de ceux-ci au procédé qui permet d'en allonger la chaîne. Ceci nous fournit quatre paires d'aldohexoses, chaque paire se distinguant d'une autre par la séquence unique des stéréocentres en C3, C4 et C5. Les membres de chaque paire diffèrent donc uniquement par leur configuration en C2.

La structure des quatre oses qui dérivent, respectivement, du D-ribose et du D-lyxose est à nouveau établie en examinant leurs produits d'oxydation, c'est-à-dire les acides aldariques correspondants. Le D-allose, de même que le D-galactose, donnent des produits d'oxydation qui sont optiquement inactifs, alors que leurs pendants, en l'occurrence le D-altrose et le D-talose, engendrent des acides dicarboxyliques optiquement actifs.

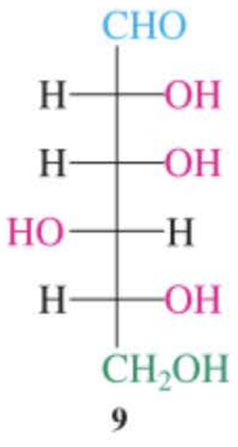


Les attributions structurales des quatre hexoses restants (structures 7 à 10) ne peuvent reposer sur l'approche mise à profit jusqu'ici, parce que, dans tous les cas, on obtiendra, lors de leur oxydation, des diacides optiquement actifs. Nous allons vous présenter l'authentique stratégie conçue par Fischer pour résoudre ce problème hors du commun. Fischer remarqua qu'un allongement de la chaîne réalisé sur le D-arabinose fournissait un mélange de D-glucose et de D-mannose, l'un de ceux-ci devant avoir la structure 7 et l'autre la structure 8. En faisant preuve d'une créativité en synthèse remarquable pour son époque, il mit au point un procédé permettant *d'échanger* les fonctionnalités en C1 et C6 d'un hexose, c'est-à-dire de convertir C1 en un alcool primaire et C6 en un aldéhyde. En appliquant cette technique tant sur le D-glucose que sur le D-mannose, il constata que le résultat de la permutation C1/C6 dans le glucose était un *nouvel ose*, qui n'existait pas dans la nature et qu'il appela gulose. Par contre, l'échange C1/C6 dans le mannose redonnait du mannose, inchangé. L'examen attentif des structures 7 et 8 révèle pourquoi il en est ainsi et nous donne une idée du génie de Fischer. Si on exécute une permutation des fonctions en C1/C6 dans 8 et que l'on fait pivoter de 180° la projection de Fischer qui en résulte, on se rend compte que la structure à l'arrivée est identique à celle du départ. La permutation des fonctionnalités revient à fournir *l'ose d'origine*. Dès lors, 8 correspond à la structure du D-mannose, tandis que 7, dans lequel la permutation C1/C6 a fourni une structure nouvelle, doit correspondre au D-glucose.

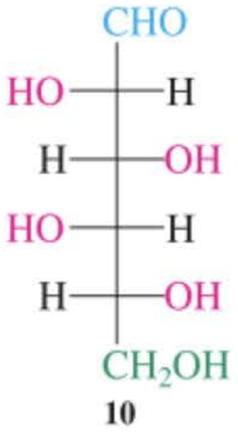


Exercice 24-26

Le gulose, que Fischer a synthétisé à partir du D-glucose, était-il un ose de la série D ou L ? (**Prudence !** Dans un moment de distraction, Fischer lui-même s'était trompé, ce qui a semé la *confusion pendant des années* !)



9



10

Exercice 24-27

Fischer démontra la justesse de son raisonnement au sujet de ces structures en comparant les résultats de l'oxydation par l'acide nitrique du D-glucose et de son gulose de synthèse. Que doivent donner ces deux réactions ?

Avec la synthèse du gulose, l'un des deux hexoses restants (les produits issus de l'allongement de chaîne du D-xylose) fut identifié comme étant la structure 9. Par élimination, l'autre, à savoir le D-idose, devait correspondre à la structure 10, ce qui termine l'analyse.

Exercice 24-28

Dans la discussion qui précède, on a établi les structures du D-ribose et du D-arabinose en se basant sur le fait que, lors de l'oxydation, le premier ose engendre un acide dioïque méso tandis que le second fournit un diastéréo-isomère optiquement actif. Pourrait-on aboutir à la même conclusion par spectroscopie de RMN du ^{13}C ?

En résumé, les oses peuvent être préparés à partir d'autres oses par allongement ou raccourcissement de leur chaîne, carbone par carbone. Ces techniques, concurremment avec les propriétés de symétrie des divers acides aldariques, permettent d'attribuer la configuration appropriée à chacun des aldoses.

24-11 Glucides naturels plus complexes : les disaccharides

Une proportion importante des glucides naturels existe sous forme de dimères, de trimères, d'oligomères supérieurs (contenant de 2 à 10 entités osidiques) et de polymères. Le glucide qui nous est le plus familier, à savoir le sucre de table, est un dimère.

Le saccharose est un disaccharide qui provient du glucose et du fructose

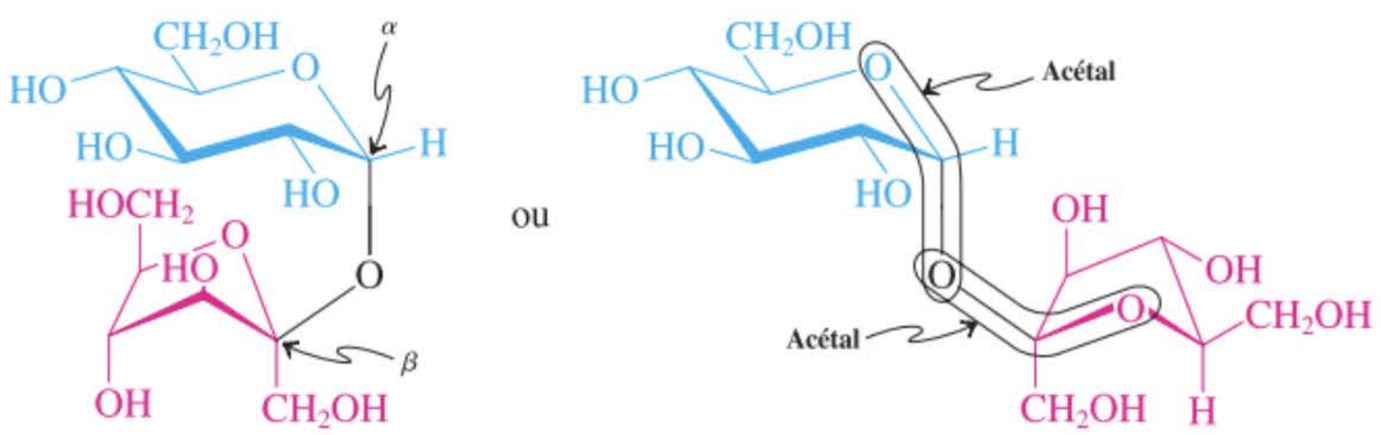


La saccharose est une substance chimique pure qui forme de volumineux cristaux en solution aqueuse saturée.

Le saccharose, ou sucre ordinaire, est l'un des rares produits chimiques naturels qui soient consommés comme tels (l'eau, de même que NaCl, en sont d'autres exemples). La consommation annuelle moyenne de saccharose aux États-Unis s'élève à près de 70 kg par personne. On l'isole de la canne à sucre (page 1117) et des betteraves sucrières, dans lesquelles il est tout particulièrement abondant (environ 14 à 20 % poids/poids), encore qu'il soit présent dans nombre de plantes mais à des concentrations plus faibles. La production mondiale atteint près de 100 milliards de tonnes par an et certains pays (par exemple, Cuba) voient leur économie dépendre exclusivement du cours mondial du saccharose.

Il n'a pas été question du saccharose jusqu'ici dans ce chapitre parce que ce n'est pas un monosaccharide mais bien un disaccharide comprenant deux entités : le glucose et le fructose. La structure du saccharose peut se déduire de son comportement chimique : l'hydrolyse acide scinde la molécule en glucose et en fructose ; c'est un glucide non réducteur ; il ne forme pas d'osazone et il ne donne pas lieu à la mutarotation. Ces observations suggèrent que les sous-unités du disaccharide sont reliées par un pont acétalique (paragraphe 17.7) qui connecte les deux carbones anomériques ; de la sorte, les deux fonctions hémiacétaliques cycliques se protègent mutuellement. L'analyse structurale par diffraction des rayons X confirme cette hypothèse : le saccharose est un disaccharide dans lequel le glucose, sous forme d'α-D-glucopyrannose, est lié, selon la manière décrite, au fructose sous forme de β-D-fructofurannose.

Les carbones anomériques du saccharose sont tous deux impliqués dans des groupes fonctionnels de type **acétal**.

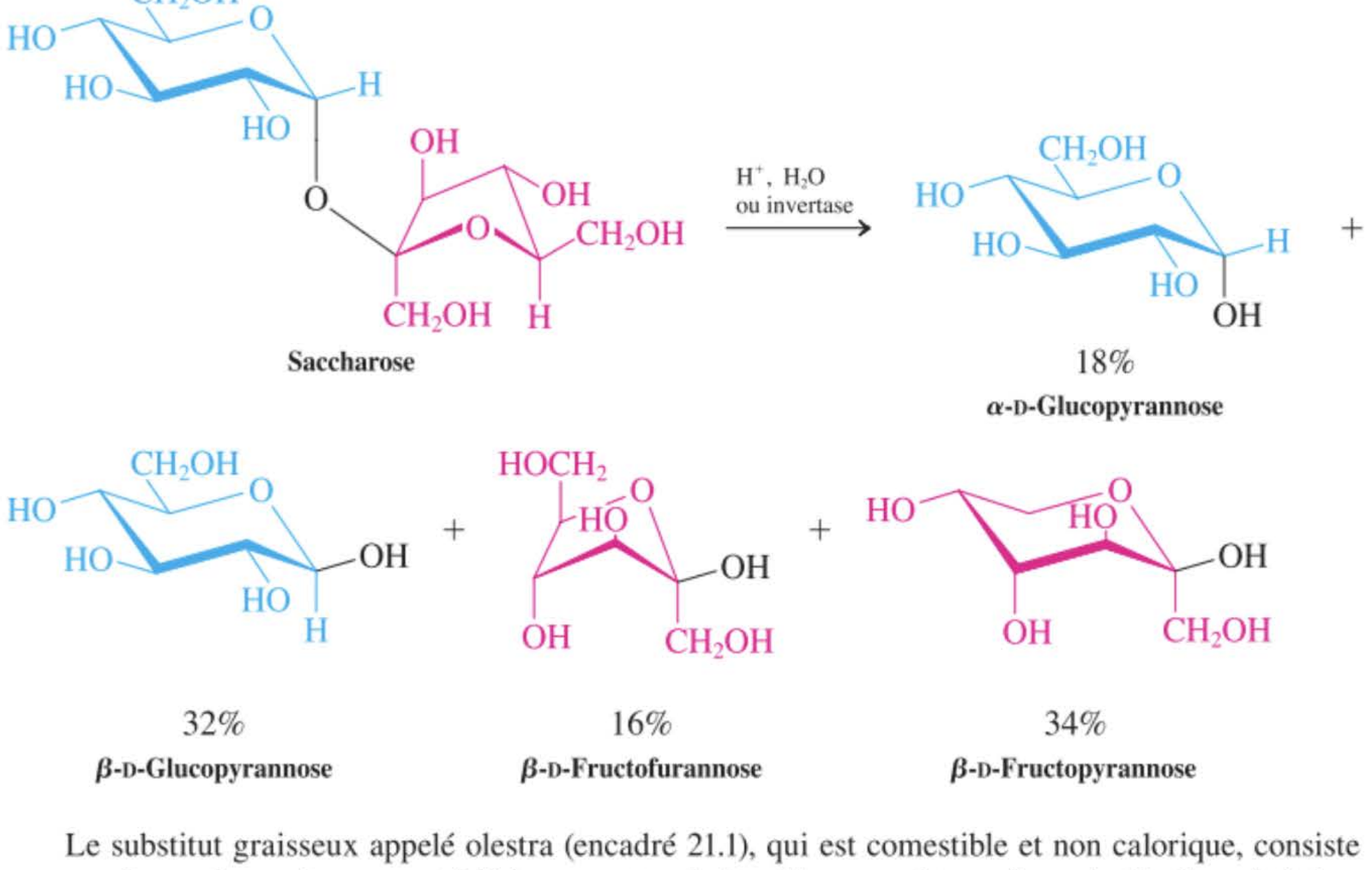


Le saccharose, un α-D-glucopyrannosyl-β-D-fructofurannoside

Le pouvoir rotatoire spécifique du saccharose vaut +66,5. En milieu acide aqueux, le pouvoir rotatoire diminue jusqu'à ce qu'il atteigne la valeur de –20. Une enzyme, appelée invertase, aboutit au même résultat. Ce phénomène est appelé l'**inversion du saccharose** et son mécanisme fait inter-

venir la mutarotation des monosaccharides. Il implique trois réactions distinctes : l'hydrolyse du disaccharide en monosaccharides, c'est-à-dire en α-D-glucopyrannose et β-D-fructofurannose ; la mutarotation de l'α-D-glucopyrannose aboutissant au mélange en équilibre avec l'anomère β ; et enfin, la mutarotation du β-D-fructofurannose en son isomère légèrement plus stable, le β-D-fructopyrannose. Étant donné que la valeur du pouvoir rotatoire spécifique du fructose (–92) est plus négative que la valeur correspondante, relative au glucose (+52,7), n'est positive, le mélange qui en résulte – que l'on appelle le **sucre inverti** – présente un pouvoir rotatoire global négatif : il est *inversé* par rapport à celui de la solution de saccharose du départ.

Inversion du saccharose



Le substitut graisseux appelé olestra (encadré 21.1), qui est comestible et non calorique, consiste en un mélange de saccharoses estérifiés par sept ou huit acides gras obtenus à partir d'huiles végétales, comme par exemple l'acide hexadécanoïque (palmitique). Ces acides gras protègent si efficacement le cœur de saccharose de l'olestra que cette substance est totalement inerte vis-à-vis de l'attaque par les enzymes du suc digestif et traverse le système digestif sans subir aucune modification.

Exercice 24-29

Mise en pratique des concepts : s'exercer à la chimie des oses

Écrire le produit (s'il y a lieu) qui résultera de la réaction du saccharose avec $(CH_3)_2SO_4$ en excès, NaOH.

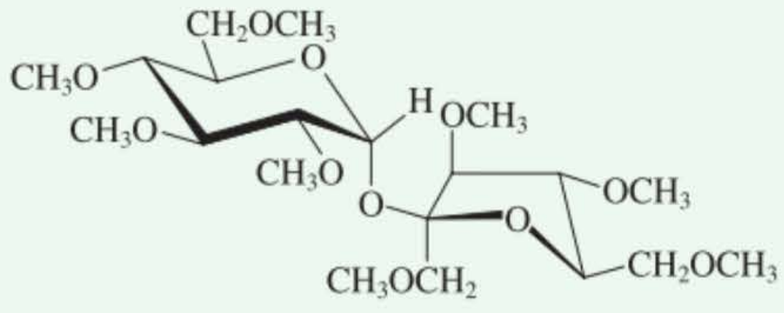
Stratégie

La chimie des disaccharides et autres glucides plus complexes est pratiquement la même que celle des monosaccharides. Identifier les groupes fonctionnels présents et considérer des réactions comparables à celles qui ont été décrites ci-avant pour les oses simples.

Solution

• Le sulfate de diméthyle est un réactif qui est couramment employé pour convertir les alcools en éthers méthyliques via la synthèse de Williamson (paragraphes 9.6 et 22.8. (L'iodométhane conviendrait tout aussi bien mais est plus coûteux).

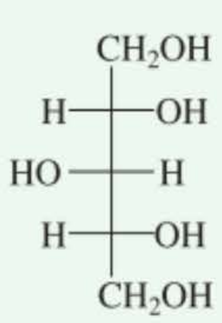
• Comme cela a été illustré par l'exemple du paragraphe 24.8, le sulfate de diméthyle méthyle tous les groupes –OH libres dans une molécule, c'est-à-dire les transforme en $-OCH_3$ selon des processus S_N2. En effectuant cette réaction avec le saccharose, cela donne le produit suivant :



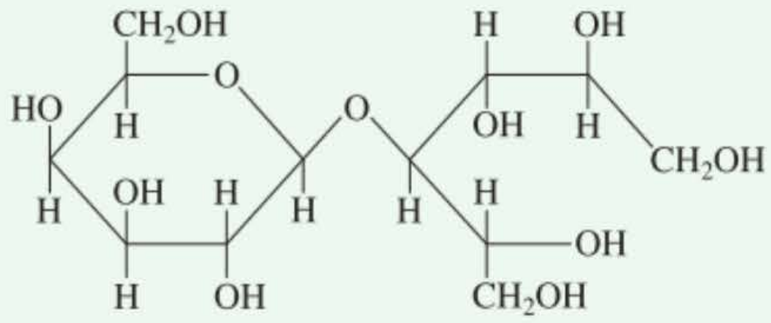
L'exercice d'application 24.30 se trouve à la page suivante.

ENCADRÉ 24-3

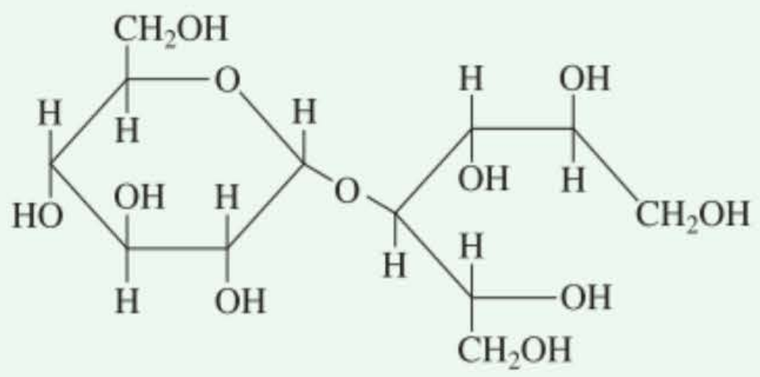
Substituts de sucre dérivant de glucides



Xylitol



Lactitol



Maltitol

Malgré le succès commercial des édulcorants de synthèse que sont la saccharine et l'aspartame (paragraphe 26.4), ces substances ne peuvent pas remplacer totalement le sucre dans des produits tels que le chocolat, parce que leurs propriétés physiques sont très différentes de celles du saccharose. De ce fait, les préparations qui contiennent ces édulcorants doivent contenir en outre d'autres substances pour leur conférer des caractéristiques organoleptiques acceptables par le consommateur. La formulation d'un chocolat à faibles calories est un défi hors du commun. Une bonne part du contenu en calories du chocolat provient de ses matières grasses. Or, diminuer la teneur de celles-ci altère le goût du chocolat, son côté « fond dans la bouche », de sorte qu'il en résulte un produit désagréable. Par contre, le remplacement du sucre par un mélange d'alditols, tels le xylitol ou le lactitol, de dérivés d'alditols ou d'autres glucides synthétiques, tous pauvres en calories, permet, en partie, d'atteindre le but désiré. Tout récemment, le maltitol a été incorporé avec plus de succès. Cet alditol disaccharidique est presque aussi sucrant que le saccharose, mais il n'apporte que 2/3 des calories du sucre ordinaire. En outre, le maltitol confère au chocolat un goût crémeux très agréable, imitant les effets des corps gras. Une découverte récente dans ce contexte de recherche d'édulcorants peu caloriques est celle des feuilles d'une plante du Paraguay, *Stevia rebaudiana*, qui contiennent plusieurs substances remarquablement sucrées. L'une d'entre elles est le stévioside, dont la structure (présentée à la page suivante) contient à la fois des entités terpéniques et glucidiques. Le stévioside est 300 fois plus sucrant que le saccharose et sa structure mixte terpénoglucidique est insensible aux processus digestifs, ce qui rend cette molécule pratiquement non calorique. Cette substance a été approuvée comme complément alimentaire en Chine, au Japon et au Brésil mais pas aux États-Unis, ni au Canada ou dans l'Union européenne et son usage en tant que substitut de sucre est actuellement contesté en raison de l'apparition de métabolites pouvant occasionner des cancers ou de la stérilité.

L'un des édulcorants à basse calorie les plus prometteurs est le D-tagatose (figure 24.2). Il s'agit d'un cétose naturel dont le goût ne peut pas être distingué de celui du saccharose. On remarquera la similitude de sa structure avec celle du fructose. Ce sucre est beaucoup moins calorique et n'a pas d'effet sur la glycémie, ni sur les bactéries responsables des caries dentaires. De surcroît, sa préparation est relativement « verte » : il suffit de traiter par une base les déchets riches en lactose provenant de l'industrie laitière (petit lait). La commercialisation du tagatose en tant qu'édulcorant dans les confitures et le chocolat a débuté en Europe à la fin de l'année 2007.

Exercice 24-30

Essayez par vous-même

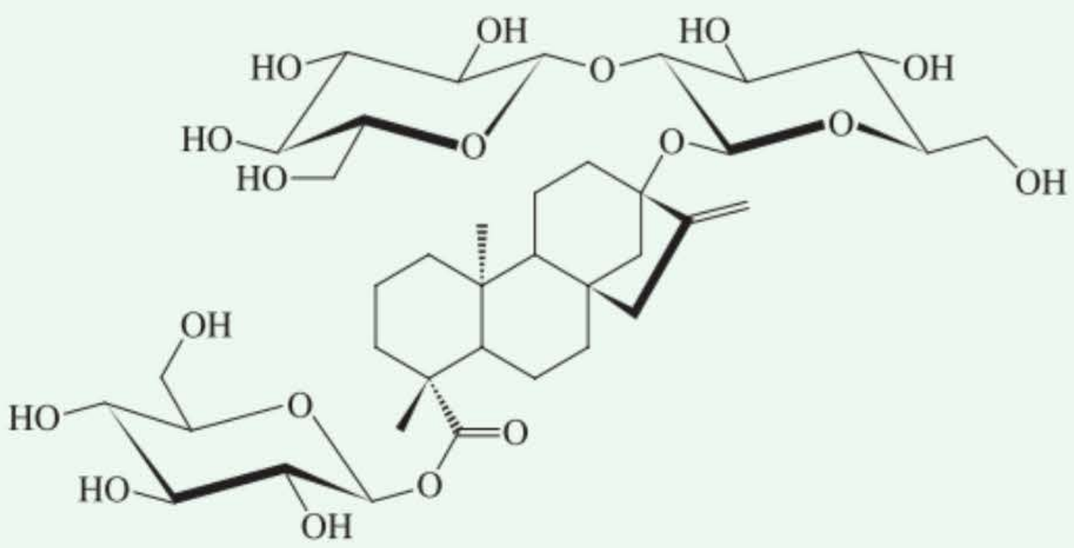
Écrire les produits (s'il y a lieu) qui résulteront de la réaction du saccharose avec **(a)** 1. H^+, H_2O, 2. $NaBH_4$ et (**b**) NH_2OH.

C'est grâce à des liaisons acétaliques que les oses peuvent s'accrocher pour former des glucides plus complexes

Le saccharose contient une liaison acétalique entre les carbones anomériques des oses qui le constituent. On pourrait imaginer d'autres liaisons acétaliques avec d'autres groupes hydroxyle. De fait, le **maltose** (sucre de malt), que l'on obtient avec 80 % de rendement par dégradation enzymatique (amylase) de l'amidon (ce qui sera décrit ci-après), est un dimère du glucose dans lequel l'oxygène hémiacétalique d'une molécule de glucose (dans la forme anomérique α) est lié au C4 de la seconde.

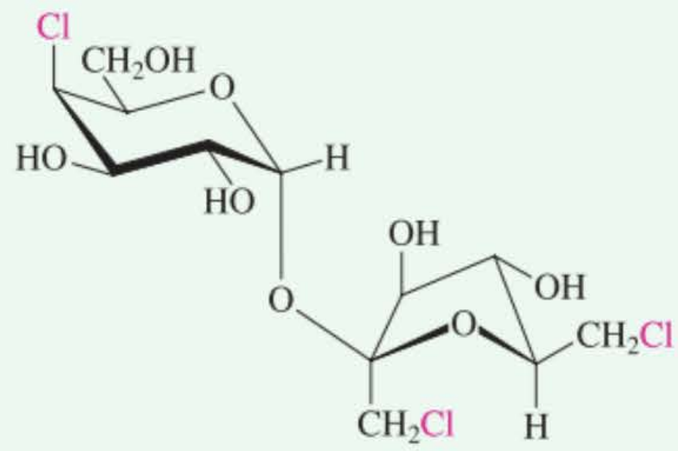


Des feuilles de *Stevia rebaudiana*, une plante du Paraguay

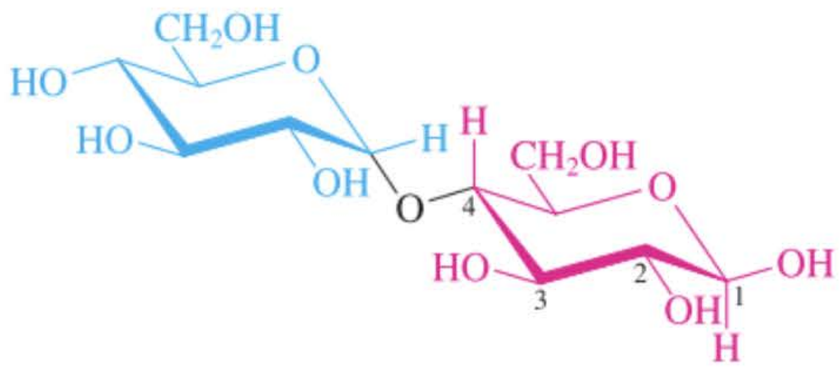


Stévioside

La substance la plus récente qui est apparue sur le marché des édulcorants artificiels est le sucralose (commercialisé aux États-Unis sous la marque Splenda®). Étant un dérivé trichloré du saccharose, le sucralose présente une sucrosité 600 fois supérieure à celle du saccharose. En outre, cette molécule résiste suffisamment à la chaleur pour supporter la cuisson à la poêle ou au four et est conditionnée sous diverses formes utiles à l'emploi. Le sucralose est quelque peu résorbé par le tractus digestif, mais aucun effet délétère n'a été signalé chez l'homme. De ce fait, cette molécule a été approuvée comme édulcorant alimentaire dans une douzaine de pays, dont les États-Unis et le Canada.



Sucralose



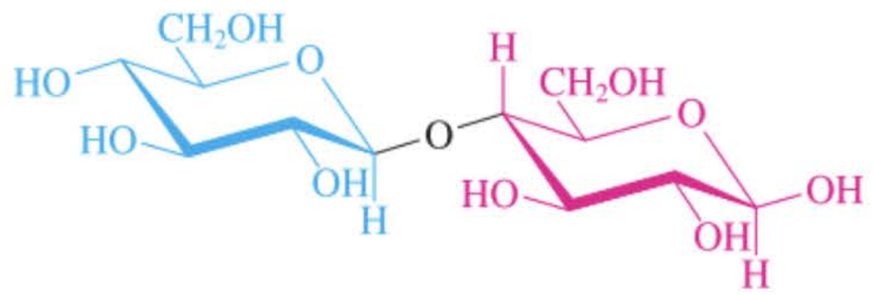
β-Maltose, un α-D-glucopyrannosyl-β-D-glucopyrannose

Dans cet arrangement, une entité glucose conserve sa structure hémiacétalique libre, avec les propriétés chimiques qui lui sont propres. Ainsi, le maltose est un glucide réducteur, il forme des osazones et il subit la mutarotation. Le maltose s'hydrolyse en deux molécules de glucose soit par une solution aqueuse acide, soit par une enzyme appelée maltase. Il est environ trois fois moins sucrant que le saccharose.

Exercice 24-31

Écrire la structure du produit qui se forme initialement lorsque le β-maltose est soumis à **(a)** l'oxydation par Br_2 ; **(b)** l'action de la phénylhydrazine (3 équivalents) ; **(c)** aux conditions qui permettent la mutarotation.

Un autre disaccharide courant est le **cellobiose**, obtenu par hydrolyse de la cellulose (qui sera décrite ci-après). Ses propriétés chimiques sont quasi identiques à celles du maltose. Sa structure en est également très voisine, mis à part le fait que la stéréochimie du lien acétalique est ici du type β au lieu de α.



β-Cellobiose, un β-D-glucopyrannosyl-β-D-glucopyrannose

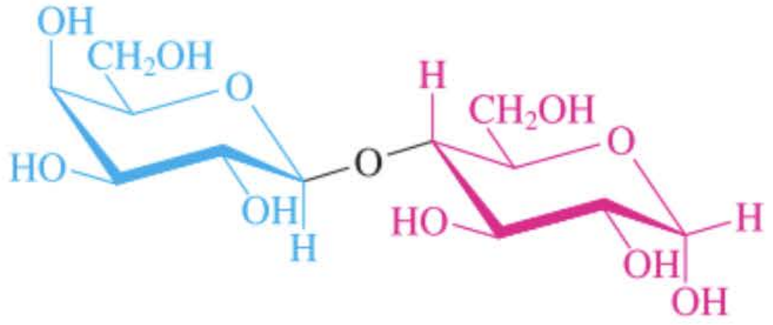
Les solutions aqueuses acides permettent de scinder le cellobiose en deux molécules de glucose tout aussi efficacement que dans le cas du maltose. Cependant, l'hydrolyse enzymatique requiert une enzyme différente, la β-glucosidase, qui attaque de manière spécifique exclusivement les ponts β-acétaliques. Par contre, la maltase est spécifique pour les liens α-acétaliques tels qu'on en trouve dans le maltose.

Après le saccharose, le disaccharide naturel le plus abondant est le **lactose** (sucre de lait). On le trouve dans le lait humain et chez la plupart des mammifères (solution à environ 5 %) et il représente plus d'un tiers du résidu solide restant après évaporation de tous les composants volatils. Sa structure comprend les entités galactose et glucose, connectés sous forme de β-D-galactopyrannosyl-α-D-glucopyrannose. La cristallisation dans l'eau fournit uniquement l'anomère α.

Le lactose contient une fonction hémiacétal non protégée, ce qui en fait un sucre réducteur donnant lieu à la mutarotation. La première étape de sa dégradation dans l'organisme est l'hydrolyse de la liaison glycosidique par une enzyme appelée *lactase*, ce qui fournit du galactose et du glucose. Ceux qui ne possèdent pas cette enzyme font preuve d'une intolérance au lactose, une maladie qui donne lieu à des crampes abdominales et à de la diarrhée lorsque du lait ou autres produits laitiers sont ingérés.



Un petit coup de lactose ?



α-Lactose à l'état cristallin, un β-D-galactopyrannosyl-α-D-glucopyrannose

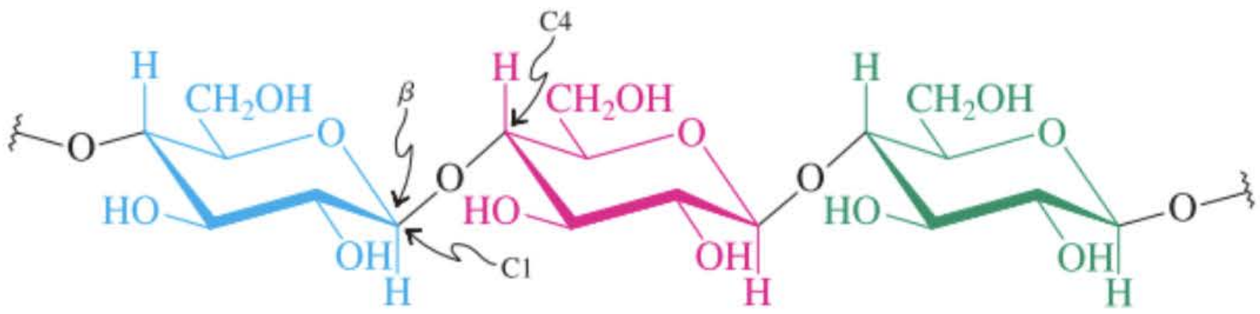
En résumé, le saccharose est un dimère qui résulte de la liaison de l'α-D-glucopyrannose avec le β-D-fructofurannose au niveau de leurs centres anomériques. Il donne lieu à l'inversion de son pouvoir rotatoire lorsqu'il s'hydrolyse en ses oses constitutifs qui, eux, établissent leur équilibre mutarotationnel. Le maltose est un autre disaccharide, en l'occurrence un dimère du glucose dans lequel les composants sont attachés par une liaison carbone–oxygène entre le carbone anomérique α d'une molécule de glucose et le C4 de la seconde. Le cellobiose a une structure quasi identique à celle du maltose, sauf que le carbone acétalique y est de configuration β. Le lactose comprend un β-D-galactose attaché au glucose de la même manière que dans le cellobiose.

24-12 Polysaccharides et autres glucides naturels

Les **polysaccharides** sont les polymères des monosaccharides. En ce qui concerne leurs structures, les possibilités de diversifications dépassent celles des polymères d'alcènes (paragraphes 12.14 et 12.15), tout particulièrement quant aux variations de la longueur de la chaîne et quant aux ramifications. La nature a, cependant, été remarquablement conservatrice dans la biogenèse de telles macromolécules. Les trois polysaccharides naturels les plus abondants, à savoir la cellulose, l'amidon et le glycogène, dérivent du même monomère : le glucose.

La cellulose et l'amidon sont des polymères du glucose

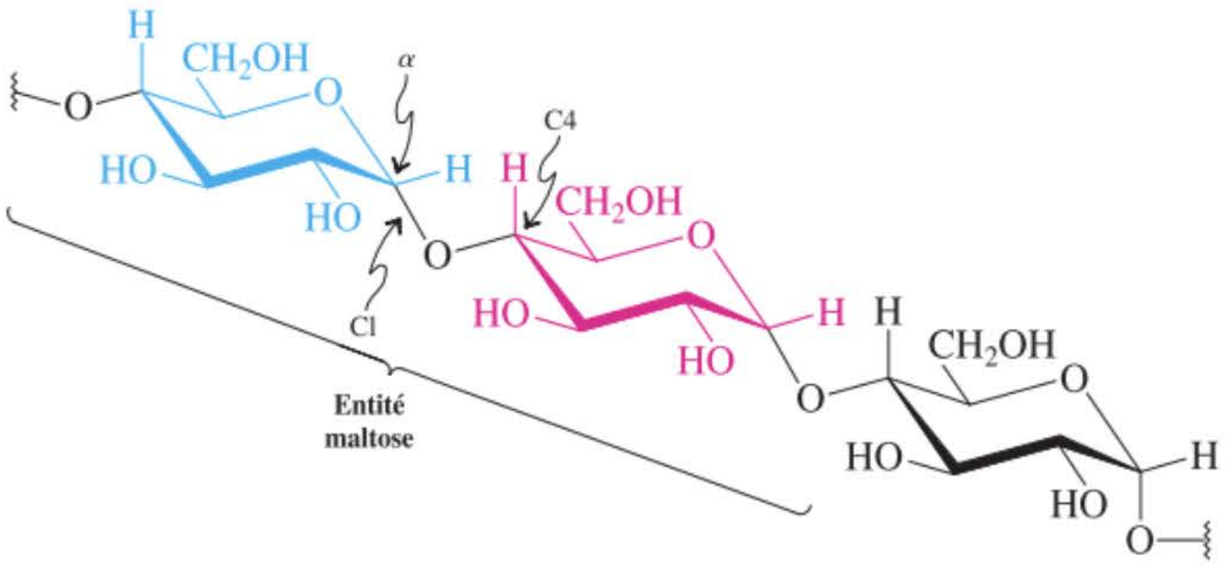
La **cellulose** est un poly-β-glucopyrannoside lié au niveau du C4, contenant environ 3000 unités monomères et présentant une masse moléculaire avoisinant 500.000. La molécule est essentiellement linéaire.



Cellulose

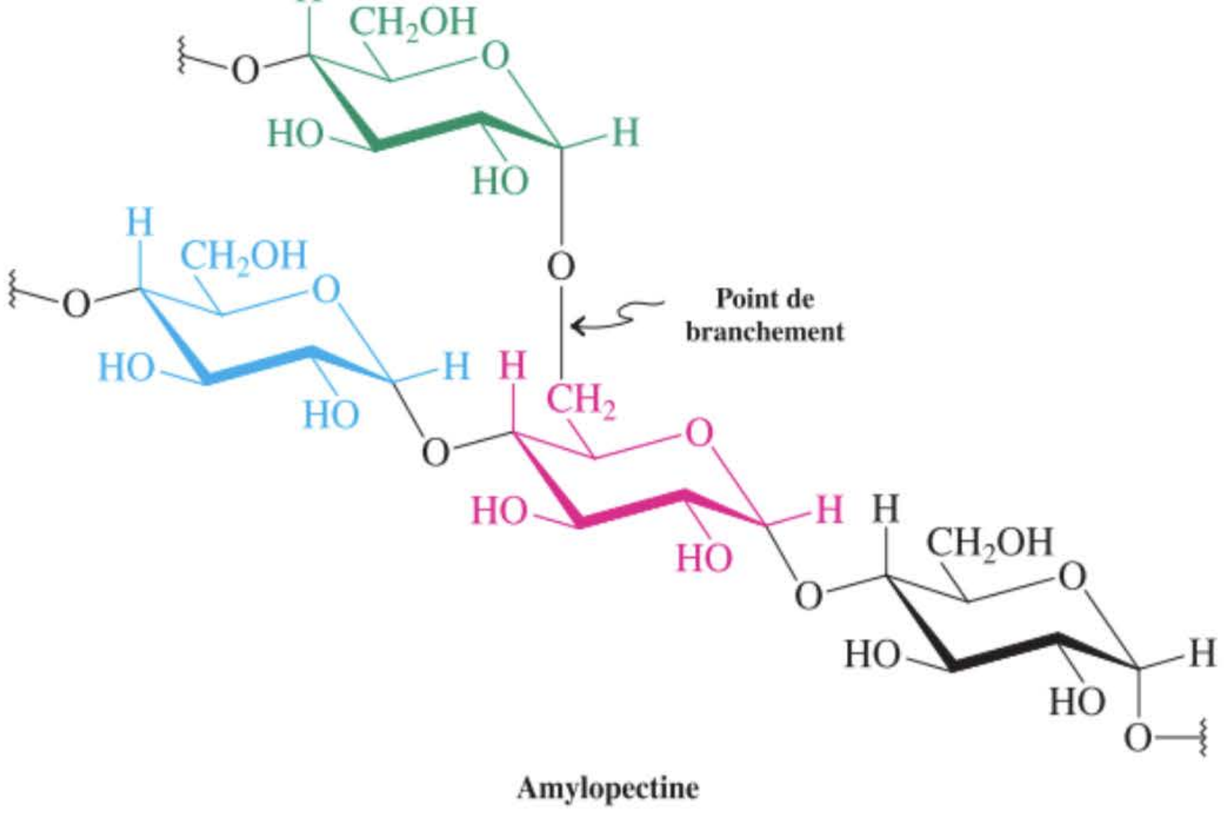
Les chaînes individuelles de cellulose ont tendance à s'aligner entre elles et sont connectées par de nombreuses liaisons hydrogène. Le fait que tant de liaisons hydrogènes puissent se former rend compte de la structure extrêmement rigide de la cellulose et explique que les organismes aient choisi ce matériau pour construire les parois de leurs cellules. C'est ainsi que la cellulose est abondante dans les arbres et autres plantes. La fibre de coton est de la cellulose presque pure, comme l'est le papier filtre. Le bois et la paille contiennent environ 50 % de ce polysaccharide.

De même que la cellulose, l'**amidon** est un polyglucose, mais dont les connexions sont dues à des liaisons acétaliques α. Dans les plantes, l'amidon constitue le matériel nutritif de réserve, qui est (tout comme la cellulose) aisément hydrolysé en glucose par catalyse acide. Les principales sources d'amidon sont le maïs, la pomme de terre, le blé et le riz. L'eau chaude fait gonfler les grains d'amidon et permet d'en séparer les deux constituants principaux : l'**amylose** (~ 20 %) et l'**amylopectine** (~ 80 %). Ces deux polysaccharides sont solubles dans l'eau chaude mais le premier est moins soluble dans l'eau froide. L'amylose contient quelques centaines d'unités glucose par molécule (masse molaire, 150.000-600.000). Il présente une structure différente de celle de la cellulose, malgré cependant que ces polymères soient tous deux non ramifiés. La différence de configuration au niveau des carbones anomériques pousse la molécule d'amylose à adopter, de préférence, un arrangement polymérique hélicoïdal (contrairement à la chaîne droite apparaissant dans la formule). On remarquera que les fragments disaccharidiques de l'amylose sont les mêmes que ceux du maltose.

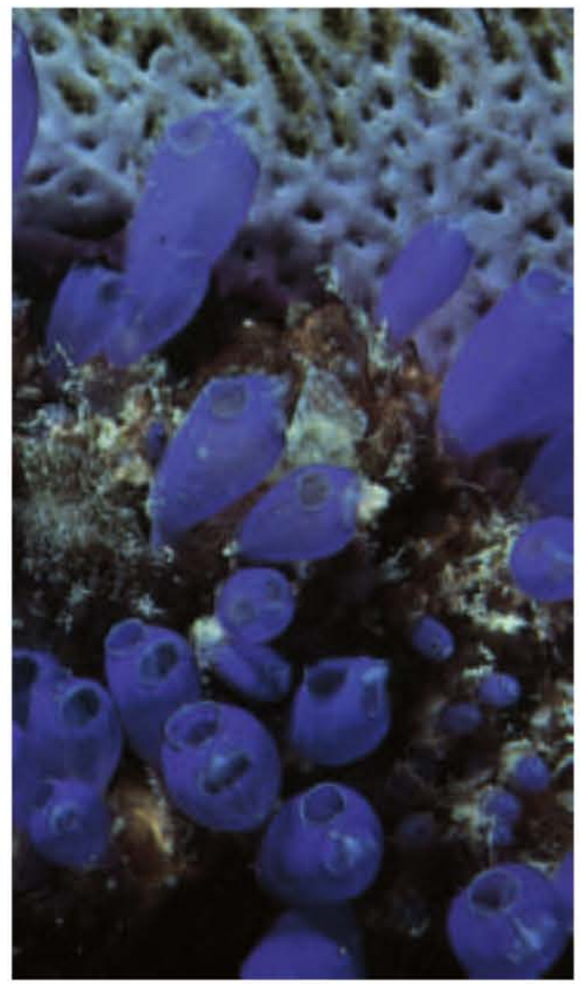


Amylose

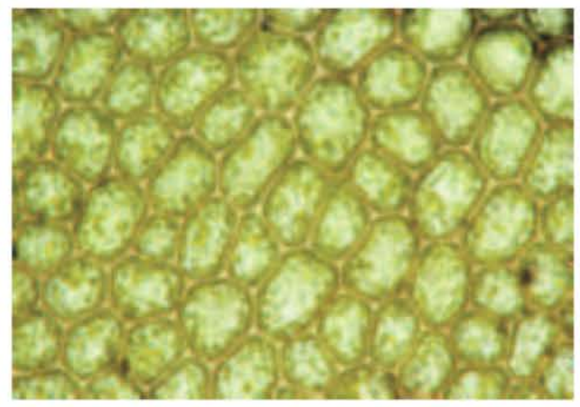
Contrastant avec l'amylose, l'amylopectine est une chaîne ramifiée qui présente, grosso modo, toutes les 20 à 25 unités glucose, un branchement au départ du C6. Sa masse moléculaire est de l'ordre de quelques millions.



Amylopectine



S'il est bien vrai qu'on associe normalement la cellulose au monde végétal, ces éponges produisent de la cellulose à leur surface, ce qui est un fait remarquable pour le règne animal.



Les parois cellulaires (telles celles que l'on voit ici dans une feuille de mousse) mettent à profit la cellulose pour assurer leur rigidité.

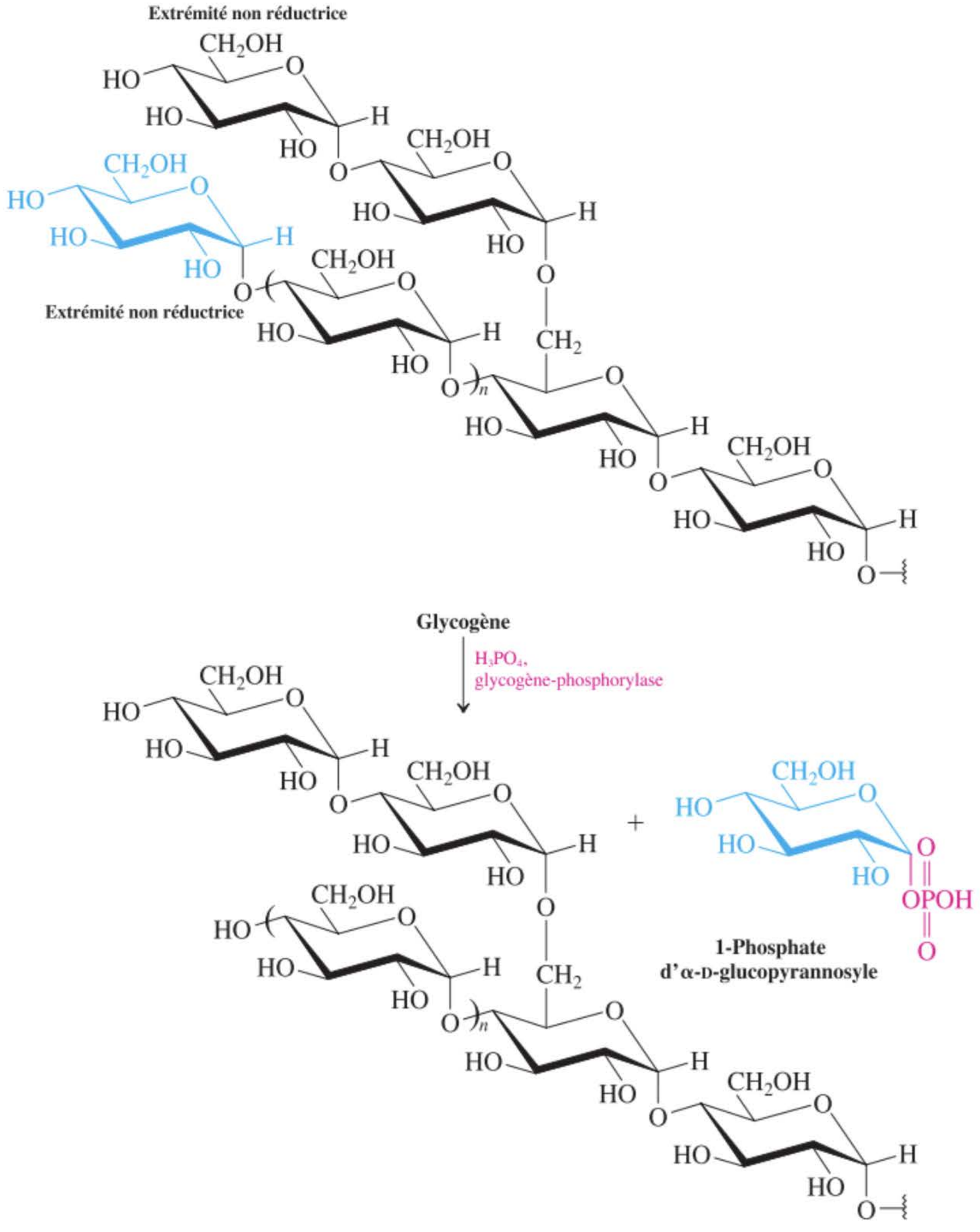


Michael Phelps occupé à dégrader son glycogène.

Le glycogène est une source d'énergie

Il existe un autre polysaccharide dont la structure est très voisine de celle de l'amylopectine mais dont la fréquence des branchements est plus grande (un toutes les 10 unités glucose) et dont la taille est beaucoup plus importante (masse moléculaire pouvant atteindre 100 millions) : le **glycogène**. Ce composé revêt une importance biologique considérable parce que c'est l'un des principaux polysaccharides permettant de stocker l'énergie, tant chez les hommes que chez les animaux, et parce qu'il permet de fournir immédiatement du glucose pour maintenir la glycémie à son taux correct, à la suite par exemple d'efforts intenses. Le glycogène s'accumule électivement dans le foie et dans les muscles squelettiques au repos, en quantités relativement importantes. La manière dont les cellules se servent de cet emmagasinage d'énergie est une histoire fascinante de la biochimie.

Une enzyme particulière, la glycogène-phosphorylase, dissocie tout d'abord le glycogène en en détachant un dérivé du glucose : le 1-phosphate d'α-D-glucopyrannosyle. Cette transformation a lieu à une des extrémités osidiques non réductrices de la molécule de glycogène et se déroule pas à pas, en libérant un glucose à la fois. Étant donné que le glycogène est si fortement ramifié, il y a de nombreuses extrémités de ce type que l'enzyme peut « grignoter », de sorte qu'il est toujours possible, en cas de besoin énergétique élevé, de rendre rapidement disponible la quantité voulue de glucose.



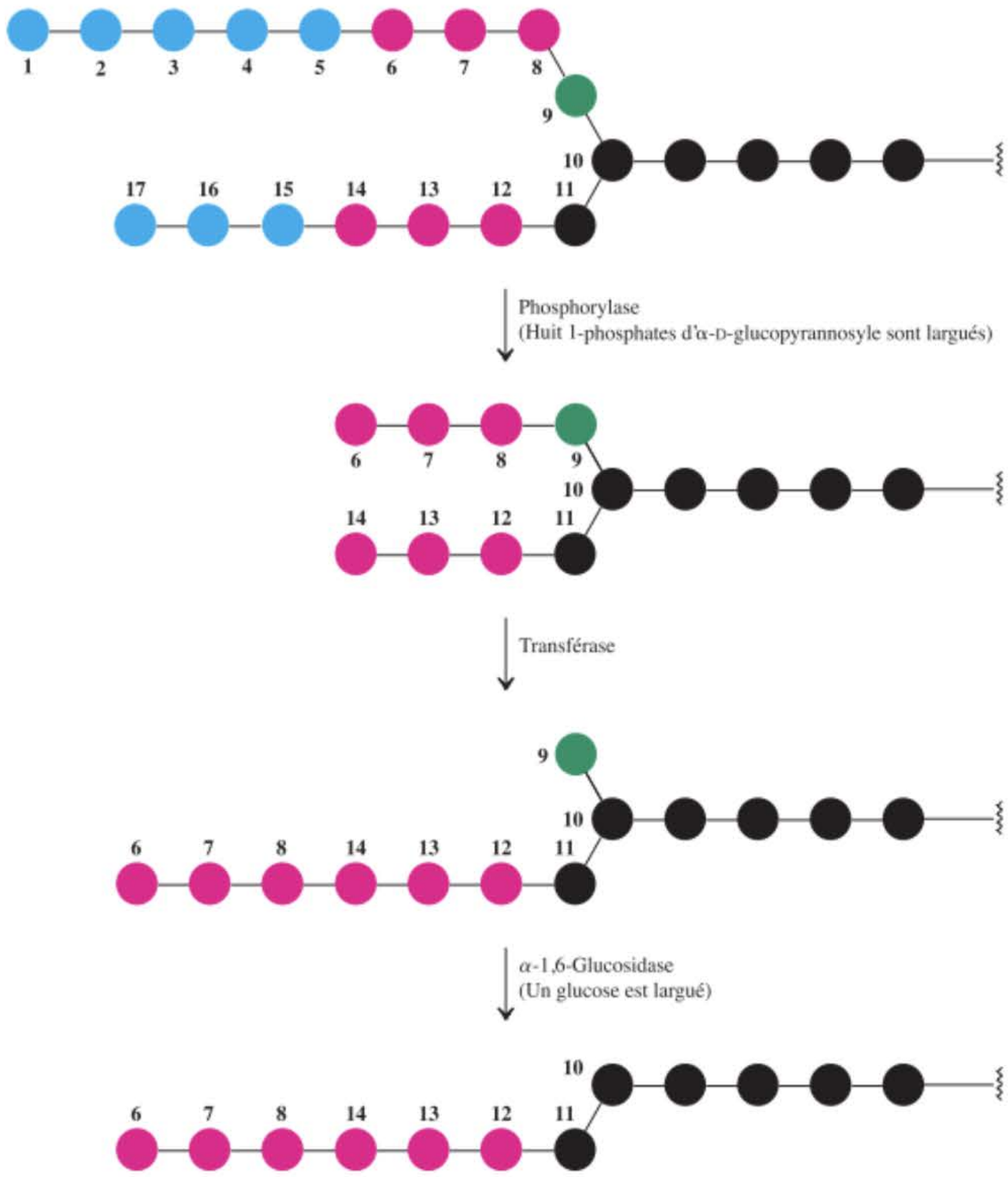


Figure 24-4 Étapes de la dégradation d'une chaîne latérale du glycogène. Dans un premier temps, la phosphorylase détache, une à une, les entités glucose 1 à 5 et 17 à 15. L'enzyme est à présent à la quatrième entité osidique avant le point de branchement (10). La transférase intervient alors et déplace le trio 6-7-8, globalement, vers l'ose 14. Une troisième enzyme, l'α-1,6-glucosidase, supprime la ramification au niveau de l'entité osidique 10, en enlevant le glucose 9. Une chaîne droite est ainsi formée et la phosphorylase peut reprendre son travail de dégradation.

La phosphorylase est incapable de rompre les liaisons glycosidiques α-1,6. Dès lors, dès que l'enzyme arrive à proximité d'un tel point de branchement (en fait, dès qu'elle atteint un résidu terminal représentant la quatrième entité osidique avant ce point), elle s'arrête (figure 24.4). À ce stade, une enzyme différente, la transférase, entre en jeu : cette enzyme est capable de déplacer des blocs de trois résidus glucosyle terminaux d'une branche vers une autre. Ce transfert fait qu'il ne reste plus qu'un seul glucose résiduel en guise de substituant sur le point de branchement. Il faut à présent faire intervenir une troisième enzyme pour enlever ce dernier obstacle à l'obtention d'une nouvelle chaîne droite. Cette enzyme est spécifique du type de liaison à rompre : c'est l'α-1,6-glucosidase, parfois appelée enzyme de débranchement. Une fois que cette enzyme a accompli sa tâche, la phosphorylase peut recommencer à dégrader la chaîne des glucoses jusqu'à ce qu'elle atteigne une autre ramification, et ainsi de suite.

Intervention de glucides à la surface des cellules lors des processus de reconnaissance

Pour permettre aux organismes pluricellulaires de fonctionner correctement, chacune des nombreuses cellules différentes doit être capable de reconnaître les autres de manière à interagir de manière spécifique avec celles-ci ainsi qu'avec divers messagers chimiques. Ces interactions spécifiques font partie des processus de **reconnaissance cellulaire**. La reconnaissance des cellules entre elles repose habituellement sur des liaisons non covalentes, habituellement des liaisons hydrogène, avec des molécules situées à la surface extérieure de celles-ci. Lorsqu'une telle interaction a lieu, des substances extracellulaires peuvent se mouvoir vers l'intérieur de la cellule concernée.

La reconnaissance cellulaire est capitale dans pratiquement tous les cas de fonctionnement des cellules. Comme exemples, on citera la réponse du système immunitaire en cas d'invasion par des cellules « étrangères », l'infection de cellules par des bactéries ou des virus, ou encore la fécondation d'un ovule par les spermatozoïdes. Certaines bactéries, comme le vibrion cholérique ou le bacille de la coqueluche, n'envahissent pas directement les cellules, mais ce sont les toxines qu'elles sécrètent qui se fixent aux membranes plasmiques en provoquant des dysfonctionnement intracellulaires.

Ces processus de reconnaissance reposent sur l'existence de glucides qui se trouvent à l'extérieur des cellules. Ces glucides sont soit attachés à des lipides (**glycolipides ;** paragraphe 20.5), soit à des protéines (**glycoprotéines ;** chapitre 26), qui sont enchâssés dans la membrane plasmique (figure 24.5). Le glucosylcérébroside, qui est un des plus simples parmi les glycolipides, illustre bien les caractéristiques fondamentales de cette classe de composés : il y a une sorte de « drapeau » polaire de nature

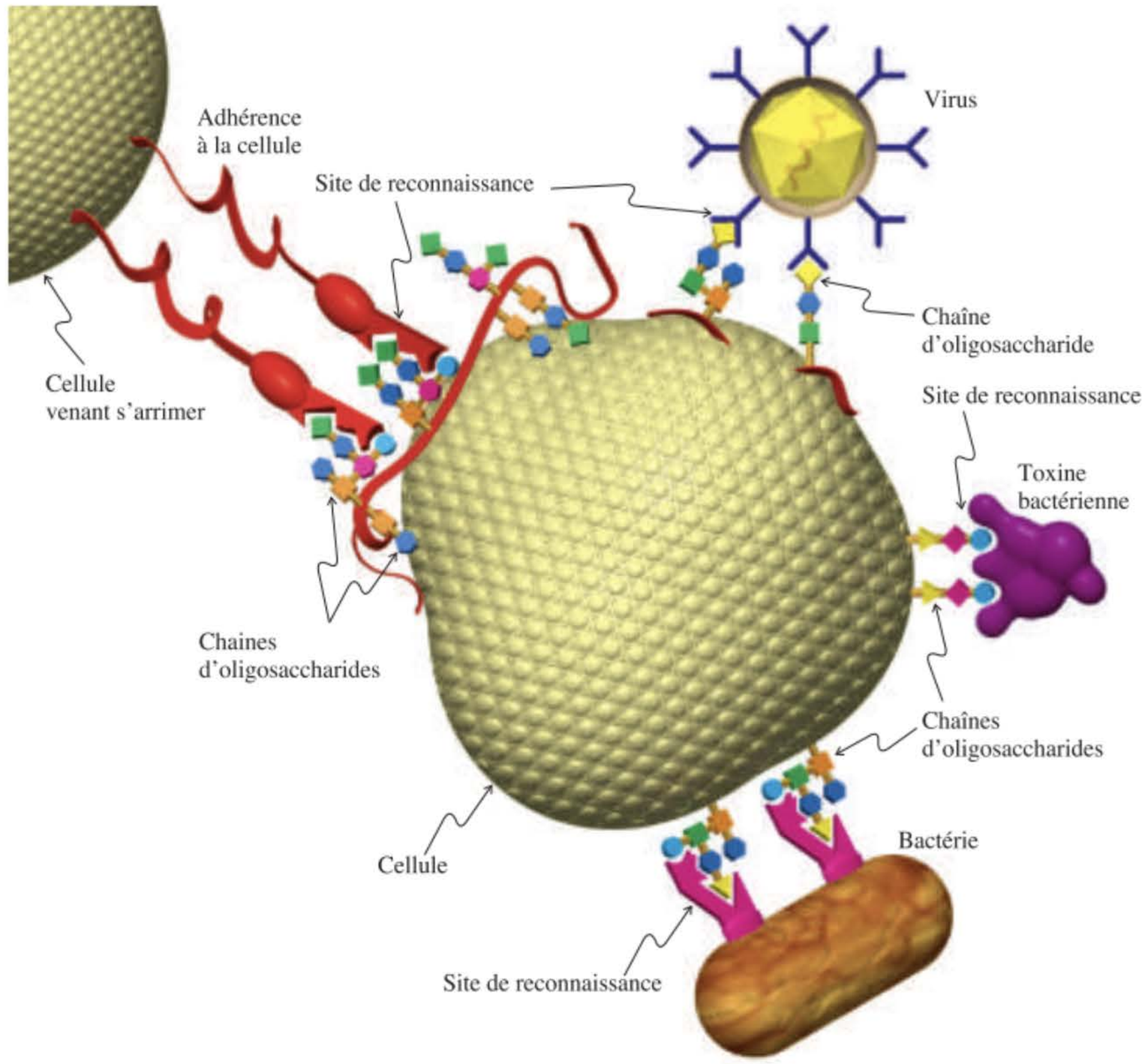
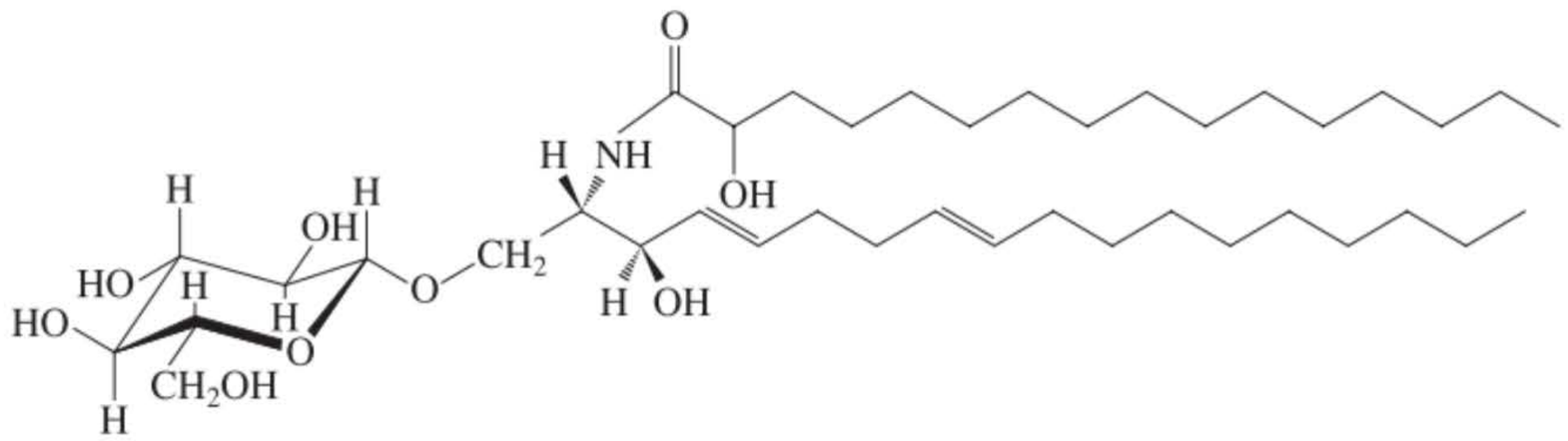


Figure 24-5 Représentation schématique illustrant la reconnaissance des glucides présents sur la surface des cellules, ce qui permet un arrimage entre deux cellules, outre l'accrochage d'autres entités, comme des microbes (bactéries, virus et toxines bactériennes). Les chaînes glucidiques peuvent être attachées à des protéines (rubans rouges).

glucidique qui flotte à l'extérieur de la cellule, attaché à deux «crampons» pratiquement apolaires qui sont ancrés dans la membrane plasmique. Ce sont les différences dans la composition du glucide faisant office de drapeau qui contrôle les différentes fonctions dévolues à ces entités. Par exemple, la toxine du choléra se lie spécifiquement à un glycolipide appelé pentasaccharide GM1. Cette substance existe normalement à la surface des cellules de l'intestin, où elles régulent l'absorption de l'eau. Il en résulte une altération de cette fonction, bref une diarrhée intense.



Glucosylcérébroside

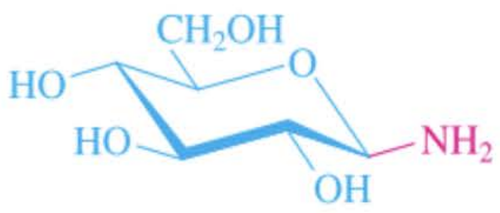
Les groupes sanguins de l'homme – O, A, B et AB – sont caractérisés par des oligosaccharides différents à la surface des hématies. Lorsqu'un sang d'un groupe incompatible est transfusé, le système immunitaire de l'organisme produit des anticorps qui se fixent aux oligosaccharides qui tapissent les hématies étrangères, ce qui provoque leur agglutination. Des caillots se forment un peu partout dans les vaisseaux, ce qui est mortel. Les hématies de type O sont recouvertes par un hexasaccharide dont la structure est commune aux quatre groupes sanguins. Dès lors, ces hématies O ne seront jamais reconnues comme «étrangères», quel que soit le groupe sanguin du receveur. Sur les hématies de type A ou B, deux saccharides différents sont liés en plus à l'hexasaccharide. C'est ce «septième» saccharide qui déclenche la réponse immunitaire. Voilà pourquoi des hématies A ne peuvent pas être

mélangées à des hématies B et vice versa, ni à des sangs de type O. Par contre, les individus avec du sang de type AB, qui contiennent à la fois des saccharides A et B, peuvent recevoir des transfusions de n'importe quel donneur sans qu'il y ait risque d'une réaction immunitaire.

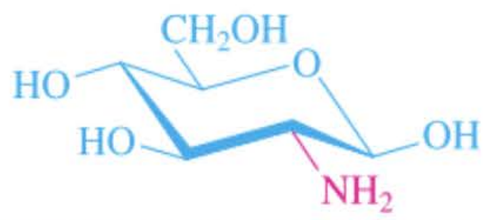
Chose curieuse, le rôle biologique (s'il en existe un) des oligosaccharides présents sur les hématies est un mystère. Certains scientifiques estiment que la présence de groupes sanguins différents (avec les anticorps qui y sont associés) peuvent jouer un rôle en inhibant les infections virales : les virus qui sont transmis entre des personnes de groupes sanguins non identiques ont plus de chance d'être reconnus comme « étrangers » et donc d'être détruits par le système immunitaire de l'hôte. Quoi qu'il en soit, les personnes qui présentent l'anomalie génétique (rare) se traduisant par l'impossibilité de leurs cellules sanguines à former *n'importe quel* oligosaccharide de surface sont capables de mener une vie normale, en bonne santé.

Certains glucides modifiés peuvent contenir de l'azote

Bon nombre d'oses naturels présentent une structure modifiée ou sont liés à certaines autres molécules organiques. Il existe une classe importante de glucides dans lesquels au moins un des groupes hydroxyle a été remplacé par une fonction amine. On les appelle des **glycosylamines** si l'azote est attaché au carbone anomérique et des **aminodésoxyoses** si le groupe amino est situé ailleurs.

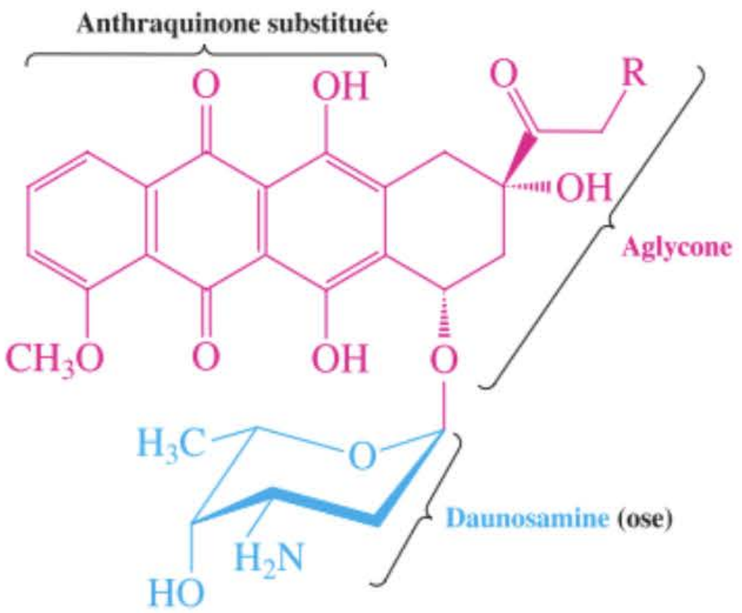


β-D-Glucopyrannosylamine
(Une glycosylamine)

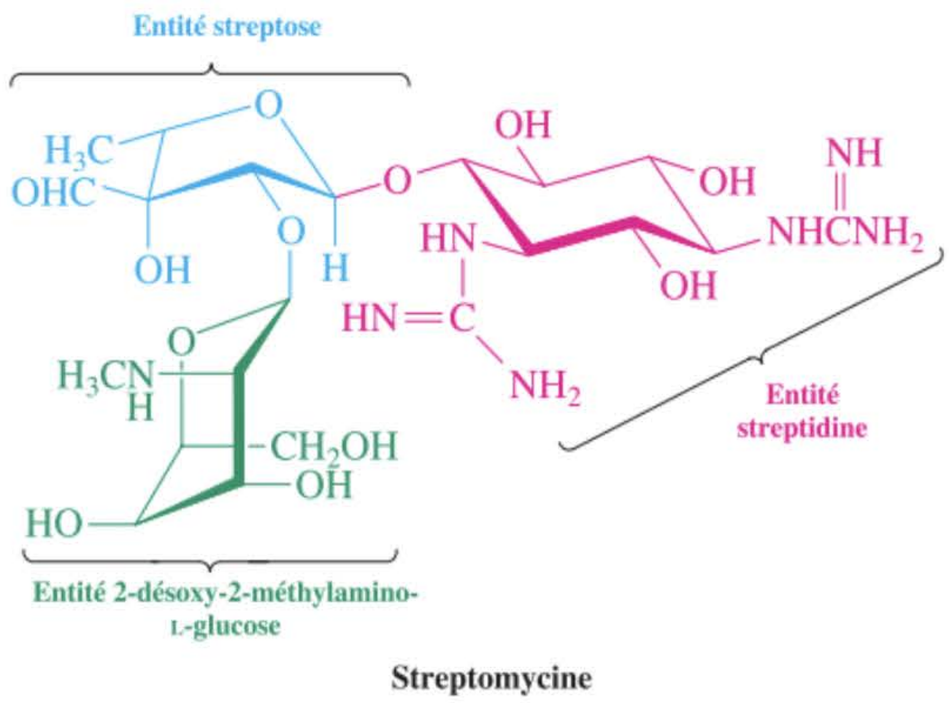


2-Amino-2-désoxy-D-glucopyrannose
(Un aminodésoxyose)

Lorsqu'un ose est lié par son carbone anomérique au groupe hydroxyle d'une autre molécule complexe, on l'appelle un **groupe glycosyle**. Le restant, c'est-à-dire le produit qui apparaît lorsque l'ose est écarté par hydrolyse, est appelé l'**aglycone**. Comme exemple, on citera l'adriamycine : c'est un membre d'une famille d'antibiotiques appelés anthracyclines. L'adriamycine et son analogue désoxygéné, la daunomycine, se sont avérés être remarquablement efficaces lors du traitement de toute une variété de cancers humains. Ils constituent actuellement la pierre angulaire des associations médicamenteuses dans la chimiothérapie du cancer. L'aglycone de ces substances est un accolement linéaire de quatre cycles dont l'un est du type anthraquinonique (un dérivé de l'anthracène, cf. paragraphe 15.5). L'amino-ose est, quant à lui, appelé daunosamine.



Adriamycine (R = OH)
Daunomycine (R = H)



Streptomycine

Un groupe insolite d'antibiotiques, le groupe des aminoglycosides, est constitué quasi exclusivement de structures oligosaccharidiques. La streptomycine (un tuberculostatique), isolée en 1944 d'une moisissure, le *Streptomyces griseus*, présente un intérêt thérapeutique tout à fait marquant. La molécule comprend trois sous-unités : le streptose (un furannose), le 2-désoxy-2-méthylamino-L-glucose (un dérivé du glucose qui, par ailleurs, est un exemple d'un ose de la série L, ce qui est rare) et la streptidine, qui est en fait un cyclohexane hexasubstitué.

En résumé, la cellulose, l'amidon et le glycogène sont tous trois des polysaccharides et, plus précisément, des polyglucosides. La cellulose est formée par la répétition d'entités dimères, le cellobiose. L'amidon, d'autre part, peut être considéré comme dérivant du polymaltose. Les ramifications occasionnelles qui s'y présentent constituent un défi vis-à-vis de la dégradation enzymatique, et il en va de même pour le glycogène. Le métabolisme de ces polymères aboutit tout d'abord au glucose mono-

ENCADRÉ 24-4

Acide sialique, grippe aviaire et conception rationnelle de médicaments

En 1918, une souche grippale d'une virulence sans précédent passa de ses hôtes aviaires vers les humains. À l'époque, cette manifestation de la maladie dura plus d'un an, de sorte que cette grippe tua près de 100 millions de personnes – le nombre de décès était tel que seules des estimations sont possibles –, soit près de 5 % de la population mondiale de l'époque. Le virus de la grippe est une simple entité chimique, en l'occurrence un assemblage de près d'une demi-douzaine de segments d'ARN (chapitre 26) qui contrôlent la synthèse d'une poignée de protéines. Deux protéines en particulier, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), conditionnent l'aptitude du virus à se lier et à infecter des cellules d'une part, et à se reproduire en libérant, hors des cellules infectées, de nouveaux virus, d'autre part.

Les virus grippaux mutent rapidement, donnant ainsi naissance à des souches qui génèrent des versions modifiées de HA et de NA. La grippe qui fut responsable de la pandémie de 1918-1919 a pour code H_1N_1. Au total, 16 formes de HA et 9 de NA ont été identifiées. La souche H_5N_1 est la plus préoccupante actuellement : elle infecte de vastes populations d'oiseaux partout dans le monde et notamment en Asie du Sud-Est. À l'heure actuelle, la H_5N_1 passe rarement vers l'homme mais, lorsque c'est le cas, les conséquences sont souvent létales comme avec H_1N_1. La crainte qu'une variété mutante de H_5N_1 acquière la capacité de se transmettre d'homme à homme a déclenché de nombreuses recherches visant à trouver des vaccins capables d'empêcher toute infection, de même que des médicaments antiviraux qui puissent bloquer le fonctionnement de protéines telles que la NA lorsque l'infection existe. La voie des vaccins est plus difficile vu que le virus a tendance à muter pratiquement lors de chaque cycle reproductif. Quant à la stratégie antivirale, elle repose sur la biochimie bien connue d'un glucide qui se trouve à l'état naturel dans le sang et les tissus de tous les vertébrés, en l'occurrence l'**acide sialique**.

L'acide sialique correspond, non pas à un seul composé, mais plutôt à un groupe de substances, à savoir des dérivés *N*- et *O*-substitués de l'acide neuramimique, lequel est un monosaccharide présentant un squelette à neuf carbones. Ces composés jouent des rôles importants dans la biochimie du sang du cerveau (notamment pour apprendre et mémoriser) et de bien d'autres organes. Le terme « acide sialique » se réfère le plus souvent au membre le



Une salle d'hôpital aménagée en urgence lors de la pandémie de grippe espagnole qui survint en 1918 au camp de Funston de l'armée américaine, dans le Kansas.

plus courant de la famille, en l'occurrence l'acide *N*-acétylneuramimique (Neu5Ac). L'acide sialique protège également les organismes des agents pathogènes envahisseurs ; paradoxalement, toutefois, sa présence à la surface des cellules facilite l'accrochage de la HA du virus de la grippe, ce qui aboutit à une infection.

Dans les années 1970, des études ont identifié un dérivé de l'acide sialique, le DANA, qui est capable de se lier à la NA et d'empêcher la reproduction du virus. Un examen de la structure du complexe DANA-NA, par cristallographie aux rayons X, a démontré que le groupe hydroxyle en C4 de ce dérivé lié était localisé à proximité d'un ion carboxylate (négativement chargé) qui semble indispensable pour que la NA soit active.

Or, les acides carboxyliques ont un pK_a de l'ordre de 4 (paragraphe 19.4) ; de ce fait, au pH quasi neutre des fluides de l'organisme humain, ce genre d'acide se trouvera sous la forme de sa base conjuguée. En vue de rendre cette liaison plus forte, des chimistes australiens ont transformé l'hydroxyle en C4 en un groupe amino, lequel sera surtout protonné vers pH 7 (paragraphe 21.4). Cet analogue aminé s'avéra capable de se lier et d'inhiber la NA 100 fois plus intensément. Lors d'une modification déterminante, ce substituant a finalement été

mère, qui est ensuite davantage dégradé. Enfin, nombre d'oses naturels se présentent sous des formes modifiées ou comme simples annexes d'autres structures. Comme exemples, citons les glucides à la surface des cellules et les amino-oses. Les aminoglycosides sont des antibiotiques constitués exclusivement de molécules du type saccharide, modifiées et non modifiées.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

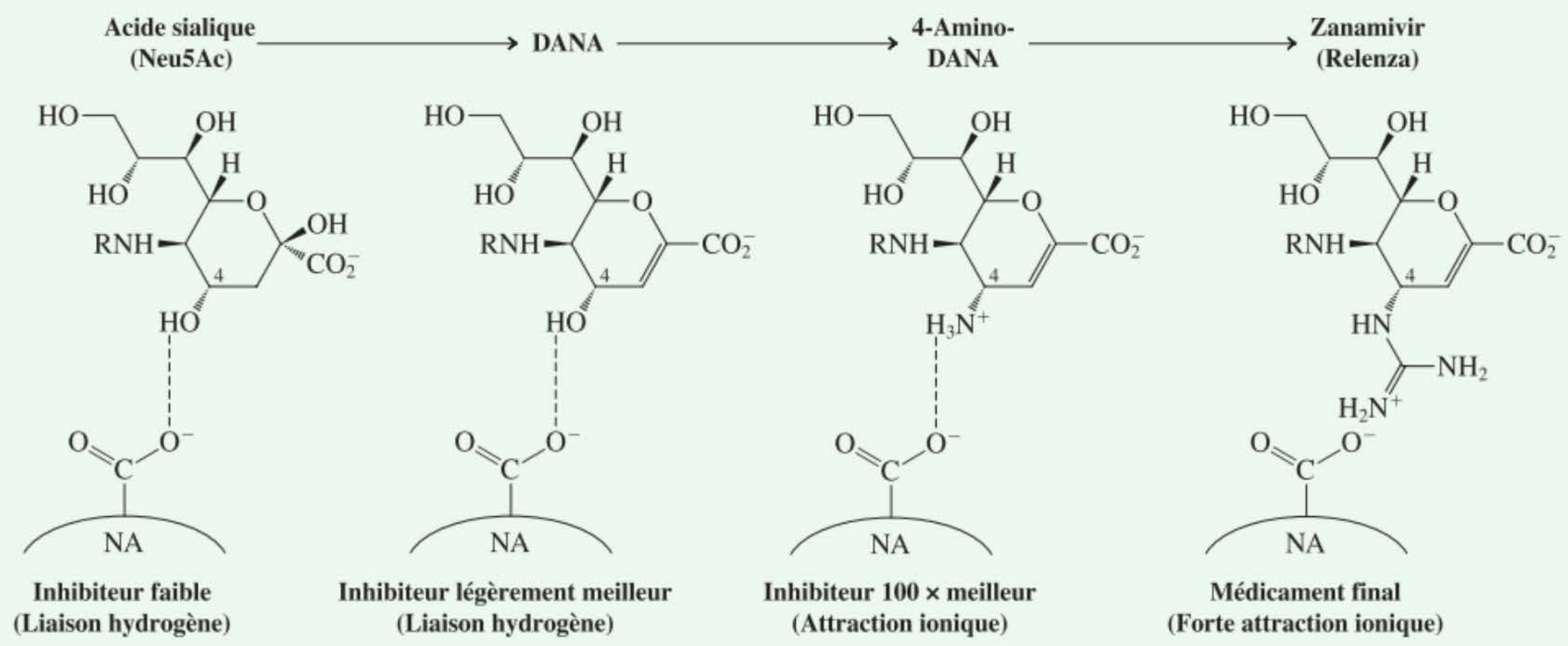
Les glucides constituent une classe étendue de composés très diversifiés, lesquels assurent d'innombrables rôles en biochimie. Quoi qu'il en soit, leur comportement chimique *et leur activité biologique* sont la conséquence directe de leur structure en tant que molécules polyfonctionnelles avec des conformations bien définies qui, à leur tour, résultent de leurs caractéristiques stéréochimiques. Leur étude donne une excellente occasion de revoir les propriétés des groupes fonctionnels carbonyle et hydroxyle et d'explorer comment ces fonctions combinées se traduisent par une panoplie aussi riche de propriétés.

Dans le chapitre 25, nous allons examiner divers composés hétérocycliques, qui interviennent également fréquemment dans diverses fonctions biologiques. Ces molécules contiennent, dans leur cycle, des atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote en remplacement d'atomes de carbone. Dans le chapitre 26, nous reviendrons à des molécules dans lesquelles les glucides jouent un rôle important. Il s'agira, en l'occurrence, des acides nucléiques.

converti en une fonction guanidino, —NH—C(=NH)—NH_2, qui est une base bien plus forte qu'une simple amine, étant donné que la charge positive de son acide conjugué est fortement délocalisée par résonance (paragraphe 21.6). Ce composé devint le médicament appelé zanamivir, actuellement commercialisé sous le nom de Relenza par la compagnie pharmaceutique GlaxoSmithKline. Il est fort probable que le Relenza devienne l'arme de première ligne pour se préparer à combattre, dans le monde entier, une manifestation humaine de la grippe aviaire.

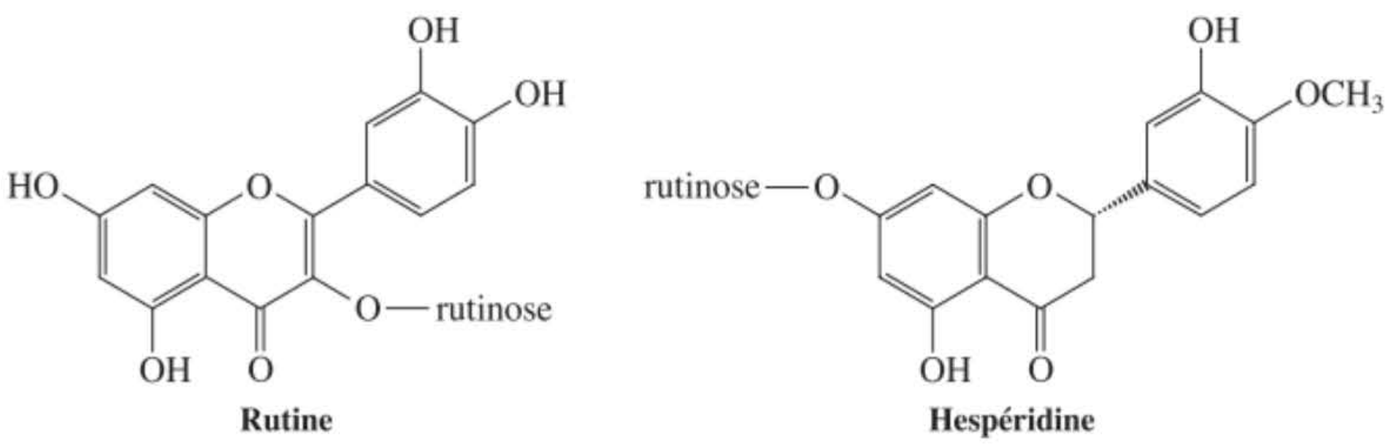
Le Relenza est le résultat d'une stratégie actuellement couramment suivie par les compagnies pharmaceutiques, ce que l'on appelle la **conception rationnelle de médicaments**. Des logiciels sophistiqués permettent de créer des modèles tridimensionnels laissant entrevoir à la fois la conformation et la distribution des charges superficielles des molécules ciblées, comme la NA. À leur tour, ces modèles servent à « concevoir » des médicaments « potentiels » dont les conformations et les charges sont complémentaires, de manière à ce que ces molécules puissent venir « s'amarrer » dans cette cible et bloquer ainsi leur bon fonctionnement. Une telle stratégie permet aux chimistes d'identifier les caractéristiques structurales optimales d'un médicament potentiel *avant* de se rendre au laboratoire pour synthétiser ladite molécule. Le diagramme ci-dessous montre, de manière schématique, comment les chimistes sont passés de l'acide sialique au médicament Relenza, en se basant sur les évaluations expérimentales et par ordinateur des attractions électrostatiques de chaque médicament potentiel vis-à-vis de l'ion carboxylate (et d'autres groupes dans la région cruciale de la molécule ciblée, en l'occurrence la neuraminidase (NA).

Conception rationnelle du zanamivir (Relenza), un inhibiteur de la neuraminidase (NA) (R = CH_3C(=O)—)



PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

24.32. Le rutinose est un glucide qui fait partie de divers bioflavonoïdes, à savoir des composés que l'on retrouve dans diverses plantes et dont l'importance est notoire en thérapeutique. Ces substances sont bénéfiques dans le maintien de la santé cardio-vasculaire en général et de la tonicité des parois des vaisseaux sanguins en particulier. La rutine est un bioflavonoïde contenant du rutinose, et que l'on isole du sarrasin et de l'eucalyptus. L'hespéridine en est un autre, qui provient des zestes des citrons et des oranges. Chacune de ces substances contient du rutinose lié à une aglycone tricyclique (paragraphe 24.12).



Mettre à profit les renseignements suivants afin de déduire la structure du glucide qu'est le rutinose.

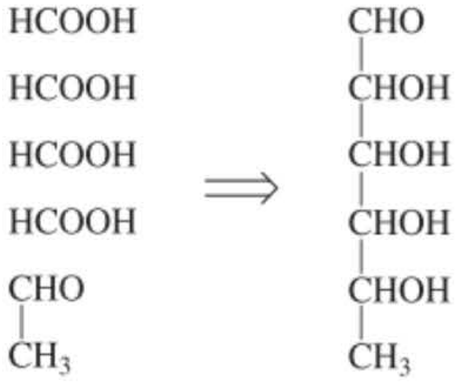


Les zestes de ces oranges sont riches en bioflavonoïdes.

a. Le rutinose est un sucre réducteur qui, lors de son hydrolyse acide, fournit un équivalent de D-glucose et un équivalent d'un ose A de formule $C_6H_{12}O_5$. L'ose A réagit avec quatre équivalents de HIO_4, ce qui donne quatre équivalents d'acide formique et un équivalent d'acétaldéhyde. Que peut-on conclure à ce stade au sujet de l'ose A ?

SOLUTION

Quelle information nous apporte le résultat de la dégradation par HIO_4 ? Chaque équivalent de HIO_4 scinde une liaison entre deux atomes de carbone porteurs d'oxygène. Comme l'illustrent les exemples du paragraphe 24.5, l'acide formique peut provenir soit d'un groupe aldéhydique terminal, soit d'un groupe alcool secondaire interne. L'acétaldéhyde est un produit de dégradation insolite. Sa formation implique l'existence d'un groupe méthyle terminal, attaché à un carbone hydroxylique secondaire. À partir de ces renseignements, une reconstruction logique de l'ose A pourrait se présenter comme suit :



En guise de contrôle, on constate que la structure imaginée possède bel et bien la formule moléculaire $C_6H_{12}O_5$.

L-(−)-Mannose

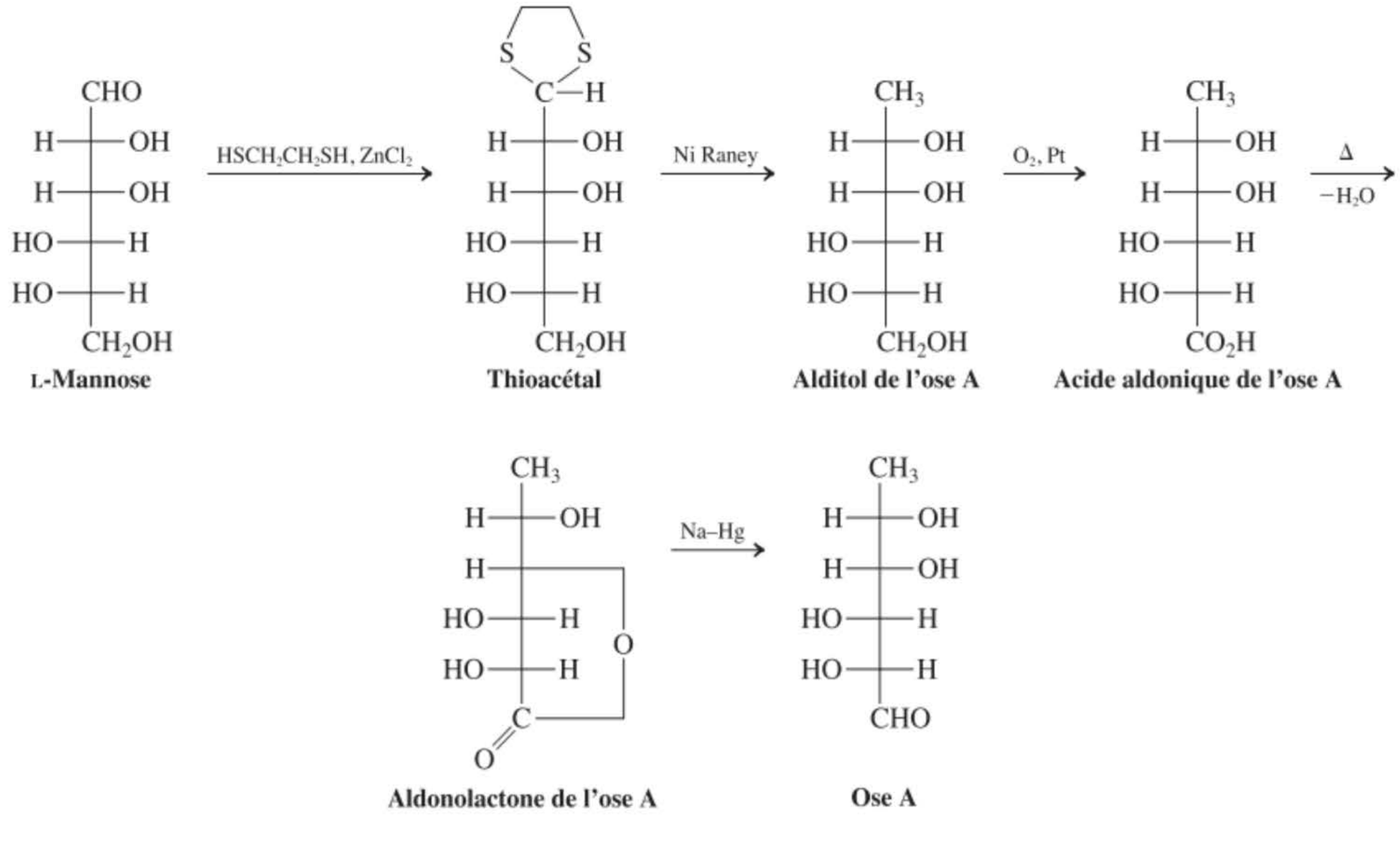
1. $HSCH_2CH_2SH$, $ZnCl_2$
2. Ni Raney (Paragraphe 17-8)
3. O_2, Pt*
4. Δ ($-H_2O$) (Paragraphe 24-4)
5. $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$ (Paragraphe 20-4)

Ose A

b. L'ose A peut être synthétisé à partir de L-(−)-mannose comme on le montre dans la marge. L'étape 3 (indiquée par un astérisque) est une réaction particulière qui transforme l'alcool primaire terminal en un groupe acide carboxylique. Que révèle ce résultat au sujet des stéréocentres présents dans l'ose A ?

SOLUTION

Pour obtenir la structure complète et précise de l'ose A, nous devons suivre les étapes réactionnelles pas à pas :



L-Mannose — **Thioacétal** — **Alditol de l'ose A** — **Acide aldonique de l'ose A**

Aldonolactone de l'ose A — **Ose A**

L'ose A a pour nom 6-désoxy-L-mannose.

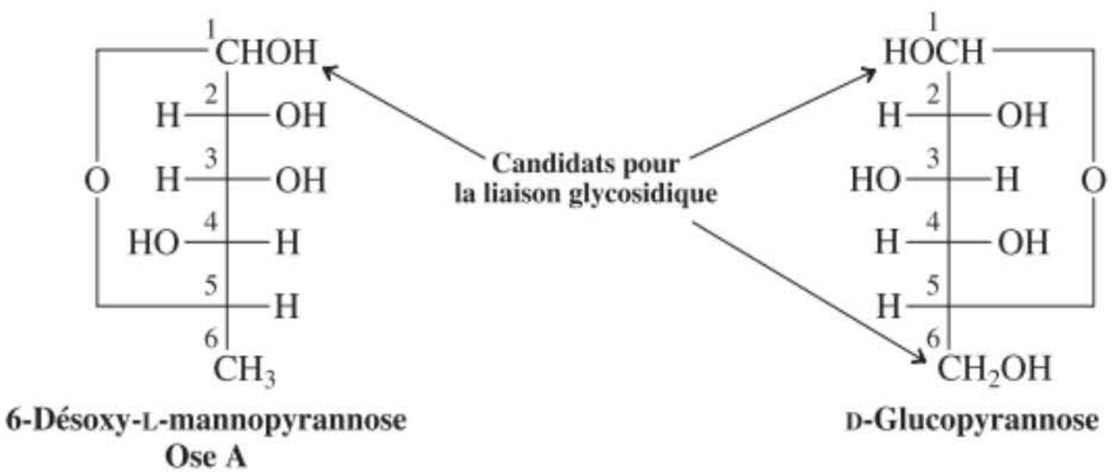
c. La méthylation exhaustive du rutinose à l'aide de sulfate de diméthyle en excès (paragraphe 24.8) fournit un dérivé heptaméthylé. Lors d'une hydrolyse subséquente en milieu acide doux, on obtient un équivalent de 2,3,4-tri-*O*-méthyl-D-glucose et un équivalent du dérivé 2,3,4-tri-*O*-méthylé de l'ose A. Quelles est (sont), la (les) structure(s) possible(s) du rutinose qui est (sont) compatible(s) avec ces données ?

SOLUTION

Un traitement par du sulfate de diméthyle convertit tous les groupes –OH libres en entités $-OCH_3$ (paragraphe 24.8). De ce fait, on peut conclure que le rutinose possède sept substituants hydroxyle et que (au moins) l'un d'eux doit faire partie d'une fonction hémiacétalique cyclique. On se rappellera que le rutinose

est un sucre réducteur (paragraphe 24.4). On peut également conclure que les *deux* entités monosaccharidiques du rutinose y existent sous forme de cycles. Pourquoi ? Les formes en chaîne ouverte du glucose et de l'ose A contiennent au total *neuf* groupes –OH. Pour que le rutinose n'en possède plus que sept, deux groupes –OH parmi les neuf d'origine doivent être impliqués dans la liaison des deux oses, sous forme d'une fonction glycosidique, c'est-à-dire d'acétal cyclique. Voir à ce sujet les liaisons dans les disaccharides que sont le maltose, le cellobiose et le lactose (paragraphe 24.11).

L'hydrolyse acide du rutinose heptaméthylé fournit deux monosaccharides *triméthylés*. L'acide rompt la liaison glycosidique entre les deux oses (paragraphe 24.11), mais où est passé le septième groupe méthyle ? Il a dû être attaché à un oxygène hémiacétalique, sous forme d'un méthylglycoside – donc un acétal – dont nous savons qu'il est clivé par un acide beaucoup plus facilement qu'un éther méthylique ordinaire (paragraphe 24.8). Les six groupes méthyle (au niveau des carbones 2, 3 et 4 des deux monosaccharides résultants) doivent être attachés à des atomes d'oxygène qui ne font *pas* partie d'une liaison glycosidique quelconque entre les cycles de ces oses ou à l'intérieur desdits cycles. Seuls les atomes d'oxygène qui n'ont pas été méthylés par le traitement au sulfate de diméthyle peuvent constituer ces parties du rutinose. Ainsi donc, on peut en conclure que les oxygènes en C5 dans les deux monosaccharides méthylés sont contenus dans des cycles (à six pièces) de type pyrannose, car sinon des cycles à cinq pièces incorporeraient plutôt les oxygènes au niveau de C4. Nous sommes presque au bout de nos peines. Il reste trois groupes hydroxyle comme candidats pour réaliser la liaison entre les cycles d'oses : le –OH hémiacétalique en C1 de l'ose A et soit l'hydroxyle hémiacétalique en C1, soit le –OH primaire en C6 du glucose. Pour résumer :



6-Désoxy-L-mannopyrannose
Ose A

D-Glucopyrannose

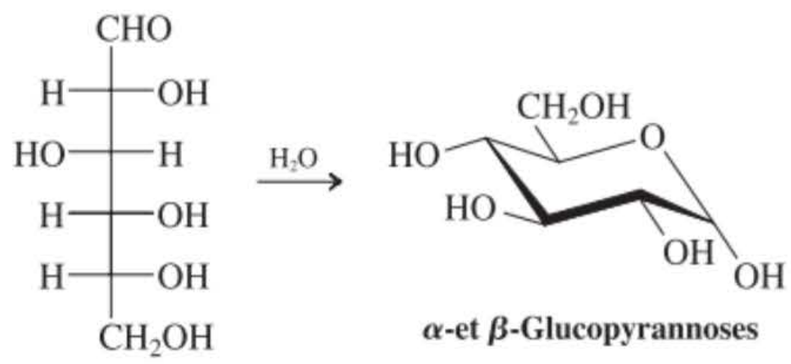
En fait, nous disposons déjà de la réponse : le rutinose est un *sucre réducteur*, de sorte qu'il doit posséder *au moins une fonction hémiacétal*. La seule option qui reste est dès lors d'attribuer cette fonction à l'entité glucose et d'imaginer que la liaison glycosidique se forme entre le OH en C6 du glucose et le C1 de l'ose A. Cette conclusion permet de redessiner ces structures de manière plus explicite, c'est-à-dire en projections de Haworth et en conformations chaise (la stéréochimie au niveau du C1 de l'ose A n'est pas définie), et ce, en s'appuyant sur les procédés décrits dans le paragraphe 24.2. Dans les trois représentations qui suivent, les entités glucopyrannose sont positionnées en dessous du plan de l'ose A. Comme ce dernier est un ose de la série L, il est indispensable de veiller à préserver la configuration absolue qui lui est propre. Une méthode consiste à suivre la même procédure qu'avec les oses de la série D : placer la liaison éther en arrière et faire tourner la projection de Fischer de 90° dans le sens dextrorse, de manière à ce que les groupes qui étaient à l'origine à droite dans la projection de Fischer pointent à présent vers le bas, et que ceux de gauche pointent vers le haut. Les descripteurs D et L se réfèrent à la configuration au niveau du C5. Alors que le subsituant (C6) en cette position pointe vers le haut dans un ose D, avec le C5 inversé, ce groupe doit à présent pointer vers le bas. Il en résulte les deux structures I et II présentées ci-dessous. Une alternative tout aussi correcte consisterait à faire tourner la projection de Fischer d'un ose L dans le sens opposé, c'est-à-dire sinistrorse. De cette manière, on obtient la structure III ci-dessous. On remarquera que le groupe méthyle (C6) pointe à présent *vers le haut*, que le carbone anomérique (C1) est *à gauche* et que la structure de l'ose A est présentée selon une vue ayant subi un rotation de 180° autour d'un axe perpendiculaire à la page (cf. la représentation de droite). Construisez des modèles !

Rutinose

I **II** **III**

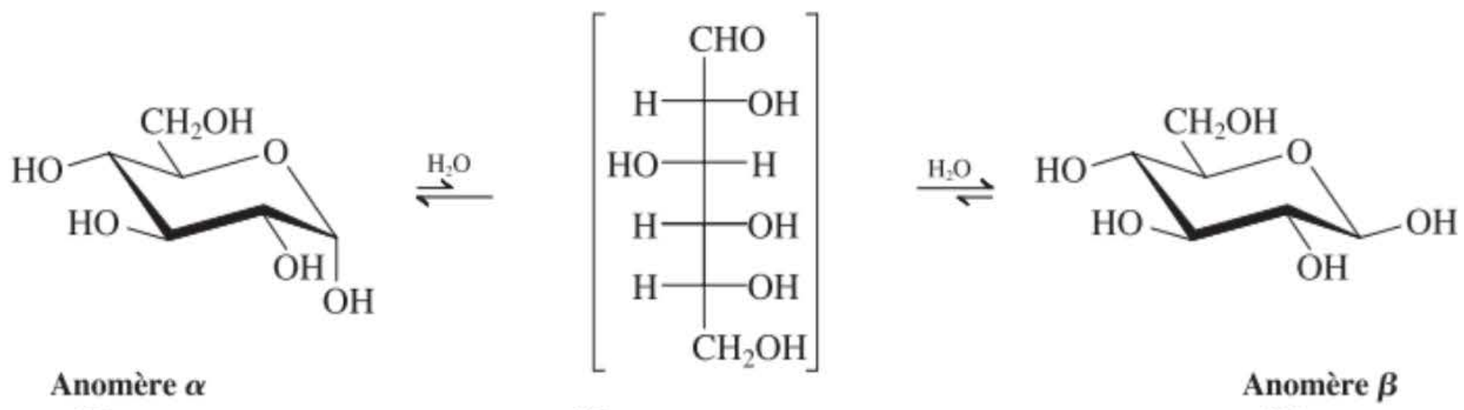
Nouvelles réactions

1. Formation par les oses d'hémiacétals cycliques (paragraphe 24.2)



α-et β-Glucopyrannoses

2. Mutarotation (paragraphe 24.3)



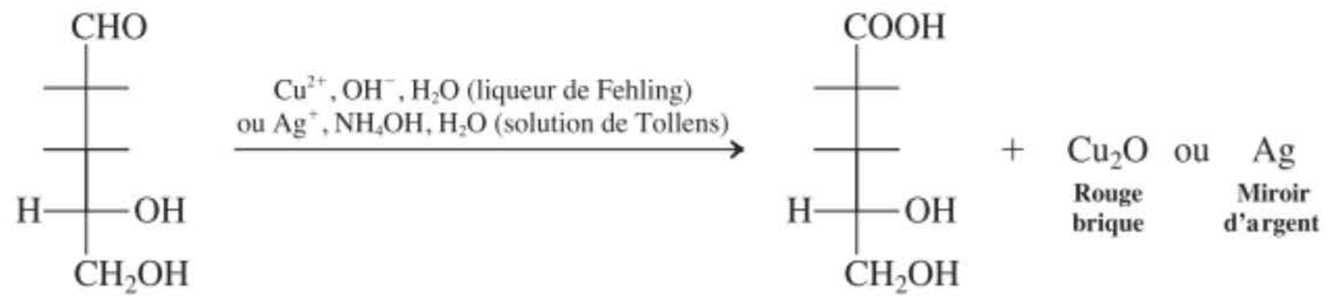
Anomère α
($[\alpha]_D^{25°C}$ = +112)

($[\alpha]_D^{25°C}$ à l'équilibre = +52,7)

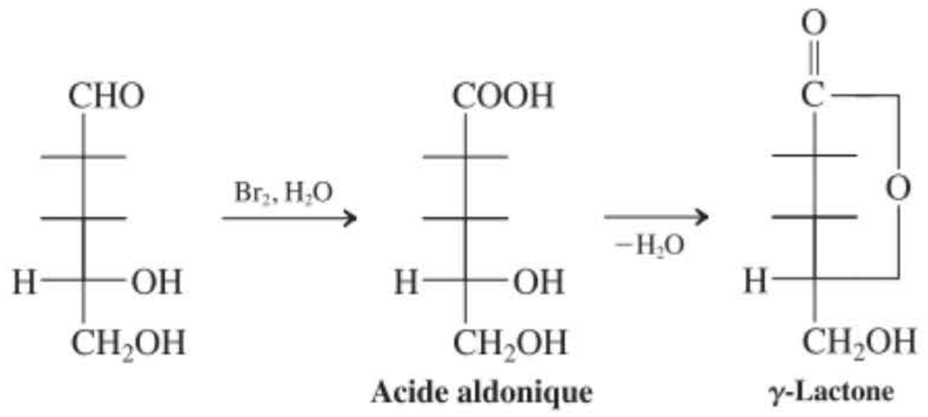
Anomère β
($[\alpha]_D^{25°C}$ = +18,7)

3. Oxydation (paragraphe 24.4, la plupart des substituants H et OH non indispensables ayant été élidés)

Tests d'identification des oses réducteurs

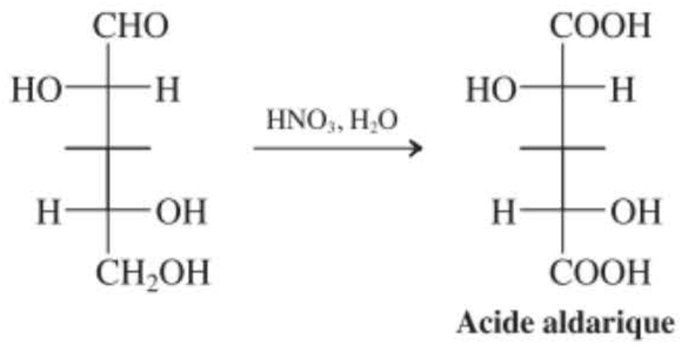


Synthèse des acides aldoniques



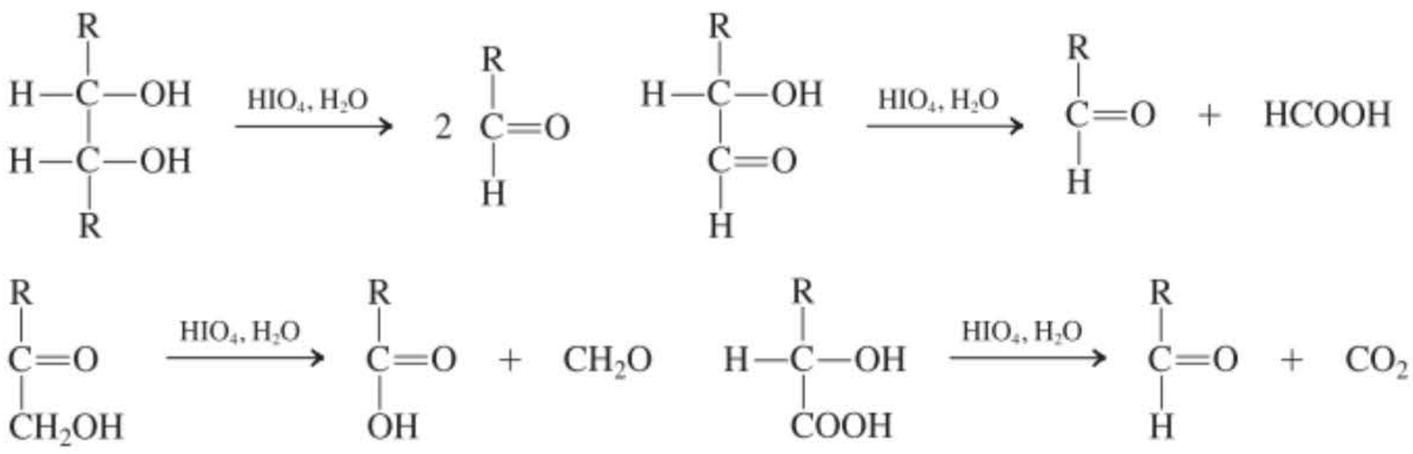
Acide aldonique **γ-Lactone**

Synthèse des acides aldariques

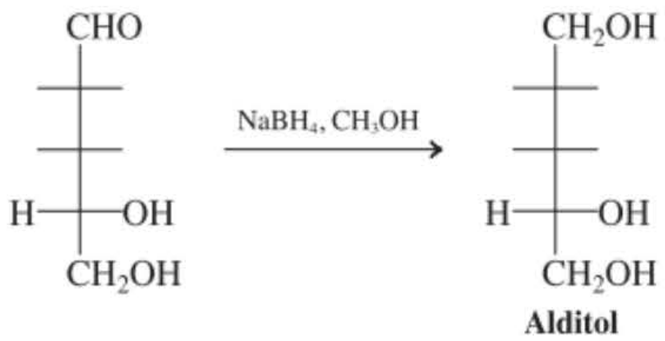


Acide aldarique

4. Dégradation des oses (paragraphe 24.5)

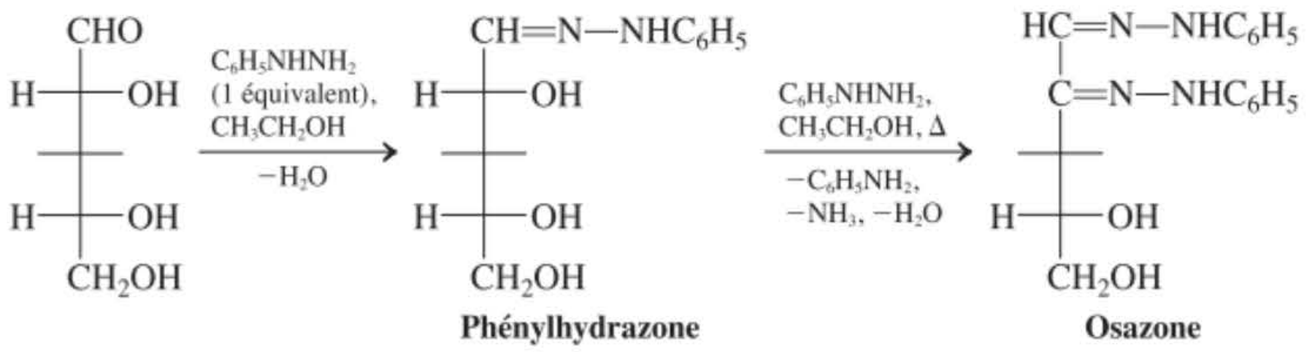


5. Réduction (paragraphe 24.6)



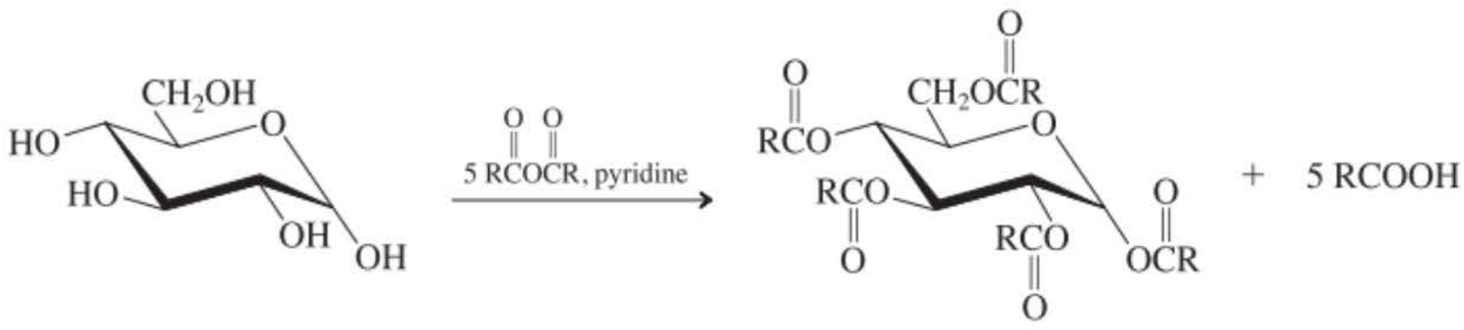
Alditol

6. Hydrazones et osazones (paragraphe 24.7)



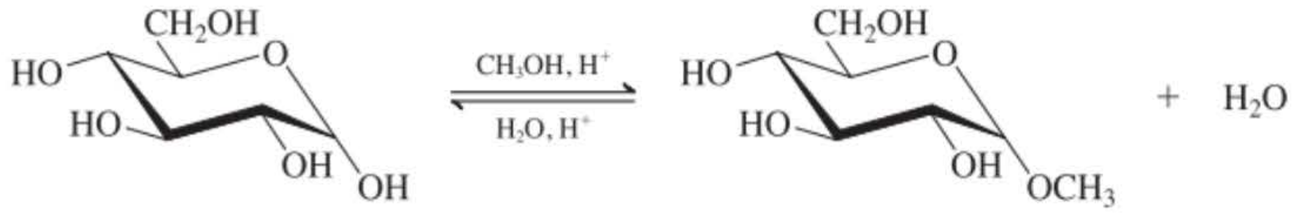
Phénylhydrazone **Osazone**

7. Esters (paragraphe 24.8)



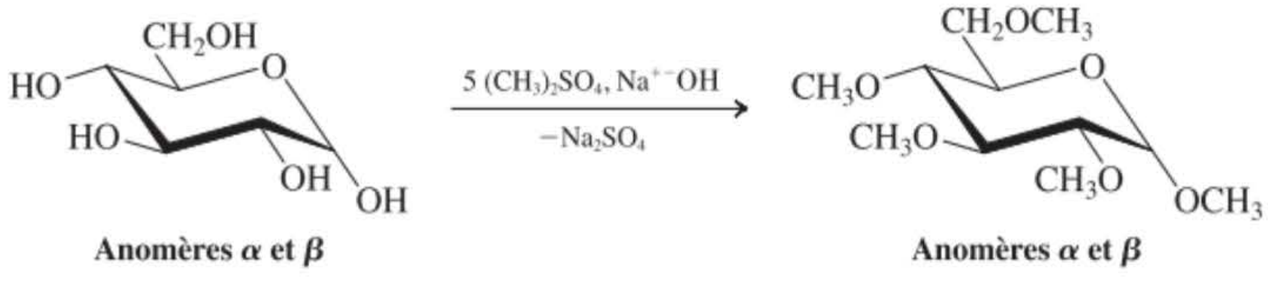
Anomères α et β **Anomères α et β**

8. Glycosides (paragraphe 24.8)



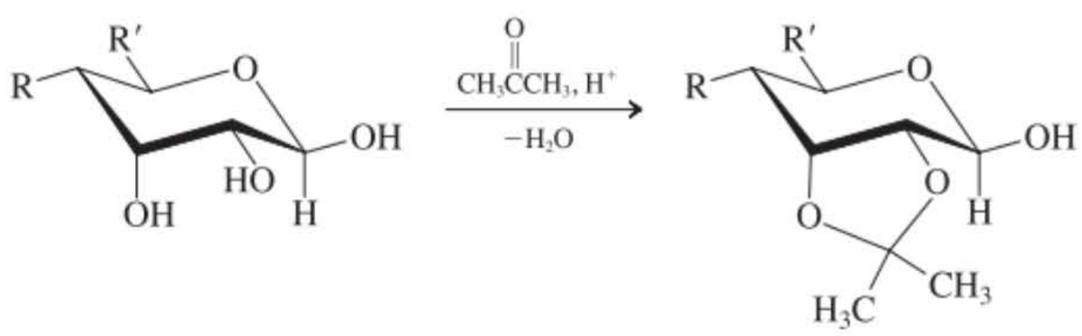
Anomères α et β **Anomères α et β**

9. Éthers (paragraphe 24.8)

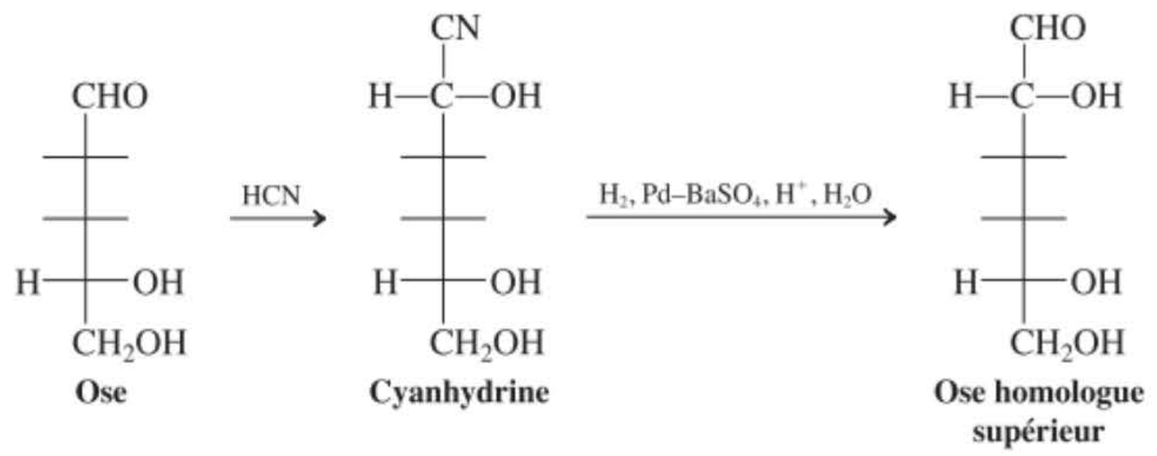


Anomères α et β **Anomères α et β**

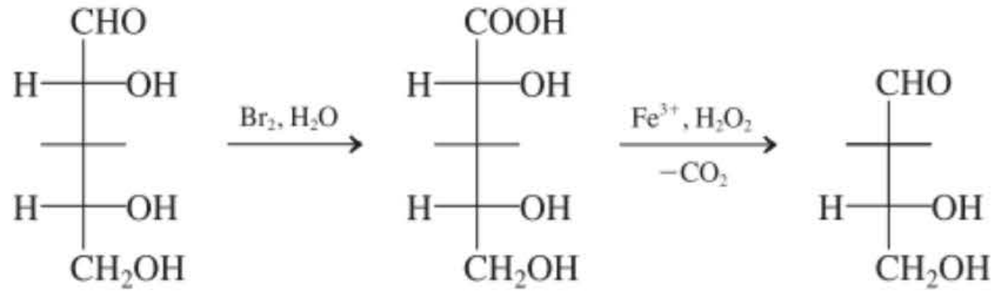
10. Acétals cycliques (paragraphe 24.8)



11. Extension de chaîne via des cyanhydrines (paragraphe 24.9)



12. Dégradation de Ruff (paragraphe 24.9)



CONCEPTS IMPORTANTS

1. Les **glucides** sont des composés **carbonylés polyhydroxylés** que l'on rencontre dans la nature et qui peuvent exister sous forme de monomères, de dimères, d'oligomères et de polymères.
2. Les **monosaccharides** sont appelés des **aldoses** si ce sont des aldéhydes et des **cétoses** si ce sont des cétones. La longueur de la chaîne est indiquée par les préfixes tri-, tétr-, pent-, hex-, et ainsi de suite.
3. La plupart des glucides naturels appartiennent à la **série D** ; c'est-à-dire que le stéréocentre qui est le plus éloigné du groupe carbonyle a la même configuration que celui du (*R*)-(+)-2,3-dihydroxypropanal [D-(+)-glycéraldéhyde].
4. Les formes céto des oses existent en équilibre avec les hémiacétals cycliques correspondants à cinq pièces (**furannoses**) ou à six pièces (**pyrannoses**). Le nouveau stéréocentre formé à cause de la cyclisation est appelé le **carbone anomérique** et les deux **anomères** sont désignés par α et β.
5. Les **projections de Haworth** des oses D décrivent ces éthers cycliques sous formes de pentagones ou d'hexagones présentés en perspective, avec le carbone anomérique positionné à droite et l'oxygène de l'éther en haut. Les substituants qui sont situés au-dessus ou en dessous de ces cycles sont fixés sur des lignes verticales. La liaison du cycle qui se trouve en bas (celle qui unit C2 et C3) est censée être en avant du plan de la page, tandis que celles qui sertissent l'oxygène sont vues comme étant en arrière dudit plan. L'anomère α est celui dont le groupe OH fixé au carbone anomérique pointe vers le bas tandis que ce même groupe pointe vers le haut dans l'anomère β.
6. L'interconversion équilibrée des anomères en solution provoque des modifications du pouvoir rotatoire mesuré, ce qu'on appelle la **mutarotation**.
7. Les saccharides subissent les réactions caractéristiques des groupes carbonyle, alcool et hémiacétal. Celles-ci comprennent l'oxydation de l'aldéhyde en la fonction carboxylique des **acides aldoniques**, la double oxydation en **acides aldariques**, le clivage oxydatif des diols vicinaux, la réduction en **alditols**, des condensations, des estérifications et la formation d'acétals.

8. Les glucides qui contiennent des fonctions hémiacétal sont appelés des **sucres réducteurs**, parce qu'ils réduisent aisément les solutions de Tollens et de Fehling. Les glucides dont le carbone anomérique est acétalisé sont non réducteurs.

9. La synthèse des homologues supérieurs des oses est basée sur l'**allongement de la chaîne** selon la méthode de Kiliani-Fischer, qui introduit le nouveau carbone par l'entremise d'un ion cyanure. La synthèse des homologues inférieurs des oses repose sur le **raccourcissement de chaîne de Ruff**, lors duquel le carbone terminal est expulsé sous forme de CO_2.

10. Les techniques d'allongement ou de raccourcissement des chaînes peuvent servir, conjointement avec les propriétés de symétrie des acides aldariques, à corréler les structures dans la famille des aldoses ; c'est la **preuve de Fischer**.

11. Les **disaccharides** et les **saccharides supérieurs** résultent de la formation de liaisons éther entre des monomères ; ce pont éther inclut habituellement au moins un groupe hydroxyle hémiacétalique, ce qui correspond à un acétal.

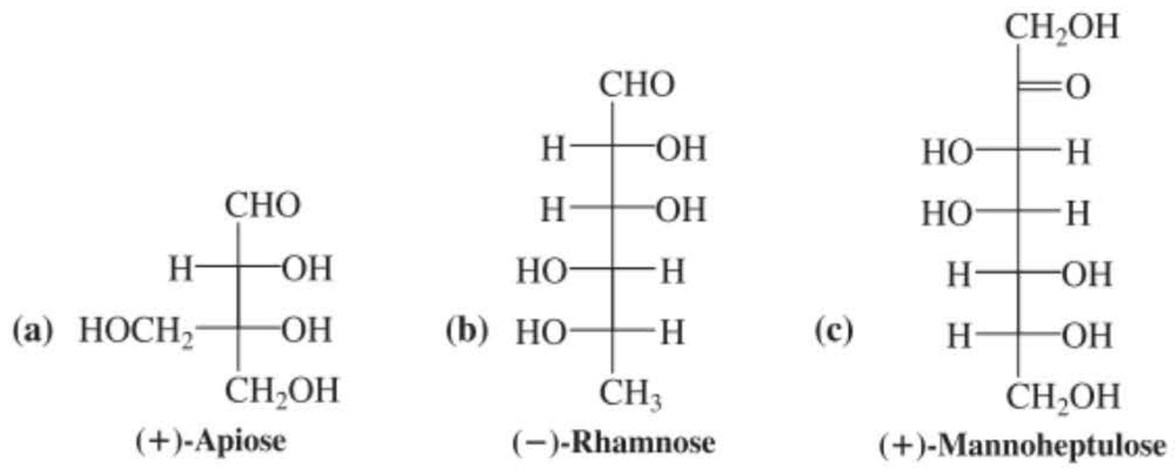
12. Le changement du pouvoir rotatoire observé dans le cas des solutions aqueuses de saccharose, appelé l'**inversion du saccharose**, est dû à l'interconversion équilibrée de l'ose de départ avec les diverses formes cycliques et anomériques des monomères qui le constituent.

13. Une bonne part des glucides naturels contiennent des squelettes modifiés. Des groupes amino peuvent y remplacer des groupes hydroxyle, des substituants de complexité variable (**aglycones**) peuvent être présents, les atomes de carbone du squelette de l'ose peuvent être dépourvus d'oxygènes et (rarement) l'ose peut adopter la configuration L.

Problèmes

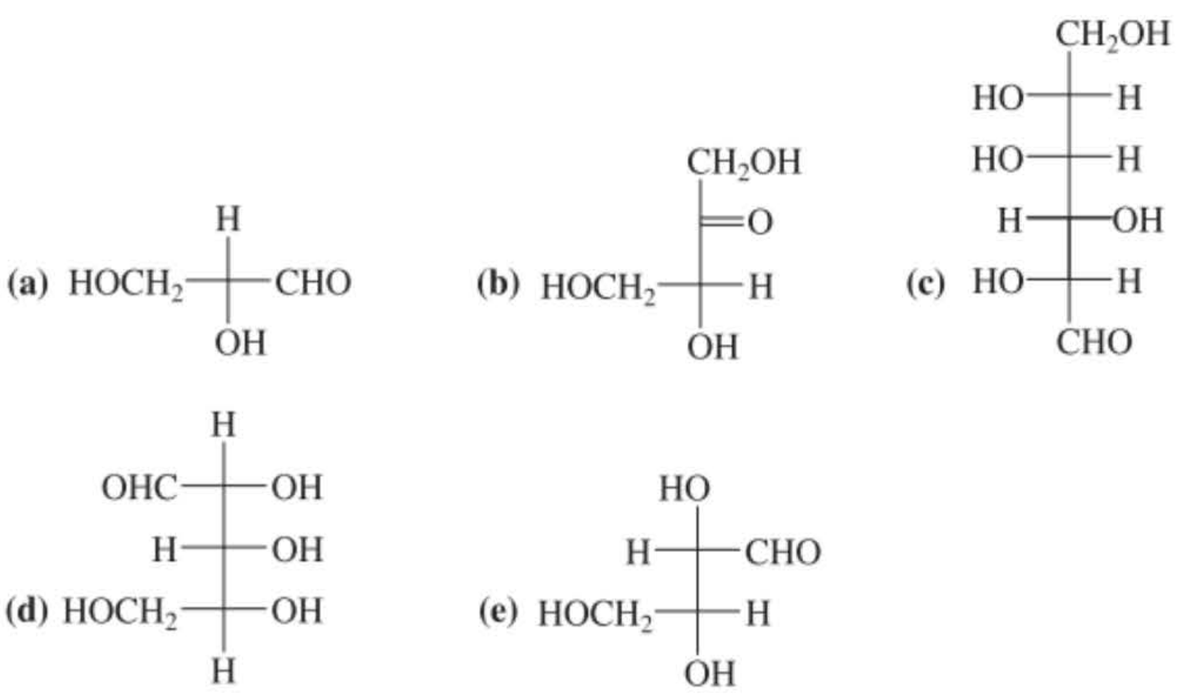
33. Les désignations D et L, telles qu'elles sont appliquées aux glucides, se réfèrent à la configuration du stéréocentre dont le numérotage est le plus élevé. Si la configuration du stéréocentre de numérotage le plus élevé du D-ribose (figure 24.1) est inversée, de D en L, le produit est-il le L-ribose ? Sinon, quel est ce produit ? Quelle est sa relation par rapport au D-ribose (c.-à-d. quelles sortes d'isomères sont-ce) ?

34. À quelles classes de glucides appartiennent les monosaccharides suivants ? Lesquels sont D et lesquels sont L ?



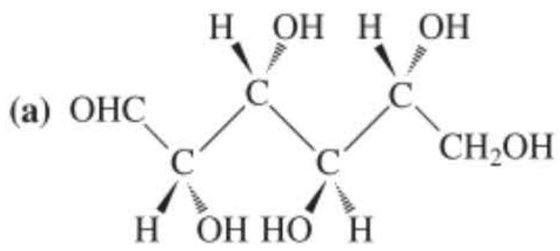
35. Dessiner les structures en chaîne ouverte (projections de Fischer) du L-(+)-ribose et du L-(–)-glucose (cf. exercice 24.2). Quels sont les noms systématiques de ces oses ?

36. Identifier les glucides suivants, qui sont représentés en projections de Fischer dessinées de manière non conventionnelle. (**Indication :** il sera nécessaire de transformer ceux-ci en représentations plus conventionnelles *sans* inverser aucun des stéréocentres.)

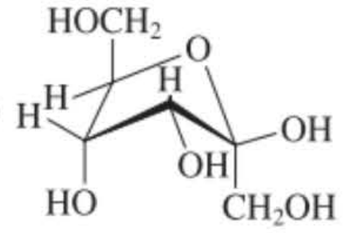


37. Redessiner chacun des glucides suivants en projection de Fischer, sous forme de chaîne ouverte, et trouver son appellation courante.

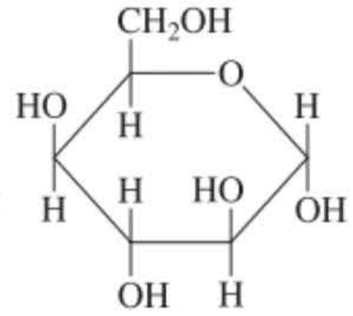
(a)



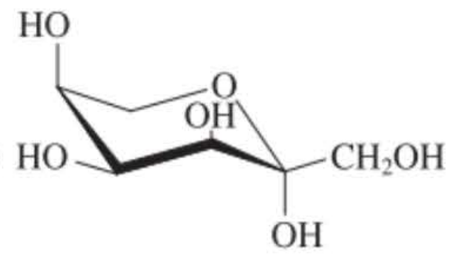
(b)



(c)



(d)



38. Pour chacun des glucides suivants, écrire toutes les structures cycliques plausibles, en projections de Haworth ou en formules conformationnelles ; indiquer quelles structures sont des pyrannoses et lesquelles sont des furannoses ; et préciser si les anomères sont α ou β. **(a)** (–)-Thréose ; **(b)** (–)-allose ; **(c)** (–)-ribulose ; **(d)** (+)-sorbose ; **(e)** (+)-mannoheptulose (problème 34).

39. Y a-t-il dans le problème 38 l'un ou l'autre glucide qui soit incapable de donner lieu à la mutarotation ? Justifier votre réponse.

40. Dessiner la conformation la plus stable de chacun des glucides suivants dans sa forme pyrannosique. **(a)** α-D-Arabinose ; **(b)** β-D-galactose ; **(c)** β-D-mannose ; **(d)** α-D-idose.

41. Les cétoses donnent une réponse positive aux tests de Fehling et de Tollens non seulement parce qu'ils s'oxydent en composés α-dicarbonylés, mais également en raison du fait qu'ils s'isomérisent en aldoses en présence de base. L'aldose ainsi généré subit une oxydation, comme il se doit lors des tests de Fehling ou de Tollens. En partant de n'importe quel cétose de la figure 24.2, proposer un mécanisme plausible montrant comment, sous catalyse basique, ce cétose se transforme en l'aldose correspondant. [**Indication :** revoir le paragraphe 18.2.]

42. Quels sont les produits (et leurs rapports respectifs) auxquels on doit s'attendre à la suite du clivage par l'acide periodique de chacune des substances suivantes : (**a**) 1,3-dihydroxyacétone ; (**b**) rhamnose (problème 34) ; (**c**) glucitol.

43. Écrire les produits auxquels on doit s'attendre lors de la réaction de chacun des glucides suivants avec (i) Br_2, H_2O ; (ii) HNO_3, H_2O, 60°C ; (iii) $NaBH_4$, CH_3OH et (iv) $C_6H_5NHNH_2$ en excès, CH_3CH_2OH, Δ. Donner les appellations courantes de tous les produits. **(a)** D-(–)Thréose ; **(b)** D-(+)-xylose ; **(c)** D-(+)-galactose.

44. Dessiner la projection de Fischer d'un aldohexose qui donnera la même osazone que **(a)** le D-(–)-idose et **(b)** le L-(–)-altrose.

45. **(a)** Lesquels parmi les aldopentoses (figure 24.1) donneraient des alditols optiquement actifs à la suite de leur réduction par $NaBH_4$? **(b)** En se servant du D-fructose, illustrer les résultats de la réduction d'un cétose par $NaBH_4$. La situation est-elle plus compliquée que dans le cas de la réduction d'un aldose ? Expliquer.

46. Lesquels, parmi les glucoses et les dérivés suivants du glucose, sont capables de réaliser la mutarotation ? **(a)** α-D-Glucopyrannose ; **(b)** méthyl α-D-glucopyrannoside ; **(c)** méthyl-2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-α-D-glucopyrannoside (c.-à-d. quatre fonctions éther méthylique au niveau des carbones 2, 3, 4 et 6) ; **(d)** 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl-α-D-glucopyrannose ; **(e)** α-D-glucopyrannose acétalisé en 1,2 par la propanone.

47. **(a)** Expliquer pourquoi l'oxygène en C1 d'un aldopyrannose peut être méthylé bien plus facilement que les autres oxygènes de la molécule. **(b)** Expliquer pourquoi l'éther méthylique en C1 d'un aldopyrannose totalement méthylé peut être hydrolysé bien plus facilement que les autres fonctions éther méthylique dans la molécule. **(c)** Écrire le(s) produit(s) attendu(s) lors de la réaction suivante.

$$\text{D-Fructose} \xrightarrow{CH_3OH,\ 0{,}25\%\ HCl,\ H_2O}$$

48. Parmi les quatre aldopentoses, deux forment facilement des diacétals lorsqu'ils sont traités par de la propanone (acétone) acide en excès, tandis que les deux autres forment uniquement des monoacétals. Expliquer.

49. Le D-sédoheptulose est un glucide qui intervient dans un cycle métabolique (le *cycle d'oxydation des pentoses*) où le glucose est finalement transformé en 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde) plus trois équivalents de CO_2. Déterminer la structure du D-sédoheptulose à partir des renseignements suivants.

D-Sédoheptulose $\xrightarrow{6\ HIO_4}$ 4 HCOH + 2 HCH + CO_2

D-Sédoheptulose $\xrightarrow{C_6H_5NHNH_2}$ une osazone identique à celle formée par un autre ose, l'aldoheptose A

Aldoheptose A $\xrightarrow{\text{Dégradation de Ruff}}$ aldohexose B

Aldohexose B $\xrightarrow{HNO_3,\ H_2O,\ \Delta}$ un produit optiquement actif

Aldohexose B $\xrightarrow{\text{Dégradation de Ruff}}$ D-ribose

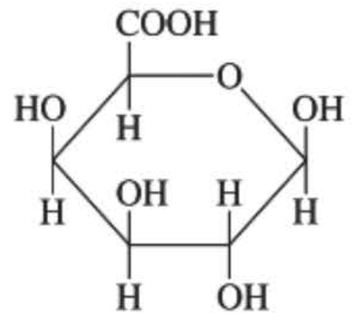
50. Est-il possible que deux aldoses diastéréo-isomères fournissent un même produit à la suite d'un allongement de chaîne selon la méthode Kiliani-Fischer ? Pourquoi ou pourquoi pas ?

51. Dans chacun des groupes suivants de trois aldoses D, identifier les deux qui fourniront le même produit à la suite d'une dégradation de Ruff. **(a)** Galactose, gulose, talose ; **(b)** glucose, gulose, idose ; **(c)** allose, altrose, mannose.

52. Illustrer les résultats de l'allongement de la chaîne du D-talose via une cyanhydrine. Combien de produits sont-ils formés ? Dessiner leur(s) structure(s). Traité(s) par HNO_3, à chaud, ce(s) produit(s) donne(nt)-il(s) des acides dicarboxyliques optiquement actifs ou inactifs ?

53. DÉFI **(a)** Expliquer, par un mécanisme détaillé, l'isomérisation du β-D-fructofurannose (provenant de l'hydrolyse du saccharose) en un mélange en équilibre des formes β-pyrannose et β-furannose. **(b)** Bien que le fructose apparaisse habituellement sous forme de furannose lorsqu'il fait partie d'un polysaccharide, à l'état cristallin et pur, ce même ose adopte une structure β-pyrannosique. Dessiner le β-D-fructopyrannose dans sa conformation la plus stable. En solution aqueuse à 20°C, le mélange en équilibre contient environ 68 % de β-D-pyrannose et 32 % de β-D-furannose. **(c)** Quelle est la différence d'énergie libre entre les formes pyrannose et furannose, à cette température ? **(d)** Le $[\alpha]_D^{20°C}$ du β-D-fructopyrannose pur vaut –132. Le mélange pyrannose–furannose à l'équilibre présente un $[\alpha]_D^{20°C}$ valant –92. Calculer le $[\alpha]_D^{20°C}$ du β-D-fructofurannose pur.

54. Indiquer, pour chacun des glucides (et dérivés des glucides) suivants, s'ils sont réducteurs on non réducteurs. **(a)** D-Glycéraldéhyde ; **(b)** D-arabinose ; **(c)** β-D-arabinopyrannose acétalisé en 3,4 par la propanone ; **(d)** β-D-arabinopyrannose diacétalisé par la propanone ; **(e)** D-ribulose ; **(f)** D-galactose ; **(g)** méthyl β-D-galactopyrannoside ; **(h)** acide β-D-galacturonique (présenté dans la marge) ; **(i)** β-cellobiose ; **(j)** α-lactose.

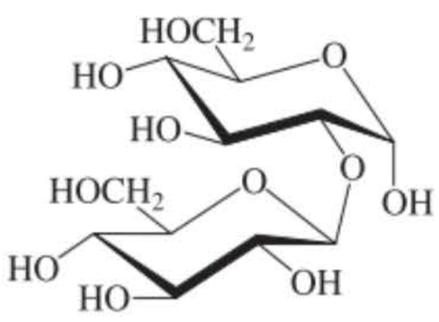


Acide β-D-galacturonique

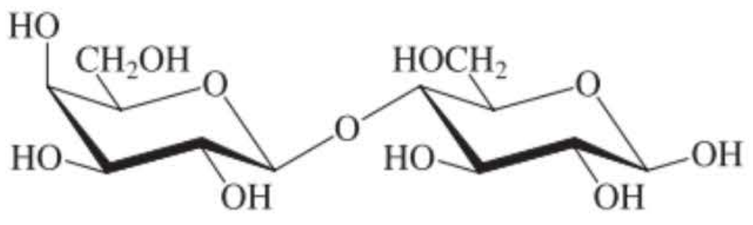
55. Le α-lactose peut-il donner lieu à la mutarotation ? Si oui, écrire une équation qui illustre le processus.

56. Le tréhalose, le sophorose et le turanose sont des disaccharides. Le tréhalose se rencontre dans les cocons de certains insectes, le sophorose se trouve dans quelques espèces de haricots et le turanose est un ingrédient des miels de qualité inférieure que font les abeilles qui s'alimentent en digérant mal la sève des pins. Identifier, parmi les structures qui suivent, celles qui correspondent au tréhalose, au sophorose et au turanose en se basant sur les renseignements suivants. (i) Le turanose et le sophorose sont des glucides réducteurs. Le tréhalose est un glucide non réducteur. (ii) À la suite d'une hydrolyse, le sophorose et le tréhalose fournissent, chacun, deux molécules d'aldoses. Le turanose donne une molécule d'aldose et une molécule d'un cétose. (iii) Les deux aldoses qui constituent le sophorose sont des anomères l'un de l'autre.

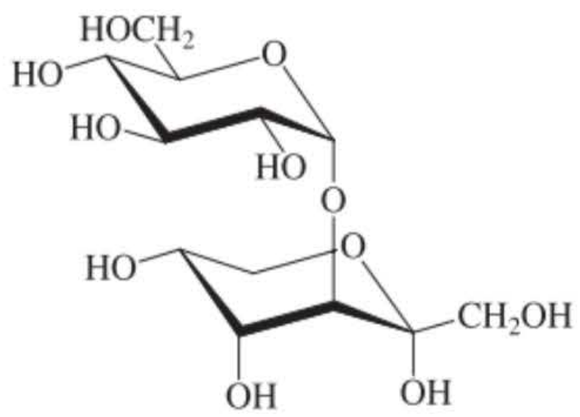
(a)



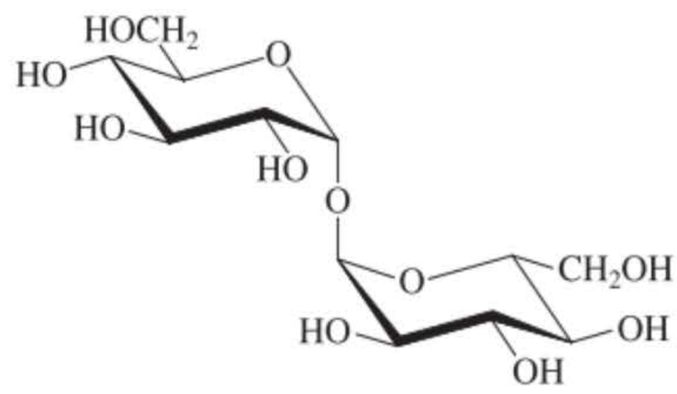
(b)



(c)



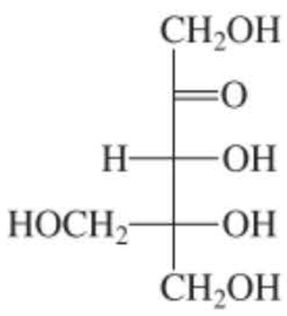
(d)



57. Identifier et, à l'aide des informations contenues dans les paragraphes 24.1 et 24.11, donner des noms pour les glucides qui font partie de la structure du stévioside (cf. encadré 24.3).

58. Le disaccharide qui se trouve à l'extrémité de l'oligosaccharide fixé à la superficie des hématies de type B est un α-D-galactopyrannosyl-β-D-galactopyrannose. La liaison consiste en un lien acétal entre le C1 du premier galactose et le groupe hydroxyle en C3 du second. En d'autres mots, le nom complet est 3-(α-D-galactopyrannos-1-yl)-β-D-galactopyrannose. Écrire la structure de ce disaccharide, en faisant apparaître des chaises conformationnellement correctes pour les cycles à six pièces.

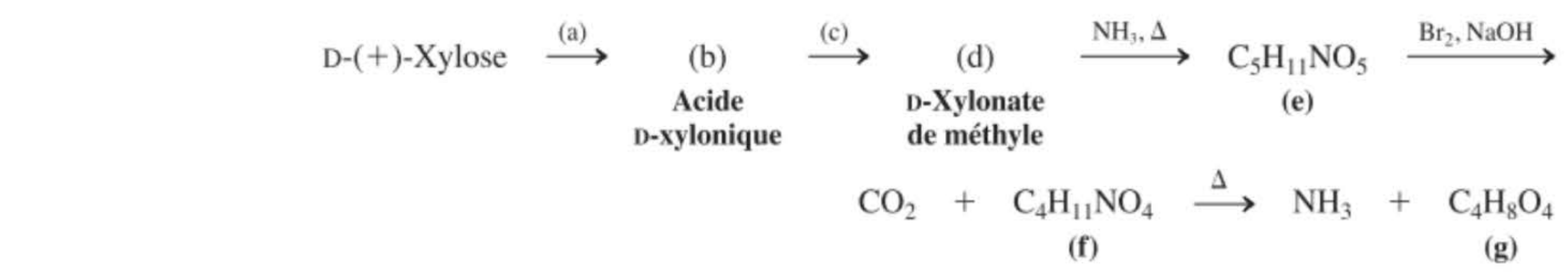
59. Le glucose réagit avec l'ammoniac en présence d'une trace d'acide pour donner principalement de la β-D-glucopyrannosylamine (paragraphe 24.12). Proposer un mécanisme plausible pour cette transformation. Pourquoi seul le groupe hydroxyle en C1 est-il remplacé ?



Dendrocétose

60. **(a)** Un mélange de (*R*)-2,3-dihydroxypropanal (D-glycéraldéhyde) et de 1,3-dihydroxypropanone (1,3-dihydroxyacétone), qui est traité par du NaOH aqueux, donne très rapidement naissance à un mélange de trois oses : le D-fructose, le D-sorbose et le dendrocétose racémique (seul un des énantiomères est présenté ici). Expliquer ce résultat à l'aide d'un mécanisme détaillé. **(b)** On obtient également le même mélange de produits si soit l'aldéhyde, soit la cétone, *seul(e)*, est traité(e) par la base. Expliquer. [**Indication** : examiner attentivement les intermédiaires impliqués dans le mécanisme proposé en (a).]

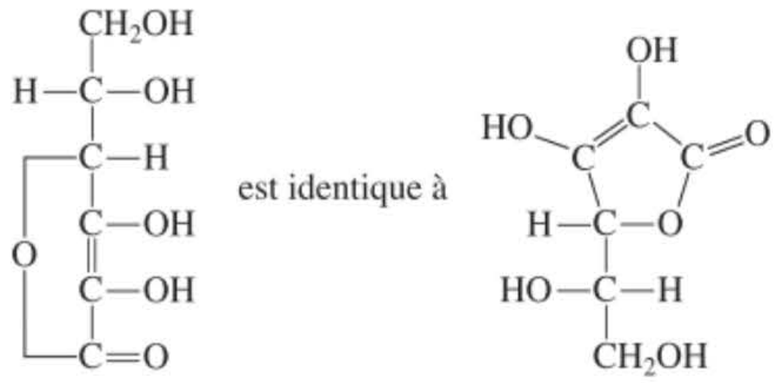
61. Écrire ou dessiner les réactifs manquants et les structures de (a) à (g). Quel est le nom courant de (g) ?



La séquence qui précède (appelée la *dégradation de Weerman*) aboutit au même but qu'un procédé décrit dans ce chapitre. Lequel ?

62. DÉFI L'élucidation par Fischer du problème des structures des oses était en réalité bien plus difficile à accomplir expérimentalement que ce que le paragraphe 24.10 ne laisse entrevoir. En premier lieu, les seuls oses qu'il pouvait obtenir facilement à partir des sources naturelles étaient le glucose, le mannose et l'arabinose. (L'érythrose et le thréose n'étaient, en fait, à l'époque, pas du tout disponibles, ni à l'état naturel ni par voie de synthèse.) Son élucidation ingénieuse nécessitait la mise au point d'un procédé permettant d'échanger les fonctionnalités en C1 et C6 sur le glucose et le mannose, de manière à ce qu'il puisse élaborer sa comparaison critique décrite à la fin du paragraphe. Malheureusement, le gulose n'existe pas à l'état naturel, de sorte que Fischer a dû le préparer. Sa synthèse, à partir du glucose, était difficile parce que, à un stade crucial, il obtint un mélange embarrassant de produits. À l'heure actuelle, on pourrait faire appel à la synthèse suivante. Écrire ou dessiner les réactifs manquants et les structures de (a) à (g). Représenter toutes les structures en projections de Fischer. Suivre les instructions et les indications figurant entre parenthèses.

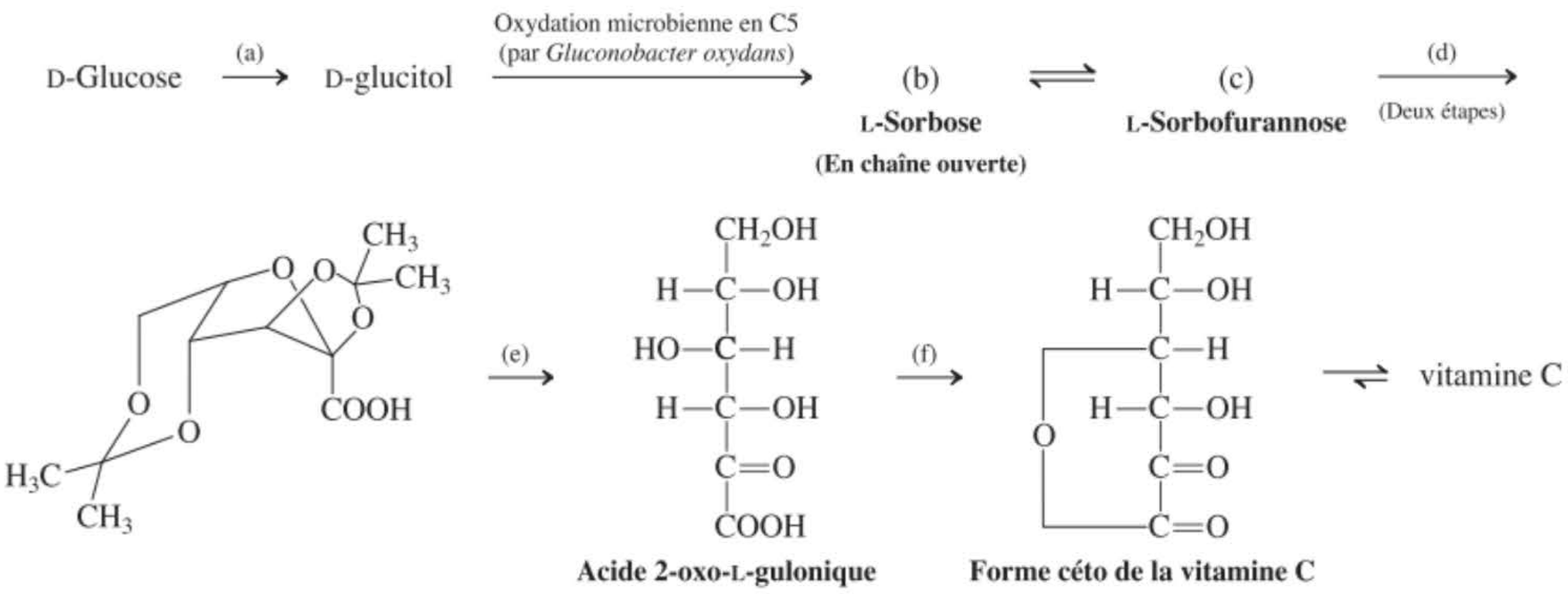
63. DÉFI La vitamine C (acide ascorbique, paragraphe 22.9) se rencontre presque universellement tant dans le règne végétal que dans le règne animal. (D'après Linus Pauling, les bouquetins en biosynthétisent de 12 à 14 grammes par jour.) Les animaux en font la synthèse, dans le foie, à partir du D-glucose, selon une séquence en quatre étapes : D-glucose → acide D-glucuronique (cf. problème 62) → γ-lactone de l'acide D-glucuronique → γ-lactone de l'acide L-gulonique → vitamine C.



est identique à

Vitamine C

L'enzyme qui catalyse la dernière réaction, la L-gulonolactone-oxydase, manque chez les êtres humains, ainsi que chez certains singes, cobayes et oiseaux, sans doute à cause de l'apparition, il y a 60 millions d'années, d'un gène défectueux à la suite d'une mutation. Par conséquent, il nous faut recevoir la vitamine C par voie alimentaire ou sous forme d'appoint synthétique. De fait, l'acide ascorbique, dans presque toutes les formes médicamenteuses, est un produit synthétique. Une description de l'une des principales méthodes de synthèse industrielle est présentée ci-après. Écrire ou dessiner les réactifs manquants et les structures des produits (a) à (f). (**Indication :** voir l'encadré 24.1)



Problème pour équipes

64. Ce problème-ci a été conçu pour vous encourager à réfléchir ensemble quant à la manière d'établir la structure d'un disaccharide simple, à partir de certains renseignements fournis. Soit le D-lactose (paragraphe 24.11) : supposons que vous n'en connaissiez pas la structure. On vous informe qu'il s'agit d'un disaccharide, présentant une liaison de type β au carbone anomérique d'un seul des deux oses et vous disposez des structures de tous les aldohexoses (figure 24.1), de même que de tous les éthers méthyliques qui peuvent en résulter. Discutez des questions suivantes tous ensemble ou partagez-vous le travail avant de vous rassembler, comme de coutume, pour en parler.

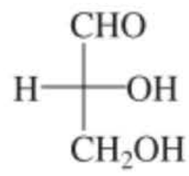
a. Un acide doux hydrolyse votre « inconnu » en D-galactose et en D-glucose. Que pouvez-vous déduire de ce résultat ?

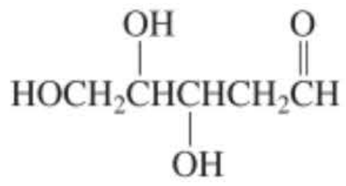
b. Proposer une expérience qui vous indique que les deux oses ne sont pas connectés au niveau de leurs centres anomériques respectifs.

c. Proposer une expérience qui vous indique lequel des deux oses contient un groupe acétal qui a servi à lier l'autre. (**Indication :** la chimie des groupes fonctionnels, telle qu'elle a été décrite dans ce chapitre pour les monosaccharides, peut tout aussi bien s'appliquer aux glucides supérieurs. En particulier, prendre ici en considération le paragraphe 24.4).

d. En vous basant sur la connaissance des structures de tous les éthers méthyliques qui peuvent résulter des monosaccharides constitutifs, concevoir des expériences qui vous indiqueront quel groupe hydroxyle (non anomérique) est responsable de la liaison disaccharidique.

e. De même, pouvez-vous mettre cette approche à profit pour faire la distinction entre une structure furannosique ou pyrannosique pour l'entité du disaccharide qui peut donner lieu à la mutarotation ?





Problèmes préprofessionnels

65. La plupart des oses naturels présentent un stéréocentre qui est identique à celui du (*R*)-2,3-dihydroxypropanal, présenté sous forme de projection de Fischer dans la marge. Quel est le nom (extrêmement) courant qui a été donné à ce composé ?

(a) D-(+)-Glycéraldéhyde ; **(b)** D-(−)glycéraldéhyde ; **(c)** L-(+)-glycéraldéhyde ;

(d) L-(−)-glycéraldéhyde.

66. À quelle catégorie d'oses appartient le composé présenté dans la marge ?

(a) Un aldopentose ; **(b)** un cétopentose ; **(c)** un aldohexose ; **(d)** un cétohexose.

67. Laquelle, parmi les affirmations suivantes, est *vraie* en ce qui concerne le conformère oxacyclohexanique du glucide qu'est le β-D-(+)-glucopyrannose ?

(a) Un groupe OH est axial, tandis que les autres substituants sont équatoriaux.

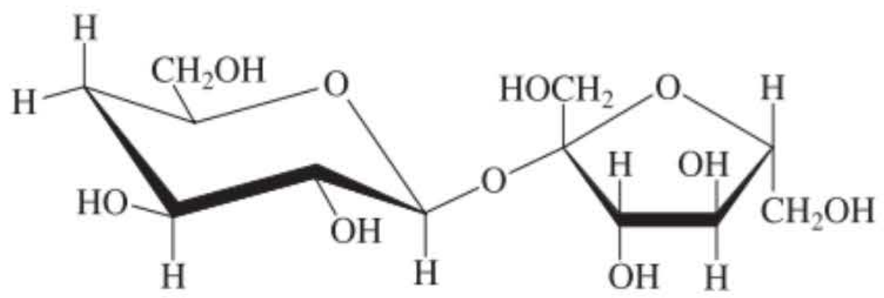
(b) Le groupe CH_2OH est axial, tandis que les autres substituants sont équatoriaux.

(c) Tous les groupes sont axiaux.

(d) Tous les groupes sont équatoriaux.

68. On obtient le méthylglycoside du mannose en traitant cet ose par : **(a)** $AlBr_3$, CH_3Br ; **(b)** CH_3OH en solution aqueuse diluée ; **(c)** CH_3OCH_3 et $LiAlH_4$; (d) CH_3OH, HCl ; **(e)** oxacyclopropane, $AlCl_3$.

69. Une des assertions ci-dessous est correcte au sujet du glucide présenté. Laquelle ?



(a) C'est un sucre non réducteur.

(b) Il peut former une osazone.

(c) Il existe sous deux formes anomériques.

(d) Il donne lieu à la mutarotation.

Hétérocycles

Les hétéroatomes dans les composés organiques cycliques



Combien parmi vous sont capables de commencer leur journée sans cette première tasse de café ? L'ingrédient stimulant du café est la caféine, un hétérocycle qui est présent à raison de 135 mg par tasse de 200 ml. Bien sûr, il y a aussi le célèbre espresso italien, qui contient 100 mg de caféine dans 30 ml, voire encore moins de liquide.

Examinez la liste des dix médicaments les plus prescrits aux États-Unis (tableau 25.1). Qu'y a-t-il de commun à toutes ces structures ? Mis à part la présence d'hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre, toutes ces substances contiennent au moins deux cycles. Qui plus est, ces cycles ne sont généralement pas constitués que de carbones – lesquels sont alors appelés des **carbocycles** (chapitre 4) – mais aussi d'hétéroatomes et sont donc appelés des **hétérocycles.**

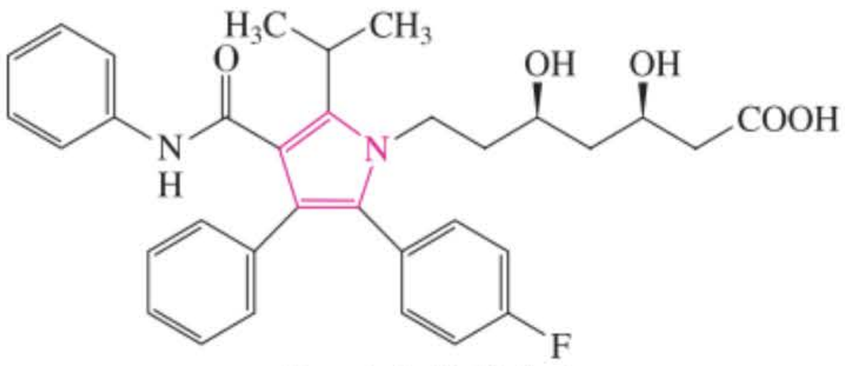
Dans ce chapitre, on décrira la nomenclature, les synthèses et les réactions de certains composés hétérocycliques saturés et aromatiques, selon l'ordre croissant de la taille de leur cycle, à partir des hétérocyclopropanes. Certains des aspects chimiques à envisager constituent une simple extrapolation de réactions déjà décrites dans le cas des carbocycles. Toutefois, la présence de l'hétéroatome confère une réactivité particulière qui amène certains composés hétérocycliques à se comporter différemment du point de vue chimique par rapport à leurs analogues carbocycliques.

La plupart des composés physiologiquement actifs doivent leurs propriétés biologiques à la présence d'hétéroatomes, surtout sous la forme d'hétérocycles. Une grande majorité des produits naturels connus sont hétérocycliques. Il n'est dès lors pas surprenant que plus de la moitié de toutes les études chimiques publiées traitent de tels composés, de leur synthèse, de leur isolement et de leurs interconversions. En fait, nous en avons déjà rencontré divers exemples : les éthers cycliques (paragraphe 9.6), les acétals cycliques (paragraphes 17.8, 23.4 et 24.8), les dérivés cycliques des acides carboxyliques (chapitres 19 et 20) et les amines (chapitre 21).

Les bases de l'ADN, dont la séquence stocke l'information héréditaire, sont des hétérocycles (paragraphe 26.9) ; il en va de même pour de nombreuses vitamines, telle la B_1 (thiamine, encadré 23.2), la B_2 (riboflavine, encadré 25.3), la B_6 (pyridoxine), la B_{12}, dont la structure est extraordinairement complexe et les vitamines C et E (paragraphe 22.9). Les structures des vitamines B_6 et B_{12}, de même que d'autres exemples de systèmes hétérocycliques avec leurs usages, sont présentés ci-après.

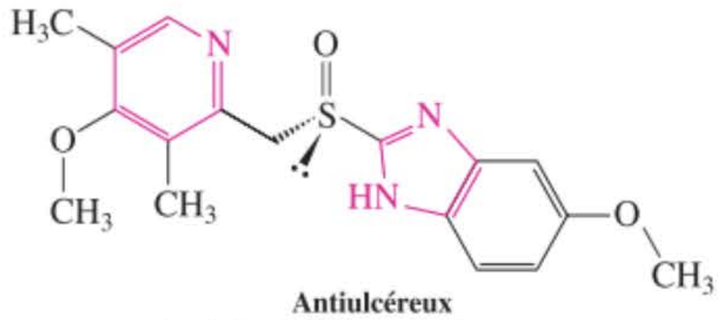
Tableau 25-1 **Les dix médicaments les plus prescrits aux États-Unis (d'après les chiffres des ventes de 2007), avec leur dénomination commune internationale (DCI) et, entre parenthèses, un de leurs noms déposés***

1. Atorvastatine (Lipitor)



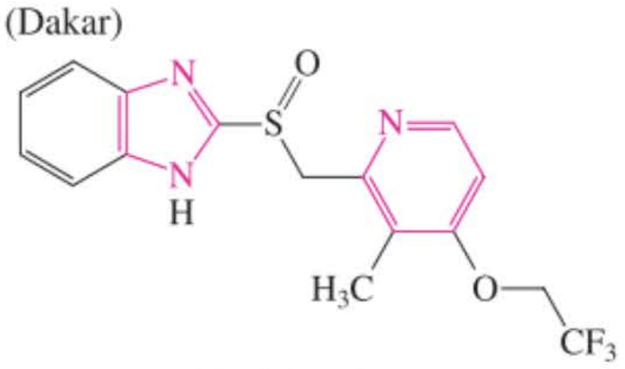
Hypocholestérolémiant

2. Ésoméprazole (Nexiam)



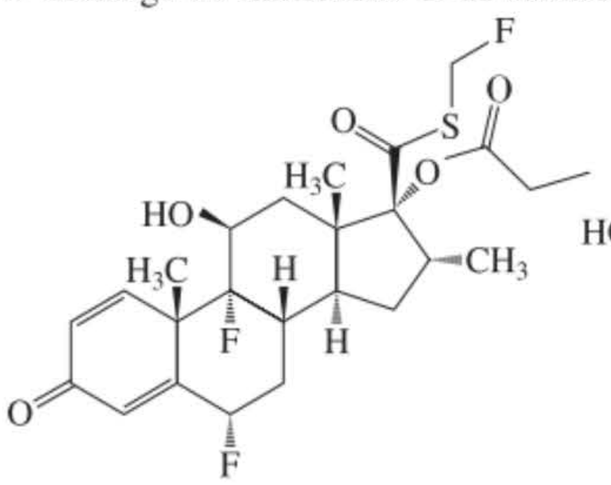
Antiulcéreux
(Inhibiteur de la pompe à protons)

3. Lanzoprazole (Dakar)

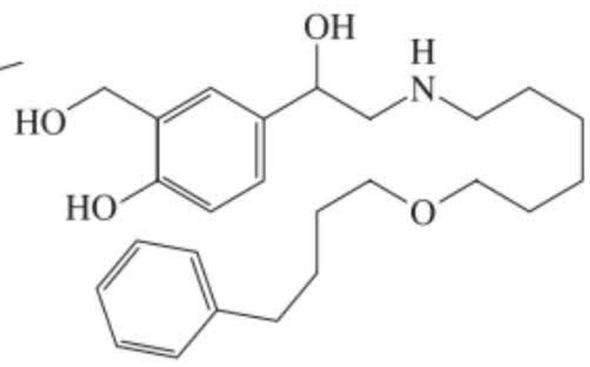


(Racémique)
Antiulcéreux (Inhibiteur de la pompe à protons)

4. Mélange de fluticasone et de salmétérol (Seretide)



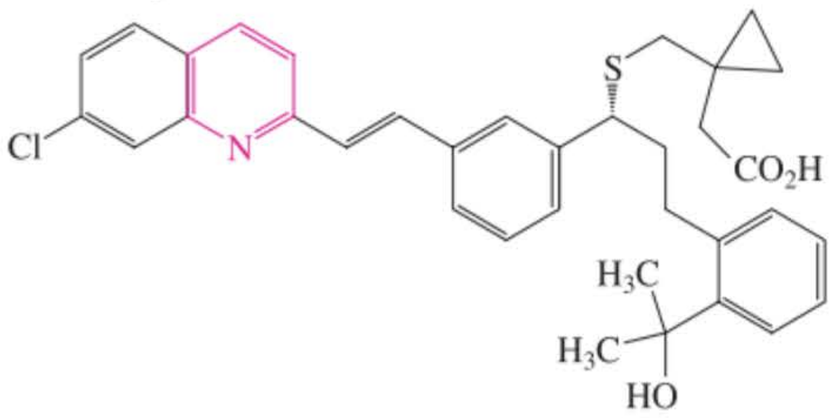
Fluticasone



Salmétérol
(Racémique)

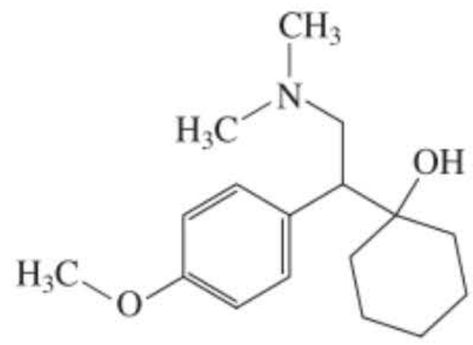
Antiasthmatique

5. Montélukast (Singulair)



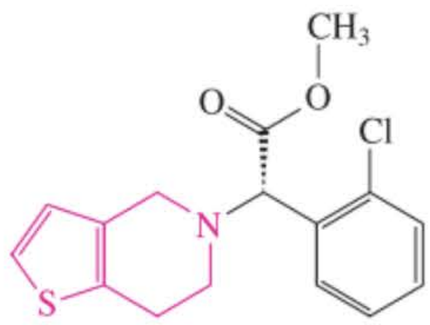
Antiasthmatique

6. Venlafaxine (Efexor)



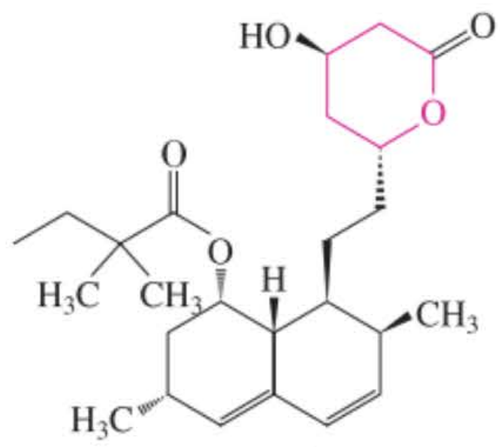
(Racémique)
Antidépresseur

7. Clopidogrel (Plavix)



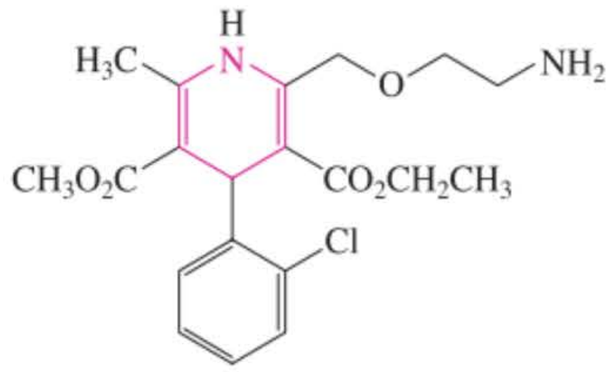
Antithrombotique antiagrégant

8. Simvastatine (Zocor)



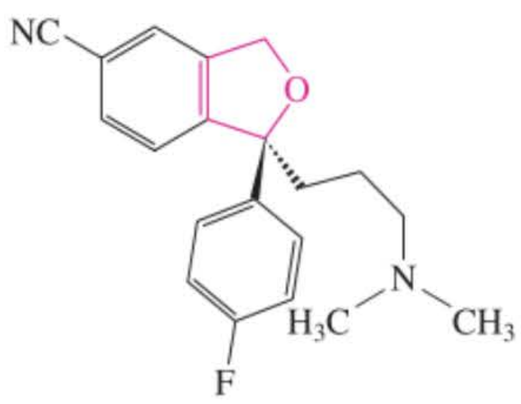
Hypolipidémiant

9. Amlodipine (Amlor)



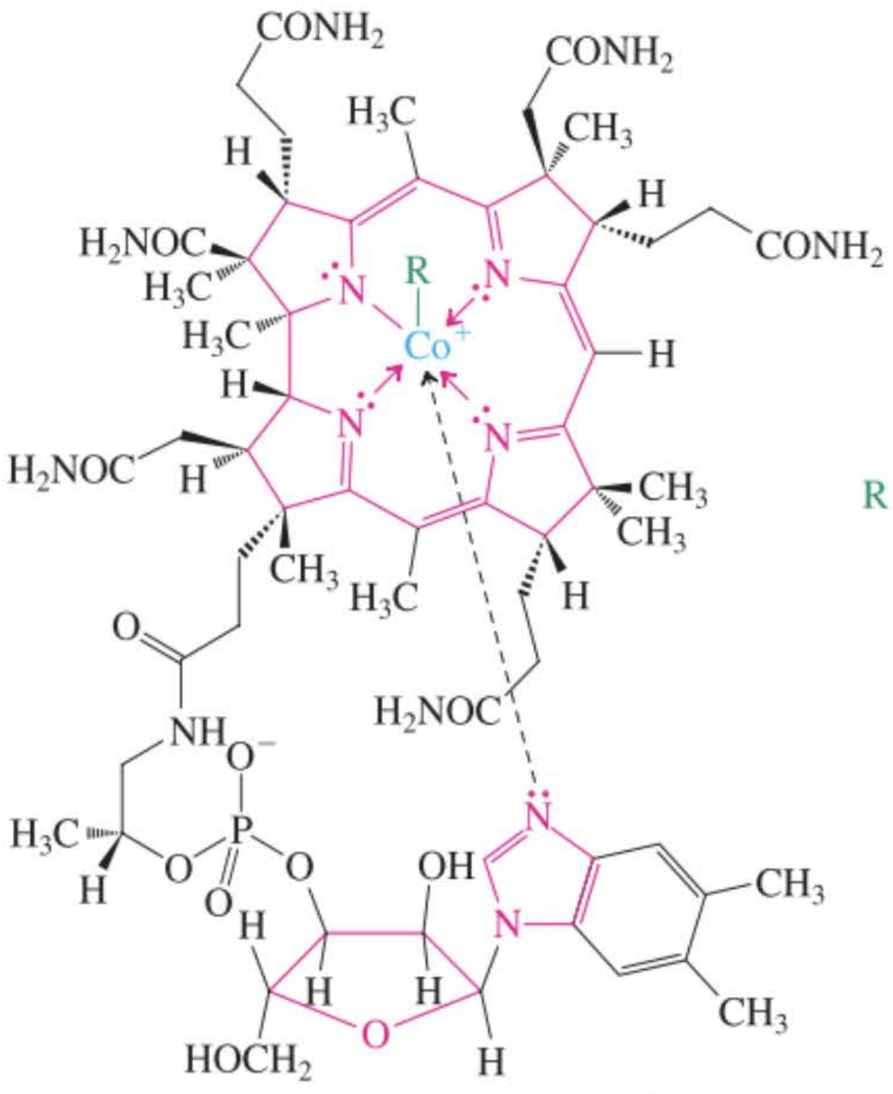
Antihypertenseur

10. Escitalopram (Sipralexa)



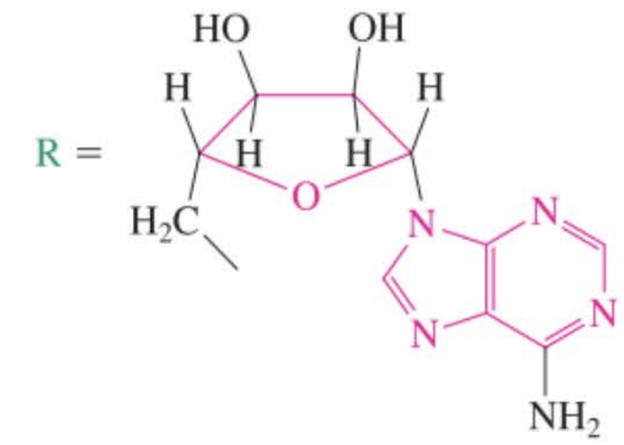
Antidépresseur

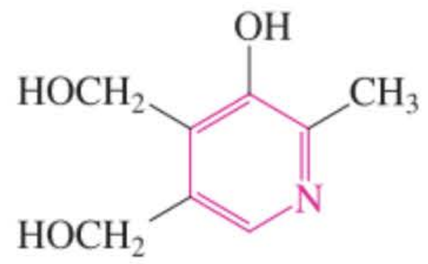
* La vente totale des médicaments aux États-Unis atteignait, en 2007, 295 milliards de dollars, avec 6,2 milliards de dollars rien que pour le Lipitor.



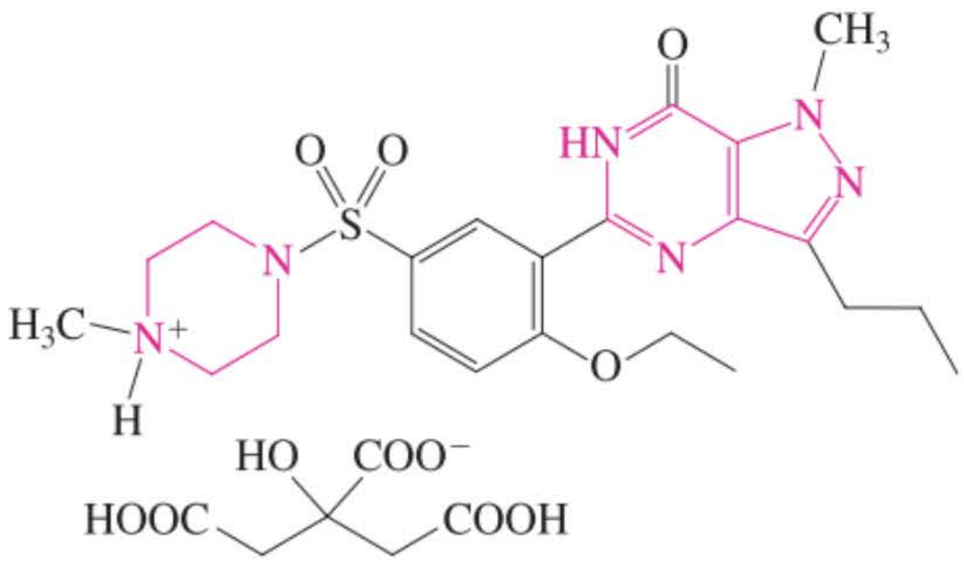
Vitamine B_{12}
(Cobalamine)

(Elle catalyse des réarrangements et des méthylations biochimiques)



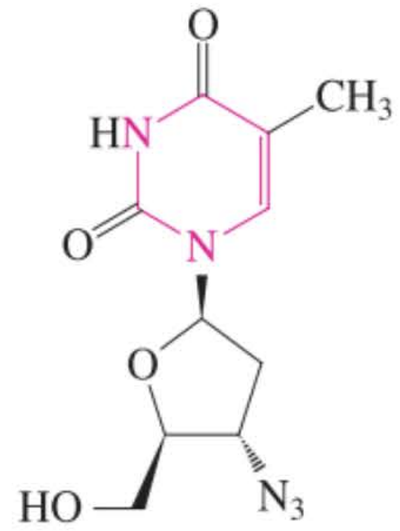


Pyridoxine, vitamine B_6
(Vitamine fonctionnant comme groupe prosthétique de diverses enzymes)



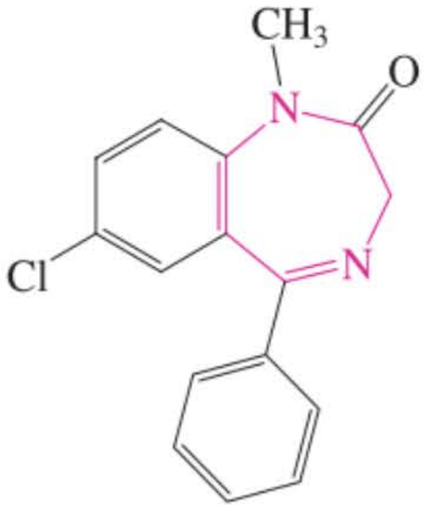
Citrate de sildénafil
(Viagra)

(Traitement des dysfonctionnements érectiles ; voir aussi le problème d'intégration 25.29)



Zidovudine
(AZT)

(Médicament agissant contre le virus du SIDA, voir encadré 26.3)



Diazépam
(Valium)

(Tranquillisant)

25-1 La nomenclature des hétérocycles

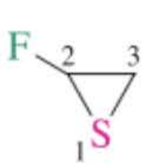
Comme toutes les autres classes de composés décrites dans ce livre, cette dernière catégorie contient de nombreuses molécules qui ont reçu des appellations courantes. En outre, il existe divers systèmes de nomenclature des hétérocycles qui se font concurrence et qui prêtent parfois à confusion. On adoptera dans ce chapitre le système le plus simple, à savoir celui qui considère les hétérocycles saturés comme étant des dérivés des carbocycles correspondants et qui indique à l'aide d'un préfixe la présence et l'identité de l'hétéroatome de remplacement : **aza-** pour un azote, **oxa-** pour un oxygène, **thia-** pour un soufre, **phospha-** pour un phosphore et ainsi de suite. On donnera néanmoins d'autres noms entre parenthèses, en particulier ceux qui sont largement répandus. La localisation des substituants éventuels est indiquée en numérotant les atomes du cycle à partir de l'hétéroatome. Dans les exemples ci-dessous, des modèles compacts de cycles comportant de trois à six pièces, parmi les plus représentatifs, ont été ajoutés en vue de vous donner un aperçu de leur forme réelle.



Oxacyclopropane
(Oxirane, oxyde d'éthylène)



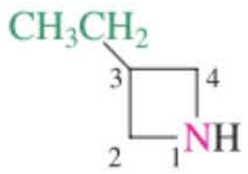
***N*-Méthyl*aza*cyclopropane**
(*N*-Méthylaziridine)



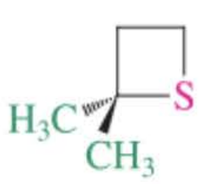
2-Fluoro*thia*cyclopropane
(2-Fluorothiirane)



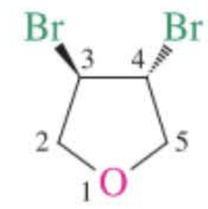
Oxacyclobutane
(Oxétane)



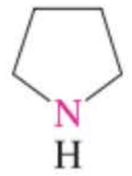
3-**Ethyl*aza*cyclobutane**
(3-Éthylazétidine)



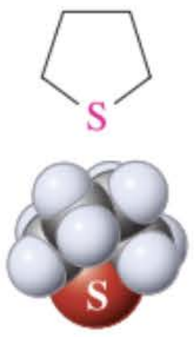
2,2-**Diméthyl*thia*cyclobutane**
(2,2-Diméthylthiétane)



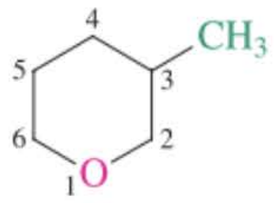
trans-3,4-**Dibromo*oxa*cyclopentane**
(*trans*-3,4-Dibromotétrahydrofuranne)



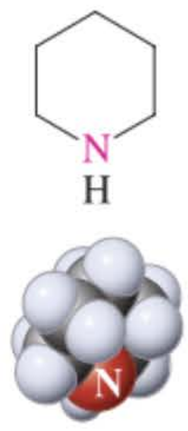
Azacyclopentane
(Pyrrolidine)



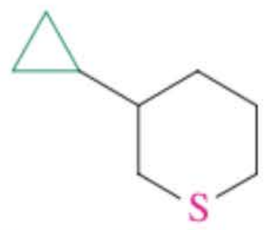
Thiacyclopentane
(Tétrahydrothiophène)



3-**Méthyl*oxa*cyclohexane**
(3-Méthyltétrahydropyranne)

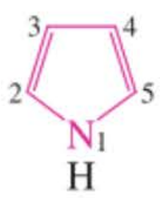


Azacyclohexane
(Pipéridine)

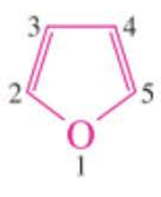


3-**Cyclopropyl*thia*cyclohexane**
(3-Cyclopropyltétrahydrothiopyranne)

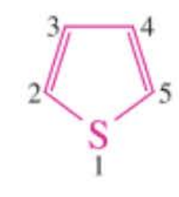
Certains noms courants d'hétérocycles insaturés se rencontrent tellement fréquemment dans la littérature que nous les emploierons dans cet ouvrage.

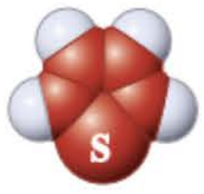


Pyrrole

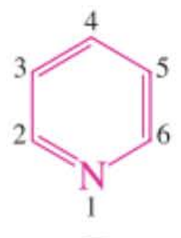


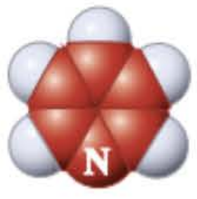
Furanne



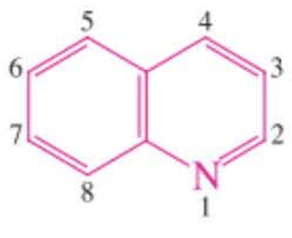


Thiophène

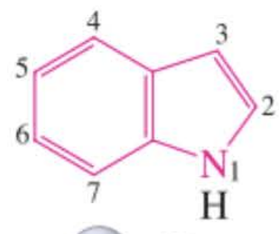


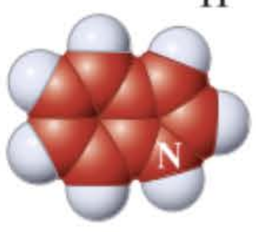


Pyridine

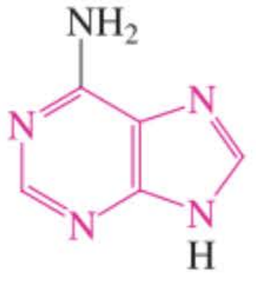


Quinoléine





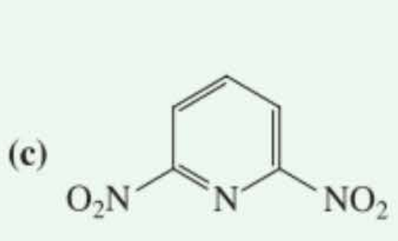
Indole

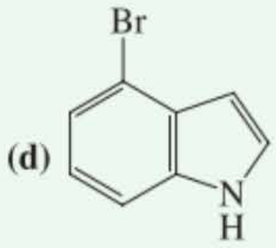


Adénine
(Cf. paragraphe 26.9)

Exercice 25-1

Écrire la formule ou nommer les composés suivants. **(a)** *trans*-2,4-Diméthyloxacyclopentane (*trans*-2,4-diméthyltétrahydrofuranne) ; **(b)** *N*-éthylazacyclopropane



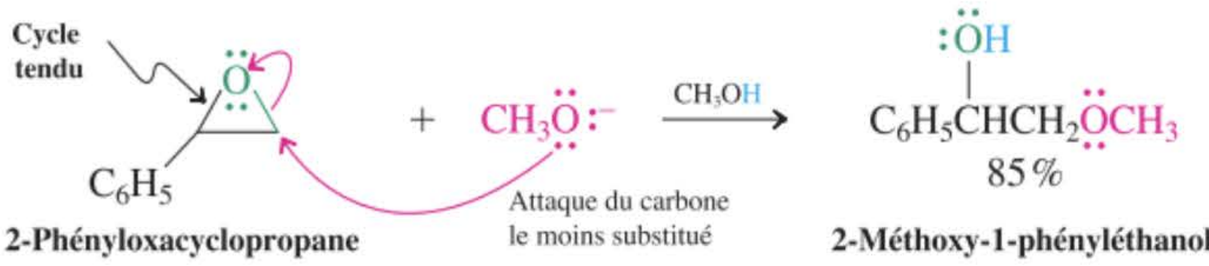


25-2 Hétérocycles non aromatiques

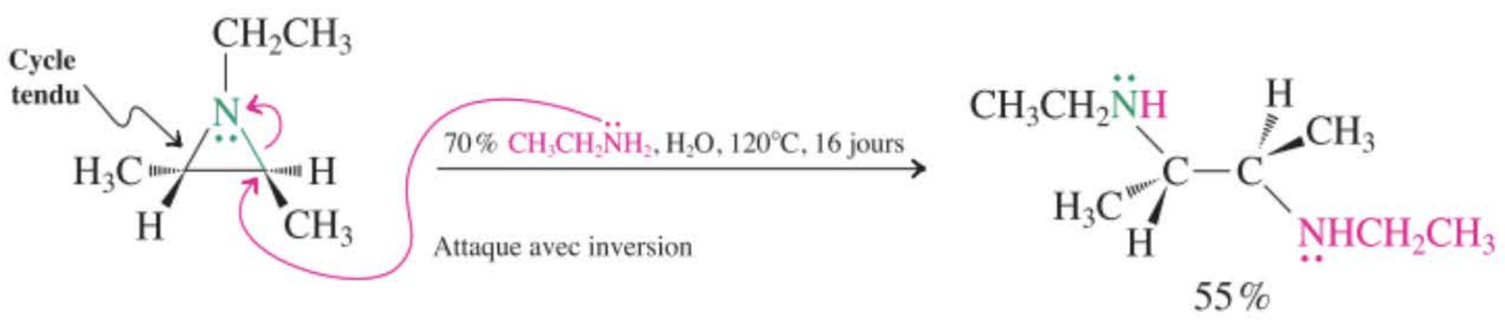
Comme la richesse du comportement chimique des oxacyclopropanes l'a illustré (paragraphe 9.9), la tension de cycle permet aux hétérocycles à trois et quatre pièces de subir facilement des ouvertures nucléophiles de leurs cycles. Par contre, les cycles plus grands, qui sont des systèmes non tendus, sont relativement insensibles vis-à-vis de telles attaques.

La tension de cycle rend les hétérocyclopropanes et les hétérocyclobutanes réactionnels

Les hétérocyclopropanes sont relativement réactionnels parce que la tension de cycle est soulagée lors de l'ouverture nucléophile dudit cycle. Dans des conditions basiques, un tel processus se traduit par une inversion au niveau du carbone le moins substitué (paragraphe 9.9).



2-Phényloxacyclopropane — **2-Méthoxy-1-phényléthanol**



***N*-Éthyl-(2*S*,3*S*)-*trans*-2,3-diméthylazacyclopropane** — ***méso*-*N*,*N*′-Diéthylbutane-2,3-diamine**

Exercice 25-2

Expliquer le résultat suivant à l'aide d'un mécanisme. (**Attention :** il ne s'agit pas d'une oxydation. **Indications :** calculer les formules moléculaires du substrat mis en œuvre et du produit. Tenter une ouverture du cycle catalysée par l'acide de Lewis et prendre en considération les options qui se présentent à l'intermédiaire qui en résulte. Voir paragraphe 9.3.)



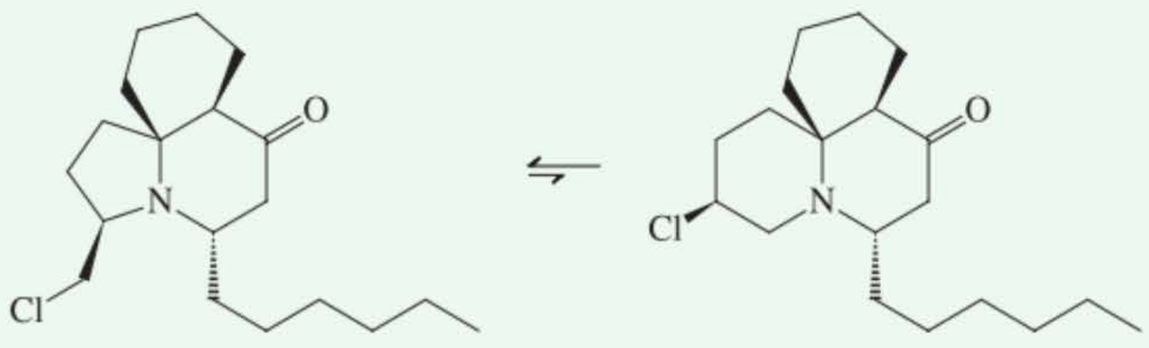
Exercice 25-3

Le (2-chlorométhyl)oxacyclopropane réagit avec l'ion hydrogénosulfure (HS^-) et fournit du thiacyclobutan-3-ol. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

Exercice 25-4

Mise en pratique des concepts : l'écriture de mécanismes impliquant des hétérocycles

Les cylindricines isomères A et B sont les deux alcaloïdes principaux (paragraphe 25.8) qui ont été isolés en 1993 d'un extrait d'une plante marine australienne, *Clavelina cylindrica*. Ces deux composés s'interconvertissent en un mélange 3 : 2 à l'équilibre. Formuler un mécanisme expliquant ce processus. (**Indication :** revoir l'exercice 9.25.)



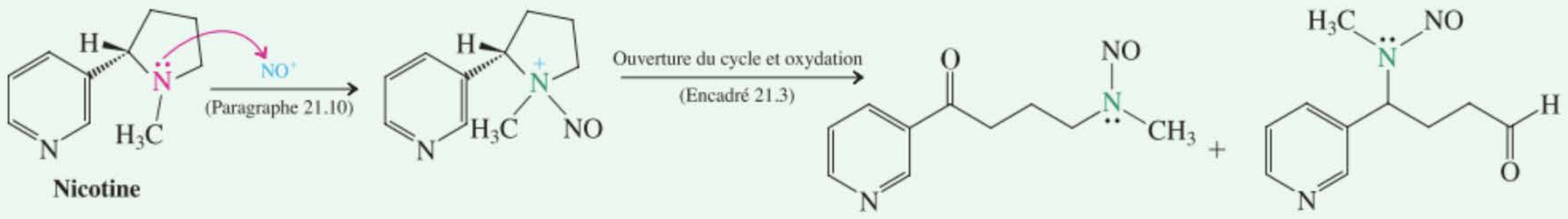
Cylindricine A ⇌ **Cylindricine B**

ENCADRÉ 25-1

Tabagisme, nicotine, cancer et chimie pharmaceutique

La nicotine est un dérivé de l'azacyclopentane qui est responsable de l'induction d'une toxicomanie tabagique. Au même titre que les autres drogues addictives, sa présence active les centres cérébraux du plaisir en stimulant la libération de dopamine (qui est un neurotransmetteur), dont l'absence active les systèmes de stress de l'organisme («le manque»). La relation de causalité entre le tabagisme et le cancer est bien établie, car on connaît plus de 40 substances cancérigènes parmi les milliers de composés que contient la fumée de cigarette, dont le benz[*a*]pyrène (paragraphe 16.7).

Le mécanisme par lequel la nicotine de la fumée de cigarettes est transformée en composés fortement cancérigènes commence à être de mieux en mieux compris. L'étape initiale semble être une *N*-nitrosation au niveau de l'azote de l'azacyclopentane (pyrrolidine). Il s'ensuit une oxydation avec ouverture du cycle (cf. encadré 21.3), aboutissant à un mélange de deux *N*-nitrosodialcanamines (*N*-nitrosamines), qui sont, l'une comme l'autre, très cancérigènes.



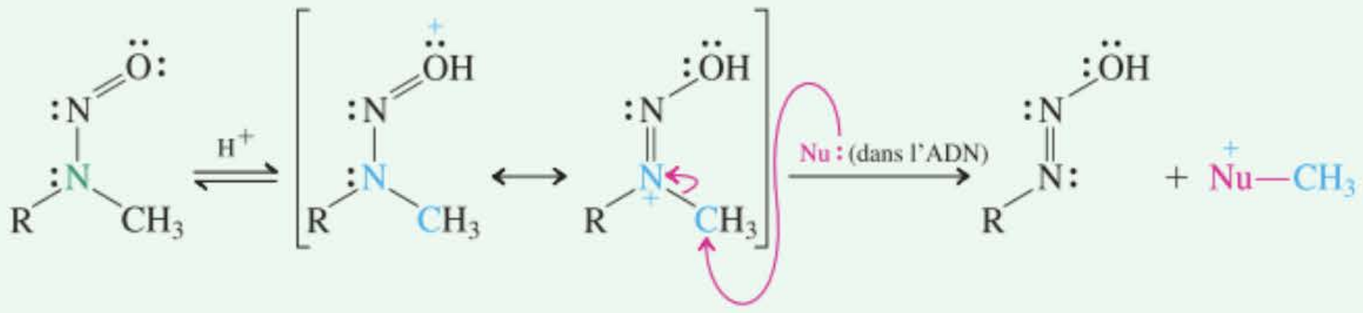
Nicotine

4-(*N*-Méthyl-*N*-nitrosamino)-1-(pyrid-3-yl)butan-1-one

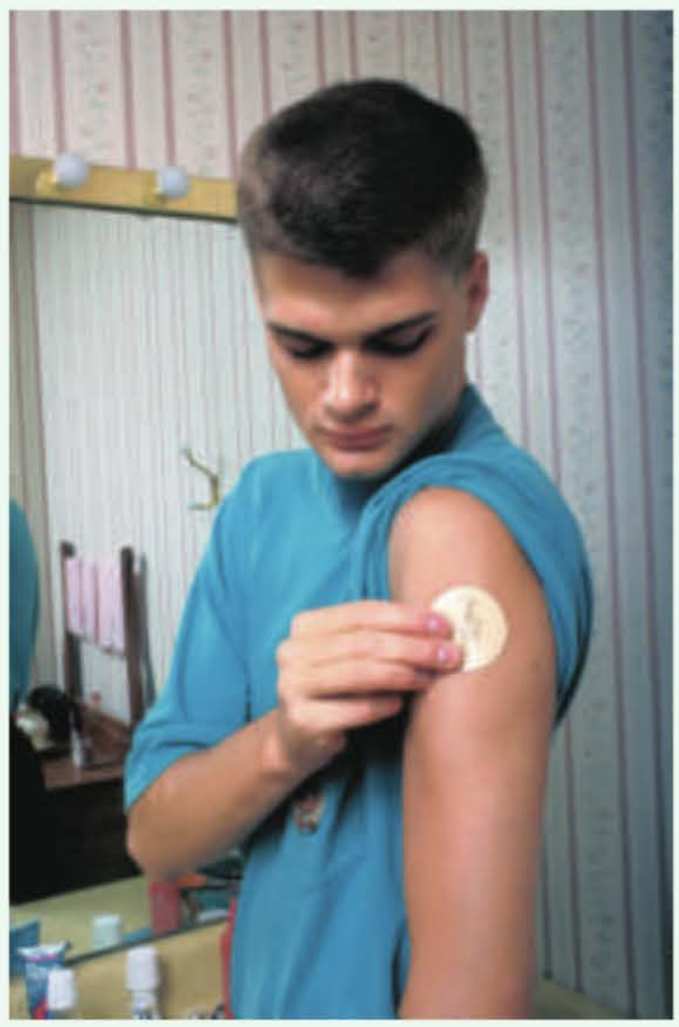
4-(*N*-Méthyl-*N*-nitrosamino)-4-(pyrid-3-yl)butanal

Lors de la protonation de l'oxygène du groupe nitroso, ces substances deviennent des agents alkylants très réactionnels, capables de transférer des groupes méthyle vers des sites nucléophiles de molécules biologiques telles que l'ADN, comme on le montre ci-dessous.

Le diazohydroxyde résiduel se décompose, via un ion diazonium, en un carbocation, lequel est susceptible d'occasionner d'autres dégâts moléculaires (paragraphe 21.10).



Le fait que la nicotine puisse potentialiser des tumeurs a été démontré par plusieurs études. Ainsi par exemple, certaines cellules cancéreuses des poumons humains se divisent, avec un facteur d'accélération de 50 %, lorsque de la nicotine est additionnée au milieu de culture. Récemment, on a découvert en outre que la nicotine inhibe le «suicide» des cellules malignes, alors qu'il s'agit-là d'un des principaux mécanismes de réparation et de net-



L'emploi d'un patch à base de nicotine permet de sevrer les individus de leur toxicomanie vis-à-vis de la cigarette.

Stratégie

En suivant l'indication, on observe dans l'exercice 9.25 qu'un 2-chloroéthylsulfure peut subir une réaction S_N2 intramoléculaire aboutissant à un ion sulfonium intermédiaire, lequel est susceptible de s'ouvrir sous l'effet d'une attaque nucléophile externe. En reconnaissant que la partie «active» de la cylindricine A est une sous-structure de type 2-chloroéthylamine, on peut appliquer ici le même principe.

Solution

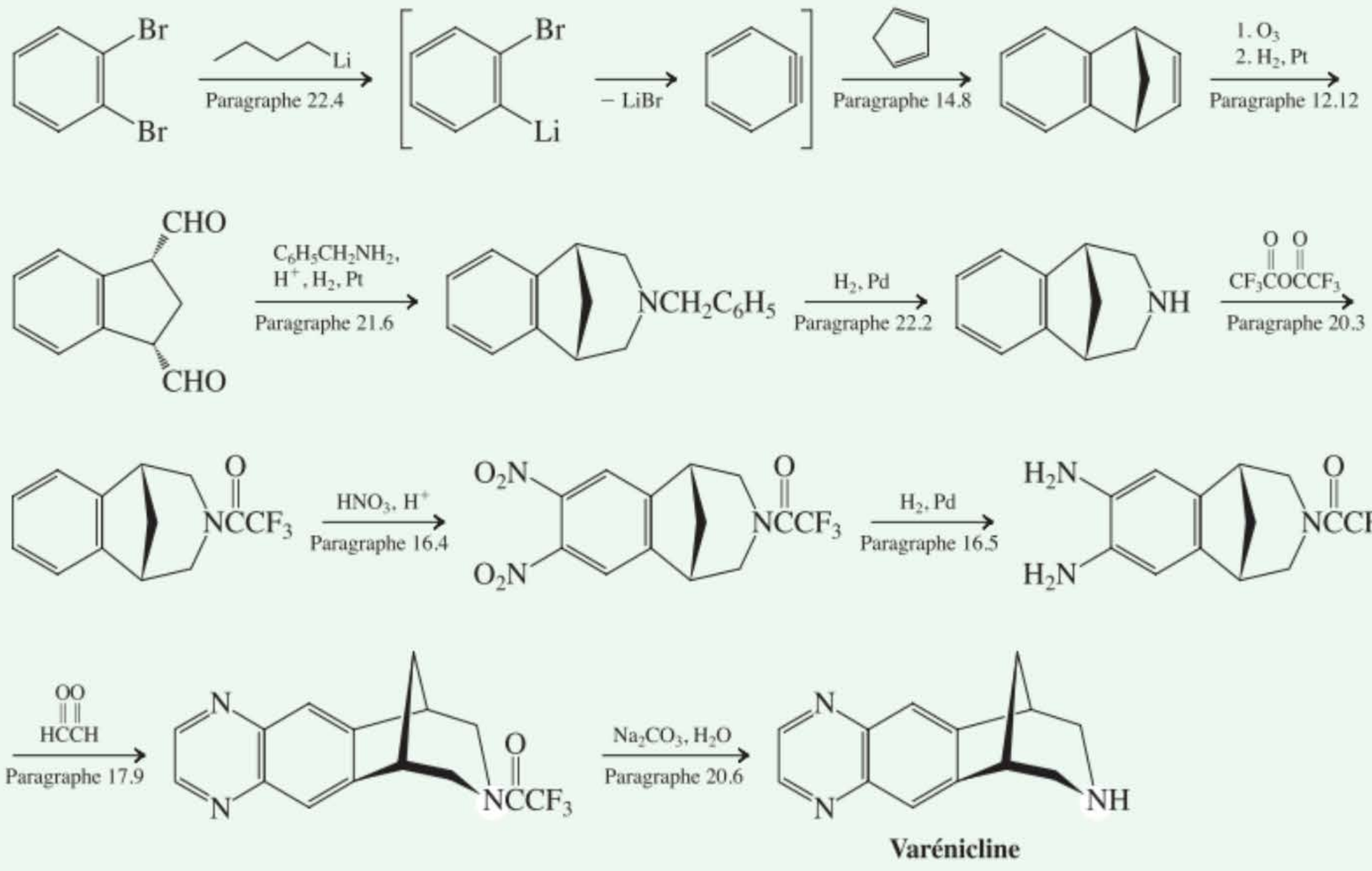
• Bref, une attaque intramoléculaire amorcée par l'azote de l'amine sur le carbone porteur du chlore aboutit à la formation de l'ion ammonium A, qui est l'intermédiaire actif (page suivante). Le cycle azacyclopropane ainsi activé peut être ensuite attaqué au niveau de chacun de ses deux carbones par l'ion chlorure libéré au cours de la première étape. L'ouverture de cycle via le carbone primaire régénère la molécule du départ (*a*). Par contre, l'attaque sur la position voisine (*b*) transforme A en la cylindricine B (construisez un modèle !).

toyage du corps en présence de cellules endommagées. Bref, la nicotine aide en réalité les cellules génétiquement modifiées à survivre et, probablement, à proliférer. Cette observation est embarrassante, puisque la nicotine est l'ingrédient principal des méthodes visant à arrêter le tabagisme, qu'il s'agisse de chewing-gums, de patches ou d'inhalateurs.

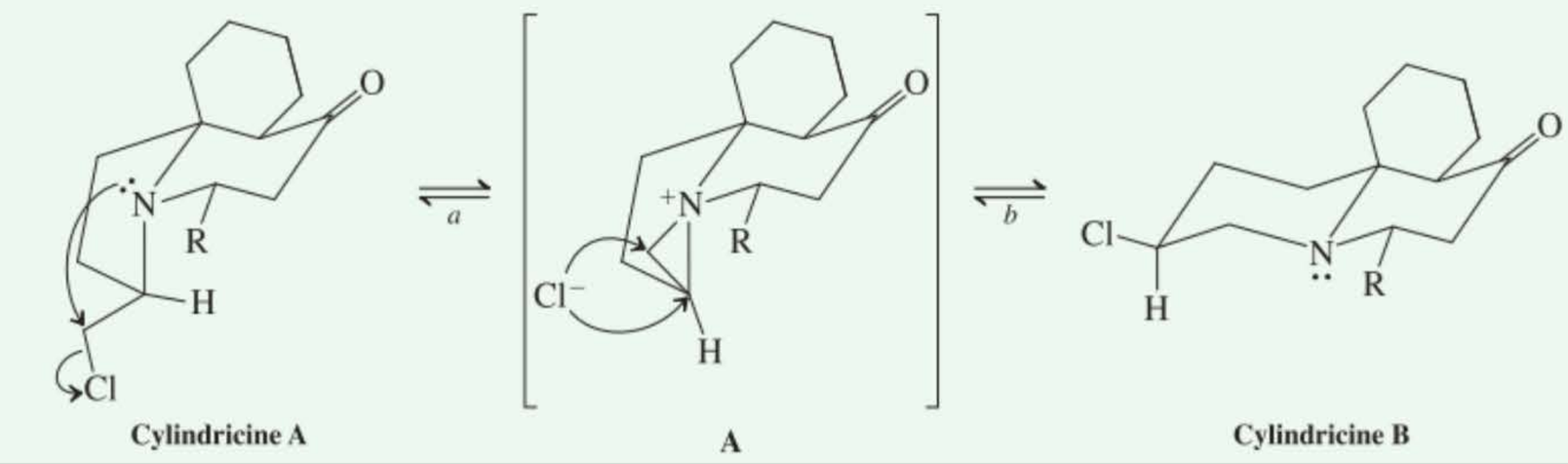
Il y a environ 1,3 milliard de fumeurs dans le monde, ce qui est un nombre impressionnant, dont 60 millions rien qu'aux États-Unis. Parmi ceux-ci, la plupart voudraient cesser de fumer et ont déjà essayé. Étant donné que les maladies liées au tabagisme constituent la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiaques), un besoin impératif de nouvelles thérapies s'impose. Dans cette optique, la varénicline (Champix) est une nouvelle approche. Ce médicament, apparu sur le marché dès 2006, est un «agoniste partiel» des récepteurs de la nicotine, c'est-à-dire que cette molécule a pour cible les mêmes sites des récepteurs du système nerveux central que la nicotine, mais avec une efficacité qui n'est que partielle. Comme tel, ce médicament diminue le désir obsédant de fumer tout en réduisant le plaisir qui y est associé (bien qu'incomplètement), bref minimise les chances de récidiver.

La synthèse de la varénicline est un récapitulatif de réactions que vous avez déjà rencontrées dans ce livre et qui sont donc mises à profit en chimie pharmaceutique.

Symthèse de la varénicline



Varénicline



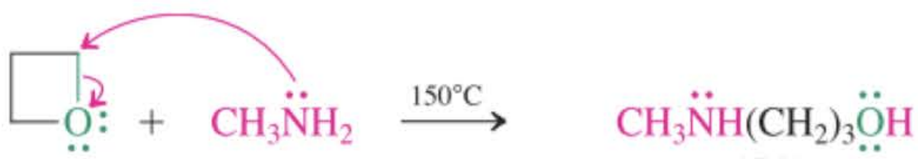
Cylindricine A **A** **Cylindricine B**

Exercice 25-5

Essayez par vous-même

Lorsqu'on traite du thiacyclobutane par du chlore dans $CHCl_3$ à –70°C, on obtient $ClCH_2CH_2CH_2SCl$ avec un rendement de 30 %. Proposer un mécanisme pour cette transformation. [**Indication :** le soufre des sulfures est nucléophile (paragraphe 9.10).]

La réactivité des hétérocycloalcanes tétratomiques suit également un comportement tel que le laisse entrevoir la tension de cycle : ces composés subissent une ouverture de leur cycle, analogue à celle de leurs pendants cycliques triatomiques, mais il est habituellement nécessaire de recourir à des conditions plus drastiques. La réaction de l'oxacyclobutane avec CH_3NH_2 en est un exemple typique.



***N*-Méthyl-3-aminopropan-1-ol**

Les antibiotiques du type β-lactame (pénicillines) agissent également grâce à des processus apparentés d'ouvertures de cycles (cf. encadré 20.2).

Exercice 25-6

Le 2-méthyloxacyclobutane réagit avec HCl et fournit deux produits. Écrire les structures de ces deux produits.

Les hétérocyclopentanes et les hétérocyclohexanes sont relativement inertes

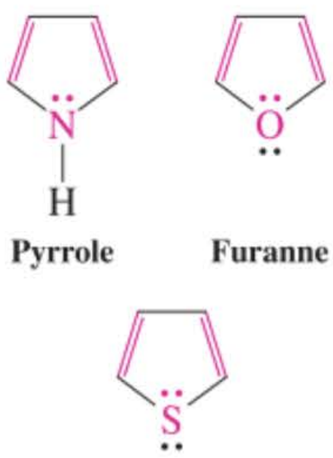
Les hétérocyclopentanes et les hétérocyclohexanes, qui sont non tendus, sont relativement inertes. On se rappellera que l'oxacyclopentane (tétrahydrofuranne, THF) est employé comme solvant. Toutefois, les hétéroatomes des aza- et thiacycloalcanes à cinq et six pièces permettent à ces espèces de réaliser leurs propres transformations caractéristiques (cf. paragraphes 9.10, 17.8, 18.4 et chapitre 21). En général, l'ouverture d'un cycle par rupture d'une liaison attenante à l'hétéroatome n'a pas lieu sauf si ce dernier est au préalable transformé en un bon groupe sortant.

Exercice 25-7

Lorsqu'on traite de l'azacyclopentane (pyrrolidine) par du nitrite de sodium dans de l'acide acétique, on obtient un liquide, p.éb. 99–100°C (15 mm Hg), qui répond à la formule $C_4H_8N_2O$. Proposer une structure pour ce composé. (**Indication :** revoir le paragraphe 21.10.)

En résumé, la réactivité des hétérocyclopropanes et des hétérocyclobutanes s'explique par le soulagement de la tension lors de l'ouverture du cycle. Les hétérocycloalcanes à cinq et six pièces sont moins réactionnels que leurs pendants à cycles plus petits.

Hétérocyclopentadiènes aromatiques



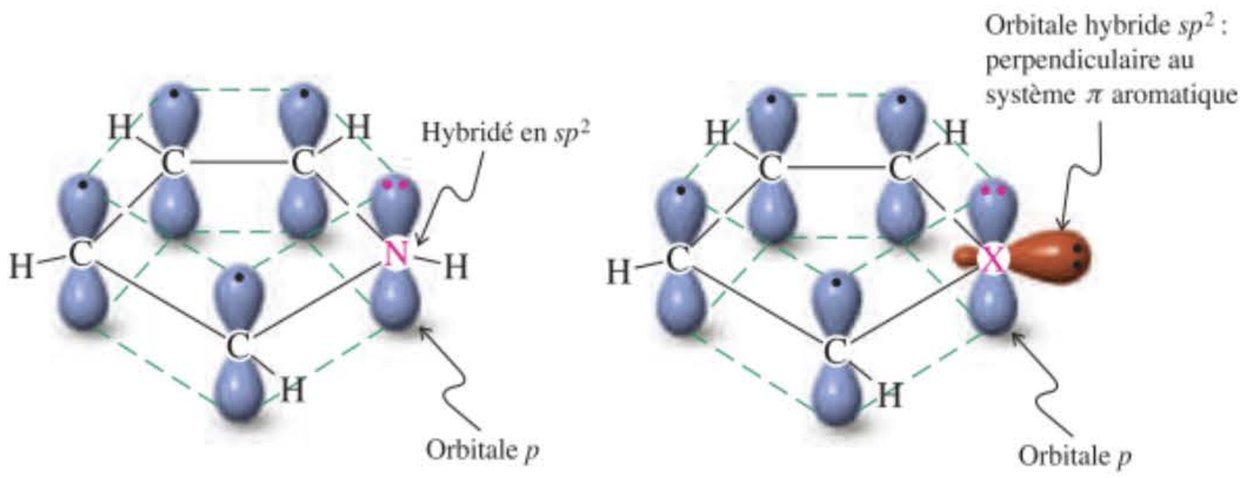
Pyrrole **Furanne** **Thiophène**

25-3 Structures et propriétés des hétérocyclopentadiènes aromatiques

Le **pyrrole,** le **furanne** et le **thiophène** sont des 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes. Chacun de ces composés contient une entité butadiène pontée par un hétéroatome hybridé en sp^2 et porteur de paire(s) électronique(s) libre(s). Il s'avère que ces systèmes contiennent des électrons π délocalisés qui arrivent à former une infrastructure aromatique à six électrons. On examinera dans ce paragraphe la structure de ces composés de même que les méthodes qui permettent de les synthétiser.

Le pyrrole, le furanne et le thiophène contiennent des paires électroniques libres délocalisées

La structure électronique des trois hétérocycles que sont le pyrrole, le furanne et le thiophène est analogue à celle de l'anion cyclopentadiényle, qui est aromatique (paragraphe 15.7). L'anion cyclopentadié-



Pyrrole **Furanne (X = O)** **Thiophène (X = S)**

A **B**

Figure 25-1 Représentations, en termes d'orbitales moléculaires, (A) du pyrrole, et (B) du furanne (X=O) et du thiophène (X=S). Dans chacun de ces composés, l'hétéroatome est hybridé en sp^2 et est porteur d'une paire électronique libre qui est délocalisée.

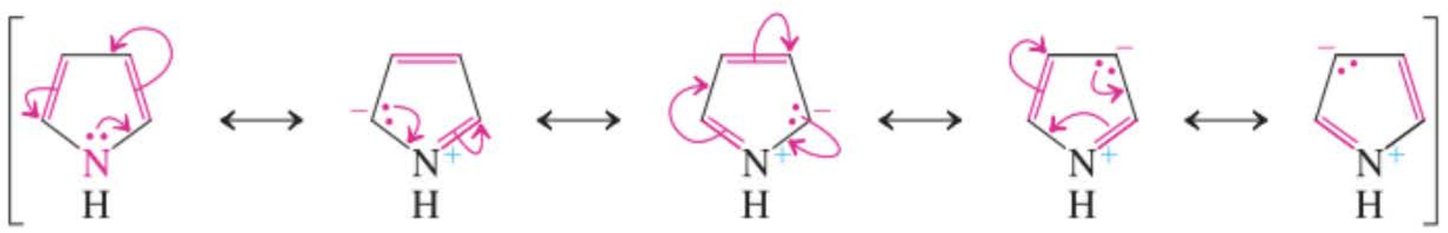
nyle peut être considéré comme un butadiène ponté par un carbone chargé négativement et dont la paire électronique est délocalisée sur les quatre autres carbones. Les analogues hétérocycliques contiennent, à sa place, un atome neutre mais à nouveau porteur de paires électroniques libres. L'une de ces paires est délocalisée de la même manière, tout en fournissant les deux électrons nécessaires pour satisfaire à la règle $4n + 2$ (paragraphe 15.7). Afin de maximiser le recouvrement, les hétéroatomes sont hybridés en sp^2 (figure 25.1), de sorte que la paire électronique à délocaliser se trouve dans l'orbitale p restante. Dans le pyrrole, l'azote hybridé en sp^2 porte un hydrogène situé dans le plan de la molécule. Dans le cas du furanne et du thiophène, la seconde paire électronique libre est localisée dans l'une des orbitales hybrides sp^2, à nouveau de manière coplanaire, et n'a pas, de ce fait, l'occasion de réaliser un recouvrement. Cette situation ressemble fort à l'arrangement de l'anion phényle (paragraphe 22.4). À cause de cette délocalisation, le pyrrole, le furanne et le thiophène présentent des propriétés qui sont typiquement celles de composés aromatiques, comme par exemple une stabilité exceptionnelle, la présence de protons déblindés dans les spectres de RMN du ^1H à cause de l'existence de courants de cycle et l'aptitude à subir des substitutions électrophiles aromatiques (paragraphe 25.4).



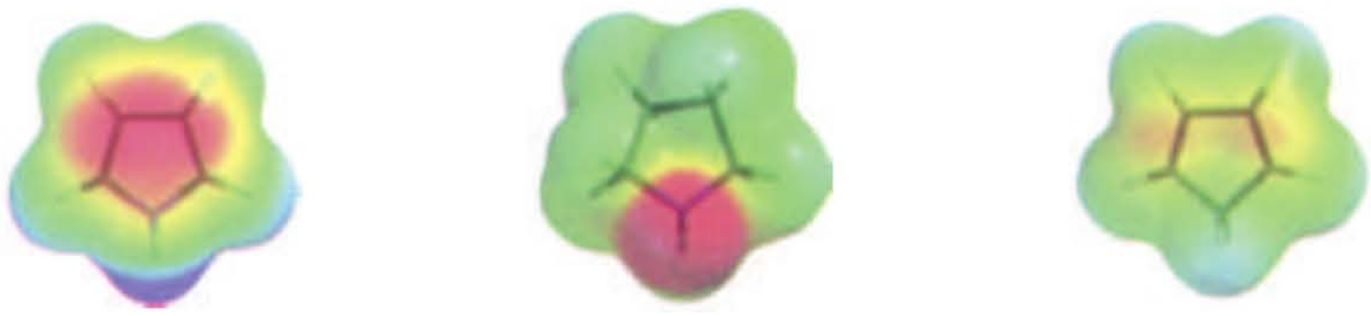
Anion cyclopentadiényle

La délocalisation de la paire électronique libre chez les 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes peut être décrite par des structures de résonance avec séparation de charges, comme on le montre dans le cas du pyrrole.

Structures de résonance du pyrrole



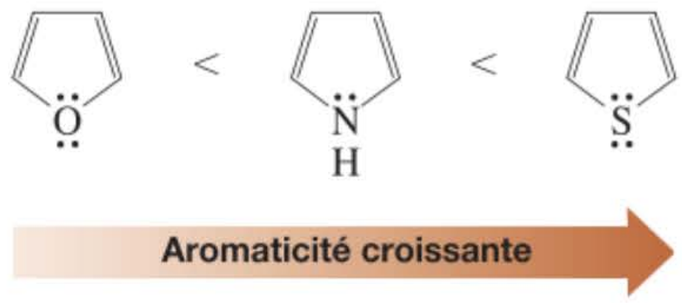
On remarquera qu'il y a quatre structures dipolaires dans lesquelles une charge positive est placée sur l'hétéroatome tandis qu'une charge négative apparaît successivement sur chacun des carbones. Cette représentation suggère que l'hétéroatome devrait être relativement pauvre en densité électronique et que les carbones devraient être relativement riches en densité électronique. Les profils de potentiels électrostatiques apparaissant ci-dessous confirment cette attente. Ainsi (à la même échelle), l'azote du pyrrole est moins riche en densité électronique (orangé) que celui de son pendant saturé, c'est-à-dire l'azacyclopentane (rouge). Par contre, la portion diénique du pyrrole est plus riche en densité électronique (rouge) que celle du cyclopenta-1,3-diène (jaune).



Pyrrole **Azacyclopentane** **Cyclopenta-1,3-diène**

Comme cette description le laisse entrevoir, l'importance de l'aromaticité dans ces systèmes dépend de l'aptitude relative de l'hétéroatome à céder sa paire électronique libre, ce qui, à son tour, est décrit par les électronégativités respectives (tableau 1.2). Par conséquent, le caractère aromatique augmente dans la série selon l'ordre furanne < pyrrole < thiophène, profil évolutif que l'on retrouve dans la réactivité et la stabilité relatives.

L'aromaticité des hétérocyclopentadiènes



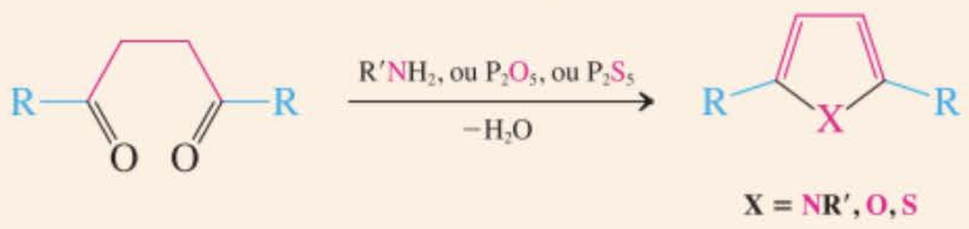
Exercice 25-8

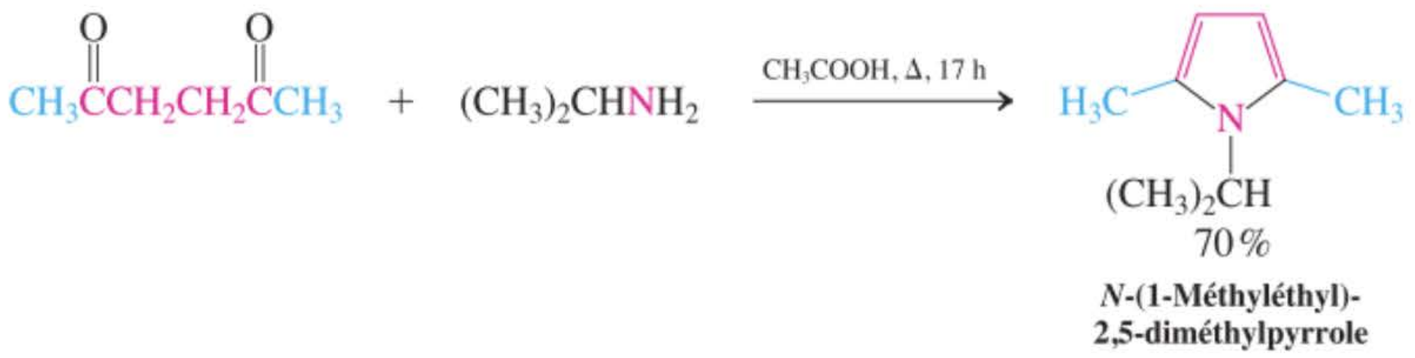
L'azacyclopentane et le pyrrole sont tous deux des molécules polaires. Toutefois, les vecteurs dipolaires pointent, dans ces deux molécules, dans des directions opposées. Quel est le sens directionnel de ce vecteur dans chacune de ces structures ? Justifier votre réponse.

Les pyrroles, furannes et thiophènes sont préparés à partir de composés γ-dicarbonylés

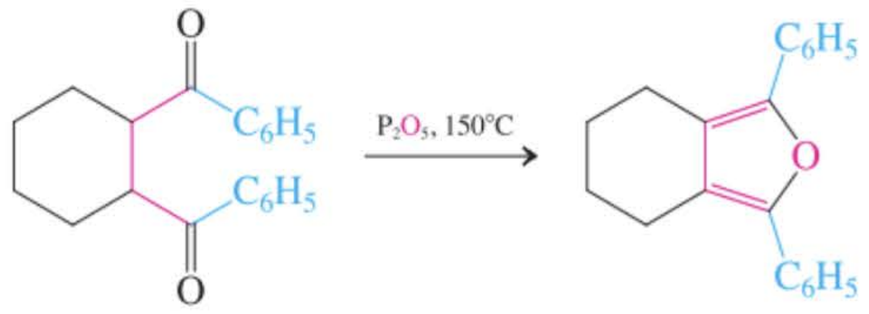
Les synthèses des hétérocyclopentadiènes font appel à diverses stratégies de cyclisation. La **synthèse de Paal-Knorr** * (des pyrroles) et ses variantes (pour aboutir aux autres hétérocycles) constituent une approche générale. La molécule ciblée est synthétisée à partir d'un composé γ-dicarbonylé énolisable que l'on traite par un dérivé aminé (pour les pyrroles), ou par P_2O_5 (pour les furannes), ou par P_2S_5 (pour les thiophènes).

Schéma général de la cyclisation d'un composé γ-dicarbonylé en un 1-hétérocyclopenta-2,4-diène





***N*-(1-Méthyléthyl)-2,5-diméthylpyrrole**



62 %

* Professeur Karl Paal, 1860-1935, Université de Erlangen, Allemagne ; professeur Ludwig Knorr, 1859-1921, Université de Iéna, Allemagne.



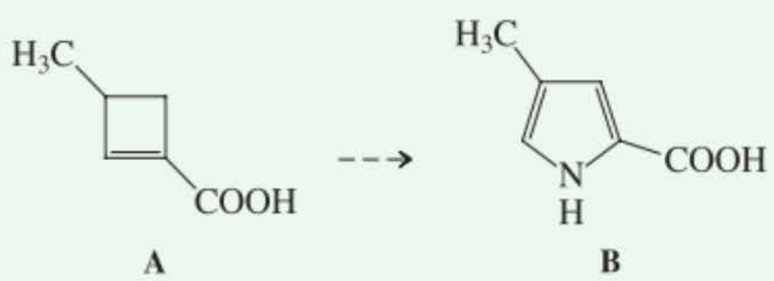
2,5-Diméthylthiophène

Exercice 25-9

Formuler un mécanisme possible rendant compte de la déshydratation acido-catalysée de l'hexane-2,5-dione en 2,5-diméthylfuranne. (**Indication :** la fermeture cruciale du cycle est accomplie par l'oxygène d'un groupe carbonyle qui attaque le carbone du second. Voir aussi paragraphe 18.2.)

Exercice 25-10

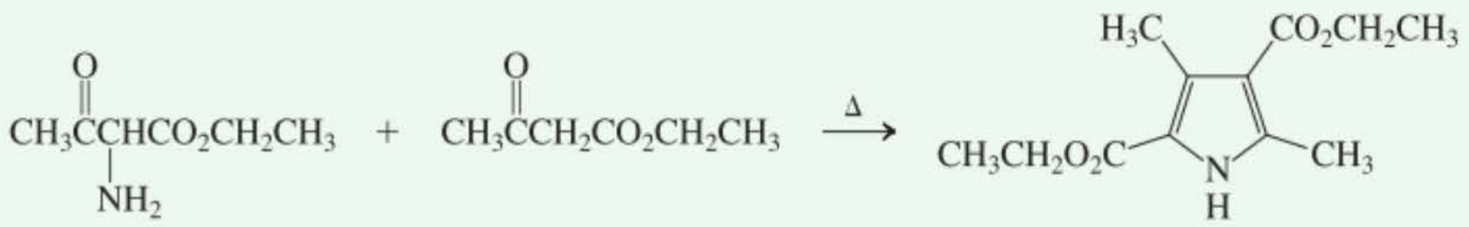
L'acide 4-méthylpyrrole-2-carboxylique (composé B) est la phéromone qui permet aux fourmis de l'espèce *Atta texana* de se suivre à la piste. On a estimé qu'un tiers de milligramme suffit pour marquer une trace tout autour de la Terre et, d'ailleurs, chaque fourmi ne véhicule que 3,3 ng (10^{-9} g). Proposer une synthèse de cette substance, à partir de l'acide 3-méthylcyclobutène-1-carboxylique (composé A). (**Indication :** quelle dione est le précurseur rétrosynthétique du composé B, et comment pourriez-vous l'obtenir à partir du composé A ?)



A **B**

Exercice 25-11

L'équation suivante est un exemple d'un autre procédé de synthèse des pyrroles. Écrire un mécanisme pour cette transformation. (**Indication :** se référer au paragraphe 17.9.)



2-Amino-3-oxo-butanoate d'éthyle **3-Oxobutanoate d'éthyle** **3,5-Diméthylpyrrole-2,4-dicarboxylate de diéthyle**

En résumé, le pyrrole, le furanne et le thiophène contiennent des systèmes π délocalisés qui sont aromatiques et analogues à celui de l'anion cyclopentadiényle. Il existe une méthode universelle de préparation des 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes qui est basée sur la cyclisation de composés γ-dicarbonylés énolisables.

25-4 Les réactions des hétérocyclopentadiènes aromatiques

La réactivité du pyrrole, du furanne, du thiophène ainsi que de leurs dérivés est essentiellement régie par leur aromaticité et ressemble au comportement chimique du benzène. Ce paragraphe examine certaines réactions de ces composés, en particulier la substitution électrophile sur aromatique et présente l'indole, qui résulte de l'accolement d'un cycle benzénique sur le pyrrole.

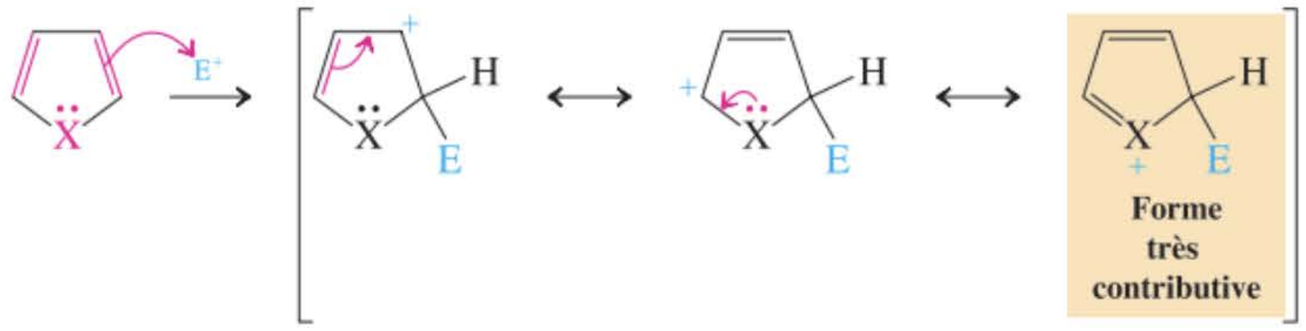
Les pyrroles, furannes et thiophènes sont des aromatiques qui subissent des substitutions électrophiles

Comme on s'y attend pour des systèmes aromatiques, les 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes subissent des substitutions électrophiles. L'attaque peut se faire en deux endroits : en C2 et en C3. Quelle est la position la plus réactionnelle ? On peut répondre à cette question de la même manière que celle qui a permis de prédire la régiosélectivité des substitutions électrophiles sur les benzènes substitués (chapitre 16), à savoir en énumérant toutes les structures de résonance possibles émanant des deux modes de réaction.

Conséquences de l'attaque électrophile en C2 et C3 des hétérocyclopentadiènes aromatiques

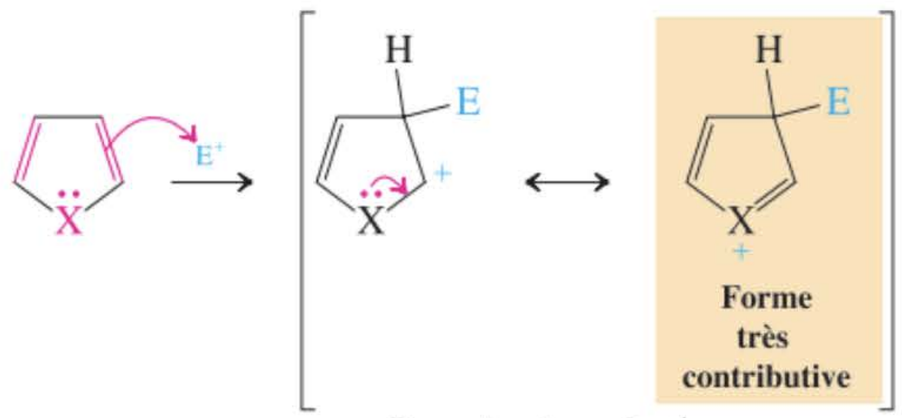
MÉCANISME

Attaque en C2



Trois structures de résonance

Attaque en C3

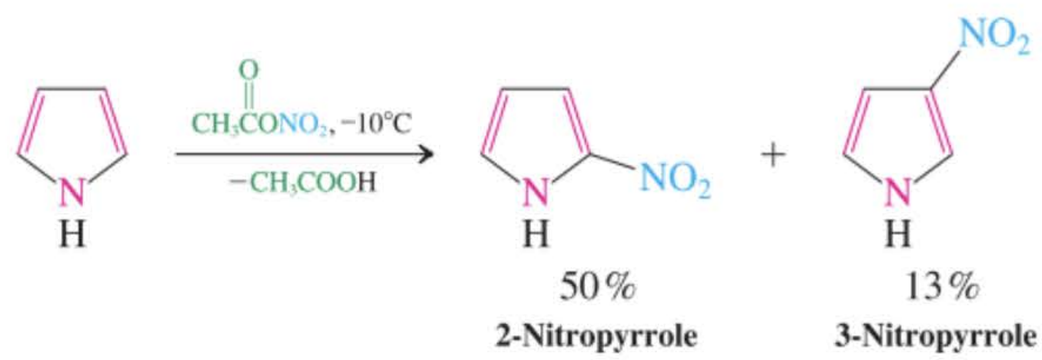


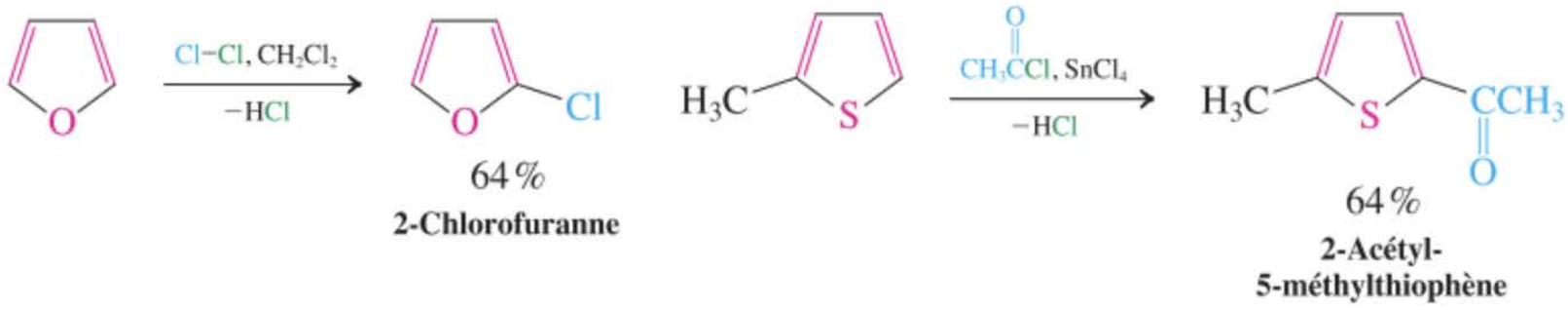
Deux structures de résonance

Les deux modalités bénéficient de la présence de l'hétéroatome qui contribue à la résonance, mais l'attaque en C2 aboutit à un intermédiaire qui est décrit par une structure de résonance supplémentaire, indiquant ainsi que cette position est le lieu privilégié de la substitution. Effectivement, on observe habituellement une telle sélectivité. Cependant, étant donné que le C3 est également activé vis-à-vis de l'attaque électrophile, des mélanges de produits peuvent se former, selon les conditions opératoires ainsi que la nature des substrats et des électrophiles.

RÉACTION

Substitutions électrophiles sur le pyrrole, le furanne et le thiophène





La réactivité relative du benzène et des trois hétérocycles lors des substitutions électrophiles résulte des contributions de l'aromaticité des cycles respectifs et de la stabilisation des cations intermédiaires. Elle augmente selon la séquence benzène ≪ thiophène < furanne < pyrrole.

Exercice 25-12

Mise en pratique des concepts : prédire la position de la substitution électrophile sur un thiophène substitué

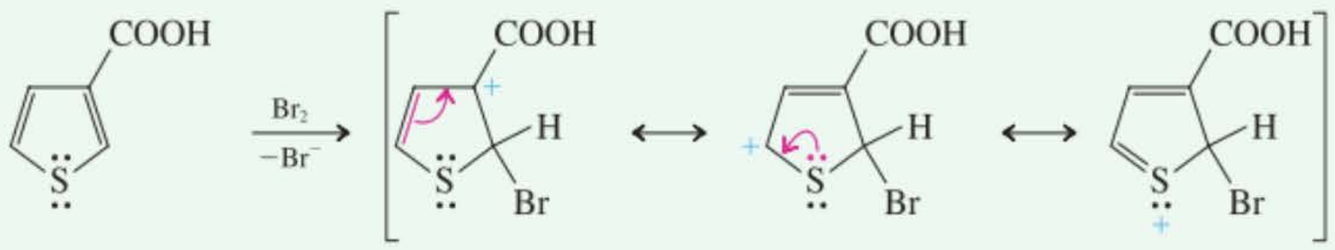
La monobromation de l'acide thiophène-3-carboxylique aboutit à un seul produit. Quelle en est sa structure et pourquoi est-ce le seul produit formé ?

Stratégie

Les deux sites préférés de réaction devraient être les atomes de carbone voisins du soufre, à savoir dans ce thiophène asymétrique, le C2 et le C5. Pour voir lequel de ces deux carbones est le plus réactif, il suffit de comparer les structures de résonance respectives du cation intermédiaire résultant de l'attaque électrophile en chacune de ces positions.

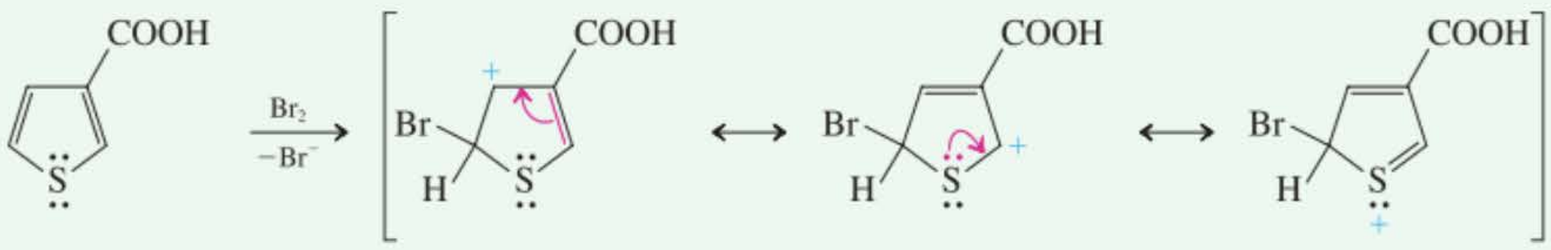
Solution

• Attaque en C2



A

• Attaque en C5



• Résultat : l'attaque en C5 évite le placement de la charge positive en C3, comme dans A, sur un carbone porteur d'une fonction carboxyle électroattractrice. De ce fait, le seul produit qui émerge est l'acide 5-bromothiophène-3-carboxylique.

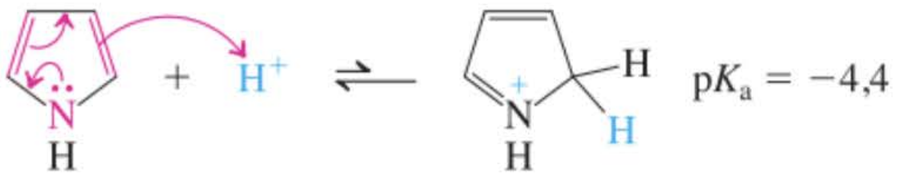
Exercice 25-13

Essayez par vous-même

La monobromation du 3-méthylfuranne aboutit à un seul produit. Quelle en est sa structure et pourquoi est-ce le seul produit formé ?

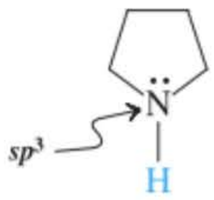
Étant donné que la paire électronique libre de l'azote est réquisitionnée par la conjugaison, le pyrrole est extrêmement peu basique, comparé aux amines ordinaires (paragraphe 21.4). Il faut avoir recours à des acides très forts pour réussir à protonner cette molécule, et ladite protonation se fait en C2 et non sur l'azote.

La protonation du pyrrole se fait sur un carbone



$pK_a = -4{,}4$

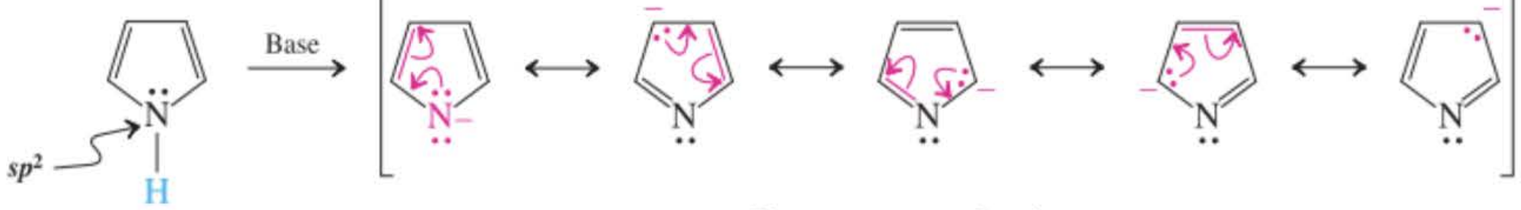
Non seulement les pyrroles sont fort peu basiques, mais il sont, en fait, relativement acides. Ainsi, alors que l'azacyclopentane affiche un pK_a de 35 (ce qui est normal pour une amine, paragraphe 21.4), la valeur correspondante du pyrrole est 16,5 ! Cette exaltation de l'acidité est due à la fois au changement d'hybridation (sp^2 au lieu de sp^3, voir paragraphe 11.3) et à la délocalisation de la charge négative (comme dans l'anion cyclopentadiényle, paragraphe 15.7).



$pK_a = 35$

Azacyclopentane

Le pyrrole est quelque peu acide



$pK_a = 16{,}5$

Cinq structures de résonance

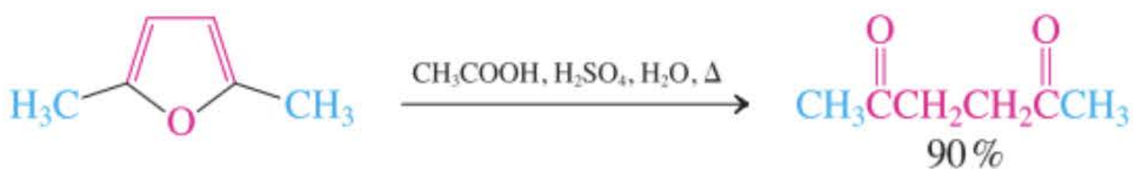
Exercice 25-14

Expliquer pourquoi le pyrrole est protonné sur un des carbones en α plutôt que sur l'azote.

Les 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes peuvent donner lieu à une ouverture de leur cycle ou à des réactions de cycloaddition

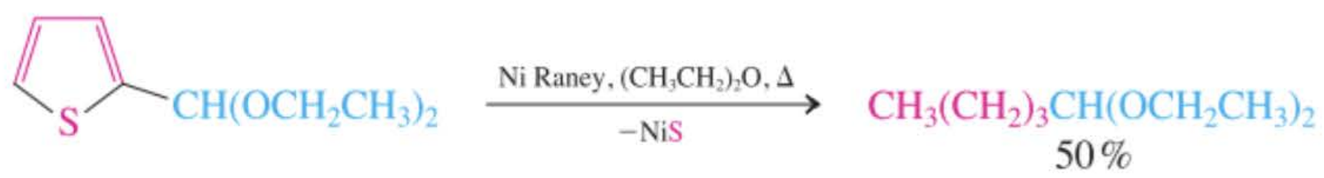
Les furannes peuvent être hydrolysés dans des conditions douces en composés γ-dicarbonylés. Cette réaction peut être considérée comme étant l'inverse de la synthèse des furannes selon une méthode de type Paal-Knorr. Le pyrrole polymérise dans ces conditions réactionnelles, tandis que le thiophène est stable.

Hydrolyse d'un furanne en un composé γ-dicarbonylé

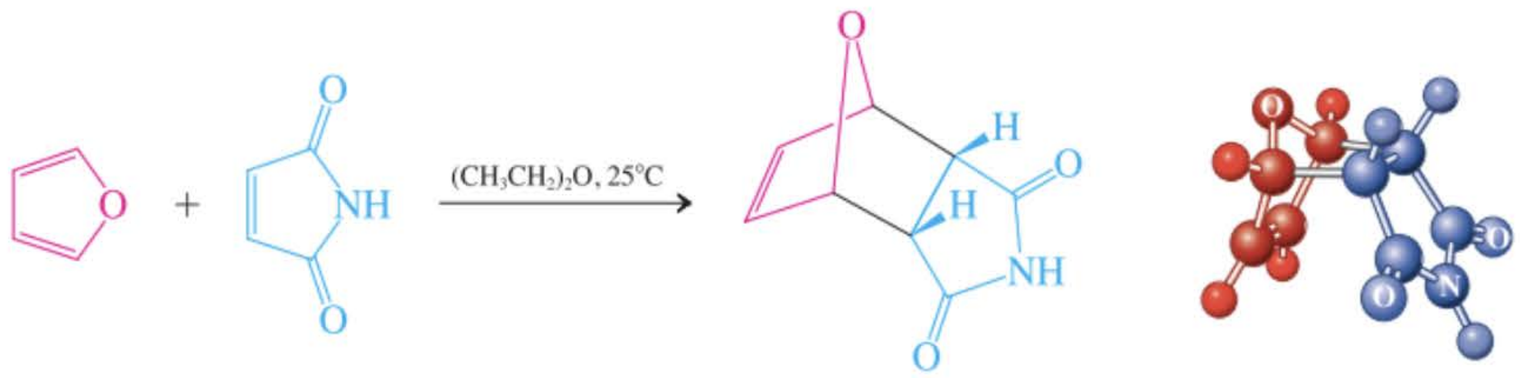


Hexane-2,5-dione

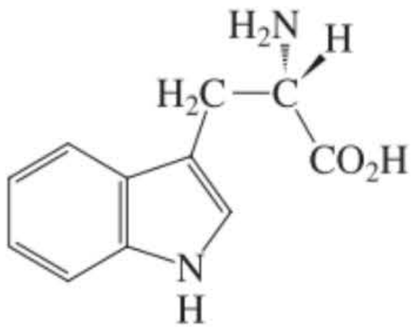
La désulfuration à l'aide de nickel Raney (paragraphe 17.8) des dérivés du thiophène aboutit à des composés saturés acycliques dépourvus de soufre.



Étant moins aromatique (paragraphe 25.3), le système π du furanne (mais pas celui du pyrrole ni celui du thiophène) possède suffisamment de caractère diénique pour se prêter à des cycloadditions de Diels-Alder (paragraphe 14.8).



95 %



Tryptophane

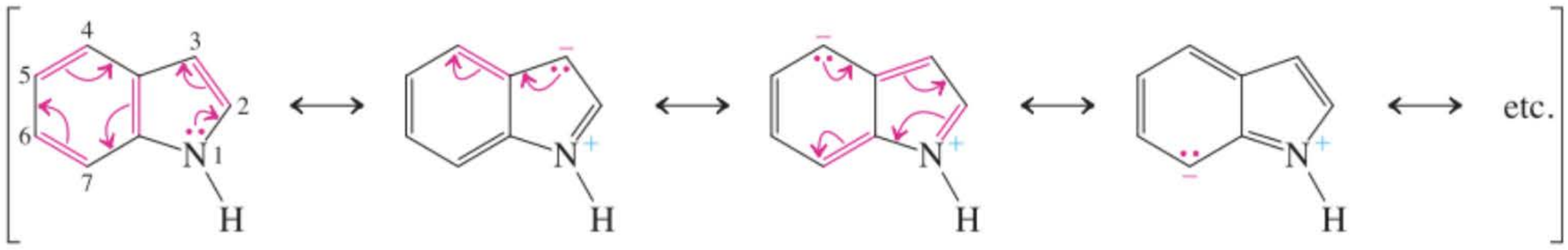
L'indole est un benzopyrrole

Parmi les dérivés des 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes comprenant un *cycle benzénique accolé*, l'indole est sans conteste le plus important car on le retrouve dans bon nombre de produits naturels, y compris dans l'acide aminé qu'est le tryptophane (paragraphe 26.1).

L'indole est apparenté au pyrrole de la même manière que le naphtalène est apparenté au benzène. Sa composition électronique est illustrée par les diverses structures de résonance plausibles que l'on peut formuler pour la molécule. Bien que les structures de résonance qui perturbent le système

cyclique à six électrons π du noyau benzénique accolé soient moins importantes, elles indiquent cependant l'effet électrodonneur de l'hétéroatome.

Résonance dans l'indole

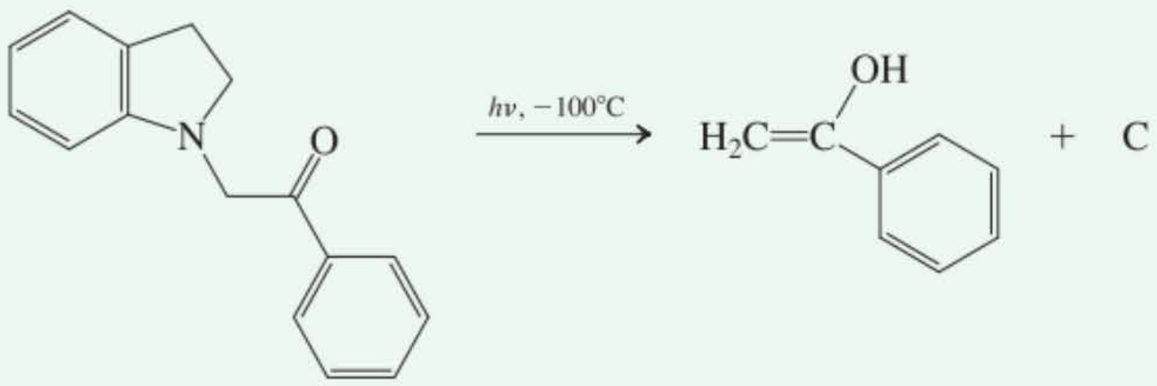


Exercice 25-15

Quel est, selon vous, le site préféré de la substitution électrophile sur le composé aromatique qu'est l'indole. Expliquer votre choix.

Exercice 25-16

L'irradiation du composé A dans de l'éthoxyéthane (oxyde de diéthyle) à –100°C engendre la forme énolique B de l'éthanoylbenzène (acétylbenzène) ainsi qu'un nouveau composé, C, qui s'isomérise en indole lors d'un réchauffement jusqu'à la température ordinaire.



A B

Le spectre de RMN du ^{1}H relatif au composé C laisse entrevoir des signaux à δ = 3,79 ppm (d, 2 H) et 8,40 ppm (t, 1 H), en plus de quatre absorptions aromatiques. L'indole présente des pics à δ = 6,34 ppm (d, 1 H), 6,54 ppm (large d, 1 H) et 7,00 ppm (large s, 1 H). Quelle est la structure du composé C ? (**Indication :** cette photolyse fait intervenir un mécanisme similaire au réarrangement de McLafferty, en spectrométrie de masse (cf. paragraphe 17.3)

En résumé, la cession de la paire électronique libre de l'hétéroatome à l'infrastructure diénique du pyrrole, du furanne et du thiophène rend les atomes de carbone de ces systèmes riches en densité électronique et enclins à subir des substitutions électrophiles plus facilement que ceux du benzène. L'attaque électrophile est le plus souvent favorisée en C2, mais on observe également des substitutions en C3, selon les conditions opératoires ainsi que la nature des substrats et des électrophiles. Certains cycles peuvent être ouverts par hydrolyse ou par désulfuration (pour les thiophènes). L'entité diénique du furanne est suffisamment réactionnelle pour participer à des cycloadditions de Diels-Alder. L'indole est un benzopyrrole qui contient un système π délocalisé.

25-5 Structure et préparation de la pyridine : un azabenzène

La **pyridine** peut être considérée comme un dérivé du benzène – c'est un **azabenzène** – dans lequel une entité CH a été remplacée par un atome d'azote hybridé en sp^2. Le noyau pyridine est, dès lors, aromatique mais sa structure électronique est fortement perturbée par la présence de l'atome d'azote électronégatif. Ce paragraphe décrit la structure de la pyridine, ses propriétés spectroscopiques ainsi que les méthodes d'obtention de ce simple azabenzène.

Pyridine

La pyridine est aromatique

La pyridine contient un atome d'azote hybridé en sp^2 comme dans une imine (paragraphe 17.9). Au contraire du pyrrole, il n'y a qu'un seul électron dans l'orbitale p qui complète l'arrangement électronique π de manière à rendre le cycle aromatique ; comme dans l'anion phényle, la paire électro-

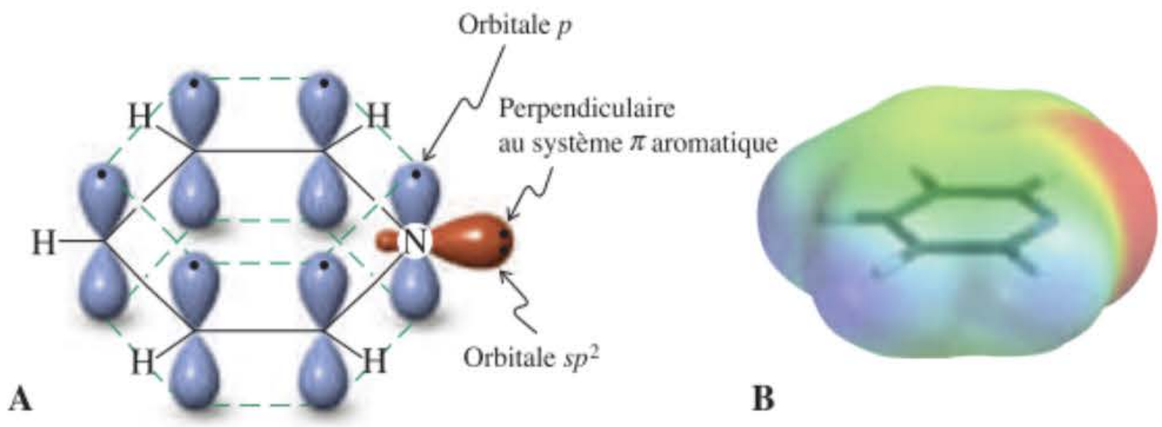
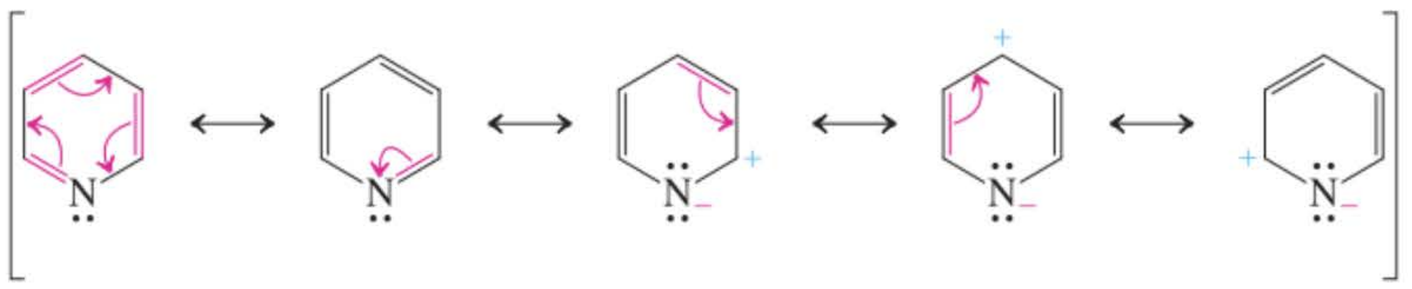


Figure 25-2 (A) Représentation de la pyridine en termes d'orbitales moléculaires. La paire électronique libre de l'azote est dans une orbitale hybridée en sp^2 et ne fait *pas* partie du système π aromatique. (B) Le profil des potentiels électrostatiques de la pyridine révèle bien la localisation de la paire électronique libre de l'azote (en rouge) dans le plan moléculaire ainsi que l'effet électroattracteur de l'azote électronégatif sur le système π aromatique (en vert ; à comparer au profil des potentiels électrostatiques du pyrrole, paragraphe 25.3).

nique libre est localisée dans l'une des orbitales atomiques hybrides sp^2 situées dans le plan de la molécule (figure 25.2). De ce fait, dans la pyridine, l'hétéroatome n'apporte pas de densité électronique supplémentaire au reste de la molécule. C'est tout le contraire : étant donné que l'azote est plus électronégatif que le carbone (tableau 1.2), il aspire vers lui la densité électronique du cycle, tant par effet inductif que par résonance.

Résonance dans la pyridine

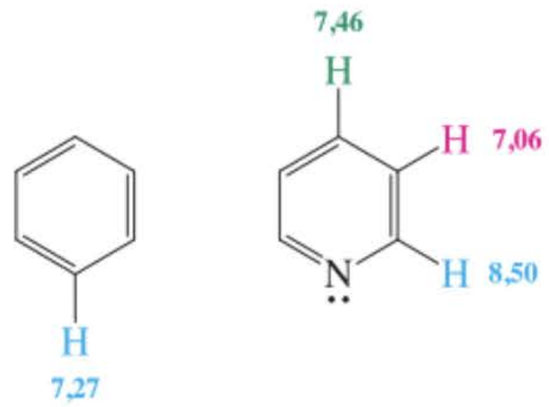


Exercice 25-17

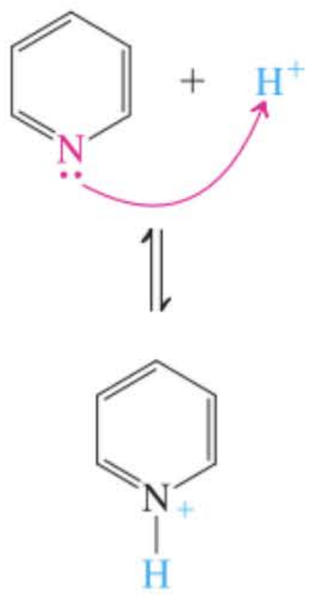
L'azacyclohexane (pipéridine) est une molécule polaire à cause de la présence de l'azote relativement électronégatif. Dans quelle direction son vecteur dipolaire pointe-t-il ? Répondre à la même question dans le cas de la pyridine, qui est deux fois plus polaire. Justifier votre réponse.

La délocalisation aromatique de la pyridine apparaît clairement dans son spectre de RMN du ^1H, qui révèle la présence d'un courant de cycle. L'aptitude électroattractrice de l'azote se manifeste par des déplacements chimiques plus grands (déblindage plus important) en C2 et C4, comme le laisse entrevoir la représentation par résonance.

Déplacements chimiques (ppm) relatifs à la pyridine et au benzène en RMN du ^1H



La pyridine est une base faible

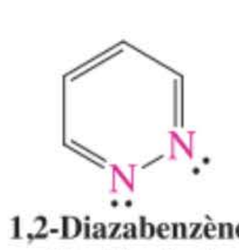


Ion pyridinium
$pK_a = 5{,}29$

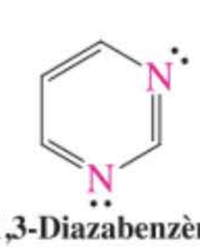
Étant donné que la paire électronique libre de l'azote n'est pas réquisitionnée par la conjugaison (comme c'était le cas pour le pyrrole, exercice 25.14), la pyridine se comporte comme une base faible. (Elle est employée comme telle dans maintes réactions organiques). Comparé aux alcanamines (pK_a des sels d'ammonium $\approx$ 10 ; paragraphe 21.4), l'ion pyridinium est caractérisé par un faible pK_a, et ce, parce que l'azote est hybridé en sp^2 et non en sp^3 (revoir le paragraphe 11.3 en ce qui concerne l'effet de l'hybridation sur l'acidité).

La pyridine est le membre le plus simple de la famille des azabenzènes. On présente ci-après certains de ses analogues aza supérieurs. Ils se comportent de la même manière que la pyridine mis à part le fait qu'il s'y révèle l'effet croissant de la substitution aza avec, en particulier, une déficience électronique plus marquée. Des quantités infimes de divers dérivés du 1,4-diazabenzène (pyrazine) sont responsables des odeurs caractéristiques d'un bon nombre de végétaux. Une goutte de

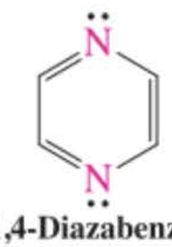
2-méthoxy-3-(1-méthyléthyl)-1,4-diazabenzène (2-isopropyl-3-méthoxypyrazine) dans une piscine olympique suffirait largement à conférer à celle-ci l'odeur de pommes de terre crues !



1,2-Diazabenzène (Pyridazine)



1,3-Diazabenzène (Pyrimidine)



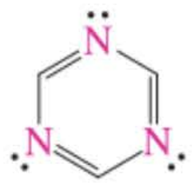
1,4-Diazabenzène (Pyrazine)



1,2,3-Triazabenzène (1,2,3-Triazine)



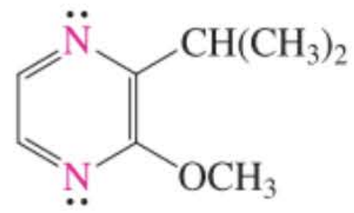
1,2,4-Triazabenzène (1,2,4-Triazine)



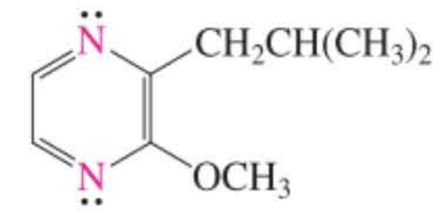
1,3,5-Triazabenzène (1,3,5-Triazine)



1,2,4,5-Tétraazabenzène (1,2,4,5-Tétrazine)



2-Méthoxy-3-(1-méthyléthyl)-1,4-diazabenzène
(Pommes de terre)



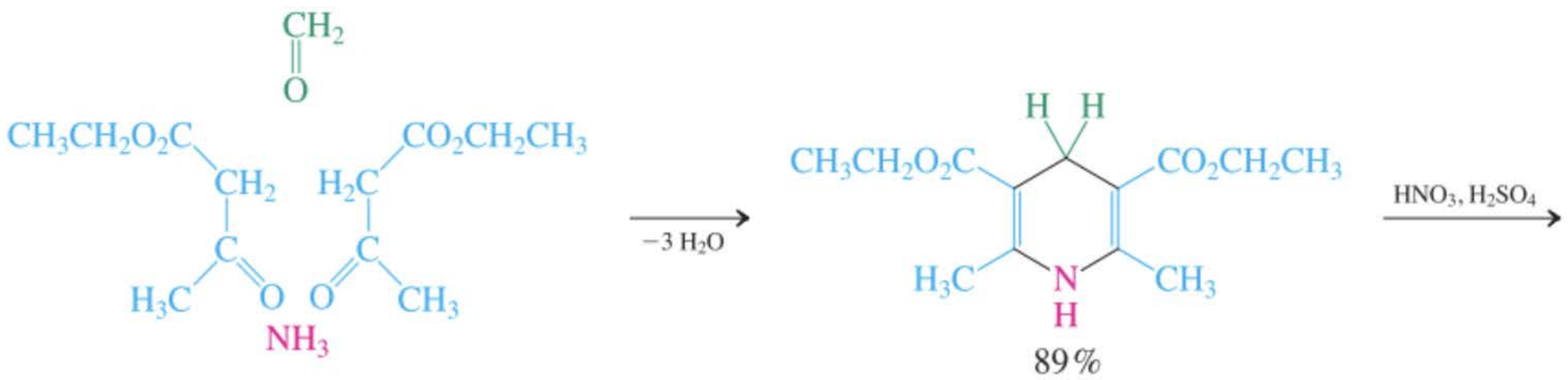
2-Méthoxy-3-(2-méthylpropyl)-1,4-diazabenzène
(Poivrons verts)

Les pyridines sont préparées par des réactions de condensation

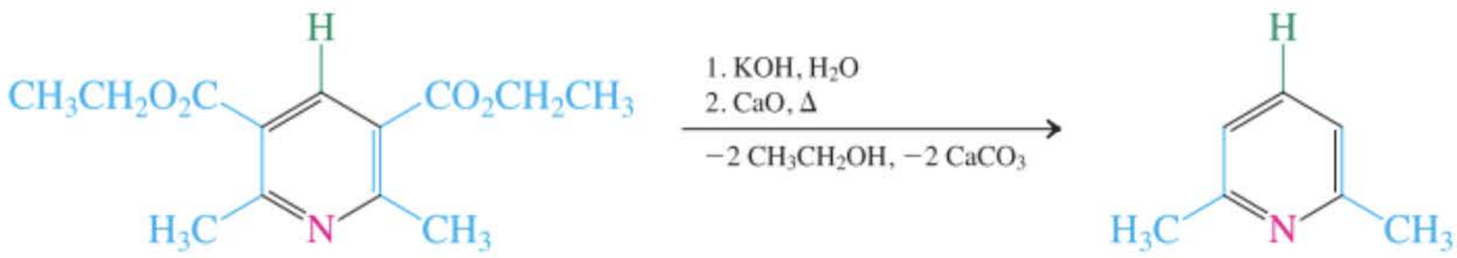
La pyridine et les alkylpyridines simples sont obtenues à partir du goudron de houille. De nombreuses molécules de pyridines plus lourdement substituées sont à leur tour synthétisées par des réactions de substitution – tant électrophile que nucléophile – sur les dérivés plus simples.

Les pyridines peuvent être préparées par des réactions de condensation de substrats acycliques (tels que des composés carbonylés) avec l'ammoniac. La plus universelle de ces méthodes est la **synthèse pyridinique de Hantzsch***. Dans cette réaction, deux molécules d'un composé β-dicarbonylé, un aldéhyde et de l'ammoniac, se combinent lors d'un processus comportant plusieurs étapes (cf. problème d'intégration 25.28) pour fournir une dihydropyridine substituée, laquelle est ensuite aisément oxydée en système aromatique sous l'action de l'acide nitrique. Si le composé β-dicarbonylé est un 3-cétoester, le produit qui en résulte est alors un ester pyridine-3,5-dicarboxylique. L'hydrolyse de celui-ci, suivie de la pyrolyse du sel calcique de l'acide correspondant, aboutit à une décarboxylation.

Synthèse de la 2,6-diméthylpyridine selon Hantzsch



1,4-Dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle



65 %

2,6-Diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

65 %

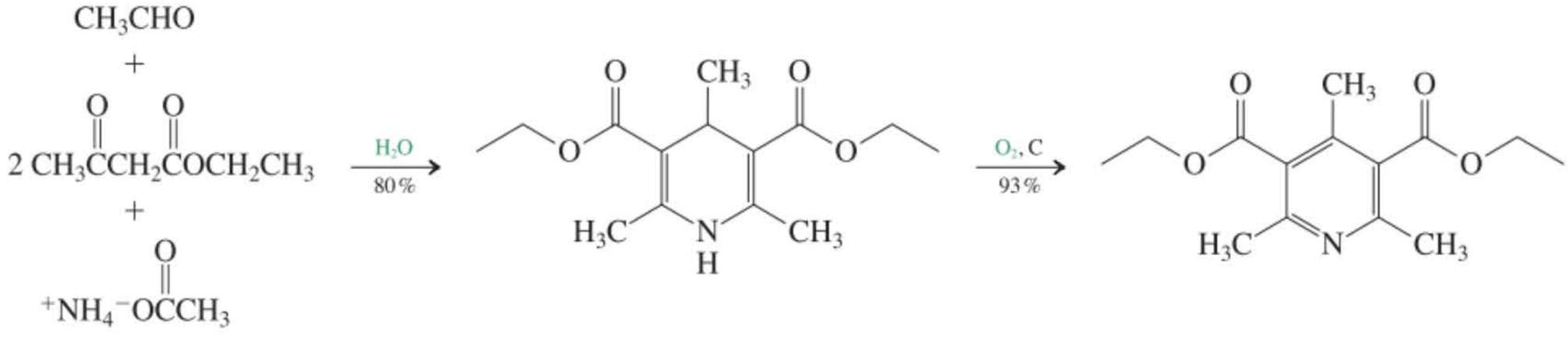
2,6-Diméthylpyridine

---

* Professeur Arthur R. Hantzsch, 1857-1935, Université de Leipzig, Allemagne.

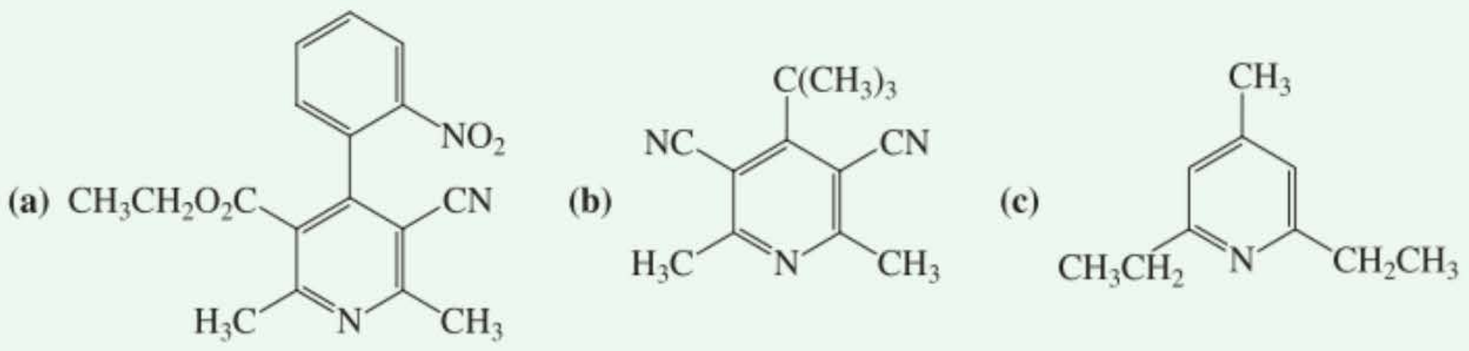
La première étape de la synthèse des pyridines selon Hantzsch est un exemple de réaction faisant intervenir quatre composants : quatre molécules se combinent en effet de manière précise pour former un produit unique. Ceci est remarquable, compte tenu du nombre de modalités différentes des condensations qui s'offrent aux substrats mis en œuvre. La raison de la réussite de cette synthèse de Hantzsh est la réversibilité des autres voies ne menant pas aux dihydropyridines observées ainsi que le réglage fin de la réactivité des molécules participantes : de l'ammoniac (ou de l'acétate d'ammonium) ; un aldéhyde relativement réactionnel ; un composant β-dicarbonylé qui devra servir deux fois. (Pour parcourir ce mécanisme pas à pas, voir le problème 25.28 d'intégration au chapitre). De telles réactions impliquant plusieurs partenaires et pour lesquelles l'eau est le seul produit secondaire, sont, par elles-mêmes, économes en atomes et donc « vertes » (encadré 3.1). Du point de vue environnemental, il est encore plus écologique d'employer de l'eau en guise de solvant ainsi que, lors de l'étape d'aromatisation aboutissant à la pyridine substituée, de l'oxygène en présence de carbone activé (une forme de carbone fortement poreux dérivé du charbon).

Une synthèse "superverte" d'une pyridine selon Hantzsch



Exercice 25-18

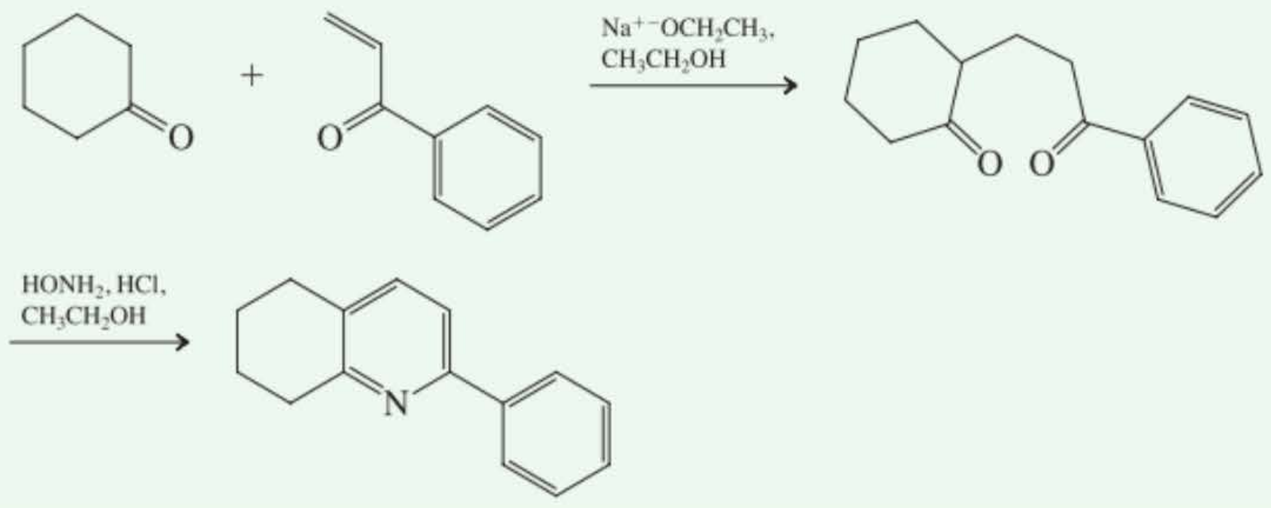
De quels substrats de départ vous serviriez-vous pour synthétiser les pyridines suivantes selon la méthode de Hantzsch ?



Exercice 25-19

Mise en pratique des concepts : la pratique des mécanismes de la synthèse des pyridines

La synthèse des pyridines selon Hantzsch fait intervenir, dans un premier temps, des 1,4-dihydropyridines. Il existe une variante de cette méthode, où intervient l'hydroxylamine (tableau 17.5), qui peut être considérée comme un dérivé oxydé de l'ammoniac. Avec ce réactif, les pyridines se forment directement à partir des composés 1,5-dicarbonylés, lesquels s'obtiennent à leur tour facilement à la suite d'additions selon Michael d'énolates à des aldéhydes ou des cétones α, β-insaturés (paragraphe 18.11). Formuler les mécanismes des deux étapes de la synthèse de la pyridine présentée ci-après.

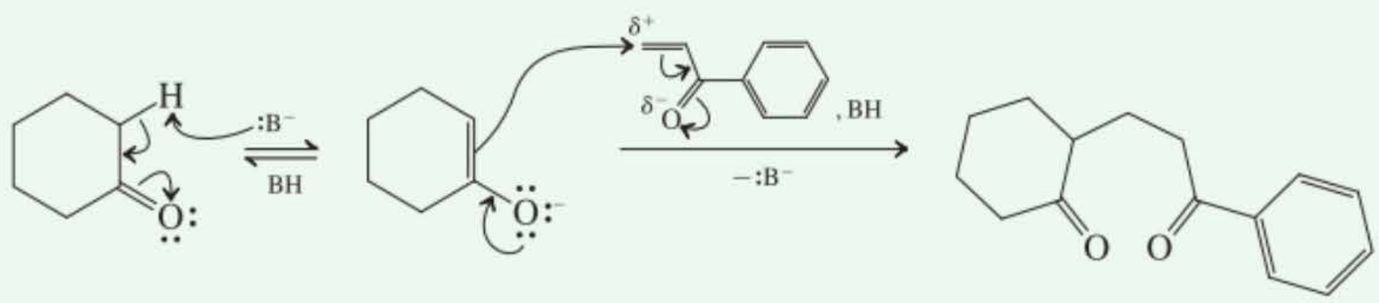


Stratégie

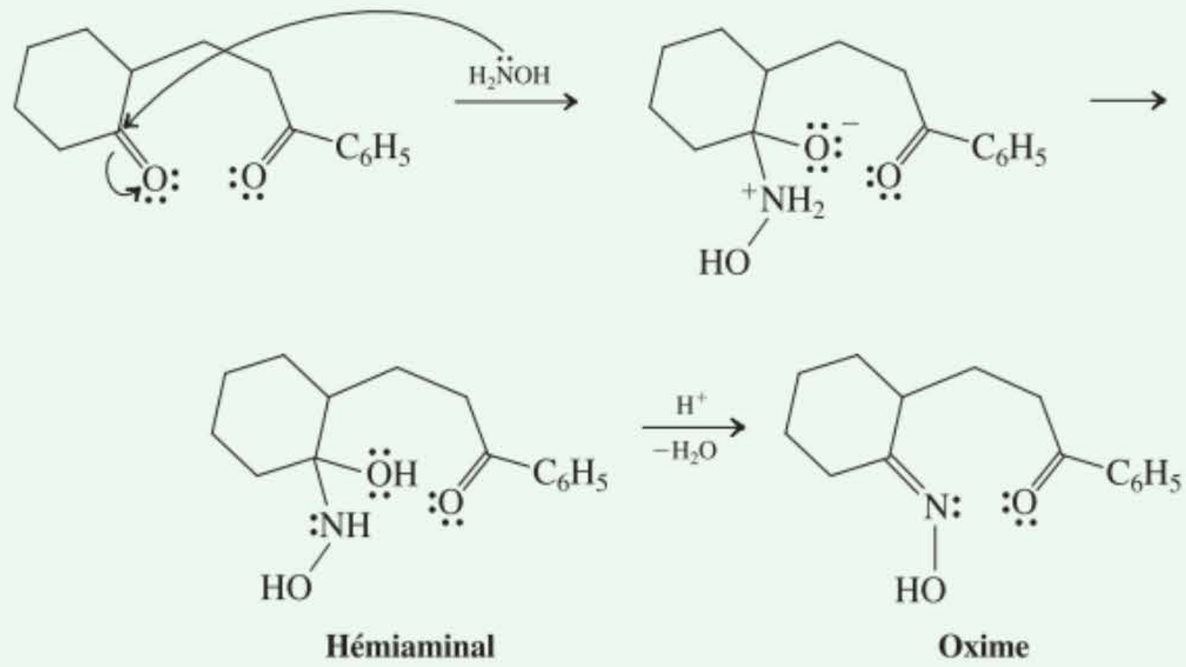
En examinant la première étape de cette réaction, vous reconnaîtrez une addition de Michael de la cyclohexane à une cétone insaturée. (Vous pouvez revoir une telle réaction dans le paragraphe 18.11). La transformation lors de la seconde étape ressemble plutôt à la synthèse de Paal-Knorr des pyrroles (exercice 25.9), sauf qu'il en résulte la construction d'un cycle à six pièces (et non à cinq pièces). Le mécanisme à faire intervenir devrait donc être inspiré de celui de ces deux réactions.

Solution

• On remarquera que le produit résulte de la formation d'une liaison C–C entre le carbone voisin du carbonyle de la cyclohexanone et celui en position terminale de l'énone. En d'autres mots, la cyclohexanone est alkylée en position α. On se rappellera que les cétones sont alkylées via leurs énolates (paragraphe 18.4) et, dans le cas présent, l'alkylation résulte de l'attaque de l'énolate de la cyclohexanone sur le carbone β positivement polarisé de l'énone, comme on le montre ci-dessous.



• Pour la seconde étape, on peut comprendre ce mécanisme en se rappelant que les amines primaires réagissent réversiblement avec les cétones pour fournir des imines par perte d'eau (paragraphe 17.9) et que, en fait, l'hydroxylamine aboutit à des oximes (tableau 17.5). Ces condensations transitent par des hémiaminals, à la suite de l'attaque nucléophile du carbone carbonylique par l'azote de l'amine.

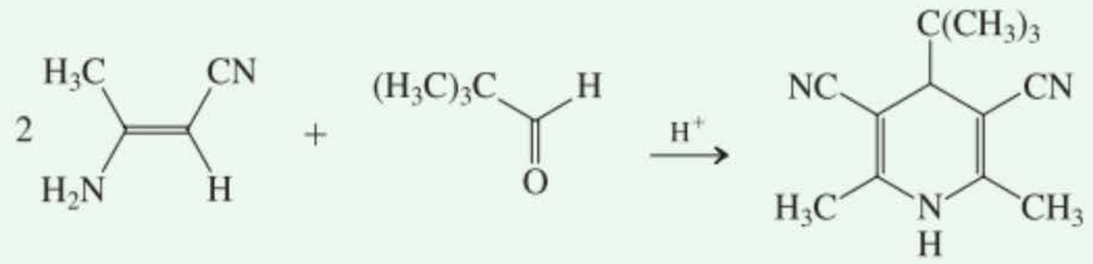


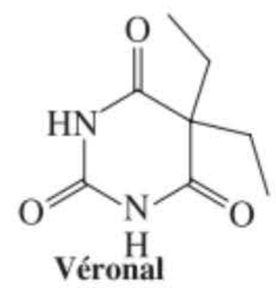
• Les imines (tout comme les composés carbonylés qui forment des énols) sont en équilibre avec leurs formes tautomères, en l'occurrence les énamines (paragraphe 17.9). Si, dans l'exemple qui nous concerne, on écrit cette forme pour notre oxime, on arrive alors à un composé aminocarbonylé qui est prêt à former rapidement un autre hémiaminal par voie intramoléculaire. Une déshydratation subséquente produit une nouvelle énamine cyclique, laquelle, manifestement, n'est rien d'autre qu'une pyridine hydratée. Enfin, la stabilité liée à l'aromaticité fournit la force motrice caractérisant la perte rapide d'eau, bref l'apparition du produit pyridinique.

Exercice 25-20

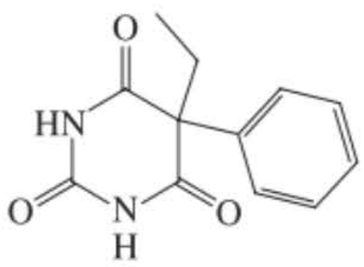
Essayez par vous-même

Esquissez un mécanisme plausible justifiant la réaction de condensation suivante. [**Indications :** commencer par une condensation aldolique de l'aldéhyde avec l'énamine. (Revoir l'alkylation des énamines, paragraphe 18.4). Puis, faire intervenir le produit obtenu en tant qu'accepteur de Michael de la deuxième énamine.]





Véronal



Phénobarbital

Exercice 25-21

Le 1,3-diazabenzène-2,4,6-triol préfère se trouver sous sa forme tautomère, c'est-à-dire tricétonique (paragraphe 22.3), à raison de 121 kJ mol^{-1}. On l'appelle couramment acide barbiturique (pK_a = 7,4) et cette molécule constitue l'entité fondamentale d'un groupe de sédatifs et somnifères appelé « barbituriques », dont le véronal et le phénobarbital sont deux exemples (voir dans la marge).



Acide barbiturique

Proposer une synthèse du véronal à partir de propanedioate de diéthyle (ester malonique, paragraphe 23.2) et d'urée (paragraphe 20.6). (**Indication :** en présence d'une base, comme un alkoxyde, les amides sont en équilibre avec les amidates correspondants ; paragraphe 20.7).

En résumé, les pyridines sont des composés aromatiques qui sont pauvres en densité électronique. La paire électronique libre qui est située sur l'azote rend cet hétérocycle faiblement basique. Les pyridines sont synthétisées via la condensation d'un composé β-dicarbonylé avec de l'ammoniac en présence d'un aldéhyde.

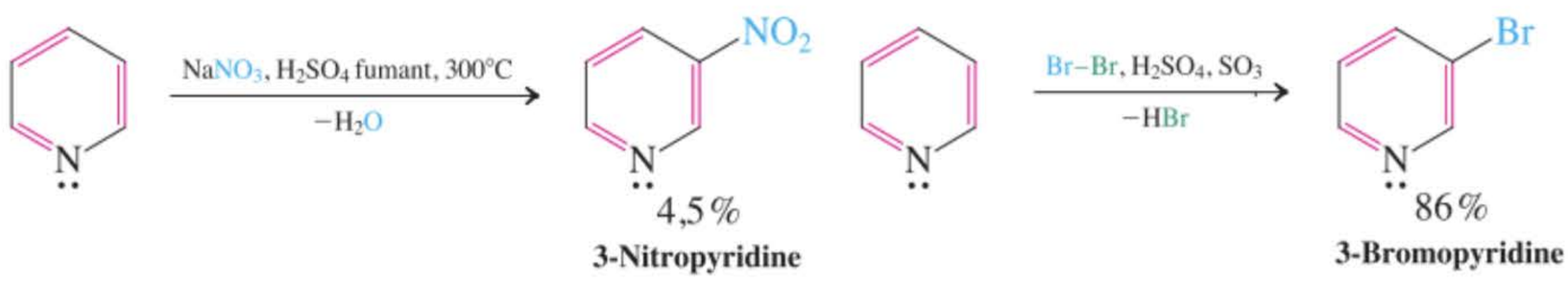
25-6 Les réactions de la pyridine

La réactivité de la pyridine est le reflet de la double nature de cette molécule : il s'agit d'un composé aromatique mais aussi d'une imine cyclique. La pyridine peut donner lieu à des réactions de substitution, tant électrophile que nucléophile, ce qui aboutit à une grande diversité de dérivés substitués.

La pyridine subit des substitutions électrophiles uniquement sous des conditions drastiques

Étant donné que le noyau pyridinique est pauvre en densité électronique, ce système ne donne lieu à des substitutions électrophiles que très difficilement, plus lentement – à raison de plusieurs ordres de grandeur – que le benzène, et en C3 (cf. paragraphe 15.8).

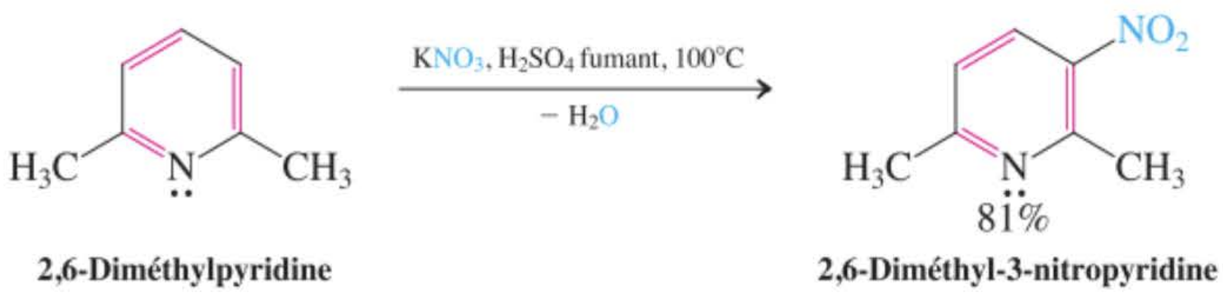
Substitution électrophile sur le noyau (aromatique) pyridinique



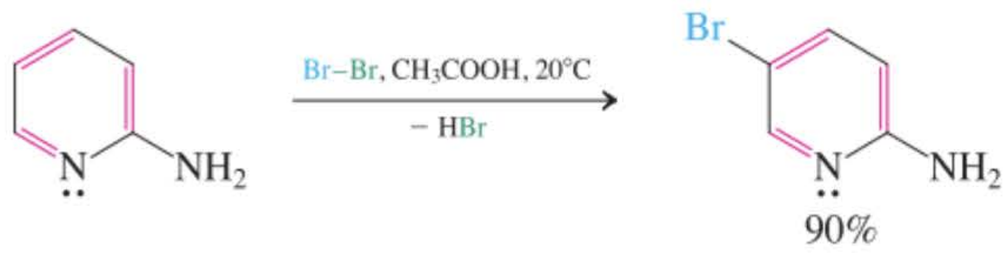
Exercice 25-22

Expliquer pourquoi la substitution électrophile sur le noyau (aromatique) pyridinique se réalise en C3.

Les substituants activants permettent d'opérer dans des conditions plus douces ou améliorent les rendements.



2,6-Diméthylpyridine — **2,6-Diméthyl-3-nitropyridine**

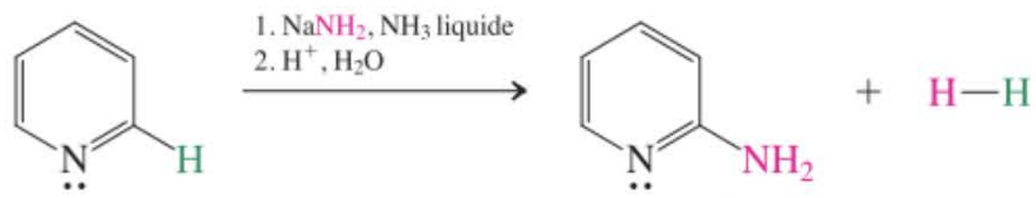


2-Aminopyridine — **2-Amino-5-bromopyridine**

La pyridine subit assez facilement des substitutions nucléophiles

Étant donné que le noyau pyridinique est relativement déficient en densité électronique, il subit des substitutions nucléophiles bien plus facilement que le benzène (paragraphe 22.4). L'attaque en C2 et en C4 est privilégiée parce qu'elle aboutit à des intermédiaires dans lesquels la charge négative peut être placée sur l'azote. La **réaction de Chichibabin*** est un exemple de substitution nucléophile sur le cycle pyridinique, lors de laquelle l'hétérocycle est transformé en 2-aminopyridine à la suite d'un traitement par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide.

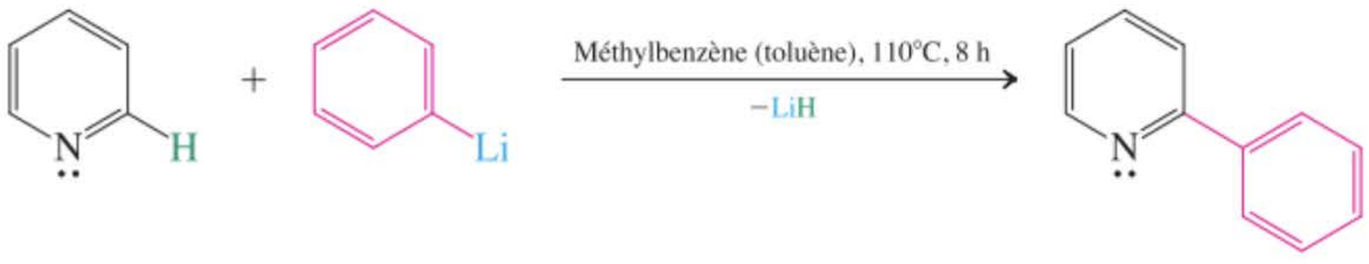
La réaction de Chichibabin



2-Aminopyridine

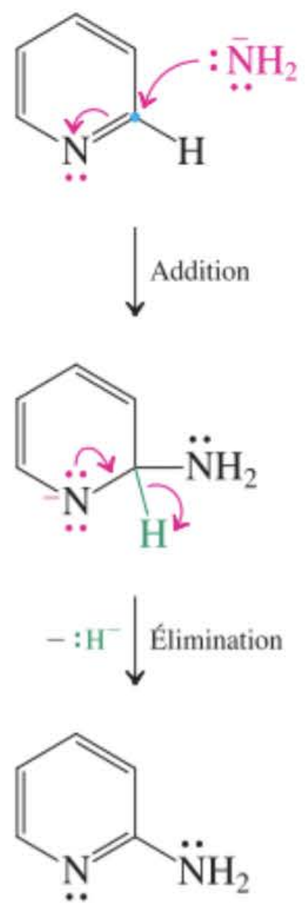
Le mécanisme de cette réaction repose sur un processus d'addition–élimination. La première étape est l'attaque du C2 par $^{-}:\ddot{N}H_2$, attaque qui ressemble à l'addition-1,2 sur une fonction imine. Il s'ensuit alors une éjection d'un ion hydrure, $H:^{-}$, à partir du C2 ainsi que la déprotonation de l'azote de l'amine aboutissant au dégagement de H_2 et à la formation d'un ion pyridine-2-amidure stabilisé par résonance. La protonation de ce dernier lors d'un traitement par de l'eau fournit ensuite le produit final. On remarquera le contraste qui existe vis-à-vis des substitutions *électrophiles,* qui impliquent la perte d'un *proton* et non l'élimination d'un hydrure sous forme de groupe sortant.

Des transformations apparentées à la réaction de Chichibabin se réalisent lorsqu'on traite des pyridines par des réactifs de Grignard ou par des organolithiens.



2-Phénylpyridine

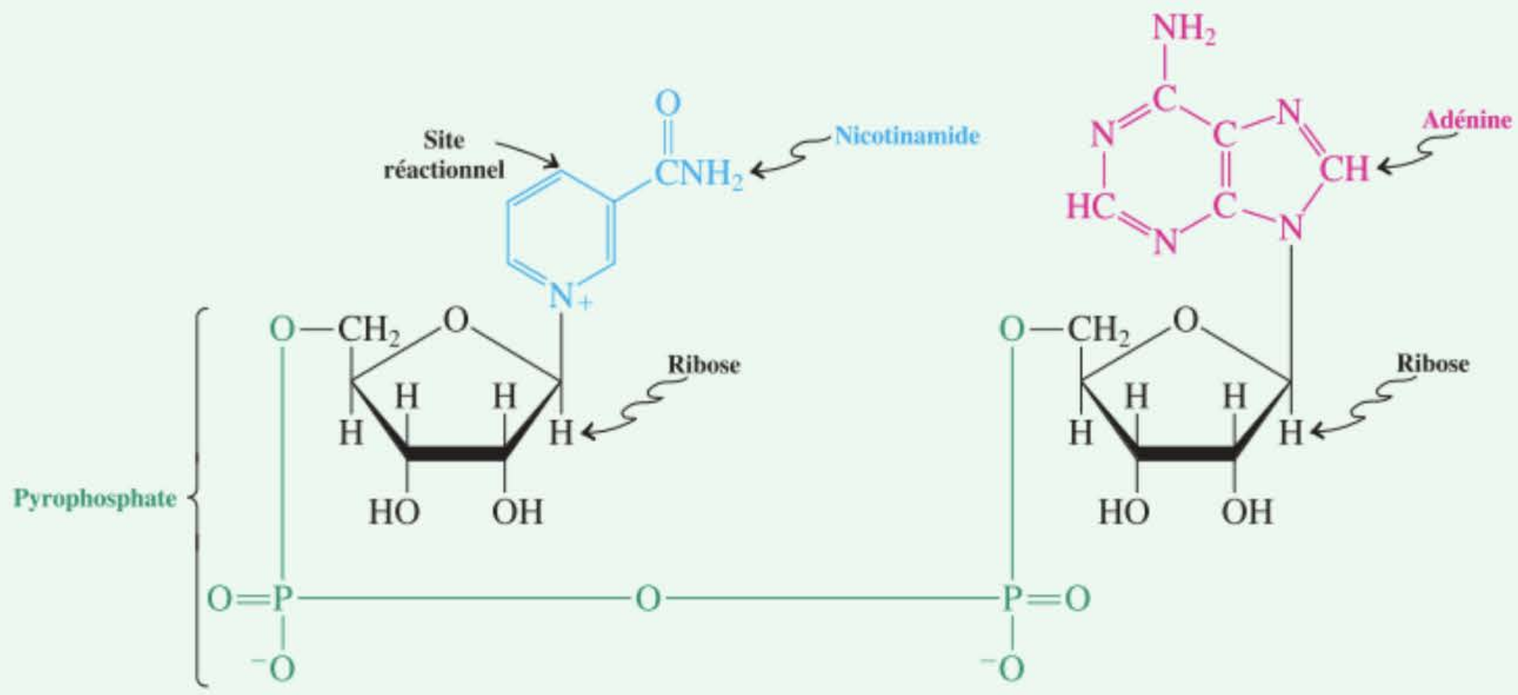
Mécanisme de la réaction de Chichibabin



* Professeur Alexei E. Chichibabin, 1871-1945, Université de Moscou, Russie.

ENCADRÉ 25-2

Les sels de pyridinium naturels : le nicotinamide adénine dinucléotide, dihydropyridines et organocatalyse



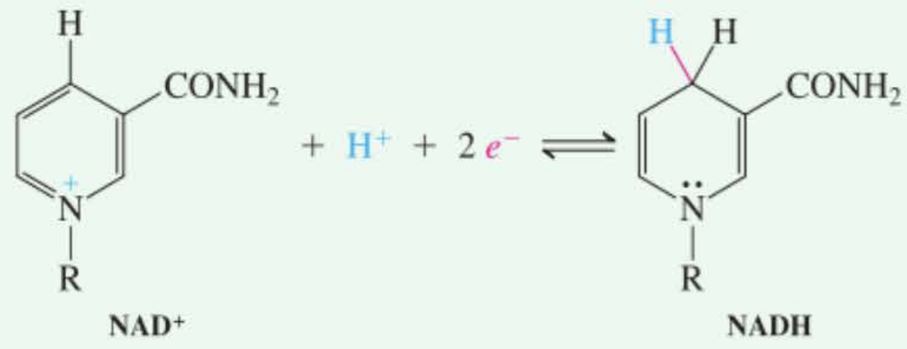
Nicotinamide adénine dinucléotide

Un dérivé complexe de l'ion pyridinium, le *nicotinamide adénine dinucléotide* (NAD^+), constitue un agent important d'oxydation en biochimie. Sa structure comprend un noyau pyridinique [dérivé de l'acide pyridine-3-carboxylique (nicotinique)], deux molécules de ribose (paragraphe 24.1) reliées par un pont pyrophosphate ainsi qu'un hétérocycle, en l'occurrence l'adénine (paragraphe 26.9).

La plupart des organismes tirent leur approvisionnement en énergie de l'oxydation (perte d'électrons) de molécules servant de combustible, telles que le glucose ou les acides gras ; l'oxydant final (accepteur d'électrons) est l'oxygène, qui fournit de l'eau. De telles oxydations biologiques se déroulent selon une cascade de réactions de transferts d'électrons dans lesquelles interviennent des réactifs redox particuliers. Le NAD^+ est une molécule de ce type. Lors de l'oxydation d'un substrat, le cycle pyridinium du NAD^+ subit une réduction en acceptant deux électrons tout en se laissant protonner.

Le NAD^+ est l'accepteur d'électrons qui apparaît lors de nombreuses oxydations enzymatiques d'alcools en aldéhydes (y compris la transformation de la vitamine A en rétinal, encadrés 18.3 et 8.1) . Cette réaction peut être considérée comme étant un transfert d'hydrure, à partir du C1 de l'alcool vers le C4 du noyau pyridinium, accompagné d'une déprotonation.

Réduction du NAD^+



NAD^+ **NADH**

Ceci fournit un aldéhyde ainsi qu'une dihydropyridine, en l'occurrence NADH. Avec d'autres enzymes, c'est l'inverse qui se passe, à savoir la réduction des aldéhydes ou des cétones en alcools avec NADH (voir chapitre 8, problèmes 58 et 59 et paragraphe 22.9).

La partie « active » du NADH n'est rien d'autre qu'une simple dihydropyridine telle que celles que l'on peut aisément obtenir lors de la première étape de la synthèse des pyridines selon Hantzsch (paragraphe 25.5). De ce fait, les chimistes ont examiné s'il était possible d'employer de tels composés en guise d'alternatives (non métalliques) de réactifs générateurs d'hydrures, comme $LiAlH_4$, lors des réductions de carbonyles, ou en

Dans la plupart des substitutions nucléophiles des pyridines, les groupes sortants sont des halogénures, les 2-halogéno et les 4-halogénopyridines étant particulièrement réactionnelles.

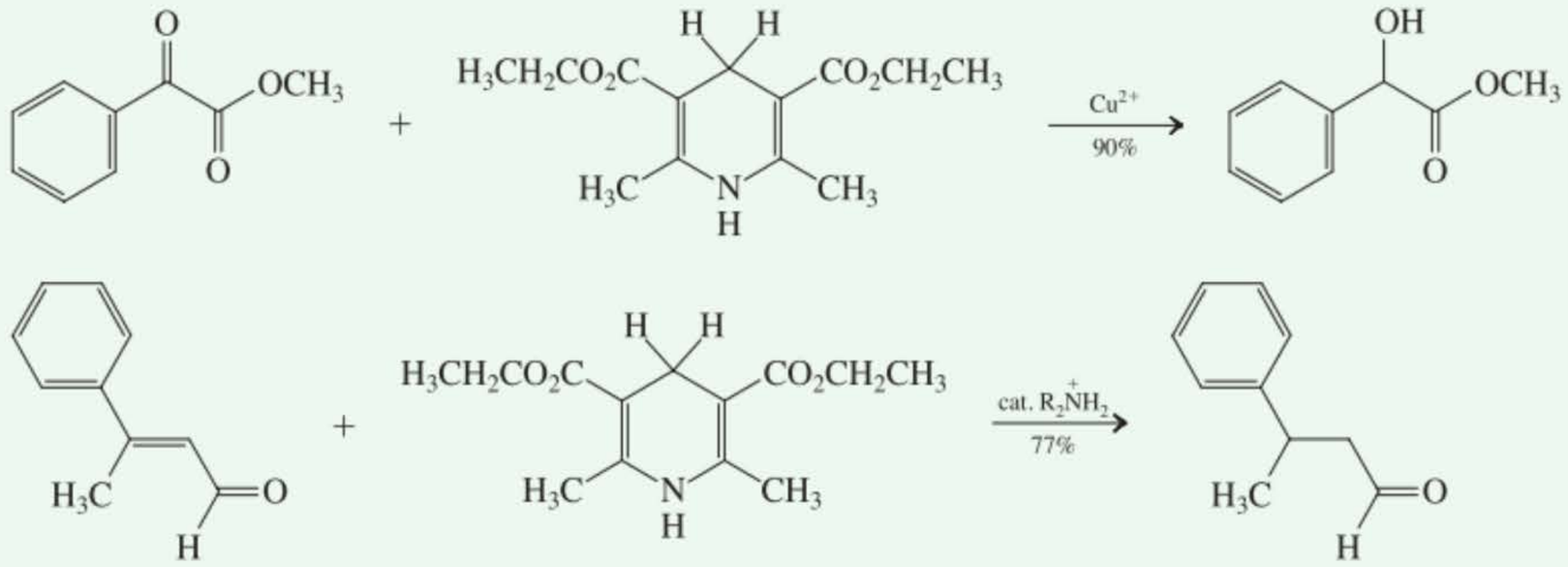


75 %

4-Méthoxypyridine

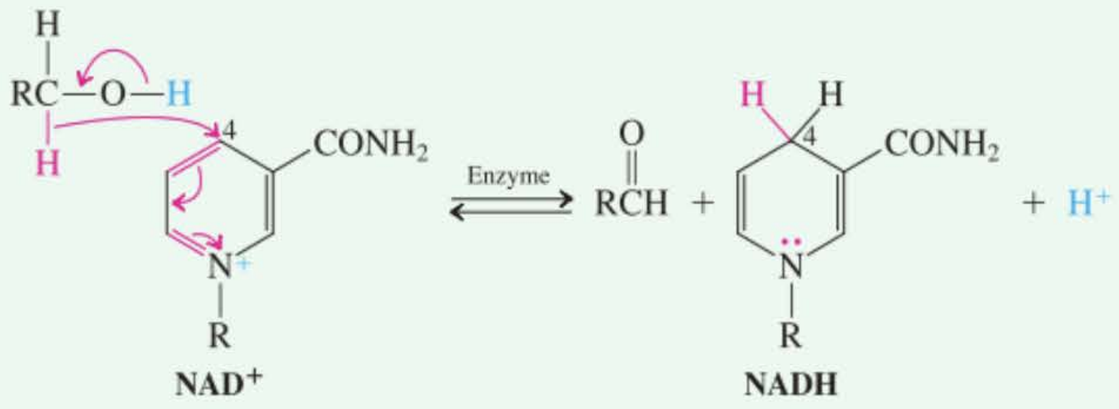
tant que substituts d'hydrogène catalytiquement activé (par ex. par Pd et Pt) lors des hydrogénations. De fait, de telles réactions qualifiées de *biomimétiques* (parce qu'elles imitent les mécanismes empruntés par la Nature) ont été réalisées avec des « esters de Hantzsch » pour réduire des 2-oxoesters en alcools correspondants. De même, l'addition conjuguée d'un hydrure aux aldéhydes α, β-insaturés, suivie d'une protonation, fournit des aldéhydes saturés.

Intervention d'esters de Hantzsch lors de réduction



La première réaction n'est pas vraiment exempte d'un métal puisqu'elle fait intervenir des quantités catalytiques de Cu^{2+} (acide de Lewis) pour activer la fonction carbonyle. L'avantage est qu'en présence de ligands chiraux (voir paragraphe 12.2 et encadrés 5.4 et 12.2) vis-à-vis de Cu^{2+}, l'hydrure s'additionne énantiosélectivement sur un seul des côtés de la molécule de manière à ne fournir qu'un énantiomère précis de l'alcool, exactement comme le ferait le processus naturel. Dans la deuxième réaction, une activation semblable fait intervenir des quantités catalytiques d'un sel d'ammonium, ce qui a pour effet de convertir transitoirement la fonction aldéhyde en l'ion iminium correspondant, dans lequel la charge positive sert à rendre le carbone en β meilleur accepteur d'hydrure. Traditionnellement, de telles activations sont réalisées avec des H^+ ou des acides de Lewis et l'hydrogénation des alcènes fait normalement appel à des catalyseurs métalliques hétérogènes (paragraphe 12 -2). Pour souligner le caractère particulier de ce genre de réactions, par rapport à leurs variantes catalysées par des métaux, ou les a qualifiées d'« organocatalytiques ». Vu leur grande sélectivité et le fait qu'elles ne font pas intervenir des ingrédients métalliques potentiellement toxiques, ces réactions font également partie de la catégorie des processus de la chimie « verte ».

Le couple redox NAD^+–NADH



Exercice 25-23

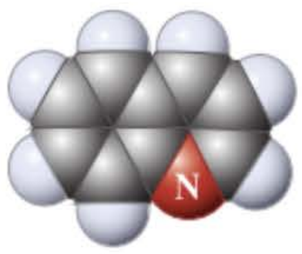
Proposer un mécanisme expliquant la réaction de la 4-chloropyridine avec du méthoxyde. [**Indication :** prendre en considération le fait que le cycle pyridinique contient, somme toute, une fonction imine α,β-insaturée (cf. paragraphes 17.9 et 18.9).]

Exercice 25-24

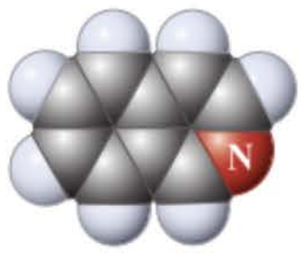
Les vitesses relatives des réactions des 2-, 3- et 4-chloropyridines avec le méthoxyde de sodium dans le méthanol valent respectivement 3.000, 1 et 81.000. Expliquer.

En résumé, la pyridine subit, bien que lentement, des substitutions électrophiles qui concernent de préférence le C3. Les réactions de substitution nucléophile se déroulent plus aisément avec expulsion d'un hydrure ou autre groupe sortant au niveau du C2 ou du C4.

25-7 Quinoléine et isoquinoléine : les benzopyridines



Quinoléine



Isoquinoléine

On peut imaginer qu'un noyau benzénique puisse s'accoler à la pyridine de deux manières différentes, ce qui nous donne la **quinoléine** ou l'**isoquinoléine** (1- et 2-azanaphtalène, dans notre nomenclature systématique). Ces deux substances sont des liquides caractérisés par des points d'ébullition élevés. Un bon nombre de leurs dérivés se rencontrent dans la nature ou ont été synthétisés dans le but d'y trouver associée une activité pharmacologique. Comme la pyridine, la quinoléine et l'isoquinoléine sont facilement isolées à partir du goudron de houille.

Comme on peut s'y attendre, étant donné que la pyridine est pauvre en densité électronique par comparaison avec le benzène, les substitutions électrophiles sur la quinoléine et l'isoquinoléine s'effectuent sur le cycle *benzénique*. Comme c'était le cas avec le napthalène, la substitution au niveau des carbones adjacents aux carbones d'accolement est privilégiée.

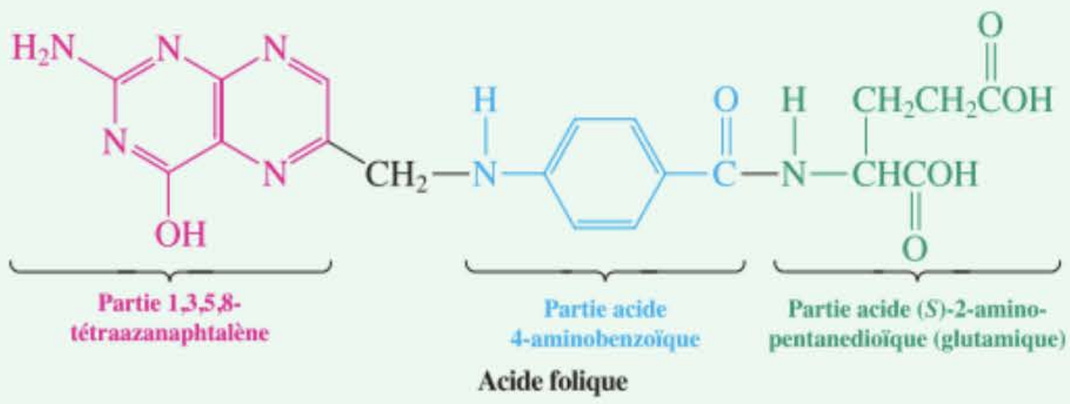


Quinoléine — 35 % **5-Nitroquinoléine** — 43 % **8-Nitroquinoléine**

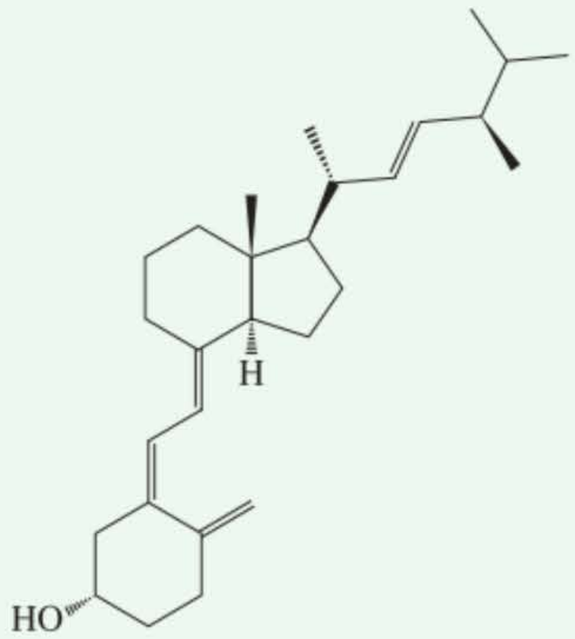
ENCADRÉ 25-3

Acide folique, vitamine D, cholestérol et la couleur de votre peau

L'acide folique est une molécule importante du point de vue biochimique. Celle-ci comprend un noyau 1,3,5,8-tétraazanaphtalène (ptéridine), une entité acide 4-aminobenzoïque (paragraphe 15.4) et une partie acide (*S*)-2-aminopentanedioïque (glutamique) (paragraphe 26.1). L'acide folique est une substance indispensable en vue d'assurer le développement correct du système nerveux de l'embryon au cours des tout premiers mois de la grossesse. L'un de ses rôles consiste à transférer des entités monocarbonées entre certaines molécules (chapitre 9, problèmes 69 et70). Une carence de cette substance, dont l'approvisionnement se fait par voie alimentaire, aboutit à des infirmités et très souvent à des anomalies fatales à la naissance telles qu'un spina-bifida («épine dorsale fendue») ou une anencéphalie (le cerveau n'ayant pu se développer normalement). Le Ministère de la Santé Publique des États-Unis recommande à toutes les femmes susceptibles d'être enceintes d'ingérer quotidiennement 0,4 mg d'acide folique.



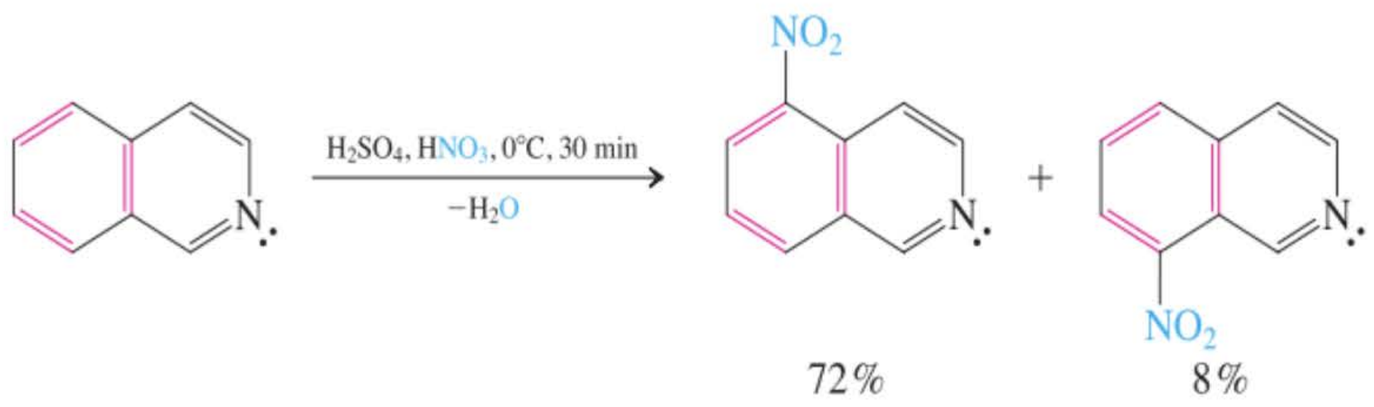
Acide folique



Vitamine D_2

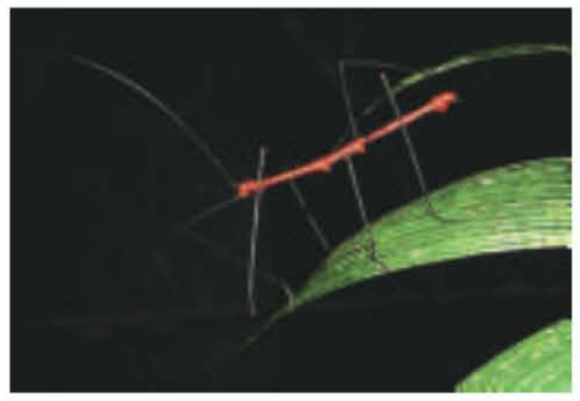
La vitamine D est également un nutriment indispensable à la santé. Cette substance assure la croissance saine des os chez les enfants et une carence en une telle vitamine aboutit à une maladie appelée **rachitisme**.

Tout au long de notre existence, la vitamine D joue un rôle déterminant en maintenant les concentrations de calcium et de phosphore à leur niveau correct dans notre organisme. Au contraire de l'acide folique, votre organisme est capable de synthétiser la vitamine D. Le substrat de départ est le cholestérol (encadré 4.2) et l'autre ingrédient indispensable est la lumière du Soleil – plus précisément les rayons ultraviolets B (s'étendant de 280 à 315 nm) qui atteignent la Terre lorsque



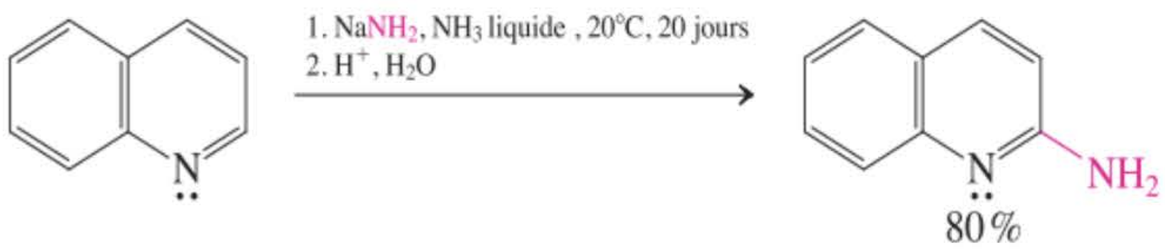
Isoquinoléine **5-Nitroisoquinoléine** **8-Nitroisoquinoléine**

Contrastant avec le comportement des électrophiles, les nucléophiles préfèrent réagir au niveau du noyau *pyridinique,* qui est pauvre en densité électronique. Ces réactions sont tout à fait analogues à celles qui avaient lieu avec la pyridine.



Le « bâtonnet de feu » est un insecte péruvien qui possède des glandes derrière la tête, lesquelles sécrètent de la quinoléine servant de défense chimique vis-à-vis de prédateurs tels que grenouilles, cafards, araignées et autres fourmis.

Réactions de Chichibabin sur la quinoléine et l'isoquinoléine



2-Aminoquinoléine

le Soleil est à la verticale dans le ciel. À partir de ces faits, une histoire absolument remarquable mérite d'être racontée.

Les nuances de couleur des peaux humaines vont pratiquement du noir encre de certaines populations tropicales au plus pâle chez certains rouquins du Nord de l'Europe (en particulier au Royaume-Uni). Comment et pourquoi en est-il ainsi ?

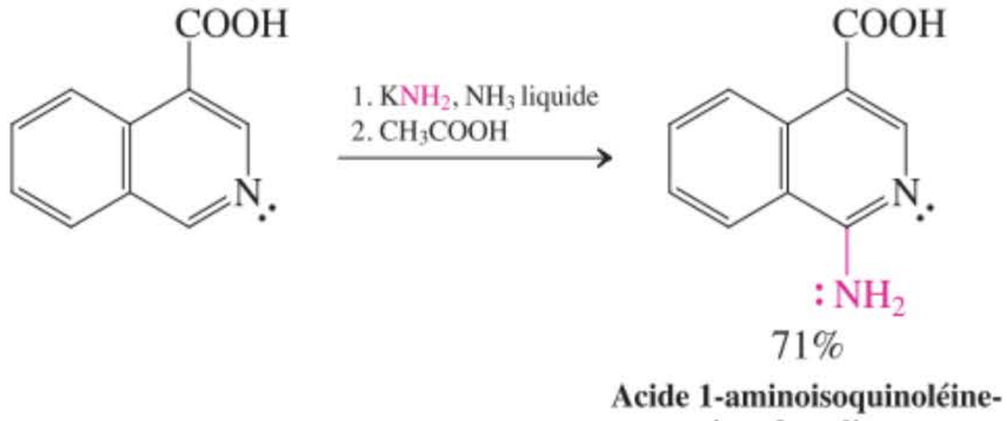
Le système π aromatique étendu dans le cycle tétraazanaphtalène de l'acide folique absorbe fortement la lumière ultraviolette (paragraphe 15.5) et donne lieu à des changements de structure à la suite de ce processus. Bref, la lumière solaire, qui est indispensable à la production de vitamine D, détruit les réserves de l'organisme en acide folique. Les variantes de coloration des peaux humaines sur Terre représentent la réponse de l'évolution eu égard aux quantités diverses de rayonnements UV reçus. Au commencement évolutif de l'humanité, lorsque la quantité de poils protecteurs couvrant le corps s'est mise à diminuer, les individus qui possédaient davantage de pigments capables d'assombrir la peau avaient plus de chances de donner naissance à des bébés sains. Leur peau légèrement plus foncée conférait une certaine protection vis-à-vis de l'acide folique de leur corps, tout en permettant la synthèse de quantités adéquates de vitamine D.

Qu'en est-il des populations à peau plus claire ? En admettant l'hypothèse d'une origine lointaine africaine, les êtres humains qui se sont dirigés plus au Nord, c'est-à-dire à des latitudes où il y a avait moins de rayonnements UV, ont été confrontés à des déficiences en vitamine D en fonction du caractère sombre de leur peau. Dans une telle situation, les individus dont la peau était légèrement plus pâle ont eu un avantage, car la production accrue de vitamine D augmentait leurs chances d'atteindre l'âge de la reproduction. Génération après génération, dans ces latitudes Nord, l'éclaircissement de la peau a fini par atteindre la balance actuelle, laquelle permet à la fois de préserver le taux voulu d'acide folique et de synthétiser des quantités adéquates de vitamine D.

Comment font les individus à peau très foncée pour synthétiser suffisamment de vitamine D, alors que leur peau ne permet qu'à peu de rayons UV de pénétrer ? Ils se sont adaptés en produisant des concentrations plus élevées de cholestérol, le précurseur de la vitamine D. Avec une telle cholestérolémie parmi ces populations, on assiste chez ces individus à une incidence plus marquée de maladies cardio-vasculaires et autres infarctus liés à un excès de cholestérol.



La diversité de l'effet réciproque existant entre l'acide folique et la production de vitamine D : Thuram (en haut), Henry, Lama et Petit, de l'équipe nationale française de football, en passe de gagner la Coupe du Monde en 1998.



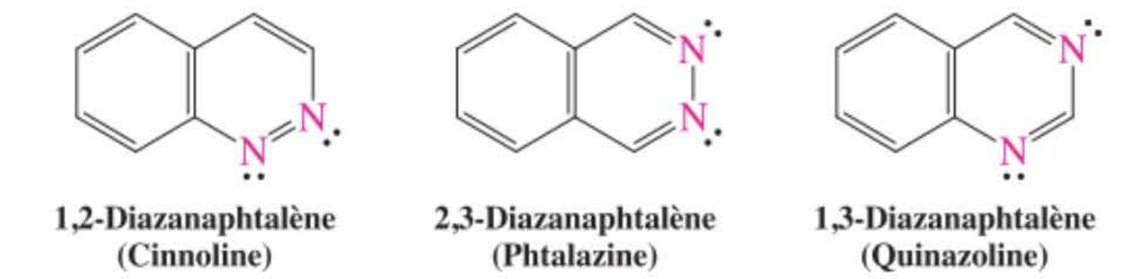
71%

Acide 1-aminoisoquinoléine-4-carboxylique

Exercice 25-25

La quinoléine et l'isoquinoléine réagissent avec les réactifs organométalliques exactement comme le fait la pyridine (paragraphe 25.6). Indiquer les produits qui résulteront de leur réaction avec le bromure de prop-2-énylmagnésium (bromure d'allylmagnésium).

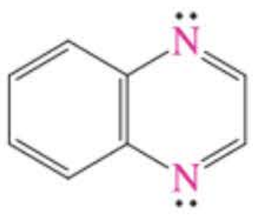
Les structures ci-dessous représentent des analogues aza supérieurs du naphtalène.



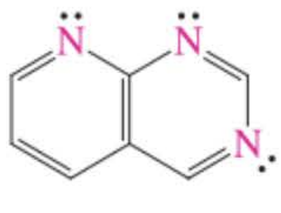
1,2-Diazanaphtalène (Cinnoline)

2,3-Diazanaphtalène (Phtalazine)

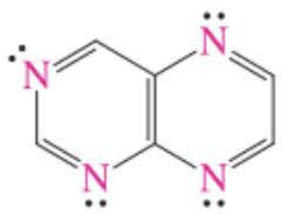
1,3-Diazanaphtalène (Quinazoline)



1,4-Diazanaphtalène (Quinoxaline)



1,3,8-Triazanaphtalène (Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine)

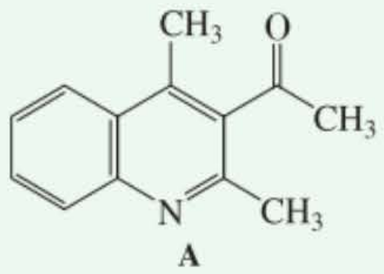


1,3,5,8-Tétraazanaphtalène (Ptéridine)

Exercice 25-26

Mise en pratique des concepts : reconnaître les déconnexions rétrosynthétiques dans les azanaphtalènes

Comme cela a été décrit dans le paragraphe 25.5, certaines synthèses de pyridines sont basées sur diverses réactions de condensation, typiquement de type aldolique (paragraphe 18.5) ou via des imines (paragraphe 17.9). Ayant ceci à l'esprit, comment déconnecteriez-vous rétrosynthétiquement le cycle pyridine de la quinoléine A en deux substrats appropriés pour construire cette molécule ?



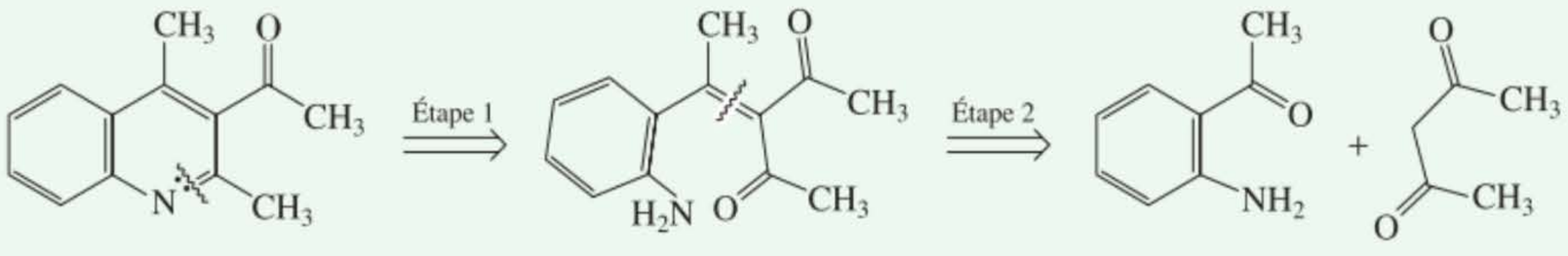
A

Stratégie

La déconnexion la plus évidente est la liaison imine, qui pourrait être formée à partir de l'amine correspondante et du composé carbonylé ad hoc. Ce dernier se révèle être une cétone α,β-insaturée qui pourrait être assemblée par une condensation aldolique.

Solution

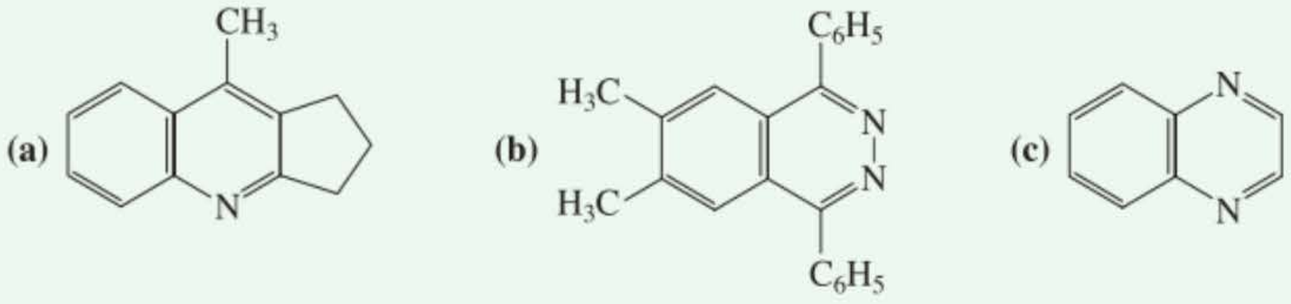
• On commence par déconnecter la double liaison de l'imine (étape 1). Ceci produit une benzénamine d'une part et un groupe carbonyle de l'autre. Ensuite, on applique une réaction rétroaldolique au niveau de la double liaison restante (étape 2), ce qui génère de la 2-acétylbenzénamine et de la pentane-2,4-dione. Ces deux substrats conviennent-ils pour synthétiser A ? La réponse est oui : cette réaction est un exemple de la synthèse dite de Friedländer des quinoléines et elle peut se dérouler sous catalyse acide ou basique. Certes, on peut envisager diverses condensations possibles pour ces substrats. Mais celles-ci sont réversibles et il y a une force motrice considérable menant au produit de cyclisation aromatique. En outre, le composant aminocétone contient ces deux fonctions en conjugaison, ce qui empêche leur autocondensation (écrire la forme de résonance dipolaire de type ammoniuménolate).



Exercice 25-27

Essayez par vous-même

Proposer des déconnexions rétrosynthétiques plausibles pour les molécules suivantes. [**Indications :** pour (b), voir paragraphe 17.10 ; pour (c), voir problème 17.43.]

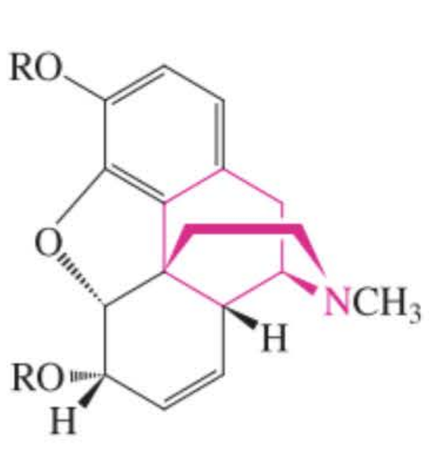


En résumé, les azanaphtalènes que sont la quinoléine et l'isoquinoléine peuvent être considérés comme des benzopyridines. Les électrophiles attaquent le cycle benzénique de ces azanaphtalènes ; les nucléophiles, quant à eux, s'en prennent au noyau pyridinique.

25-8 Les alcaloïdes : des hétérocycles azotés naturels dont l'action physiologique est intense

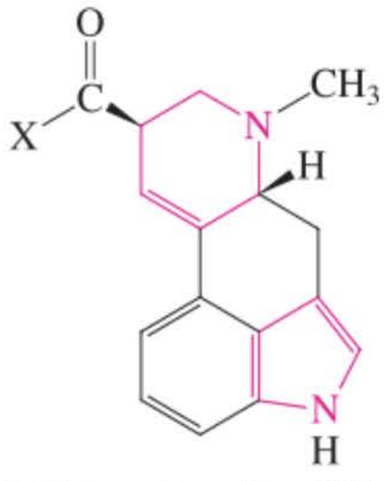
Les **alcaloïdes** sont des composés azotés naturels que l'on isole tout particulièrement des plantes, et dont le goût est amer. Le mot alcaloïde fait allusion à leurs propriétés basiques caractéristiques (semblables aux alcalis), qui sont dues à la paire électronique libre de l'azote.

Comme c'était le cas pour les amines acycliques (chapitre 21), la nature basique (au sens de Lewis) des alcaloïdes, conjointement avec leur architecture tridimensionnelle particulière, donne bien souvent lieu à des effets physiologiques très intenses. Nous avons déjà signalé certains exemples de ces propriétés dans le cas des stupéfiants que sont la morphine et l'héroïne (paragraphe 9.11), d'agents hallucinogènes tels l'acide lysergique et le LSD (paragraphe 19.13) et d'antibiotiques du type pénicilline (encadré 20.2).

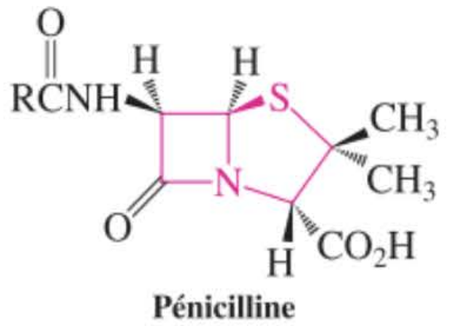


Morphine (R = H)

Héroïne (R = CH_3C(=O))



Acide lysergique (X = OH)
Diéthylamide de l'acide lysergique, LSD
[X = $(CH_3CH_2)_2N$]

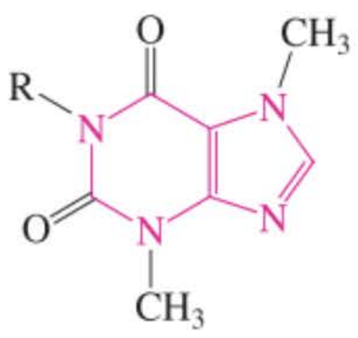


Pénicilline

La nicotine (voir aussi l'encadré 25.1), qui est présente à la concentration de 2 à 8 % dans les feuilles séchées de tabac, est le composé actif dans les cigarettes et autres produits du tabagisme.

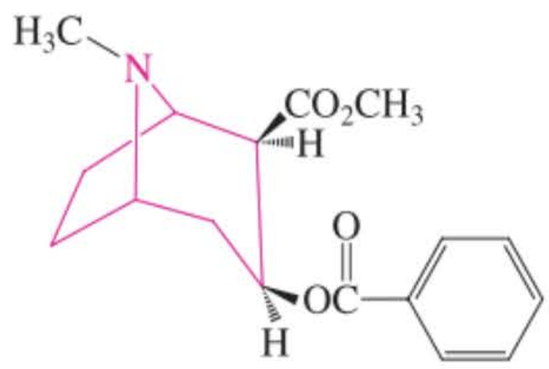


Nicotine



Caféine (R = CH_3)

Théobromine (R = H)



Cocaïne

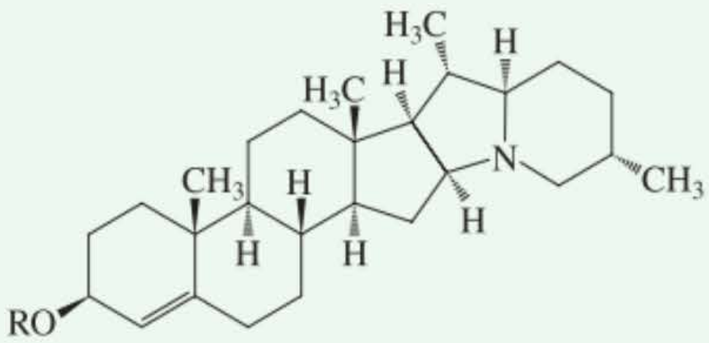
ENCADRÉ 25-4

La nature n'est pas toujours verte : les pesticides naturels

Beaucoup de gens pensent que tout ce qui est synthétique est quelque chose de suspect et de « mauvais », tandis que tout produit chimique naturel est inoffensif. Comme l'a signalé entre autres le professeur Ames*, ceci est un jugement erroné. S'il est bien vrai que nous avons vu que bon nombre de produits chimiques de synthèse présentent des problèmes de toxicité ou d'environnement, les scientifiques ont tout fait pour rendre ces composés utiles. À l'autre extrême, les substances chimiques naturelles ne sont pas si différentes des molécules synthétiques. La nature est un laboratoire de synthèse hautement productif, qui fournit des millions et des millions de composés, parmi lesquels certains sont extrêmement toxiques, comme par exemple la plupart des alcaloïdes que l'on retrouve dans les plantes. Par conséquent, nombreux sont les cas d'empoisonnement (souvent mortels, en particulier chez les enfants) occasionnés par l'ingestion accidentelle de substances végétales, par le fait de manger des pommes de terre vertes (exposées au Soleil, ce qui augmente leur teneur en toxines), de boire des tisanes aux herbes douteuses, de consommer des champignons vénéneux etc. La propre mère d'Abraham Lincoln est morte après avoir bu le lait d'une vache qui avait brouté de l'herbe contaminée par de l'eupatoire, qui est une plante toxique.

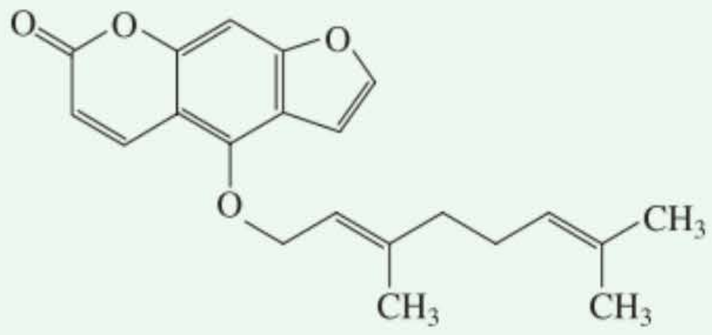


Les pommes de terre vertes sont toxiques parce qu'elles contiennent un alcaloïde appelé solanine.

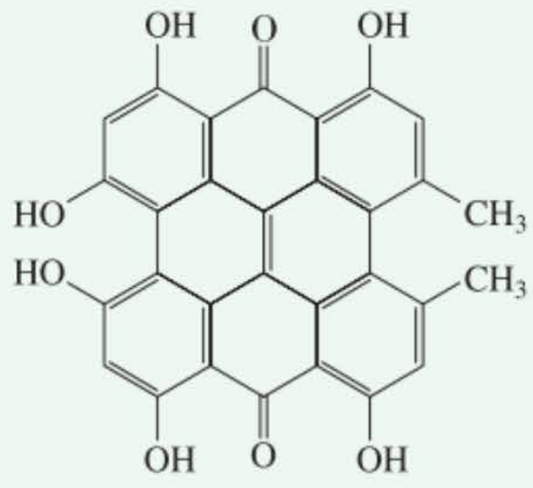


Solanine
(R = ose)

Outre le problème de la toxicité potentielle immédiate de certains produits chimiques d'origine végétale, il y a de plus en plus de preuves visant à faire croire que des interactions défavorables se créent parfois entre des aliments et des médicaments. Par exemple, la bergamotine présente dans le jus de pamplemousse est responsable de « l'effet jus de pamplemousse » sur la biodisponibilité de plusieurs médicaments sous prescription. Ceci peut provoquer une augmentation importante, jusqu'à des niveaux dangereux, de la concentration effective d'un médicament ou parfois, à l'inverse, une diminution de sa concentration, rendant le traitement ainsi moins efficace. Un autre exemple est celui d'une plante, à savoir une hypéricacée, à l'action antidépressive, qui peut provoquer des avortements ou, en tout cas, interférer avec l'effet des pilules contraceptives (encadré 4.3).



Bergamotine

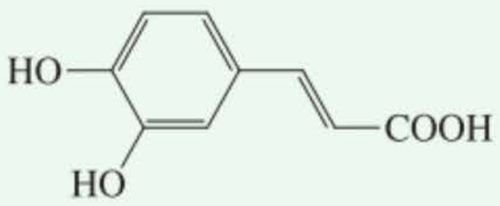
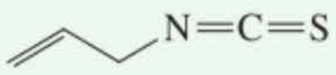
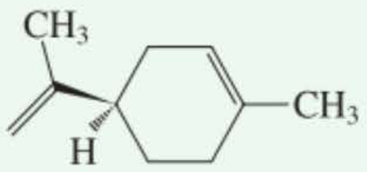
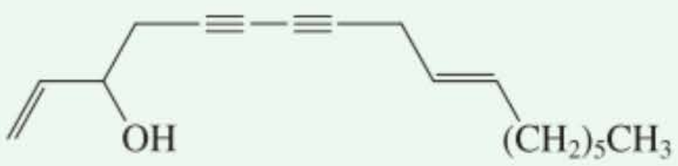
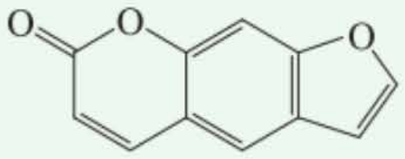


Hypéricine
(Le composé actif des hypéricacées)

Mais à quoi servent tous ces composés dans la vie d'une plante ? Les plantes ne peuvent pas s'encourir en présence de prédateurs ou d'organismes envahissants tels que les champignons, les insectes, les animaux, voire les êtres humains et elles ne possèdent pas d'organes pour se défendre. C'est pourquoi, elle sont mis au point tout un arsenal d'armes chimiques, de « pesticides naturels », avec lesquels elles espèrent élaborer une stratégie efficace de défense. On connaît à présent des dizaines de milliers de composés chimiques de ce genre. Ceux-ci sont, soit déjà présents dans la plante, soit sont créés sous forme de « réponse immunitaire » primitive vis-à-vis d'un dommage extérieur, comme par exemple des scarabées ou des insectes herbivores. Ainsi, dans un plant de tomates, de la systémine, à savoir un petit polypeptide (paragraphe 26.4) constitué de 18 acides aminés, sert de signal d'alarme pour informer le végétal d'une attaque extérieure. Cette molécule se propage rapidement au sein de la plante, tout en déclenchant une cascade de réactions aboutissant à la formation de poisons chimiques. Ceci a pour effet, soit de les obliger à fuir, soit de les immobiliser suffisamment longtemps afin que d'autres prédateurs s'en chargent. Fait intéressant, un de ces produits n'est rien d'autre que de l'acide salicylique, le précurseur de l'aspirine (encadré 22.2), qui permet d'empêcher que la zone endommagée ne s'infecte. Les plantes en détresse ont appris à mettre à profit des substances chimiques sous forme de phéromones d'alarme (paragraphe 12.17), ce qui active tout un ensemble d'armes chimiques agissant au niveau des parties avoisinantes de la plante par l'entremise de signaux moléculaires véhiculés par l'air ou l'eau. Certaines plantes développent plutôt une résistance (immunité) grâce à d'autres mécanismes chimiques. Chaque jour, les Américains consomment environ 1,5 g de pesticides naturels par personne, sous forme de légumes, de fruits, de thé, de café, etc.,

* Professeur Bruce N. Ames, né en 1928, Université de Californie à Berkeley.

Pesticides végétaux

Composé	Aliment végétal (concentration en ppm)
 **Acide caféique** **(Cancérigène)**	Pommes, carottes, céleri, raisins, laitues, pommes de terre (50–200) ; basilic, fenouil, sauge, thym et autres aromates (>1000) ; café torréfié (1800)
 **Isothiocyanate d'allyle** **(Cancérigène)**	Choux (35–590) ; choux-fleurs (12–66), choux de Bruxelles (110–1560) ; moutarde brune (16 000–72 000) ; raifort (4500)
 ***(R)*-Limonène** **(Cancérigène)**	Jus d'orange (31) ; poivre noir (8000)
 **Carotatoxine** **(Une neurotoxine)**	Carottes (10–20)
 **Psoralène** **(Cancérigène)**	Persil (11 000–112 000) ; céleri (1 300–46 000)
 **Sérotonine** **(Un neurotransmetteur, vasoconstricteur)**	Bananes (15 000)

soit 10.000 fois plus que l'ingestion de résidus de pesticides synthétiques. La concentration de ces composés naturels est de l'ordre des parts par millions (ppm), c'est-à-dire plusieurs ordres de grandeur au-dessus de ceux mesurés pour les polluants de l'eau (par ex., les hydrocarbures chlorés) et autres polluants de synthèse (par ex., les détergents, cf. encadré 19.1), qui se mesurent en parts par milliards. Très peu, parmi ces toxines végétales, ont été soumises à des tests de cancérogénicité mais, parmi les rares qui ont été testées (sur des rongeurs), environ la moitié sont des substances cancérigènes, soit pratiquement la même proportion que parmi les produits chimiques de synthèse. Quelques exemples de ces composés sont présentés dans le tableau, avec leur occurrence et leur concentration dans certains aliments courants.

Pourquoi, dès lors, n'avons-nous pas été exterminés par ces poisons ? Une des raisons tient au fait que la concentration de tous ces pesticides auxquels nous sommes exposés est très faible. Mais surtout, au même titre que les plantes, nous avons évolué en vue de nous protéger contre cet assaut de projectiles chimiques. Ainsi, en première ligne de défense, l'épithélium de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin, de la peau et des poumons est renouvelé régulièrement, tel un « fourrage de canon ». En outre, nous disposons de divers mécanismes de détoxification, ce qui rend les poisons ingérés inoffensifs ; nous excrétons toute une série de substances avant qu'elles n'aient occasionné de dommages, notre ADN a plusieurs possibilités de les réparer et enfin, notre aptitude à sentir et goûter les substances répugnantes (comme les alcaloïdes amers, la nourriture pourrie, le lait caillé, les œufs qui sentent le « soufre ») sert de signal d'alarme préventif. Finalement, c'est à nous de juger ce que nous avons à ingérer dans nos organismes mais le vieil adage tient toujours : éviter tout excès et maintenir une alimentation variée et équilibrée.

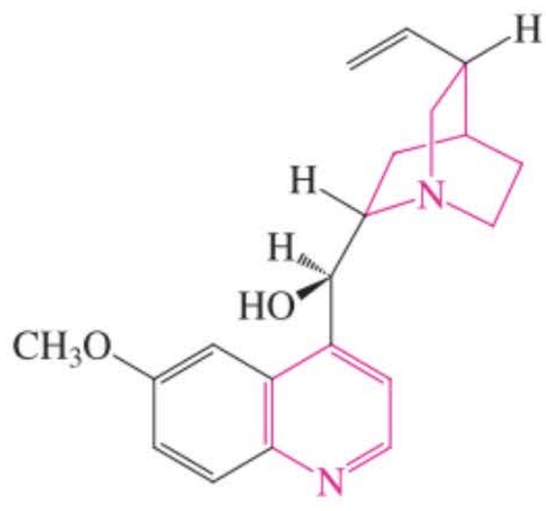


Un moustique du genre *Anopheles stephensi* en train de se nourrir, en injectant à son hôte son tube aspirant. Il est tellement gorgé de sang qu'une goutte dudit sang s'écoule de son abdomen.

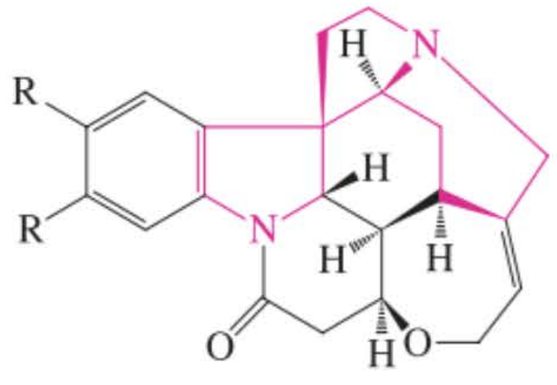
La caféine et la théobromine sont des stimulants encore plus actifs que la nicotine. On retrouve ces substances, respectivement, dans le café et le thé ou dans le cacao (chocolat). Mais le stimulant le plus dangereux est probablement la cocaïne, que l'on extrait des feuilles de coca, un arbuste qui est cultivé essentiellement en Amérique du Sud, à des fins illégales de trafic de stupéfiants. La cocaïne est embarquée et vendue sous la forme de son chlorhydrate, qui est un sel hydrosoluble (« cocaïne de rue »), dont l'ingestion peut se faire en la prisant (sniffant) par voie nasale ou encore per os, voire par voie intraveineuse. L'alcaloïde proprement dit, c'est-à-dire la base libre ou le crack peut être fumé, bref absorbé par inhalation. Cette drogue provoque de graves effets secondaires tant physiques que psychiques, comme par exemple des crises cérébrales, un collapsus respiratoire, des attaques cardiaques, de la paranoïa et des dépressions. Quoi qu'il en soit, cette substance présente quelque utilité bénéfique. C'est, par exemple, un anesthésique local très efficace lors des opérations ophtalmologiques.

La quinine, isolée de l'écorce de quinquina (qui en contient près de 8 %) est le plus ancien agent antipaludique efficace que l'on connaisse. Une poussée de malaria* consiste en une sorte de coup de froid qui s'accompagne ou est suivi par de la fièvre et qui se termine par un sudation profuse. De tels épisodes peuvent se répéter régulièrement. Le mot malaria provient de l'italien, *malo,* mauvais, et *aria,* air, se référant à l'ancienne théorie des miasmes selon laquelle la maladie est causée par des vapeurs délétères qui sont véhiculées par l'air émanant des marécages. En fait, elle est due à un protozoaire parasite (de l'espèce *Plasmodium*) dont la transmission se fait par la piqûre de la femelle infectée d'un moustique du genre *Anopheles* (voir encadré 3.2). Cette maladie endémique affecte 300 à 500 millions d'individus et elle est responsable de 2 millions de décès chaque année, dont plus de la moitié sont des enfants.

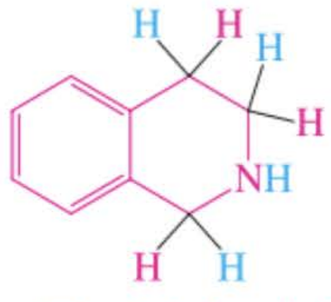
La strychnine est un poison violent (la dose létale chez les animaux se situe dans la fourchette approximative de 5 à 8 mg kg^{-1}) qui constitue l'ingrédient mortel de bien des romans policiers.



Quinine



Strychnine (R = H)
Brucine (R = CH_3O)



1,2,3,4-Tétrahydroisoquinoléine

Les noyaux de l'isoquinoléine et de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine apparaissent fréquemment dans le squelette des alcaloïdes et leurs dérivés sont physiologiquement actifs, par exemple, comme hallucinogènes, comme psychotropes (psycholeptiques et psychoanaleptiques) et comme hypotenseurs. Il est à noter que l'entité 2-phényléthanamine – qui est « pharmacophore », cf. l'encadré 21.1 – fait partie de ces noyaux et est également présente dans la plupart des autres alcaloïdes présentés dans ce paragraphe. (Retrouvez-le dans la morphine, dans l'acide lysergique, dans la quinine – il y a une bizarrerie ici – et dans la strychnine.)

En résumé, une bonne part des composés azotés naturels sont des alcaloïdes, lesquels exercent diverses actions pharmacologiques assez intenses.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

L'examen des hétérocycles saturés et aromatiques oblige le rassemblement de divers concepts qui ont été décrits auparavant et, en particulier, celui de l'ouverture des hétérocycles tendus et l'extension des notions d'aromaticité aux systèmes hétéroaromatiques, comprenant en cela les réactions de substitution électrophile ou nucléophile sur aromatique. Il a aussi été question de techniques de condensation permettant de créer des molécules hétéroaromatiques. Enfin, on a pu se rendre compte de la diversité structurale de pareils composés, tant dans la nature que sous forme de médicaments de synthèse. La chimie hétérocyclique est un vaste domaine, de sorte que ce chapitre n'a pu soulever que quelques aspects exemplatifs. Nous verrons dans le chapitre suivant, qui est le dernier, que les hétérocycles font partie intégrante de l'ADN et de l'ARN, lesquels sont des acides nucléiques.

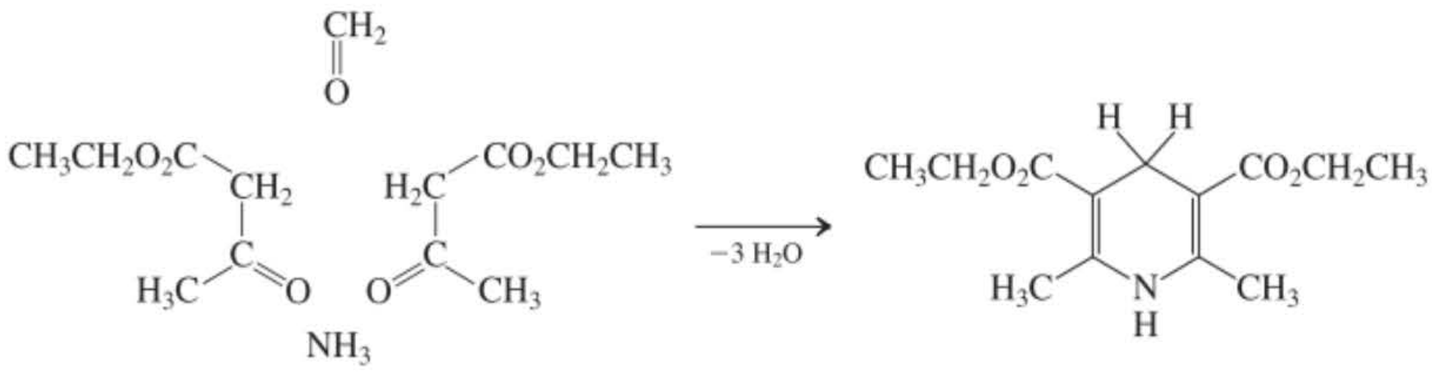
---

* N.d.tr. : cette maladie est actuellement plutôt appelée *paludisme*.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

25.28. Comme nous l'avons vu dans le cas des hétérocyclopentadiènes (paragraphe 25.3) et de la pyridine (paragraphe 25.5), les composés hétéroaromatiques peuvent pratiquement toujours être préparés par des réactions de condensation de substrats carbonylés avec des hétérofonctions appropriées.

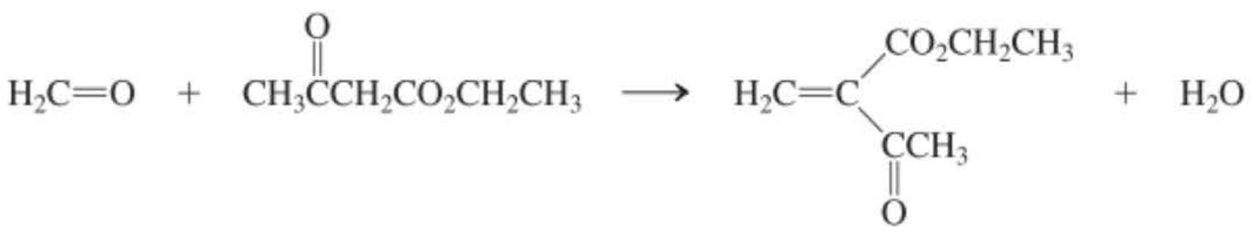
a. Écrire un mécanisme plausible expliquant la première étape de la synthèse selon Hantzsch de la 2,6-diméthylpyridine (paragraphe 25.5), à nouveau reprise ici.



SOLUTION

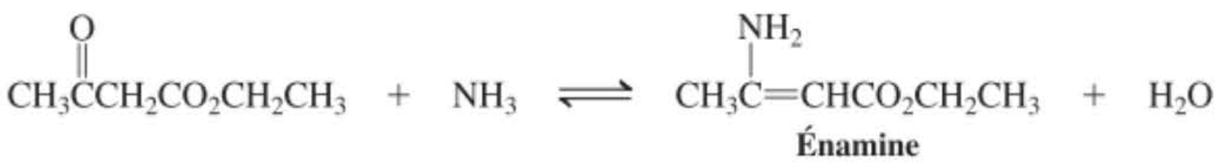
En suivant le devenir des quatre composants du mélange mis en œuvre, on se rend compte que l'ammoniac a réagi avec les deux carbones carbonyliques des fonctions cétone, vraisemblablement en formant une imine puis une énamine (paragraphe 17.9), tandis que l'entité formaldéhyde a réalisé des liaisons avec les méthylènes acides des 3-oxobutanoates (paragraphe 23.2), sans doute au départ selon un processus de condensation de type aldolique (paragraphe 18.5). Essayons de formuler chacune de ces étapes une à une.

Étape 1. Condensation de type aldolique du formaldéhyde avec le 3-oxobutanoate d'éthyle



Accepteur de Michael

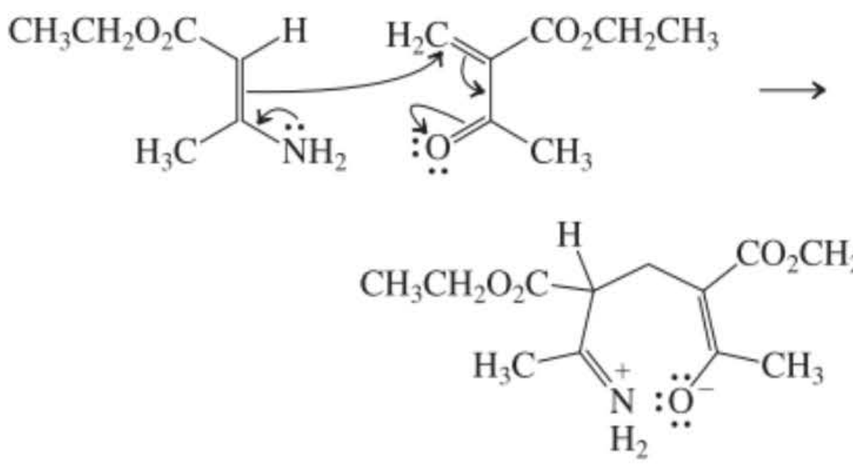
Étape 2. Formation d'une énamine entre l'ammoniac et le 3-oxobutanoate d'éthyle

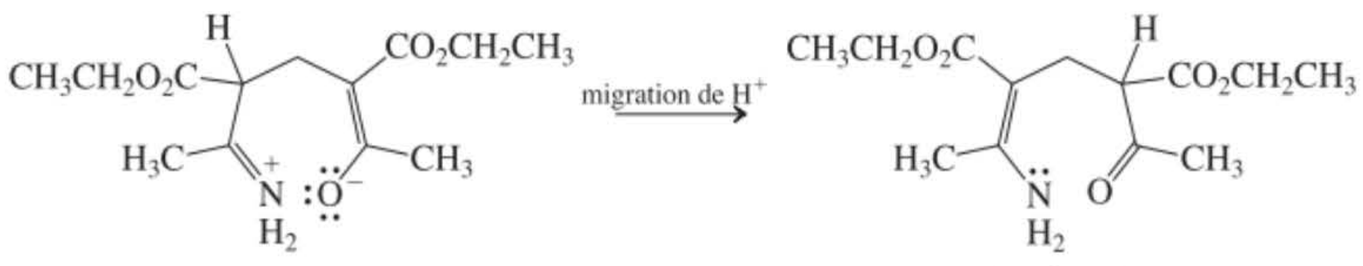


Énamine

On aura remarqué que l'étape 1 a fourni un accepteur de Michael, tandis que l'étape 2 a abouti à la formation d'une énamine. Cette dernière peut réagir avec l'accepteur de Michael, par analogie avec la réaction des énolates, de manière à réaliser une addition de type Michael, aboutissant dans le cas présent à une oxoénamine neutre.

Étape 3. Addition de Michael amorcée par l'énamine

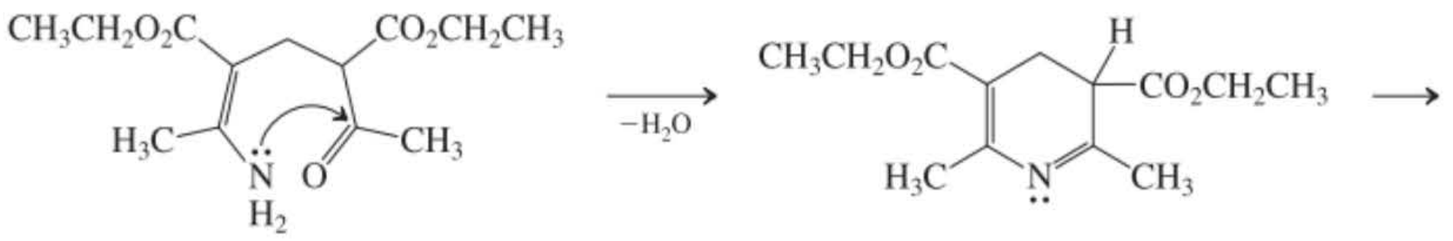




Oxoénamine

Cette espèce est à présent parfaitement apte à réaliser une condensation intramoléculaire en une imine, menant en l'occurrence à une 3,4-dihydropyridine, laquelle se tautomérise (paragraphes 13.7 et 18.2) en produit 1,4-dihydro, qui est plus stable.

Étape 4. Formation intramoléculaire d'une imine et tautomérisation



Oxoénamine

3,4-Dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

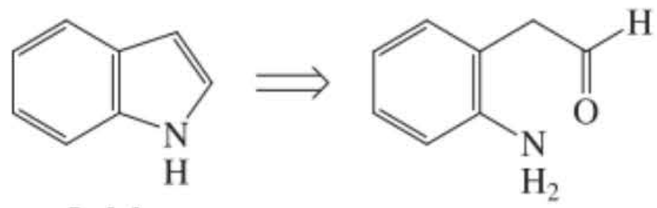


1,4-Dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

b. En se basant sur la discussion en (a) et sur les exercices 25.11 et 25.14, suggérer quelques réactions rétrosynthétiques (rétrocondensations) simples aboutissant à l'indole, à la quinoléine et au 1,4-diazanaphtalène (quinoxaline) à partir de benzènes disubstitués en ortho.

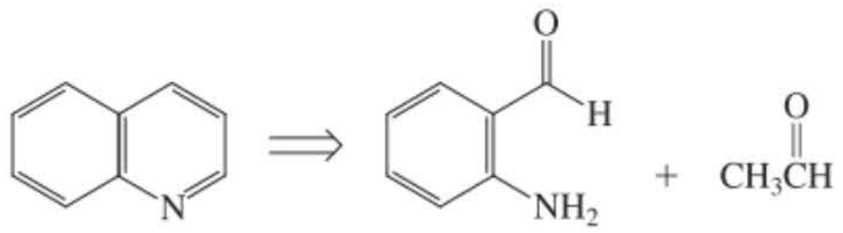
SOLUTION

L'indole peut être considéré comme étant une énamine avec un cycle benzénique accolé. Le fragment énamine est connecté, par rétrosynthèse, à la fonction carbonyle énolisable appropriée et à la fonction amino ad hoc (paragraphe 17.9).



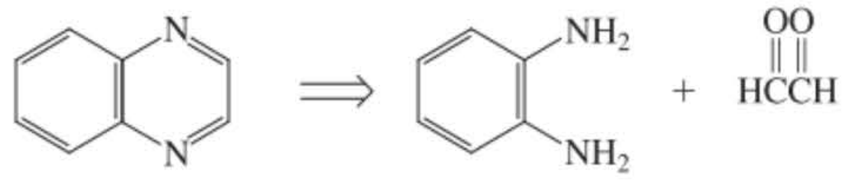
Indole

La quinoléine peut être considérée comme étant une imine α,β-insaturée avec un cycle benzénique accolé. Le noyau imine est ouvert, par rétrosynthèse, en l'amine correspondante attenante à un composé carbonylé α,β-insaturé (paragraphe 17.9), et le tout peut être cyclisé par condensation aldolique (paragraphe 18.5) en présence d'acétaldéhyde.



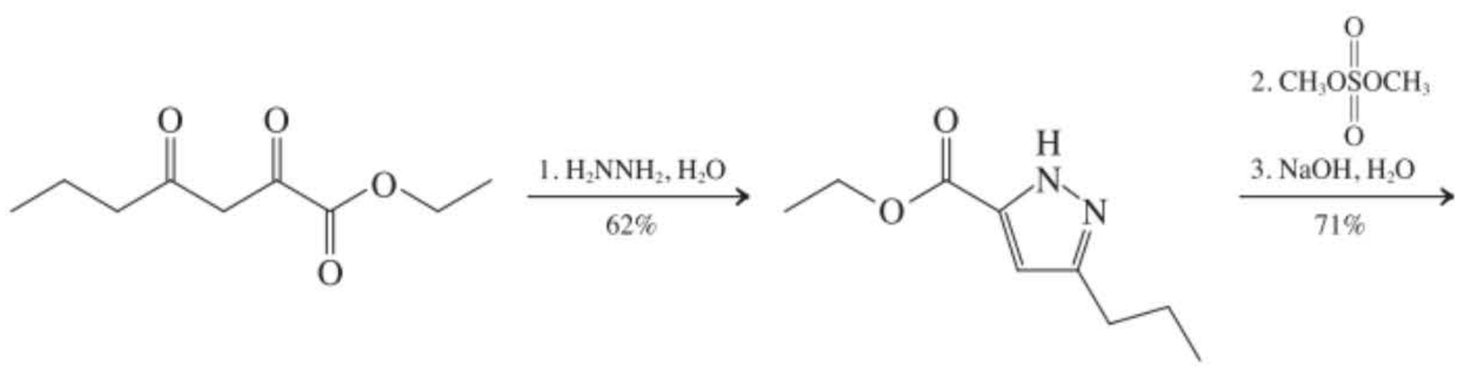
Quinoléine

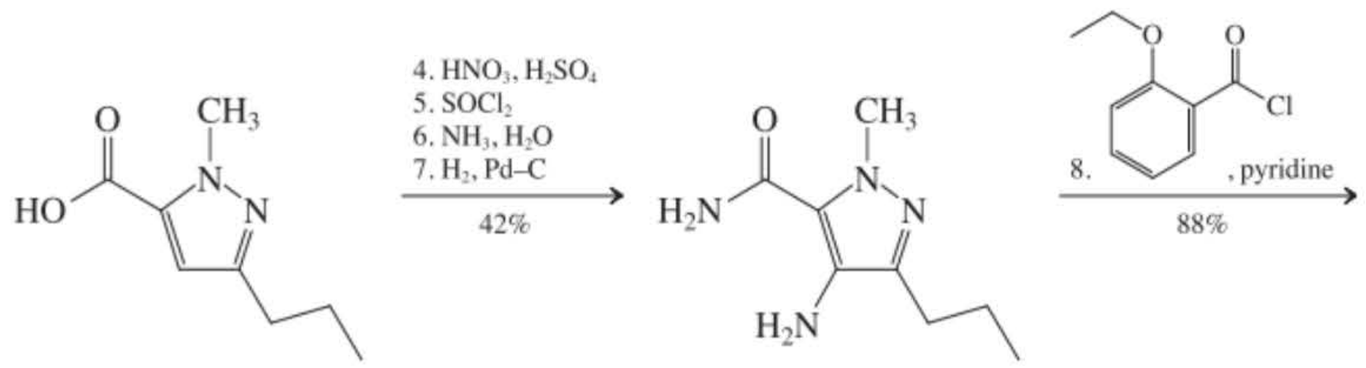
Quant au 1,4-diazanaphtalène, il peut être disséqué, par hydrolyse rétrosynthétique des deux fonctions imine (paragraphe 17.9), en benzène-1,2-diamine et en éthanedione (glyoxal).

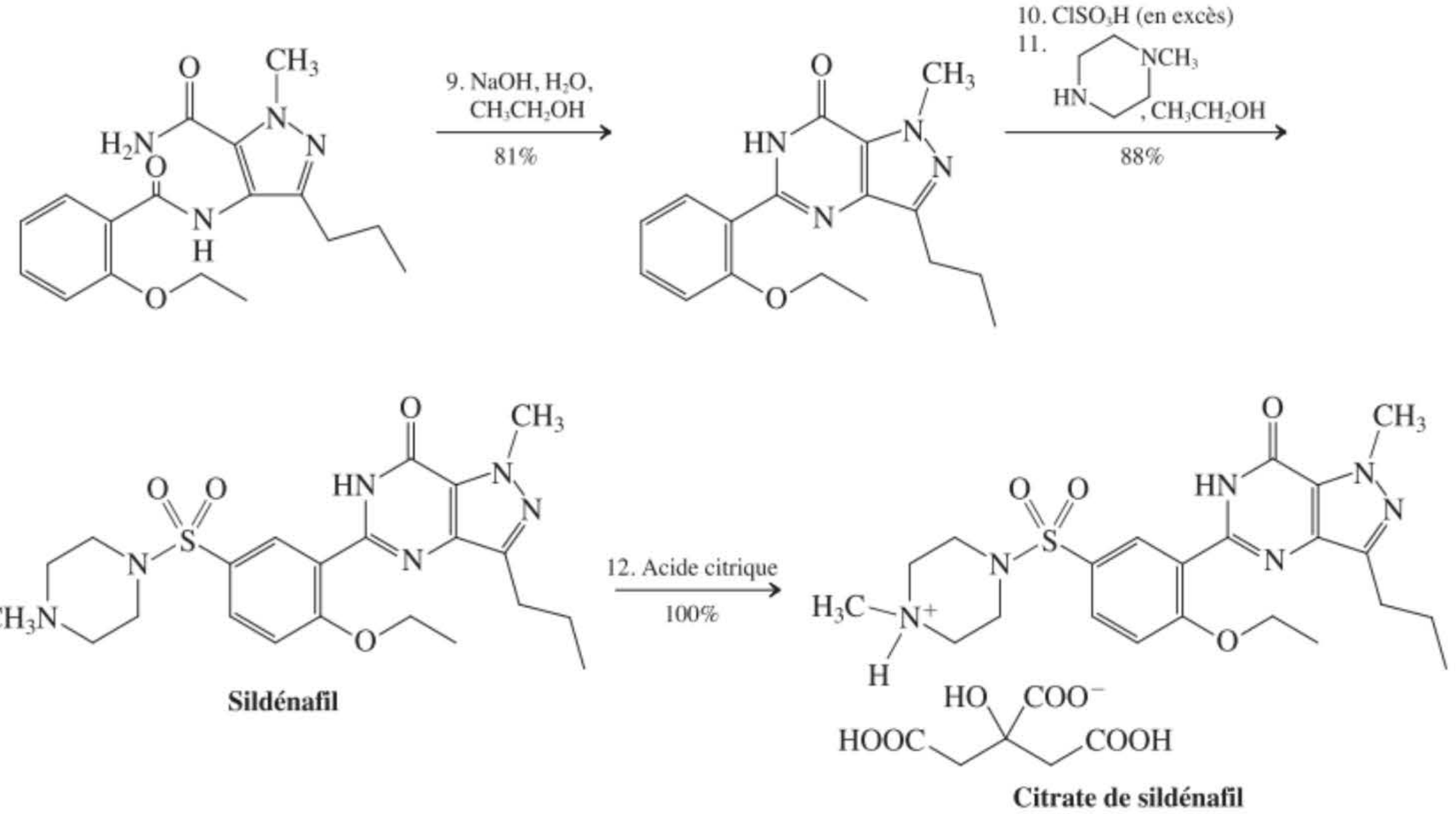


1,4-Diazanaphtalène (Quinoxaline)

25.29. Le citrate de sildénafil (Viagra), a été introduit en 1998 comme moyen efficace de traiter les dysfonctionnements érectiles chez l'homme. Ce médicament a été découvert par hasard lors des essais cliniques d'un composé destiné à traiter les maladies coronariennes. Ladite molécule fonctionne en maintenant un taux élevé d'oxyde nitrique (NO) dans le tissu érectile, ce qui provoque en définitive une vasodilatation (voir encadré 26.1). On montre ci-après la méthode de synthèse du citrate de sildénafil, telle qu'elle avait été suivie dans le laboratoire de recherche.







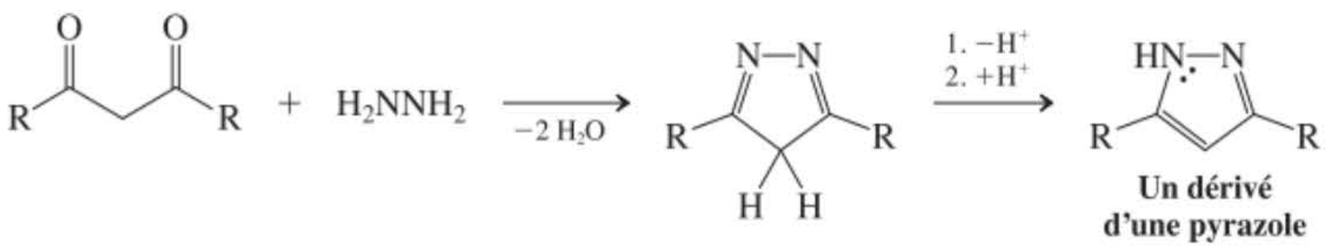
D'après ce que vous savez de la chimie de synthèse, vous devriez être capable de comprendre chacune des douze étapes impliquées, même si certaines entités fonctionnelles ne vous sont pas familières. Identifiez les caractéristiques essentielles de chaque étape et explicitez la logique menant au produit final.

SOLUTION

Ce problème est un exemple classique de ce qu'un chimiste organicien rencontrerait en lisant une synthèse décrite dans un article scientifique. Il ou elle pourrait très bien ne pas être spécialisé(e) dans la catégorie particulière de la substance décrite, ou des réactifs mentionnés, mais devrait néanmoins être capable de suivre le concept par extrapolation de notions fondamentales.

Étape 1. On peut voir que, du point de vue topologique, l'entité NN du réactif qu'est l'hydrazine (H_2NNH_2) s'est additionnée d'une certaine façon au niveau de la fonction β-dicarbonyle (chapitre 23). En comparant les formules moléculaires respectives, il appert que deux molécules d'eau sont perdues lors de la réaction, ce qui indique qu'une double condensation s'est produite. Les hydrazines substituées réagissent de la sorte avec les cétones (paragraphe 17.10; voir aussi exercice 25.27b), normalement une seule fois. Ici, cela se produit deux fois. Avec un substrat de type 1,3-dione, on obtient un diazacyclopentadiène, lequel s'aromatise par déprotonation (en un anion aromatique, voir paragraphe 15.7), puis se reprotonne. Le 2-azapyrrole qui en résulte (paragraphe 25.4) s'appelle une pyrazole, et ceci est un moyen de les synthétiser.

Schéma général de la synthèse d'une pyrazole



Étape 2. Le sulfate de diméthyle, $(CH_3O)_2SO_2$, est un agent méthylant (paragraphe 6.7) et sert à alkyler l'azote pyrazolique.

Étape 3. Cette étape-ci est une simple hydrolyse baso-catalysée d'un ester (paragraphe 20.4).

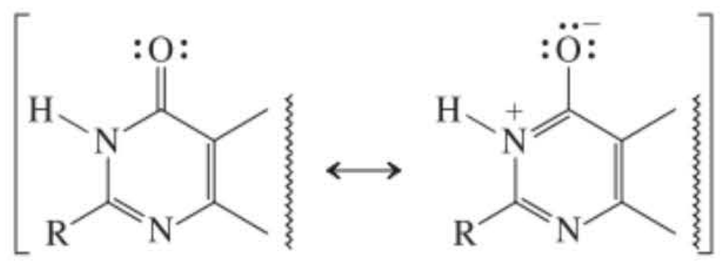
Étape 4. Le produit issu de la séquence 4 à 7 contient un substituant amino supplémentaire sur le cycle pyrazolique. L'azote nécessaire est introduit par nitration électrophile (paragraphes 15.10 et 25.4).

Étapes 5 et 6. Ici, l'acide carboxylique est transformé en carboxamide via le chlorure d'acide (paragraphes 19.8 et 20.2).

Étape 7. On convertit à présent le substituant nitro introduit dans l'étape 4 en fonction amino par hydrogénation catalytique (paragraphe 16.5).

Étape 8. Ensuite, on accroche le fragment 2-éthoxybenzoyle en formant un amide (paragraphe 20.2).

Étape 9. Cette condensation est insolite, vu qu'elle implique des groupes amino et carbonyle désactivés. Mais elle est facilitée par son caractère intramoléculaire, un peu comme lors de la formation d'un imide cyclique (paragraphe 19.10) et par la stabilisation du produit par résonance aromatique de nature dipolaire (paragraphe 20.1), ce que l'on peut voir dans le schéma ci-après.



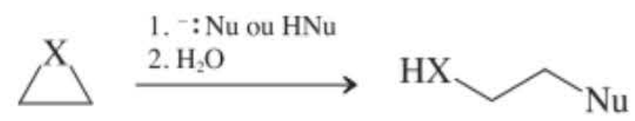
Étape 10. Il s'agit ici d'une variante de sulfonation sur aromatique (paragraphe 15.10) et de la création simultanée d'un chlorure de sulfonyle, à l'aide d'acide chlorosulfonique, $ClSO_3H$, qui est le chlorure d'acide de l'acide sulfurique.

Étape 11. On aboutit au sildénafil, qui est le principe actif du Viagra, en créant un sulfonamide (paragraphe 15.10).

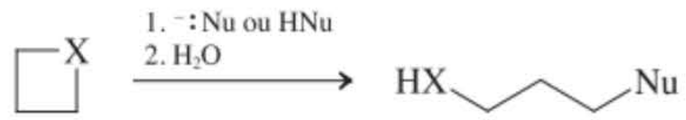
Étape 12. Pour rendre le médicament hydrosoluble, le sildénafil est administré sous forme protonnée, en l'occurrence sous forme d'un sel ammonique de l'acide citrique, le Viagra.

Nouvelles réactions

1. Réactions des hétérocyclopropanes (paragraphe 25.2)

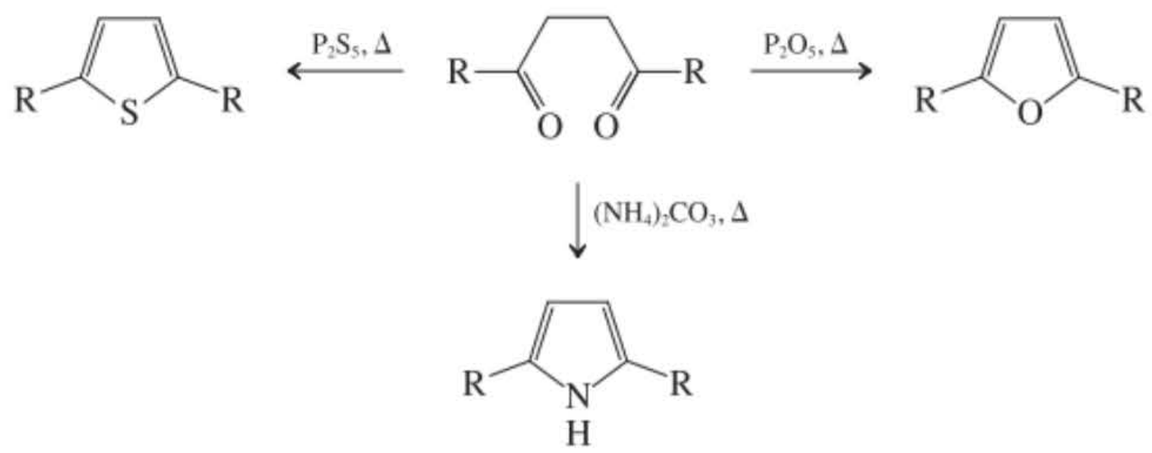


2. Ouverture du cycle des hétérocyclobutanes (paragraphe 25.2)



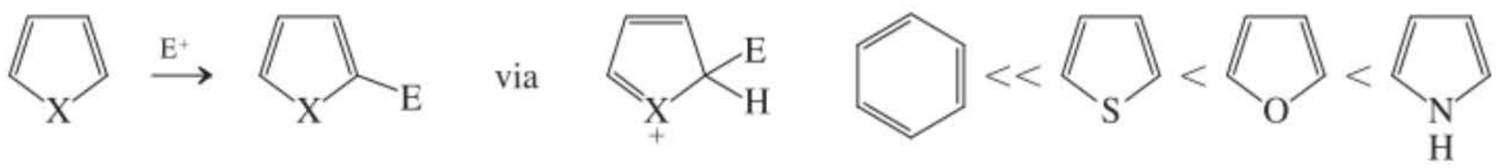
Moins réactionnels que les hétérocyclopropanes

3. Synthèse des 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes selon Paal-Knorr (paragraphe 25.3)



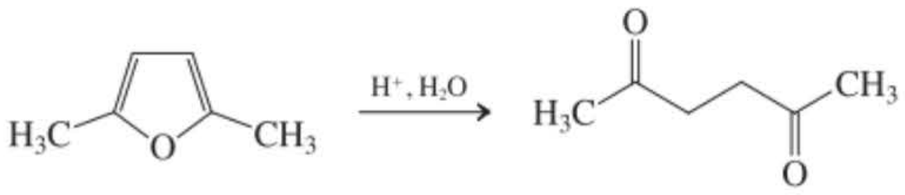
4. Réactions des 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes (paragraphe 25.4)

Substitution électrophile

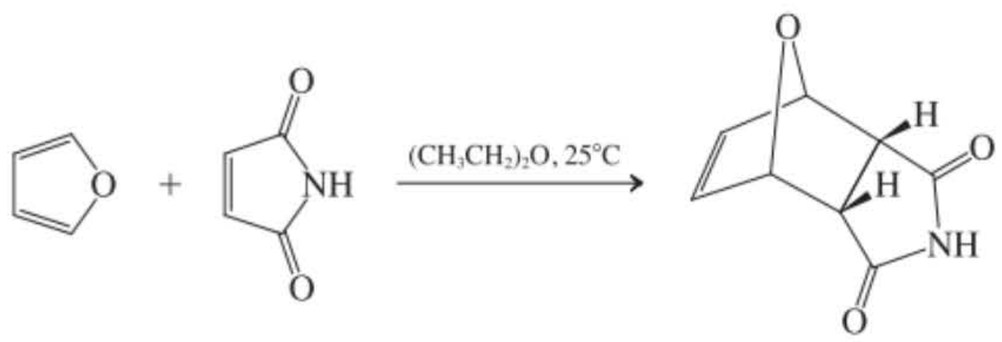


Produit principal **Réactivité relative**

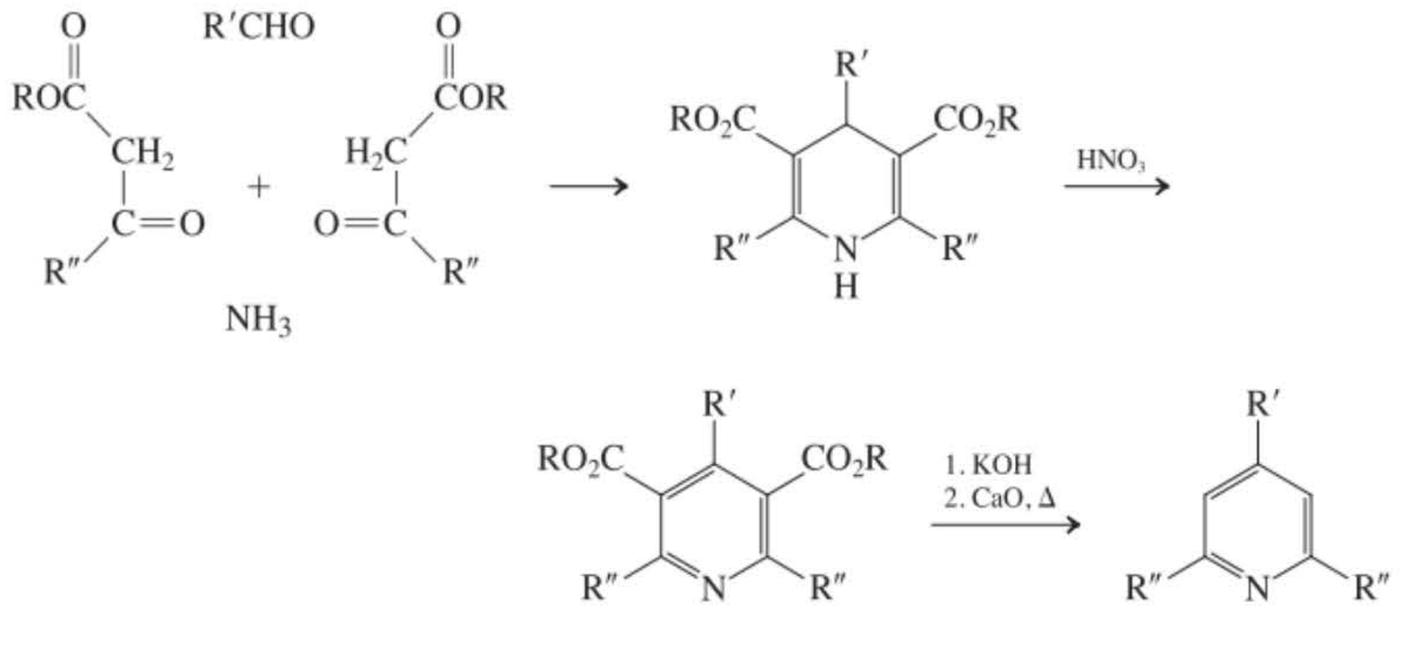
Ouverture du cycle



Cycloaddition

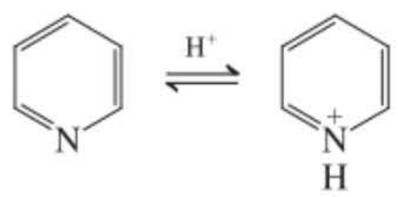


5. Synthèse des pyridines selon Hantzsch (paragraphe 25.5)



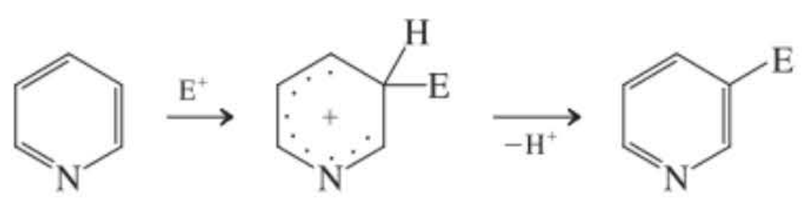
6. Réactions de la pyridine (paragraphes 25.5 et 25.6)

Protonation (paragraphe 25.5)



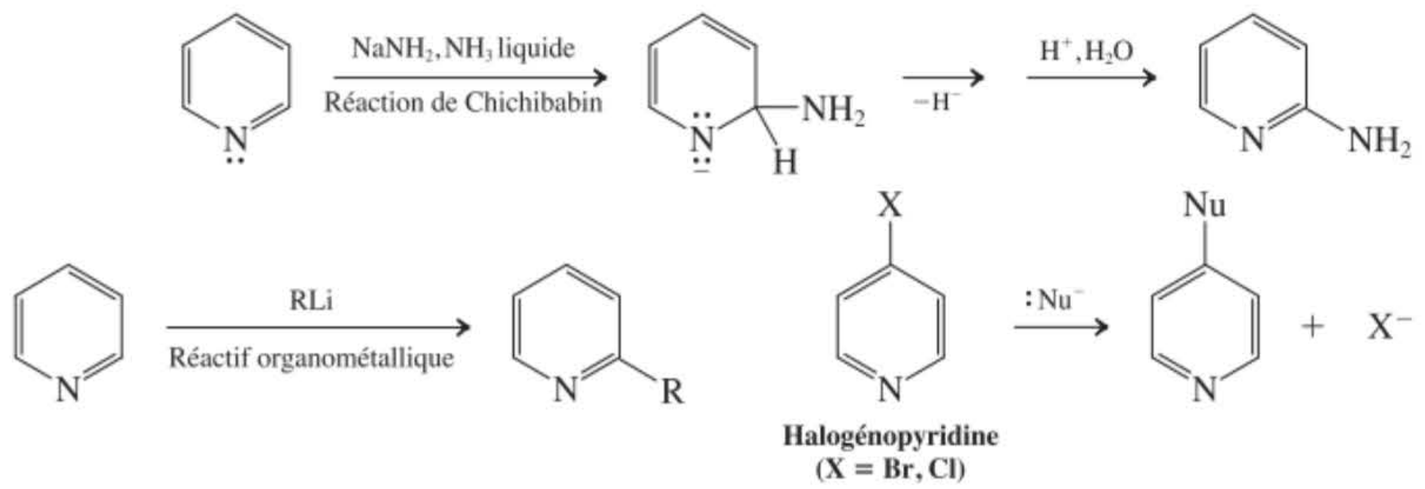
Ion pyridinium
pK_a = 5,29

Substitution électrophile (paragraphe 25.6)



Le cycle est désactivé par rapport au benzène

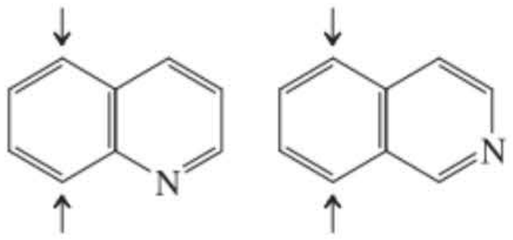
Substitution nucléophile (paragraphe 25.6)



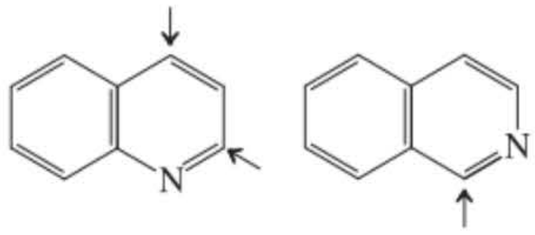
Halogénopyridine
(X = Br, Cl)

7. Réactions de la quinoléine et de l'isoquinoléine (paragraphe 25.7)

Substitution électrophile



Substitution nucléophile



Concepts importants

1. Les **hétérocycloalcanes** peuvent être nommés d'après la nomenclature propre aux cycloalcanes en indiquant la présence de l'hétéroatome par le préfixe aza-(pour l'azote), oxa- (pour l'oxygène), thia-(pour le soufre) et ainsi de suite. D'autres appellations systématiques ou courantes abondent dans la littérature, en particulier dans le cas des hétérocycles aromatiques.

2. Les **hétérocycloalcanes triatomiques** et **tétratomiques** sont **tendus** et réagissent aisément avec les nucléophiles de manière à réaliser une **ouverture de leur cycle.**

3. Les **1-hétérocyclopenta-2,4-diènes** sont **aromatiques** et présentent un arrangement de six électrons π semblable à celui de l'anion cyclopentadiényle. L'hétéroatome est hybridé en sp^2, avec une orbitale p amenant deux électrons à contribuer au système π. Par conséquent, l'entité diénique est riche en densité électronique et est sensible aux substitutions électrophiles sur aromatique.

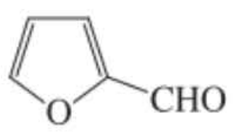
4. Le remplacement d'une (ou de plus d'une) des entités CH du benzène par un azote hybridé en sp^2 donne naissance à la **pyridine** (et aux autres azabenzènes). L'orbitale p de l'hétéroatome fait contribuer un électron au système π; la paire électronique libre est située dans une orbitale atomique hybride sp^2 localisée dans le plan de la molécule. Les azabenzènes sont **pauvres en densité électronique** parce que l'azote, en raison de son électronégativité, attire la densité électronique hors du cycle tant par effet inductif que par résonance. La substitution électrophile sur le noyau aromatique des azabenzènes est difficile. Par contre, la substitution nucléophile est aisée, comme le prouvent la réaction de Chichibabin, les substitutions par les organométalliques à côté de l'azote et le remplacement de l'halogène des halogénopyridines par des nucléophiles.

5. La **quinoléine** et l'**isoquinoléine** sont des azanaphtalènes (benzopyridines) qui contiennent un noyau pyridinique pauvre en densité électronique, sensible vis-à-vis des attaques nucléophiles, et un noyau benzénique relativement riche en densité électronique qui donne lieu à des réactions de substitution électrophile, en général sur les positions les plus proches de l'hétérocycle.

Problèmes

30. Nommer ou représenter les composés suivants. **(a)** *cis*-2,3-Diphényloxacyclopropane ; **(b)** 3-azacyclobutanone ; **(c)** 1,3-oxathiacyclopentane ; **(d)** 2-butanoyl-1,3-dithiacyclohexane ;

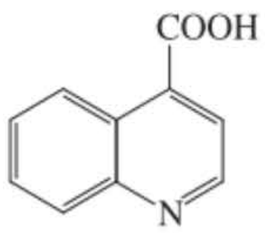
(e)



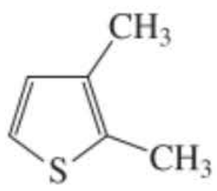
(f)



(g)



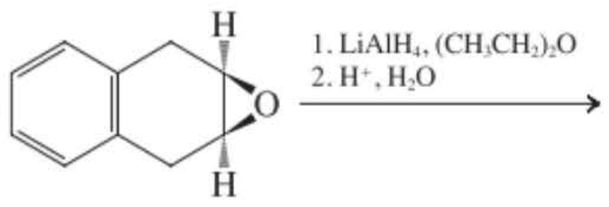
(h)



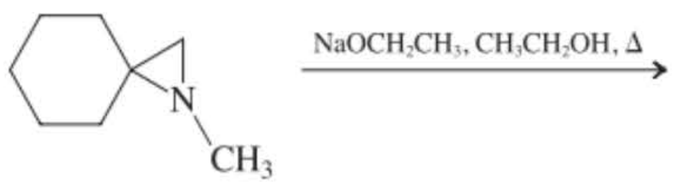
31. Identifier et donner un nom (IUPAC ou courant) à tous les hétérocycles que contiennent les structures présentées dans le tableau 25.1.

32. Indiquer le produit qui résultera logiquement de chacune des séquences réactionnelles suivantes.

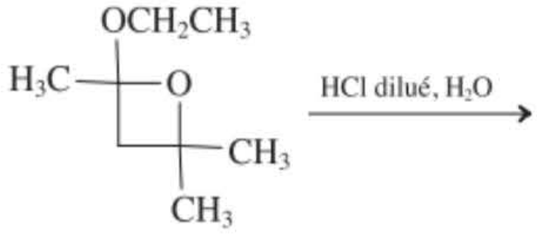
(a)



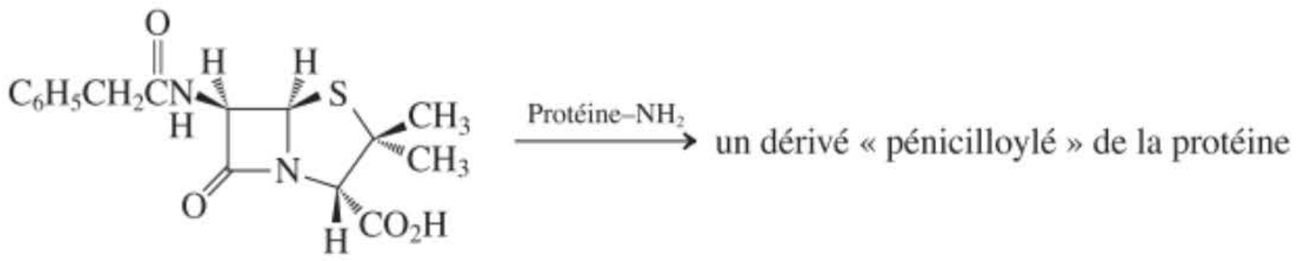
(b)



(c)



33. Les pénicillines constituent une classe d'antibiotiques contenant deux noyaux hétérocycliques qui interfèrent dans la construction des parois cellulaires des bactéries (encadré 20.2). L'interférence résulte de la réaction de la pénicilline avec un groupe amino d'une protéine qui colmate les brèches qui apparaissent lors de la construction de la paroi cellulaire. Le cytosol s'écoule alors hors de la cellule et l'organisme meurt. **(a)** Proposer une structure plausible pour le produit qui résulte de la réaction de la pénicilline G avec le groupe amino d'une protéine (Protéine–NH_2). (**Indication :** commencer par identifier le site électrophile le plus réactionnel dans la molécule de pénicilline.)



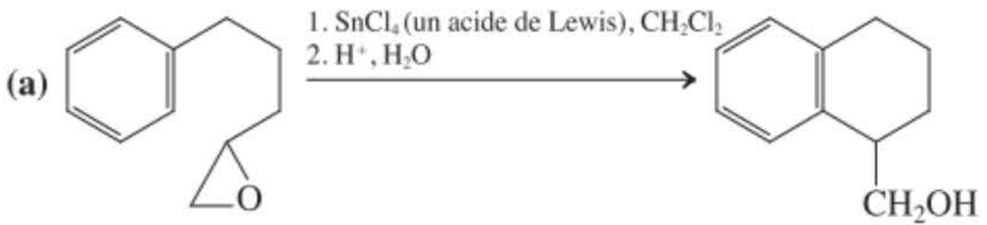
Pénicilline G

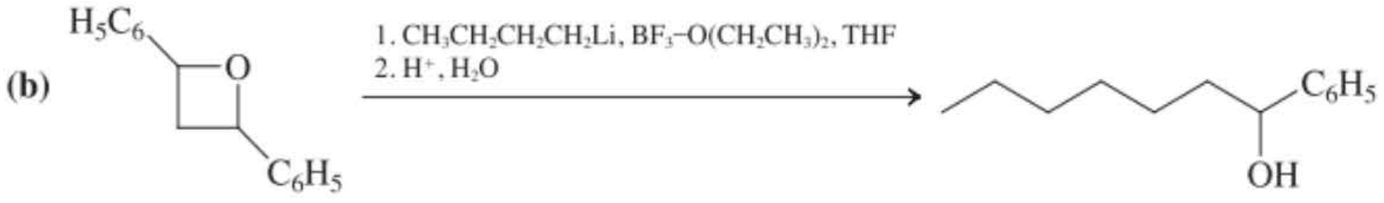
(b) Les bactéries pénicillino-résistantes sécrètent une enzyme (la pénicillinase) qui catalyse l'hydrolyse de l'antibiotique avant que celui-ci n'ait eu le temps d'attaquer les protéines de la membrane cellulaire. Proposer une structure pour le produit de cette réaction d'hydrolyse et expliquer pourquoi l'hydrolyse annihile les propriétés antibiotiques de la pénicilline.

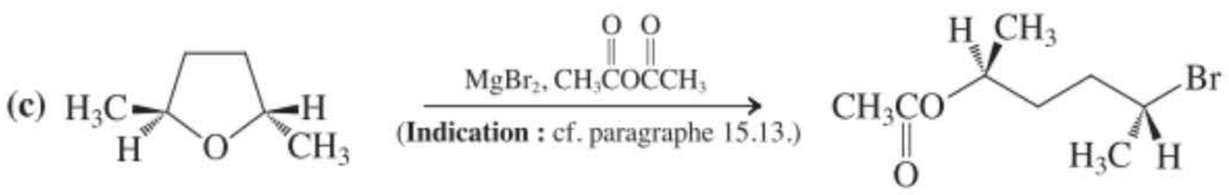
Pénicilline G $\xrightarrow{H_2O,\ \text{pénicillinase}}$ acide pénicilloïque

(Produit résultant de l'hydrolyse ; dénué de toute activité antibiotique)

34. Proposer des mécanismes plausibles pour les réactions présentées ci-après.

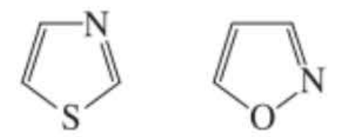




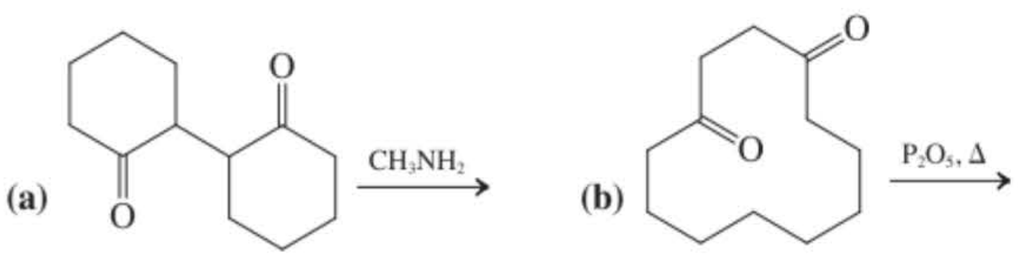


35. Classer les composés suivants dans l'ordre de leur basicité croissante : eau, ion hydroxyde, pyridine, pyrrole, ammoniac.

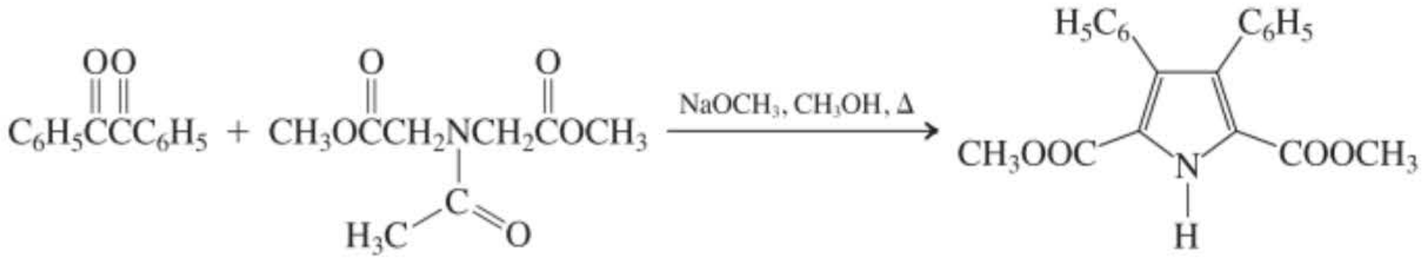
36. Les hétérocyclopentadiènes présentés dans la marge contiennent plus d'un hétéroatome. Pour chacun de ceux-ci, identifier les orbitales occupées par toutes les paires électroniques libres appartenant aux hétéroatomes et préciser si la molécule considérée est aromatique ou non. Y a-t-il parmi ces hétérocycles des espèces qui sont plus basiques que le pyrrole ?



37. Donner le produit qui résultera de chacune des réactions suivantes.

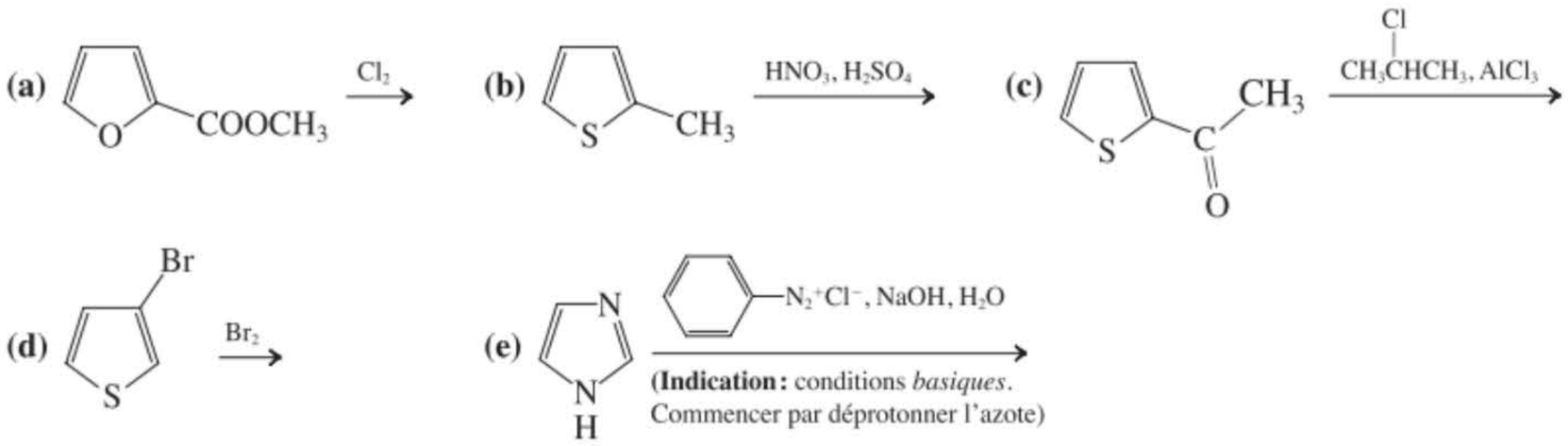


38. Les 1-hétérocyclopenta-2,4-diènes peuvent être préparés en condensant un composé α-dicarbonylé avec certains diesters contenant un hétéroatome. Proposer un mécanisme pour la synthèse du pyrrole suivant.

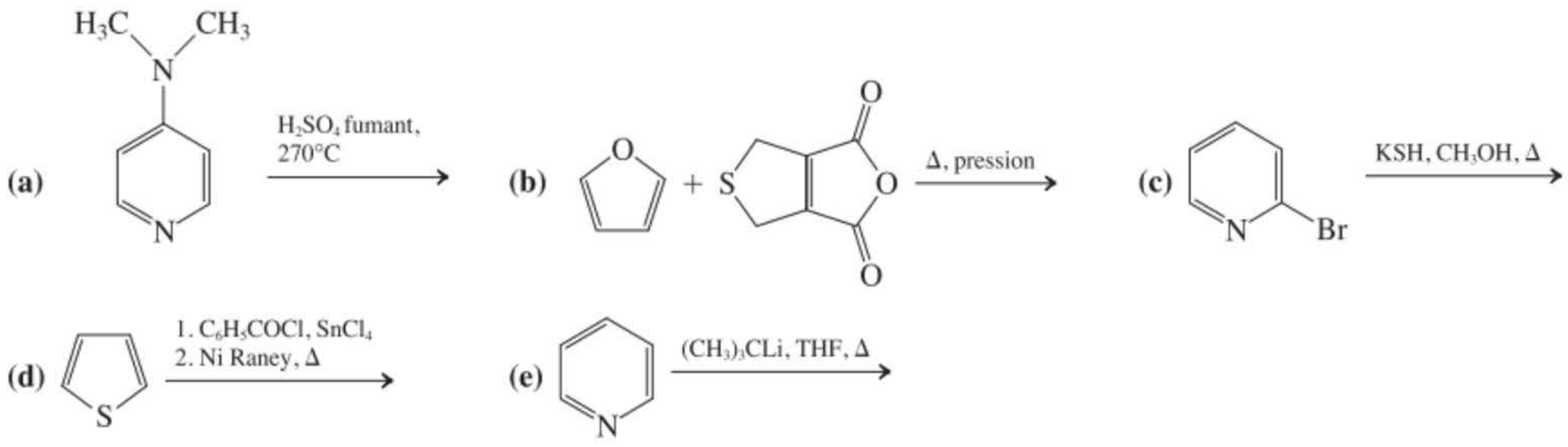


Comment faudrait-il procéder pour synthétiser selon une approche similaire l'acide thiophène-2,5-dicarboxylique ?

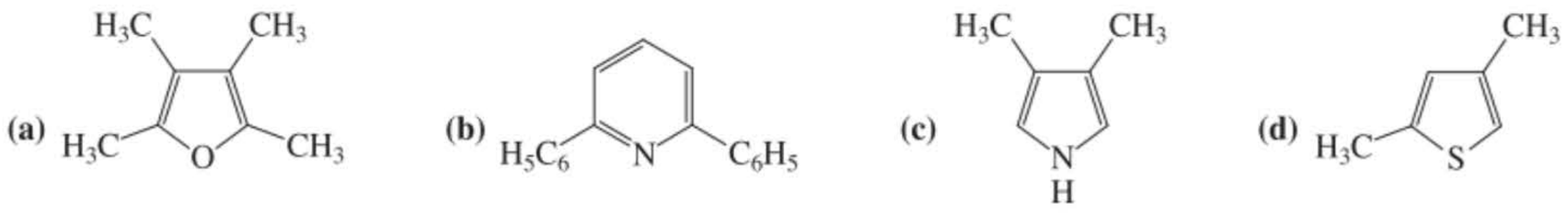
39. Écrire le(s) produit(s) majoritaire(s) auquel (auxquels) on doit s'attendre lors de chacune des réactions suivantes. Justifier, dans chaque cas, le choix de la position de la substitution.



40. À quels produits doit-on s'attendre lors de chacune des réactions suivantes ?

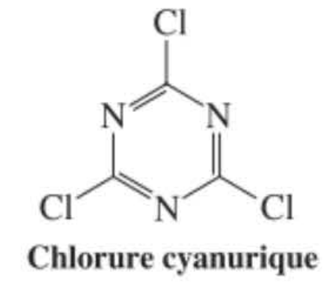


41. Proposer une méthode d'obtention pour chacun des hétérocycles substitués suivants, basée sur des séquences réactionnelles présentées dans ce chapitre.

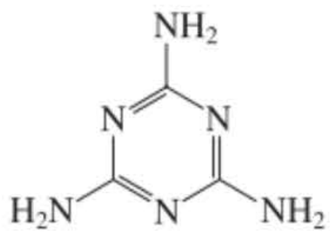


42. Les structures de la caféine, le stimulant principal du café, et de la thébromine, une molécule apparentée se trouvant dans le chocolat, sont présentées dans le paragraphe 25.8. Proposer une méthode synthèse efficace pour convertir la théobromine en caféine.

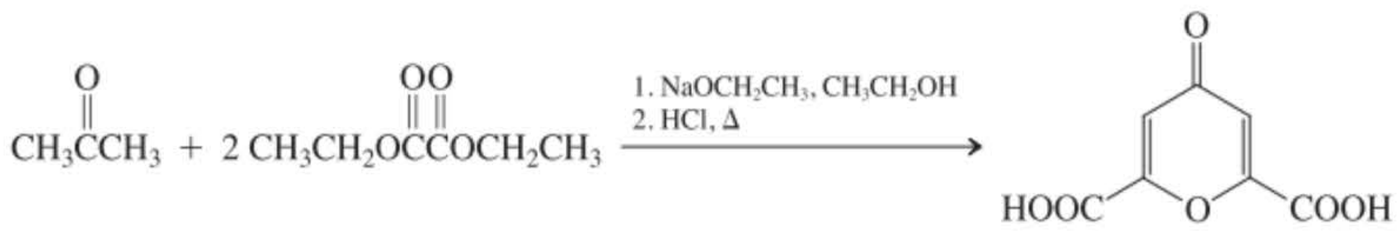
43. La mélamine, ou 2,4,6-triaminotriazine, est un composé hétérocyclique toxique qui a été impliqué dans diverses maladies (entraînant parfois la mort) d'animaux domestiques, voire d'êtres humains, qui ont ingéré une nourriture contaminée par de la mélamine. Comme sa formule le montre, la mélamine présente un contenu en azote très important. Dans les aliments, les protéines (chapitre 26) constituent la principale source naturelle d'azote et c'est grâce à une analyse d'azote que l'on détermine couramment le contenu des aliments en protéines. L'ajout illégal de mélamine aux aliments préconditionnés augmente leur contenu en azote et les fait sembler plus riches en protéines ; en réalité, ces aliments sont mortels. (**a**) Typiquement, les protéines alimentaires contiennent 15 % d'azote. Quel est le pourcentage de N dans la mélamine ? Ce résultat explique-t-il la motivation visant à « doper » en mélamine les aliments préconditionnés ? (**b**) La mélamine est synthétisée en ajoutant de l'ammoniac à du chlorure cyanurique (2,4,6-trichlorotriazine, voir l'équation dans la marge). De quelle sorte de réaction s'agit-il ? Formuler un mécanisme et expliquer pourquoi le chlorure cyanurique donne lieu à ce type de réaction chimique.


Chlorure cyanurique

NH_3


Mélamine

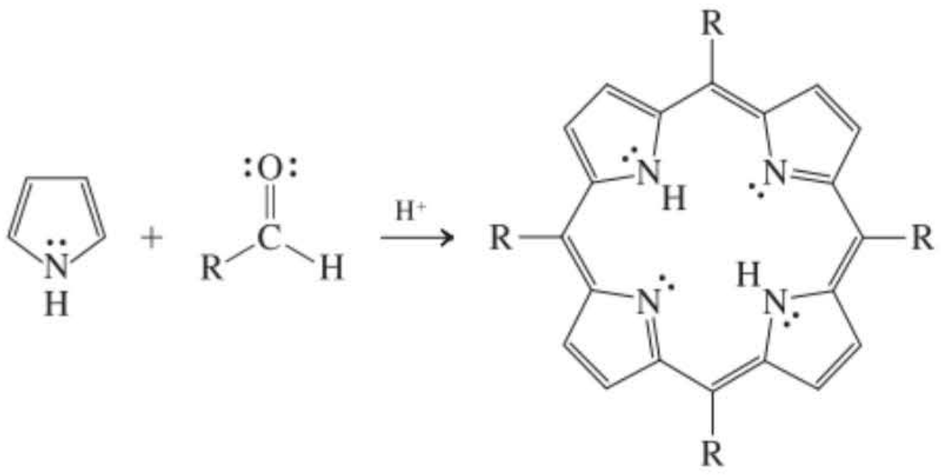
44. L'acide chélidonique, une oxacyclohexan-4-one (appellation courante, γ-pyrone), est isolé de nombreuses plantes et est synthétisé à partir de propanone (acétone) et d'éthanedioate de diéthyle. Formuler un mécanisme qui rende compte de cette transformation.



Acide chélidonique

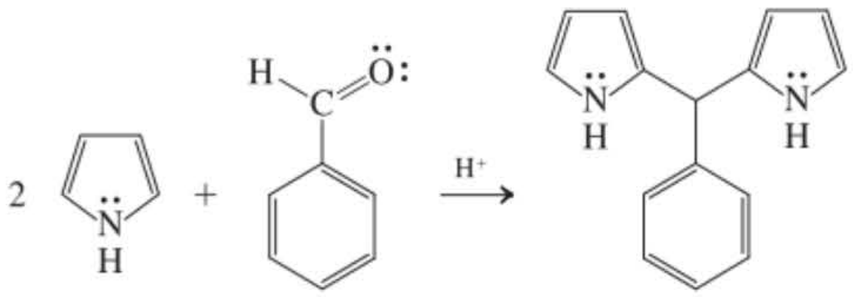
45. Les porphyrines sont les constituants polyhétérocycliques de l'hémoglobine et de la myoglobine, les molécules qui transportent l'oxygène moléculaire dans les organismes vivants (paragraphe 26.8), des cytochromes, qui jouent également un rôle très important dans les processus redox biologiques (paragraphe 22.9) et de la chlorophylle (encadré 24.2), qui permet à la photosynthèse de se réaliser dans toutes les plantes vertes.

Les porphyrines sont les produits qui résultent d'une réaction remarquable entre le pyrrole et un aldéhyde en milieu acide :



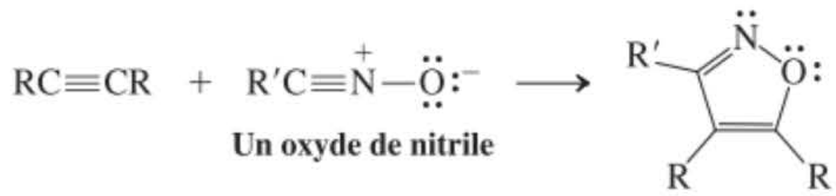
Une porphyrine

Cette réaction est compliquée et comporte plusieurs étapes. La condensation plus simple d'une molécule de benzaldéhyde avec deux entités pyrrole menant au produit indiqué ci-dessous, qui est un dipyrrylméthane, illustre bien la première phase de la formation des porphyrines. Proposer un mécanisme, étape par étape, pour cette réaction.



Un dipyrrylméthane

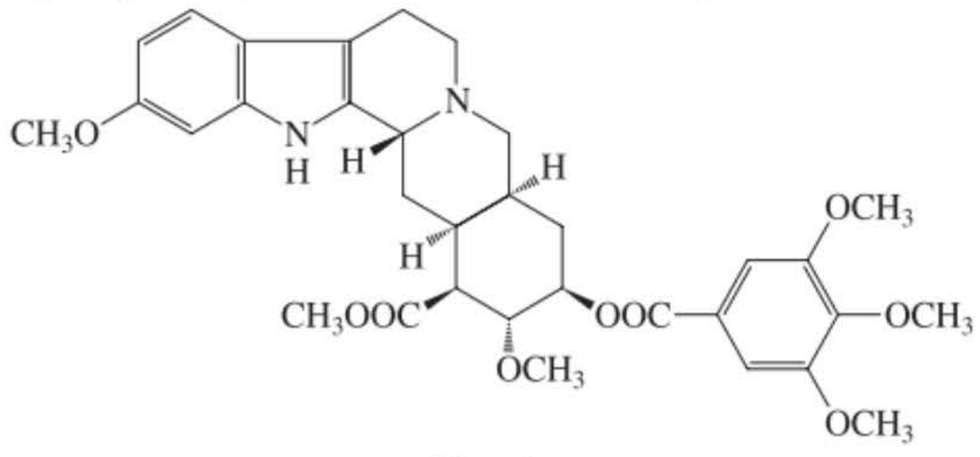
46. Les isoxazoles (problème 36) ont pris une place de plus en plus importante comme cibles à synthétiser, car on retrouve ces cycles dans des molécules récemment découvertes. Il s'agit de substances naturelles très prometteuses en tant qu'antibiotiques (encadré 20.2). Les isoxazoles peuvent être synthétisées en faisant réagir des alcynes avec des composés contenant un curieux groupe fonctionnel appelé oxyde de nitrile :



Un oxyde de nitrile **Un isoxazole**

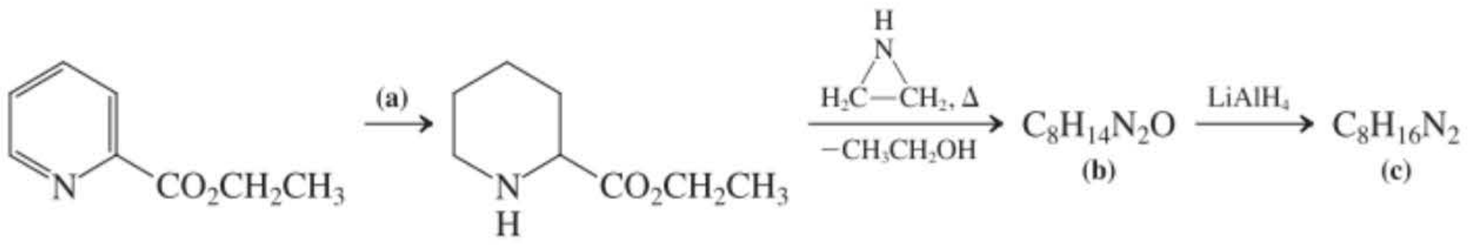
Proposer un mécanisme pour cette réaction.

47. La réserpine est un alcaloïde indolique produit par de nombreuses espèces de *Rauwolfia* et qui exerce des propriétés pharmacologiques complexes où dominent les effets hypotenseur et psycholeptique. De nombreux composés de ce type présentent une caractéristique structurale particulière : un atome d'azote commun à deux cycles y est séparé d'un autre atome d'azote par deux carbones.

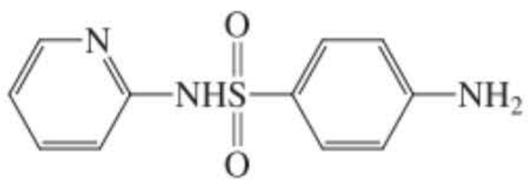


Réserpine

Toute une série de composés comportant des variantes de ce « must structural » ont été synthétisés et il s'est avéré que toutes ces substances présentaient également des propriétés antihypertensives mais aussi antifibrillantes. Une de ces synthèses est présentée ci-après. Nommer ou représenter les réactifs manquants de même que les produits (a) à (c).

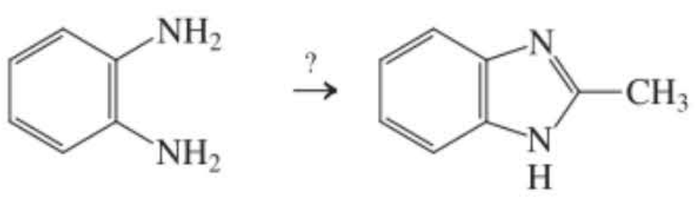


48. À partir de benzénamine (aniline) et de pyridine, proposer une voie de synthèse de la sulfapyridine, un sulfamide antibactérien.



Sulfapyridine

49. Les dérivés de la benzimidazole présentent une activité biologique quelque peu comparable à ceux provenant des indoles et des purines (dont l'adénine, cf. paragraphe 25.1, est un exemple). Les benzimidazoles sont couramment préparées à partir de benzène-1,2-diamine. Concevoir un plan de synthèse court de la 2-méthylbenzimidazole à partir de benzène-1,2-diamine.



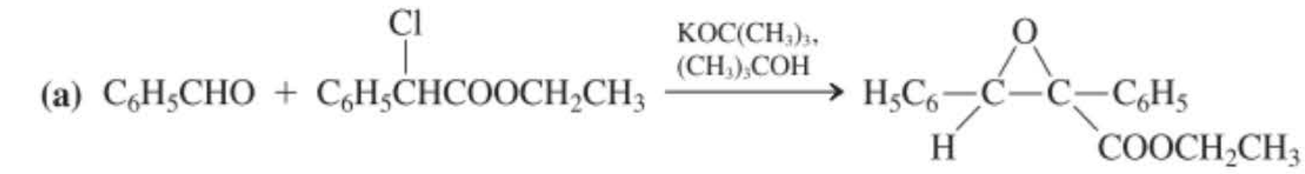
Benzène-1,2-diamine **2-Méthylbenzimidazole**

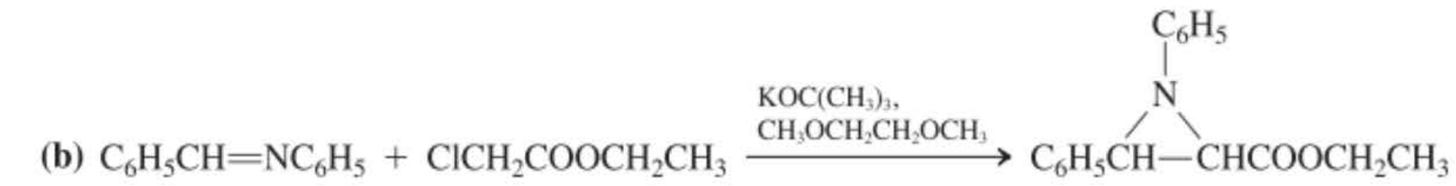
Indole

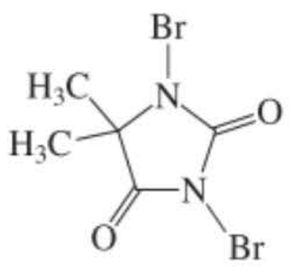
Benzimidazole

Purine

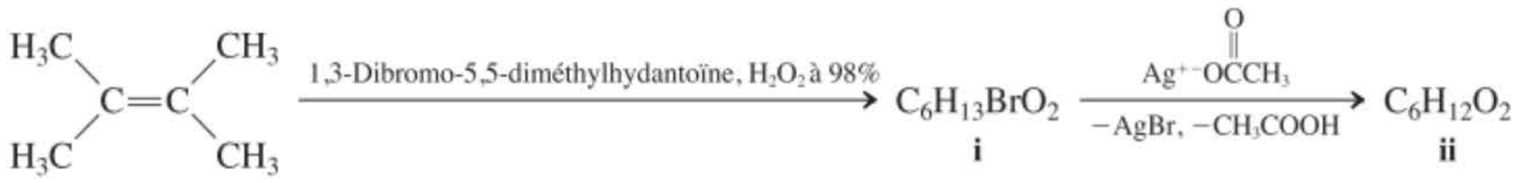
50. La condensation de Darzens est l'une des plus anciennes méthodes (1904) permettant de synthétiser des hétérocycles triatomiques. Il s'agit le plus souvent de la réaction d'un ester α-halogéné avec un dérivé carbonylé en milieu basique. Les exemples suivants de condensations de Darzens montrent comment elles s'appliquent à la synthèse de dérivés de l'oxacyclopropane et de l'azacyclopropane. Proposer un mécanisme plausible pour chacune de ces réactions.



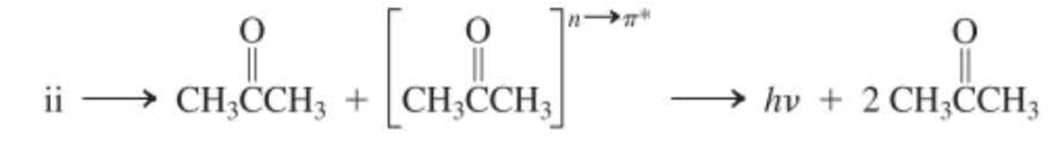




51. **(a)** Le composé présenté dans la marge, dont le nom courant est 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne, est employé comme source de brome électrophile (Br^+) lors des réactions d'addition. Donner un nom plus systématique pour ce composé hétérocyclique. **(b)** Un composé hétérocyclique encore plus remarquable (ii) est préparé selon la séquence réactionnelle suivante. En se servant des renseignements indiqués, déduire les structures de i et ii et nommer ce dernier produit.

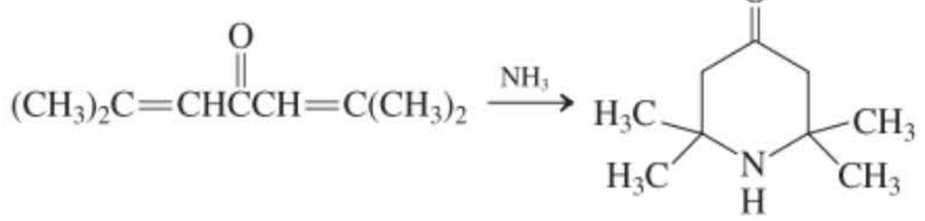


L'hétérocycle ii est un composé cristallin jaune, d'odeur agréable, qui se décompose sous l'action de la chaleur en deux molécules de propanone (acétone), dont l'une est directement formée dans son état excité $n \rightarrow \pi^*$ (paragraphes 14.11 et 17.3). Ce produit électroniquement excité est chimiluminescent.

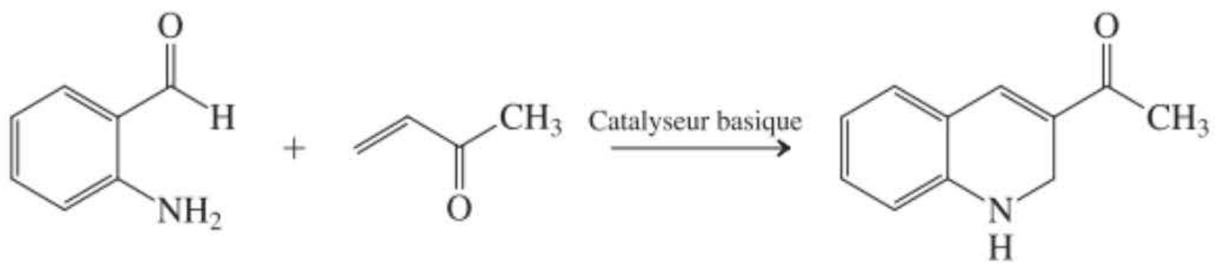


Les hétérocycles du même type que ii sont responsables de la chimiluminescence produite par diverses espèces [par exemple, les lucioles (cf. encadré 9.1) et divers poissons des eaux abyssales] ; ils servent également de sources d'énergie dans les produits chimiluminescents que l'on trouve dans le commerce.

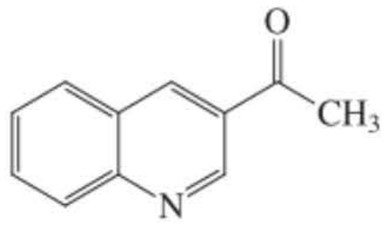
52. Les azacyclohexanes (pipéridines) peuvent être synthétisés en faisant réagir l'ammoniac avec des *diénones biconjuguées*, c'est-à-dire des cétones conjuguées de part et d'autre avec des doubles liaisons. Proposer un mécanisme pour la synthèse suivante de la 2,2,6,6-tétraméthylazacyclohexan-4-one.



53. Les quinoléines (paragraphe 25.7) sont des hétérocycles qui sont fréquemment employés en chimie pharmaceutique en raison de la diversité des effets pharmacologiques – dont des propriétés antitumorales – de leurs dérivés. Une voie de synthèse courte des 3-alcanoyldihydroquinoléines (qui peuvent être converties en 3-alcanoylquinoléines par oxydation modérée) est présentée ci-dessous. Proposer un mécanisme pour cette réaction. (**Indication :** revoir le paragraphe 18.10.)

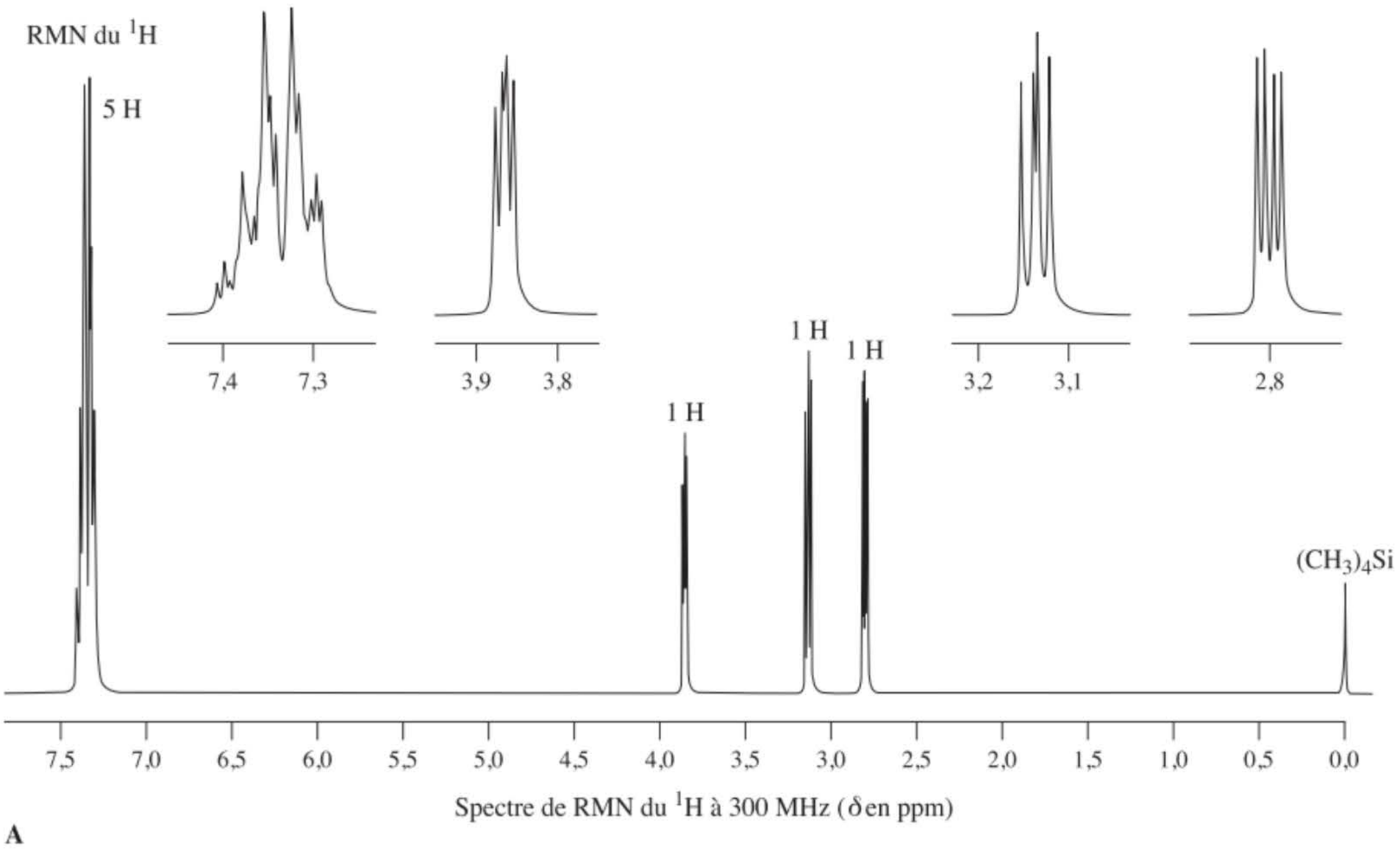


54. DÉFI En quelle(s) position(s) pensez-vous que la 3-acétylquinoléine (voir dans la marge) serait nitrée en présence d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide nitrique fumant ? Cette réaction sera-t-elle logiquement plus rapide ou plus lente que la nitration de la quinoléine elle-même ?

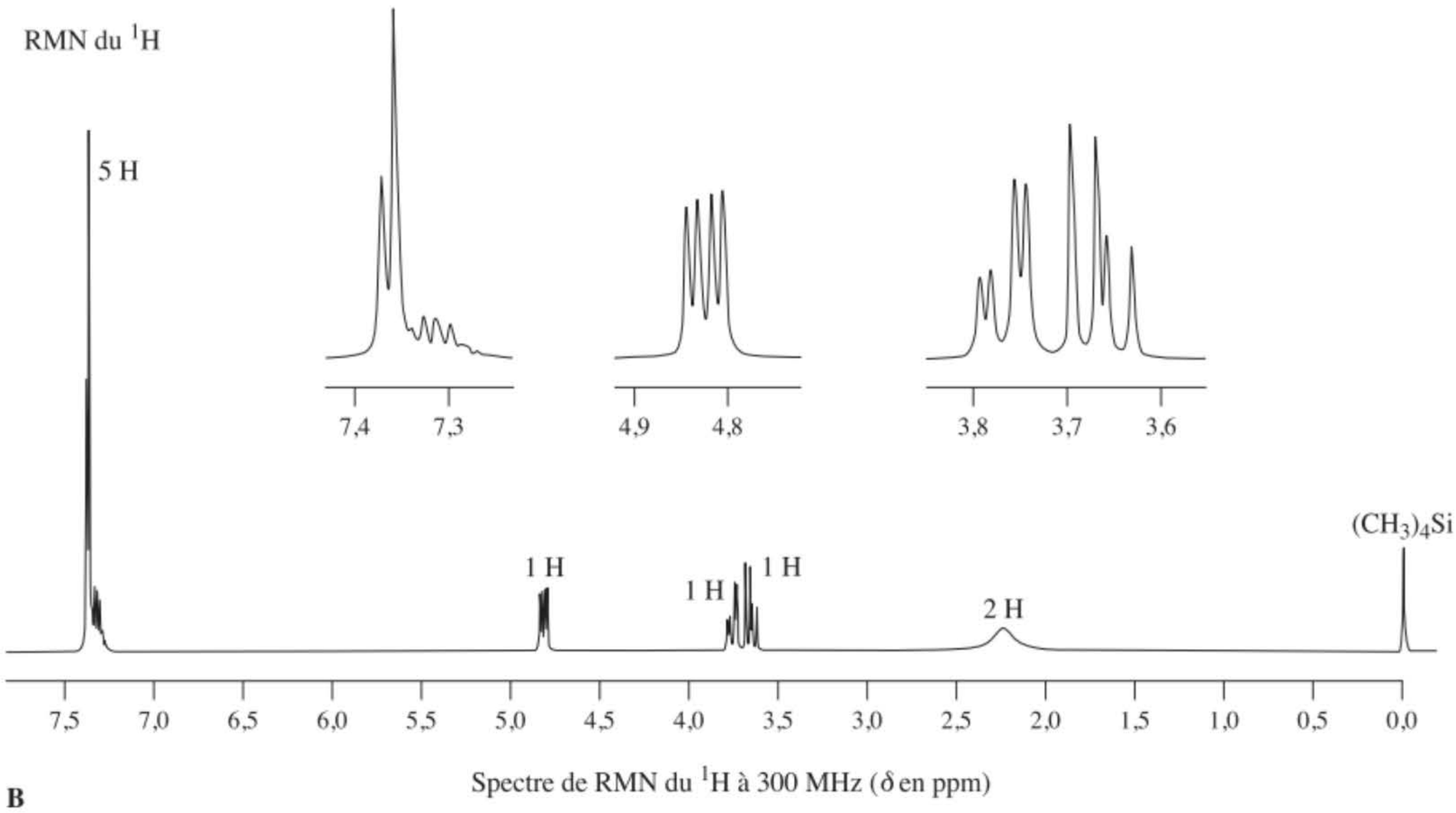


3-Acétylquinoléine

55. Le composé A, C_8H_8O, donne lieu au spectre de RMN du ^1H A. Lorsqu'on le traite par une solution aqueuse de HCl concentré, il se transforme presque instantanément en un composé auquel correspond le spectre B (p. 1206). Quelle est la structure du composé A et quel produit obtient-on à la suite de sa réaction avec un acide aqueux ?



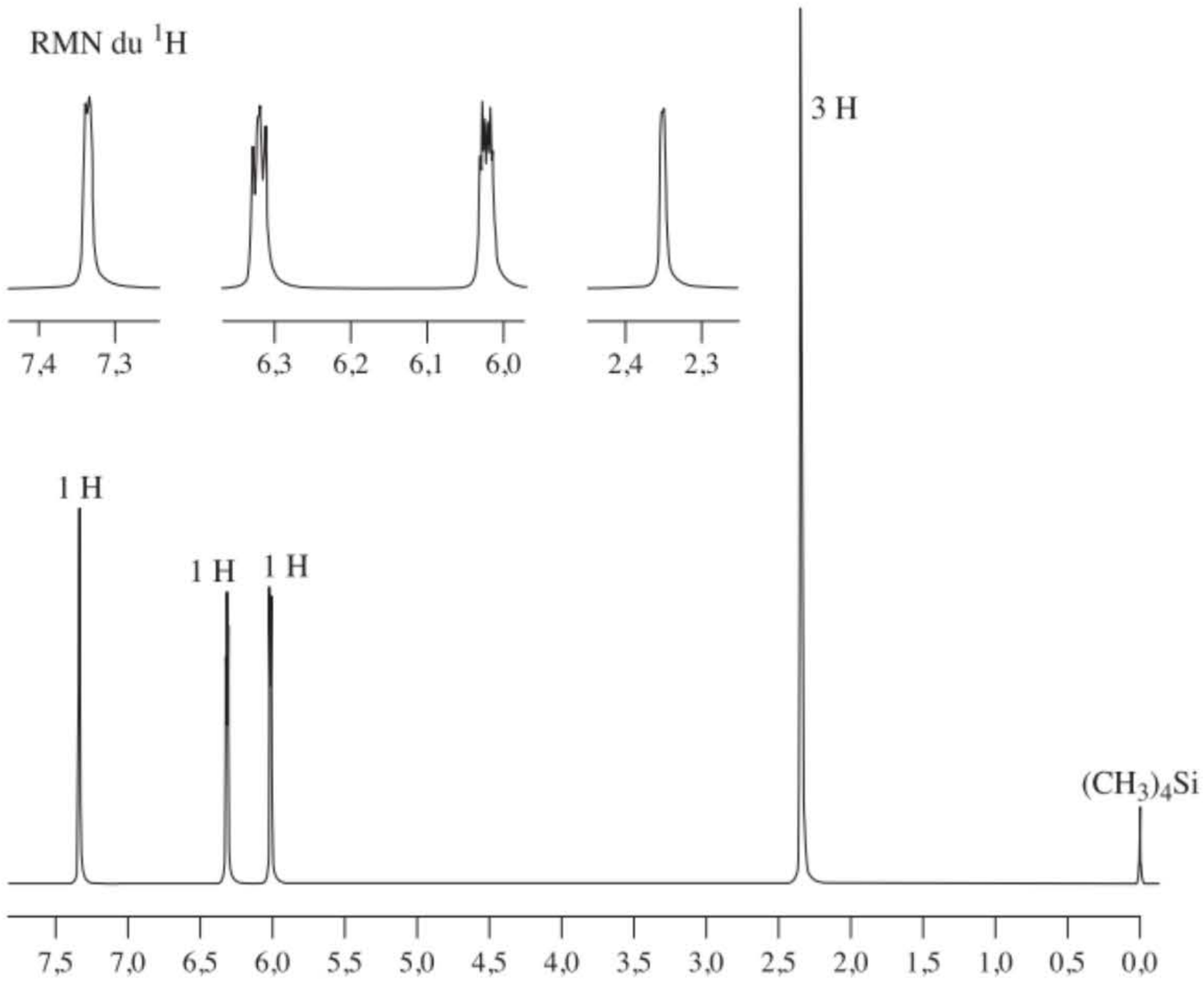
A



Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

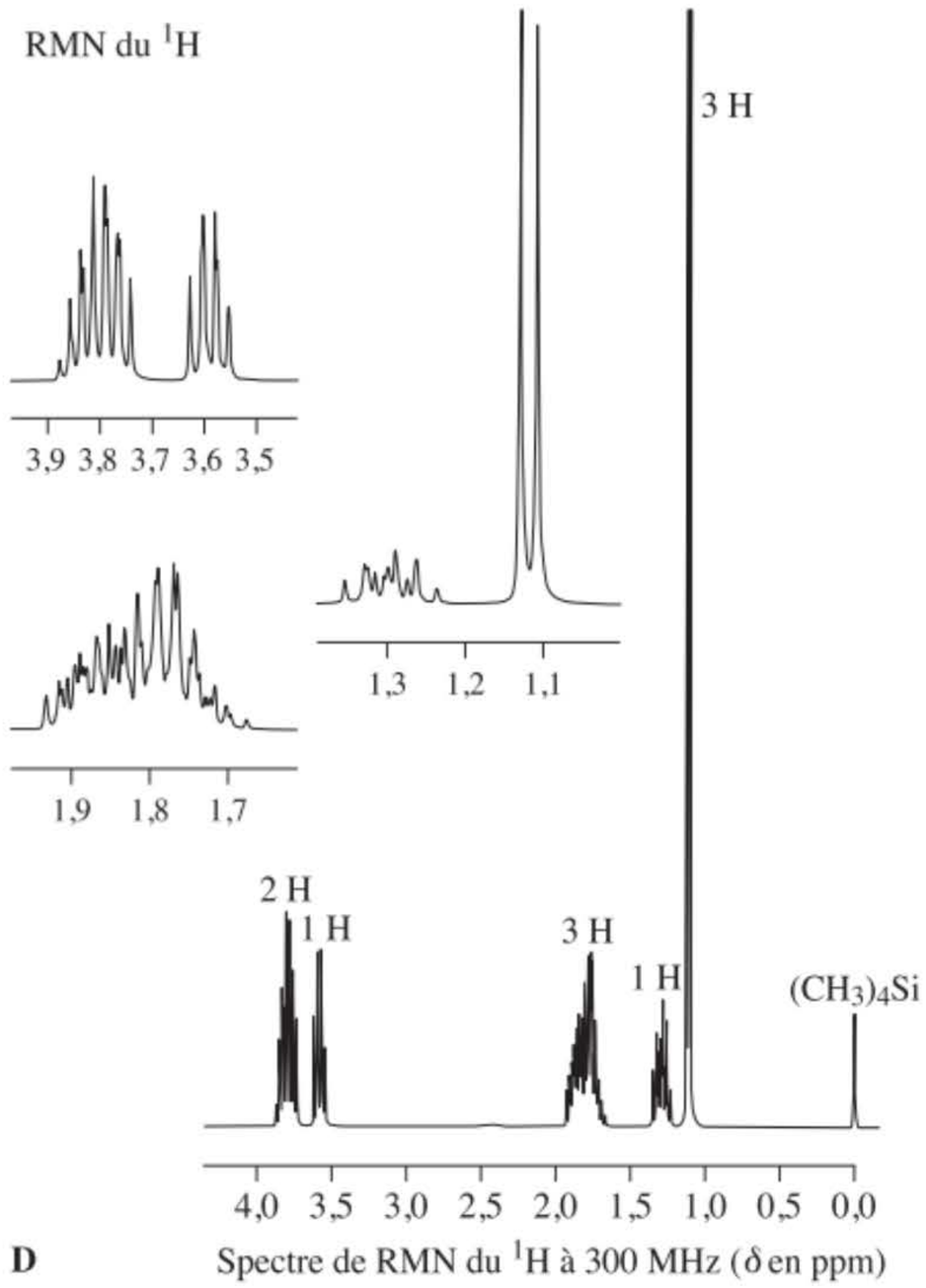
B

56. L'hétérocycle C, C_5H_6O, donne lieu au spectre de RMN du ^{1}H C et se transforme, sous l'action de H_2 en présence de nickel Raney, en D, $C_5H_{10}O$, auquel correspond le spectre D (p. 1207). Identifier les composés C et D. (Remarque : les constantes de couplage dans les spectres des substances apparaissant dans ce problème ainsi que dans le suivant sont plutôt faibles ; elles ne sont, de ce fait, pas aussi utiles dans les élucidations des structures que ne le sont les constantes de couplage ayant trait au noyau benzénique.)



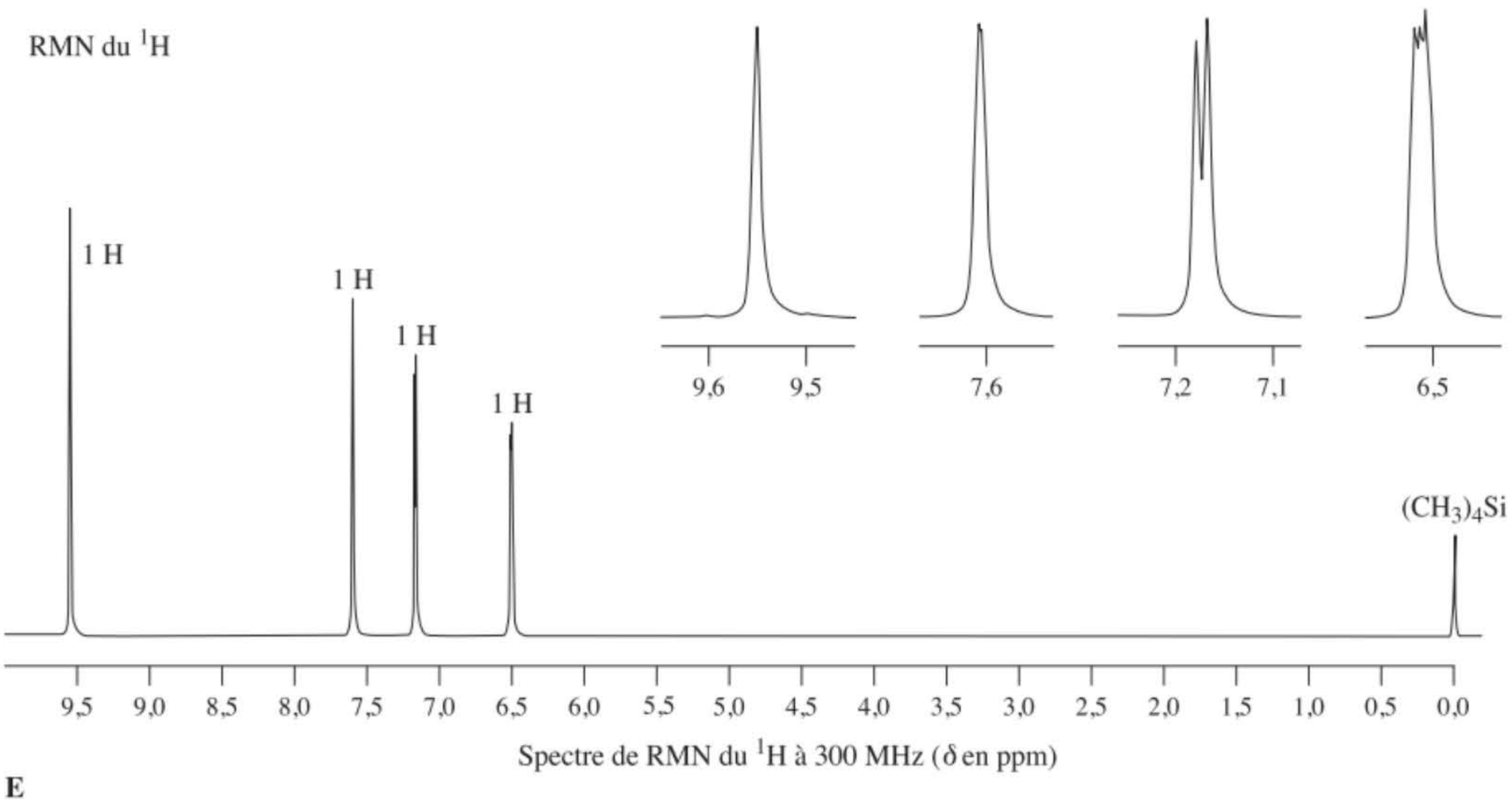
Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

C



D Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

57. DÉFI La synthèse industrielle d'un dérivé hétérocyclique intéressant implique le traitement d'un mélange d'aldopentoses (provenant des épis de maïs, de la paille, etc.) par de l'acide à chaud, dans des conditions propices à la déshydratation. Le produit E, donne en RMN du ^{1}H, le spectre E et présente, en IR, une bande intense à 1670 cm^{-1}. Il se forme, par ailleurs, quasi quantitativement. Identifier E et expliquer sa formation à l'aide d'un mécanisme.



Spectre de RMN du ^{1}H à 300 MHz (δ en ppm)

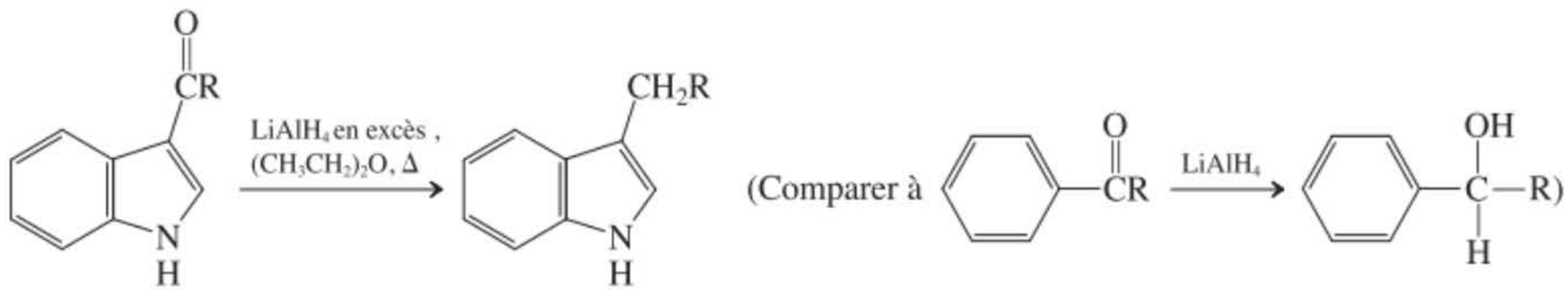
E

$$\text{Aldopentoses} \xrightarrow{H^+,\ \Delta} \underset{\mathbf{E}}{C_5H_4O_2}$$

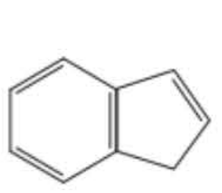
Le composé E constitue un substrat de départ qui est précieux en synthèse. La séquence réactionnelle suivante le transforme en furéthonium, à savoir une substance qui est efficace dans le traitement du glaucome. Quelle est la structure du furéthonium ?

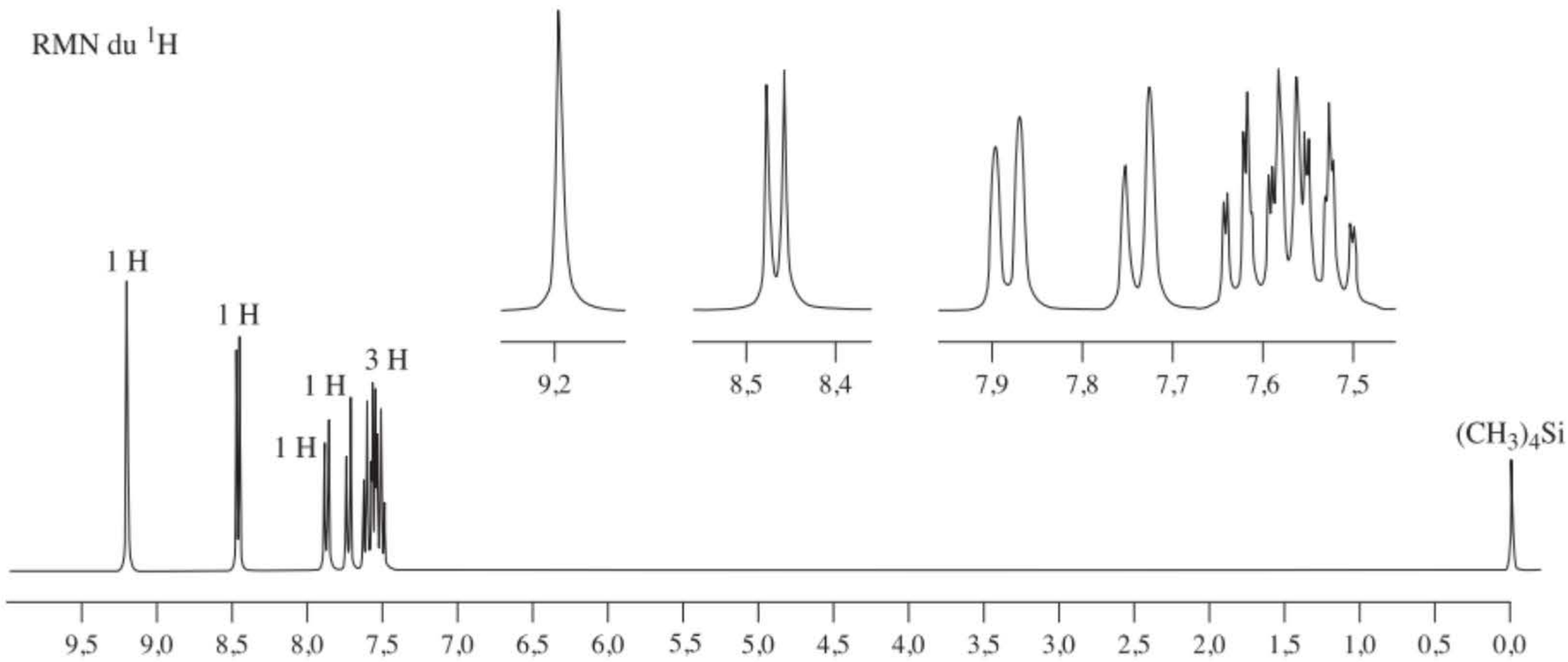
$$\text{E} \xrightarrow[2.\ CH_3I \text{ en excès, } (CH_3CH_2)_2O]{1.\ NH_3,\ NaBH_3CN} \text{furéthonium}$$

58. DÉFI Lorsqu'un 3-alcanoylindole est traité par $LiAlH_4$ dans $(CH_3CH_2)_2O$, on assiste à la réduction exhaustive du carbonyle jusqu'au stade de CH_2. Expliquer cette réaction par un mécanisme plausible. (**Indication :** la substitution nucléophile (S_N2) directe d'un alkoxyde par un hydrure n'est *pas* possible.)



59. On décrit ici dans la marge une voie de synthèse commode d'un des hétérocycles qui a été présenté dans ce chapitre. Dessiner la structure de ce produit, auquel correspond le spectre de RMN du ^1H F.





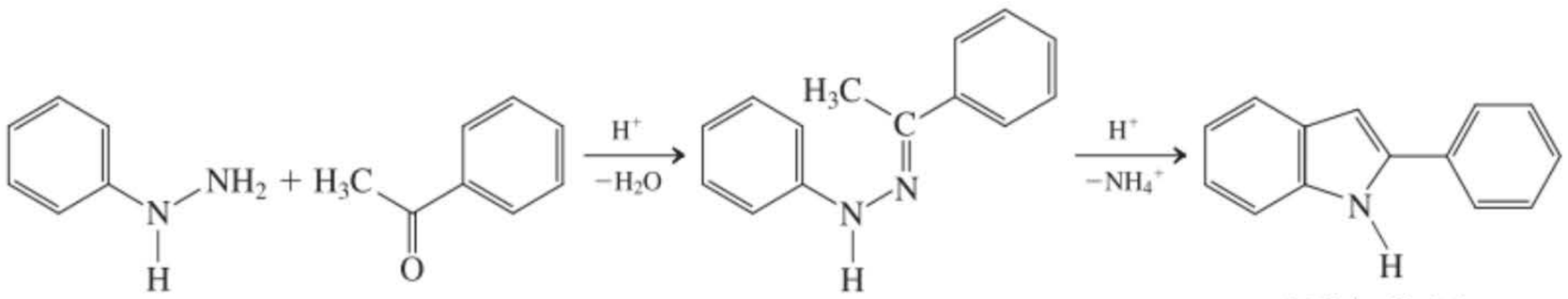
Spectre de RMN du ^1H à 300 MHz (δ en ppm)

F

Problème pour équipes

60. Ce problème introduit deux procédés décrits dans la littérature, visant à obtenir des dérivés indoliques. Il vous est demandé de proposer des mécanismes plausibles pour ceux-ci. Votre groupe est invité à se partager en deux, chaque équipe se focalisant sur l'une des méthodes.

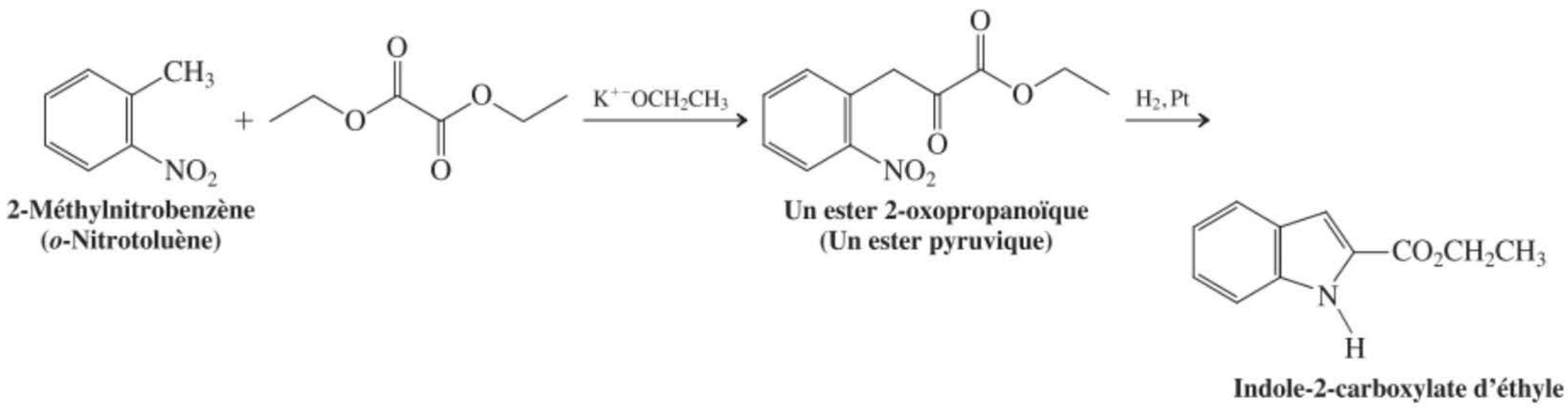
Synthèse du 2-phénylindole selon Fischer



2-Phénylindole

Dans ce procédé, l'hydrazone d'un aldéhyde ou d'une cétone énolisable est chauffée en milieu acide fort, ce qui provoque la fermeture du cycle avec expulsion simultanée d'ammoniac de manière à fournir le noyau indole. [**Indications :** le mécanisme de la réaction implique cinq étapes, à savoir (1) une tautomérie imine-énamine (revoir le paragraphe 17.9), (2) une réaction électrocyclique (un réarrangement « diaza-Cope », revoir le paragraphe 22.7), (3) une nouvelle tautomérie imine-énamine (dans ce cas-ci, benzénamine), (4) la fermeture aboutissant au noyau hétérocyclique et (5) l'élimination de NH_3.]

Synthèse de l'indole-2-carboxylate d'éthyle selon Reissert



2-Méthylnitrobenzène (*o*-Nitrotoluène)

Un ester 2-oxopropanoïque (Un ester pyruvique)

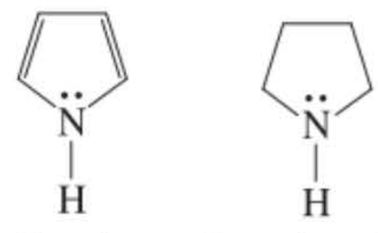
Indole-2-carboxylate d'éthyle

Dans cette séquence-ci, le 2-méthylnitrobenzène (*o*-nitrotoluène) est tout d'abord converti en un 2-oxopropanoate d'éthyle (ester pyruvique, encadré 23.2), lequel, à la suite d'une réduction, est transformé en l'indole voulu. [**Indications :** (1) le groupe nitro est indispensable pour la réussite de la première étape. Pourquoi ? Cette étape vous fait-elle penser à une autre réaction ? Laquelle ? (2) Quel groupe fonctionnel est ciblé lors de l'étape de réduction (se rappeler le paragraphe 16.5) ? (3) La fermeture aboutissant au noyau hétérocyclique implique une réaction de condensation.]

Problèmes préprofessionnels

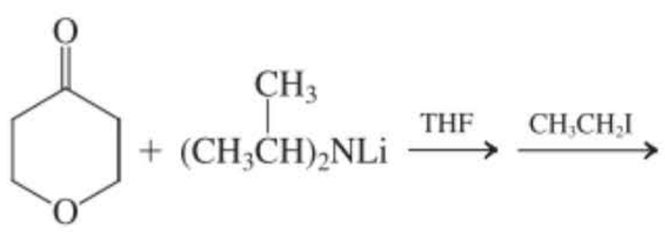
61. Le spectre de RMN du ^{13}C, avec découplage du proton, relatif à la pyridine laissera entrevoir combien de pics ? **(a)** Un ; **(b)** deux ; **(c)** trois ; **(d)** quatre ; **(e)** cinq.

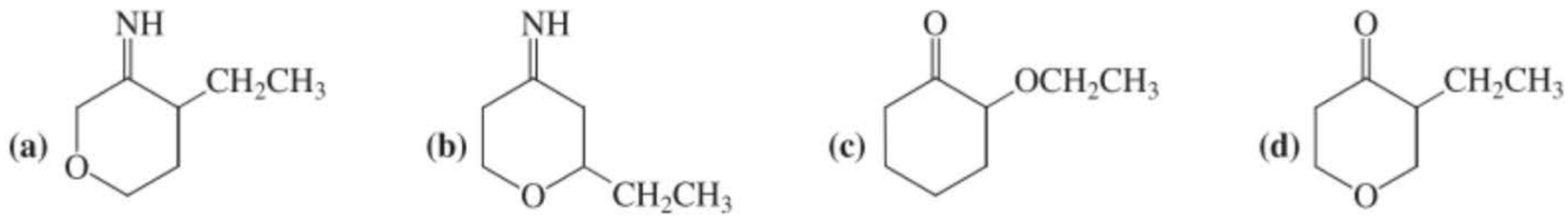
62. Le pyrrole est une base beaucoup plus faible que l'azacyclopentane (pyrrolidine) pour laquelle parmi les raisons suivantes ? **(a)** L'azote dans le pyrrole est plus électropositif que celui de la pyrrolidine ; **(b)** le pyrrole est un acide de Lewis ; **(c)** le pyrrole a quatre électrons ; **(d)** la pyrrolidine peut céder le proton situé sur son atome d'azote plus facilement que le pourrait le pyrrole ; **(e)** le pyrrole est aromatique.



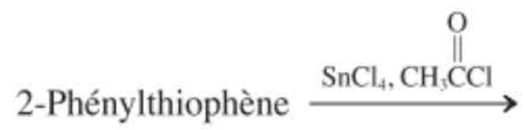
Pyrrole **Azacyclopentane (Pyrrolidine)**

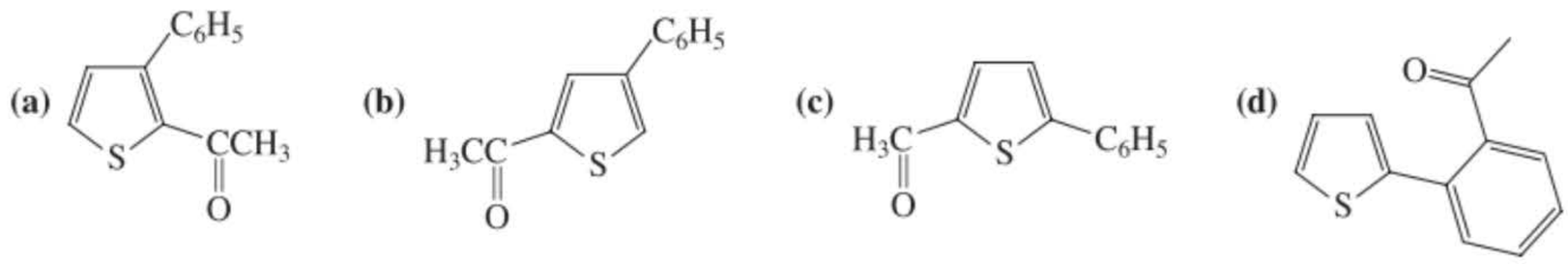
63. Lequel, parmi les composés suivants, serait d'après vous le produit organique majoritaire de la séquence à deux étapes présentée ci-après ?



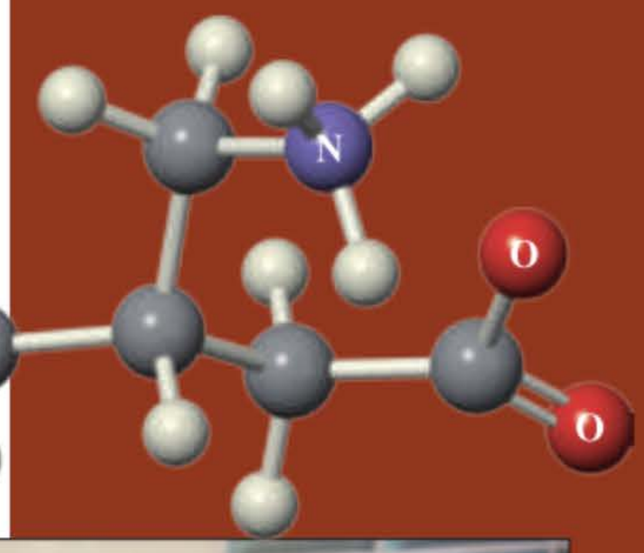


64. La réaction suivante fournit majoritairement un produit organique bien défini. Lequel, parmi les composés présentés, est-ce ?





Acides aminés, peptides, protéines et acides nucléiques



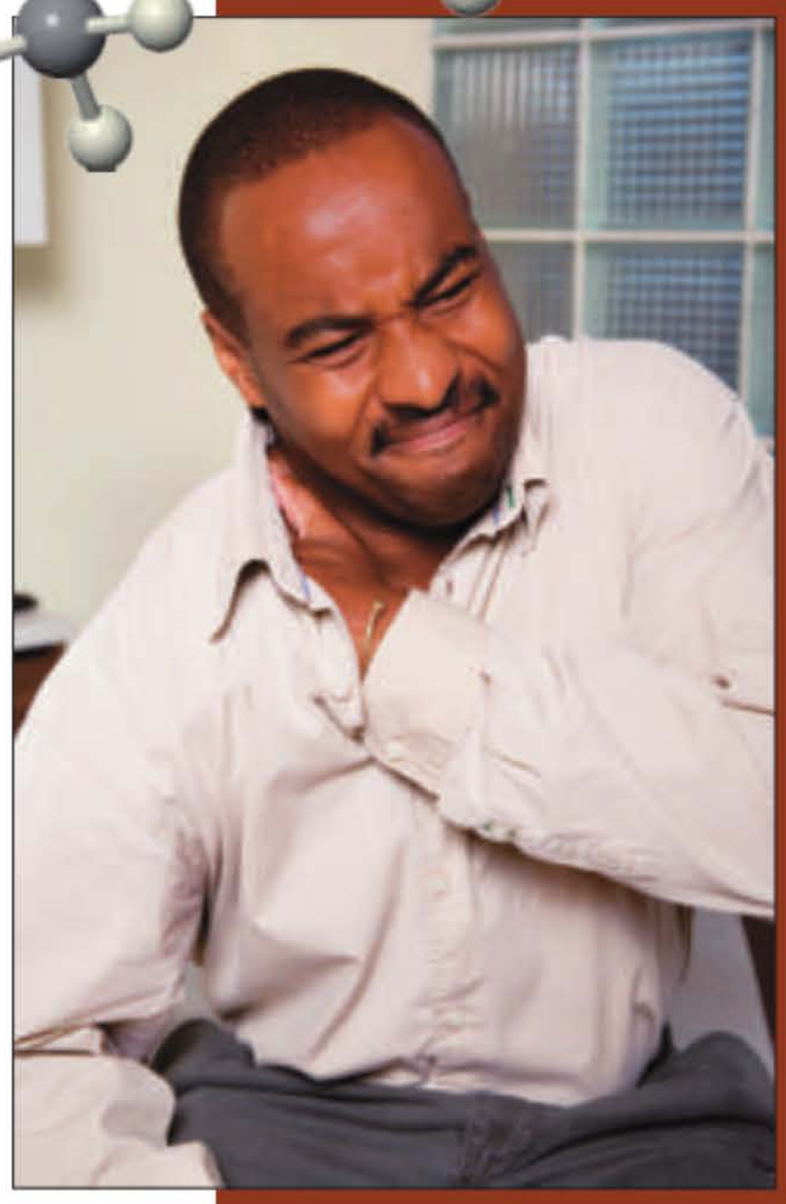
Polymères azotés naturels

En page 1 de ce traité, nous avons défini la chimie organique comme étant la chimie des composés du carbone. Nous avons alors mis en exergue le fait que les molécules organiques constituent les «briques» de la vie. Effectivement, la définition historique de la chimie organique restreint son domaine aux organismes vivants. Qu'est-ce que la vie et comment pourrions-nous, nous chimistes organiciens, concevoir son étude ? Une définition fonctionnelle de la vie considère que celle-ci est un ensemble matériel qui manifeste une croissance, un métabolisme ainsi qu'un mode de reproduction et d'évolution. Mais les processus fondamentaux qui sous-tendent la vie sont de nature chimique, de sorte que les chercheurs espèrent en déchiffrer la complexité en tentant de comprendre de manière précise les diverses séquences réactionnelles impliquées. Le «tout», cependant, est bien plus complexe que tous ces aspects particuliers, du fait que ces derniers interagissent via de multiples boucles de rétroaction selon des modalités qui échappent à tout déterminisme direct (par exemple, chaque effet n'est pas toujours imputable à une cause précise). Dans ce dernier chapitre, un aperçu de cette complexité vous sera présenté en vous menant des acides aminés à leurs polymères, les polypeptides et, en particulier, aux volumineux polypeptides naturels qu'on appelle des **protéines**. L'origine biologique de ceux-ci, grâce à l'**ADN**, sera également examinée.

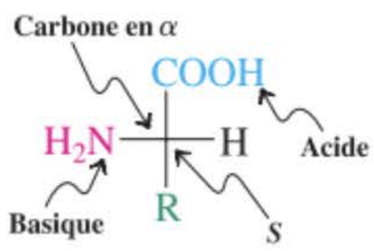
Les protéines exercent une diversité inouïe de fonctions au sein des organismes vivants. En tant qu'**enzymes,** elles catalysent des réactions de complexité variable allant de la simple hydratation du dioxyde de carbone jusqu'à la duplication de chromosomes tout entiers, lesquels sont de gros brins hélicoïdaux d'ADN constituant le matériel génétique des cellules vivantes. Les enzymes peuvent accélérer certaines réactions par un facteur de plusieurs millions.

Il a déjà été question d'une protéine appelée rhodopsine, en l'occurrence du photorécepteur des cellules rétiniennes, qui génère et transmet les influx nerveux (encadré 18.3). D'autres protéines fonctionnent comme installations de stockage et de transport. Ainsi, l'hémoglobine assure le transport de l'oxygène ; le fer est véhiculé dans le sang par la transferrine et stocké dans le foie par la ferritine. Les protéines jouent un rôle crucial dans la coordination des mouvements et en particulier lors de la contraction musculaire. Elles contribuent à l'infrastructure mécanique de la peau et des os ; elles constituent les anticorps responsables de notre protection immunitaire ; et elles contrôlent la croissance et la différenciation, c'est-à-dire la quantité et la qualité de l'information génétique stockée dans l'ADN qui doivent être employées au moment voulu.

On commencera dans ce chapitre par décrire la structure ainsi que les méthodes de synthèse des 20 acides aminés naturels les plus courants, qui constituent les éléments de construction des protéines. On montrera ensuite comment les acides aminés s'attachent les uns aux autres par des liaisons peptidiques de manière à élaborer la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine et des autres polypeptides. Certaines protéines sont constituées de milliers d'acides aminés et on verra comment il est possible de déterminer la séquence desdits acides aminés dans divers polypeptides et de synthétiser ceux-ci au laboratoire. Enfin, on examinera comment d'autres polymères, à savoir les acides nucléiques que sont l'ADN et l'ARN, contrôlent la biosynthèse des protéines.



La prégabaline [Lyrica ; acide (*S*)–3–(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque] est un acide aminé non naturel qui est efficace pour traiter les douleurs neuropathiques chroniques. La molécule est présentée ci-dessus sous sa forme zwittérionique, c'est-à-dire de carboxylate d'ammonium.



Un acide α-aminé

26-1 La structure et les propriétés des acides aminés

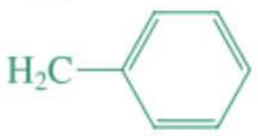
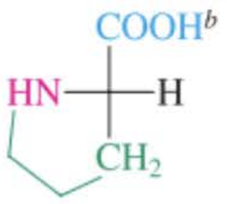
Les **acides aminés** sont des acides carboxyliques porteurs d'un groupe amino. Ceux que l'on rencontre le plus couramment dans la nature sont les **2-aminoacides,** encore appelés **α-aminoacides,** qui répondent à la formule générale $RCH(NH_2)COOH$; ainsi donc, la fonction amino est attachée au C2, c'est-à-dire au carbone α. Le groupe R peut être un alkyle ou un aryle, lequel peut présenter une fonction hydroxyle, amino, mercapto, sulfure, voire carboxylique ou encore guanidino ou imidazolyle. À cause de la présence simultanée de la fonction amino et de la fonction carboxylique, les acides aminés se comportent à la fois comme des acides et comme des bases.

Le stéréocentre de la plupart des 2-aminoacides a la configuration *S*

Malgré que l'on connaisse plus de 500 acides aminés naturels, les protéines de toutes les espèces, des bactéries aux êtres humains, sont essentiellement constituées de seulement 20 acides aminés différents. Les êtres humains adultes peuvent les synthétiser tous, excepté huit (et deux en quantité insuffisante), que l'on appelle les **acides aminés essentiels** parce que ceux-ci doivent être fournis par l'alimentation. Bien que les acides aminés puissent être nommés de manière systématique, on ne le fait que rarement ; dès lors, on emploiera ici les noms courants que l'on rencontre dans la littérature. Le tableau 26.1 répertorie les 20 acides aminés les plus courants, avec leurs structures, les valeurs de leurs pK_a, ainsi que le code mnémonique à trois lettres (et le tout nouveau code à une lettre) qui

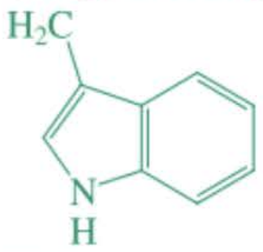
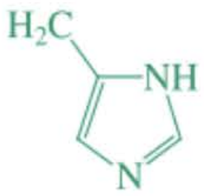
Tableau 26-1 Les *S*-2-aminoacides naturels les plus courants



R	Nom	Code à trois lettres	Code à une lettre	pK_a du COOH	pK_a du $^+NH_3$ en α	pK_a de la fonction acide de R	Point isoélectrique, p*I*
H	Glycine	Gly	G	2,3	9,6	—	6,0
Groupe alkyle							
CH_3	Alanine	Ala	A	2,3	9,7	—	6,0
$CH(CH_3)_2$	Valine[a]	Val	V	2,3	9,6	—	6,0
$CH_2CH(CH_3)_2$	Leucine[a]	Leu	L	2,4	9,6	—	6,0
$CHCH_2CH_3$ (*S*) CH_3	Isoleucine[a]	Ile	I	2,4	9,6	—	6,0
	Phénylalanine[a]	Phe	F	1,8	9,1	—	5,5
	Proline	Pro	P	2,0	10,6	—	6,3
Avec fonction hydroxyle							
CH_2OH	Sérine	Ser	S	2,2	9,2	—	5,7
$CHOH$ (*R*) CH_3	Thréonine[a]	Thr	T	2,1	9,1	—	5,6
	Tyrosine	Tyr	Y	2,2	9,1	10,1	5,7
Avec fonction amino							
	Asparagine	Asn	N	2,0	8,8	—	5,4

(à suivre)

Tableau 26-1 Les *S*-2 aminoacides naturels les plus courants (suite)

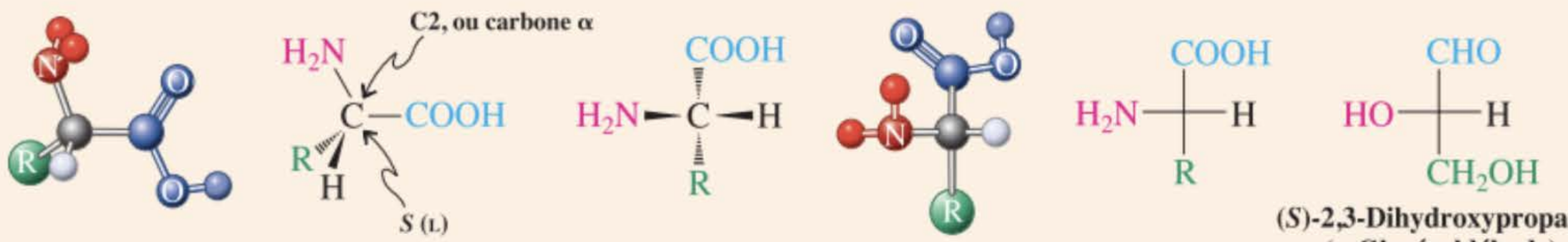
R	Nom	Code à trois lettres	Code à une lettre	pK_a du COOH	pK_a du $^+NH_3$ en α	pK_a de la fonction acide de R	Point isoélectrique, pI
Avec fonction amino (*suite*)							
$CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$	Glutamine	Gln	Q	2,2	9,1	—	5,7
$(CH_2)_4NH_2$	Lysine[a]	Lys	K	2,2	9,0	10,5[c]	9,7
$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	Arginine[a]	Arg	R	2,2	9,0	12,5[c]	10,8
	Tryptophane[a]	Trp	W	2,8	9,4	—	5,9
	Histidine[a]	His	H	1,8	9,2	6,1[c]	7,6
Avec fonction mercapto ou sulfure							
CH_2SH	Cystéine[d]	Cys	C	2,0	10,3	8,2	5,1
$CH_2CH_2SCH_3$	Méthionine[a]	Met	M	2,3	9,2	—	5,7
Avec fonction carboxylique							
CH_2COOH	Acide aspartique	Asp	D	1,9	9,6	3,7	2,8
CH_2CH_2COOH	Acide glutamique	Glu	E	2,2	9,7	4,3	3,2

[a] Acides aminés essentiels. [b] Structure entière. [c] pK_a de l'acide conjugué. [d] Le stéréocentre a, ici, la configuration *R*, parce que le substituant CH_2SH l'emporte, du point de vue priorité, vis-à-vis du groupe COOH.

permet de les reconnaître de manière abrégée. On verra par la suite que ces codes sont commodes lors de la description des peptides.

Les acides aminés peuvent être représentés sous forme de structures perspectives (avec tirets et coins) ou en projections de Fischer.

Comment représenter les (*S*)-2-aminoacides et leur apparentement avec les oses de la série L



Dans tous ces acides aminés excepté le plus simple d'entre eux, en l'occurrence la glycine, le C2 est un centre chiral qui adopte habituellement la configuration *S*. D'autres stéréocentres situés sur le substituant R peuvent adopter une configuration *R* (comme dans la thréonine) ou *S* (comme dans l'isoleucine).

Comme pour les oses (paragraphe 24.1), l'ancienne nomenclature des acides aminés emploie les préfixes D et L, en apparentant tous les (*S*)-2-aminoacides au (*S*)-2,3-dihydroxypropanal (L-glycéraldéhyde). Comme on l'a souligné lors de la description des D-oses naturels, le fait qu'une molécule appartienne à la série L ne signifie pas qu'elle doive être lévogyre. Ainsi, par exemple, la valine ($[\alpha]_D^{25°C} = +13,9$) et l'isoleucine ($[\alpha]_D^{25°C} = +11,9$) sont tous deux dextrogyres.

Exercice 26-1

Donner les noms systématiques des acides aminés suivants : alanine, valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, sérine, tyrosine, lysine, cystéine, méthionine, acide aspartique, acide glutamique.

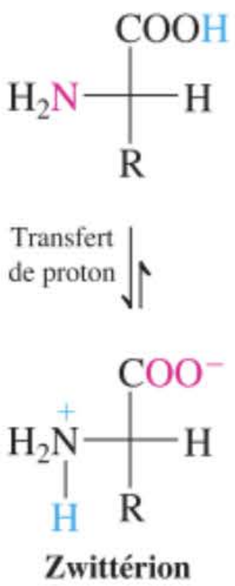
Exercice 26-2

Écrire les structures perspectives (avec tirets et coins) de la (*S*)-alanine, de la (*S*)-phénylalanine, de la (*R*)-phénylalanine ainsi que de la (*S*)-proline.

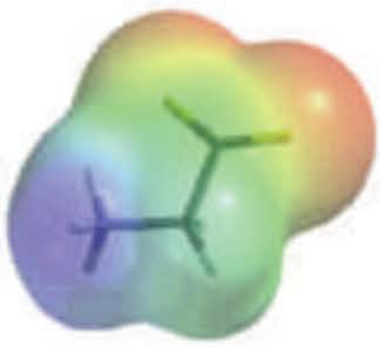
Exercice 26-3

Parmi les acides aminés dans lesquels R = alkyle (tableau 26.1), la proline peut être facilement distinguée des autres par spectroscopie IR. Comment ? (**Indication :** revoir le paragraphe 21.3).

Les acides aminés sont à la fois acides et basiques : existence de zwittérions



Zwittérion

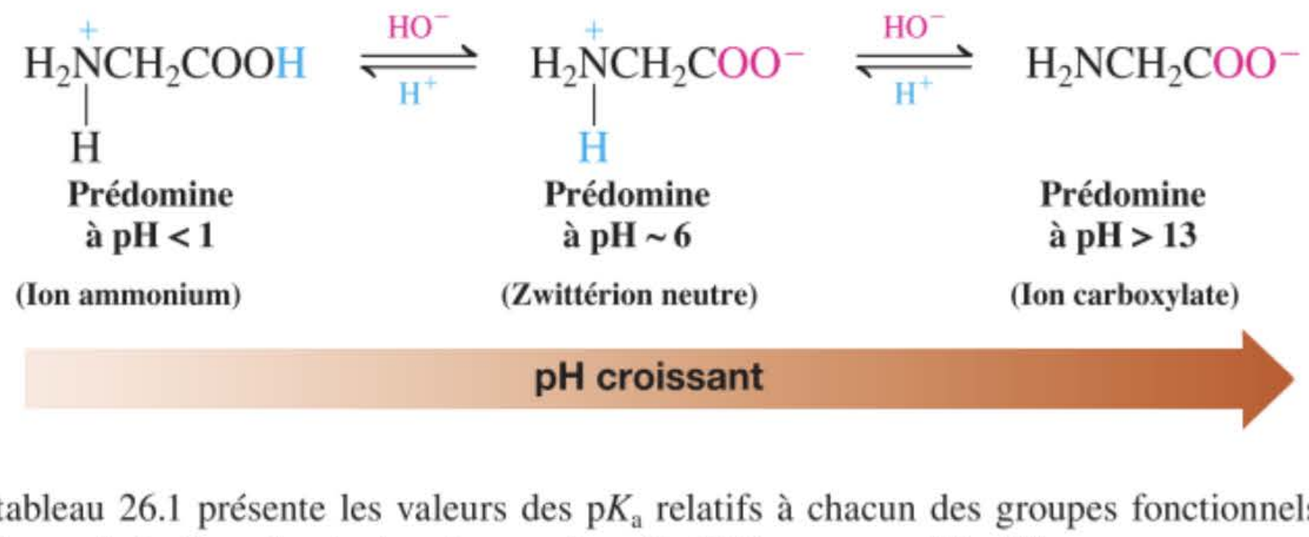


Glycine sous forme de zwittérion

Étant donné qu'ils contiennent deux groupes fonctionnels, les acides aminés sont à la fois acides et basiques ; en d'autres mots, ce sont des **ampholytes** (paragraphe 8.3). À l'état solide, le groupe acide carboxylique a protonné la fonction amino, de sorte qu'on y retrouve des **zwittérions.** Ces formes ammonium–carboxylate sont favorisées parce qu'un ion ammonium est beaucoup moins acide (pK_a~10-11) qu'un acide carboxylique (pK_a~2-5). La nature fortement polaire de ces structures zwittérioniques permet aux acides aminés de former des réseaux cristallins particulièrement solides. De ce fait, la plupart de ces composés sont parfaitement insolubles dans les solvants organiques et ne fondent pas, mais se décomposent plutôt lors du chauffage.

Le profil des potentiels électrostatiques de la glycine, qui apparaît dans la marge, montre le caractère fortement dipolaire de cette molécule, dû à la juxtaposition d'une fonction carboxylate riche en densité électronique (rouge) et d'un groupe ammonium pauvre en densité électronique (bleu).

En solution aqueuse, la structure d'un acide aminé dépend de la valeur du pH. Considérons, par exemple, le cas de la glycine, qui est le membre le plus simple de la série. À pH neutre, la forme majoritaire est le zwittérion. Par contre, en milieu fortement acide (pH < 1), la glycine se présente essentiellement sous la forme d'un cation, en l'occurrence l'acide carboxylique affublé d'un groupe ammonium, tandis qu'en solution très basique (pH > 13), on l'y retrouve surtout sous forme déprotonnée, c'est-à-dire d'anion 2-aminocarboxylate. Ces diverses espèces s'interconvertissent via des équilibres acido-basiques (paragraphe 2.2).



Le tableau 26.1 présente les valeurs des pK_a relatifs à chacun des groupes fonctionnels propres aux acides aminés. Pour la glycine, le premier pK_a (2,3) concerne l'équilibre

$$\underset{pK_a = 2,3}{H_3\overset{+}{N}CH_2COOH} + H_2O \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}CH_2COO^- + H_2\overset{+}{O}H$$

$$K_1 = \frac{[H_3\overset{+}{N}CH_2COO^-][H_2\overset{+}{O}H]}{[H_3\overset{+}{N}CH_2COOH]} = 10^{-2,3}$$

On remarquera que ce pK_a est plus faible, à raison de plus de deux unités, que celui d'un acide carboxylique ordinaire (pK_a CH_3COOH = 4,74), ce qui reste vrai pour tous les autres groupes α-amino-

carboxyliques du tableau 26.1. Cette différence est une conséquence de l'effet électroattracteur du groupe amino protonné. La deuxième valeur de pK_a (9,6) correspond à la deuxième déprotonation.

$$\underset{\mathbf{pK_a = 9{,}6}}{H_3\overset{+}{N}CH_2COO^-} + H_2O \rightleftharpoons H_2NCH_2COO^- + H_2\overset{+}{O}H$$

$$K_2 = \frac{[H_2NCH_2COO^-][H_2\overset{+}{O}H]}{[H_3\overset{+}{N}CH_2COO^-]} = 10^{-9,6}$$

Au point isoélectrique, les charges se neutralisent par compensation

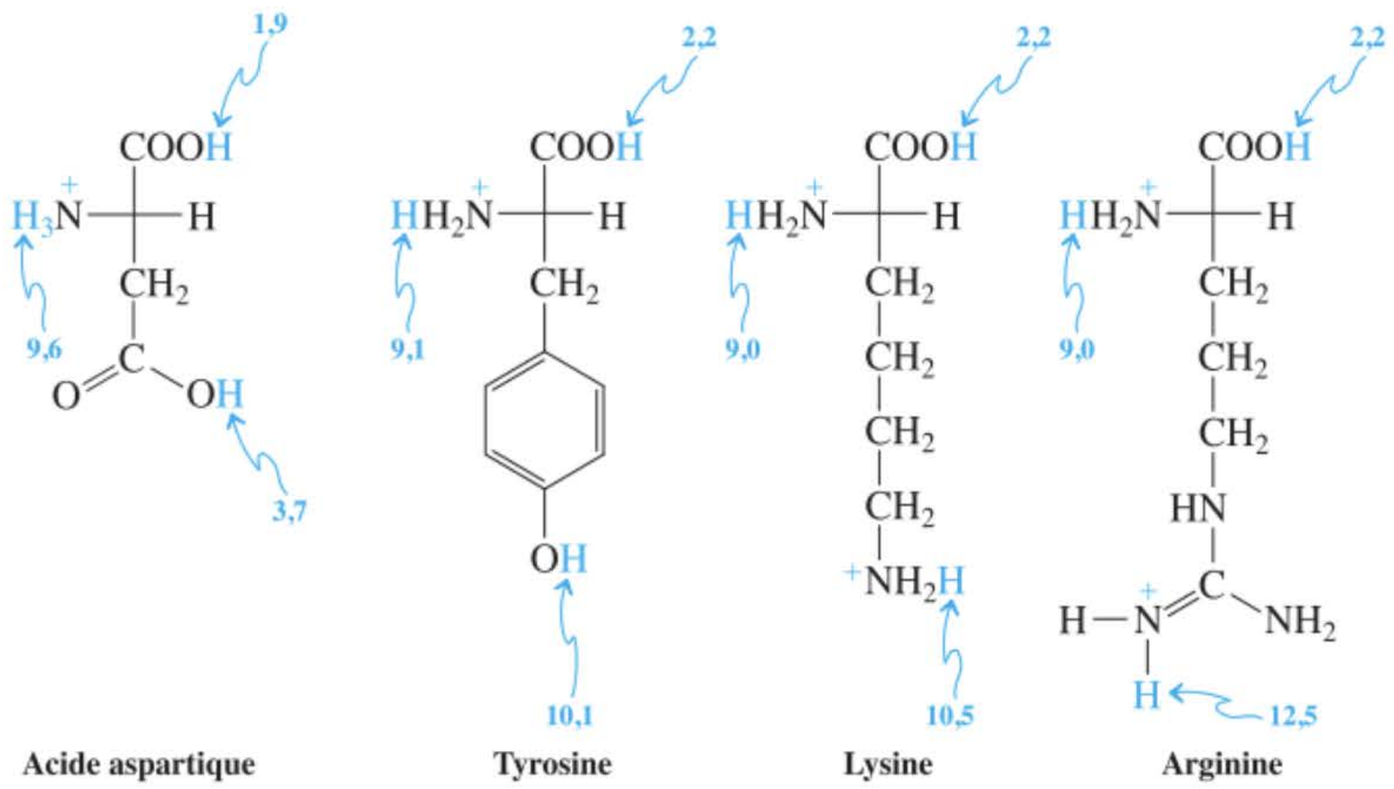
Le pH auquel l'ampleur de la protonation est égale à celle de la déprotonation est appelé le **pH isoélectrique** ou le **point isoélectrique** (p***I***; tableau 26.1). À ce pH, la concentration de la forme zwittérionique à charges compensées est prépondérante. Dans le cas de la glycine et des autres acides aminés dépourvus de groupes acides ou basiques supplémentaires, la valeur du p*I* se calcule à partir des expressions relatives à K_1 et K_2, en posant $[H_3N^+CH_2COOH] = [H_2NCH_2COO^-]$. Comme on peut le vérifier aisément, *le point isoélectrique est la moyenne arithmétique des deux valeurs de* pK_a de l'acide aminé.

$$pI = \frac{pK_{a\text{-}COOH} + pK_{a\text{-}\overset{+}{N}H_2H}}{2} = \frac{2,3 + 9,6}{2} = 6,0 \text{ (dans le cas de la glycine)}$$

pH auquel la concentration en zwittérion est maximale

Lorsque la chaîne annexée à l'acide aminé contient elle-même une fonction acide ou basique, le p*I* est, comme on s'y attend, respectivement soit diminué soit augmenté. Sept, parmi les molécules répertoriées dans le tableau 26.1 sont dans ce cas et plusieurs d'entre elles sont présentées dans la discussion qui suit, avec les valeurs des pK_a ad hoc. En fait, en ce qui concerne les quatre acides aminés qui contiennent une chaîne latérale acide, le p*I* est la moyenne des deux valeurs les plus faibles des pK_a. Par contre, pour les trois acides aminés comportant une chaîne latérale basique, le p*I* est la moyenne des deux valeurs les plus élevées des pK_a.

Attribution des valeurs des pK_a à certains acides aminés

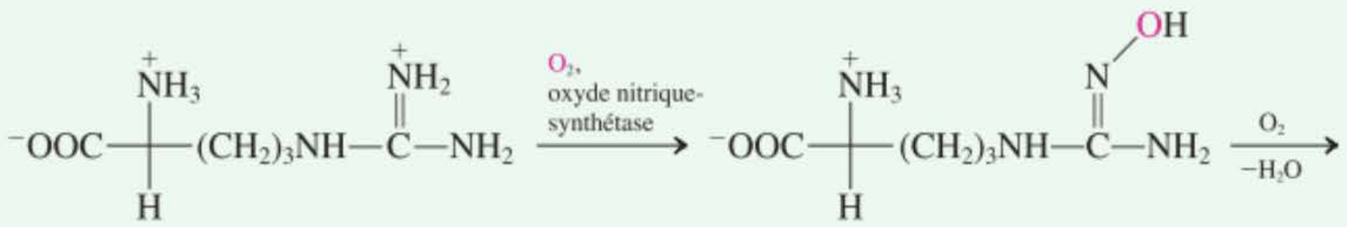


Acide aspartique **Tyrosine** **Lysine** **Arginine**

Comment cela se fait-il ? Le mieux est de représenter tout d'abord ces acides aminés sous leur forme tout à fait protonnée, puis d'élever le pH (c'est-à-dire d'imaginer qu'on y ajoute progressivement de la base) en vue d'observer ce qui se passe en ce qui concerne leur charge nette. Ainsi, par exemple, l'acide aspartique, qui est un acide aminé dicarboxylique, est chargé positivement à faible pH en raison de la présence du substituant ammonium. Pour obtenir la forme globalement neutre, il faut que l'une des deux fonctions carboxyliques soit déprotonnée. Ceci se produira à mi-chemin entre les deux valeurs des pK_a de celles-ci (respectivement 1,9 et 3,7), soit à pI = 2,8. L'acide glutamique, un homologue, a son p*I* à 3,2. Au pH physiologique, les deux fonctions carboxyliques sont déprotonnées, de sorte que ces molécules existent sous forme d'aspartate ou de glutamate, c'est-à-dire des anions de type zwittérions. Le glutamate monosodique (MSG) est employé dans l'industrie alimentaire comme exhausteur de goût. La tyrosine comprend une fonction phénol, qui est relativement peu acide et son p*I* vaut 5,7, ce qui est à mi-chemin entre les pK_a des deux autres groupes plus acides.

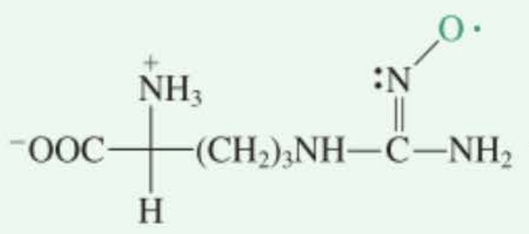
ENCADRÉ 26-1

Rôles de l'arginine et de l'oxyde nitrique en biochimie et en médecine

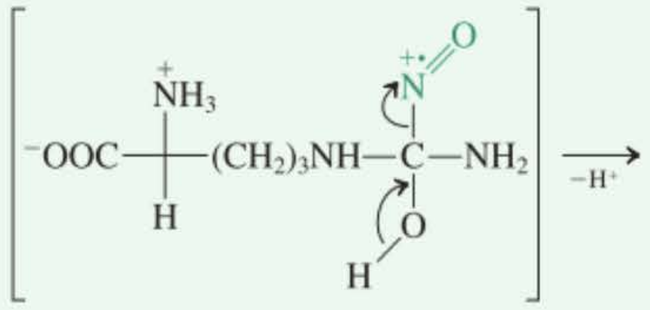


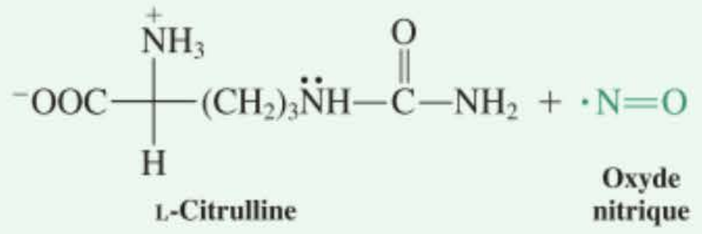
L-Arginine

N^G-Hydroxy-L-arginine



N^G-Oxo-L-arginine





L-Citrulline

Oxyde nitrique

Vers la fin des années 80 et le début des années 90, les scientifiques, dont les prix Nobel de médecine (1998) Furchgott, Ignarro et Murad†, firent toute une série de découvertes surprenantes. L'oxyde nitrique*, $:\dot{N}{=}\ddot{O}:$, est une molécule fort simple mais très réactionnelle et extrêmement toxique qui est synthétisée dans un bon nombre de cellules des mammifères, y compris chez l'homme. Ladite molécule exerce diverses fonctions biologiques de toute première importance, comme le contrôle de la pression artérielle, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la différenciation des cellules, la transmission nerveuse et l'érection du pénis. Par ailleurs, les macrophages (à savoir un type de cellules faisant partie du système immunitaire de l'organisme) détruisent les bactéries et les cellules tumorales en exposant celles-ci à de l'oxyde nitrique, qui est synthétisé via l'oxydation enzymatique de l'arginine comme on le montre ci-dessus.

L'enzyme impliquée, à savoir l'oxyde nitrique-synthétase, semble essentielle dans le cadre de la survie des espèces. Effectivement, une étude récente a démontré que la mouche des fruits, la drosophile, meurt à l'état embryonnaire si elle a été modifiée de manière à ne pas pouvoir synthétiser cette enzyme.

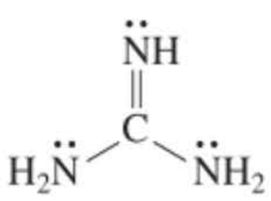
† Professeur Robert F. Furchgott (1916-2009), Université de l'État de New York, Brooklyn ; Professeur Louis J. Ignarro (né en 1941), Université de Californie à Los Angeles ; professeur Ferid Murad (né en 1936), Université du Texas, Dallas.

* N.d.tr. : aussi appelé *oxyde azotique* ou encore *monoxyde d'azote.*

** N.d.tr. : La maladie de Huntington est une forme de *chorée.*

L'oxyde nitrique est libéré au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et provoque un relâchement des fibres musculaires adjacentes. Cette découverte de 1987 explique l'efficacité de la nitroglycérine et autres nitrates organiques dans le traitement de l'angine de poitrine et des défaillances cardiaques, qui constituait un mystère depuis près d'un siècle : ces substances sont converties par voie métabolique en NO, lequel provoque une vasodilatation (voir aussi le problème d'intégration au chapitre 25.29).

Paradoxalement, le NO est également une puissante neurotoxine de sorte que sa production incontrôlée peut être responsable de la destruction cellulaire étendue associée aux accidents vasculaires cérébraux et à des dysfonctionnements tels que ceux rencontrés dans la maladie d'Alzheimer ou de Huntington**. La présence de taux élevés en NO_2^-, ions nitrite (lesquels résultent de l'oxydation du NO), dans les articulations des personnes qui souffrent d'arthrite rhumatoïde indique que la production exagérée de NO est une réponse au processus inflammatoire. Des associations similaires ont été établies dans le cas de la schizophrénie, de pathologies urinaires ou encore de la sclérose en plaques. L'histoire du NO évolue rapidement : voilà un exemple qui illustre bien le fait que l'on connaisse encore si peu de choses au sujet du fonctionnement de notre organisme. On comprend aussi à quel point une découverte anodine peut déclencher aussi rapidement un champ aussi étendu de recherches.



Guanidine

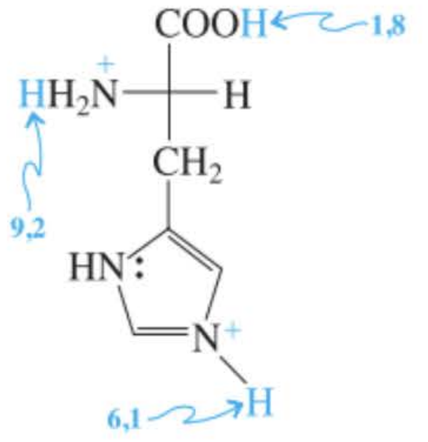
Contrastant avec les exemples précédents, la lysine comprend un groupe amino surnuméraire qui peut être protonné en milieu fortement acide, ce qui aboutit à un dication. Lorsqu'on augmente le pH de la solution, le groupe carboxyle se déprotonne tout d'abord, après quoi c'est l'azote en C2 qui perd son proton, puis enfin c'est le tour de la fonction ammonium située à l'écart. Le point isoélectrique se situe à mi-chemin entre les deux derniers pK_a, bref pI = 9,7.

L'arginine porte un substituant que nous n'avons pas encore rencontré : le groupe **guanidino,** $-NHC(=NH)NH_2$ qui est relativement basique [pK_a de l'acide conjugué ~ 12,5, ce qui est plus élevé de trois unités par rapport à l'ion ammonium (paragraphe 21.4)], et qui dérive d'une molécule appelée **guanidine** (voir dans la marge). Son pI vaut 10,8, ce qui est à mi-chemin entre les pK_a des groupes guanidinium et ammonium.

Exercice 26-4

On trouve de la guanidine dans les navets, les champignons, les germes de blé, le paddy, les moules et les vers de terre. Sa basicité s'explique par la formation d'un acide conjugué hautement stabilisé par résonance. Écrire ces formules de résonance. (**Indication :** revoir le paragraphe 20.1.)

L'histidine (voir dans la marge) contient un autre nouveau substituant : un cycle basique de type **imidazole** (cf. problème 6 du chapitre 25). Dans cet hétérocycle aromatique, un des atomes d'azote est hybridé comme dans la pyridine, tandis que l'autre est hybridé comme dans le pyrrole.

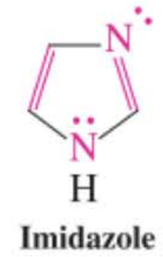


Histidine

Exercice 26-5

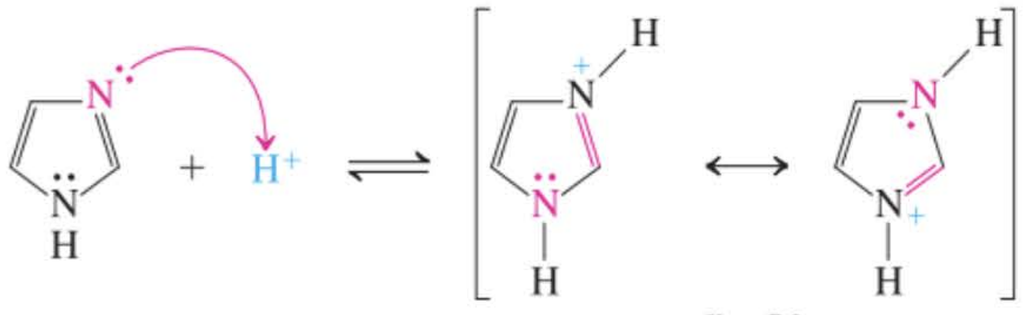
Dessiner une représentation orbitalaire de l'imidazole. (**Indication :** s'inspirer du modèle de la figure 25.1.)

Le noyau imidazole est relativement basique parce que son acide conjugué est stabilisé par résonance.



Imidazole

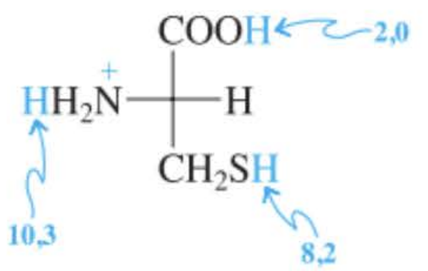
Résonance dans l'imidazole protonnée



$pK_a = 7{,}0$

Cette stabilisation par résonance est apparentée à celle des amides (paragraphes 20.1 et 26.4). L'imidazole est sensiblement protonnée au pH physiologique ($pI = 7{,}6$). Cette molécule peut dès lors fonctionner comme accepteur et donneur de proton au site actif de toute une variété d'enzymes (voir par ex., la chymotrypsine, paragraphe 26.4).

La cystéine est un acide aminé qui porte un substituant mercapto relativement acide ($pK_a = 8{,}2$; $pI = 5{,}1$). On se rappellera que, outre leur caractère quelque peu acide, les thiols peuvent être oxydés en disulfures dans des conditions douces (paragraphe 9.10). Dans la nature, diverses enzymes sont capables de coupler oxydativement (et de découpler par réduction) les groupes mercapto des cystéines appartenant à des protéines ou à des peptides, ce qui crée des liaisons (réversibles) entre les torons peptidiques (paragraphe 9.10).



Cystéine

En résumé, il existe vingt aminoacides élémentaires appartenant à la série L, qui ont tous reçu des appellations courantes. Sauf s'il y a d'autres fonctions acido-basiques dans la chaîne annexée, leur comportement en tant qu'acide et base est régi par deux valeurs de pK_a, la plus basse ayant trait à la déprotonation du groupe carboxylique. Au point isoélectrique, le nombre de molécules d'acides aminés dont la charge nette est nulle est rendu maximal. Certains acides aminés contiennent d'autres fonctions acides ou basiques, sous forme de groupes hydroxyle, amino, guanidino, imidazolyle, mercapto ou carboxylique.

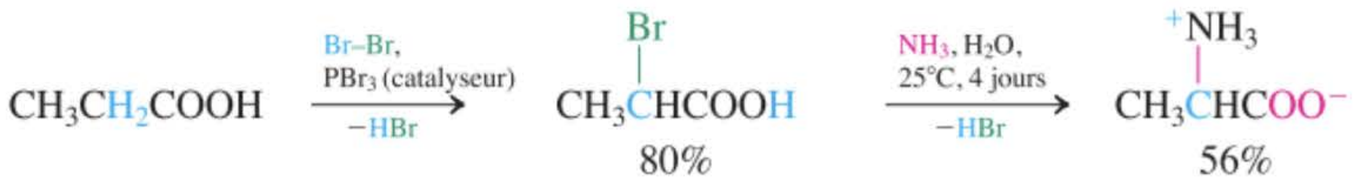
26-2 L'obtention des acides aminés par synthèse : une combinaison de la chimie des amines avec celle des acides carboxyliques

Les propriétés chimiques des amines ont été traitées dans le chapitre 21 et celles des acides carboxyliques et de leurs dérivés dans les chapitres 19 et 20. Ces renseignements combinés seront mis à profit pour synthétiser les 2-aminoacides.

La bromation de Hell-Volhard-Zelinsky suivie d'une amination permet de transformer les acides carboxyliques en 2-aminoacides

Quel serait le moyen le plus rapide d'introduire un substituant amino sur le carbone 2 d'un acide carboxylique ? On avait souligné dans le paragraphe 19.12 le fait qu'il est possible d'introduire un

groupe fonctionnel en position 2 d'un acide grâce à la bromation de Hell-Volhard-Zelinsky. De plus, le brome du produit ainsi obtenu peut être ensuite substitué par des nucléophiles tels que l'ammoniac. À la suite de ces deux étapes, l'acide propanoïque peut être transformé en alanine racémique.



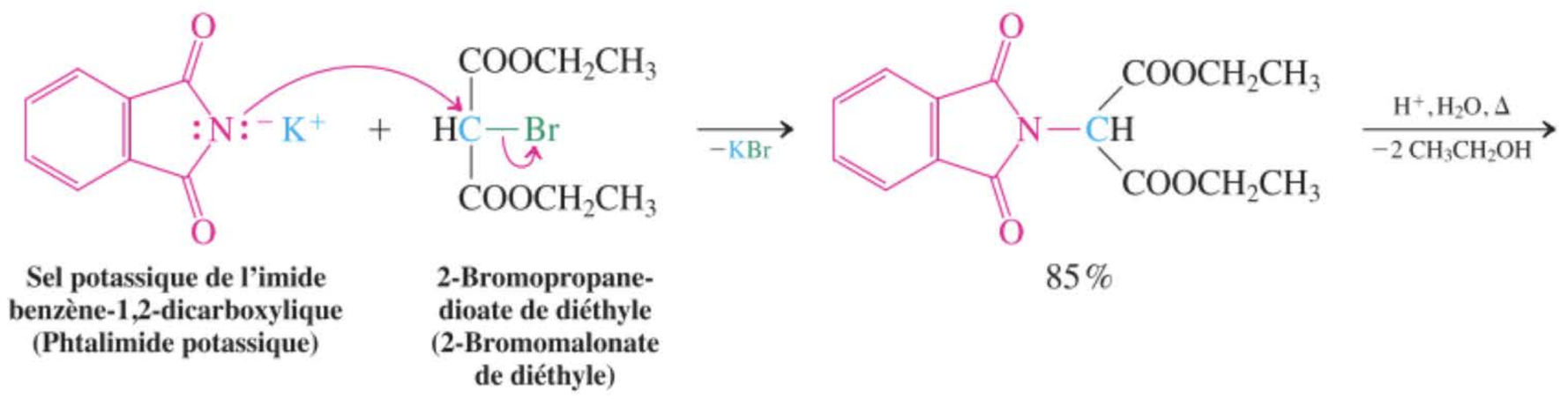
Acide propanoïque — **Acide 2-bromopropanoïque** — **(*R*,*S*)-Alanine**

Malheureusement, ce procédé n'aboutit le plus souvent qu'à des rendements relativement médiocres. Il est préférable de faire appel à la méthode de Gabriel qui permet d'obtenir des amines primaires (paragraphe 21.5).

Applications de la synthèse de Gabriel à la préparation des acides aminés

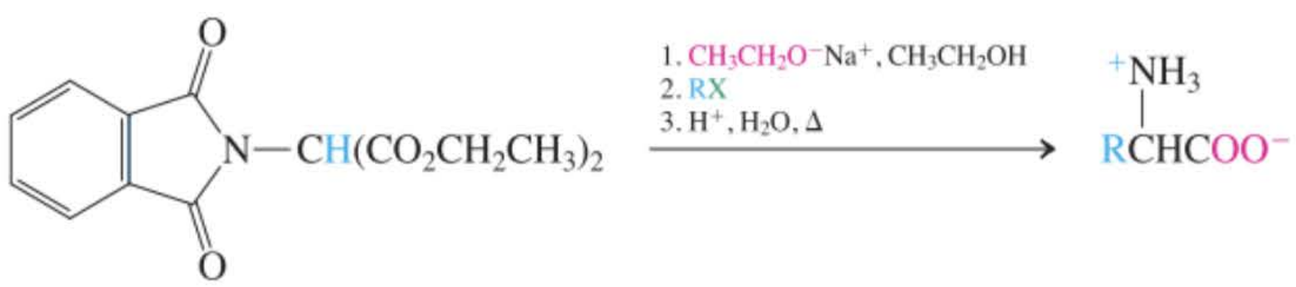
Pour rappel, la *N*-alkylation de l'anion de l'imide benzène-1,2-dicarboxylique (phtalimide) suivie d'une hydrolyse en milieu acide fournit des amines (paragraphe 21.5). Si on désire plutôt obtenir un acide aminé, on peut faire réagir, dans la première étape de la séquence réactionnelle, du 2-bromopropanedioate de diéthyle (2-bromomalonate de diéthyle). Cet agent alkylant est aisément disponible via la bromation du propanedioate (malonate) de diéthyle. Le produit alkylé peut ensuite être hydrolysé puis décarboxylé (paragraphe 23.2). Une nouvelle hydrolyse du groupe imide donne finalement naissance à un acide aminé.

Synthèse de la glycine selon Gabriel



Sel potassique de l'imide benzène-1,2-dicarboxylique (Phtalimide potassique) — **2-Bromopropanedioate de diéthyle (2-Bromomalonate de diéthyle)** — 85 % — 85 % — **Glycine**

Un des avantages de cette méthode est la souplesse d'adaptation du propanedioate substitué en 2 qui est initialement formé, lequel peut lui-même être alkylé, ce qui permet de préparer ainsi toute une variété d'acides aminés substitués.



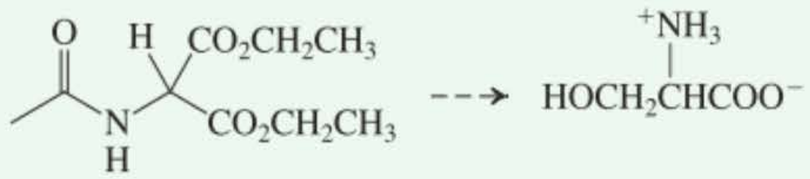
Exercice 26-6

Proposer des synthèses, selon la méthode de Gabriel, de la méthionine, de l'acide aspartique et de l'acide glutamique.

Exercice 26-7

Mise en pratique des concepts : des variantes de la synthèse de Gabriel aboutissant à des acides aminés

Une variante de la synthèse de Gabriel consiste à faire intervenir le *N*-éthanoyl-2-aminopropanedioate de diéthyle (un ester acétamidomalonique), A. Proposer, à partir de ce réactif, une synthèse d'un mélange racémique de sérine.



A **Sérine**

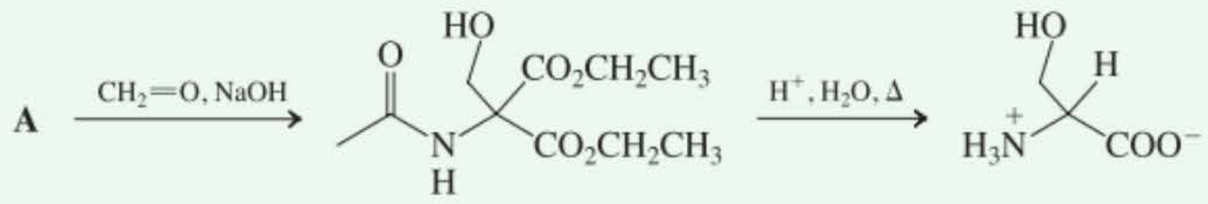
Stratégie

On part d'un ester malonique substitué. Il faut donc se poser les questions suivantes : à quelle synthèse est-il préférable de faire appel ? Quels sont les substituants qu'il faut introduire ? Comment pourrait-on mener à bien cette substitution ?

Solution

• Nous allons appliquer les principes de la synthèse malonique d'acides carboxyliques substitués (paragraphe 23.2). Le substituant à introduire est un hydroxyméthyle. L'hydroxyméthylation est exécutée grâce à une réaction d'addition aldolique croisée (paragraphe 18.6) de l'énolate de l'ester malonique avec du formaldéhyde.

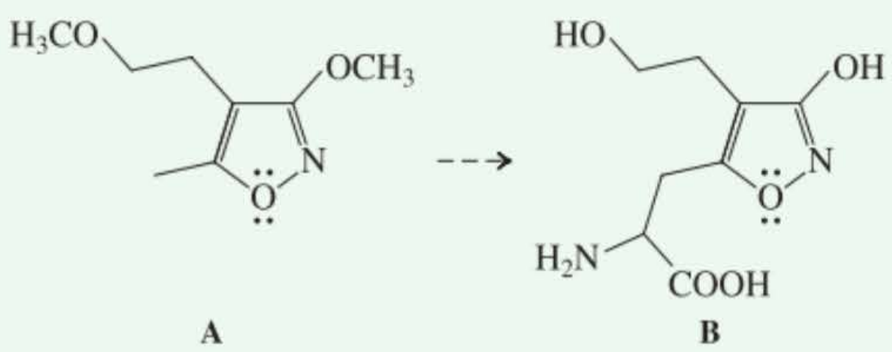
• La décarboxylation (paragraphe 23.2), suivie de l'hydrolyse de l'amide (paragraphe 20.6), se fait ensuite à l'aide d'une solution aqueuse d'acide.



Exercice 26-8

Essayez par vous-même

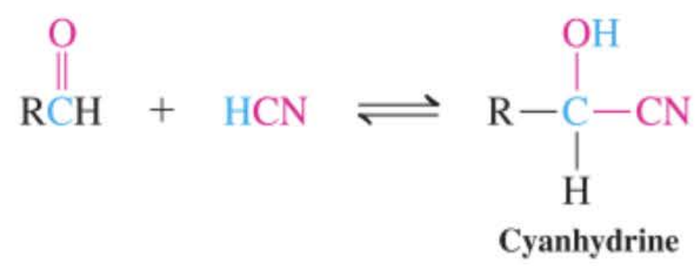
Dans le cadre de la recherche de composés « têtes de série » visant à guérir certaines maladies neurodégénératives, les pharmaco-chimistes ont fait intervenir du *N*-acétyl-2-aminopropanedioate de diéthyle (ester acétamidomalonique, le réactif A de l'exercice 26.7) en vue de synthétiser l'acide aminé hétérocyclique B à partir du composé A. Expliquer comment cela aurait pu être réalisé. [**Attention :** il est indispensable d'introduire un groupe sortant dans A. **Indication :** l'hétérocycle est aromatique (paragraphe 25.3), de sorte que les carbones qui y sont attachés sont réactionnels (paragraphe 22.1).]



A **B**

La synthèse de Strecker permet d'obtenir des acides aminés à partir d'aldéhydes

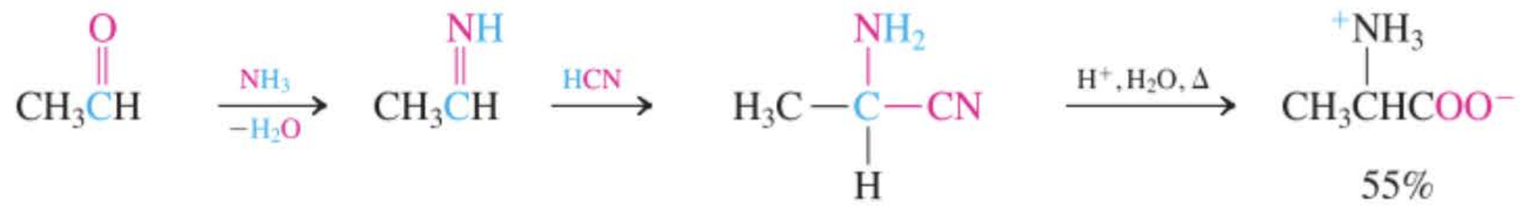
La **synthèse de Strecker*** fait appel, dans son étape déterminante, à une variante de la formation des cyanhydrines à partir des aldéhydes et de cyanure d'hydrogène (paragraphe 17.11).



Cyanhydrine

Lorsque la même réaction est effectuée en présence d'ammoniac ou de cyanure d'ammonium, $H_4N^+CN^-$, c'est l'imine intermédiaire qui subit l'addition du cyanure d'hydrogène, ce qui aboutit aux 2-aminonitriles correspondants. Une hydrolyse subséquente, en milieu acide ou basique (paragraphe 20.8), fournit alors les acides aminés désirés.

Synthèse de l'alanine selon Strecker



Acétaldéhyde — **Imine intermédiaire** — **2-Aminopropanenitrile** — **Alanine**

Exercice 26-9

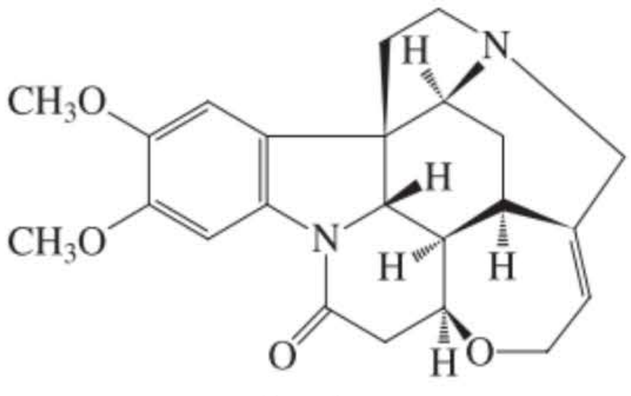
Proposer des synthèses, selon la méthode de Strecker, de la glycine (à partir de formaldéhyde) et de la méthionine (à partir de prop-2-énal). (**Indication :** revoir le paragraphe 18.9.)

En résumé, les acides aminés racémiques sont préparés par l'amination des acides 2-bromocarboxyliques, par des applications de la synthèse des amines selon la méthode de Gabriel et par la synthèse de Strecker qui est une variante iminée de la formation des cyanhydrines, suivie d'hydrolyse.

26-3 Synthèse d'acides aminés énantiomériquement purs

Toutes les méthodes décrites dans le paragraphe précédent aboutissent à la production d'acides aminés sous forme de mélanges racémiques. Nous avons déjà signalé d'autre part que la plupart des acides aminés qui sont présents dans les polypeptides naturels possèdent la configuration *S*. C'est pourquoi, dans bien des cas lors des synthèses – en particulier, lors des synthèses des peptides et des protéines – il est nécessaire de faire réagir des composés énantiomériquement purs. Pour atteindre cet objectif, on doit, soit dédoubler le mélange racémique des acides aminés (paragraphe 5.8), soit synthétiser l'énantiomère voulu par des réactions énantiosélectives.

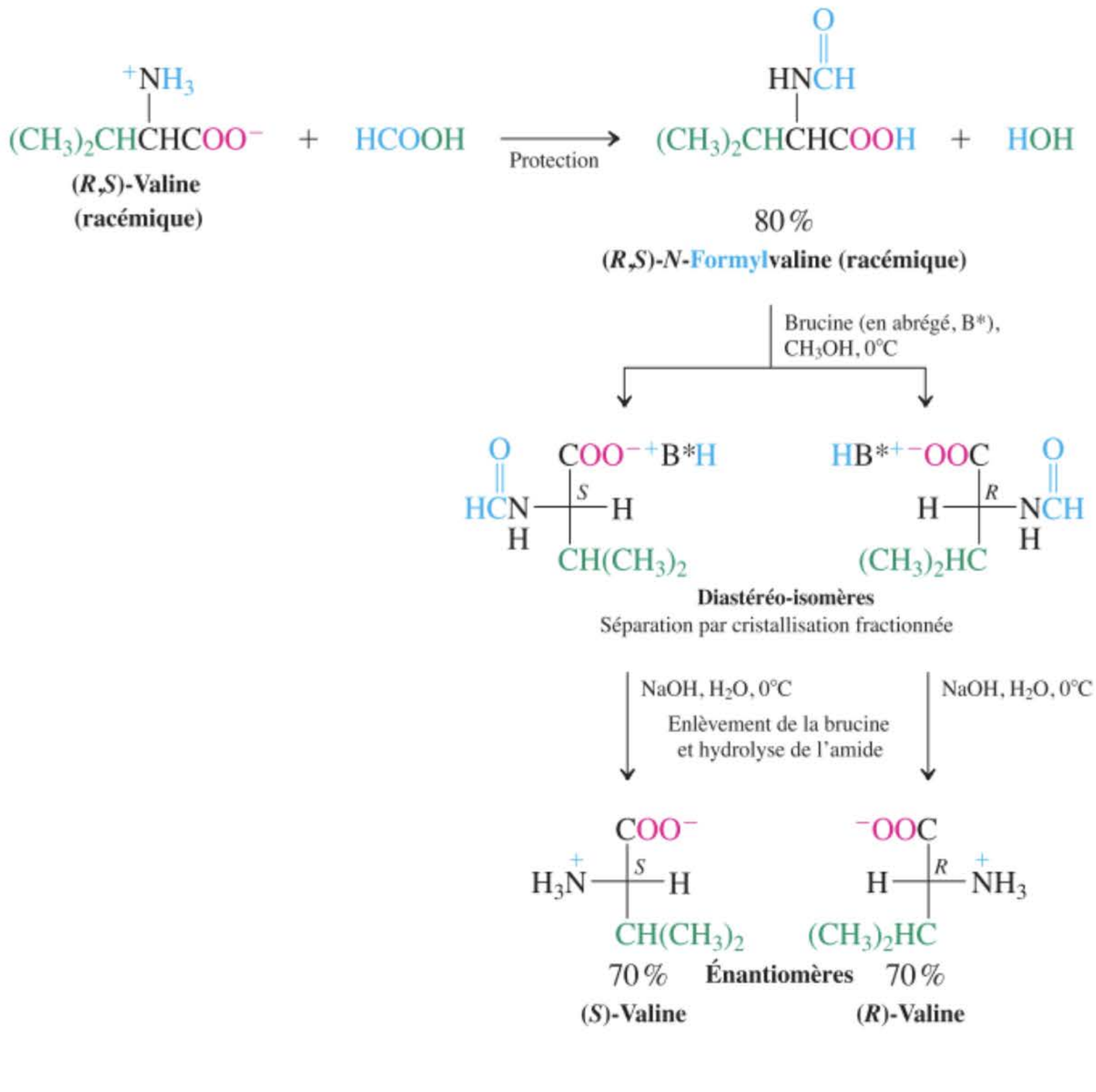
Un moyen direct que l'on puisse concevoir pour préparer les énantiomères purs des acides aminés consiste à dédoubler leurs sels diastéréo-isomères. Typiquement, la fonction amino est d'abord protégée sous forme d'amide, puis le produit ainsi transformé est traité par une amine optiquement active, comme par exemple la brucine (un alcaloïde peu coûteux, cf. paragraphe 25.8 et voir dans la marge). Les deux diastéréo-isomères obtenus de la sorte peuvent alors être séparés par cristallisation fractionnée. Malheureusement, en pratique, cette méthode s'avère fastidieuse et n'aboutit qu'à des rendements médiocres.



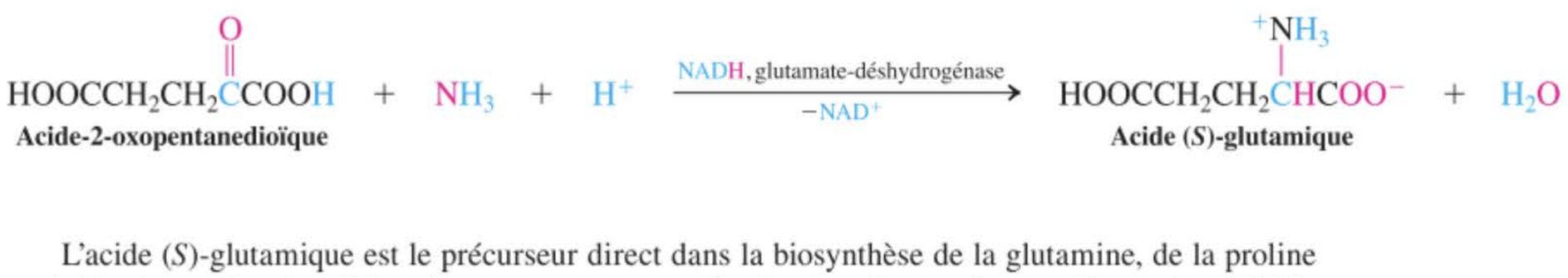
Brucine

* Professeur Adolf Strecker (1822-1871), Université de Würzburg, Allemagne.

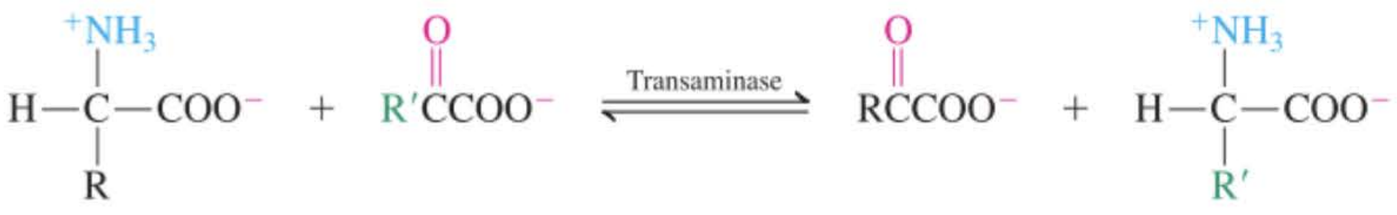
Résolution d'un mélange racémique de valine



Dans une autre approche, on cherche à former le stéréocentre en C2 de manière énantiosélective, comme dans l'hydrogénation énantiosélective des aminoacides α,β-insaturés (paragraphe 12.2). La Nature se sert de cette stratégie lors de la biosynthèse des acides aminés. Ainsi, la glutamate-déshydrogénase est une enzyme qui transforme le groupe carbonyle de l'acide 2-oxopentanedioïque en un substituant amino dans l'acide (*S*)-glutamique, grâce à une amination réductrice biologique (pour les aminations réductrices chimiques, cf. paragraphe 21.6). L'agent réducteur est le NADH (encadré 25.2).



L'acide (*S*)-glutamique est le précurseur direct dans la biosynthèse de la glutamine, de la proline et de l'arginine. De plus, il fonctionne comme agent d'amination d'autres 2-oxoacides, grâce à l'aide d'une autre enzyme, la transaminase, ce qui permet d'engendrer de nouveaux acides aminés.



En résumé, il est possible d'obtenir les acides aminés sous forme d'énantiomères purs, soit par la résolution du mélange racémique, soit par la formation énantiosélective du stéréocentre en C2.

ENCADRÉ 26-2

Synthèse énantiosélective d'acides aminés optiquement purs : catalyse par transfert de phase

Une meilleure alternative à la préparation d'énantiomères purs par résolution de mélanges racémiques d'acides α-aminés consiste à les synthétiser directement à partir de précurseurs achiraux. À cet effet, le mieux est de faire intervenir des catalyseurs chiraux énantiopurs lors de l'étape synthétique qui crée la chiralité au niveau du C2. En guise d'exemple, il y a l'hydrogénation catalytique asymétrique (« énantiosélective ») des α-énaminoacides (encadré 5.4 et paragraphe 12.2).

Autre possibilité : l'alkylation de dérivés ad hoc de la glycine en présence de sels d'ammonium optiquement actifs. Par exemple, le dérivé imine-ester de la glycine qui est présenté à la page suivante a été benzylé de façon à fournir 66 % d'excès énantiomérique (paragraphe 5.2) du produit *R*, en faisant intervenir un système biphasique eau – CH_2Cl_2 dans lequel a été ajouté 0,1 équivalent d'un sel ammoniacal de la cinchonine. La cinchonine est un alcaloïde que l'on obtient à bon marché à partir du quinquina des forêts amazoniennes. La cristallisation et l'hydrolyse du produit issu de ces fonctions imine et ester a permis d'obtenir de la phénylalanine optiquement pure.

La première étape de cette réaction est exécutée dans un mélange de dichlorométhane vivement agité, lequel contient les substrats organiques de départ, ainsi que de l'eau à pH basique. Le sel d'ammonium, qui est composé de substituants hydrophobes autour de l'azote chargé positivement, est soluble dans les deux phases et fait la navette entre celles-ci, emportant avec lui un chlorure ou bien un hydroxyde en guise de contre-ion. Dans la phase organique, l'hydroxyde est responsable de la déprotonation en α de la glycine protégée. L'énolate ainsi formé n'est pas libre, car il se trouve apparié, en tant qu'ion, avec l'ion ammonium chiral. Il en résulte que l'alkylation (par S_N2) se fait préférentiellement pat un des côtés (via des états de transition diastéréoisomères ; paragraphe 5.7), ce qui génère un énantiomère d'alanine protégée de façon excédentaire. En d'autres termes, la chiralité du catalyseur optiquement pur assure la formation préférentielle d'un énantiomère (ici le *R*), lequel sera ensuite purifié par cristallisation.



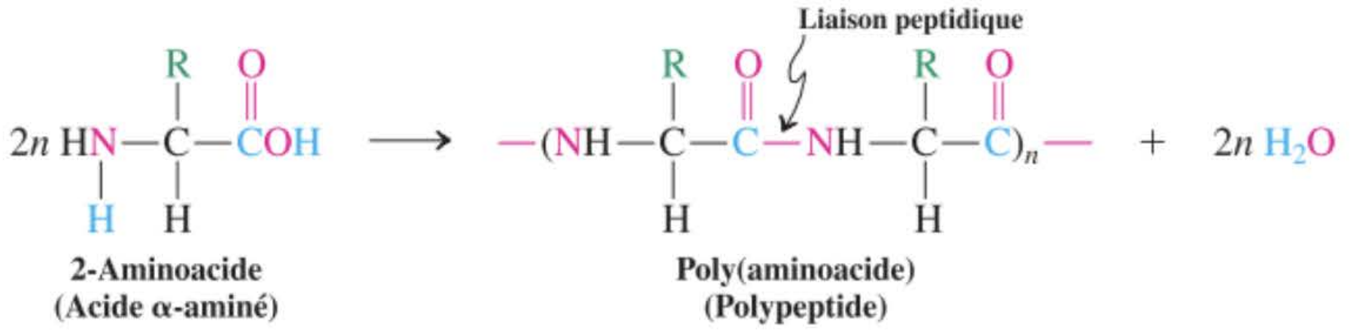
Un quinquina dans la forêt tropicale amazonienne.

26-4 Peptides et protéines : des oligomères et des polymères d'acides aminés

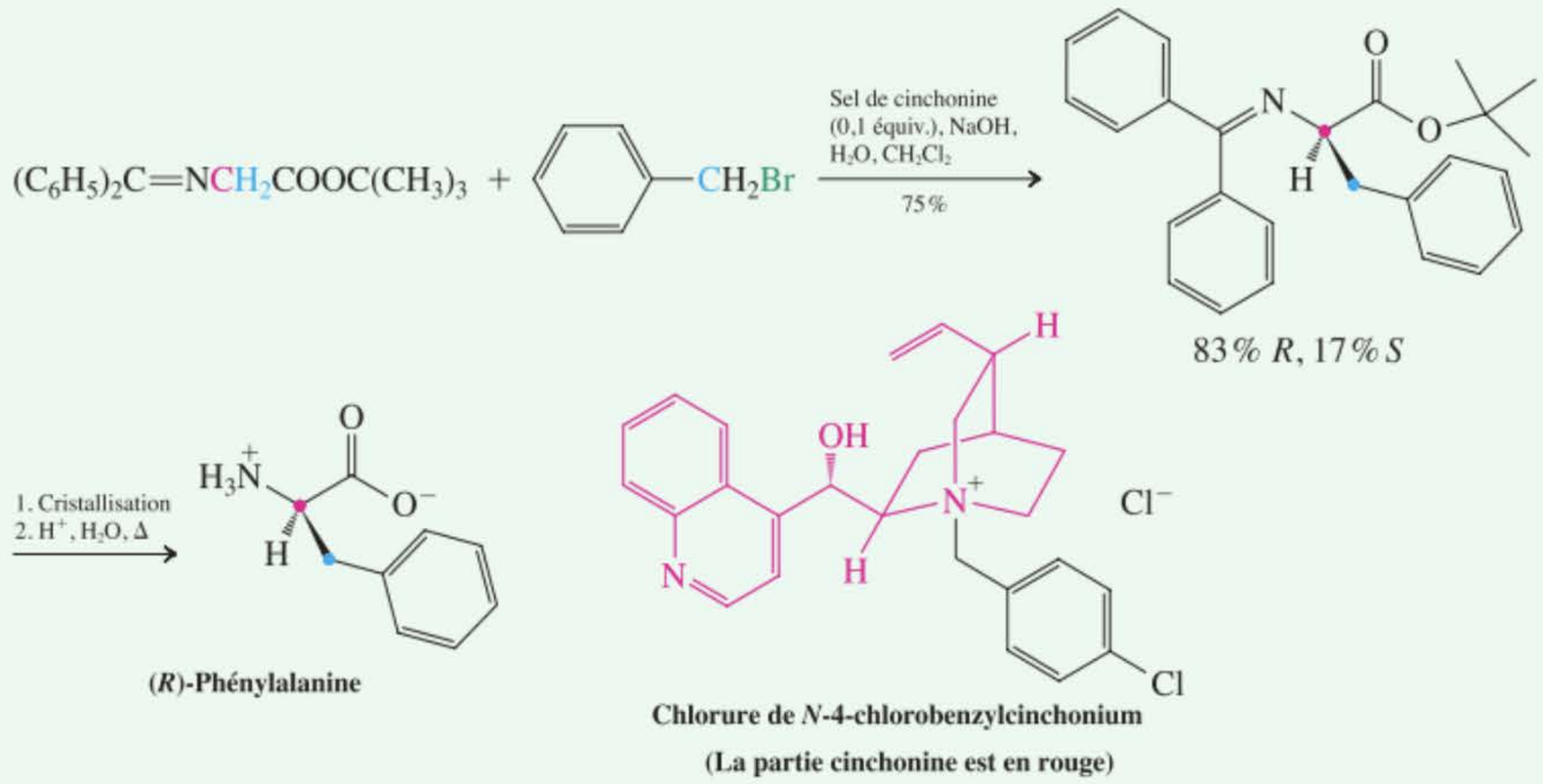
Les acides aminés donnent lieu à une grande diversité de combinaisons en biologie parce que ceux-ci peuvent se polymériser. On se propose de décrire, dans ce paragraphe, la structure et les propriétés de telles chaînes **polypeptidiques.** Ces chaînes – lorsqu'elles comprennent plus de 50 acides aminés – s'entortillent et se replient de manière à former des structures tridimensionnelles très actives du point de vue biochimique qu'on appelle des **protéines.**

Les acides aminés s'unissent en formant des liaisons peptidiques

Les 2-aminoacides sont les entités monomères que l'on retrouve dans les polypeptides. De tels polymères se forment à la suite de réactions répétées de la fonction acide carboxylique d'un acide aminé avec le groupe amino d'un autre, ce qui aboutit à l'élaboration d'une chaîne d'amides (paragraphe 20.6). Le lien amide qui unit des acides aminés est également appelé une **liaison peptidique.**



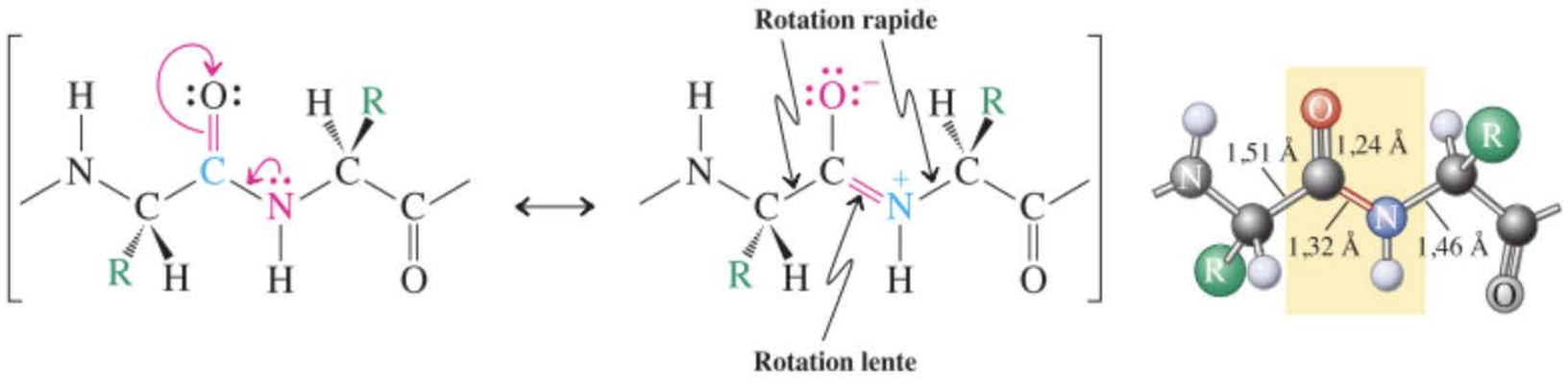
Les oligomères que l'on forme de la sorte en unissant des acides aminés sont appelés des **peptides.** Ainsi, par exemple, deux acides aminés donnent lieu à la formation d'un **dipeptide,** trois à un **tripeptide** et ainsi de suite. Les acides aminés individuels qui composent le peptide sont désignés sous le nom de **restes.** Dans certaines protéines, deux ou plusieurs chaînes polypeptidiques sont reliées par des ponts disulfure (paragraphes 9.10 et 26.1).



Les sels d'ammonium quaternaire, comme le tétrabutylammonium, ont été mis à profit assez systématiquement dans de tels systèmes biphasiques afin de permettre que des contre-ions qui, normalement, sont insolubles, puissent entrer dans la phase organique et réagir avec les substrats organiques qui y sont présents. Une telle réactivité, avec des mouvements de va-et-vient, est un exemple de **catalyse par transfert de phase**. Comme autres applications, il y a des réactions S_N2 (problème pour équipes 62 dans le chapitre 21), des oxydations par MnO_4^- (paragraphe 12.11), des additions de dichlorocarbènes (pargraphe 12.9), ainsi que des réductions à l'aide d'hydrures (paragraphe 8.6). L'emploi de quantités minimales de solvants organiques en présence d'eau, la simplicité du protocole expérimental, le caractère catalytique de la réaction, de même que son caractère sélectif, font de la catalyse par transfert de phase une alternative plus « verte » à bon nombre de réactions en phase homogène.

Une caractéristique est très importante en ce qui concerne la structure des polypeptides : le fait que la liaison peptidique soit parfaitement rigide à la température ordinaire et, de surcroît, plane, en raison de la conjugaison de la paire électronique libre de l'azote de l'amide avec le groupe carbonyle (paragraphe 20.1). L'hydrogène du N–H est presque toujours situé en trans vis-à-vis de l'oxygène carbonylique, et la rotation autour de la liaison C–N est lente parce que cette liaison possède un caractère partiel de double liaison. Ceci se manifeste par une longueur de liaison relativement courte (1,32 Å, se situant entre celle d'une liaison C–N simple pure (1,47 Å, figure 21.1) et celle d'une liaison C–N double pure (1,27 Å). Par contre, les liaisons qui sont adjacentes à la fonction amide sont capables d'une libre rotation. C'est pourquoi, les polypeptides sont relativement rigides tout en gardant cependant une mobilité suffisante pour adopter toute une variété de conformations. Ainsi, ces molécules peuvent se replier selon des manières très différentes. La plupart des activités biologiques sont dues à de telles dispositions spatiales ; les chaînes droites sont habituellement inactives.

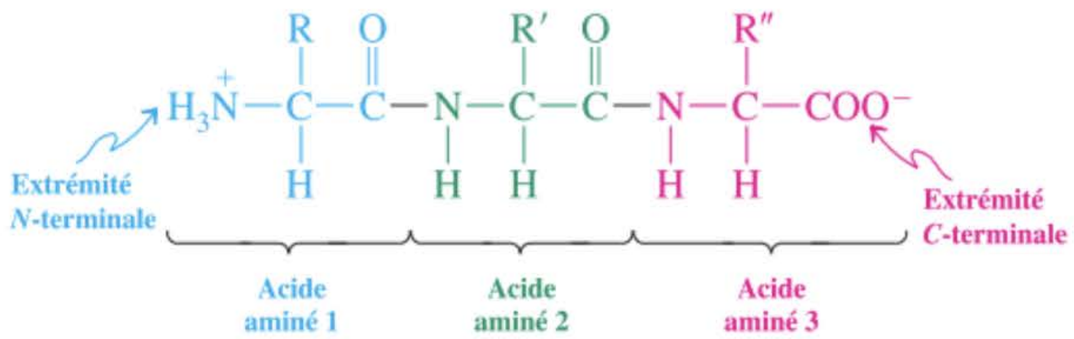
Coplanéité due à la résonance dans une liaison peptidique



Les polypeptides sont caractérisés par la séquence des restes d'acides aminés qui les constituent

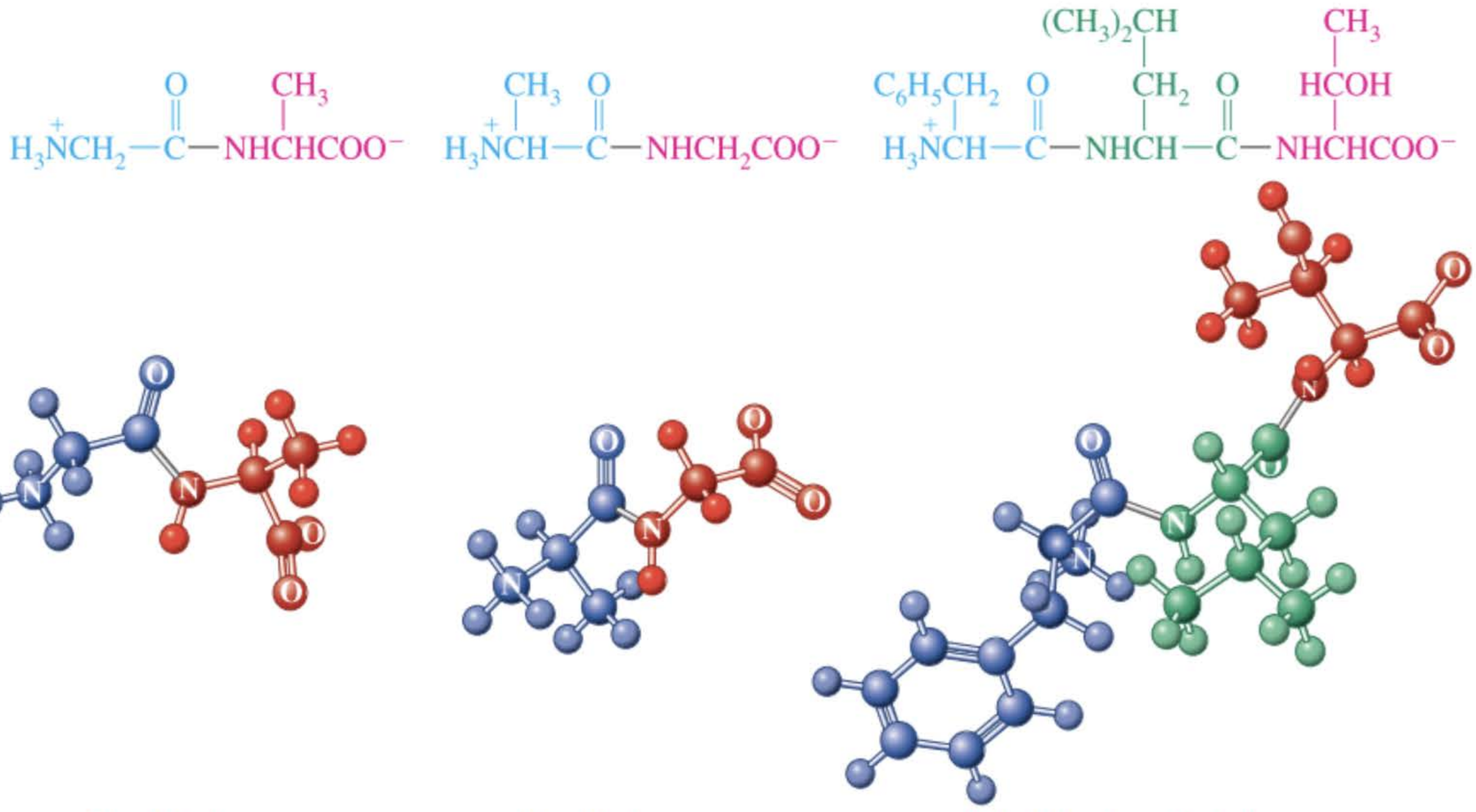
Lorsqu'on représente une chaîne polypeptidique, l'**extrémité aminée** (c'est-à-dire l'**acide aminé *N*-terminal**) est placée à gauche, tandis que l'**extrémité carboxylique** (c'est-à-dire l'**acide aminé *C*-terminal**) se situe à droite. La configuration de tous les stéréocentres C2 est habituellement supposée être *S*.

Comment représenter la structure d'un tripeptide



La chaîne qui comprend les liaisons amide (peptidiques) est appelée la **chaîne principale,** alors que les substituants R, R′, etc. constituent les **chaînes latérales.**

La nomenclature des peptides émerge d'elle-même. En partant de l'extrémité aminée, les noms des restes individuels sont tout simplement reliés l'un à l'autre, chacun étant considéré comme le substituant de l'acide aminé qui suit, et le tout se termine par le nom de l'acide aminé *C*-terminal. Étant donné que ce procédé devient vite très lourd, on emploie, dans le cas des polypeptides plus importants, les abréviations à trois lettres qui sont énumérées dans le tableau 26.1.



Glycylalanine
Gly-Ala

Alanylglycine
Ala-Gly

Phénylalanylleucylthréonine
Phe-Leu-Thr

Examinons à présent quelques exemples de peptides et de la diversité structurale de ceux-ci. Un ester dipeptidique, l'aspartame, est un édulcorant artificiel hypocalorique (NutraSweet ; voir le problème d'intégration au chapitre 26.28). Dans la notation abrégée (à trois lettres), l'extrémité ester est signalée par OCH_3. Le glutathion, un tripeptide, se retrouve dans toutes les cellules vivantes et à des concentrations particulièrement élevées dans le cristallin de l'œil. Cette molécule est insolite en ce sens que son reste acide glutamique est attaché par son groupe γ-carboxylique (signalé par γ-Glu) au restant du peptide. Elle fonctionne comme agent de réduction dans les processus biochimiques en se laissant facilement oxyder, par voie enzymatique, au niveau du groupe mercapto de la cystéine, en un dimère avec pont disulfure.

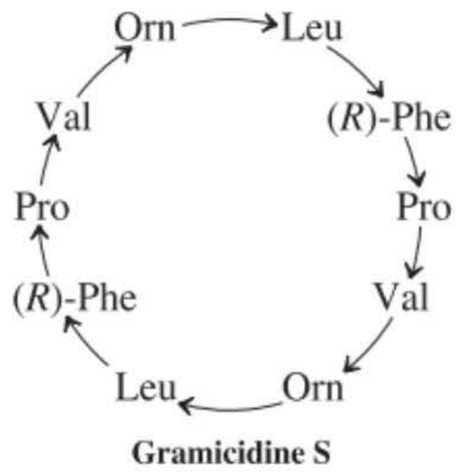


Ester méthylique de l'aspartylphénylalanine
Asp-Phe-OCH_3
(Aspartame)

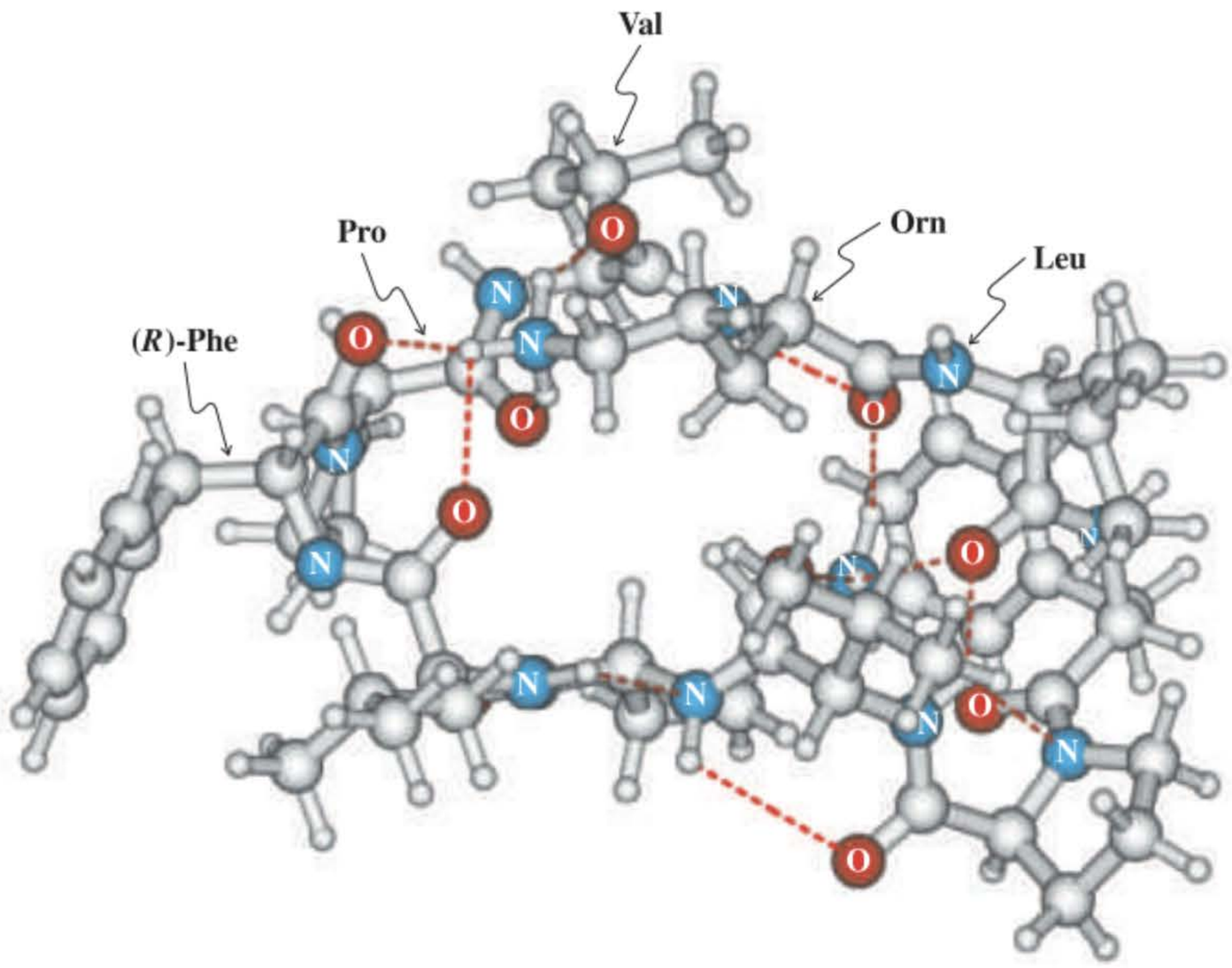


γ-Glutamylcystéinylglycine
γ-Glu-Cys-Gly
(Glutathion)

La gramicidine S, un antibiotique, est un peptide cyclique constitué par deux pentapeptides identiques qui ont été unis tête à queue. Il contient de la phénylalanine dans la configuration *R* et de l'ornithine, qui est un acide aminé rare [Orn, un homologue inférieur (un groupe CH_2 en moins) de la lysine]. Dans la notation abrégée qui représente la gramicidine S dans la marge, le sens selon lequel les acides aminés sont reliés (dans la direction amino vers carboxy) est indiqué par des flèches.



Gramicidine S



Gramicidine S. (Modèle créé par ordinateur, avec l'amabilité du Professeur Evan R. Williams et du Dr. Richard L. Wong de l'Université de Californie à Berkeley. Les lignes hachurées rouges représentent des liaisons hydrogène.)

L'insuline constitue une excellente illustration de la structure tridimensionnelle qu'adoptent des séquences complexes d'acides aminés (figure 26.1). Cette hormone protéique est un médicament important dans le traitement du diabète en raison de son aptitude à contrôler le métabolisme du glucose. L'insuline contient 51 restes d'acides aminés répartis dans deux chaînes, qualifiées de A et B. Ces chaînes sont reliées par deux ponts disulfure et il existe une autre liaison de ce type qui attache les restes cystéine aux positions 6 et 11 de la chaîne A, obligeant ainsi celle-ci à se boucler. Les deux chaînes sont repliées de manière à minimiser les interférences stériques et à rendre le plus efficace possible les attractions électrostatiques, de London ou par liaisons hydrogène. Ces forces font que la molécule adopte une structure tridimensionnelle parfaitement compacte (figure 26.2).

Étant donné que la plupart des méthodes de synthèse n'aboutissent qu'à de faibles rendements, la source principale d'insuline était, jusqu'il y a peu, le pancréas des animaux d'abattoirs. Des recherches récentes très prometteuses ont trait à la mise au point d'une préparation efficace de cette protéine par des méthodes de génie génétique (cf. paragraphe 26.11). D'énormes cuves contenant des bactéries porteuses du gène cloné de l'insuline humaine permettent actuellement de produire assez de cette substance pour traiter des millions de diabétiques de par le monde.

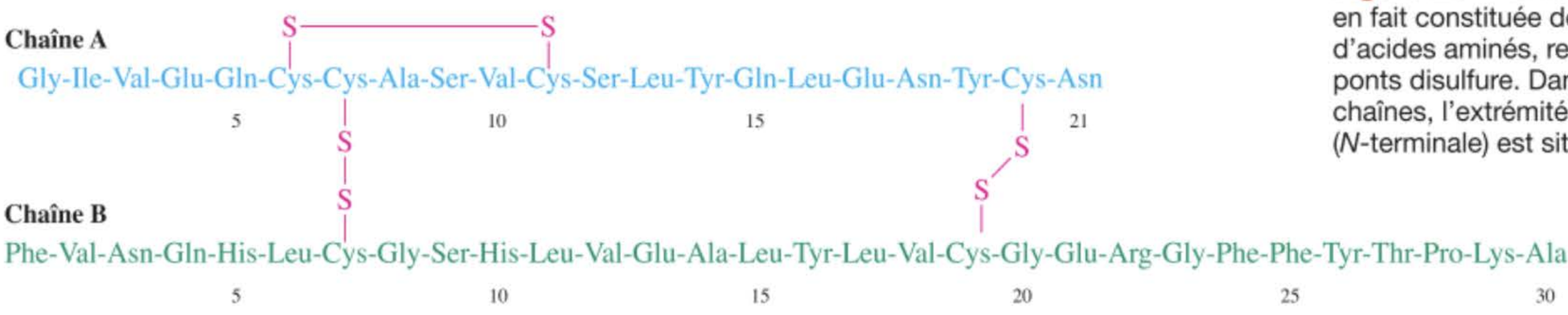


Figure 26-1 L'insuline bovine est en fait constituée de deux chaînes d'acides aminés, reliées par des ponts disulfure. Dans les deux chaînes, l'extrémité aminée (*N*-terminale) est située à gauche.

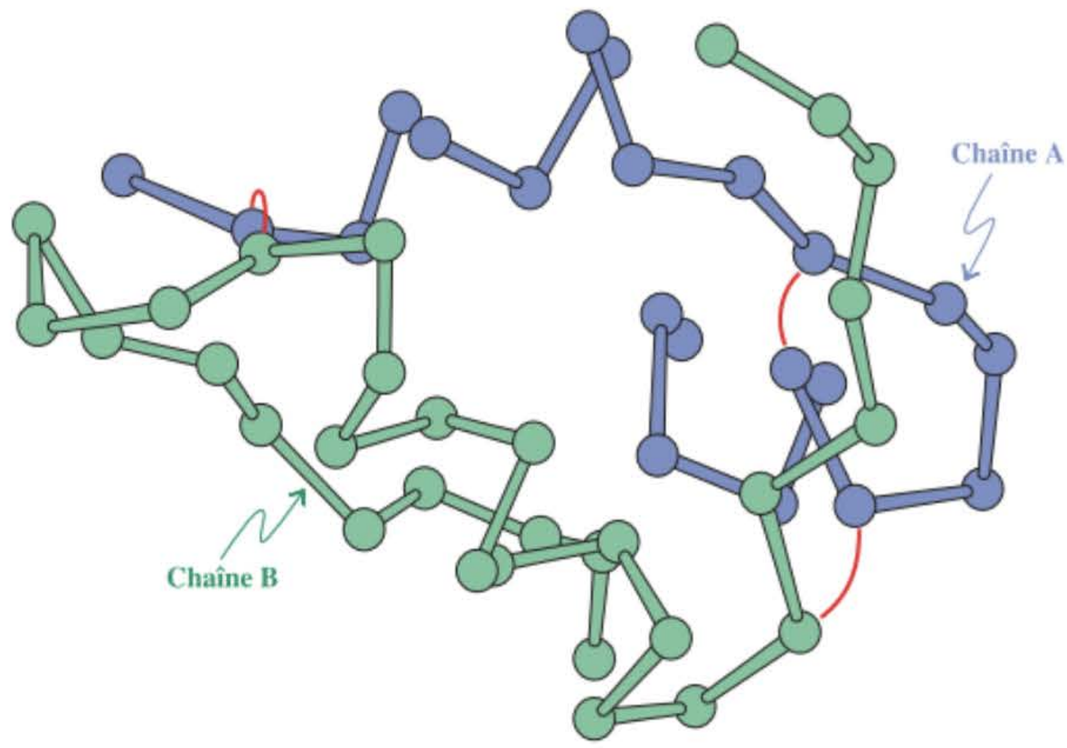
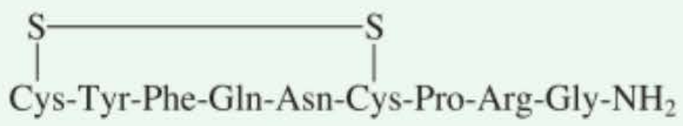


Figure 26-2 Structure tridimensionnelle de l'insuline. Les restes de la chaîne A sont en bleu, ceux de la chaîne B sont en vert. Les ponts disulfure sont représentés en rouge. (D'après *Biochemistry*, 6e éd., par Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko et Lubert Stryer, W. H. Freeman and Company, Copyright © 1975, 1981, 1988, 1995, 2002, 2007.)

Exercice 26-10

La vasopressine, également appelée hormone antidiurétique, contrôle l'excrétion aqueuse du corps humain. Écrire sa structure complète. (**Attention :** On remarquera qu'il existe un pont disulfure intramoléculaire entre les deux entités cystéine).

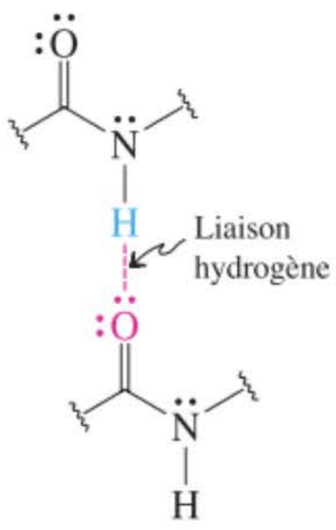


Vasopressine

Les protéines se replient sous forme de feuilles plissées ou d'hélices : structures secondaires et tertiaires

Tout comme l'insuline, d'autres chaînes polypeptidiques adoptent des structures tridimensionnelles bien définies. Tandis que la séquence des acides aminés de la chaîne définit la **structure primaire,** son motif de pliures induit par la disposition spatiale des restes d'acides aminés en voisinage immédiat sous-tend la **structure secondaire** dudit polypeptide. La structure secondaire est surtout le résultat de la rigidité des liaisons amide et de la maximalisation des interactions par liaisons hydrogène et autres liaisons non covalentes au sein de la(des) chaîne(s). Il existe deux arrangements importants : la structure en feuille plissée, ou configuration β, et l'hélice α.

Une liaison hydrogène entre deux brins polypeptidiques



Dans la **structure en feuille plissée** (figure 26.3), deux chaînes se placent parallèlement de manière à faire correspondre les groupes amino d'un peptide avec les groupes carbonyle d'un second, en regard desquels des liaisons hydrogène peuvent alors se former. De telles liaisons peuvent également apparaître dans une seule chaîne si celle-ci se replie sur elle-même. Les diverses liaisons hydrogène de ce type peuvent conférer une rigidité considérable au système. Les plans définis par les liaisons amide adjacentes forment entre eux un angle précis, ce qui donne lieu à une géométrie qui correspond à la structure en feuille plissée. Les groupes R émergent successivement au-dessus et en dessous à chaque pli.

L'**hélice** α (figure 26.4) permet de réaliser des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les acides aminés avoisinants d'une même chaîne. L'oxygène carbonylique de chaque acide aminé interagit avec l'hydrogène amidique du quatrième acide aminé en amont. On trouve en général 3,6 acides aminés par enroulement de l'hélice, avec une période d'identité de 5,4 Å. À nouveau, les groupes R pointent en dehors de l'hélice.

Les polypeptides n'adoptent pas tous des structures idéalisées telles que celles-ci. Si trop de charges du même signe apparaissent tout au long de la chaîne, la répulsion électrostatique va encourager une orientation plus désorganisée. De plus, l'encombrante proline, étant donné que l'azote aminé y fait partie du substituant vu sa cyclisation, peut provoquer un tortillement ou un coude dans l'hélice α.

Finalement, le plissement, l'enroulement et les autres processus d'agrégation des polypeptides, induits par des restes plus distants des extrémités de la chaîne, aboutissent à ce que l'on appelle leur **structure tertiaire.** Diverses forces, provenant toutes des groupes R, entrent en jeu pour stabiliser de telles molécules : celles-ci comprennent des ponts disulfure, des liaisons hydrogène, des forces de London ainsi que des attractions et des répulsions électrostatiques. Y interviennent aussi des **effets**

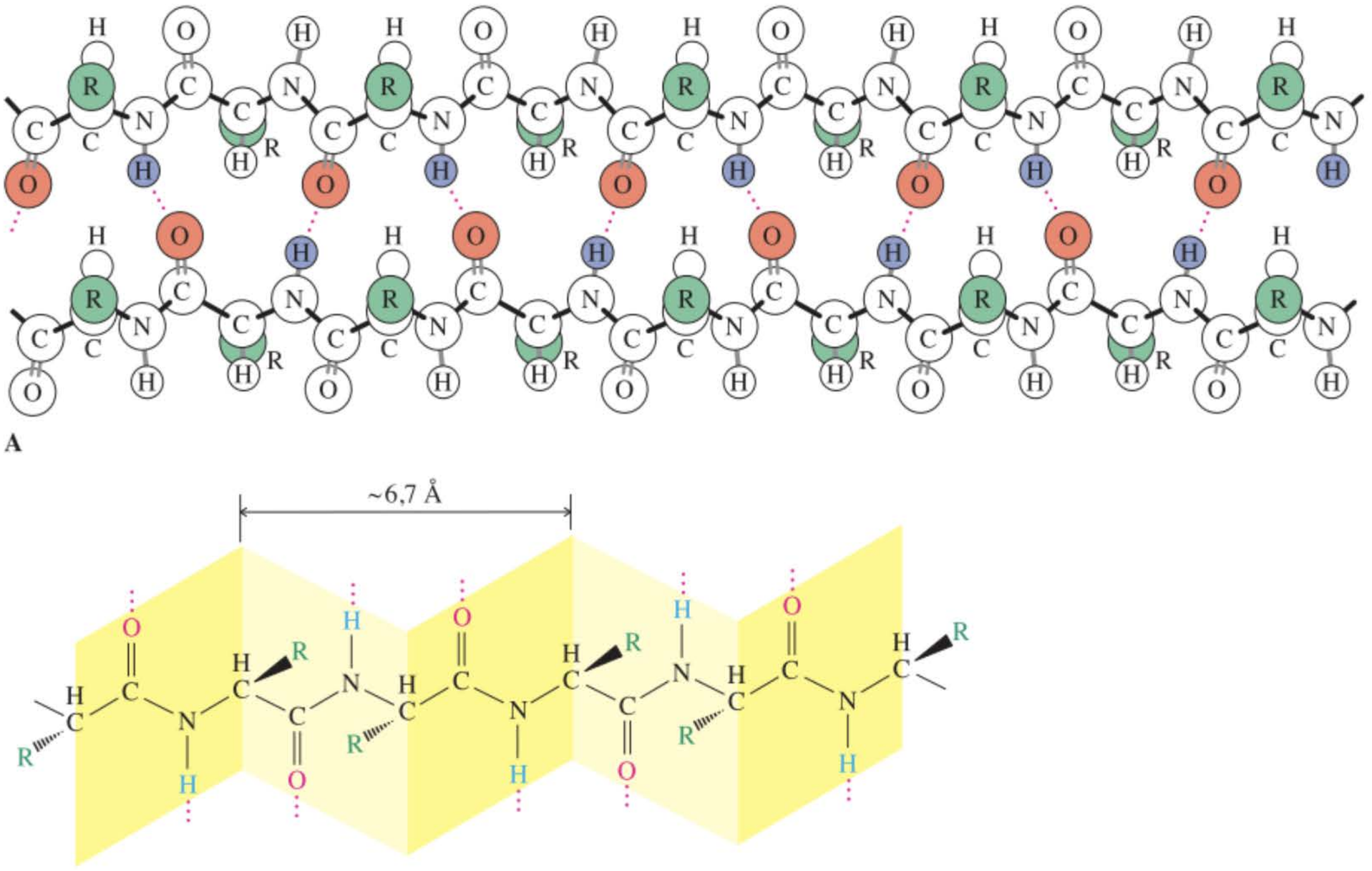


Figure 26-3 (A) La structure en feuille plissée, ou configuration β, qui est maintenue en place par des liaisons hydrogène (lignes en pointillé) entre deux brins polypeptidiques. (D'après « Proteins », par Paul Doty, *Scientific American*, septembre 1957, Copyright ©, 1957, Scientific American, Inc.) (B) Les liaisons peptidiques colorées en jaune définissent les divers feuillets ; les positions des chaînes latérales, R, se présentent alternativement au-dessus et en dessous des plans desdits feuillets. Les lignes pointillées représentent des liaisons hydrogène avec une chaîne voisine ou avec l'eau.

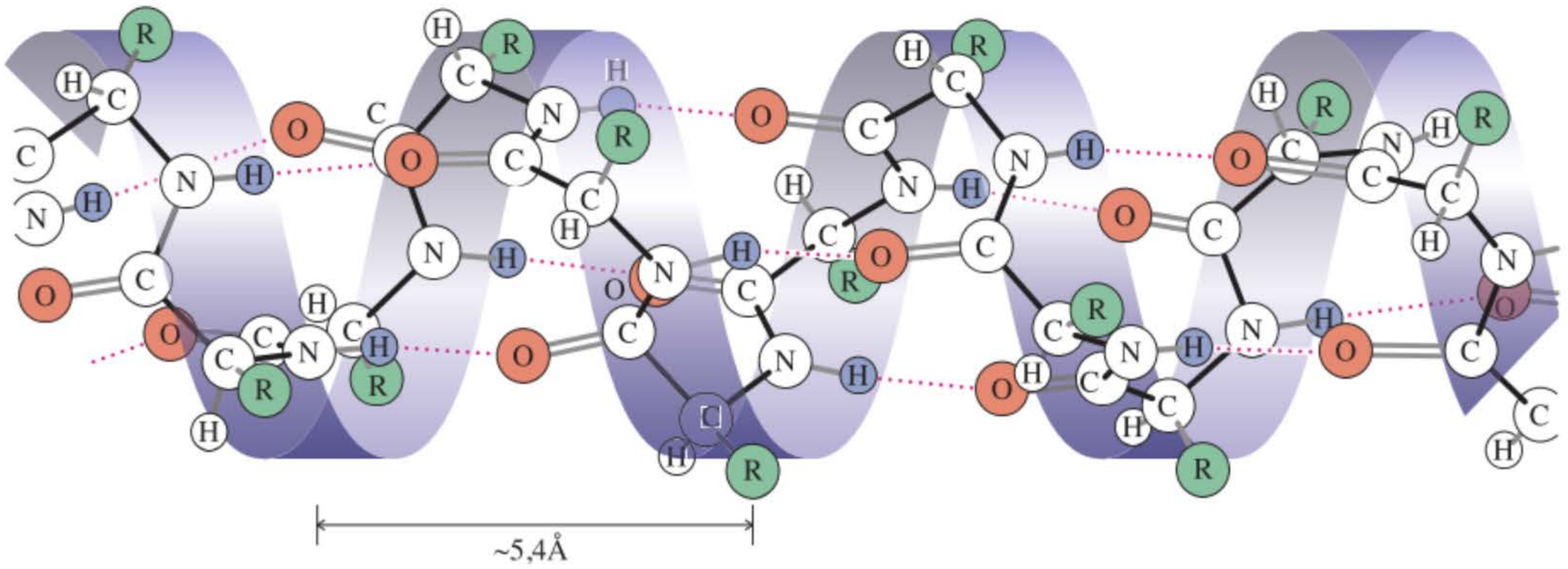


Figure 26-4 L'hélice α, dans laquelle la chaîne de polymère est arrangée sous forme d'une spirale à pas droit maintenue en forme de manière rigide par des liaisons hydrogène intramoléculaires (pointillés rouges). (D'après « Proteins », par Paul Doty, *Scientific American*, septembre 1957, Copyright ©1957, Scientific American, Inc.)

micellaires (encadré 19.1 et paragraphe 20.5) : le polymère adopte une structure qui rend maximale l'exposition des groupes polaires à l'environnement aqueux, tout en minimisant l'exposition des groupes hydrophobes (par ex., alkyle et phényle). C'est « l'effet hydrophobe », cf. paragraphe 8.2, encadré 19.1. Des repliements prononcés s'observent dans le cas des **protéines globulaires,** dont bon nombre réalisent des transports chimiques ou de la catalyse (par ex., la myoglobine et l'hémoglobine, paragraphe 26.8, figure 26.8). Dans les **protéines fibreuses,** telle la myosine (dans le muscle), la

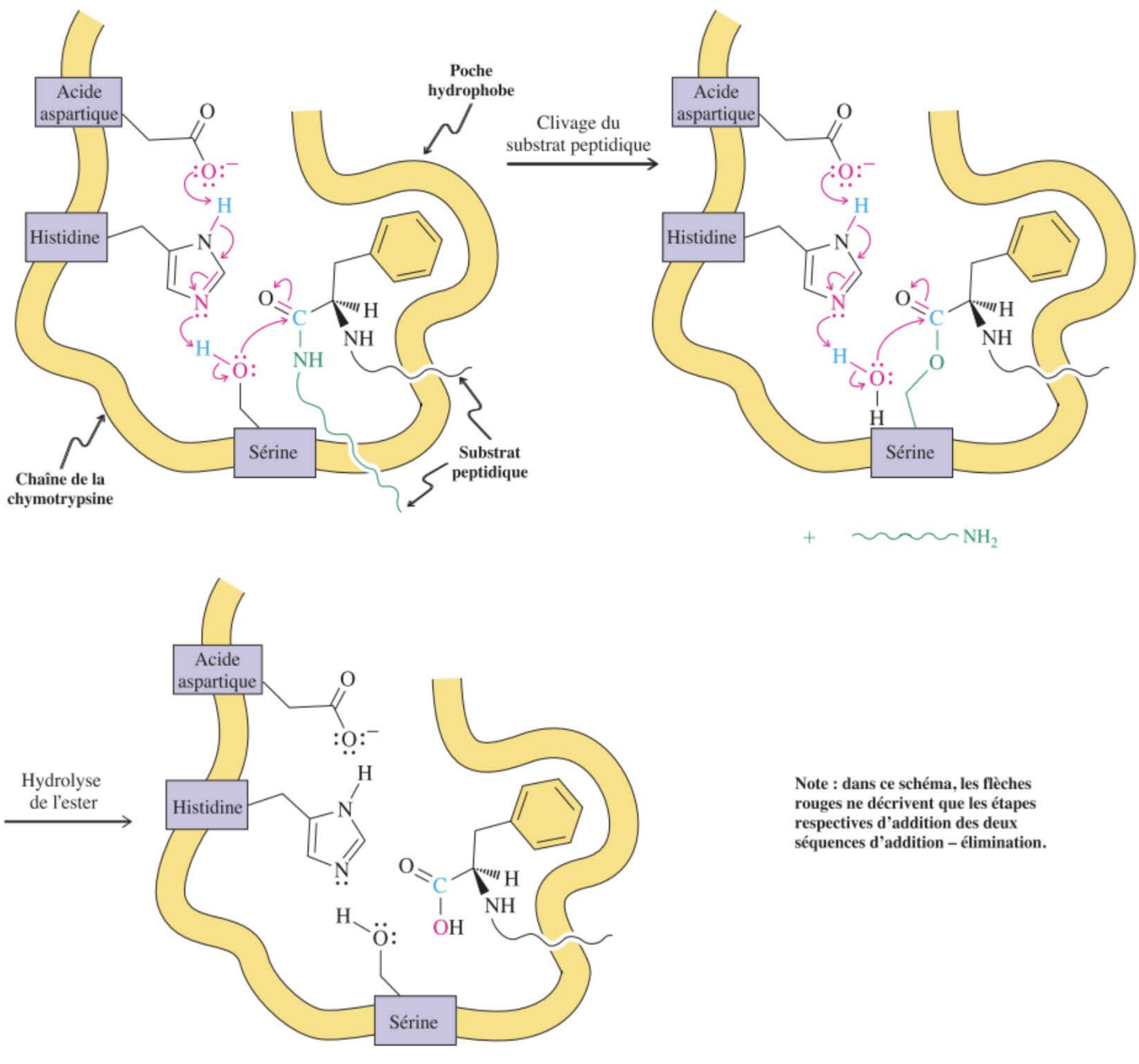
la fibrine (dans les caillots de sang) et l'α-kératine (dans les cheveux, les ongles et la laine), diverses hélices α sont enroulées de manière à produire une **superhélice** (figure 26.5).

La structure tertiaire des enzymes et des protéines transporteuses (protéines qui véhiculent des molécules d'un endroit vers un autre) fait généralement apparaître des cavités tridimensionnelles, qu'on appelle des **sites actifs.** La taille et la forme de ces sites actifs offre un « emboîtement » potentiel tout à fait spécifique pour tel ou tel **substrat** ou **ligand,** c'est-à-dire pour la molécule qui fait l'objet du rôle de ladite protéine. Typiquement, la surface interne de la cavité contient un arrangement particulier de chaînes latérales d'acides aminés polaires qui attirent les groupes fonctionnels du substrat ciblé par des liaisons hydrogène ou par des interactions ioniques. Dans les enzymes, le site actif présente des groupes fonctionnels de même que des molécules d'appoint d'une manière telle que sa réaction avec le substrat soit favorisée.

Considérons, par exemple, le site actif de la chymotrypsine, qui est une enzyme digestive propre aux mammifères et qui est responsable de la dégradation des protéines alimentaires. La chymotrypsine est capable de réaliser l'hydrolyse des liaisons peptidiques à la température corporelle et au pH physiologique. On se rappellera que l'hydrolyse ordinaire des amides exige des conditions beaucoup plus drastiques (paragraphe 20.6). Qui plus est, l'enzyme reconnaît également les liaisons peptidiques précises qui sont ciblées pour un clivage sélectif, telle que l'extrémité carboxylique des restes phénylalanine (voir paragraphe 26.5, tableau 26.2). Comment une telle enzyme s'y prend-elle pour ce faire ?

Le schéma suivant montre une représentation simplifiée du mode d'action de cette volumineuse molécule (de dimensions 51 × 40 × 40 Å) au cours de ce processus.

Hydrolyse d'un peptide dans le site actif de la chymotrypsine



L'enzyme possède quatre éléments importants, situés à proximité l'un de l'autre, qui tous ensemble contribuent à faciliter la réaction d'hydrolyse : une poche hydrophobe, ainsi que les restes d'un acide aspartique, d'une histidine et d'une sérine. La poche hydrophobe (voir paragraphe 8.2) aide à attirer le polypeptide devant être « digéré » par interaction liante avec le substituant phényle – lui aussi hydrophobe – de l'un des restes phénylalanine dont le polypeptide est constitué. Ce dernier étant ainsi maintenu dans la poche enzymatique, les trois restes des acides aminés susmentionnés coopèrent dans un transfert de proton en cascade de manière à effectuer une addition–élimination nucléophile (paragraphes 19.7 et 20.6) du groupe hydroxyle de la sérine sur la fonction carbonyle de Phe, libérant ainsi la partie amino du polypeptide scindé. Le restant du substrat est fixé par une liaison ester à l'enzyme et se trouve en bonne position pour subir l'hydrolyse de ladite fonction ester (paragraphe 20.4) par une molécule d'eau. Cette réaction-ci est aidée par une séquence de transfert de proton, concertée, similaire à celle qui a servi à hydrolyser la liaison peptidique. Le lien avec l'enzyme étant rompu, le fragment carboxylique du substrat d'origine est à présent libre de quitter le site actif intact de la chymotrypsine, laissant la place pour un autre polypeptide.

Exercice 26-11

Le processus qui vient d'être présenté n'a pas montré les étapes respectives d'élimination accompagnant les deux réactions d'addition–élimination. Indiquer comment l'enzyme aide tout aussi bien à les accélérer. [**Indication :** écrire le résultat du « flux d'électrons » présenté dans le premier (ou le second) schéma du processus et réfléchir quant à la manière dont un flux inverse d'électrons et de protons pourrait aider la réaction].

La **dénaturation,** ou démantèlement de la structure tertiaire d'une protéine, provoque habituellement la précipitation de ladite protéine et annihile toute son activité catalytique. La dénaturation est provoquée par l'action de la chaleur ou par des pH trop extrêmes. Que l'on songe, par exemple, à ce qui se passe lorsqu'un blanc d'œuf est déversé dans une poêle à frire chaude ou lorsqu'on ajoute du lait à du thé citronné.

Certaines molécules, comme par exemple l'hémoglobine (paragraphe 26.8), adoptent également une **structure quaternaire** (voir figure 26.9), dans laquelle deux ou plus de deux chaînes polypeptidiques, chacune possédant sa propre structure tertiaire, se combinent pour former un assemblage plus volumineux. Une représentation simplifiée de la progression d'une structure primaire vers une structure quaternaire est donnée ci-dessous.

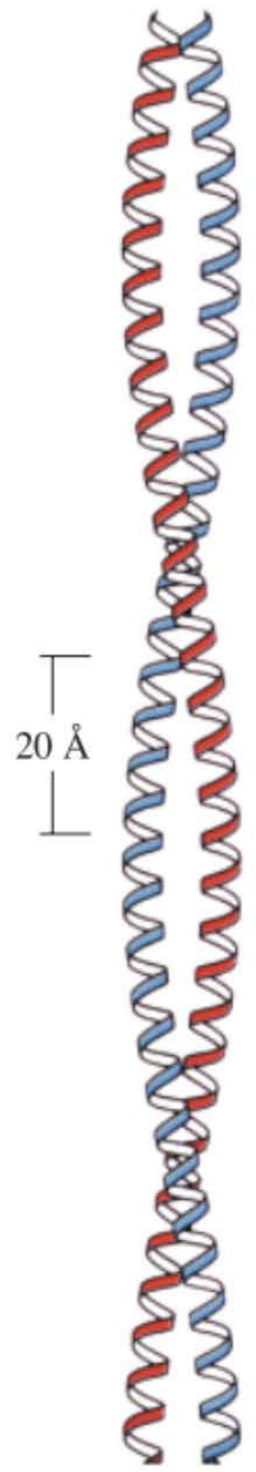
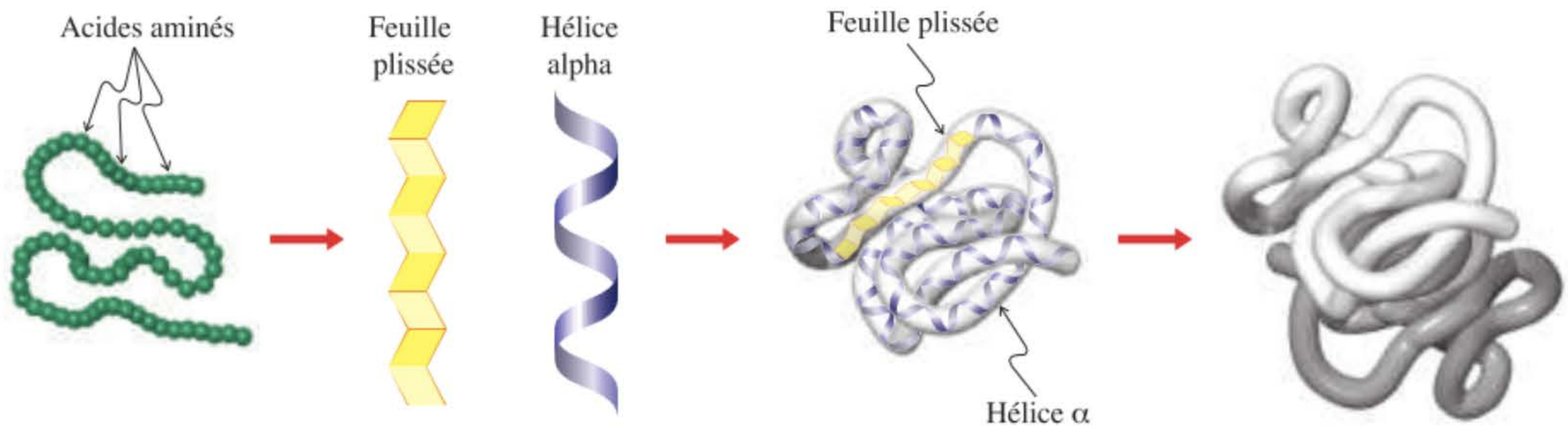


Figure 26-5 Représentation idéalisée d'une superhélice, c'est-à-dire d'une hélice faite d'hélices.

La progression dans les structures des polypeptides : de primaire à secondaire, tertiaire puis quaternaire



L'arrangement tridimensionnel des polypeptides est une conséquence directe de leur structure primaire. En d'autres mots, la séquence des acides aminés détermine de quelle façon la chaîne va s'enrouler, s'agréger et en outre interagir avec ses parties moléculaires tant internes qu'externes. C'est pourquoi, la connaissance de cette séquence revêt une importance capitale dans la compréhension de la structure et du fonctionnement d'une protéine. On verra dans le paragraphe suivant comment il est possible d'obtenir ce renseignement.

En résumé, les polypeptides sont des polymères d'acides aminés qui sont reliés par des liaisons amide. Leur séquence en acides aminés peut être décrite par un système de notation abrégée en utilisant les codes à trois lettres ou à une lettre exposés dans le tableau 26.1. L'extrémité amino est placée à gauche, tandis que l'extrémité carboxylique doit apparaître à droite. Les polypeptides peuvent être cycliques et peuvent également être reliés par des ponts disulfure ou par des liaisons hydrogène. La séquence des acides aminés est la structure primaire d'un polypeptide, des pliures donnent lieu à leur structure secondaire et d'autres repliements et enroulements aboutissent à sa structure tertiaire. Enfin, l'agrégation de plusieurs polypeptides aboutit à une structure quaternaire.

26-5 Détermination de la structure primaire d'un polypeptide : l'analyse séquentielle des acides aminés

Le fonctionnement biologique correct des polypeptides et des protéines exige une conformation tridimensionnelle ainsi qu'un arrangement précis des groupes fonctionnels, lesquels, à leur tour, dépendent d'une séquence bien définie d'acides aminés. Un seul reste «erroné» dans une protéine qui, par ailleurs, est normale, peut modifier le comportement de celle-ci du tout au tout. Ainsi, par exemple, l'anémie à cellules falciformes*, qui est une maladie pouvant entraîner la mort, résulte de l'existence d'*un seul* acide aminé erroné à la place d'un autre dans la molécule d'hémoglobine (paragraphe 26.8). La détermination de la structure primaire d'une protéine, que l'on appelle l'**analyse séquentielle** des acides aminés d'un polypeptide, peut nous aider à mieux comprendre le mécanisme d'action de ladite protéine.

Entre la fin des années 1950 et le début des années 1960, on a découvert que les séquences des acides aminés sont prédéterminées par l'ADN, c'est-à-dire par la molécule vectrice de notre matériel héréditaire (paragraphe 26.9). Il devrait donc être possible, via l'identification de la structure primaire des protéines, de mieux comprendre le mécanisme de l'expression de l'information génétique. Les protéines fonctionnellement homologues des espèces apparentées devraient présenter, et présentent, des séquences en acides aminés très voisines**. Au plus leurs structures primaires sont similaires, au plus lesdites espèces sont plus proches quant à leur apparentement. L'analyse séquentielle des polypeptides est, dès lors, également importante en vue de comprendre l'évolution de la vie. On montrera précisément dans ce paragraphe par quels moyens chimiques et, conjointement, grâce à quelles techniques analytiques, il est possible d'atteindre cet objectif.



Électrophorèse de protéines sur polyacrylamide. Chaque colonne de bandes bleues est le résultat de la séparation d'un mélange de protéines en leurs composants individuels.

La première étape : purifier le polypeptide

Le problème de la purification d'un polypeptide est très délicat et tous les efforts entrepris pour le résoudre impliquent bien des journées de travail au laboratoire. On peut recourir à diverses techniques pour séparer les polypeptides ; celles-ci se basent sur sa taille, sa solubilité dans un solvant particulier, sa charge ou encore son aptitude à se lier à un support. Bien que l'examen détaillé de ces procédés ne soit pas du ressort de ce livre, on se propose de décrire brièvement certaines des méthodes auxquelles on fait le plus souvent appel.

Lors de la **dialyse,** le polypeptide est séparé des fragments plus petits par filtration au travers d'une membrane semi-perméable. Dans une seconde méthode, appelée **chromatographie par filtration sur gel***, on remplit une colonne d'un polymère glucidique (support) ayant la forme de microsphères trouées. Les plus petites molécules diffusent en moyenne plus facilement à l'intérieur de ces microsphères, séjournent ainsi plus longtemps dans la colonne que les molécules plus volumineuses et s'éluent dès lors plus lentement. Dans la **chromatographie sur résines échangeuses d'ions,** un support chargé sépare les molécules d'après la quantité de charges qu'elles véhiculent. Une autre méthode basée sur la charge électrique est l'**électrophorèse.** Un dépôt du mélange à séparer est placé sur une plaque recouverte d'une couche mince d'un matériau pour chromatographie (par ex., du polyacrylamide) et qui est connectée à deux électrodes. Lorsque le courant électrique est établi, les espèces chargées positivement (par ex., les polypeptides contenant de nombreuses fonctions amine protonnées) se dirigent vers la cathode, tandis que les molécules chargées négativement (les peptides riches en groupes carboxyliques) migrent vers l'anode. Le pouvoir de résolution de cette technique est extraordinaire. Il a été possible, lors d'une seule électrophorèse, de séparer plus de mille protéines différentes présentes dans une espèce de bactérie.

Enfin, la **chromatographie d'affinité** met à profit la tendance que présentent les polypeptides à se lier de manière très spécifique à certains supports grâce à des liaisons hydrogène ou à d'autres interactions attractives. Des peptides qui diffèrent par leur taille et par leur forme sont caractérisés, lorsqu'on les élue dans des colonnes remplies de tels supports, par des temps de rétention différents.

La seconde étape : quels sont les acides aminés qui y sont présents ?

Une fois que les chaînes polypeptidiques individuelles ont été purifiées, l'étape suivante dans l'analyse structurale consiste à établir leur composition en acides aminés. Pour déterminer la nature desdits acides – et les proportions relatives de ceux-ci dans le polypeptide –, on provoque une dégradation complète de la chaîne du polypeptide par hydrolyse des fonctions amide (HCl 6 M, 110°C, 24 h), de manière à obtenir un mélange des acides aminés libres. Ce mélange est ensuite séparé et sa composition est établie grâce à un appareil automatique appelé **analyseur d'acides aminés.**

Cet instrument comprend une colonne remplie d'un support chargé négativement, habituellement à cause de la présence d'ions carboxylate ou sulfonate. On fait passer les acides aminés, en solution légèrement acide, au travers de la colonne. Selon leur structure, ceux-ci sont plus ou moins protonnés et seront, dès lors, retenus plus ou moins fortement sur la colonne ; c'est ainsi qu'il se séparent. Cette

---

* N.d.tr. : aussi appelée *drépanocytose*.
** N.d.tr. : c'est ce qu'on appelle la *chimiotaxonomie*.
*** N.d.tr. : aussi appelée *chromatographie d'exclusion moléculaire.*

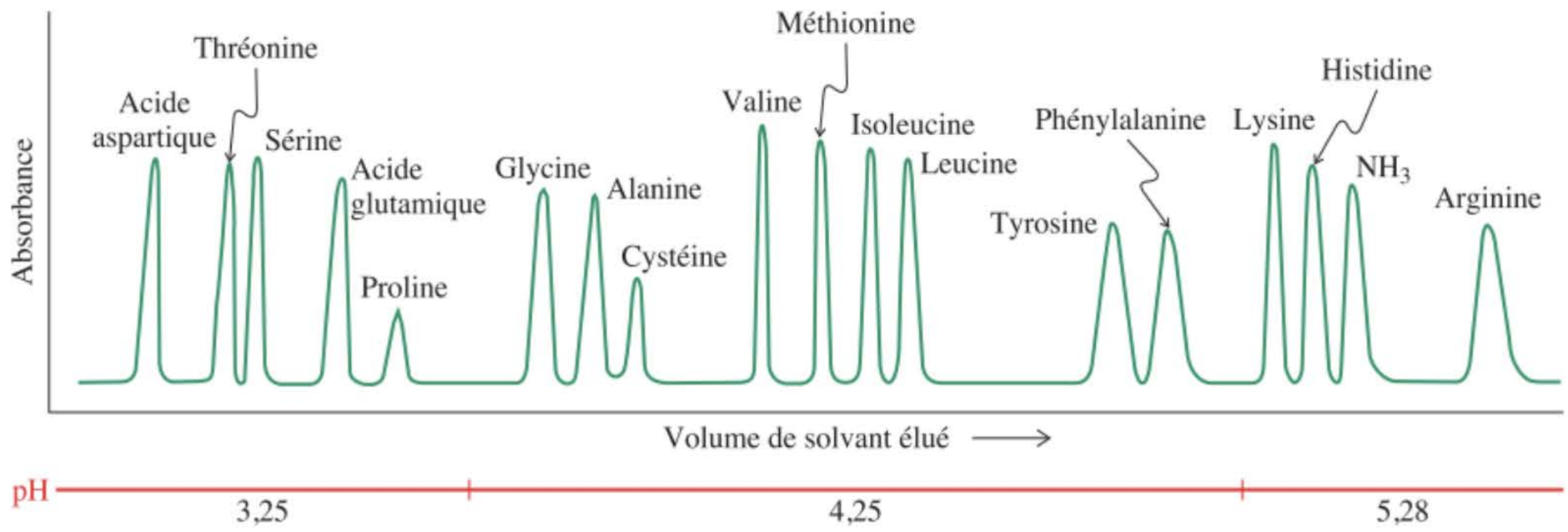


Figure 26-6 Résultat de la séparation de divers acides aminés à l'aide d'un analyseur d'acides aminés contenant une résine échangeuse d'ions polysulfonatée. On remarque que dans cet enregistrement, appelé chromatogramme, les produits les plus acides (par ex., l'acide aspartique) sont habituellement élués les premiers. L'ammoniac y a été ajouté en guise de standard interne.

rétention différentielle provoque l'élution des acides aminés selon un ordre précis, en commençant par le plus acide et en terminant par le plus basique. À la sortie de la colonne se trouve un analyseur, c'est-à-dire un réservoir contenant un indicateur spécial. Les acides aminés élués se signalent par une couleur violet pourpre (voir problème d'intégration au chapitre 26.29) dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'acide présent et sont enregistrés sous forme d'un chromatogramme (figure 26.6). L'aire de chaque pic est proportionnelle à la quantité relative de l'acide aminé concerné dans le mélange.

Ces analyseurs d'acides aminés sont à même d'établir rapidement la composition d'un polypeptide. Ainsi, par exemple, le chromatogramme du glutathion hydrolysé (paragraphe 26.4) présente trois pics de gabarit identique, correspondant à Glu, Gly et Cys.

Exercice 26-12

Donner les résultats (identité et proportions relatives) auxquels on devra s'attendre lors de l'analyse, après hydrolyse, des acides aminés de la chaîne A de l'insuline (figure 26.1).

La troisième étape : l'analyse séquentielle des acides aminés à partir de l'extrémité amino (*N*-terminale) du peptide

Dès lors que la composition brute d'un polypeptide a été établie, il faut révéler l'ordre selon lequel les acides aminés individuels sont liés les uns aux autres, c'est-à-dire établir la séquence des acides aminés.

Plusieurs méthodes chimiques différentes permettent de révéler l'identité de l'acide aminé *N*-terminal d'un polypeptide. Toutes sont basées sur le fait que seul cet acide aminé-là porte un substituant amino libre. Cette caractéristique est exploitée en vue d'étiqueter ledit acide aminé terminal par des réactions chimiques spécifiques. La **dégradation d'Edman*** est l'un de ces procédés : elle fait intervenir, en guise de réactif, l'isothiocyanate de phényle, $C_6H_5N{=}C{=}S$ (qui est un analogue soufré d'un isocyanate ; paragraphe 20.7)

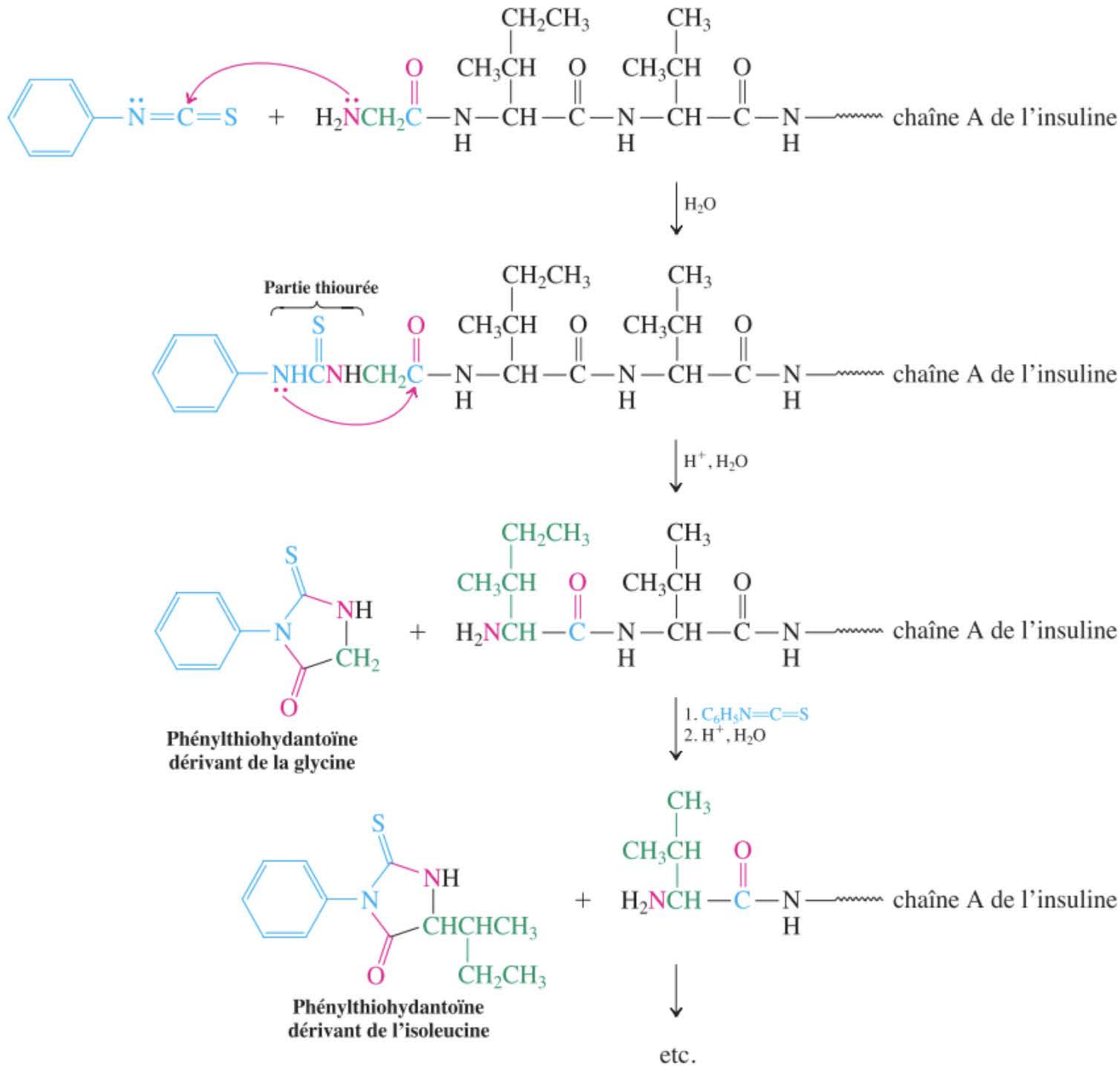
On se rappellera (paragraphe 20.7) que les isocyanates sont très sensibles vis-à-vis des attaques nucléophiles, et il en va de même pour leurs analogues soufrés. Lors de la dégradation d'Edman, le groupe amino terminal s'additionne au réactif, en l'occurrence l'isothiocyanate, pour aboutir à un dérivé de la thiourée (en ce qui concerne la fonction urée, se référer au paragraphe 20.6). À la suite d'un traitement par un acide doux, la molécule expulse l'aminoacide marqué sous forme d'une phénylthiohydantoïne, tout en laissant le restant du polypeptide inchangé (voir aussi l'exercice 26.13). Grâce à des étalons des phénylthiohydantoïnes des divers acides aminés, il est possible d'identifier très aisément l'aminoacide *N*-terminal du polypeptide impliqué. La nouvelle chaîne résiduelle, avec son nouvel aminoacide *N*-terminal peut être soumise à un autre cycle de traitement pour identifier l'extrémité amino suivante, et ainsi de suite. L'ensemble du processus a été automatisé, ce qui permet d'identifier, en routine, la séquence en aminoacides de polypeptides contenant jusqu'à environ 50 liaisons peptidiques.

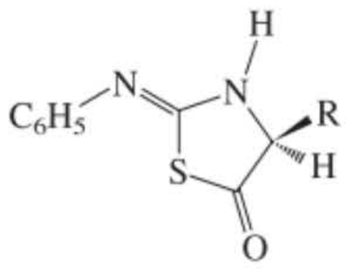
Au-delà de ce nombre, l'accumulation d'impuretés devient un très sérieux handicap. La raison de cet inconvénient est que chaque cycle de dégradation – dont cependant le rendement est très élevé –, n'est pas totalement quantitatif, de sorte qu'il reste chaque fois un peu de peptide n'ayant pas réagi, mêlé au nouveau. Vous comprendrez aisément qu'à chaque étape ce problème s'accentue et, qu'à un moment donné, le mélange devient intraitable.

---

* Professeur Pehr V. Edman, (1916-1977), Institut de Biochimie Max Planck, Martinsried, Allemagne.

Dégradation d'Edman appliquée à la chaîne A de l'insuline





Exercice 26-13

La façon dont la phénylthiohydantoïne se forme n'est pas aussi simple que ne l'indique la flèche rouge dans l'étape 2 du schéma précédent. En fait, il y a un passage obligé par une thiazolinone isomère (voir dans la marge) qui se réarrange ensuite dans le milieu acide en une phénylthiohydantoïne (plus stable). Formuler un mécanisme expliquant la formation de ce composé (R = H) lors du traitement acide de la phénylthiourée de la glycine (sous forme d'amide), $C_6H_5NHC(=S)NHCH_2C(=O)NH_2$. [**Indication :** le soufre est plus nucléophile que l'azote (paragraphe 6.8).]

Exercice 26-14

Les polypeptides peuvent être fragmentés en leurs acides aminés constitutifs à la suite d'un traitement, à sec, avec de l'hydrazine. Cette méthode révèle l'identité de l'extrémité carboxylique. Expliquer.

Fragmentation, à l'aide d'enzymes, des longues chaînes polypeptidiques en des endroits bien précis

La dégradation d'Edman ne permet l'analyse séquentielle aisée que des polypeptides relativement courts. En présence de chaînes plus longues (par ex., celles contenant plus de 50 acides aminés), il devient nécessaire de faire appel à diverses techniques pour scinder les plus longues chaînes en des fragments plus courts de manière sélective et prévisible. De telles méthodes reposent principalement sur l'usage de certaines enzymes hydrolysantes. La trypsine, par exemple, une enzyme digestive que

Tableau 26-2 **La spécificité des enzymes hydrolysantes lors de la fragmentation d'un polypeptide**

Enzyme	Endroit de la scission
Trypsine	Lys, Arg, extrémité carboxylique
Clostripaïne	Arg, extrémité carboxylique
Chymotrypsine	Phe, Trp, Tyr, extrémité carboxylique
Pepsine	Asp, Glu, Leu, Phe, Trp, Tyr, extrémité carboxylique
Thermolysine	Leu, Ile, Val, extrémité amino

l'on retrouve en milieu intestinal, scinde les polypeptides uniquement au niveau de l'extrémité carboxylique de l'arginine et de la lysine.

Hydrolyse sélective de la chaîne B de l'insuline par la trypsine

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Ala

5 10 15 20 25 30

↓ Trypsine, H_2O

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg + Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys + Ala

Une enzyme plus sélective est la clostripaïne, qui provoque des coupures uniquement à l'extrémité carboxylique de l'arginine. Par contre, la chymotrypsine, qui, comme la trypsine, est présente dans les intestins des mammifères, est moins sélective et aboutit à des fragmentations à l'extrémité carboxylique de la phénylalanine (voir paragraphe 26.4), du tryptophane et de la tyrosine. D'autres enzymes présentent une sélectivité analogue (tableau 26.2). De cette façon, un polypeptide quelque peu long est scindé en diverses entités plus courtes, dont la séquence peut alors être établie par le procédé d'Edman.

Après un premier clivage enzymatique, on détermine la séquence des acides aminés des fragments obtenus à partir du polypeptide en question. Mais on ne connaît pas l'ordre selon lequel ces fragments sont assemblés. Pour le savoir, on réalise une deuxième hydrolyse sélective, cette fois avec une autre enzyme qui fournit des fragments dans lesquels les connectivités rompues lors du premier clivage sont intactes. De tels nouveaux fragments sont appelés des *peptides de recouvrement*. La solution émerge d'elle-même, littéralement en assemblant les diverses informations disponibles, exactement comme avec un puzzle.

Exercice 26-15

Mise en pratique des concepts : déterminer une séquence d'acides aminés

Un polypeptide contenant 21 acides aminés a été hydrolysé par la thermolysine. Les produits issus de ce traitement sont : Gly, Ile, Val-Cys-Ser, Leu-Tyr-Gln, Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser et Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn. Lorsque le même polypeptide est hydrolysé par la chymotrypsine, les produits sont : Cys-Asn, Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr et Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu-Tyr. Établir la séquence des acides aminés de cette molécule.

Stratégie

L'assemblage correct des pièces d'un tel puzzle se fait le mieux de manière visuelle. Commençons par placer dans un tableau les divers fragments qui résultent des deux types d'hydrolyse et ce, selon un ordre décroissant de leur importance. On part ensuite de l'oligopeptide le plus long qui résulte de l'hydrolyse du polypeptide par l'une des enzymes, en tentant d'y faire correspondre des pièces séquentielles partielles obtenues lors de l'hydrolyse par l'autre enzyme. L'un des oligopeptides restants devrait fournir une séquence qui se recouvre avec une autre, lorsqu'on l'aligne au niveau d'une des extrémités du plus long fragment. De la sorte, le puzzle s'agrandit jusqu'à ce que l'on obtienne le polypeptide d'origine en assemblant tous les produits de dégradation.

Solution

• Présentation des produits :

Hydrolyse par la thermolysine	Hydrolyse par la chymotrypsine
Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser (a)	Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser--Val-Cys-Ser-Leu-Tyr (g)
Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn (b)	Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr (h)
Leu-Tyr-Gln (c)	Cys-Asn (i)
Val-Cys-Ser (d)	
Gly (e)	
Ile (f)	

• Le fragment le plus important est (g), lequel résulte de l'hydrolyse par la chymotrypsine, et dans lequel on retrouve facilement diverses pièces issues du traitement par la thermolysine :

Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu-Tyr- (g)

(e) (f) (a) (d) Leu-Tyr-Gln (c)

• On en déduit que le peptide (c) est le peptide de recouvrement assurant la liaison entre (g) et (h), ce qui fournit la sous-structure plus étendue (g) + (h) :

Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-

(g) (h)

Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn (b)

(i)

• L'examen de l'extrémité de droite de (g) + (h) indique que (b) est le peptide de recouvrement entre le reste de la chaîne et (i). La séquence complète du polypeptide est donc :

Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn

• Si vous vous reportez à la figure 26.1, vous verrez qu'il s'agit de la chaîne A de l'insuline.

Exercice 26-16

Essayez par vous-même

Quels seront les produits polypeptidiques qui résulteront de l'hydrolyse de la chaîne A de l'insuline par la pepsine ?

Le séquençage des protéines est rendu possible grâce à la technologie de l'ADN recombinant

Malgré le succès des techniques décrites jusqu'ici pour analyser la séquence en acides aminés des polypeptides, ce qui a permis d'élucider la structure de centaines de protéines, leur application aux systèmes plus importants (par ex., ceux qui contiennent plus de 1000 acides aminés) représente une tâche coûteuse, laborieuse et exigeant beaucoup de temps. Les progrès réalisés dans ce secteur ont été extrêmement lents, jusqu'au jour où la technologie de l'ADN recombinant fut bien maîtrisée (paragraphe 26.11). Comme nous allons le voir (paragraphe 26.10, tableau 26.3), les séquences des quatre bases de l'ADN – l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine – sont en relation directe avec les séquences des acides aminés dans les protéines, lesquelles sont encodées dans les gènes ou dans les ARN messagers correspondants. Les développements modernes ont abouti à l'analyse rapide et automatisée de l'ADN. Les résultats ainsi obtenus peuvent être immédiatement traduits en structures primaires des protéines. De la sorte, depuis quelques années, le séquençage de dizaines de milliers de protéines a pu être mené à bien.

En résumé, la structure des polypeptides est établie grâce à divers procédés de dégradation. En premier lieu, le polymère est purifié, puis la nature et l'abondance relative des divers acides aminés constitutifs sont établis à la suite de leur hydrolyse complète et de l'analyse des acides aminés. Les acides aminés *N*-terminaux peuvent être identifiés par la dégradation d'Edman. La réitération de la dégradation d'Edman fournit la séquence des polypeptides courts. De telles entités courtes proviennent des polypeptides plus longs à la suite d'hydrolyses enzymatiques spécifiques. Enfin, la technologie de l'ADN recombinant a rendu relativement aisée l'analyse de la structure primaire des plus grosses protéines.

26-6 Synthèse des polypeptides : une gageure dans l'application des groupes protecteurs

Dans un sens, le sujet que représente la synthèse des peptides est futile : un seul type de liaison, en l'occurrence la liaison amide, doit être élaboré. La formation de ce lien a été décrite dans le paragraphe 19.10 ; pourquoi en discuter davantage ? On se propose ici de montrer qu'en fait, de gros problèmes émergent lorsqu'on tente d'atteindre une certaine sélectivité, problèmes pour lesquels des solutions précises sont à trouver.

Considérons la synthèse d'une molécule aussi simple que la glycylalanine. Même pour ce dipeptide, le simple fait de chauffer de la glycine et de l'alanine en vue d'obtenir la liaison peptidique par déshydratation aboutirait à un mélange complexe de di-, tri- et autres peptides supérieurs, avec des

séquences dues au hasard. Il en est ainsi parce que les deux extrémités réactionnelles des deux coréactifs seraient amenées à former des liaisons, au hasard, entre des espèces identiques ou différentes et parce qu'il est impossible d'empêcher l'oligomérisation incontrôlée et à l'aveuglette.

Une tentative visant à synthétiser la glycylanine par déshydratation thermique

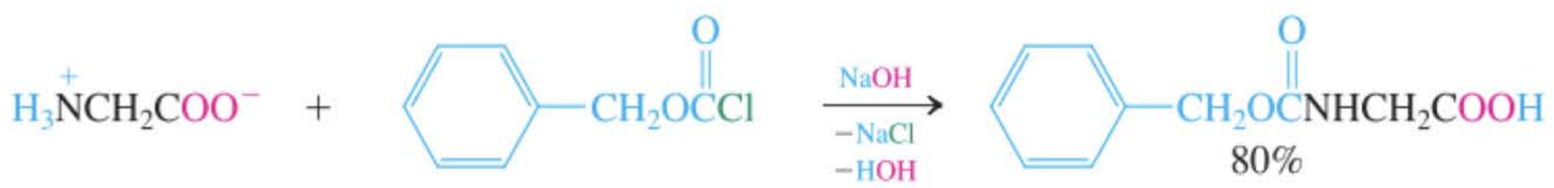


La synthèse sélective des peptides nécessite l'intervention de groupes protecteurs

Pour former sélectivement des liaisons peptidiques, il est indispensable de protéger les groupes fonctionnels des acides aminés. Il existe des groupes qui protègent la fonction amino et d'autres qui protègent la fonction carboxylique. Deux stratégies de ce type seront décrites dans les pages qui suivent (voir aussi le problème 26.55).

Très souvent, la fonction amino est bloquée par un **groupe phénylméthoxycarbonyle** (en abrégé **carbobenzoxy** ou **Cbz**) que l'on introduit en faisant réagir l'acide aminé avec le chloroformiate de phénylméthyle (chloroformiate de benzyle).

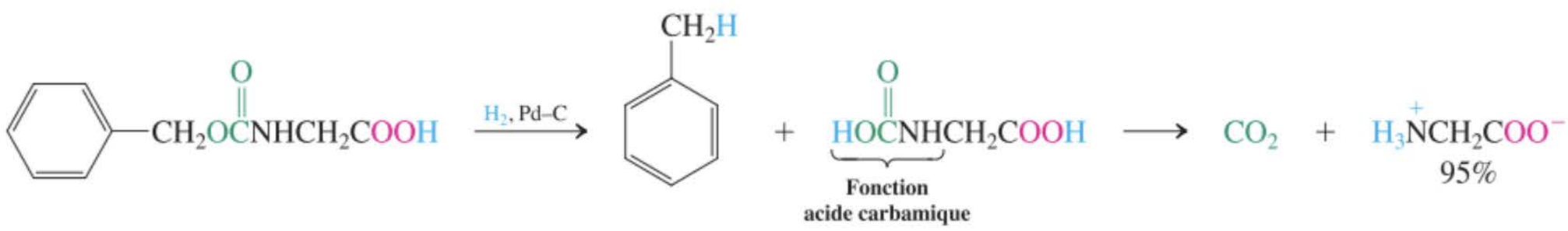
Protection du groupe amino de la glycine



Glycine — **Chloroformiate de phénylméthyle (Chloroformiate de benzyle)** — **Phénylméthoxycarbonylglycine (Carbobenzoxyglycine, Cbz-Gly)**

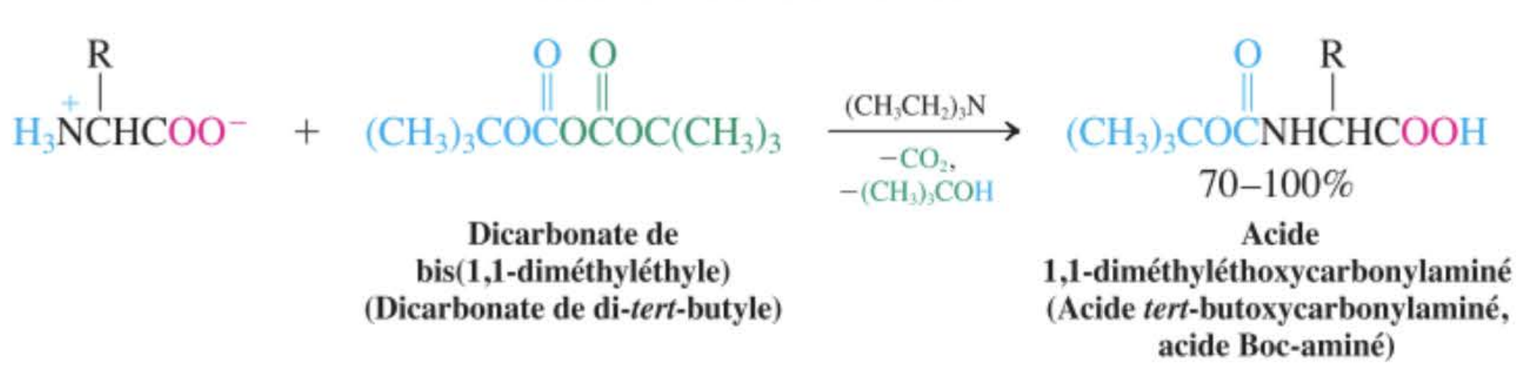
La déprotection du groupe amino se fait par hydrogénolyse (paragraphe 22.2), qui fournit tout d'abord un acide carbamique en guise d'intermédiaire réactionnel (paragraphe 20.7). La décarboxylation spontanée de celui-ci régénère immédiatement la fonction amino.

Déprotection du groupe amino de la glycine



Un autre groupe aminoprotecteur est le **1,1-diméthyléthoxycarbonyle (*tert*-butoxycarbonyle, Boc),** introduit lors de la réaction avec le dicarbonate de bis(1,1-diméthyléthyle) (dicarbonate de di-*tert*-butyle).

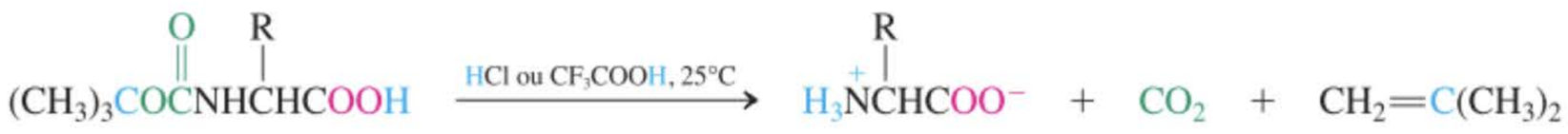
Protection du groupe amino des acides aminés sous forme de dérivé Boc



Dicarbonate de bis(1,1-diméthyléthyle) (Dicarbonate de di-*tert*-butyle) — **Acide 1,1-diméthyléthoxycarbonylaminé (Acide *tert*-butoxycarbonylaminé, acide Boc-aminé)**

La déprotection, dans ce cas-ci, est réalisée par un traitement acide dans des conditions suffisamment douces pour laisser les liaisons peptidiques inchangées.

Schéma général de la déprotection des acides Boc-aminés



Exercice 26-17

Le mécanisme de la déprotection des acides Boc-aminés diffère du mécanisme classique de l'hydrolyse des esters (paragraphe 20.4) : il transite par un intermédiaire, en l'occurrence le cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle). Formuler ce mécanisme.

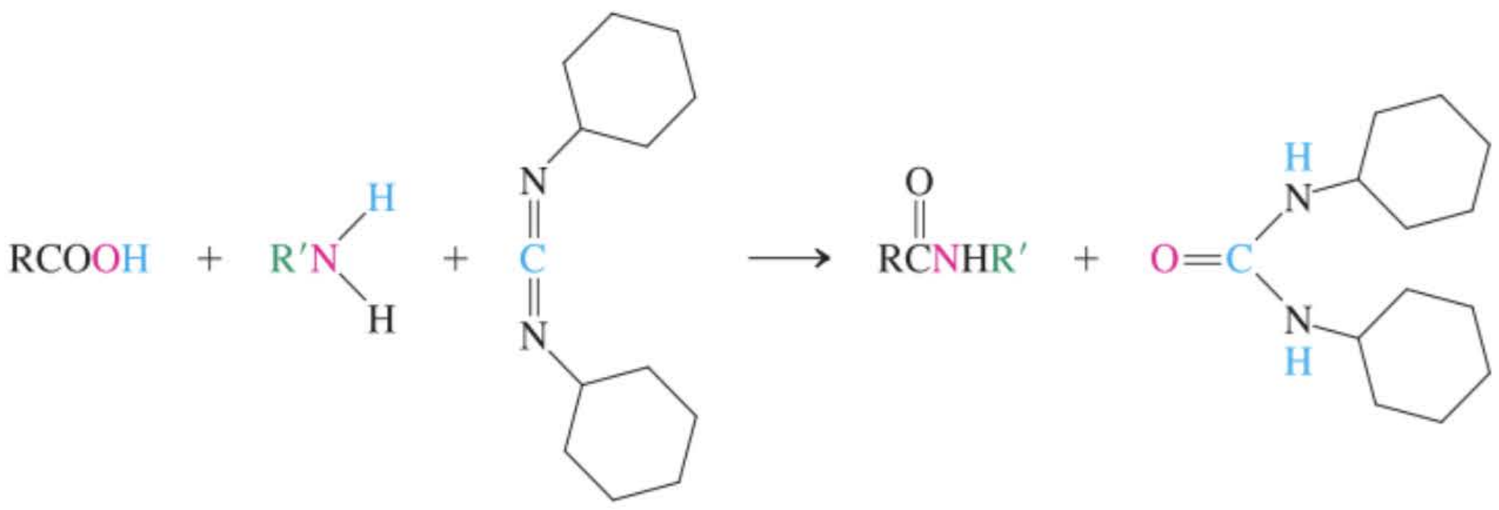
L'extrémité carboxylique d'un acide aminé est protégée sous forme d'un simple ester, tel qu'un ester méthylique ou éthylique. La déprotection s'effectue par un traitement en milieu basique. Les esters phénylméthyliques (benzyliques) peuvent être scindés par hydrogénolyse en milieu neutre (paragraphe 22.2).

La formation de la liaison peptidique nécessite l'activation du carboxyle

Étant en mesure de protéger n'importe quelle extrémité d'un acide aminé, on entrevoit comment on pourrait réaliser la synthèse sélective d'un peptide : par couplage d'un acide aminé *N*-protégé avec un autre qui est carboxy-protégé. Étant donné que les groupes protecteurs sont sensibles aux acides et aux bases, la liaison peptidique doit être formée dans les conditions les plus douces possibles. Il est, dès lors, nécessaire de faire appel à des réactifs particuliers pour activer la fonction carboxylique.

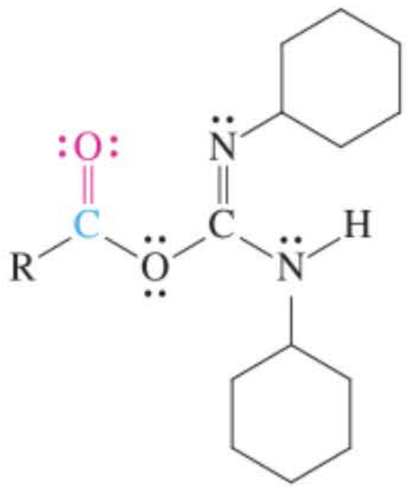
Le plus universel de ces réactifs est, sans conteste, le **dicyclohexylcarbodiimide (DCC).** La réactivité électrophile de cette molécule est analogue à celle d'un isocyanate (paragraphe 20.7) ; celle-ci est finalement hydratée en *N*,*N'*-dicyclohexylurée.

Formation d'une liaison peptidique en présence de dicyclohexylcarbodiimide



Dicyclohexylcarbodiimide (DCC)

***N*,*N'*-Dicyclohexylurée**



Une *O*-acylisourée

Le rôle du DCC est d'activer le groupe carbonyle de l'acide vis-à-vis de l'attaque nucléophile de la part de l'amine. Une telle activation résulte de la formation d'une ***O*-acylisourée,** dans laquelle le groupe carbonyle présente une réactivité analogue à celle des anhydrides (paragraphe 20.3).

Nantis des ces informations, revenons au problème de la synthèse de la glycylalanine. La solution consiste à faire réagir de la glycine amino-protégée avec de l'alanine estérifiée, en présence de DCC. Le produit qui émerge est ensuite déprotégé, ce qui fournit le dipeptide attendu.

Préparation de Gly-Ala





Pour préparer un peptide supérieur, on ne doit déprotéger qu'une seule extrémité, puis on réalise un nouveau couplage, et ainsi de suite.

Exercice 26-18

Mise en pratique des concepts : écrire les mécanismes des réactions de couplage en présence de DCC

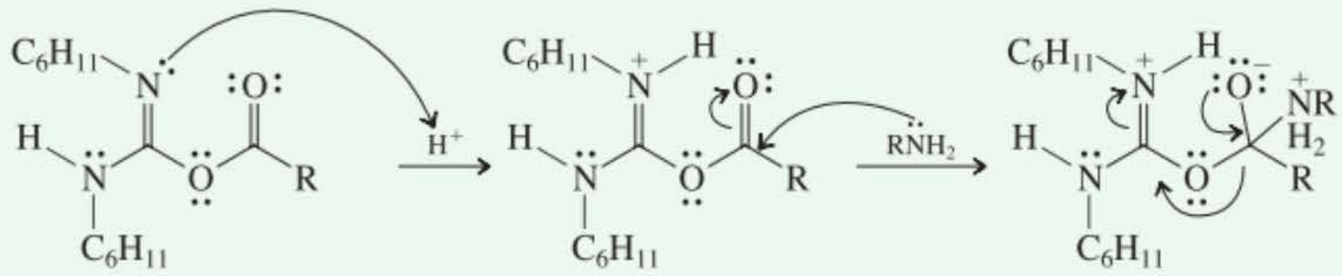
Le mécanisme du couplage de peptides en présence de DCC transite via la *O*-acylisourée dont il a été question dans ce paragraphe. Ce qui se passe ensuite dépend des conditions opératoires : dans certains cas, la formation d'un amide a lieu à la suite de l'attaque directe de l'amine ; dans d'autres cas, un anhydride carboxylique fonctionne comme intermédiaire, lequel est ensuite attaqué par l'amine pour générer le produit voulu, en l'occurrence l'amide. Formuler ces deux voies réactionnelles concurrentes.

Stratégie

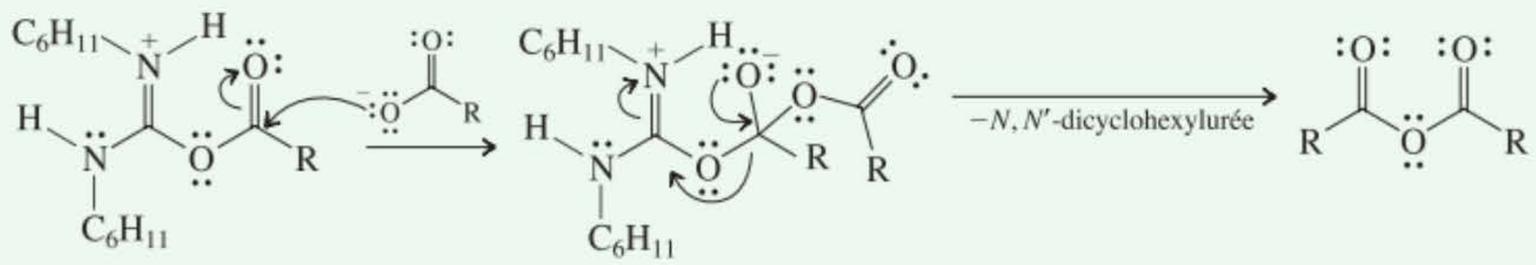
Étant donné qu'une *O*-acylisourée est analogue à un anhydride, il est utile de revoir les mécanismes de l'attaque nucléophile sur un tel groupe fonctionnel (paragraphe 20.3). Il suffit ensuite d'extrapoler ceux-ci à l'*O*-acylisourée, en faisant intervenir soit l'amine, soit l'acide carboxylique, en guise de nucléophile.

Solution

• La *O*-acylisourée est activée par protonation au niveau de l'azote de l'imine. Ce site est assez basique à cause de la stabilisation par résonance de l'espèce protonnée, ce qui rappelle fortement la situation rencontrée avec le groupe guanidino (paragraphe 26.1). Le substituant de l'urée ainsi protonné est un excellent groupe sortant. On peut dès lors écrire une séquence de type addition-élimination pour l'attaque de l'amine sur le carbone carbonylique aboutissant finalement à l'amide.



• La même *O*-acylisourée protonnée que ci-dessus peut également être attaquée par un ion carboxylate. Il s'ensuit une addition-élimination aboutissant à un anhydride carboxylique.



• L'anhydride carboxylique est ensuite attaqué par l'amine selon le mécanisme habituel d'addition-élimination, ce qui fournit l'amide (paragraphe 20.3).

Exercice 26-19

Essayez par vous-même

Le DCC permet également de synthétiser des esters à partir d'acides carboxyliques et d'alcools. Écrire un mécanisme.

Exercice 26-20

Proposer une méthode de synthèse de Leu-Ala-Val à partir des acides aminés nécessaires.

En résumé, les polypeptides sont élaborés en couplant un acide aminé *N*-protégé avec un autre dont l'extrémité carboxylique est protégée. Les groupes protecteurs typiques sont des esters ou d'autres fonctions apparentées que l'on peut aisément scinder. Le couplage se déroule dans des conditions douces en présence de dicyclohexylcarbodiimide en guise d'agent déshydratant.

26-7 Synthèse de peptides sur phase solide : le procédé Merrifield

Il est possible d'automatiser la synthèse des polypeptides. Cette approche ingénieuse, qu'on appelle la **synthèse sur phase solide de Merrifield*,** est basée sur l'emploi d'un support solide constitué de polystyrène pour ancrer la chaîne peptidique.

Le **polystyrène** est un polymère (paragraphe 12.15) dont les sous-unités proviennent de l'éthénylbenzène (styrène). Des grains de polystyrène, bien qu'insolubles et rigides à l'état sec, gonflent considérablement dans certains solvants organiques tels que le dichlorométhane. Ce matériau gonflé permet à des molécules de réactifs d'entrer et de sortir aisément de la matrice du polymère. De ce fait, ses groupes phényle peuvent être fonctionnalisés par substitution électrophile. Aux fins de réaliser la synthèse d'un peptide, le polystyrène est chlorométhylé grâce à une sorte d'alkylation de Friedel-Crafts, ce qui concerne quelques pour-cent des noyaux phényle du polymère.

Chlorométhylation électrophile du polystyrène



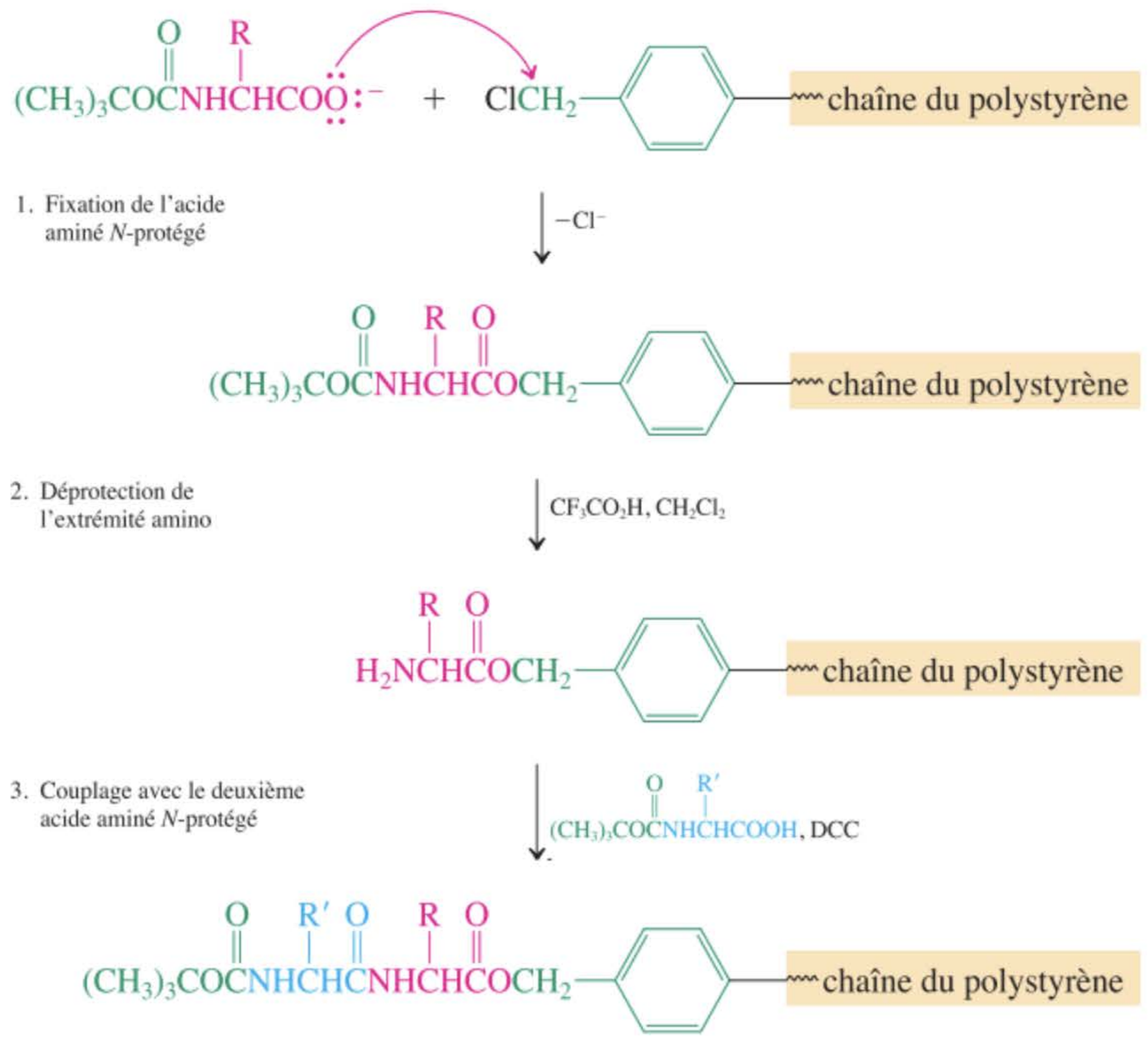
Polystyrène **Polystyrène fonctionnalisé**

Exercice 26-21

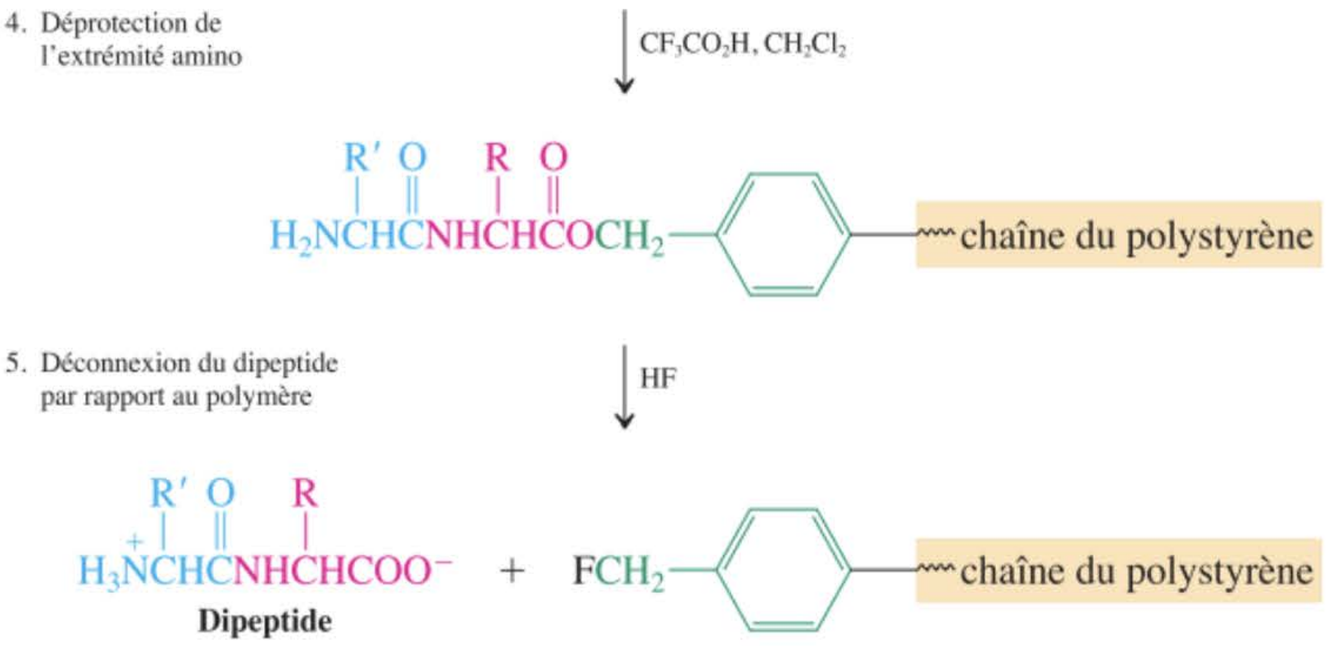
Formuler un mécanisme plausible pour la chlorométhylation des noyaux benzéniques du polystyrène. (**Indication :** revoir le paragraphe 15.11.)

La synthèse d'un dipeptide sur du polystyrène chlorométhylé se déroule comme suit.

Synthèse d'un dipeptide sur phase solide



* Professeur Robert B. Merrifield (1921-2006), Université Rockefeller, New York, Prix Nobel de chimie 1984.



Un acide aminé *N*-protégé est tout d'abord ancré au polystyrène grâce à la substitution nucléophile du chlore benzylique par le carboxylate. La déprotection est ensuite suivie d'un couplage avec un deuxième acide aminé *N*-protégé. On déprotège à nouveau puis on déconnecte le dipeptide (lors d'un traitement par HF) de manière à obtenir la molécule désirée.

Le gros avantage du procédé sur phase solide est la facilité avec laquelle les produits peuvent être isolés. Étant donné que tous les intermédiaires sont immobilisés sur le polymère, il est possible de les purifier par simple filtration suivie d'un lavage.

Manifestement, il n'est pas nécessaire de s'arrêter au stade de dipeptide. La répétition de la séquence déprotection–couplage mène à des peptides de plus en plus longs. Merrifield a conçu un appareil qui est capable d'exécuter automatiquement la série voulue de manipulations, de sorte que chaque cycle ne dure que quelques heures. C'est ainsi que la première synthèse totale de l'insuline, la protéine hypoglycémiante, a pu être réalisée. Plus de 5.000 opérations distinctes furent nécessaires pour assembler les 51 acides aminés dans les deux chaînes séparées mais, grâce au procédé automatisé, ceci ne prit que quelques jours.

La synthèse automatisée des protéines ouvre la voie à de nouvelles possibilités passionnantes. Tout d'abord, elle peut être mise à profit pour confirmer la structure de polypeptides, structure qui a été établie au préalable par dégradation de leur chaîne et par analyse séquentielle. En second lieu, elle peut servir à construire des protéines non naturelles qui pourraient s'avérer être plus actives et plus spécifiques que les naturelles. De telles protéines pourraient avoir une valeur inestimable, dans le traitement de certaines maladies ou dans la compréhension des fonctions et des activités biologiques.

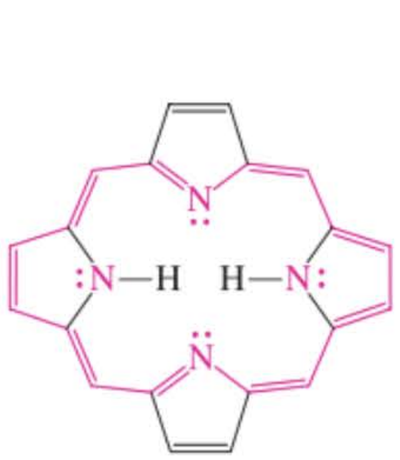
En résumé, la synthèse sur phase solide est un procédé automatisé lors duquel une chaîne peptidique, ancrée par son carboxyle, se construit par adjonction, un à un, de monomères amino-protégés selon des cycles de couplage et de déprotection.

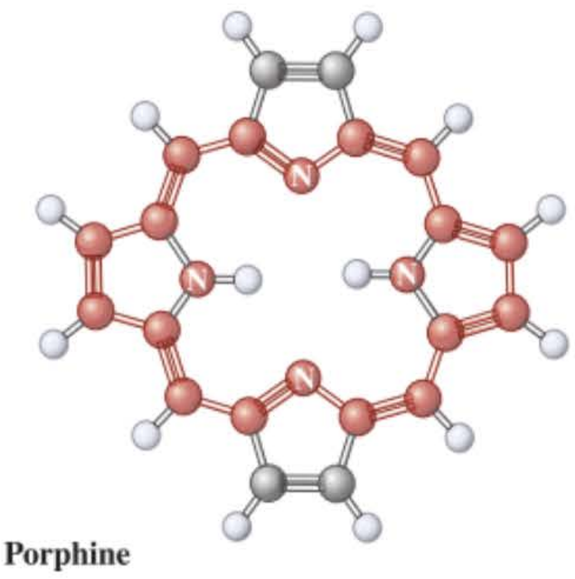
26-8 Polypeptides naturels : transport de l'oxygène par la myoglobine et l'hémoglobine, deux protéines

On décrira, dans ce paragraphe, deux polypeptides naturels qui fonctionnent chez les vertébrés en tant que transporteurs d'oxygène : la myoglobine et l'hémoglobine. La myoglobine est une protéine présente dans le muscle, dont l'activité consiste à stocker l'oxygène et à le libérer quand la nécessité l'impose. L'hémoglobine est une autre protéine contenue dans les globules rouges que le sang véhicule et qui assure le transport de l'oxygène. Sans sa présence, le sang ne serait capable que d'absorber une fraction (environ 2 %) de l'oxygène dont l'organisme a besoin.

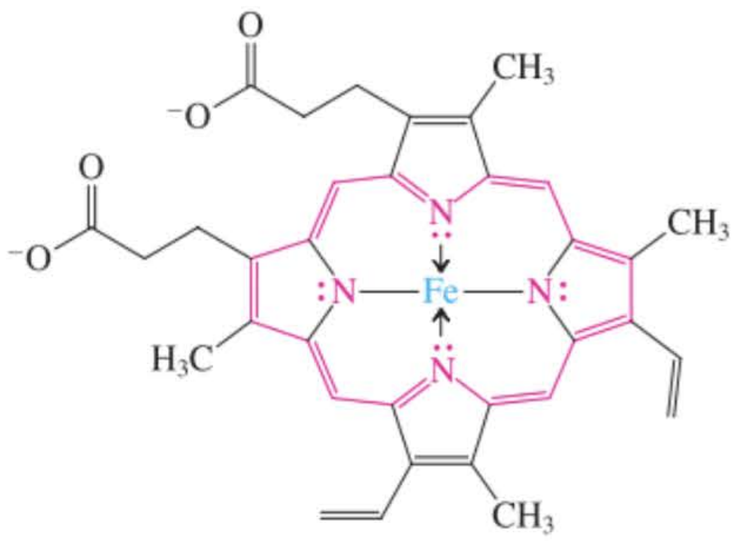
Comment l'oxygène est-il lié à ces protéines ? L'aptitude à transporter l'oxygène présentée par la myoglobine et par l'hémoglobine est due à une entité particulière, de nature non polypeptidique, appelée **hème** et qui est attachée à la protéine. L'hème est une molécule organique cyclique (qu'on appelle une **porphyrine**) constituée de quatre noyaux pyrrole substitués, reliés entre eux et entourant un atome de fer (figure 26.7). Ce complexe est rouge, ce qui donne au sang sa couleur caractéristique.

Le fer dans l'hème est complexé à quatre azotes mais peut se coordonner avec deux autres groupes, à placer au-dessus et en dessous du plan du cycle de la porphyrine. Dans la myoglobine, l'un de ces groupes est le noyau imidazole d'un résidu histidine appartenant à l'un des segments α-hélicoïdaux de la protéine (figure 26.8A). L'autre est le plus important en ce qui concerne le rôle de la protéine : l'oxygène. À proximité du site de fixation de l'oxygène se trouve un second noyau imidazole d'un résidu histidine, qui semble protéger ce côté de l'hème par encombrement stérique. Ainsi, par exemple, le monoxyde de carbone, qui se lie également au fer du groupe héminique et qui empêche ainsi le transport de l'oxygène, est dans l'impossibilité de s'y lier aussi fortement qu'il le





Porphine



Hème

Figure 26-7 La porphine est la plus simple des porphyrines. On remarquera que ce système forme un anneau aromatique avec 18 électrons π délocalisés (indiqués en rouge). L'hème est une porphyrine très importante du point de vue biologique : il assure la fixation de l'oxygène. Deux, parmi les liaisons avec le fer, sont datives (covalentes coordinatives), ce qui est indiqué par des flèches.





La viande fraîche prend assez rapidement une apparence foncée, un peu grisâtre parfois. Cependant, lorsqu'elle est traitée par du monoxyde de carbone, elle garde sa couleur rouge vif, une caractéristique qui plaît aux consommateurs. Ceci est dû à la formation d'un complexe Fe-CO stable au niveau de l'hème de l'hémoglobine.

devrait normalement à cause de la présence de ce second groupe imidazole. Par conséquent, pour traiter un empoisonnement dû au monoxyde de carbone, on administre de l'oxygène au patient qui a inhalé ce gaz et ce, afin d'inverser la situation. Les deux substituants imidazole situés dans le voisinage de l'atome de fer de l'hème sont amenés à proximité immédiate grâce au mode particulier de repliement de la protéine. Le reste de la chaîne polypeptidique sert de couverture, abritant et protégeant le site actif vis-à-vis d'entités indésirables et assurant la régulation de la cinétique de son action (figures 26.8B et C).

La myoglobine et l'hémoglobine constituent d'excellents exemples des quatre niveaux structuraux des protéines. La structure primaire de la myoglobine consiste en 153 acides aminés agencés selon une séquence connue. La myoglobine comprend huit segments α-hélicoïdaux qui constituent sa structure secondaire, le plus long contenant 23 acides aminés. La structure tertiaire présente les courbures qui donnent à la myoglobine sa forme tridimensionnelle.

L'hémoglobine contient quatre chaînes protéiques : deux *chaînes* α contenant chacune 141 acides aminés et deux *chaînes* β contenant chacune 146 résidus. Chaque chaîne possède son propre groupe héminique incorporé dans une structure tertiaire analogue à celle de la myoglobine. Il existe de nombreux contacts entre toutes ces chaînes. Ainsi, α_1 est attachée intimement à β_1, comme α_2 l'est à β_2. Ces interactions confèrent à l'hémoglobine sa structure quaternaire (figure 26.9).

Le mode de repliement de l'hémoglobine ainsi que de la myoglobine est, chez diverses espèces d'organismes, remarquablement similaire malgré que la séquence des acides aminés diffère. Cette

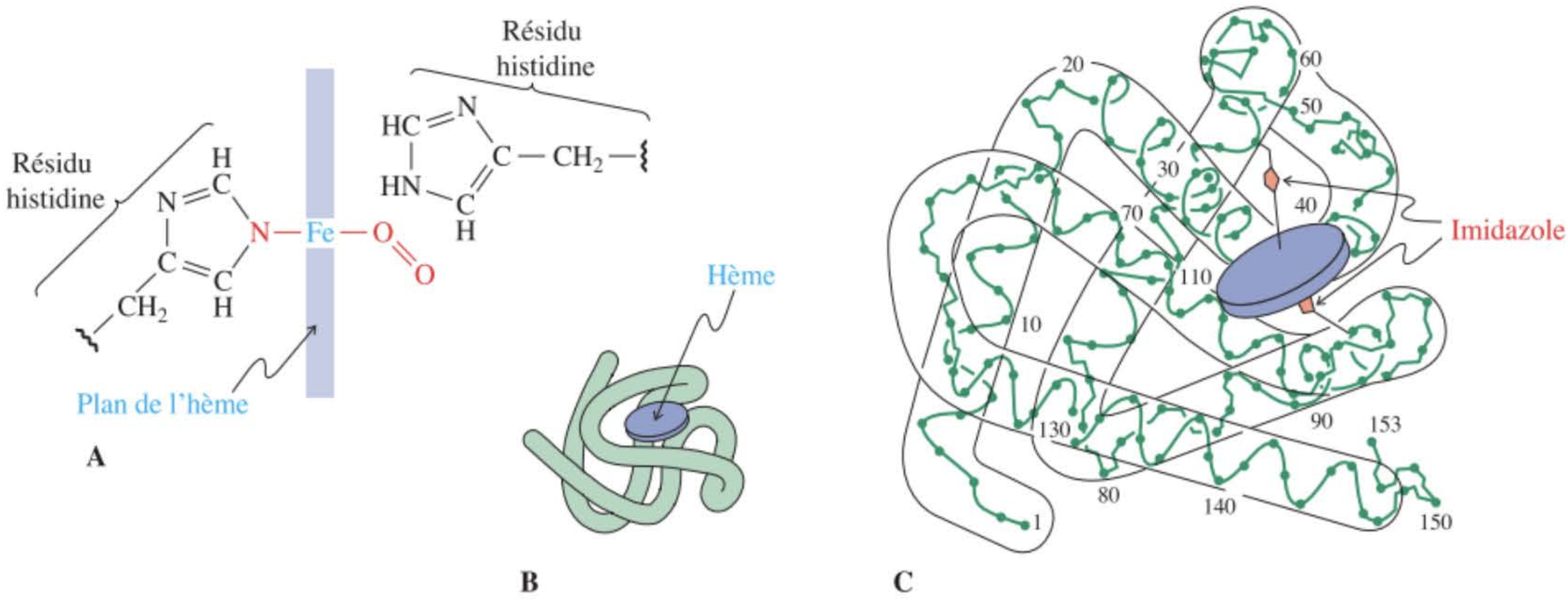


Figure 26-8 (A) Représentation schématique du site actif de la myoglobine, montrant l'atome de fer (dans le plan de l'hème) lié à une molécule d'oxygène et à un atome d'azote de l'imidazole appartenant à un reste histidine. (B) Représentation schématique de la structure tertiaire de la myoglobine et de son hème. (C) Structure secondaire et tertiaire de la myoglobine. (D'après « *The Hemoglobin Molecule* », par M.F. Perutz, *Scientific American*, novembre 1964, Copyright © 1964, Scientific American, Inc.)

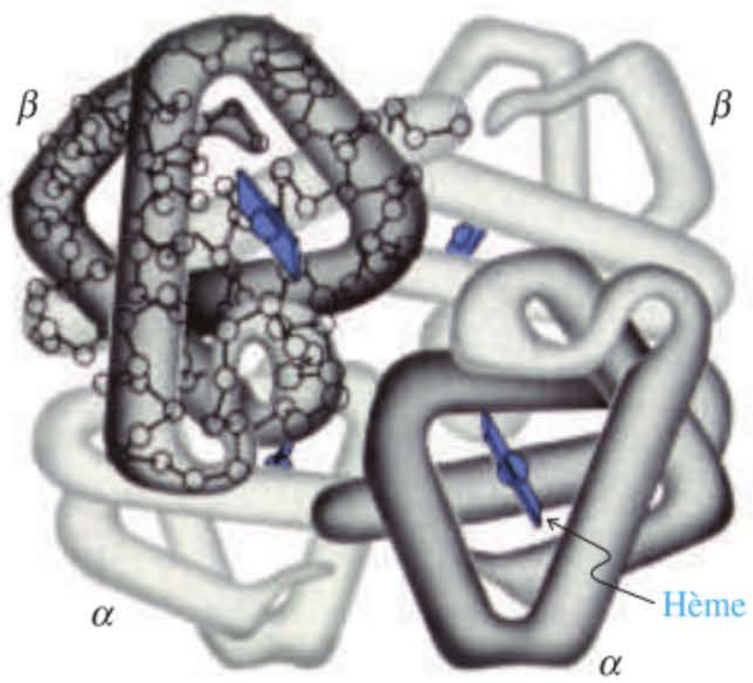


Figure 26-9 La structure quaternaire de l'hémoglobine. Chaque chaîne α et β possède son propre hème. (D'après R.E.Dickerson et I. Geis, 1969, *The Structure and Action of Proteins*, Benjamin-Cummings, p. 56, Copyright © 1969 par Irving Geis.)

observation semble indiquer que cette structure tertiaire particulière constitue une configuration optimale autour du groupe héminique. Elle permet à l'hème d'absorber l'oxygène lors de son passage dans les capillaires pulmonaires, de le retenir à l'abri lors du transport et de la circulation au travers des tissus et de le libérer là où il convient.

26-9 La biosynthèse des protéines : les acides nucléiques

Comment la nature procède-t-elle pour assembler les acides aminés de manière à obtenir la structure précise d'une protéine ? La réponse à cette question est à chercher dans une des découvertes les plus passionnantes de la science : la nature et le fonctionnement du code génétique. Toute l'information héréditaire est enchâssée dans les **acides désoxyribonucléiques (ADN).** L'expression de cette information, via la synthèse des nombreuses protéines et autres enzymes nécessaires au fonctionnement de la cellule, est transférée par les **acides ribonucléiques (ARN).** Après les glucides et les polypeptides, les acides nucléiques représentent le troisième type principal de polymères biologiques. On décrira dans ce paragraphe la structure et le fonctionnement de ces acides.

Quatre hétérocycles déterminent la structure des acides nucléiques

Lorsqu'on considère la diversité des structures des produits naturels, celles des molécules d'ADN et d'ARN sont simples. Tous leurs constituants, que l'on appelle des **nucléotides,** sont polyfonctionnels et le fait que l'évolution n'ait choisi que quelques combinaisons structurales précises constitue une des merveilles de la nature. Les acides nucléiques sont des polymères dans lesquels des groupes phosphate relient des oses porteurs de diverses **bases** azotées hétérocycliques (figure 26.10).

Dans l'ADN, les oses sont des 2-désoxyriboses et on n'y trouve que quatre bases : la **cytosine (C),** la **thymine (T),** l'**adénine (A)** et la **guanine (G).** L'ose caractérisant l'ARN est le ribose et on y retrouve à nouveau quatre bases, mais il y a ici de l'**uracile (U)** et non de la thymine.

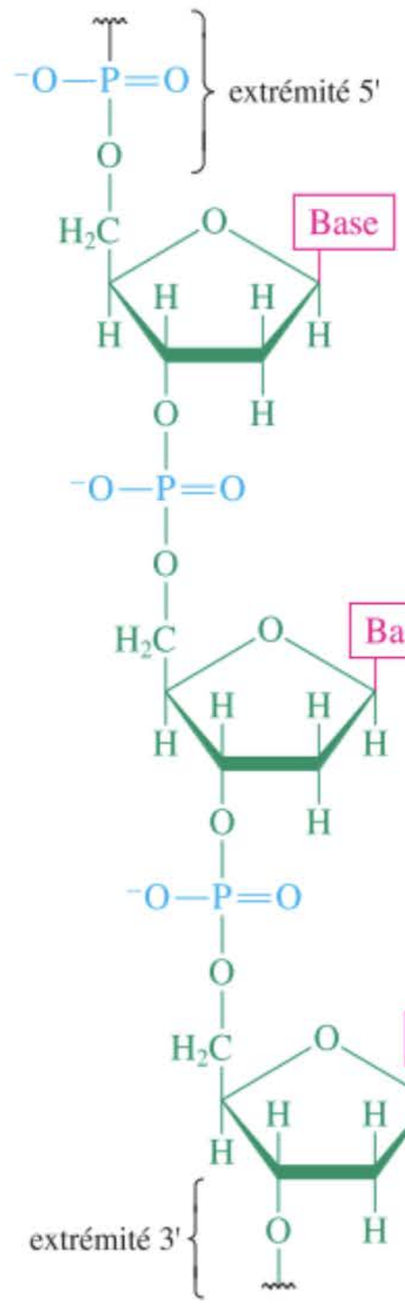
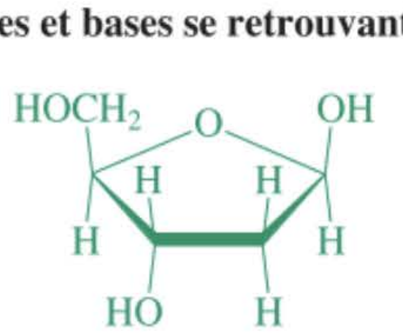
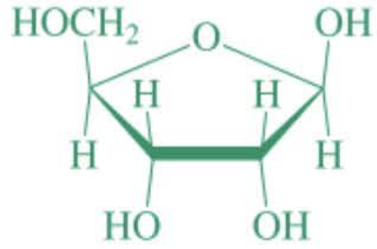


Figure 26-10 Partie d'une chaîne d'ADN. La base est un hétérocycle azoté. L'ose est le 2-désoxyribose.

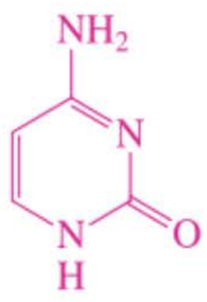
Oses et bases se retrouvant dans les acides nucléiques



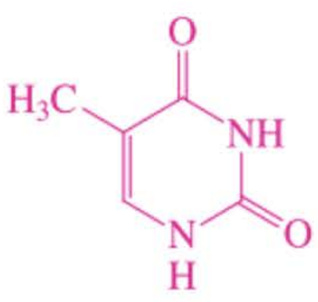
2-Désoxyribose



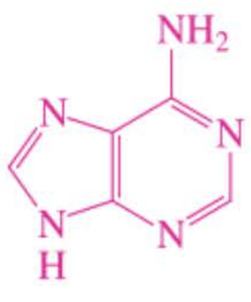
Ribose



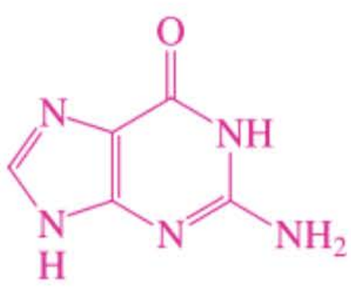
Cytosine (C)



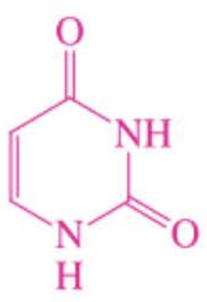
Thymine (T)



Adénine (A)



Guanine (G)



Uracile (U)

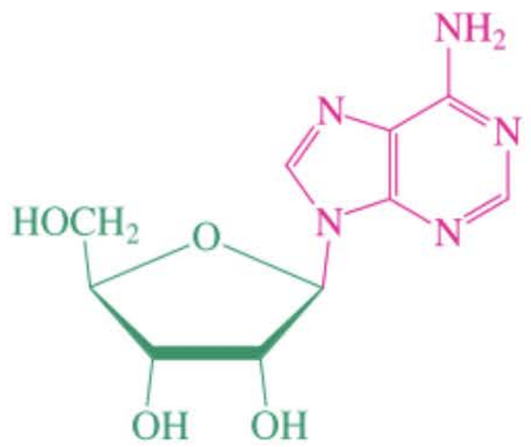


Chromosomes d'un être humain mâle. Dans la cellule, ce sont ces structures qui véhiculent l'information génétique qui est encodée dans l'ADN dont ils sont constitués.

Exercice 26-22

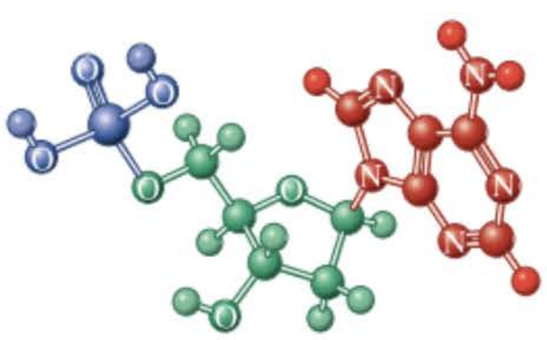
Même si les structures précédentes ne semblent pas l'indiquer (sauf dans le cas de l'adénine), la cytosine, la thymine, la guanine et l'uracile sont en fait aromatiques, quoique dans une moindre mesure que les azapyridines correspondantes. Expliquer. (**Indication :** se rappeler ce qui a été dit de la résonance des amides dans les paragraphes 20.1 et 26.4 ; voir aussi le problème d'intégration au chapitre 25.29)

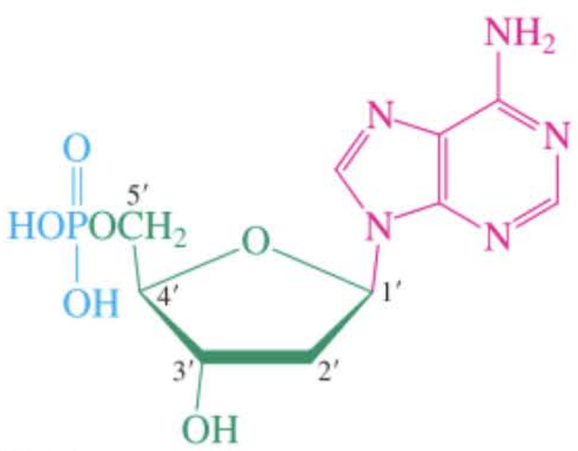
Un nucléotide se construit en assemblant trois composants. On remplace tout d'abord, dans l'ose, le groupe hydroxyle en C1 par l'un des azotes appartenant à la base voulue. La molécule qui en résulte est appelée un **nucléoside.** En second lieu, on introduit un substituant phosphate en C5. De cette façon, on obtient les quatre nucléotides propres tant à l'ADN qu'à l'ARN. Les positions relatives aux oses des nucléosides et des nucléotides sont désignées par les chiffres 1', 2', etc., pour les distinguer des atomes de carbone appartenant aux hétérocycles azotés.



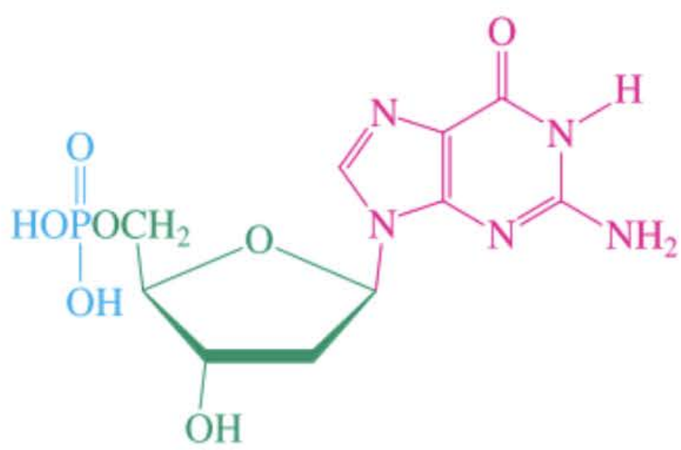
Adénosine
(Un nucléoside)

Les nucléotides de l'ADN

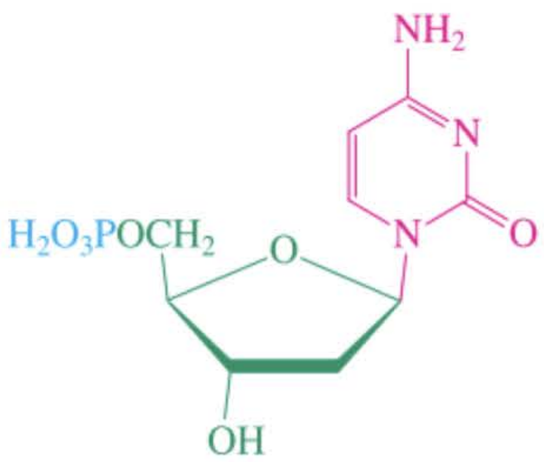




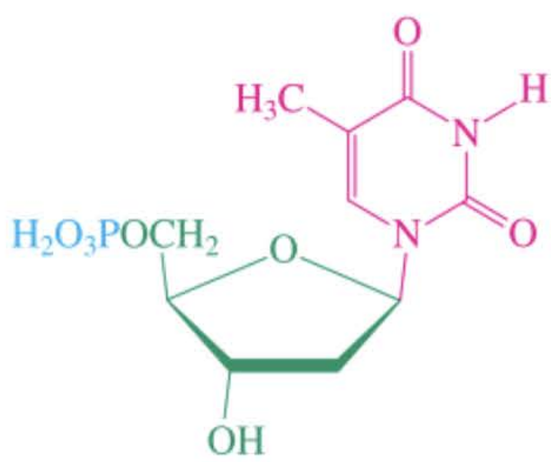
Acide 2′-désoxyadénylique



Acide 2′-désoxyguanylique



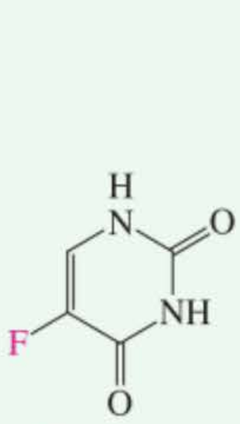
Acide 2′-désoxycytidylique



Acide 2′-désoxythymidylique

ENCADRÉ 26-3

Mise à profit en médecine de bases et de nucléosides synthétiques interférant avec les acides nucléiques



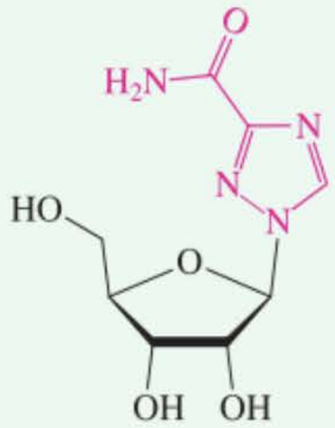
5-Fluorouracile (Fluorouracile)



9-[(2-Hydroxyéthoxy)méthyl]guanine (Aciclovir)



3′-Azido-3′-désoxythymidine (Zidovudine, ou AZT)



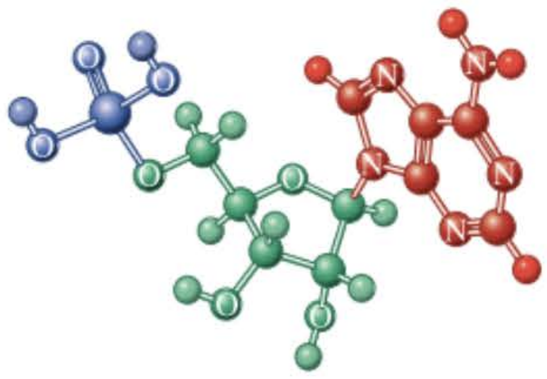
1-β-D-Ribofurannosyl-1,2,4,-triazole-3-carboxamide (Ribavirine)

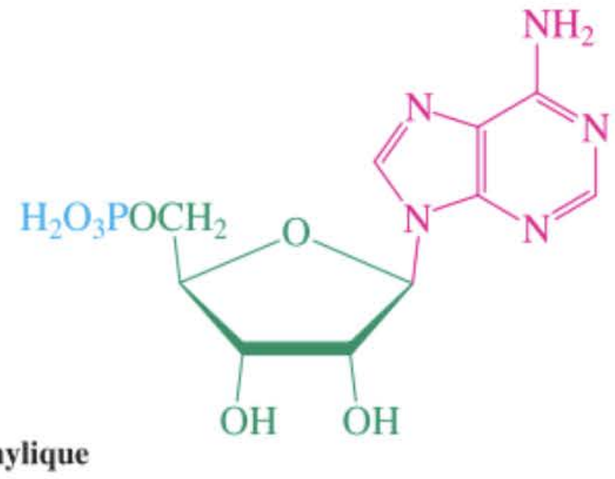
Le rôle biologique fondamental exercé par la réplication des acides nucléiques a été mis à profit à des fins thérapeutiques. Des centaines de bases et de nucléosides structurellement modifiés ont été préparés et testés quant à leur activité sur la synthèse des acides nucléiques. Parmi ceux qui sont actuellement employés au niveau clinique, on citera le 5-fluorouracile (*fluorouracile**), une substance antitumorale, la 9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]guanine (*aciclovir***), qui est active vis-à-vis de deux souches du virus de l'herpès simplex, la 3′-azido-3′-désoxythymidine (*zidovudine**** ou *AZT*), un médicament (approuvé en 1987) qui combat le virus du SIDA, ainsi que le 1-β-D-ribofurannosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (*ribavirine*****), qui sert à traiter l'hépatite C ainsi que les infections respiratoires de nature virale.

De telles substances semblent interférer au niveau de la réplication des acides nucléiques en se faisant passer pour des blocs de construction adéquats. Les enzymes intervenant lors de ces processus sont dupés lors de l'incorporation de la molécule du médicament et il s'ensuit un blocage biochimique de la synthèse du polymère.

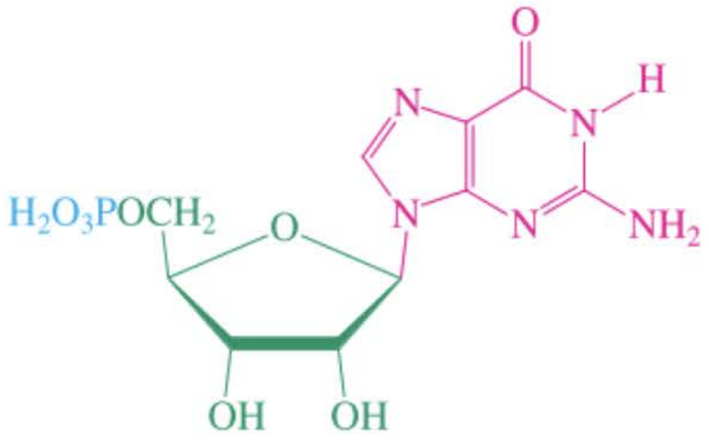
* N.d.tr. : dont la marque déposée est *Fluroblastine* ®.
** N.d.tr. : dont la marque déposée est *Zovirax* ®.
*** N.d.tr. : dont la marque déposée est *Retrovir* ®.
**** N.d.tr. : dont la marque déposée est *Copegus* ®, *Rebetol* ®.

Les nucléotides de l'ARN

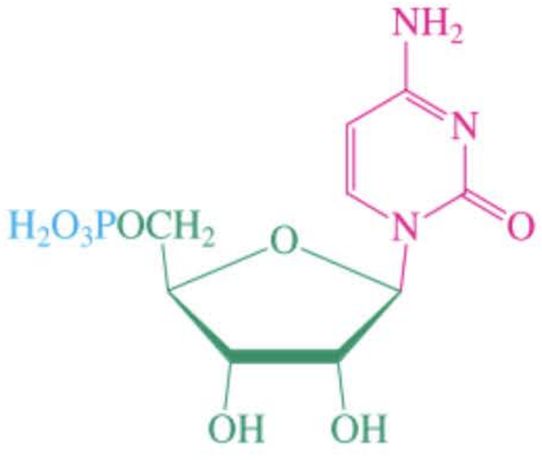




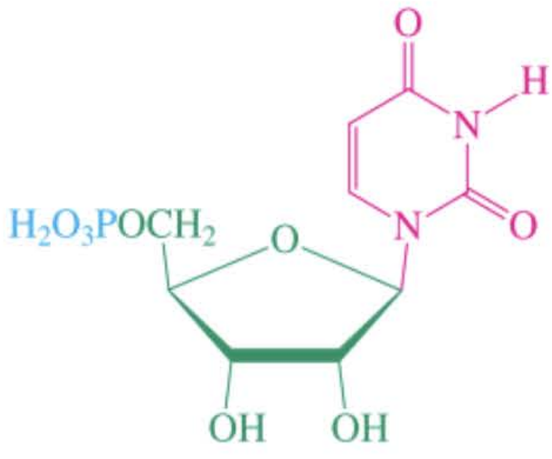
Acide adénylique



Acide guanylique



Acide cytidylique



Acide uridylique

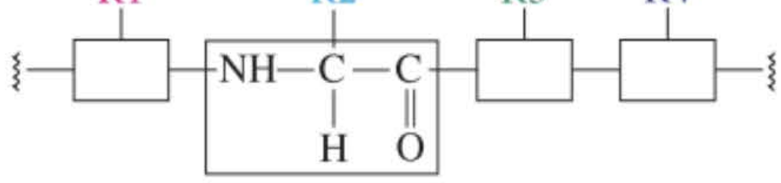
La chaîne polymérique présentée dans la figure 26.10 s'élabore ensuite aisément en formant, de manière répétitive, un pont ester phosphate entre le C5′ (que l'on appelle l'**extrémité 5′**) de l'ose d'un nucléotide et le C3′ (l'**extrémité 3′**) d'un autre.

Dans ce polymère, les bases jouent le même rôle que celui du substituant en C2 des acides aminés d'un polypeptide : leur séquence varie d'un acide nucléique à l'autre, ce qui sous-tend les propriétés biologiques fondamentales de ces polymères. Du point de vue du stockage de l'information, les

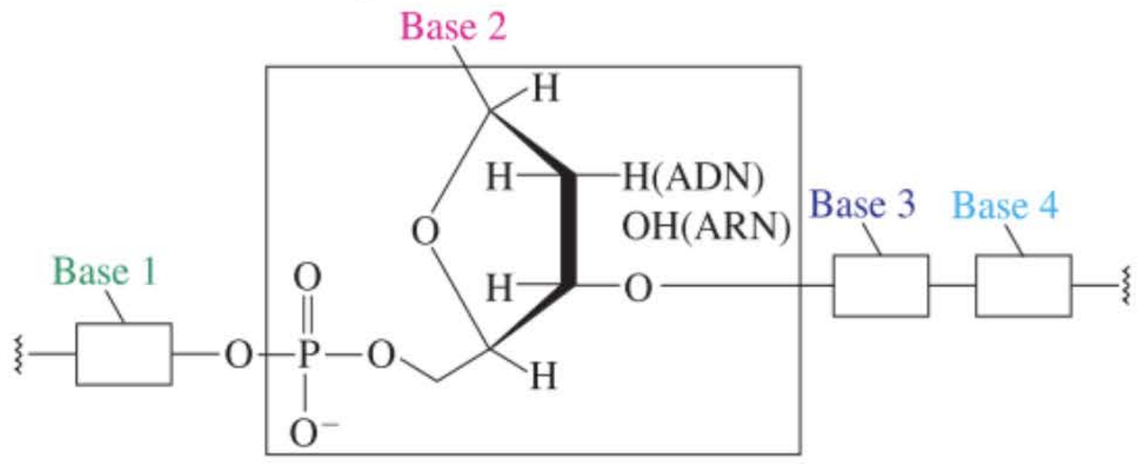
polypeptides se construisent ainsi, en créant une colonne centrale de type polyamide, sur laquelle sont greffées différentes chaînes latérales, un peu comme les lettres d'un mot. Dans le cas des polypeptides, il existe 20 lettres différentes, en rapport avec les 20 acides aminés naturels (tableau 26.1). Le même objectif est atteint dans les acides nucléiques : ici, la colonne centrale est un polymère constitué d'oses et de phosphates et cette colonne porte une séquence de bases aminées, encore que dans le cas présent il n'y ait que quatre lettres : C, T, A, G pour l'ADN et C, U, A, G pour l'ARN.

Stockage de l'information dans les polypeptides et les acides nucléiques

Dans un polypeptide

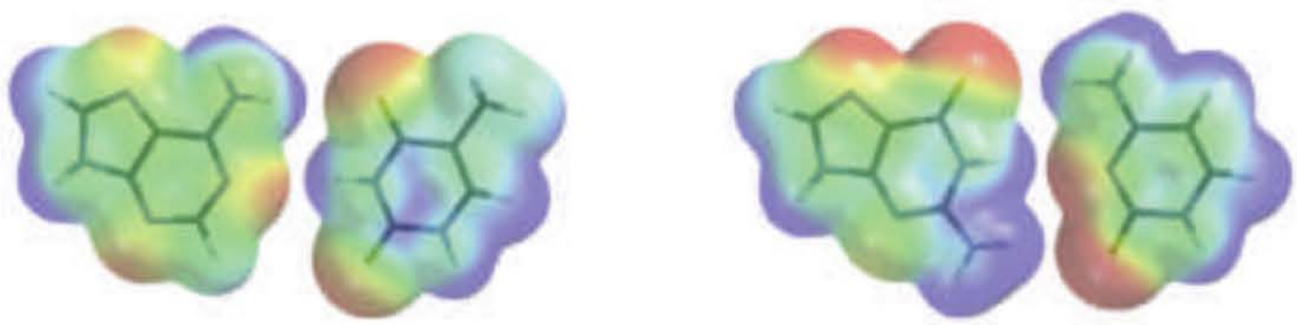


Dans un acide nucléique



Les acides nucléiques forment une double hélice

Les acides nucléiques, en particulier l'ADN, peuvent former des chaînes extraordinairement longues (de l'ordre de plusieurs centimètres) avec des masses molaires atteignant 150 milliards. Comme les protéines, elles adoptent des structures secondaires et tertiaires. En 1953, Watson et Crick* formulèrent leur proposition géniale que l'ADN présentait une structure en double hélice, composée de deux brins dont la séquence des bases est complémentaire. Un résultat expérimental déterminant qui les avait menés à cette hypothèse était que, dans les ADN de diverses espèces, le rapport adénine/thymine, de même que le rapport guanine/cytosine valait toujours un pour un. Ceci leur fit suggérer que deux chaînes d'ADN sont maintenues accolées par des liaisons hydrogène d'une manière telle qu'à de l'adénine et de la guanine dans une chaîne corresponde toujours en vis-à-vis dans l'autre chaîne, respectivement, de la thymine et de la cytosine et vice versa (figure 26.11). Ainsi donc, si un fragment d'ADN d'un brin présente la séquence -A-G-C-T-A-C-G-A-T-C-, tout ce fragment est accolé,



Adénine–thymine **Guanine–cytosine**

Figure 26-11 Liaisons hydrogène entre les paires de bases adénine–thymine et guanine–cytosine. Les composants de chaque paire sont toujours présents en quantités identiques. Les profils de potentiels électrostatiques des deux paires adénine-thymine et guanine-cytosine montrent comment les régions de charges opposées (rouges et bleues) viennent se positionner en vis-à-vis.

* Professeur James D. Watson, né en 1928, Université Harvard, Cambridge, Massachusetts, prix Nobel de médecine 1962 ; Professeur (Sir) Francis H.C. Crick, 1916-2004, Université de Cambridge, Angleterre, prix Nobel de médecine 1962.

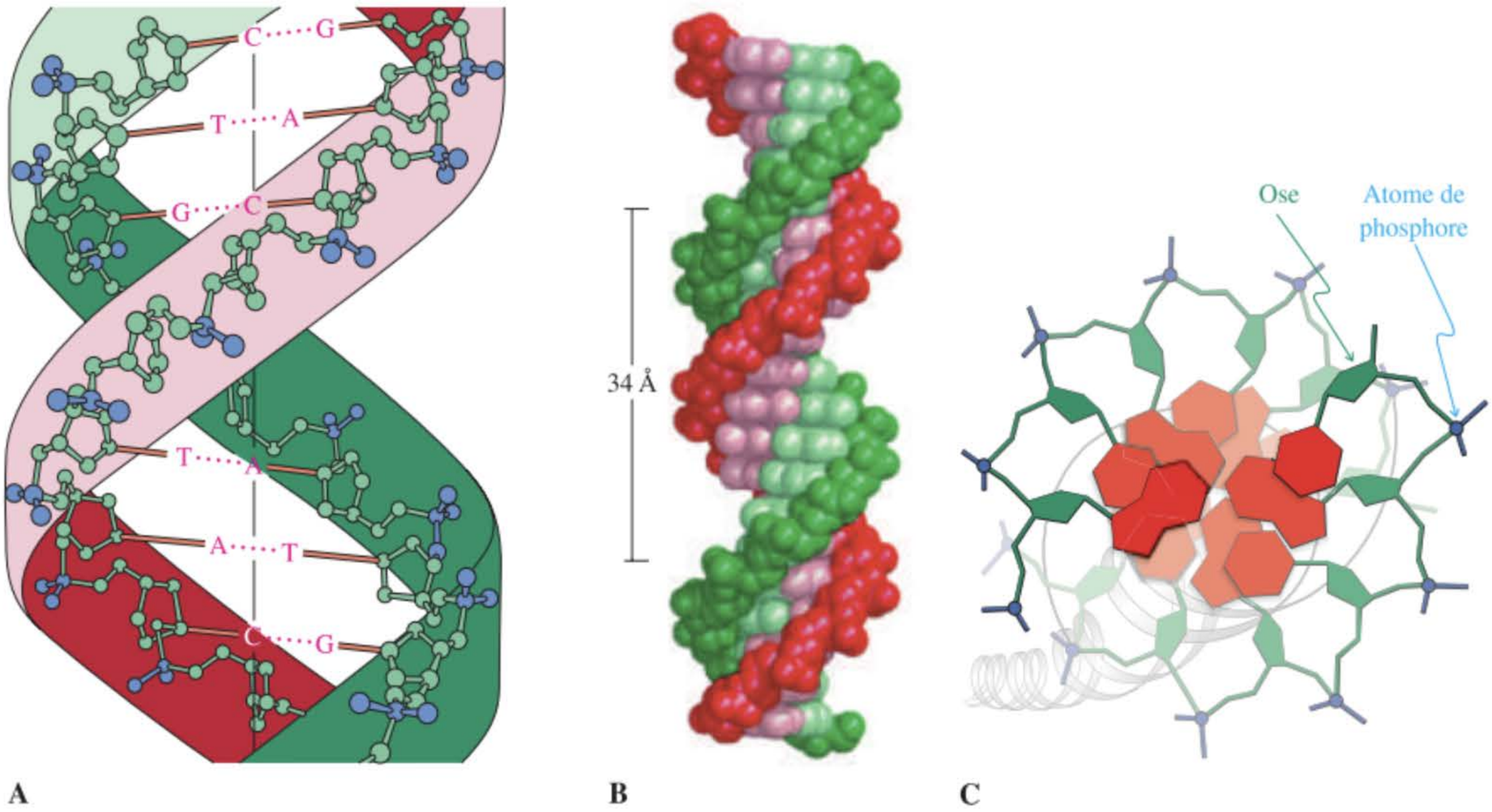
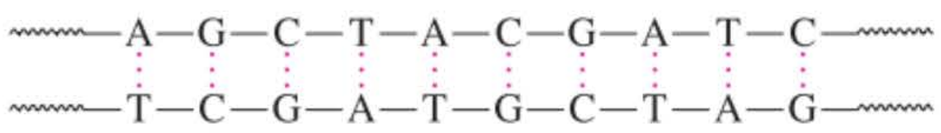


Figure 26-12 (A) Les deux brins d'acides nucléiques dans une double hélice d'ADN sont maintenus accolés grâce à des liaisons hydrogène entre les paires de bases complémentaires. On remarquera que les deux chaînes évoluent dans des directions opposées et que toutes les bases se trouvent du côté intérieur de la double hélice. Le diamètre de l'hélice vaut 20 Å, la séparation base–base entre les brins vaut ~3,4 Å et le tour d'hélice se répète tous les 10 résidus, c'est-à-dire tous les 34 Å. (B) Modèle compact d'une double hélice d'ADN (brins vert et rouge). Dans ce schéma, les bases apparaissent dans des couleurs plus pâles que la colonne ose-phosphate qui les porte. (C) La double hélice d'ADN, vue selon l'axe de la molécule. Le code des couleurs en (A) et (B) correspond à celui de la figure 26.10. (D'après *Biochemistry*, 6e éd., par Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko et Lubert Stryer. W.H. Freeman and Company. Copyright © 1975, 1981, 1988, 1995, 2002, 2007.)

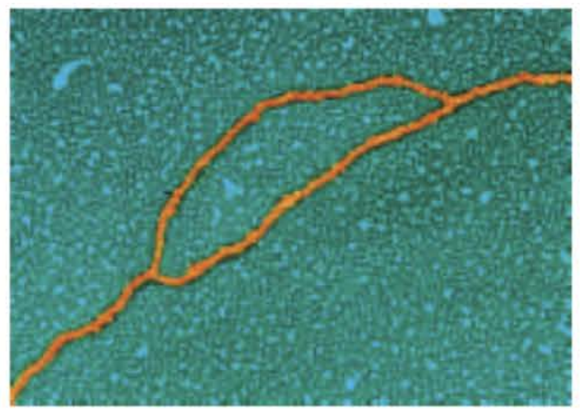
par liaisons hydrogènes, à un brin complémentaire -T-C-G-A-T-G-C-T-A-G-, évoluant dans la direction opposée, comme on le montre.



En raison d'autres contraintes structurales, l'arrangement qui rend optimales les liaisons hydrogène et qui minimise les répulsions stériques est la double hélice (figure 26.12). Les énergies cumulées des diverses liaisons hydrogène constituent un facteur essentiel. Des calculs permettent d'estimer qu'un simple appariement, comme dans la figure 26.11, représente 24 kJ mol^{-1} pour G–C et 18 kJ mol^{-1} pour A–T, ce qui est très favorable.

La réplication de l'ADN implique une séparation des brins et la formation de brins complémentaires sur chacun de ceux-ci

Il n'y a aucune restriction quant à la diversité des séquences des bases dans les acides nucléiques. Watson et Crick proposèrent que la séquence précise des bases d'un ADN particulier doit contenir toute l'information génétique nécessaire à la duplication d'une cellule et, de fait, à la croissance et au développement de l'organisme dans sa globalité. Bien plus, la complémentarité de la structure en double hélice les amena à suggérer une manière selon laquelle l'ADN pourrait **s'autodupliquer** – c'est-à-dire réaliser des copies exactes de soi-même – et transmettre ainsi le code génétique. Selon ce mécanisme, chacune des deux chaînes d'ADN fonctionne comme une matrice. La double hélice se défait partiellement et des enzymes (ADN-polymérases) commencent alors à assembler le nouvel ADN en couplant les nucléotides les uns aux autres selon une séquence complémentaire de celle de la matrice, c'est-à-dire en faisant correspondre C à G et A à T (figure 26.13). Finalement, deux doubles hélices complètes sont produites à partir de l'original. Toute la transmission de l'information génétique des êtres humains – le **génome** – fonctionne de cette façon, ce qui implique l'intervention de quelques 3 milliards de paires de bases, et avec une fréquence d'erreur de moins d'une paire de base sur 10 milliards !



Cette image, obtenue à l'aide d'un microscope électronique, montre de l'ADN en train de se répliquer. Le désenroulement des deux brins complémentaires engendre une « bulle » qui s'agrandit de manière à former une molécule en forme de Y, appelée une fourchette de réplication.

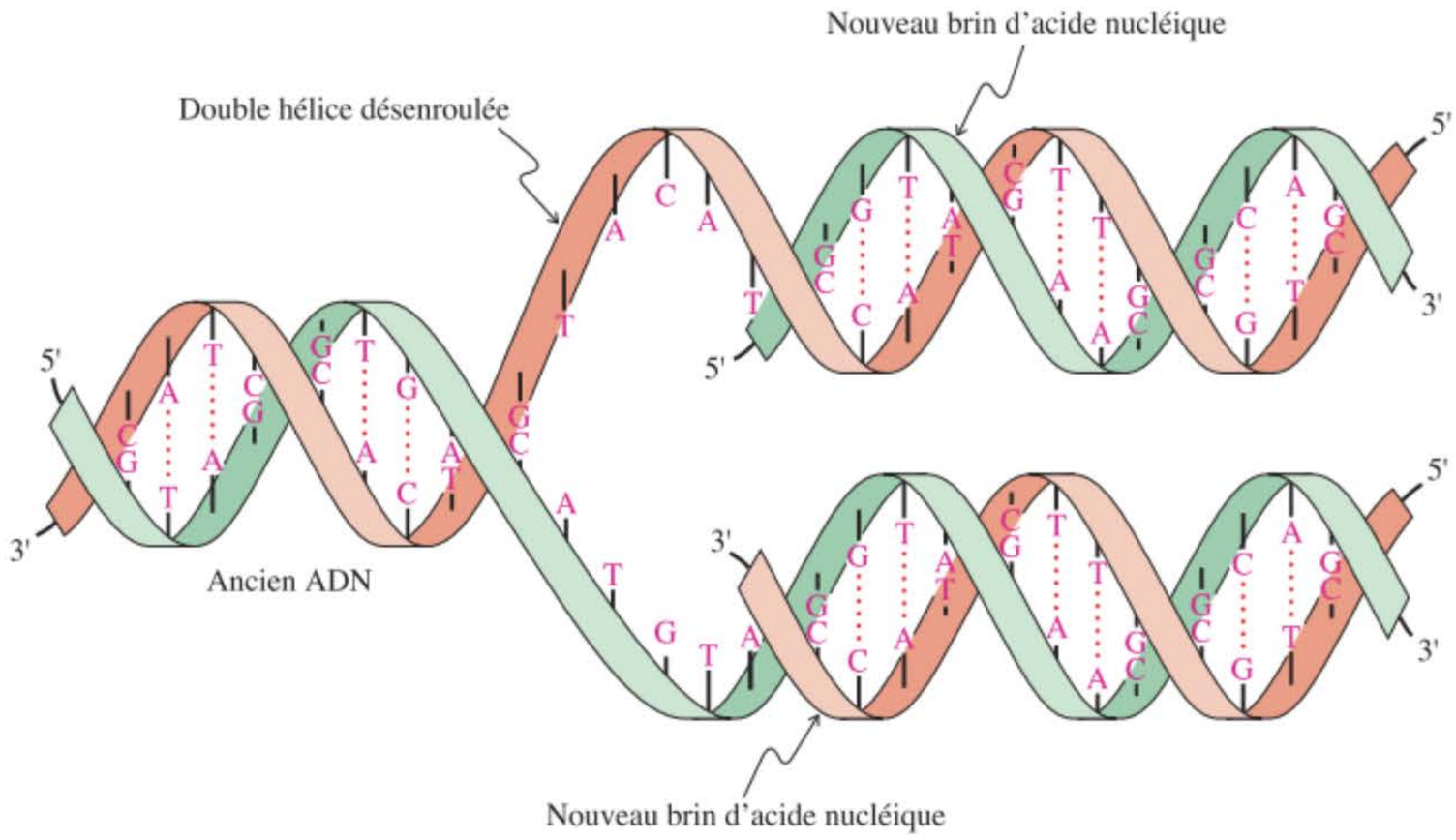


Figure 26-13 Modèle simplifié illustrant la réplication de l'ADN. La double hélice se défait tout d'abord en deux brins libres et chacun de ceux-ci sert alors de matrice pour reconstruire, par appariement, la séquence complémentaire d'acide nucléique.

En résumé, les acides nucléiques (ADN et ARN) sont des polymères constitués d'entités monomères appelées nucléotides. Chacun de ces acides est composé de quatre nucléotides différents, au choix, qui varient uniquement d'après la structure de la base : cytosine (C), thymine (T), adénine (A) et guanine (G) pour l'ADN ; cytosine, uracile (U), adénine et guanine pour l'ARN. Ces deux acides nucléiques diffèrent également d'après la nature de l'entité glucidique : désoxyribose dans l'ADN, ribose dans l'ARN. La réplication de l'ADN – de même que la synthèse de l'ARN à partir de l'ADN – est facilitée par le caractère complémentaire de l'appariement des bases A–T, G–C et A–U. La double hélice se désenroule partiellement et sert de matrice pour la réplication.

26-10 Synthèse protéique par l'entremise de l'ARN

Le mécanisme de la duplication de la séquence entière des nucléotides lors de la réplication de l'ADN est mis à profit par la nature – mais aussi par les chimistes – pour obtenir des copies du code génétique et ce, à des fins diverses. Dans la nature, l'application la plus importante est l'assemblage de l'ARN, ce que l'on appelle la **transcription.** Cette opération consiste à recopier les parties de l'ADN qui contiennent l'information (les **gènes**) nécessaire pour permettre la synthèse des protéines au sein des cellules. Le processus grâce auquel cette information transcrite est décodée en vue de la construction des protéines est appelée **traduction.** Les trois partenaires qui jouent un rôle fondamental lors de la synthèse des protéines sont l'**ARN messager** (**mARN**), c'est-à-dire le « transcripteur d'ADN », l'**ARN de transfert** (**tARN**), qui est le « transporteur-livreur » permettant d'assembler les acides aminés précis et de les connecter grâce à des liaisons peptidiques et, enfin, le catalyseur qui permet de former les liaisons amide voulues, en l'occurrence les **ribosomes.**

La synthèse des protéines implique tout d'abord le mARN, qui est une transcription d'un morceau d'un brin isolé d'un ADN partiellement désenroulé (figure 26.14). Sa chaîne est beaucoup plus courte que celle de l'ADN et il ne reste pas attaché à la matrice mais au contraire s'en détache dès que sa synthèse est accomplie. Le mARN constitue la matrice responsable de l'agencement des acides aminés selon la séquence correcte dans les protéines. Comment s'y prend le mARN pour parvenir à cela ? Chaque séquence de trois bases, appelée un **codon,** détermine un acide aminé particulier (tableau 26.3). Les permutations simples dans ce code à trois bases, avec un total de quatre bases possibles, aboutissent à $4^3 = 64$ séquences distinctes concevables. Ce nombre est plus que suffisant puisqu'il n'y a que 20 acides aminés différents qui sont impliqués dans la synthèse des protéines. Ce

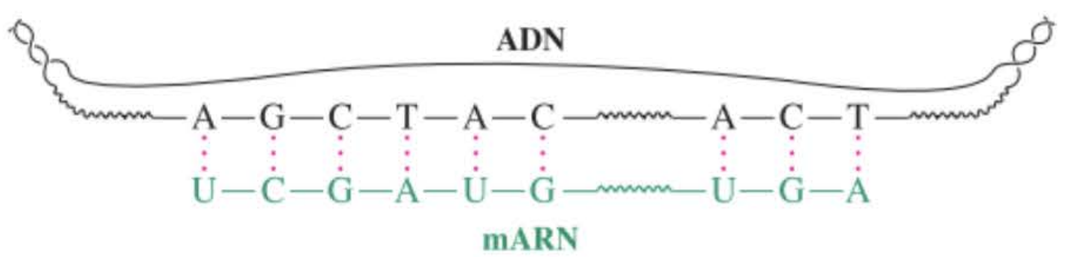


Figure 26-14 Représentation simplifiée de la synthèse d'un ARN messager à partir d'un brin isolé d'un ADN (partiellement désenroulé).

Tableau 26-3 Le code à trois bases déterminant les acides aminés qui interviennent couramment dans la synthèse des protéines

Acide aminé	Séquence des bases	Acide aminé	Séquence des bases	Acide aminé	Séquence des bases
Ala (A)	GCA	His (H)	CAC	Ser (S)	AGC
	GCC		CAU		AGU
	GCG				UCA
	GCU	Ile (I)	AUA		UCG
			AUC		UCC
Arg (R)	AGA		AUU		UCU
	AGG				
	CGA	Leu (L)	CUA	Thr (T)	ACA
	CGC		CUC		ACC
	CGG		CUG		ACG
	CGU		CUU		ACU
			UUA		
Asn (N)	AAC		UUG	Trp (W)	UGG
	AAU				
		Lys (K)	AAA	Tyr (Y)	UAC
Asp (D)	GAC		AAG		UAU
	GAU				
		Met (M)	AUG	Val (V)	GUA
Cys (C)	UGC				GUG
	UGU	Phe (F)	UUU		GUC
			UUC		GUU
Gln (Q)	CAA				
	CAG	Pro (P)	CCA	Amorçage de la chaîne	AUG
			CCC		
Glu (E)	GAA		CCG	Terminaison	UGA
	GAG		CCU	de la chaîne	UAA
					UAG
Gly (G)	GGA				
	GGC				
	GGG				
	GGU				

code à trois bases pourrait sembler exagéré, mais si on considère l'alternative d'un code à deux bases, on n'aurait que $4^2 = 16$ combinaisons possibles, ce qui est insuffisant pour le nombre des différents acides aminés que l'on rencontre dans les protéines naturelles.

Les codons ne se recouvrent pas ; en d'autres mots, les trois bases déterminant un acide aminé ne font pas partie d'un autre codon qui précède ou qui suit. De plus, la « lecture » de la séquence des bases se fait de manière consécutive ; chaque codon suit immédiatement le précédent et n'est pas interrompu par des « virgules » ou des « traits d'union » génétiques. La Nature exploite en outre totalement les 64 codons, en faisant en sorte que plusieurs d'entre eux déterminent le même acide aminé (tableau 26.3). Seuls le tryptophane et la méthionine sont caractérisés par des codes tribasiques uniques. Certains codons jouent le rôle de signaux pour faire démarrer ou arrêter la production d'une chaîne polypeptidique. On remarquera que le codon amorceur (AUG) est aussi le codon propre à la méthionine. En fait, si le codon AUG apparaît *après* que la production d'une chaîne ait été amorcée, c'est la méthionine qui est programmée. La séquence complète des bases de l'ADN d'une cellule définit son **code génétique.**

Des mutations dans la séquence des bases de l'ADN peuvent être provoquées par des interférences physiques (radiations) ou chimiques (substances cancérigènes ; cf., par ex., paragraphe 16.7). Les mutations consistent soit à remplacer une base par une autre, soit à ajouter ou à enlever une ou plusieurs bases. Ici apparaît l'intérêt des codons redondants. Si, par exemple, la séquence CCG dans l'ARN (proline) était changée, à la suite d'une mutation de l'ADN, en la séquence CCC dans ledit ARN, la proline serait toujours synthétisée comme si de rien n'était.

Exercice 26-23

Quelle sera la séquence d'une molécule de mARN produite à partir d'une matrice d'ADN dont la composition est la suivante ? 5′-ATTGCTCAGCTA-3′

Exercice 26-24

(a) Quelle séquence d'acides aminés est encodée dans la séquence suivante des bases d'un mARN (en partant de l'extrémité de gauche) ? A-A-G-U-A-U-G-C-A-U-C-A-U-G-C-U-U-A-A-G-C
(b) Identifier la mutation qui devrait avoir lieu pour que Trp soit présent dans le peptide qui en résulte.

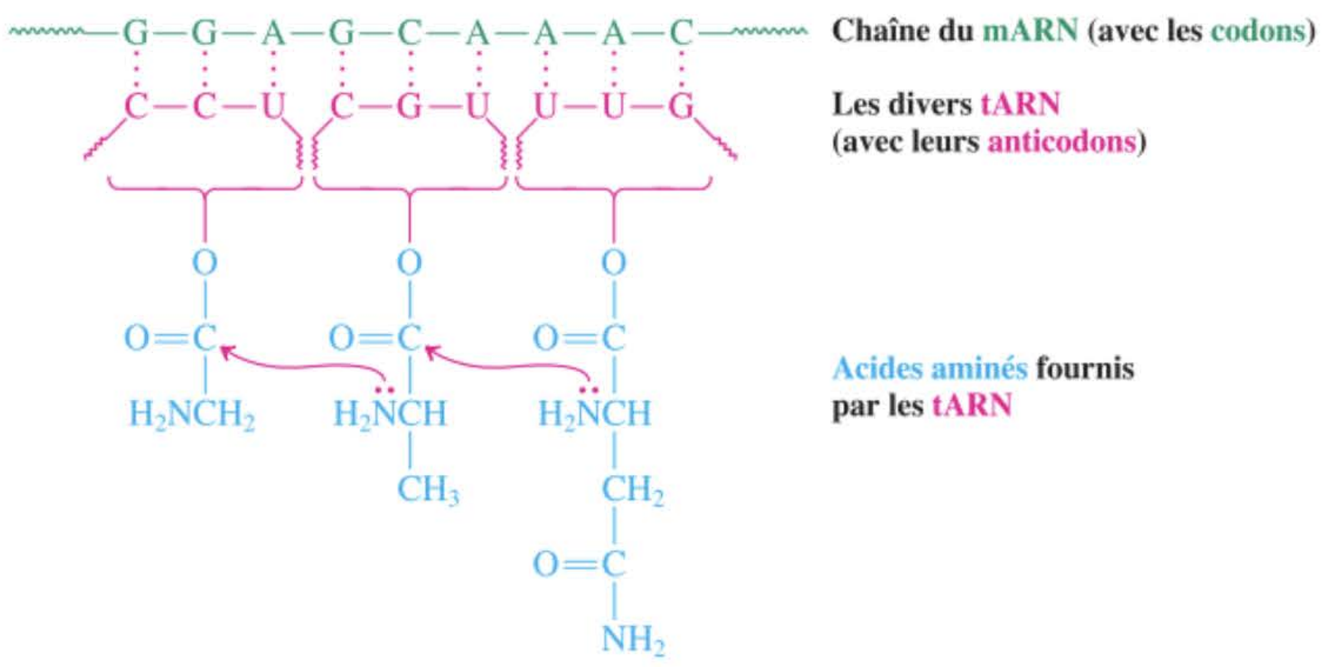


Figure 26-15 Représentation de la biosynthèse du tripeptide Gly-Ala-Asn. Les tARN véhiculant leurs acides aminés spécifiques font correspondre leurs anticodons aux codons du mARN, avant que les enzymes des ribosomes n'accomplissent leur soudure par des liaisons amide.

La copie des codons nécessaires étant réalisée, les protéines sont alors synthétisées tout au long de la matrice de mARN, avec l'aide d'un ensemble d'autres acides nucléiques importants, à savoir les tARN. Ces molécules sont relativement petites, contenant de 70 à environ 90 nucléotides. Chaque tARN est spécifiquement désigné pour véhiculer l'un des 20 acides aminés et pour le délivrer au mARN durant l'élaboration de la protéine. La séquence des acides aminés, telle qu'elle est encodée dans le mARN, est lue codon par codon grâce à une séquence complémentaire à trois bases, qu'on appelle l'**anticodon**, située sur le tARN. En d'autres mots, les tARN individuels – portant chacun leur acide aminé spécifique – s'alignent tout au long du brin de mARN selon l'ordre correct. À ce stade, des catalyseurs que sont les ribosomes (de très grosses enzymes), avec leurs propres ARN, facilitent la formation des liaisons peptidiques (figure 26.15). Au fur et à mesure que la chaîne du polypeptide s'allonge, elle commence à développer sa structure caractéristique, tant secondaire que tertiaire (hélice α, feuilles plissées, etc.), aidée par des enzymes qui forment les ponts disulfure adéquats. Tout ceci se réalise avec une vitesse remarquable. On estime qu'une protéine constituée d'environ 150 acides aminés peut être biosynthétisée en moins d'une minute et ce, sans l'intervention de goupes protecteurs (paragraphe 26.6) ! Manifestement, la Nature a encore l'avantage par rapport au chimiste organicien de synthèse, tout au moins dans ce domaine.



La brebis Dolly, qui a été proclamée comme étant le premier cas de clonage d'un mammifère adulte de par le monde, est morte en 2003, à l'âge de 7 ans.

En résumé, l'ARN est responsable de la biosynthèse des protéines ; chaque séquence de trois bases, ou codon, détermine un acide aminé particulier. Les codons ne se recouvrent pas et plus d'un peut programmer le même acide aminé.

26-11 Séquençage et synthèse de l'ADN : les pierres angulaires de la technologie génétique

La biologie moléculaire est entrée dans une phase révolutionnaire parce que les chimistes sont à présent capables de déchiffrer, de reproduire, voire de modifier le code génétique des organismes. Les gènes individuels et autres séquences d'ADN appartenant à un génome peuvent être reproduits (*clonés*), le plus souvent à grande échelle. Les gènes des organismes supérieurs peuvent être exprimés (c.-à-d., amenés à effectuer la synthèse de protéines) chez des organismes inférieurs, ou encore ils peuvent être modifiés de manière à produire des protéines « non naturelles ». Certains, parmi ces

gènes modifiés, ont été réintroduits avec succès dans leur organisme d'origine, provoquant ainsi des modifications dans la physiologie et la biochimie de l'hôte «de départ». Une bonne part de ces progrès est due aux recherches de pointe en biochimie, comme, par exemple, la découverte d'enzymes qui sont capables de couper, de joindre ou de répliquer sélectivement l'ADN et l'ARN. Ainsi, des *enzymes de restriction* coupent les longues molécules en fragments bien définis et plus courts, lesquels peuvent être unis par des *ADN-ligases* à d'autres ADN (*technologie de l'ADN recombinant*). Des *polymérases* catalysent la réplication de l'ADN et certaines séquences choisies d'ADN sont reproduites à grande échelle en faisant réagir ces polymérases selon un *mécanisme en chaîne* (voir plus loin). Cette liste de possibilités ne cesse de croître mais tout ceci dépasse largement l'objectif d'un cours de chimie organique.

Le fondement essentiel de ces découvertes a été la possibilité de déchiffrer la structure primaire des acides nucléiques et la mise au point de méthodes permettant de les synthétiser.

Le séquençage rapide de l'ADN a permis de déchiffrer le génome humain

Le séquençage de l'ADN peut être exécuté en faisait appel à des méthodes tant chimiques (proposée par Gilbert* avec son assistant Maxam) qu'enzymatiques, en particulier grâce au protocole du didésoxynucléotide de Sanger**. Dans ces deux approches, et par analogie avec l'analyse des protéines (paragraphe 26.5), l'encombrante chaîne d'ADN est tout d'abord scindée à des endroits précis grâce à des enzymes appelées **endonucléases de restriction**.

Il existe plus de 200 variétés de telles enzymes, de sorte qu'on a ainsi accès à une multitude de séquences qui se chevauchent. Dans le procédé Maxam-Gilbert, qui est décrit ici de manière simplifiée, les fragments d'ADN ainsi obtenus sont ensuite marqués à leurs extrémités 5'-phosphate (l'extrémité de départ) à l'aide de phosphore radioactif (^{32}P) et ce, en vue d'être détectés lors de l'analyse subséquente (les oligonucléotides sont en effet incolores et ne peuvent pas être identifiés visuellement). Cette étape revient à soumettre de multiples copies des fragments purifiés et marqués, dans quatre expériences séparées, à des réactifs qui exécutent des scissions uniquement à côté de bases bien précises (par ex., uniquement à côté de A, G, T ou C, respectivement). Les conditions opératoires de ces scissions sont telles que lesdites scissions ne se produisent qu'une seule fois sur chaque copie mais, au total, à tous les endroits possibles où se trouvent les bases concernées. Les produits issus de ces expériences individuelles sont des mélanges d'oligonucléotides dont les extrémités sont connues: la moitié de ceux-ci contiennent le marqueur radioactif à l'extrémité de départ, alors que l'autre moitié ne présente aucun marquage et est ignorée. La position de ce nucléotide extrême dans l'ADN d'origine se déduit à partir de la longueur du fragment radioactif, mesure que l'on réalise par électrophorèse (paragraphe 26.5), qui permet de séparer les mélanges d'oligonucléotides selon leur taille. Le profil des produits qui sont créés et identifiés de la sorte révèle la séquence des bases.

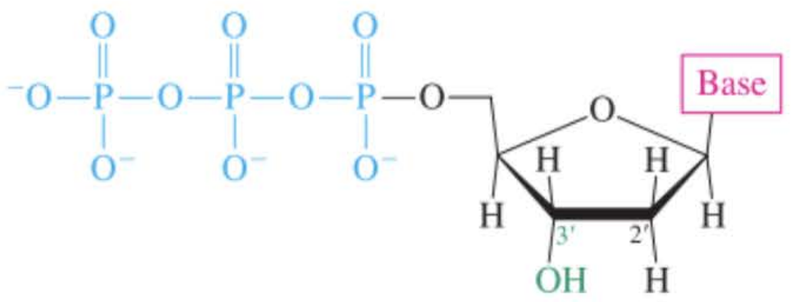
En guise de simple analogie, imaginons un mètre à ruban qui a été marqué au hasard par des taches, sous forme de quatre gros points incolores mais repérables. Vous pouvez faire diverses copies de ce mètre à ruban et vous disposez de quatre ciseaux automatiques particuliers, lesquels sont capables de ne couper le mètre à ruban qu'à des endroits bien précis. Vous répartissez vos mètres à ruban en quatre lots et vous laissez vos ciseaux automatiques agir. Il résultera de chacune de ces expériences une collection de rubans de longueurs différentes, indiquant où se trouvait sur l'original un marqueur précis.

Dans la méthode de Sanger, le morceau d'ADN qu'il faut séquencer, le *brin-matrice*, est soumis à l'action d'une enzyme, l'ADN-polymérase, qui réplique ce morceau plusieurs fois (sous forme de brins complémentaires, paragraphe 26.9) en partant d'une extrémité (l'extrémité 3'). Une telle réplication en de multiples exemplaires implique l'adjonction des quatre nucléotides voulus (symbolisés par N ci-dessous), à savoir A, G, T et C [sous forme de leurs triphosphates (TP) réactionnels], respectivement, pour permettre aux chaînes de s'élaborer. L'astuce consiste à ajouter de très petites quantités d'un nucléotide modifié à ce mélange, ce qui a pour effet de faire cesser la croissance de la chaîne à l'endroit même auquel le nucléotide normal aurait dû être incorporé. La modification est simple: à la place de l'habituel 2'-désoxyribose (d), on fait intervenir du 2',3'-didésoxyribose (dd). En outre, pour visualiser le résultat final, la base qui est attachée au didésoxyribose est marquée à l'aide d'une molécule d'un colorant fluorescent que l'on peut donc détecter en exposant le résultat à une lumière de longueur d'onde appropriée.

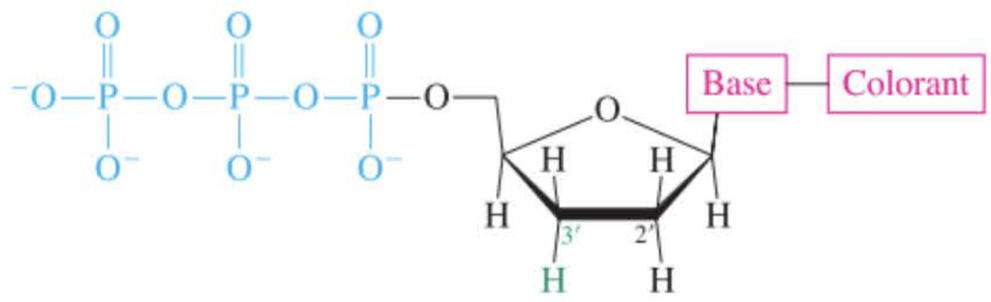
---

* Professeur Walter Gilbert (né en 1932), Université Harvard, prix Nobel de chimie en 1980.
** Professeur Frederick Sanger (né en 1918), Université de Cambridge, Angleterre, prix Nobel de chimie en 1958 pour la structure de l'insuline et en 1980 pour le séquençage des nucléotides.

Les nucléotides intervenant dans la méthode de séquençage de l'ADN selon Sanger



2′-Désoxyribonucléoside triphosphate «normal» (dNTP)



2′,3′-Didésoxyribonucléoside triphosphate marqué par un colorant fluorescent (ddNTP)

En pratique, ce procédé se déroule comme suit (figure 26.16). Lors de la première étape, de multiples copies du brin-matrice sont générées selon une technique qui ajoute également une courte séquence nucléotidique bien connue à l'extrémité 3'. Cet auxiliaire est indispensable pour pouvoir se lier à une section complémentaire de la matrice, créant ainsi un court double brin qui sert d'amorce pour l'ADN-polymérase. En d'autres mots, l'amorce signale à l'enzyme le point de départ de la réplication (en l'occurrence, il s'agit d'indiquer où la double hélice s'arrête et où le brin isolé (inconnu) démarre). Le stock de brins-matrices à séquencer est alors réparti en quatre parts et on laisse ensuite la polymérase agir sur chacun de ceux-ci, séparément. Sur la première part, on fait intervenir dATP, dTTP, dGTP et dCTP, avec en plus 1 % de ddATP, et on laisse la réaction évoluer. La polymérase entame la synthèse d'un brin complémentaire de la matrice. Ainsi, lorsqu'elle rencontre un T, elle ajoutera un A, lorsqu'elle rencontrera un C, elle ajoutera un G et vice versa. Le hic est que dans 1 % des cas, lorsqu'elle trouvera un T, elle ajoutera un ddA, c'est-à-dire un A défectueux, auquel il manque

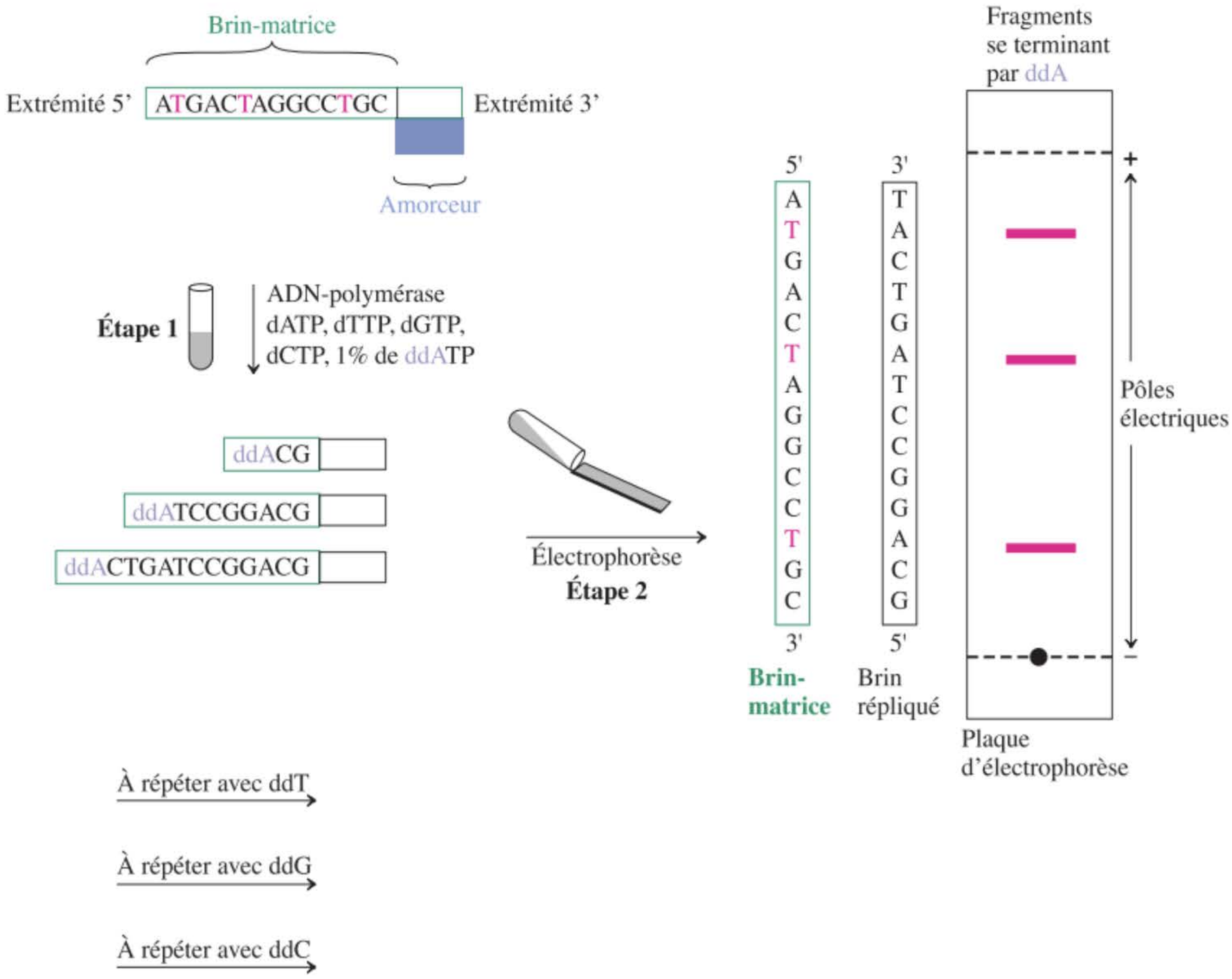


Figure 26-16 Le séquençage d'un échantillon d'oligonucléotide, selon Sanger, à l'aide de didésoxynucléotide, fait intervenir un brin-matrice. La séquence connue de l'amorce attachée informe l'ADN-polymérase (qui est une enzyme) d'où celle-ci doit faire démarrer la réplication. Ladite réplication s'arrête lorsqu'un 2',3'-didésoxyribonucléotide (dans l'expérience présentée, il s'agit de ddA) est adjoint à la chaîne en croissance. L'électrophorèse du mélange résultant révèle la longueur des fragments avec le nucléotide final correspondant et, dès lors, la position de ce nucléotide dans le brin répliqué, c'est-à-dire de son complément dans le brin-matrice.

le groupe OH nécessaire pour que la chaîne puisse s'allonger davantage. La réplication s'arrête alors et le brin complémentaire se désolidarise de la matrice.

En fait, dans 99 % des cas, T sera représenté par dA, de sorte que la réplication se poursuivra sans interruption. Mais comme chacun des T le long de la séquence a autant de chance d'avoir pour correspondant un ddA, on aura finalement une collection d'oligonucléotides de différentes longueurs – puisque chacun des T aura finalement été marqué – et tous se termineront par un ddA. Dans l'étape 2, ce mélange est séparé par électrophorèse et la position des diverses bandes est visualisée par l'émission fluorescente du colorant qui est incorporé au ddA. La position des bandes indique la longueur des fragments de brin concernés et renseigne donc les positions du nucléotide A dans le brin répliqué, c'est-à-dire de T dans le brin-matrice.

Ayant ainsi établi la localisation de tous les T dans le brin-matrice, la même expérience est réalisée trois autres fois, mais avec, respectivement, ddT, ddG et ddC, en guise d'additifs d'arrêt de chaîne, ce qui permet en définitive de déterminer la position des trois autres nucléotides dans la séquence.

La méthode de Sanger a été automatisée de telle sorte que des oligonucléotides comportant plus de 3 millions de bases peuvent être séquencés fiablement en moins d'un jour. L'astuce, dans le cadre de l'automatisation, a été d'attacher des molécules diversement colorées aux blocs de construction ddNTP, par exemple, rouge pour T, vert pour A, jaune pour G et bleu pour C. Par ailleurs, la détection se fait par laser, des analyses sont exécutées en parallèle et les ordinateurs sont de plus en plus performants. L'appareil à séquencer produit des résultats imprimés, où les données chromatographiques relatives à l'agencement des bases sont clairement visibles (figure 26.17). Cette technique est devenue si aisée que le séquençage de l'ADN, plutôt que le séquençage peptidique, est devenu la méthode de choix pour élucider la structure des protéines codées (voir paragraphes 26.5 et 26.10). Qui plus est, ce procédé a permis de déterminer la séquence de génomes complets, comportant parfois des milliards de bases, dont le nôtre.

Le premier génome d'un organisme vivant dont le séquençage fut achevé (en 1995) a été celui de la bactérie *Haemophilus influenzae Rd.* (qui occasionne des infections auriculaires, des méningites etc.), avec ses 1,8 millions de paires de bases (Mb). Après cet évènement marquant, des génomes de gabarit de plus en plus importants ont été déchiffrés, dont celui d'une levure (12 Mb, 1996), du ver *Caenorhabditis elegans* (97 Mb, 1998) et de la mouche des cerises (160 Mb, 1999), et tout ceci en guise de préambule du « véritable défi », notre propre calque de l'information héréditaire.

En 1990, un projet international était lancé, en l'occurrence le « *Human Genome Project* », visant à établir la séquence des 2,9 milliards de bases de l'ADN humain et, de là, à identifier les gènes qui y sont associés. La durée de ces travaux, évaluée à l'époque à 15 ans, a été écourtée. Grâce aux progrès décrits ci-dessus, la séquence a été complètement déchiffrée en avril 2003. Il n'y a que 1 % de cette séquence qui code pour des protéines (paragraphe 26.10), lesquelles sont responsables de ce que nous sommes et comment nous fonctionnons. La plus grande part de notre génome (95 %) consiste en de longues chaînes de segments, souvent répétés, qui ne codent pas pour des acides aminés et qui semblent plutôt intervenir dans la régulation de l'expression des gènes, c'est-à-dire dans la machinerie cellulaire servant à lire les gènes proches et à synthétiser les protéines voulues. Une partie, enfin, sert de « colle » pour maintenir les chromosomes. Une grosse surprise a été que nous possédons seulement 27 000 gènes, ce qui est beaucoup moins que les 100 000 gènes estimés. Ce nombre est relativement sobre, si on considère qu'il s'agit du même ordre de grandeur que celui relatif au ver *Caenorhabditis elegans* (19 500 gènes) ou de celui des deux premiers génomes d'autres mammifères à avoir été déchiffrés, en l'occurrence celui de la souris (en 2002) et du rat (en 2004), avec, chaque fois, environ 29 000 gènes. Il semble à présent que la qualité des gènes est aussi importante que leur quantité : la complexité de l'être humain semble résulter du fait que nos gènes, non seulement produisent davantage de protéines, mais qu'en outre celles-ci sont plus sophistiquées et capables de



Le ver de terre ordinaire, *Caenorhabditis elegans*, possède à peu près autant de gènes que nous. Surpris ?



Le code génétique du pois chinois a été déterminé en 2008. Il comprend environ 66 000 gènes, plus du double par rapport au génome humain. Surpris à nouveau ?

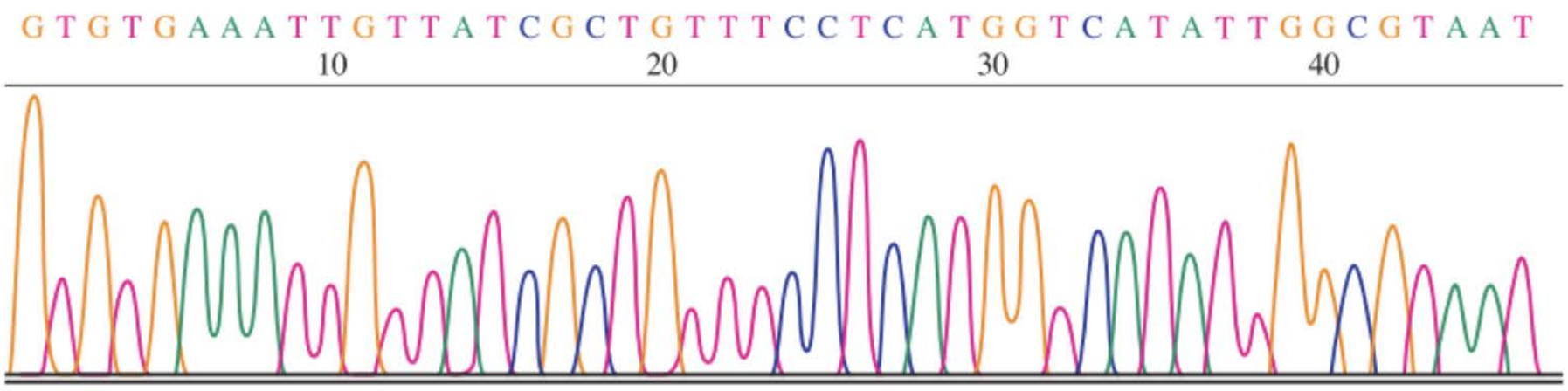


Figure 26-17 Résultat imprimé sortant d'un séquenceur automatique d'ADN, avec les divers pics en couleurs, ce qui permet de déchiffrer la séquence d'un oligonucléotide.

remplir plus d'une fonction. De surcroît, la complexité dépend également des interactions entre toutes ces protéines, lesquelles sont évidemment plus diversifiées chez les êtres humains.

Le développement de séquençages automatisés de l'ADN, conjointement à diverses stratégies ingénieuses visant à écourter les analyses, comprenant en cela l'intervention d'ordinateurs sophistiqués, a permis de raccourcir considérablement le temps requis pour déchiffrer les génomes. En 2008, le séquençage des gènes de deux femmes a été décrit pour la première fois et chaque séquençage n'a pris que quelques mois. Un de ces donneurs était atteint d'un cancer, de sorte que l'étude a permis de détecter toutes les mutations qui étaient censées être responsables du déclenchement de la maladie. De telles informations pourraient mener à de nouvelles thérapies et, en tout cas, aider les médecins à faire de meilleurs choix parmi les traitements existants.

Le déchiffrage du génome humain a ouvert la voie à plusieurs nouveaux domaines de recherche visant à maîtriser l'énorme quantité de données qui s'accumulaient jour après jour. La *génomique fonctionnelle* cherche à comprendre ce que les gènes sont censés faire, notamment dans le contexte de la santé et des maladies. La *génomique comparative* vise à repérer les similitudes existant entre les génomes des diverses espèces, en passant du porc au poisson-globe japonais.

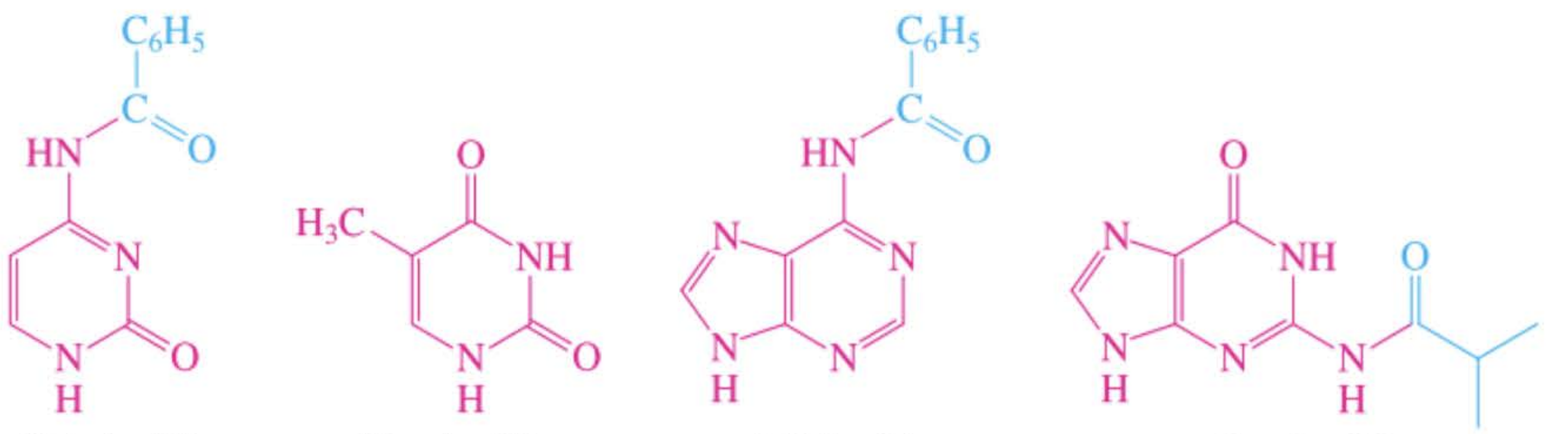
La *protéomique* est un secteur conceptuellement encore plus important : il s'agit d'identifier et d'étudier le rôle exercé par les nombreuses protéines découvertes via les gènes qui codent pour elles. En comparaison avec le génome, le « protéome » correspondant peut s'avérer bien plus compliqué parce que les protéines existent sous une multitude de « décorations » structurales, à savoir sous forme phosphorylée, glycosylée, sulfatée etc. Certains estiment que leur nombre atteint 1 million. Le programme américain « *Protein Structure Initiative* » a pour objectif de déterminer la structure tridimensionnelle de telles molécules. Ayant commencé en 2000, et avec l'aide de techniques robotisées, ce projet a permis de déterminer plus de 3200 structures de protéines en provenance de plantes, de souris, de levures et de bactéries.

Enfin, la *bio-informatique* est l'application de la technologie des ordinateurs à la découverte de nouvelles connaissances à partir des données biologiques. Si on se réfère à l'analogie du langage : le génome apporte les mots, mais à présent il est temps de déchiffrer les phrases et ce qu'elles signifient. Parmi les tâches qui attendent les scientifiques dans les décennies à venir, il y aura la détermination du nombre de gènes, de leur localisation précise ainsi que de leurs contrôles et de leurs fonctions. Lorsque ces aspects de la génétique seront connus, on comprendra vraisemblablement mieux la prédisposition de certains organismes à des maladies, les détails de l'expression du génome et de la synthèse des protéines, la coopération que manifestent les protéines entre elles pour effectuer des fonctions complexes, les processus évolutifs parmi les espèces de la planète, les relations entre des mutations ponctuelles et certaines maladies et, enfin, l'expression de gènes multiples aboutissant au développement de caractéristiques morphologiques complexes.

Au même titre que le séquençage, la synthèse de l'ADN est automatisée

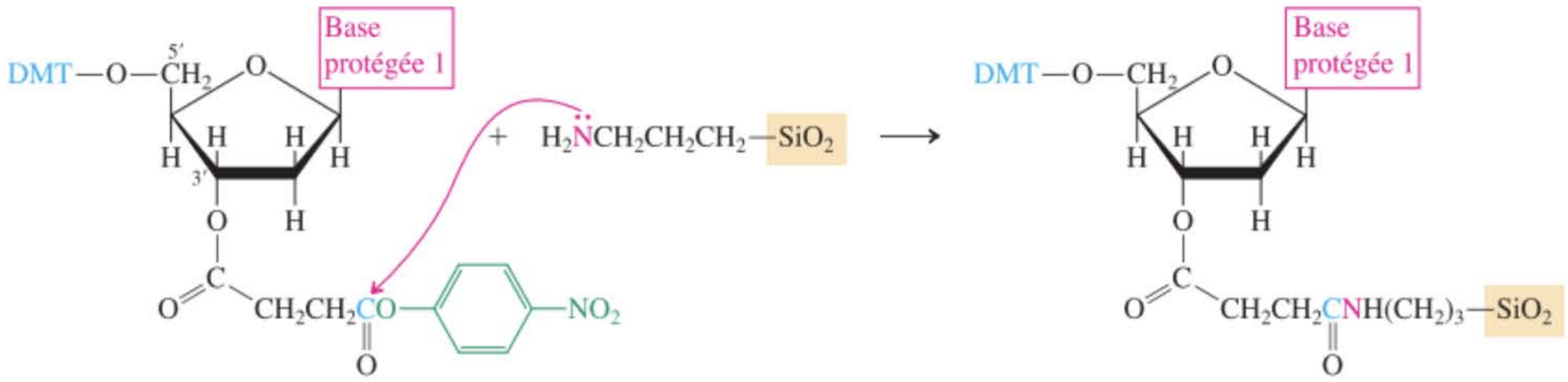
Vous pouvez commander aujourd'hui l'oligonucléotide de votre choix et le recevoir demain. La raison de cette efficacité tient au fait qu'il existe des appareils permettant d'accoler automatiquement des nucléotides, ce que l'on appelle des synthétiseurs d'ADN, lesquels fonctionnent selon le même principe que celui impliqué dans la synthèse des polypeptides de Merrifield (paragraphe 26.7) : la fixation sur une phase solide de la chaîne en croissance et la mise en œuvre des nucléotides sous forme de blocs de construction protégés. La protection, sous forme d'amides, des bases que sont la cytosine, l'adénine et la guanine est indispensable au niveau de leur fonction amino (celle-ci est absente dans la thymine, qui ne nécessite donc pas de protection).

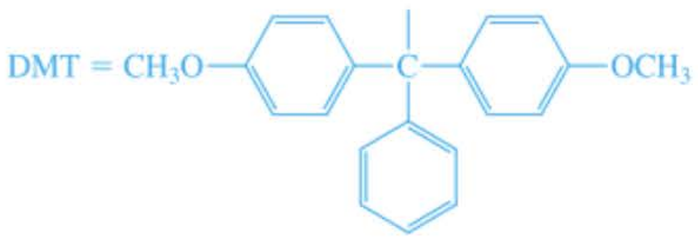
Les bases protégées de l'ADN (sauf pour la thymine)

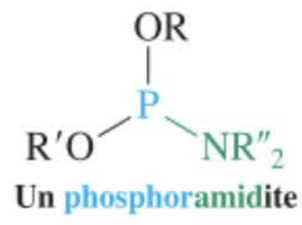


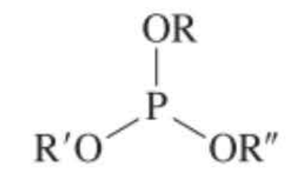
L'entité ose est, quant à elle, bloquée au niveau du C5′ sous forme d'un éther diméthoxytritylé [di(4-méthoxyphényl)phénylméthylé, DMT], lequel se laisse facilement couper à l'aide d'un acide doux, selon un mécanisme S_N1 (paragraphe 22.1 et problème 40 du chapitre 22), exactement comme les éthers 1,1-diméthyléthylés (*tert*-butylés) (paragraphe 9.8, encadré 9.2). Pour ancrer le premier nucléoside ainsi protégé sur le support solide, le –OH du C3′ est attaché à un lieur activé, à savoir un diester. Au contraire de la synthèse de Merrifield qui fait usage de polystyrène, le solide employé pour synthétiser des oligonucléotides est une silice (SiO_2) fonctionnalisée en surface et qui porte un substituant amino servant « d'hameçon ». La fixation du nucléoside à l'ancre se fait grâce à la formation d'une liaison amide.

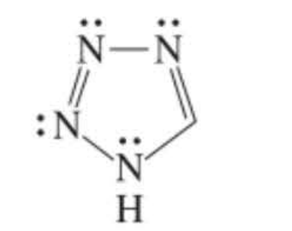
Ancrage du nucléoside protégé sur SiO_2





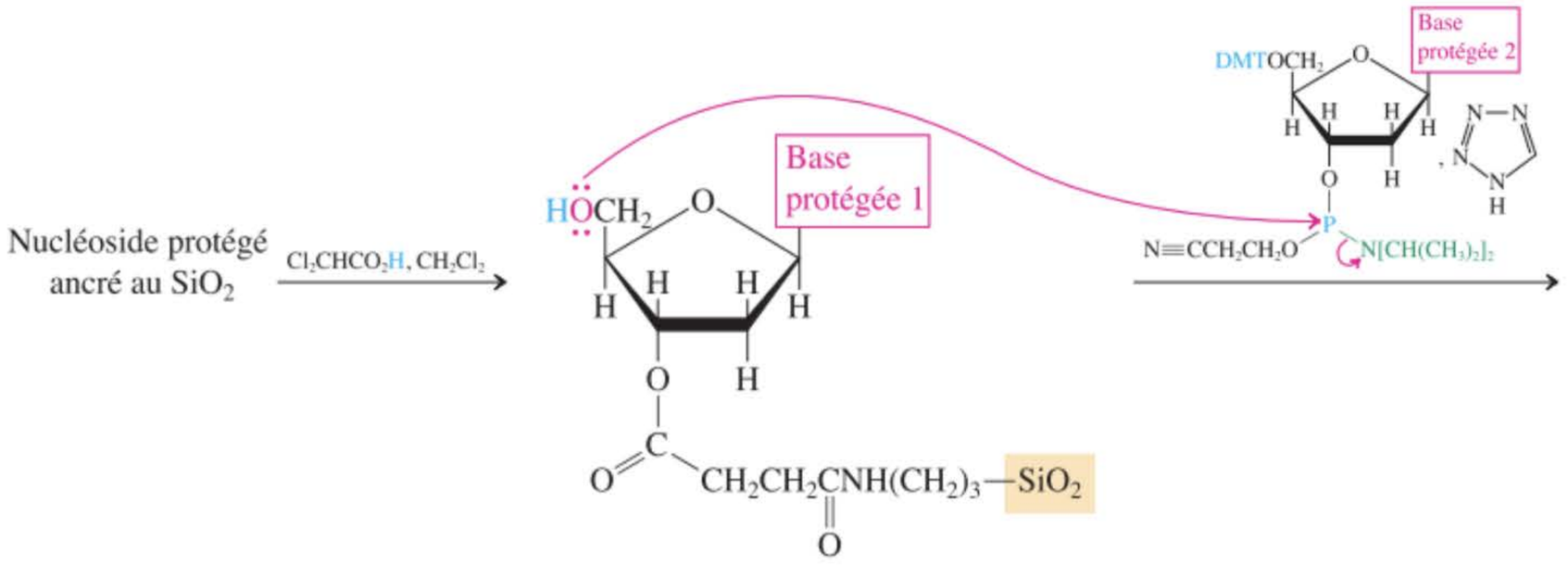


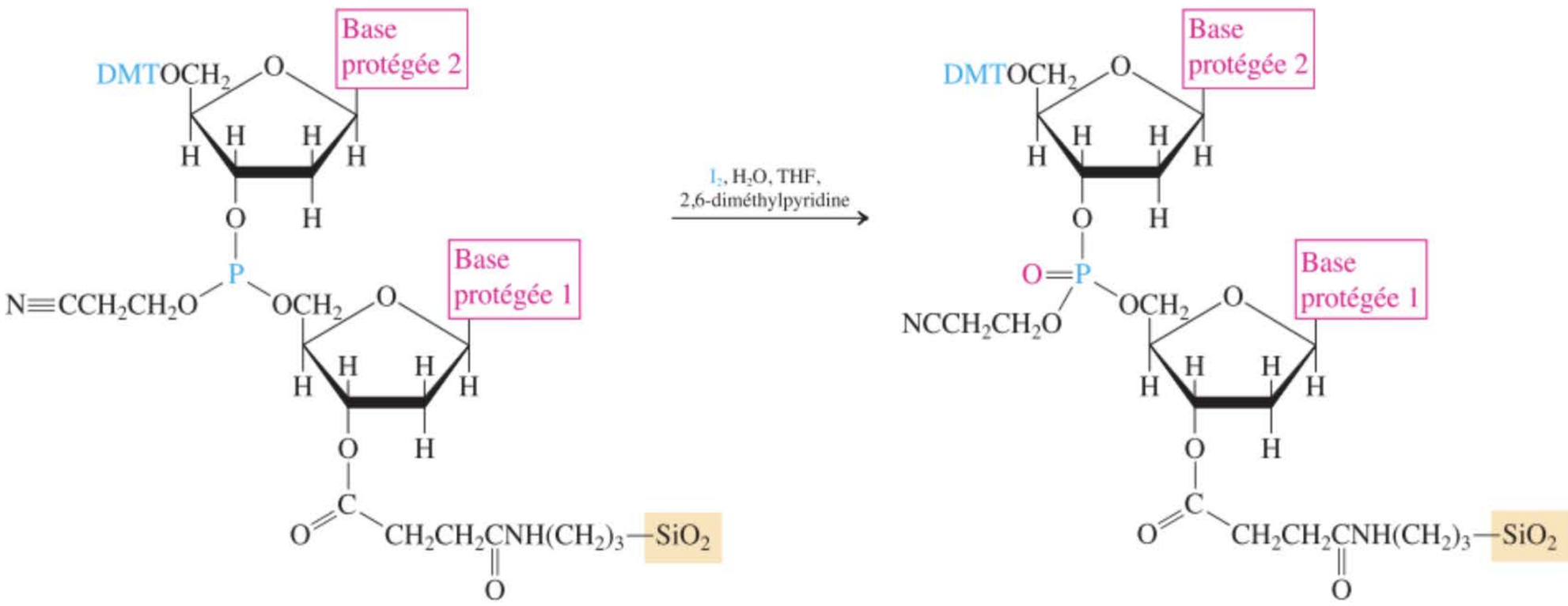




Le premier nucléoside étant en place, nous sommes parés pour y accrocher un second. Pour ce faire, le point d'attache, à savoir le –OH en 5′, est déprotégé à l'aide d'un acide. L'addition subséquente d'un nucléoside dont le –OH en 3′ est activé permet d'effectuer le couplage. Le groupe activant est un étrange phosphoramidite [contenant du P(III)] qui, comme nous allons le voir bientôt, sert également de phosphate [(P(V)] masqué dans le nucléotide final et qui est labile vis-à-vis d'une substitution nucléophile, au contraire de PBr_3 (cf., pour rappel, les paragraphes 9.4 et 19.8). La réaction de substitution est catalysée et fournit un dérivé de phosphite ; le catalyseur est un hétérocycle aromatique hors du commun, à nouveau, qu'on appelle une tétrazole et qui est un tétrazacyclopentadiène apparenté au pyrrole (paragraphe 25.3) et à l'imidazole (paragraphe 26.1). Enfin, le phosphore est oxydé par de l'iode à l'étage d'oxydation du phosphate.

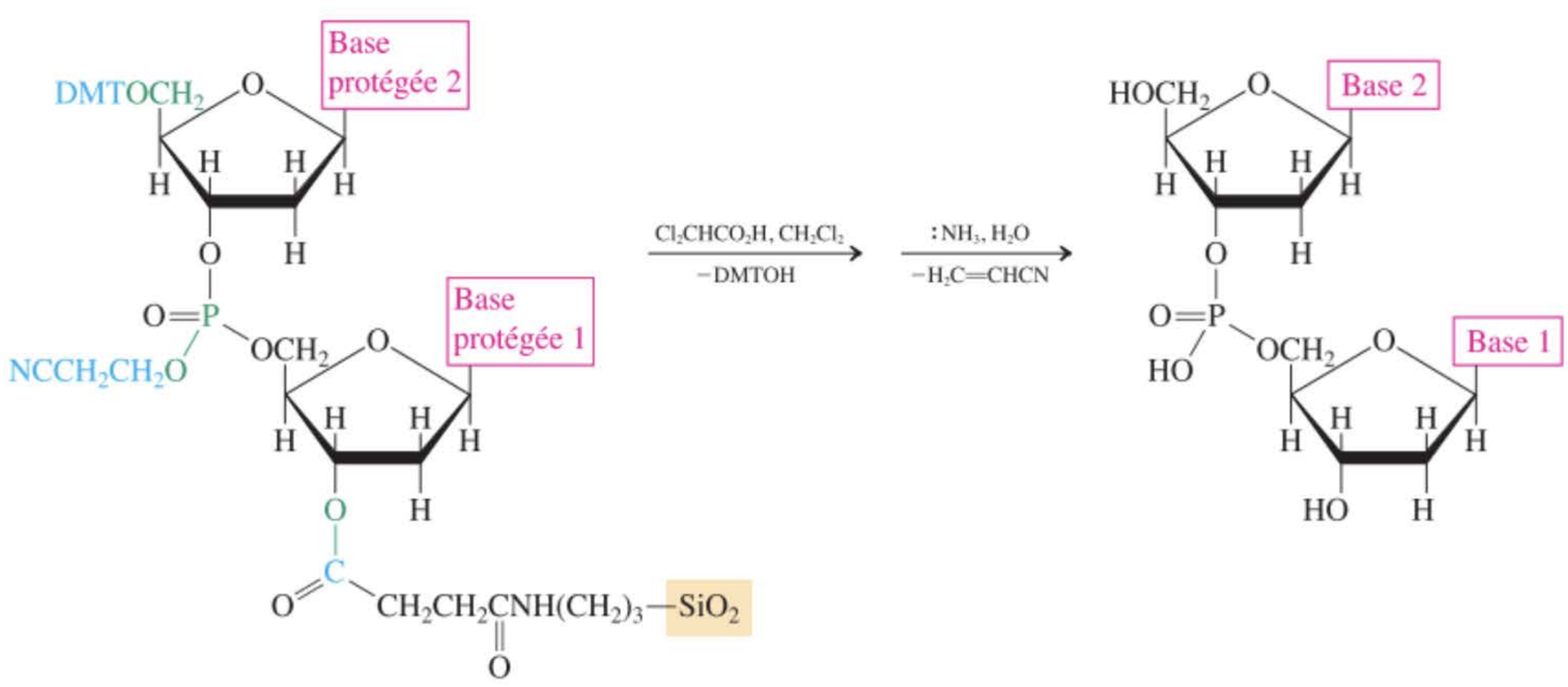
Synthèse d'un dinucléotide : déprotection, couplage et oxydation





La séquence (1) hydrolyse du DMT, (2) couplage et (3) oxydation peut être répétée de nombreuses fois dans l'appareil appelé synthétiseur jusqu'à ce que l'oligonucléotide voulu soit assemblé sous sa forme ancrée et protégée. La tâche finale consiste à défaire le produit de la silice et de déprotéger l'ose terminal porteur du DMT, toutes les bases ainsi que le groupe phosphate, sans rompre aucune des autres liaisons. Fait remarquable, cette tâche peut être menée à bien, en deux étapes, grâce à un traitement par de l'acide puis par de l'ammoniaque, comme on le montre ici dans le cas du dinocléotide élaboré dans le schéma précédent.

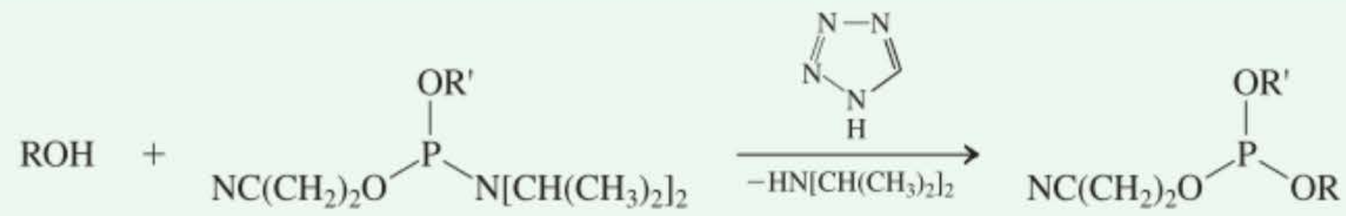
Libération du dinucléotide protégé et fixé à son support solide



Exercice 26-25

Mise en pratique des concepts : examen des caractéristiques du mécanisme de la synthèse de dinucléotides sur phase solide

Comme on l'a montré dans ce paragraphe, la synthèse des oligonucléotides fait intervenir, lors d'une étape cruciale, le couplage catalysé par une tétrazole d'un alcool (le premier nucléotide) avec un phosphoramidite (le second nucléotide). À première vue (en se focalisant sur toutes les paires libres azotées), la tétrazole semble jouer le rôle d'une base (servant à déprotonner l'alcool), encore que cet hétérocycle soit en réalité assez acide ($pK_a = 4{,}8$), presque autant que l'acide acétique (paragraphe 19.4). Qui plus est, des mesures cinétiques indiquent que l'étape déterminante de vitesse implique à la fois la tétrazole et le phosphoramidite. Expliquer ces observations et proposer un mécanisme plausible rendant compte de ce processus de couplage. (**Indication :** revoir le pyrrole dans les paragraphes 25.3 et 25.4.)



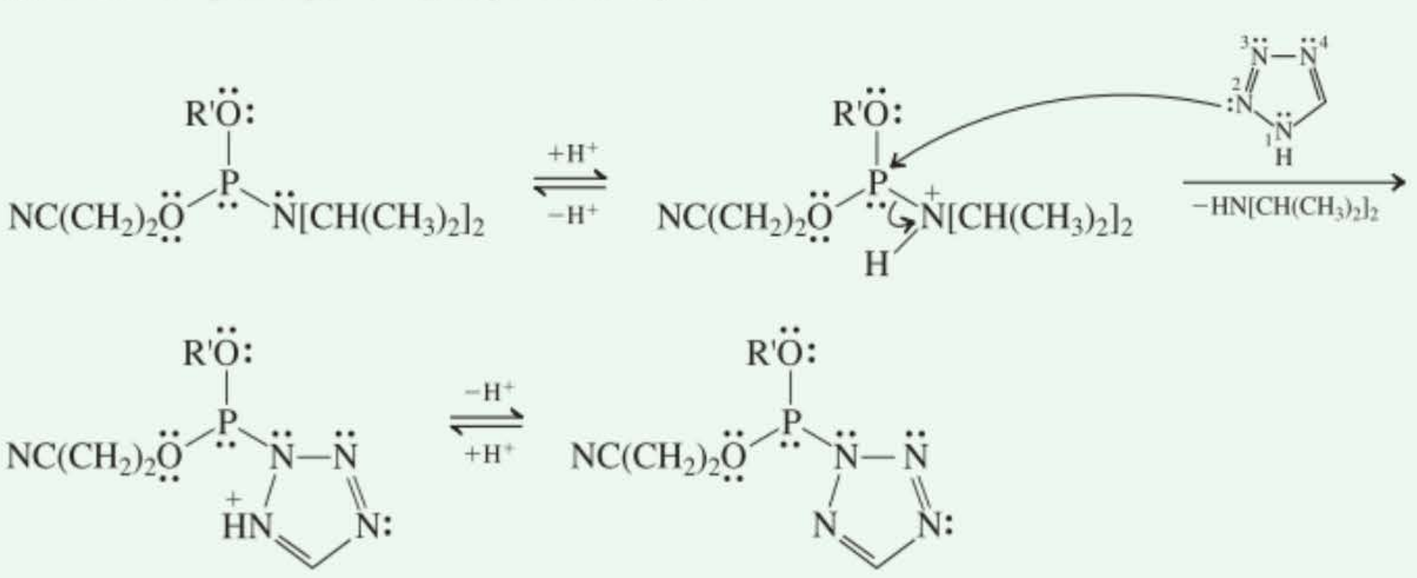
Stratégie

Nous vous invitons à suivre l'indication, c'est-à-dire d'essayer d'extrapoler la chimie du pyrrole à celle de la tétrazole, en particulier en ce qui concerne son acidité. En outre, en tenant compte des preuves cinétiques qui laissent entrevoir une attaque du phosphoramidite sur l'hétérocycle, il faut rechercher quel est le site le plus nucléophile de la tétrazole.

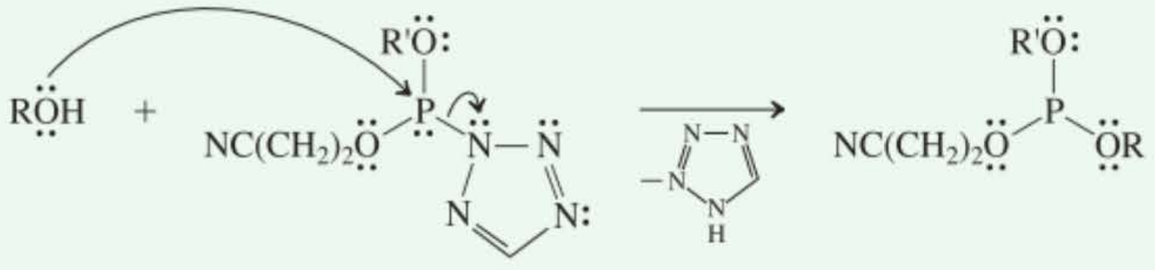
Solution

• Pourquoi la tétrazole est-elle acide ? Cette molécule, de toute évidence, n'est pas une amine ordinaire, dont le pK_a devrait se situer dans la zone des 35 (paragraphe 21.4). Un élément d'information est le fait qu'on observe aussi une acidité relativement élevée pour le pyrrole, avec un pK_a de 16,5 (paragraphe 25.4). L'explication fournie était la délocalisation de la charge dans l'anion ainsi que l'hybridation sp^2 des atomes de carbone. Le même raisonnement prévaut ici, accentué par la présence de trois atomes d'azote supplémentaires électroattracteurs dans le cycle.

• En se penchant à présent sur le mécanisme de la réaction de couplage et au vu de l'acidité de la tétrazole, il est plausible de penser que l'azote aminé le plus basique du phosphoramidite se fait protonner rapidement (et réversiblement), ce qui change le substituant concerné en un excellent groupe sortant (la première étape dans le schéma ci-dessous). La formulation de cette espèce protonnée permet à la tétrazole d'intervenir dans une deuxième étape, déterminante de vitesse, conformément à ce qu'indiquent les résultats cinétiques. Une telle étape est, tout simplement, une substitution nucléophile de l'amine protonnée, en partance du phosphore. Mais quel azote de la tétrazole est-il le plus susceptible d'attaquer ? En se rappelant les aspects chimiques de la substitution électrophile sur aromatique propre au pyrrole (paragraphe 25.4), nous avions noté que la résonance optimale du point de vue de la stabilisation du cation résultant implique la position terminale de la portion diénique, soit, dans le cas présent, N2. Une perte rapide de proton (étape 3) fournit ensuite un nouvel intermédiaire, dans lequel le substituant amino du réactif phosphoré engagé a été remplacé par un groupe tétrazolyle.



• L'anion tétrazolyle est un bien meilleur groupe sortant que l'amide de départ, étant donné qu'il s'agit d'une base beaucoup plus faible. Ainsi donc, le couplage avec l'alcool se déroule en réalité via cet intermédiaire, par substitution nucléophile, comme on le montre ci-après.



Exercice 26-26

Essayez par vous-même

Formuler des mécanismes expliquant toutes les réactions d'hydrolyse impliquées lors des déprotections du schéma de la page 1254, concernant la synthèse de dinucléotides sur support solide. [**Attention :** le groupe protecteur cyanoéthyle n'est pas enlevé lors de l'hydrolyse nucléophile de l'ester phosphorique, parce qu'un tel processus cliverait, sans discrimination, toutes les liaisons P–O. Pouvez-vous imaginer une autre manière de procéder ? **Indication :** au même titre que pour les autres dérivés des acides carboxyliques (paragraphe 20.1), l'hydrogène en α des nitriles est acide.]

ENCADRÉ 26-4

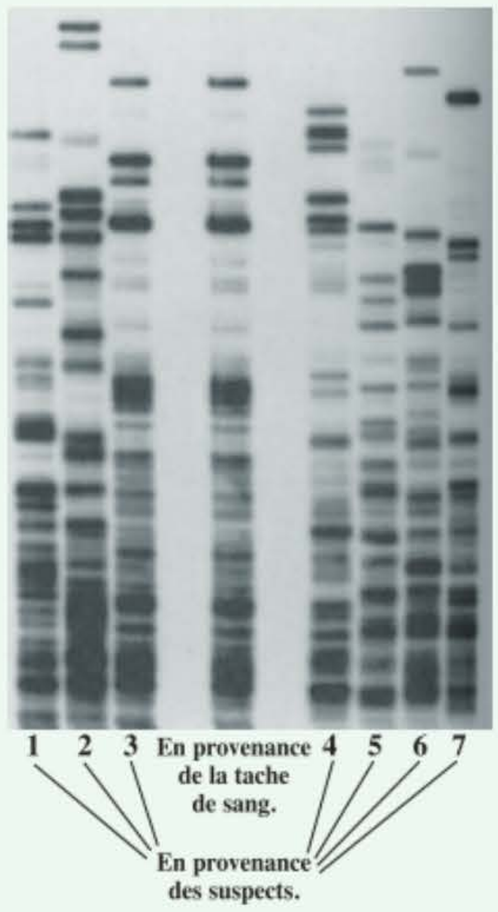
ADN et identification génétique

Le génome d'un être humain est inaltérable et unique en son genre, pour toute cellule de l'organisme masculin ou féminin concerné. De ce fait, il est en principe possible de se servir de celui-ci pour établir, de manière non ambiguë, l'identité d'une personne, exactement comme on l'a toujours fait avec les empreintes digitales. Quoi qu'il en soit, le fait de devoir séquencer 3 milliards de paires de bases par personnes reste trop coûteux et prendrait trop de temps pour être réalisable. En pratique, *l'identification génétique* repose sur des techniques simplifiées et beaucoup plus rapides.

Une approche déjà ancienne mais instructive, appelée le « profil de taches de Southern » (d'après son inventeur, E.M. Southern), est assez bien connue car elle a été introduite à la fin des années 1980 et au début des années 1990 pour dépister les assassins et établir les véritables paternités. Ce procédé est basé sur le fait que certains fragments d'ADN qui semblent ne rien coder contiennent des séquences qui se répètent (de 20 à 100 paires de bases) qu'on appelle des tandems répétitifs en nombre variable (ou VNTR, pour *variable-number tandem repeats*). L'important est que ce nombre de motifs répétés, de 1 à 30 sur un alignement, présents à certains endroits (appelés *loci*) diffère d'un individu à l'autre. Les gabarits des segments d'ADN correspondants différeront aussi par voie de conséquence. Le profil particulier des ADN est donc une visualisation du nombre de VNTR en un certain nombre de loci.

En pratique, l'échantillon d'ADN (par exemple, en provenance du sang d'une scène de crime ou du père présumé d'un enfant) est sectionné en de petits fragments grâce à des enzymes de restriction et ceux-ci sont classés par taille en effectuant une électrophorèse sur une plaque recouverte d'un gel d'agarose. Pour conserver le motif de cette électrophorèse sur une surface plus stable, on transfère ces taches sur une membrane en Nylon (d'où le nom « profil de taches de Southern »). Pour localiser une séquence précise de VNTR sur l'un des fragments d'ADN, on génère une séquence d'ADN complémentaire de celle d'un locus VNTR, laquelle est marquée par radioactivité ou chimiluminescence. Cette sonde est alors amenée à se lier aux séquences complémentaires d'ADN sur la membrane et le motif obtenu est visualisé sous forme de photographie (voir photo). Les analyses criminalistiques conventionnelles font intervenir de 3 à 5 loci et, tout cela étant combiné, la probabilité de se tromper quant à l'identité comparée d'un individu avec un coupable est de 1 sur 10 à 100 millions.

Une procédure similaire peut être suivie pour établir les liens généalogiques, même si on désire remonter plusieurs générations. Ainsi, votre propre VNTR peut provenir de l'ADN de l'un de vos parents ou des deux, mais il est impossible que vous disposiez d'un VNTR qui ne soit pas présent chez votre père ou votre mère. Un profil de taches de Southern hypothétique, simplifié, est présenté à la page suivante. On peut y voir que les séquences des parents (et aucune autre) se retrouvent partiellement dans leur progéniture commune (en rouge et bleu). Par contre, le fils issu d'un autre mariage ne présente aucune des caractéristiques propres au père (pas de bleu), alors qu'apparaissent des bandes (en vert)

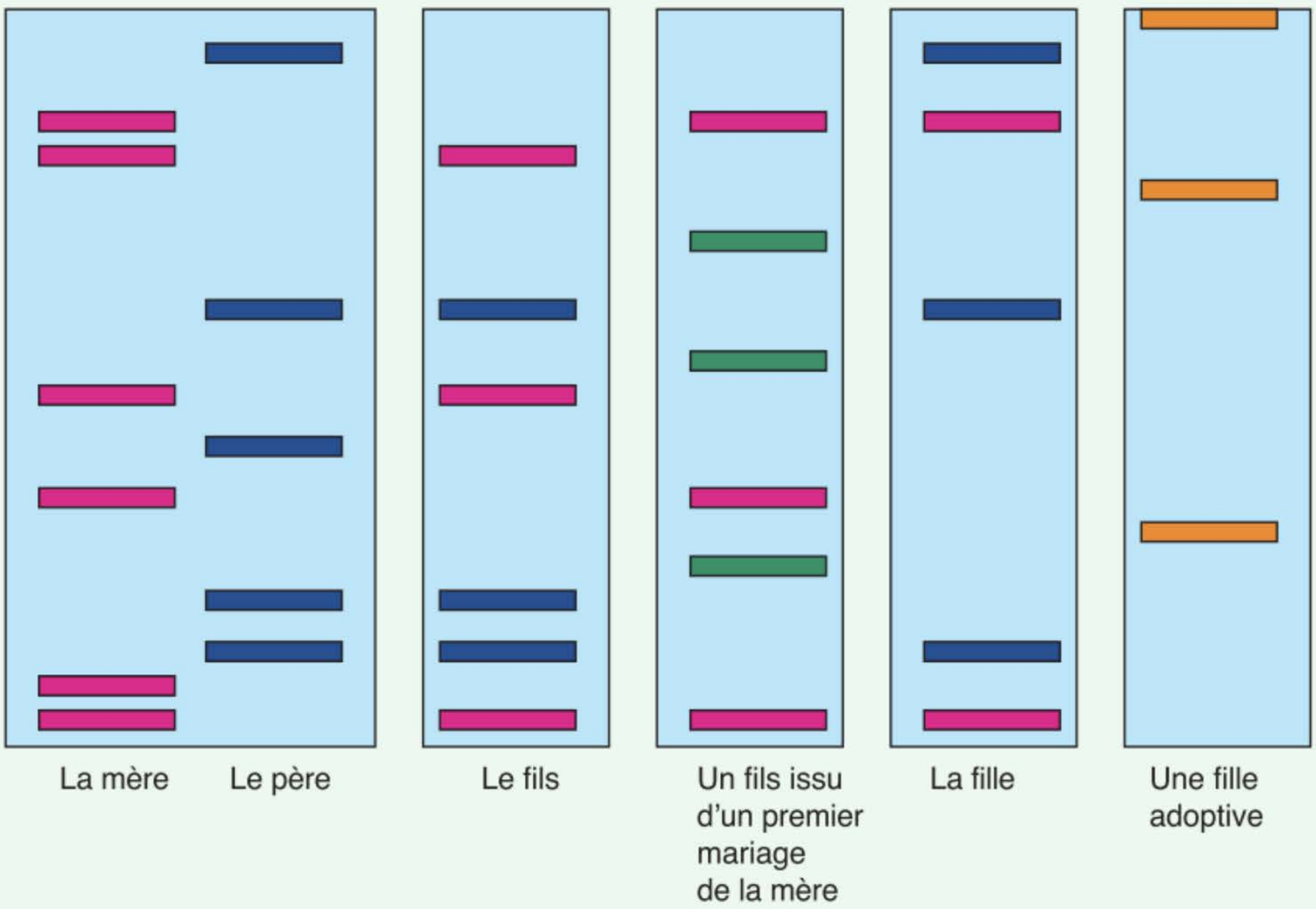


Une tache de sang prélevée sur la victime d'un meurtre semble appartenir à l'assassin. Auquel des sept suspects appartient-elle ? (Avec l'obligeance de Cellmark Diagnostics, Abingdon, Angleterre.)

relatives au père biologique réel. Encore plus frappant, la fille adoptive présente un profil sans aucun rapport (en orange). Lors des conflits de paternité, l'identité du père peut être établie avec une certitude de 100.000 contre 1.

En pratique courante, l'analyse d'ADN à des fins criminalistiques fait intervenir la réaction en chaîne des polymérases pour amplifier 13 loci spécifiques d'ADN. Les VNTR propres à ces loci ne constituent que quatre paires de bases, ce qu'on appelle des tandems répétitifs courts (ou STR, *pour short tandem repeats*). Ces alphabets ainsi amplifiés sont marqués chimiquement avec divers colorants fluorescents, de sorte que ces molécules modifiées peuvent être soumises à une électrophorèse filmée par caméra, au travers d'une colonne capillaire ou d'une fine plaque recouverte d'un gel de polyacrylamide, couplée à une détection de fluorescence. Le temps qui s'écoule lors de cette électrophorèse pour détecter un produit permet d'en mesurer la masse moléculaire. Il est, dès lors, parfaitement possible de déterminer le nombre de STR en chaque locus. La probabilité, en appliquant cette méthode, d'obtenir un « faux positif » est de l'ordre de 1 sur 100 milliards.

Un exemple célèbre de l'application de l'identification génétique par ADN a été l'identification des restes du tsar Nicolas II de Russie et de certains des membres de sa famille. Cette expertise a été importante d'un point de vue historique, car on croyait que la famille entière du tsar, de même que le médecin attitré ainsi que



trois servantes, avaient été exécutés par les révolutionnaires bolcheviques durant la nuit du 16 juillet 1918. Leurs dépouilles mortelles auraient été ensevelies hâtivement dans une tombe de fortune. Ce fait n'a pu être confirmé jusqu'à ce que ladite tombe fut découverte en 1991 : neuf cadavres furent exhumés. Le séquençage de l'ADN mitochondrial (mtADN), à partir d'échantillons d'os, permit d'identifier le Tsar, son épouse (la Tsarine) et leurs trois filles. Les quatre autres squelettes appartenaient à des personnes ne faisant pas partie de la famille. Chacune des trois filles présumées présentait un ADN mitochondrial compatible avec celui de leurs prétendus parents, ce qui confirma le lien de parenté directe. Par ailleurs, les séquences établissant le lien entre ces trois filles et la Tsarine ont également été retrouvées chez le prince Philip, le duc d'Édimbourg, qui est un parent éloigné de la dernière Tsarine via le côté maternel. Les restes du Tsar ont en outre été analysés et comparés aux caractéristiques d'ADN de deux personnes en vie qui prétendent être de la famille du Tsar. L'existence d'une quatrième fille et d'un fils du Tsar est restée inconnue jusqu'en 2008. Leurs squelettes brûlés et brisés ont été retrouvés cette année-là dans une forêt près de la tombe des autres membres de la famille. Malgré le peu de matériel prélevé, des quantités suffisantes d'ADN ont pu être extraites pour confirmer leur identité.



Le Tsar Nicolas II de Russie et sa famille ont été exécutés en 1918 au cours de la révolution russe, ce qui a été vérifié en 1991 et 2008, grâce à l'identification génétique de leur ADN.

Exercice 26-27

Dans la synthèse du dinucléotide qui a été présentée aux pages 1253 et 1254 la fixation du premier nucléoside à la silice fait intervenir un ester 4-nitrophénylé en tant que groupe sortant. En quoi l'usage d'un tel substituant est-il avantageux ?

La réaction en chaîne avec la polymérase (PCR*) permet d'obtenir de nombreuses copies de l'ADN

Le clonage, c'est-à-dire l'amplification des gènes individuels en vue d'étudier leur séquence, leur expression et leur régulation, a révolutionné la biologie moléculaire vers la fin des années 1970. Le clonage exige des cellules vivantes pour amplifier l'ADN qui a été inséré. C'est pourquoi, un progrès stupéfiant a été accompli en 1984, lorsque Mullis** annonça la découverte d'un procédé qui permet de reproduire des fragments d'ADN in vitro, par millions et sans l'intervention de cellules vivantes : **la réaction en chaîne en présence de polymérase (PCR)**. La clé de cette réaction tient en la capacité que présentent certaines enzymes de recopiage de l'ADN de rester stables à des températures aussi élevées que 95°C. À l'origine, l'enzyme qui a été exploitée en PCR est la *Taq-ADN-polymérase* que l'on a isolée d'une bactérie, *Thermus aquaticus*, vivant dans les sources chaudes du parc national de Yellowstone (de nouvelles enzymes, plus performantes, sont devenues disponibles entre-temps). Il en a déjà été question dans la méthode de séquençage de l'ADN au didésoxyribose (Sanger). À cette fin, elles ont besoin d'un apport fournissant les quatre nucléotides ainsi que d'un court fragment de nucléotides pour « amorcer » la réaction. Dans la nature, une enzyme appelée *primase* prend soin de l'amorceur tandis que la séquence complète de l'ADN en regard avec l'amorceur est reproduite (sous forme de brin complémentaire, paragraphe 26.9). En PCR, l'amorceur consiste en un court brin (20 bases) d'oligonucléotide qui est complémentaire d'un court fragment de l'ADN à recopier.

En pratique, la PCR est exécutée comme on le montre schématiquement dans la figure 26.18. Le flacon employé pour la réaction est rempli de l'ADN (à double brin) que l'on désire recopier, des quatre nucléotides, de l'amorceur ainsi que de la Taq-polymérase. Dans un premier temps, le mélange est chauffé vers 90-95°C pour amener les deux brins de l'ADN à se séparer. En refroidissant vers 54°C, les amorceurs ont la possibilité de se fixer aux molécules individuelles d'ADN. En augmentant la température jusqu'à 72°C, on se place dans les conditions optimales (en fait, « natives ») pour que la Taq-polymérase ajoute les nucléotides à l'amorceur tout au long du brin d'ADN auquel il est attaché et ce, jusqu'à la fin, ce qui a pour résultat de créer une copie complémentaire de la matrice. Tout ceci ne prend que quelques minutes et peut être répété de nombreuses fois, de manière automatique, grâce à des appareils dont les flacons sont immergés dans des bains thermostatiques réglables. Étant donné que les produits de chaque cycle sont à nouveau séparés en leurs brins constitutifs de manière à constituer de nouvelles matrices pour le cycle suivant, la quantité d'ADN produit augmente exponentiellement en fonction du temps : après n cycles, la quantité d'ADN est 2^{n-1}. Par exemple, après 20 cycles (en moins de 3 h.), elle peut atteindre 1 million ; après 32 cycles, 1 milliard.



S'agit-il de la reine Hatshepsout ?

Beaucoup d'applications pratiques découlent de cette technique. En vue d'un diagnostic médical, les bactéries et les virus (y compris le virus du SIDA) sont facilement détectés grâce à l'emploi d'amorceurs spécifiques. La détection précoce du cancer est rendue possible par l'identification des mutations dans les gènes contrôlant la croissance. Des maladies génétiques peuvent être détectées, sur des fœtus vivants ou des bébés morts. Ainsi, l'analyse de taches de sang sur les vêtements d'Abraham Lincoln ont pu démontrer qu'il souffrait du syndrome de Marfan, une maladie du tissu conjonctif.

Dans les recherches policières et en médecine légale, on fait usage de la PCR pour identifier l'origine du sang, de la salive et autres traces de matériaux biologiques en vue d'arrêter l'auteur d'un crime. La paternité et la généalogie peuvent être prouvés sans aucune ambiguïté (encadré 26.4).

En ce qui concerne l'évolution moléculaire, des échantillons d'ADN ancien peuvent être multipliés ou même reconstruits par amplification de fragments isolés. De la sorte, l'agent responsable de la peste bubonique a été identifié avec certitude : il s'agit de la bactérie *Yersinia pestis*, isolée des dents de victimes françaises ensevelies dans des fosses communes entre 1590 et 1722. C'est ainsi aussi qu'on a pu déchiffrer quelques-uns parmi les gènes d'une momie égyptienne d'il y a plus de 2.400 ans. C'est par cette même technique, par exemple, que l'identité présumée d'une momie trouvée en 2007 dans une tombe de la Vallée des Rois en Égypte, à savoir la reine Hatshepsout, a été confirmée par l'analyse de son ADN. De même, il a été établi que deux fœtus embaumés trouvés dans la tombe du pharaon Toutankhamon sont ceux de ses filles. Quelle nouvelle application trouvera-t-on encore ?

---

* N.d.tr. : PCR est l'acronyme de *Polymerase Chain Reaction.*

** Dr. Kary B. Mullis, né en 1945, La Jolla, Californie, prix Nobel de chimie 1993.

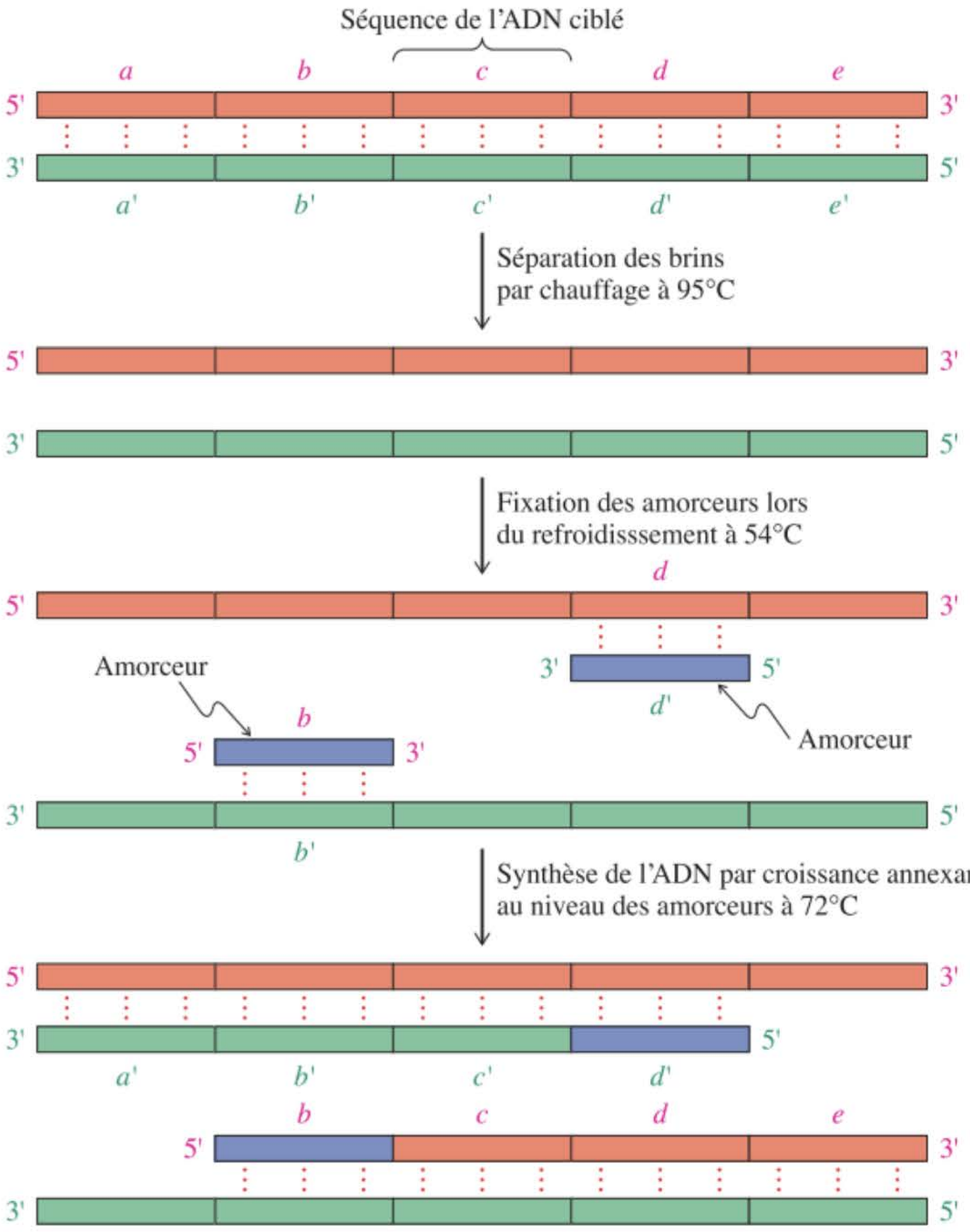


Figure 26-18 La réaction en chaîne avec la polymérase (PCR). Un cycle comprend trois étapes : séparation des brins, fixation des amorceurs et synthèse de l'ADN par croissance annexante au niveau des amorceurs. Ces réactions sont exécutées dans une enceinte fermée. Le cycle se poursuit grâce à des modifications de la température. Les séquences sur un des brins de l'ADN d'origine sont dénotées par *abcde*, tandis qu'à celle du brin complémentaire correspond *a'b'c'd'e'*. Les amorceurs sont présentés en bleu. Quant aux nouveaux brins d'ADN en croissance à partir des amorceurs, ils sont représentés, respectivement, dans la couleur ad hoc, c'est-à-dire celle qui est complémentaire de l'ancien brin (rouge ou vert). (D'après *Biochemistry*, 6e édition, par Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer, W. H. Freeman and Company, Copyright © 1975, 1981, 1988, 1995, 2002, 2007).

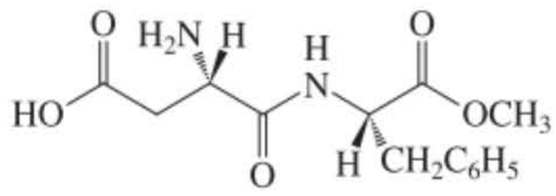
OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Ce dernier chapitre conforte un message que nous avons tenté de faire passer tout au long du livre : la vie repose sur l'existence de molécules organiques. D'un strict point de vue chimique, la vie au niveau des acides aminés et des acides nucléiques est étonnamment simple. Ce sont les structures et les propriétés des chaînes polymériques qui sous-tendent le caractère et le fonctionnement complexe propres aux organismes vivants. En guise de comparaison, pensez à un ordinateur moderne de bureau. Au niveau des chips individuels, les interactions sont bien définies et comprises : on peut les analyser en termes de flux de courants de type on-off. Cependant, dès qu'on y incorpore des logiciels de contrôle, de manière à ce que les microcircuits agissent de façon programmée, on permet à la machine de résoudre les problèmes complexes qui lui seront soumis. De même, en biologie, au niveau moléculaire, toutes les molécules, si complexes soient-elles, réagissent selon les mêmes principes chimiques que ceux qui ont été décrits dans ce livre. Mais lorsqu'elles sont programmées au sein d'une cellule, on assiste au miracle de la vie.

Pour ceux d'entre vous qui désireront se spécialiser dans les sciences de la vie, en tant que biochimistes, spécialistes de biologie cellulaire, médecins etc., ce chapitre vous aura ouvert les yeux vers de nouveaux horizons tout en fournissant quelques bases indispensables pour vos cours futurs. Pour d'autres, il aura permis de survoler les bases moléculaires de tous les phénomènes biochimiques liés au monde vivant, qu'il s'agisse de la synthèse des protéines, de leur rôle ainsi que de l'origine biologique des acides nucléiques. Dans la société d'aujourd'hui, lorsqu'on lit des articles ayant trait au génie génétique, au développement de nouveaux médicaments, aux risques environnementaux, aux ressources d'énergie, bref à des sujets technologiques ou scientifiques, il est capital de comprendre les principes chimiques qui sous-tendent ces découvertes, afin de faire la part du bien et du mal.

PROBLÈMES D'INTÉGRATION AU CHAPITRE

26.28. L'aspartame (NutraSweet), Asp-Phe-OCH_3 (voir la première page de ce chapitre), semble être une cible simple à synthétiser. Lorsqu'on tente toutefois de concevoir des voies réactionnelles aboutissant à un tel composé – par exemple, en partant simplement d'acide aspartique (Asp) et de phénylalanine (Phe) –, on se rend compte que la chose n'est pas évidente. Analysez ce problème et formulez diverses approches qui permettent de synthétiser ce composé.



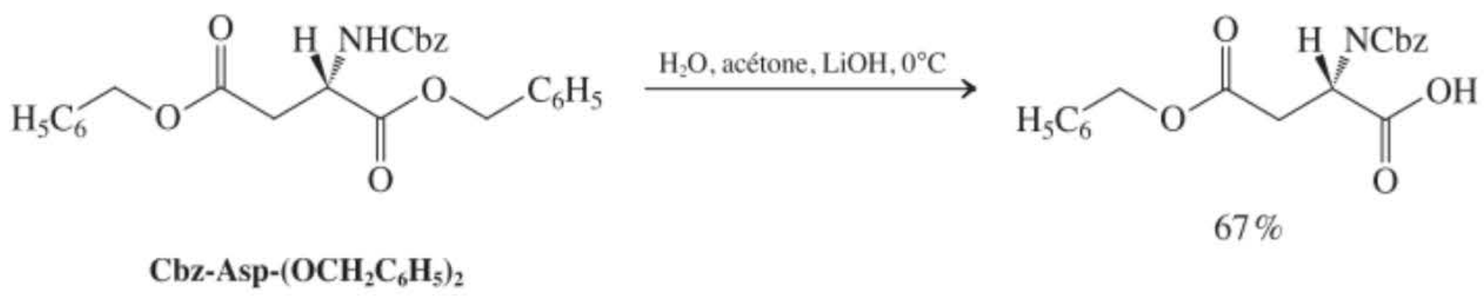
Aspartame

SOLUTION

Une analyse rétrosynthétique permet d'emblée de disséquer la molécule en ses deux acides aminés constitutifs, à savoir Asp et Phe-OCH_3 (obtenue en estérifiant Phe par un méthyle), que l'on peut espérer coupler à l'aide de DCC (paragraphe 26.6). Cependant, il y a un problème : Asp possède un groupe carboxylique surnuméraire en β, lequel va forcément interférer. On se trouve donc confronté devant la tâche qui consiste à préparer Asp avec un carboxyle sélectivement protégé. Deux stratégies se présentent d'emblée à nos yeux : (A) la protection directe du noyau Asp ou, si la stratégie A ne se solde pas par un succès, (B) une synthèse totale d'un dérivé approprié de Asp à partir de substrats plus simples mais sans passer par Asp. Les stratégies suivantes se focalisent sur des solutions pratiques à notre problème, telles qu'elles apparaissent dans la littérature, encore que vous puissiez trouver d'autres alternatives peut-être encore meilleures.

A. Protection sélective du noyau Asp

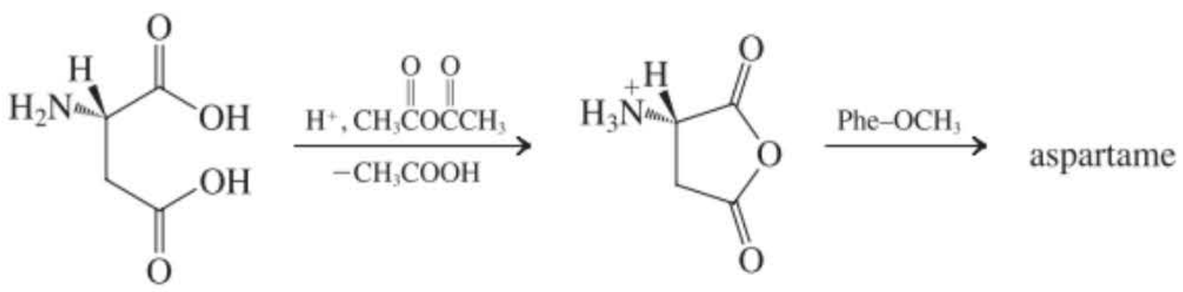
Les deux groupes carboxyliques sont-ils chimiquement suffisamment différents pour garantir la recherche d'une monoprotection sélective de l'un de ces groupes dans Asp ? La réponse est oui, peut-être. De fait, nous avons appris qu'un groupe amino en α exalte l'acidité d'un acide carboxylique d'environ 2 unités de pK_a (paragraphe 26.1). Dans le cas de Asp, pK_a (α-COOH) = 1,9 tandis que pK_a (β-COOH) = 3,7 (tableau 26.1). On pourrait dès lors être tenté d'essayer de former sélectivement un sel d'ammonium au niveau de la fonction carboxylate en α à un pH prudemment contrôlé, avec ensuite une thermolyse (paragraphe 19.10). Le problème est que, dans les conditions thermiques propres à la formation relativement lente de l'amide, il se produit un échange rapide de proton. Il est plus opportun d'espérer différencier la réactivité des deux groupes carbonyle lors de réactions d'addition–élimination d'un dérivé approprié. L'effet électroattracteur du groupe amino en α devrait lui-même se manifester ici en exaltant l'électrophilie du carbone carbonylique adjacent (paragraphes 17.6, 19.4 et 20.1), ce qui rendrait logiquement la fonction ester correspondante plus sensible vis-à-vis de l'hydrolyse basique. Effectivement, cette approche a été réalisée avec succès avec le diester *N*-Cbz protégé (de phénylméthyle) de Asp (obtenu d'après les procédés classiques, cf. paragraphe 26.6), comme on le montre ci-après.



Cbz-Asp-($OCH_2C_6H_5$)$_2$

Ce produit a été couplé avec Phe-OCH_3 en présence de DCC, puis déprotégé par hydrogénolyse catalytique (paragraphe 26.6), de manière à obtenir l'aspartame.

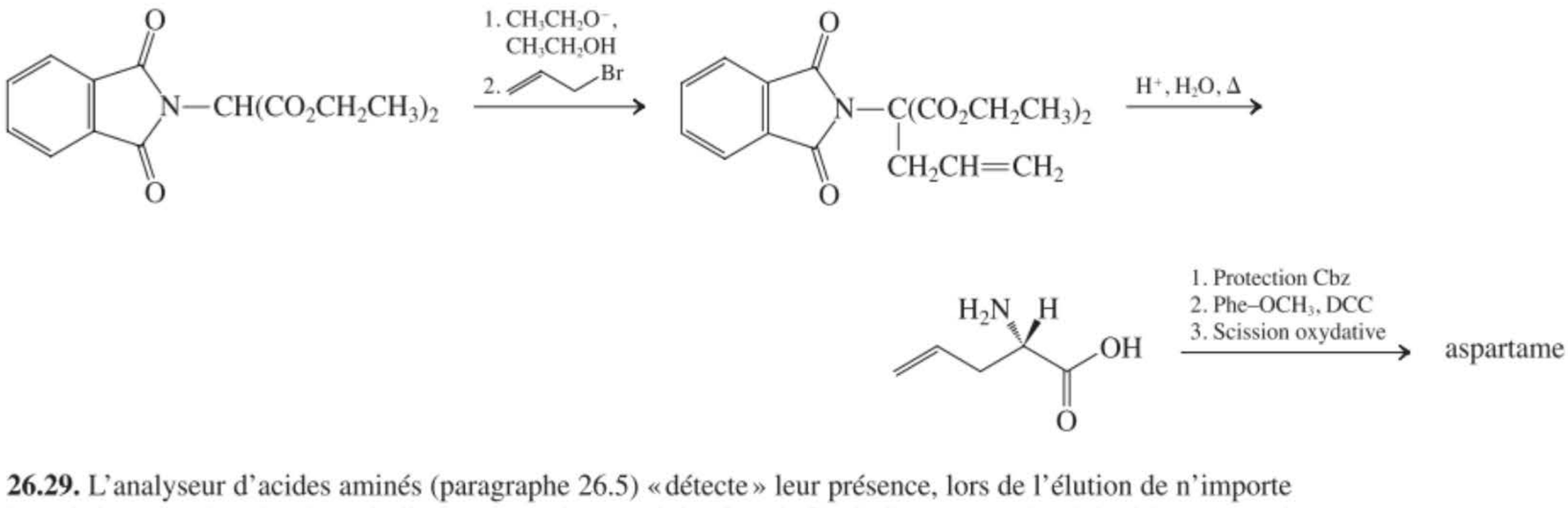
Une synthèse simplifiée repose sur la possibilité de protéger des composés difonctionnels sous forme de dérivés cycliques. Par exemple, les 1,2-diols sont « masqués » sous forme d'acétals cycliques (paragraphe 24.8), les hydroxyacides sous forme de lactones (paragraphe 19.9), les aminoacides sous forme de lactames (paragraphe 19.10) et les acides dicarboxyliques en tant qu'anhydrides (paragraphe 19.8). Ces deux dernières possibilités méritent d'être prises en considération en ce qui concerne une application au cas de Asp. Cependant, la formation directe d'un lactame peut être rapidement écartée, en raison des complications dues à la tension de cycle (encore que des β-lactames aient été employées lors de la préparation de l'aspartame). Ce problème n'existe pas au niveau de la déshydratation aboutissant à un cycle à cinq pièces qu'est l'anhydride. Étant donné que les anhydrides constituent des dérivés activés des acides carboxyliques (paragraphe 20.3), l'anhydride de Asp peut être directement couplé avec Phe-OCH_3 sans l'aide de l'ajout de DCC. L'attaque nucléophile de l'extrémité amino de Phe-OCH_3 a lieu préférentiellement en la position voulue, bien que pas totalement de la sorte ; 19 % du produit provient de la formation d'une liaison peptidique au niveau du groupe carboxylique en β de Asp.



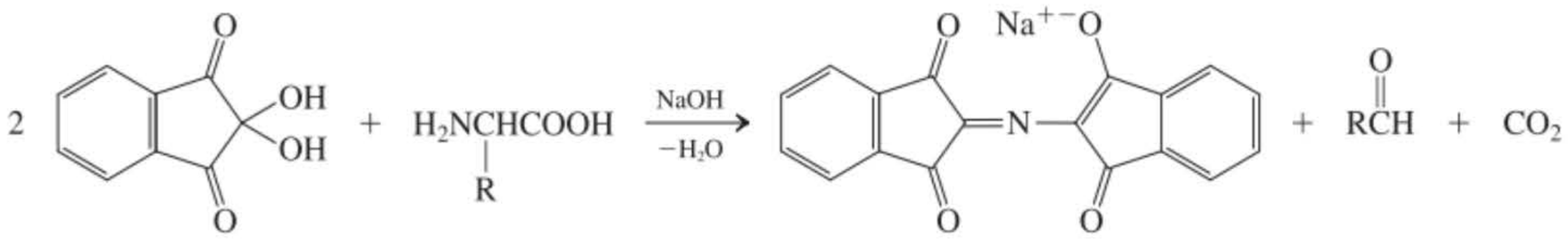
Anhydride de Asp

B. Synthèses totales de dérivés de Asp avec carboxyles différenciés

L'alternative à l'approche A consiste à partir de zéro et à construire le squelette de Asp en faisant appel aux méthodes du paragraphe 26.2 d'une manière telle qu'on aboutisse à un produit final qui soit un dérivé carboxylique sélectivement monoprotégé. Il y a de nombreuses stratégies qui permettent de résoudre ce problème mais, lorsque vous les envisagerez, vous comprendrez qu'il n'est pas facile de trouver un groupe β-carboxylique masqué adéquat qui ne soit pas démasqué lors des manipulations relatives à la partie acide α-aminé. Dans la synthèse de Gabriel suivante, on a eu recours à un substituant prop-2-ényle, relativement indifférent, qui sera finalement transformé, par scission oxydative (paragraphes 12.12 et 24.5), en entité β-carboxylique libre.



26.29. L'analyseur d'acides aminés (paragraphe 26.5) « détecte » leur présence, lors de l'élution de n'importe lequel de ceux-ci, grâce à un indicateur qui vire au violet foncé. Cet indicateur est la ninhydrine (A), qui réagit avec les acides aminés en produisant le composé B appelé pourpre de Ruhemann, avec libération concomitante de CO_2 et formation d'un aldéhyde.



A
Ninhydrine

Acide aminé

B
Pourpre de Ruhemann

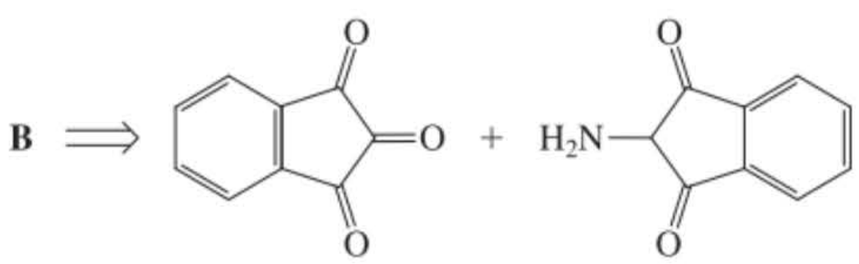
Écrire un mécanisme plausible pour cette réaction.

SOLUTION

Faisons l'inventaire des faits à notre disposition. (1) La ninhydrine est un hydrate de carbonyle (paragraphe 17.6) et provient donc de la trione correspondante, dont le carbonyle central s'est trouvé activé par ses deux voisins. (2) Dans B (contenant l'azote de l'amine), deux molécules de l'indicateur sont venues sertir une molécule de l'acide aminé et il y a eu perte d'un aldéhyde (en provenance de la partie RCH) et de CO_2 (dérivant du groupe carboxyle). (3) La décarboxylation des acides carboxyliques est aisée en présence de fonctions 3-oxo (ou apparentées), (paragraphe 23.2). (4) Le composé B est fortement délocalisé (et donc coloré, paragraphe 14.11), puisqu'il s'agit d'un énolate (paragraphe 18.1) d'imine (paragraphe 17.9).

Cette dernière constatation nous permet de simplifier quelque peu le problème, étant donné que B doit provenir de la condensation de A déshydraté avec l'amine correspondante C.

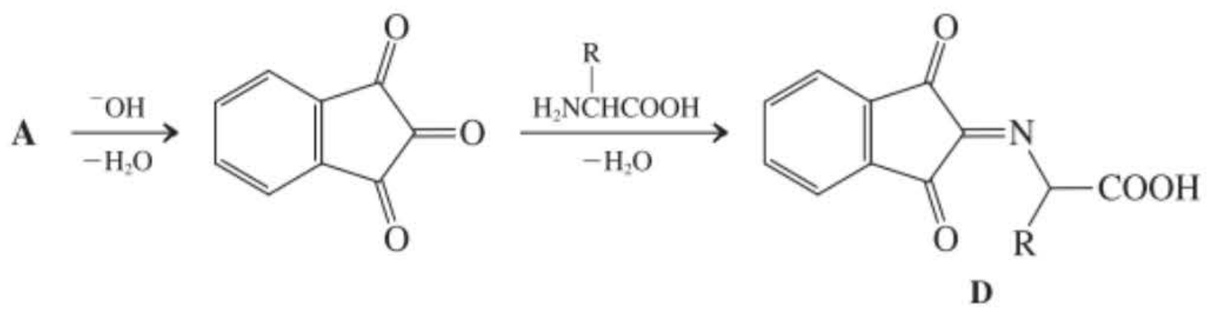
Déconnexion de B



C

En se reportant au point (1), il semble que la première étape du mécanisme doive être une déshydratation baso-catalysée (paragraphe 17.6) aboutissant à la ninhydrine sous forme de trione, laquelle va ensuite se condenser avec l'acide aminé de manière à fournir l'imine D.

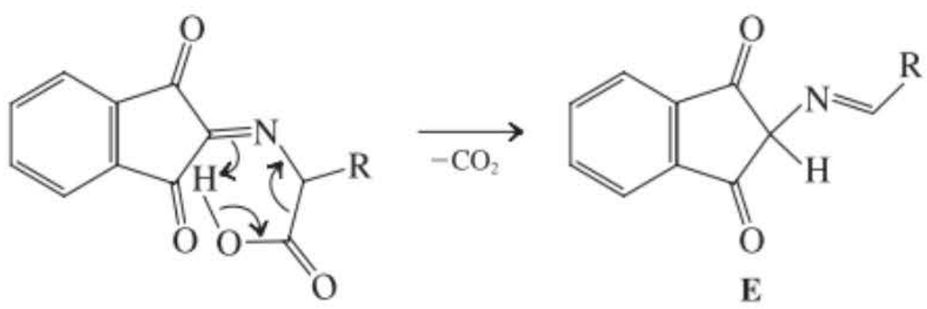
Étapes 1 et 2



D

Le point 3 nous pousse à envisager un intermédiaire de type acide 3-oxocarboxylique qui perdrait spontanément du CO_2 via un état de transition aromatique (paragraphe 23.2). De fait, D remplit les conditions voulues. C'est un dérivé iminé d'une telle espèce, pratiquement équivalent du point de vue électronique et capable de générer peu à peu E.

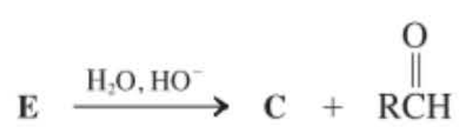
Étape 3



E

À présent, on comprend l'étape qui mène à C et à la libération de l'aldéhyde. Il y a tout simplement hydrolyse de E.

Étape 4



Comme cela a déjà été dit, C se condense ensuite avec la ninhydrine dans les conditions basiques pour engendrer le sel B.

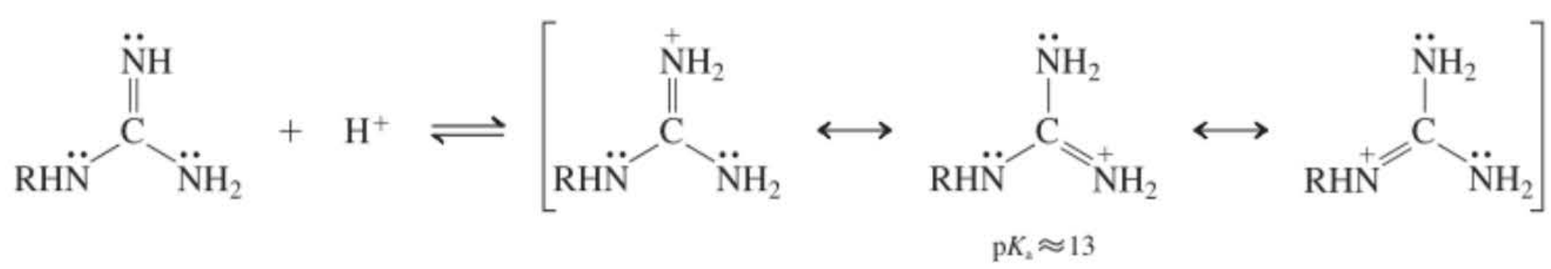
Nouvelles réactions

1. Acidité des acides aminés (paragraphe 26.1)

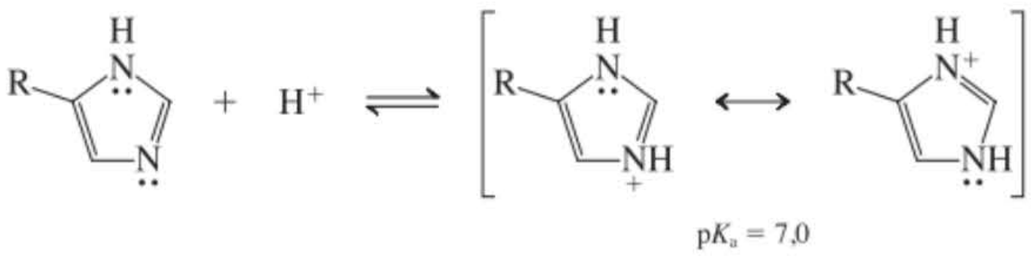


$$\text{Point isoélectrique } pI = \frac{pK_{COOH} + pK^{+}_{NH_3}}{2}$$

2. Basicité très marquée du substituant guanidino de l'arginine (paragraphe 26.1)



3. La basicité de l'imidazole dans l'histidine (paragraphe 26.1)

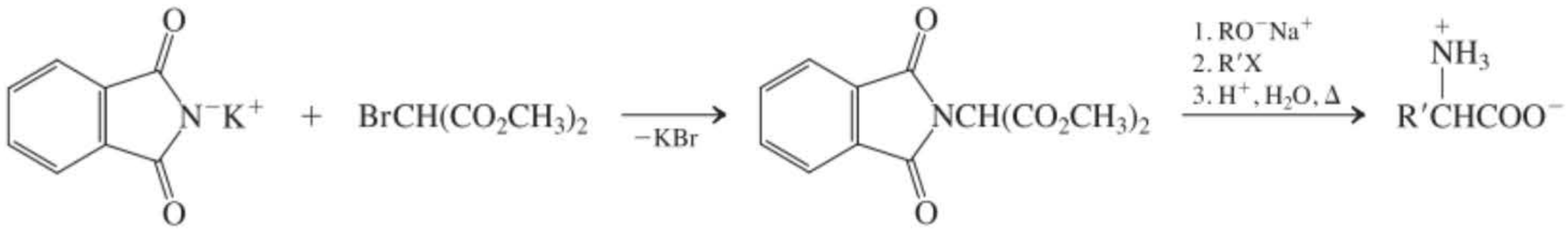


Préparation des acides aminés

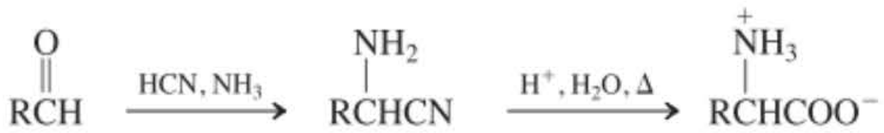
4. Bromation de Hell-Volhard-Zelinsky suivie d'amination (paragraphe 26.2)

$$RCH_2COOH \xrightarrow[2.\ NH_3,\ H_2O]{1.\ Br_2,\ \text{catalyse par } PBr_3} RCH(NH_3^+)COO^-$$

5. Synthèse de Gabriel (paragraphe 26.2)



6. Synthèse de Strecker (paragraphe 26.2)

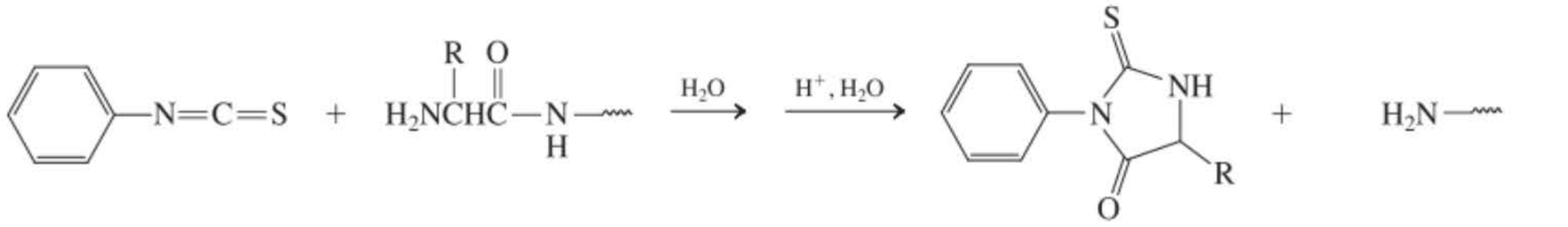


Analyse séquentielle d'un polypeptide

7. Hydrolyse (paragraphe 26.5)

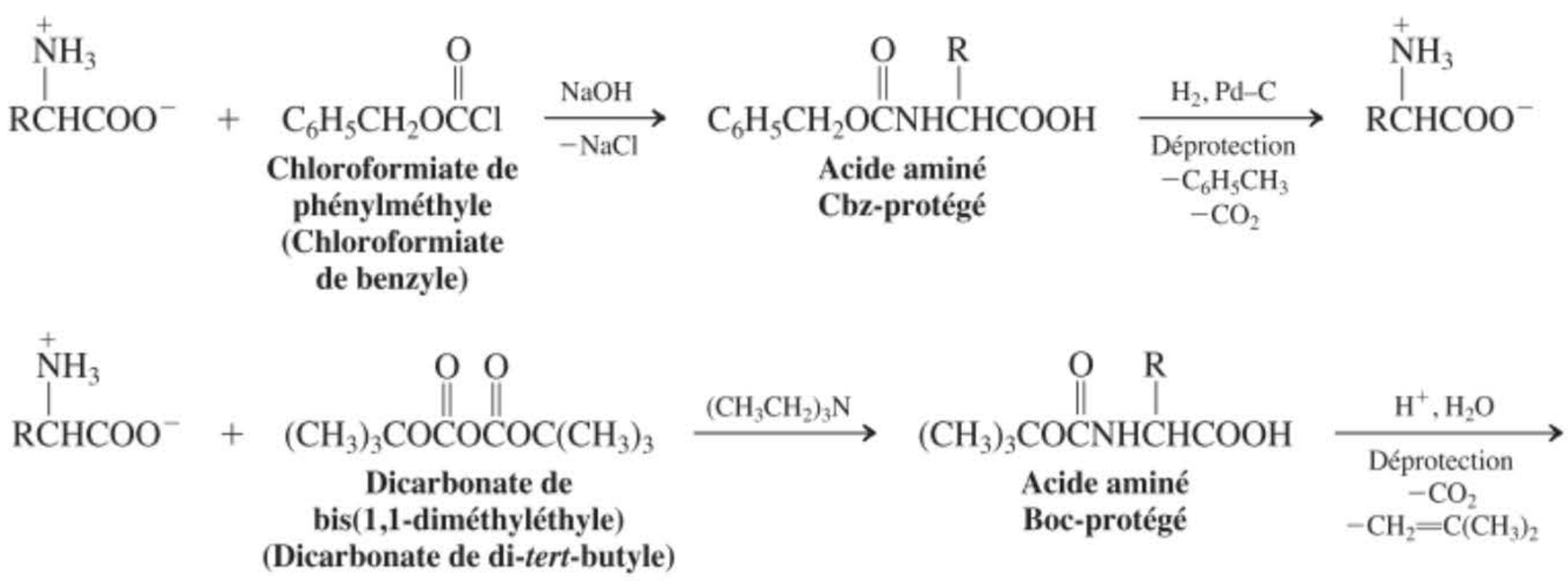
$$\text{Peptide} \xrightarrow{\text{HCl 6M, 110°C, 24 h}} \text{acides aminés}$$

8. Dégradation de Edman (paragraphe 26.5)

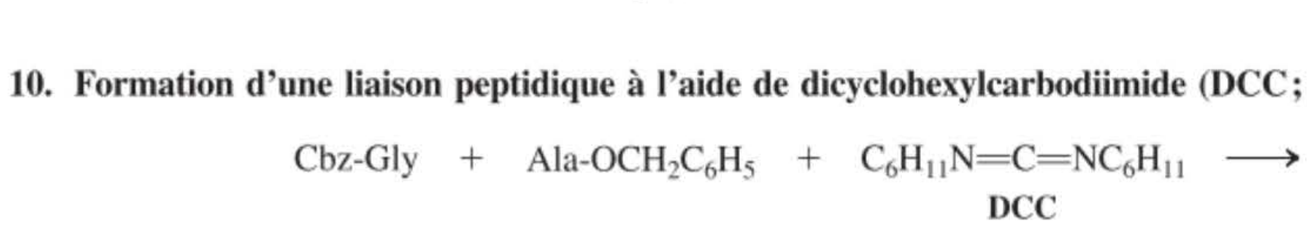


Préparation des polypeptides

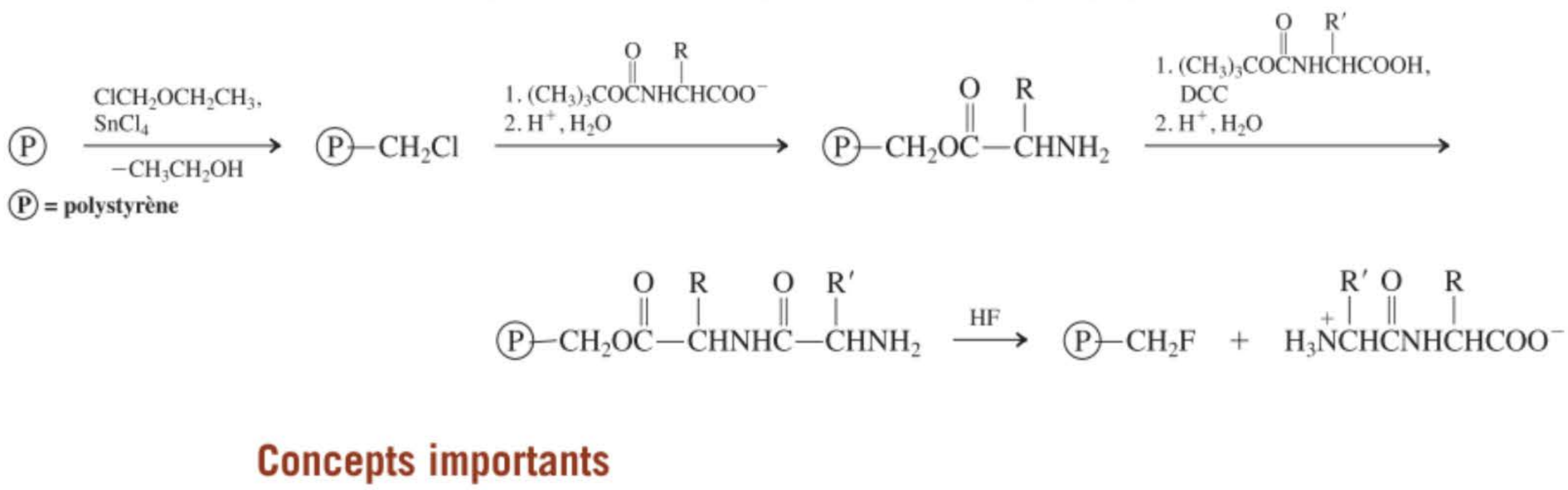
9. Groupes protecteurs (paragraphe 26.6)



10. Formation d'une liaison peptidique à l'aide de dicyclohexylcarbodiimide (DCC ; paragraphe 26.6)



11. Synthèse sur phase solide selon le procédé Merrifield (paragraphe 26.7)



Concepts importants

1. Les **polypeptides** sont des poly(acides aminés) attachés par des **liaisons amide.** La plupart des polypeptides naturels sont composés de seulement 19 L-aminoacides différents et de glycine, ayant tous reçu des appellations courantes et étant caractérisés par un code abrégé à trois (ou à une) lettre(s).
2. Les acides aminés sont des **ampholytes ;** ils peuvent être protonnés ou déprotonnés.
3. À côté de la cristallisation fractionnée de dérivés diastéréo-isomères, un moyen d'obtenir des **acides aminés énantiomériquement purs** consiste à réaliser des réactions énantiosélectives sur des précurseurs achiraux.
4. Les **structures** des **polypeptides** sont variées : ceux-ci peuvent être linéaires, cycliques, pontés par des liaisons disulfure, en feuille plissée, en hélice α ou en superhélice, ou encore désordonnés, d'après leur gabarit, leur composition, les liaisons hydrogène et les forces électrostatiques ou de London qui s'y développent.
5. Les **acides aminés**, de même que les **acides nucléiques** sont essentiellement **séparés** en vertu de leurs aptitudes différentes, selon leur gabarit ou leurs charges, à s'attacher à des supports solides.
6. L'**analyse séquentielle d'un polypeptide** comporte la combinaison d'une scission sélective de la chaîne avec une détermination des acides aminés dont sont constitués les plus petits fragments polypeptidiques qui en résultent.
7. La **synthèse d'un polypeptide** requiert des acides aminés protégés à une extrémité que l'on couple à l'aide de dicyclohexylcarbodiimide. Le produit peut être sélectivement déprotégé à l'une ou l'autre extrémité de manière à pouvoir allonger la chaîne. L'emploi de **supports solides,** comme dans la synthèse de Merrifield, peut être automatisé.
8. La myoglobine et l'hémoglobine sont deux protéines dont les chaînes polypeptidiques enveloppent le site actif, c'est-à-dire l'**hème.** L'hème contient un atome de fer qui fixe réversiblement l'oxygène, ce qui lui permet de prendre ledit oxygène en charge, de le transporter et de le livrer où il sied.
9. Les **acides nucléiques** sont des biopolymères constitués de phosphates liés à des oses porteurs d'une base. Il n'y a que quatre bases différentes et qu'un ose qui constituent l'ADN ou l'ARN. À cause de l'appariement des bases adénine–thymine, guanine–cytosine et adénine–uracile (dans le cas de l'ARN) qui se réalise grâce à des **liaisons hydrogène** particulièrement favorables, un acide nucléique peut adopter une structure en double hélice contenant des **séquences de bases complémentaires.** Dans l'ADN, cet arrangement se désenroule et fonctionne comme une matrice durant la **réplication de l'ADN** et la **synthèse de l'ARN.** Lors de la **synthèse d'une protéine,** chaque acide aminé est déterminé par un jeu de trois bases consécutives de l'ARN, qu'on appelle un **codon.** De ce fait, la séquence des bases (le **code génétique**) dans un brin d'ARN programme une séquence précise d'acides aminés dans la protéine.
10. Le **séquençage de l'ADN** fait intervenir des enzymes de restriction, un marquage radioactif ainsi que des réactions spécifiques de clivage chimique aboutissant à de petits fragments, lesquels sont analysés par électrophorèse.
11. La **synthèse de l'ADN** emploie de la silice en guise de support, sur lequel la séquence de l'oligonucléotide s'accroît par annexion de nouvelles entités et ce, à l'aide des bases voulues, d'alcool et de **groupes protecteurs** de type phosphite-phosphate.
12. La **réaction en chaîne en présence de polymérase (PCR)** permet de réaliser de multiples copies d'ADN.

Problèmes

30. Dessiner les formules structurales – correctes du point de vue stéréochimique – de l'isoleucine et de la thréonine (tableau 26.1). Quel est le nom systématique de la thréonine ?

31. L'abréviation *allo* signifie *diastéréo-isomère* dans le domaine des acides aminés. Représenter l'allo-L-isoleucine et donner le nom systématique de cette molécule.

32. Écrire la structure que chacun des acides aminés suivants aurait en solution aqueuse, aux valeurs indiquées de pH. **(a)** Alanine à pH = 1, 7 et 12; **(b)** sérine à pH = 1, 7 et 12; **(c)** lysine à pH = 1, 7, 9,5 et 12; **(d)** histidine à pH = 1, 5, 7 et 12; **(e)** cystéine à pH = 1, 7, 9 et 12; **(f)** acide aspartique à pH = 1, 3, 7 et 12; **(g)** arginine à pH = 1, 7, 12 et 14. **(h)** tyrosine à pH = 1, 7, 9,5 et 12.

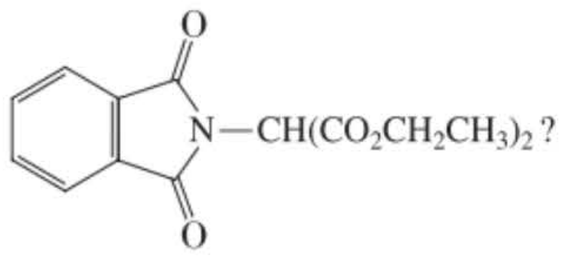
33. Grouper les acides aminés du problème 32 selon qu'ils sont **(a)** positivement chargés, **(b)** neutres ou **(c)** négativement chargés à pH = 7.

34. Montrer comment on calcule les valeurs des pI des acides aminés du problème 32 (voir tableau 26.1). Pour chaque acide aminé qui possède plus de deux valeurs de pK_a, donner la raison du choix de ceux-ci lors du calcul du pI.

35. Montrer comment il faudrait faire pour synthétiser, par bromation de Hell-Volhard-Zelinsky suivie d'une amination, chacun des acides aminés suivants sous forme d'un mélange racémique: **(a)** Gly; **(b)** Phe; **(c)** Ala.

36. Montrer comment on pourrait, par une synthèse de Strecker, obtenir chacun des acides aminés suivants sous forme d'un mélange racémique: **(a)** Gly; **(b)** Ile; **(c)** Ala.

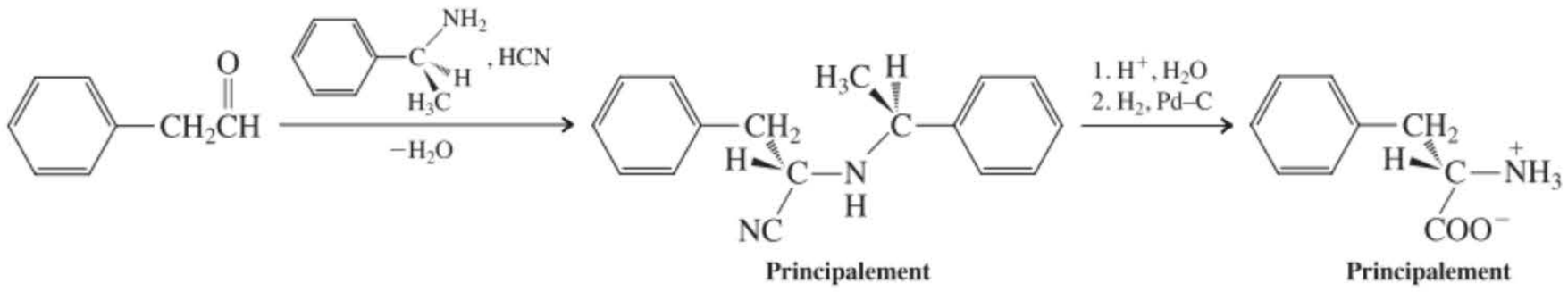
37. Quel acide aminé obtiendra-t-on en appliquant les trois étapes réactionnelles suivantes sur



1. $CH_3CH_2O^-Na^+$, CH_3CH_2OH; 2. $Br(CH_2)_4NHCOCH_3$; 3. H^+, H_2O, Δ.

38. En se servant soit d'une des méthodes du paragraphe 26.2, soit d'une voie issue de votre propre conception, proposer une synthèse plausible de chacun des acides aminés suivants sous forme racémique. **(a)** Val; **(b)** Leu; **(c)** Pro; **(d)** Thr; **(e)** Lys.

39. **(a)** Illustrer la synthèse de la phénylalanine selon le procédé Strecker. Le produit est-il chiral? Présente-t-il une activité optique? **(b)** On a remarqué que le remplacement de NH_3 par une amine optiquement active dans la synthèse de la phénylalanine selon Strecker aboutit à un excès d'un des énantiomères du produit. Attribuer la configuration *R* ou *S* à chaque stéréocentre dans les structures suivantes et expliquer pourquoi la mise en œuvre d'une amine chirale provoque la formation préférentielle d'un stéréo-isomère du produit final.



40. L'agent antibactérien de l'ail, l'allicine (cf. encadré 9.4, problème 73 du chapitre 9), est synthétisé à partir d'un acide aminé insolite, l'alliine, grâce à l'intervention d'une enzyme, l'allinase. Étant donné que l'allinase est une enzyme extracellulaire, ce processus ne se réalise que lorsque l'ail est pilé. Proposer une voie de synthèse plausible de l'alliine. [**Indication:** commencer par concevoir la synthèse d'un acide aminé (du tableau 26.1) dont la structure est apparentée à celle de l'alliine.]

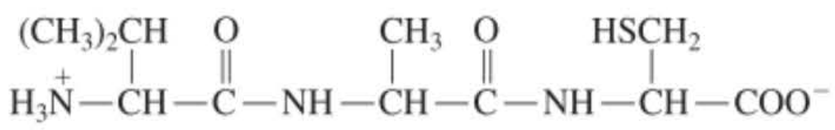


Alliin

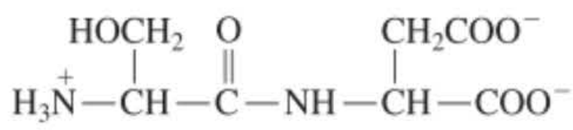
41. Concevoir un procédé qui permette de séparer un mélange des quatre stéréo-isomères de l'isoleucine en ses quatre composants: (+)-isoleucine, (−)-isoleucine, (+)-alloisoleucine et (−)-alloisoleucine (problème 31). (Note: tirer profit du fait que l'alloisoleucine est bien plus soluble dans l'éthanol à 80 %, à toutes les températures, que ne l'est l'isoleucine.)

42. Identifier chacune des structures suivantes comme étant un dipeptide, un tripeptide, etc. et encercler toutes les liaisons peptidiques.

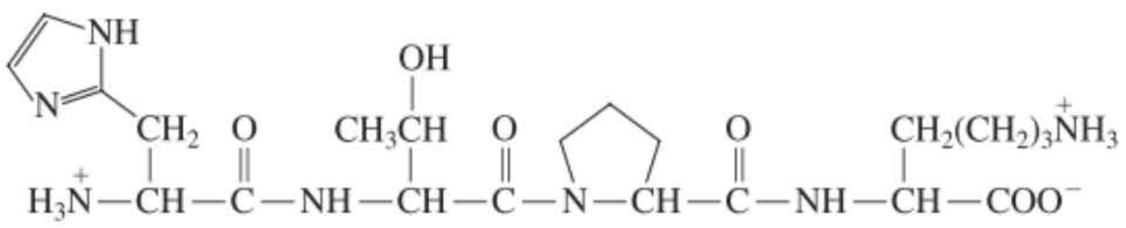
(a)



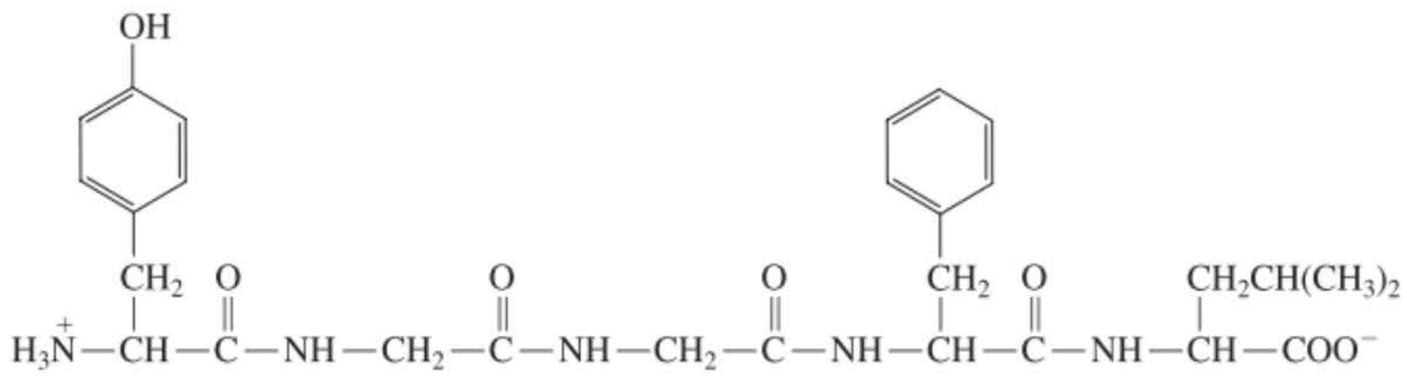
(b)



(c)



(d)



43. En se servant des notations standard (à trois lettres) des acides aminés, écrire les structures des peptides du problème 42 sous forme abrégée.

44. Préciser lesquels parmi les acides aminés du problème 32 et les peptides du problème 42 migreraient, dans un appareil d'électrophorèse à pH = 7, **(a)** vers l'anode ou **(b)** vers la cathode.

45. La soie consiste en des feuillets β dont les chaînes polypeptidiques présentent, de manière répétitive, la séquence Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala. Quelles sont les caractéristiques, dans les chaînes latérales des acides aminés, qui semblent favoriser la configuration en feuillets β. Les illustrations des structures en feuilles plissées, β (figure 26.3), suggèrent-elles une explication pour cette préférence ?

46. Identifier le nombre maximal de sections sous forme d'hélice α dans la myoglobine (figure 26.8C). Les prolines sont localisées dans la myoglobine aux positions 37, 88, 100 et 120. Comment chacune de ces prolines affecte-t-elle la structure tertiaire de la molécule ?

47. Parmi les 153 acides aminés de la myoglobine, 78 contiennent des chaînes latérales polaires (c.-à-d. Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Ser, Thr, Trp et Tyr). Lorsque la myoglobine adopte sa conformation naturelle repliée, 76 de ces 78 chaînes latérales polaires (toutes sauf celles de deux histidines) se projettent vers l'extérieur de sa surface. Et d'autre part, en plus des deux histidines, l'intérieur de la myoglobine contient uniquement Gly, Val, Leu, Ala, Ile, Phe, Pro et Met. Expliquer.

48. Expliquer les trois observations suivantes. **(a)** La soie, comme la plupart des polypeptides avec des structures en feuilles plissées, est insoluble dans l'eau. **(b)** Les protéines globulaires comme la myoglobine se dissolvent en général facilement dans l'eau. **(c)** La désorganisation de la structure tertiaire d'une protéine globulaire (dénaturation) aboutit à la précipitation de ladite protéine à partir de la solution aqueuse.

49. Selon votre propre terminologie, esquisser la démarche qui aurait pu être suivie par les chercheurs qui ont déterminé la nature des acides aminés qui sont présents dans la vasopressine (exercice 26.10).

50. Écrire les produits d'une seule dégradation de Edman appliquée aux peptides du problème 42.

51. Quelle serait l'issue de la réaction de la gramicidine S avec l'isothiocyanate de phényle (dégradation de Edman) ? (**Indication :** avec quel groupe fonctionnel cette substance réagit-elle ?)

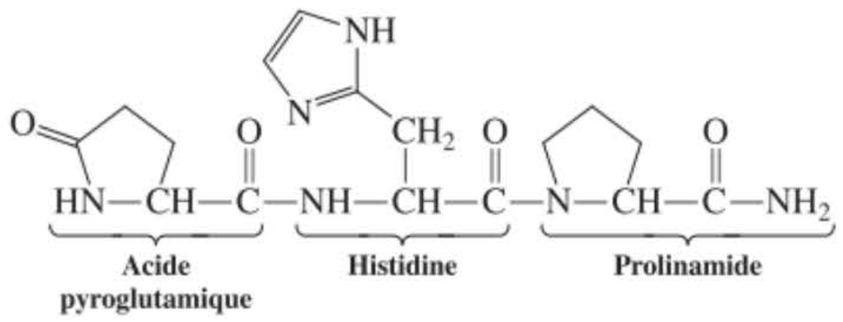
52. La bradykinine (un polypeptide) est une hormone tissulaire qui peut jouer le rôle d'un puissant agent d'induction de la douleur. Lorsque la bradykinine est traitée par le réactif de Edman, l'acide aminé *N*-terminal est identifié comme étant Arg. Une hydrolyse acide incomplète du polypeptide intact provoque des scissions au hasard au sein de diverses molécules de bradykinine, ce qui fournit un assortiment de fragments peptidiques dont Arg-Pro-Pro-Gly, Phe-Arg, Ser-Pro-Phe et Gly-Phe-Ser. L'hydrolyse complète suivie d'une analyse des acides aminés indique un rapport de 3 Pro, 2 Phe, 2 Arg, 1 Gly et 1 Ser. Déduire la séquence des acides aminés de la bradykinine.

53. La séquence des acides aminés de la mét-encéphaline, un peptide cérébral doué d'une puissante activité biologique du type opiacé, est Tyr-Gly-Gly-Phe-Met. Quels seraient les produits de la dégradation de Edman, étape par étape, réalisée sur la mét-encéphaline ? Le peptide présenté dans la partie (d) du problème 42 est la leu-encéphaline, un produit apparenté à la mét-encéphaline et dont les propriétés sont similaires. En quoi les résultats de la dégradation de Edman appliquée à la leu-encéphaline différeraient-ils de ceux relatifs à la mét-encéphaline ?

54. La corticotropine est une hormone hypophysaire qui stimule la sécrétion de la corticosurrénale. Déterminer sa structure primaire à partir des renseignements suivants. (i) L'hydrolyse par la chymotrypsine fournit six peptides : Arg-Trp, Ser-Tyr, Pro-Leu-Glu-Phe, Ser-Met-Glu-His-Phe, Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Gln-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe et Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr. (ii) L'hydrolyse par la trypsine produit de la lysine libre, de l'arginine libre et les cinq peptides suivants : Trp-Gly-Lys, Pro-Val-Lys, Pro-Val-Gly-Lys, Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg et Val-Tyr-Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Gln-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe.

55. Proposer une synthèse aboutissant à la leu-encéphaline [partie (d) du problème 42] à partir des acides aminés constitutifs.

56. La molécule suivante est une hormone appelée thyrolibérine (TRH*). Elle est sécrétée par l'hypothalamus et provoque la libération de la thyrotropine au niveau de l'hypophyse, thyrotropine qui, à son tour, stimule la glande thyroïde. La thyroïde élabore des hormones, telles que la thyroxine, qui contrôlent le métabolisme en général.



Lorsqu'on a isolé pour la première fois la thyrolibérine, il a fallu traiter quatre tonnes de tissu hypothalamique, dont on a pu extraire 1 mg de cette hormone. Il est inutile de dire qu'il est actuellement un peu plus commode de synthétiser la TRH au laboratoire plutôt que de l'extraire des sources naturelles. Planifier une synthèse de la TRH à partir de Glu, His et Pro. On remarquera que l'acide pyroglutamique est tout simplement la lactame de Glu et qu'on peut l'obtenir aisément en chauffant Glu jusqu'à 140°C.

57. **(a)** Les structures représentant les quatre bases d'ADN (paragraphe 26.9) ne sont que les tautomères les plus stables. Écrire une ou plusieurs formes tautomères autres pour chacun de ces hétérocycles (revoir la tautomérie, paragraphes 13.7 et 18.2). **(b)** Dans certains cas, la présence d'une petite quantité de l'un de ces tautomères moins stables peut mener à une erreur dans la réplication de l'ADN ou dans la synthèse du mARN en raison d'un appariement incorrect des bases. Ainsi par exemple, le tautomère imino de l'adénine s'apparie avec la cytosine au lieu de la thymine. Représenter une structure plausible pour cet appariement des bases maintenu par des liaisons hydrogène (cf. figure 26.11). **(c)** En se basant sur le tableau 26.3, déduire une séquence possible d'acides nucléiques présents dans un mARN qui devrait coder les cinq acides aminés de la mét-encéphaline (voir problème 53). Si le mauvais appariement décrit en (b) se trouvait à la première position possible dans la synthèse de cette séquence de mARN, quelle serait la conséquence en ce qui concerne la séquence des acides aminés du peptide ? (Ne pas tenir compte du codon amorceur.)

58. Le facteur VIII est une des protéines qui intervient dans la coagulation sanguine. Un défaut dans le gène dont la séquence d'ADN code le facteur VIII est responsable de l'hémophilie. Le facteur VIII contient 2332 acides aminés. Combien de nucléotides sont-ils nécessaires pour programmer sa synthèse ?

59. Outre les 20 acides aminés conventionnels des tableaux 26.1 et 26.3, deux autres, en l'occurrence, la sélénocystéine (Sec) et la pyrrolysine (Pyl), sont incorporés dans des protéines grâce à la machinerie des acides nucléiques agissant au sein des cellules (cf. paragraphe 26.10). Les codes à trois bases sont, pour Sec et Pyl, respectivement, UGA et UAG. Normalement, ces codes servent à faire cesser la synthèse de la protéine. Toutefois, s'ils sont précédés par certaines séquences précises de bases, il y a plutôt incorporation de ces aminoacides hors du commun et la croissance de la chaîne peptidique continue.

Pyl est rare et ne se retrouve que dans des bactéries plus anciennes. Sec, qui contient la chaîne latérale CH_2SeH, est assez répandu. En fait, on le retrouve dans au moins deux douzaines de protéines humaines dont le rôle est de faire réagir l'élément essentiel qu'est le sélénium. Le pK_a du groupe SeH dans Sec est égal à 5,2. (En guise de comparaison, le pK_a du SH dans Cys est égal à 8,2.) **(a)** Écrire la structure de Sec à pH 7 ; comparer celle-ci à celle de Cys au même pH. **(b)** Déterminer le pI de Sec. **(c)** Étant donné la parenté qui existe entre le soufre et le sélénium dans le tableau périodique, ainsi que les différences de pK_a qui existent entre SH et SeH, en quels termes les réactivités chimiques de Sec et de Cys pourraient, selon vous, être comparées ?

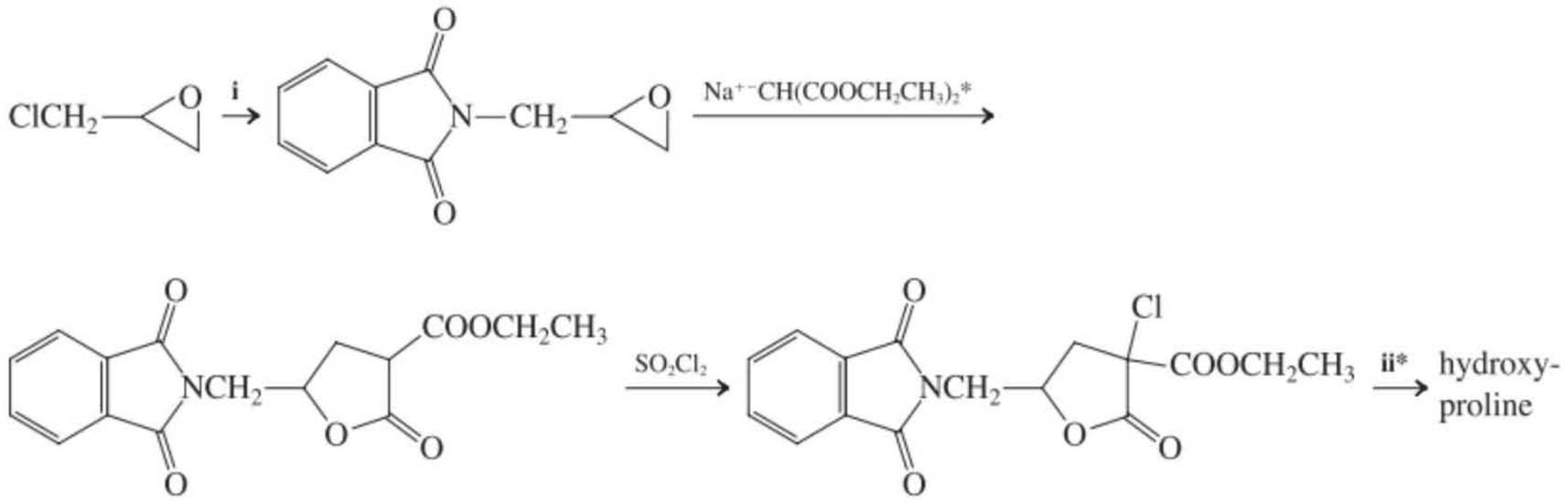
60. DÉFI L'hydroxyproline (Hyp), ainsi que bien d'autres acides aminés qui ne sont pas « officiellement » répertoriés comme essentiels, représente néanmoins une substance biologique de grande nécessité. Elle constitue environ 14 % du contenu en acides aminés du collagène. Le collagène est une protéine qui

---

* N.d.tr. : TRH est l'acronyme de *Thyrotropin-releasing-hormone.*

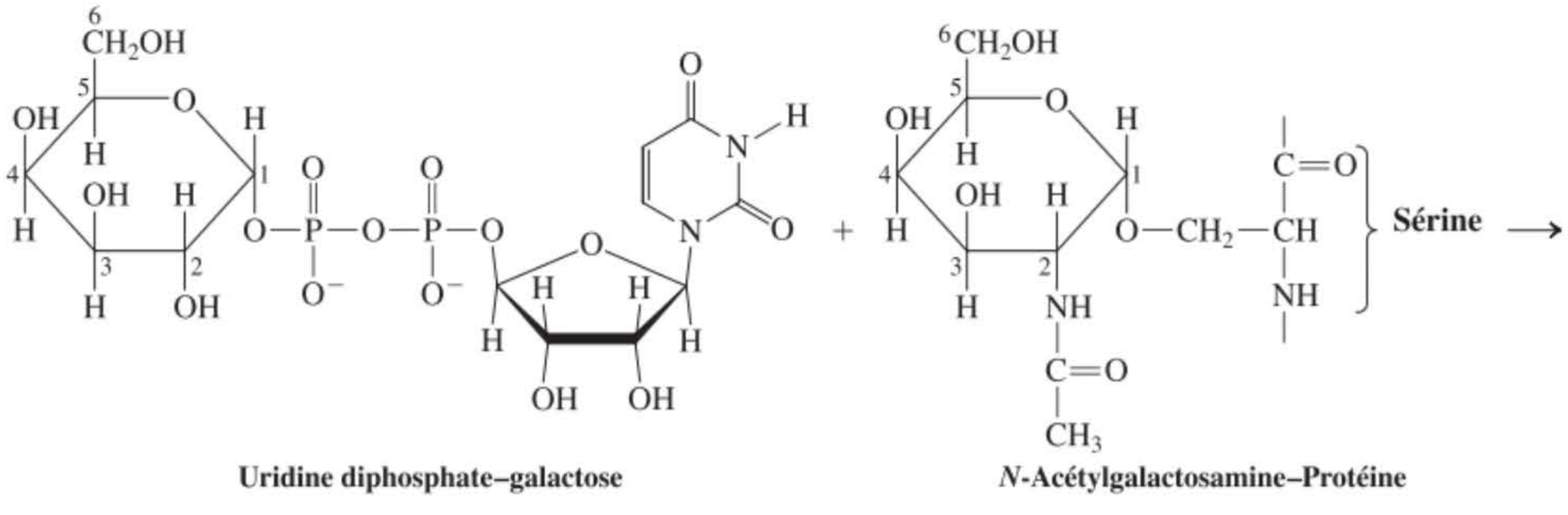
est le constituant principal de la peau et du tissu conjonctif. Il est également présent, associé à des substances inorganiques, dans les ongles, les os et les dents. **(a)** Le nom systématique de l'hydroxyproline est acide (2*S*,4*R*)-4-hydroxyazacyclopentane-2-carboxylique. Représenter la formule structurale – correcte du point de vue stéréochimique – de cet acide aminé. **(b)** L'hydroxyproline est synthétisée dans l'organisme sous une forme liée à un peptide à partir de proline liée à un peptide et de O_2, selon un processus enzymatique qui requiert l'intervention de la vitamine C. En l'absence de vitamine C, seul un collagène défectueux, déficient en Hyp est produit. Une carence en vitamine C provoque le scorbut, un état caractérisé par des hémorragies cutanées et par le gonflement et le saignement des gencives.

Dans la séquence réactionnelle qui suit, qui est une synthèse efficace de l'hydroxyproline en laboratoire, compléter les réactifs nécessaires (i) et (ii) et formuler des mécanismes détaillés pour les étapes signalées par un astérisque.

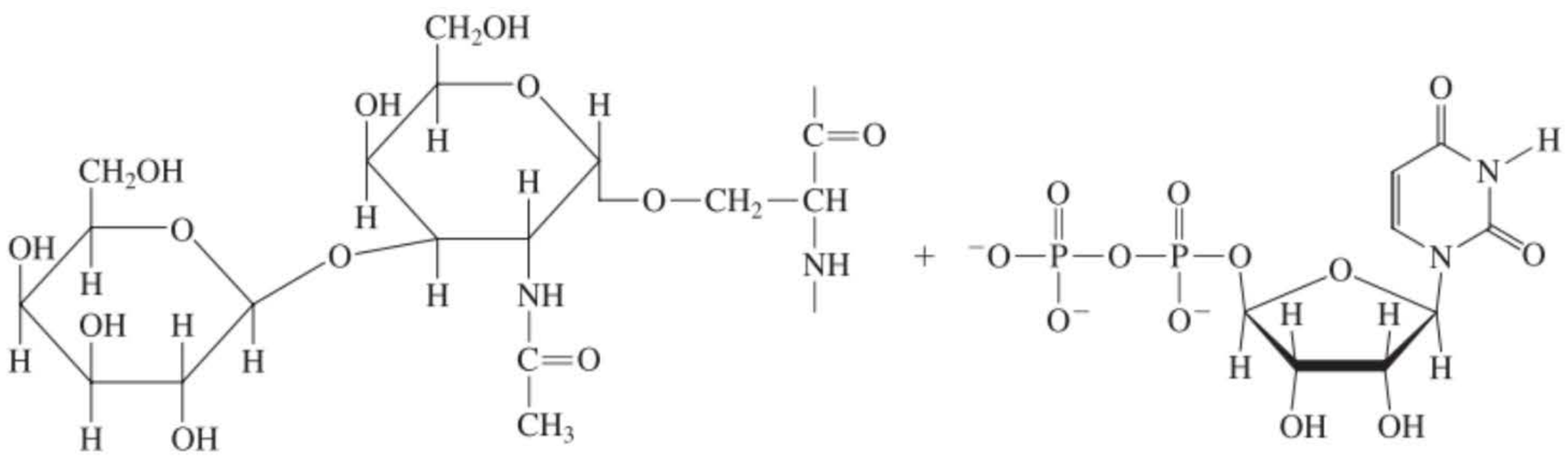


(c) La gélatine, qui est du collagène partiellement hydrolysé, est riche en hydroxyproline et est, par conséquent, fréquemment préconisée comme remède lorsque les ongles se fendillent ou sont cassants. Comme la plupart des protéines, toutefois, la gélatine est presque totalement clivée en acides aminés individuels dans l'estomac et l'intestin grêle avant toute absorption. Est-ce que l'hydroxyproline libre ainsi introduite dans le torrent sanguin peut-être de quelque utilité pour l'organisme en vue de la synthèse du collagène ? (**Indication :** y a-t-il dans le tableau 26.3 un code à trois bases relatif à l'hydroxyproline ?)

61. DÉFI La biosynthèse des oligosaccharides (chapitre 24) fait intervenir des constituants issus de protéines, d'acides nucléiques et de glucides. Dans l'exemple présenté ici, une liaison disaccharidique est créée entre une molécule de galactose et une molécule de *N*-acétylgalactosamine. Le galactose (le sucre « donneur ») est amené à réagir sous forme d'ester avec l'uridine diphosphate, tandis que la galactosamine (l'« accepteur ») est maintenue à la bonne place par une liaison glycoside avec le groupe hydroxyle d'un reste sérine d'une protéine. La galactosyl-transférase est l'enzyme qui permet de former spécifiquement la liaison disaccharidique entre le C1 du donneur et le C3 de l'accepteur :



Uridine diphosphate–galactose + ***N*-Acétylgalactosamine–Protéine**



Galactose $\beta 1\rightarrow$ 3 *N*-acétylgalactosamine–Protéine + **Uridine diphosphate (UDP)**

À quel mécanisme classique ceci vous fait-il penser ? Discutez des rôles joués par les divers intervenants dans cette réaction.

62. DÉFI L'anémie à hématies falciformes* est un état génétique (souvent fatal) dû à une simple erreur dans le gène de l'ADN qui code la chaîne β de l'hémoglobine. La séquence correcte des acides nucléiques (lue sur la matrice du mARN) commence par AUGGUGCACCUGACUCCUG**A**GGAGAAG…, et ainsi de suite. **(a)** Décrypter, à partir de ceci, la séquence correspondante des acides aminés de la protéine. **(b)** La mutation qui provoque l'anémie falciforme est le remplacement du A en caractère gras dans la séquence précédente par U. Quelle est la conséquence de cette erreur dans la séquence des acides aminés correspondants ? **(c)** Cette substitution d'acide aminé altère les propriétés de la molécule d'hémoglobine, en particulier sa polarité et sa forme. Proposer des causes pour ces deux effets. (Se référer au tableau 26.1 pour les structures des acides aminés et à la figure 26.8C pour la structure de la myoglobine, similaire à celle de l'hémoglobine. Remarquer la localisation de la substitution de l'acide aminé au sein de la structure tertiaire de la protéine.)

Problème pour équipe

63. Les acides aminés peuvent servir de substrats de départ (énantiomériquement purs) en synthèse organique. Le schéma I décrit les premières étapes de la synthèse d'un réactif employé lors de la préparation d'acides β-aminés énantiomériquement purs, tels que celui qui se présente dans la chaîne latérale du taxol (paragraphe 4.7). Le schéma II correspond à un ester du même acide aminé servant à synthétiser un dipeptide hétérocyclique insolite employé pour étudier les conformations des polypeptides.

Schéma I : Synthèse d'un réactif énantiomériquement pur



Sel potassique de l'asparagine

A
$C_9H_{15}N_2O_3^-$ K^+
Hétérocycle azoté à six pièces

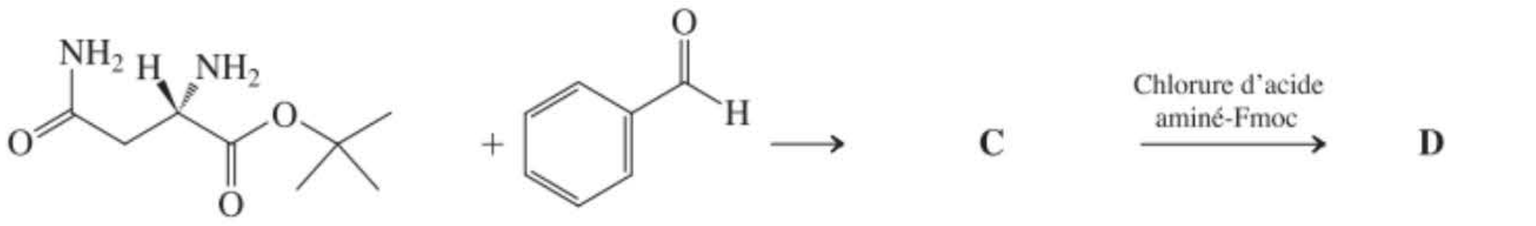
B
$C_{11}H_{18}N_2O_5$

Prendre en considération les questions suivantes :

1. Deux diastéréo-isomères de A se forment selon un rapport 90 : 10. L'isomère majoritaire est celui qui est capable d'adopter la conformation chaise la plus stable. Les deux substituants sur le cycle sont-ils en cis ou en trans ? Indiquer si leurs positions sont équatoriales ou axiales.

2. Quel est l'azote nucléophile qui fournit l'ester carbamique B (paragraphe 20.6) ?

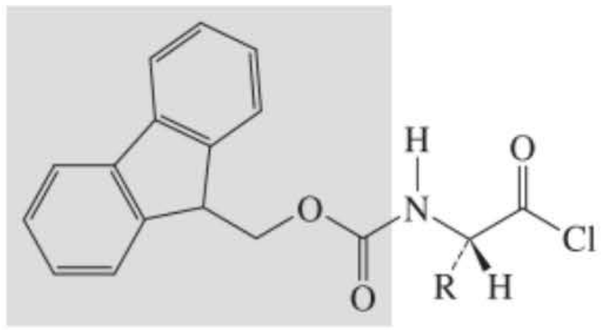
Schéma II : Synthèse d'un dipeptide hétérocyclique insolite



Ester 1,1-diméthyléthylique (*tert*-butylique) de l'asparagine

C
$C_{15}H_{20}N_2O_3$
Composé acylique

D
Dipeptide hétérocyclique



Chlorure d'acide aminé fluorénylméthyloxycarbonylé(Fmoc)

Le groupe protecteur Fmoc (voir dans le cartouche) est employé ici à la place de Cbz ou Boc que vous connaissez bien, parce que le *chlorure d'acide* aminé est indispensable pour réaliser la nouvelle liaison amide. Ni le groupe Cbz ni le groupe Boc ne sont stables dans ces conditions.

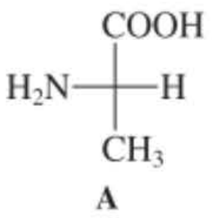
Prendre en considération les questions suivantes :

1. Quel groupe fonctionnel est obtenu en C ?
2. Où se situe la liaison peptidique en D ? Encerclez-la.

Rassemblez-vous pour discuter des réponses aux questions posées à propos de chaque schéma et des structures proposées pour A à D.

---

* N.d.tr. : il s'agit de la *drépanocytose*.



A

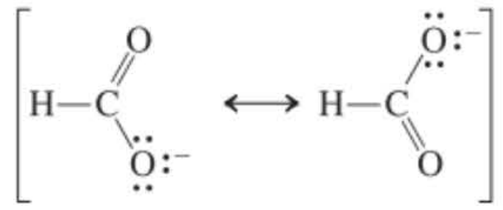
Problèmes préprofessionnels

64. La structure A (présentée dans la marge) est celle d'un acide α-aminé naturel. Sélectionner son nom dans la liste suivante. (**a**) Glycine ; (**b**) alanine ; (**c**) tyrosine ; (**d**) cystéine.

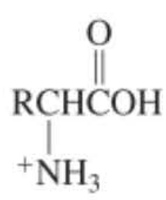
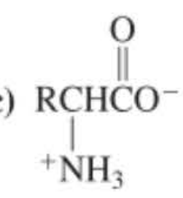
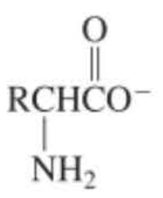
65. La *structure primaire* d'une protéine concerne : **(a)** des réticulations grâce à des ponts disulfure ; **(b)** la présence d'une hélice α ; **(c)** la séquence en acides α-aminés dans la chaîne polypeptidique ; **(d)** l'orientation des chaînes latérales dans l'espace tridimensionnel.

66. Laquelle, parmi les cinq structures suivantes, est un zwittérion ?

(a) $^{-}O_2CCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$ **(b)** $^{-}O_2CCH_2CH_2CO_2^{-}$ **(c)** $H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^{-}$

(d) $CH_3(CH_2)_{16}CO_2^{-}\ K^{+}$ **(e)** 

67. Quand un acide α-aminé est dissous dans de l'eau dont le pH est ensuite ajusté à 12, laquelle, parmi les espèces suivantes, est prédominante ?

(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)** 

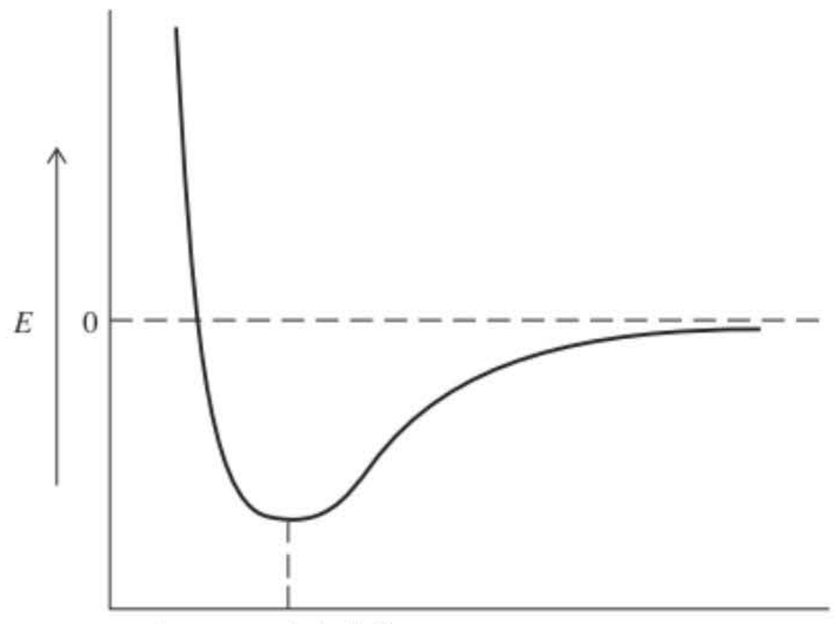
68. Combien y a-t-il de stéréocentres dans la petite protéine naturelle qu'est la glycylalanylalanine ? **(a)** Zéro ; **(b)** un ; **(c)** deux ; **(d)** trois.

Réponse aux exercices

Chapitre 1

1-1

(a)



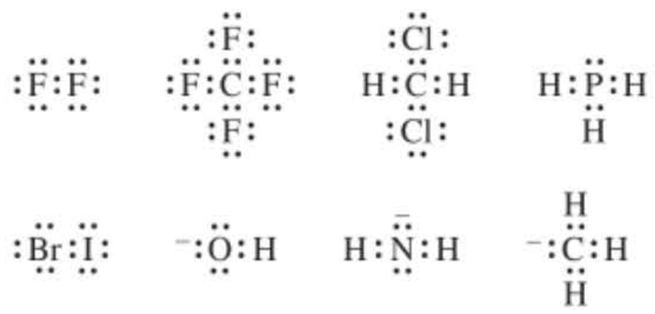
(b) S'explique de soi-même.

1-2

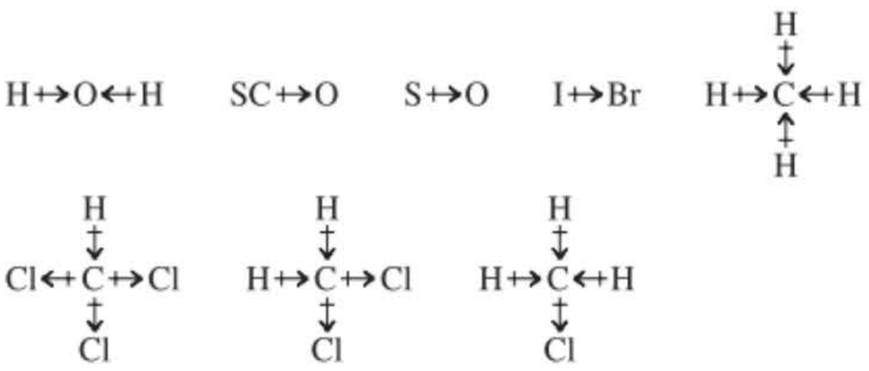
$Li^+[:\ddot{Br}:]^-$ $[Na]_2^+[:\ddot{O}:]^{2-}$ $Be^{2+}[:\ddot{F}:]_2^-$

$Al^{3+}[:\ddot{Cl}:]_3^-$ $Mg^{2+}[:\ddot{S}:]^{2-}$

1-3



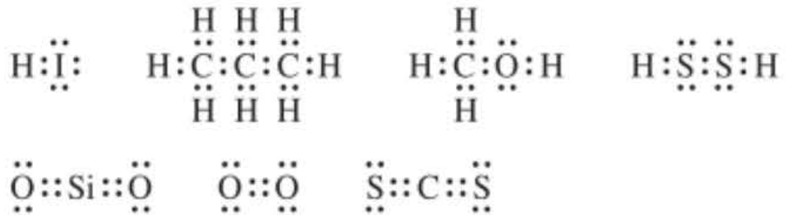
1-4



1-5

On peut considérer que NH_3 est isoélectronique de H_3C^-, comme H_2O l'est de H_2C^{2-}. La répulsion électronique due aux paires électroniques libres oblige les électrons des liaisons à « s'écarter d'elles », ce qui donne lieu à des structures pyramidales ou anguleuses.

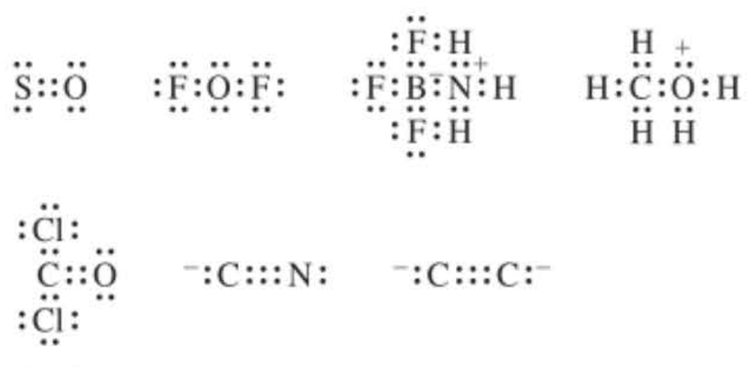
1-6



1-7

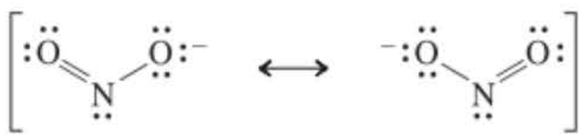
Expliqué dans le chapitre.

1-8



1-9

(a) La géométrie devrait être quasi trigonale (en tenant compte de la paire électronique libre), avec des longueurs de liaisons N–O identiques et la moitié d'une charge négative sur chaque atome d'oxygène.



(b) À partir de l'exercice1.8 : $\ddot{S}{=}\ddot{O}$; longueur de la liaison : 1,48 Å.

Pour SO_2 :



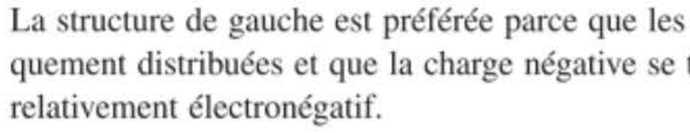
A

Une longueur de liaison égale à 1,43 Å correspond mieux à la structure A, car on doit s'attendre pour les autres formes à une valeur supérieure à 1,48 Å.

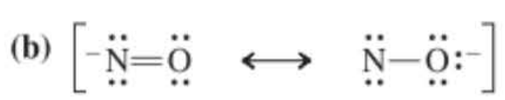
1-10

Expliqué dans le chapitre.

1-11

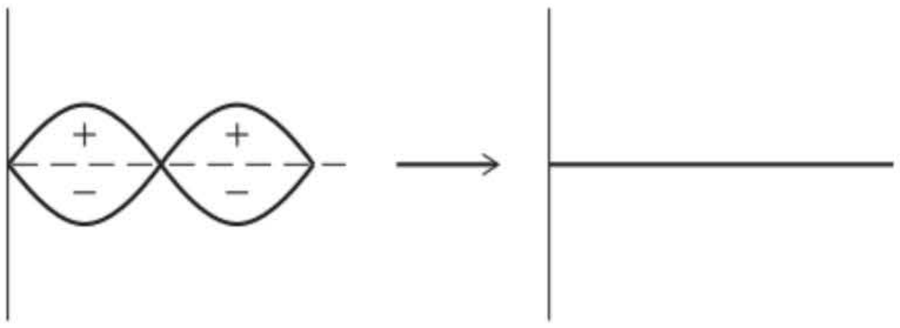
(a) 

La structure de gauche est préférée parce que les charges sont plus symétriquement distribuées et que la charge négative se trouve sur l'oxygène qui est relativement électronégatif.

(b) 

La structure de gauche est préférée parce que celle de droite contient un azote qui n'obéit pas à la règle de l'octet.

1-12



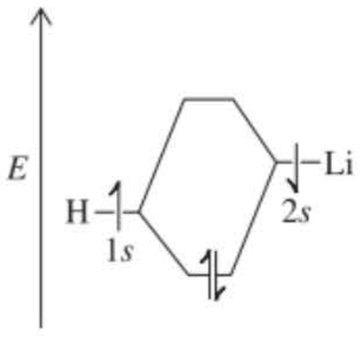
1-13

À dessiner d'après les configurations électroniques suivantes :
S $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p)^4$; P $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p)^3$

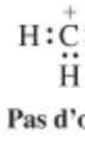
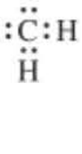
1-14

Expliqué dans le chapitre.

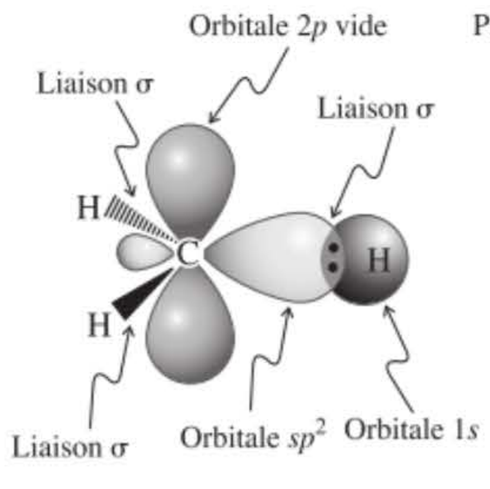
1-15



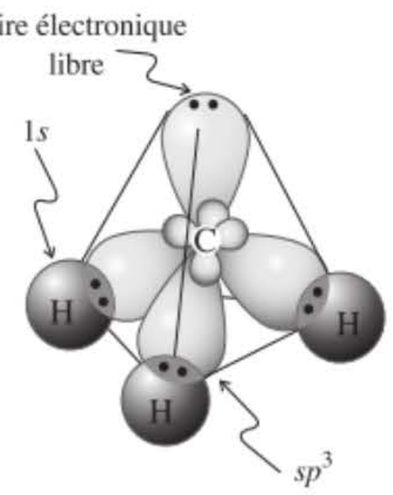
1-16

CH_3^+ ou  CH_3^- ou 

Pas d'octet



Trigonal, hybridé en sp^2, déficient en électrons comme BH_3

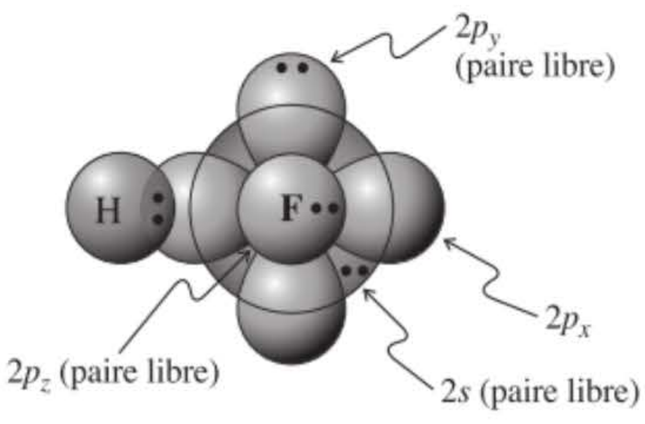


Tétraédrique, hybridé en sp^3, à enveloppe fermée

1-17

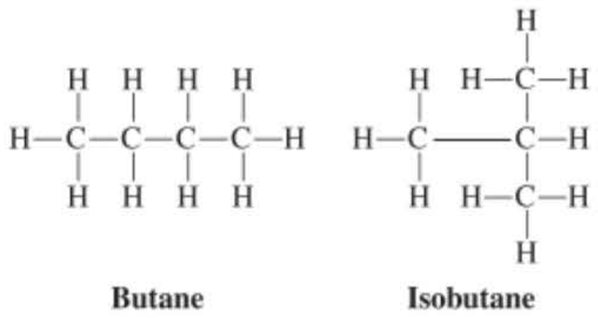
Expliqué dans le chapitre.

1-18



Fluorure d'hydrogène

1-19



Butane **Isobutane**

1-20

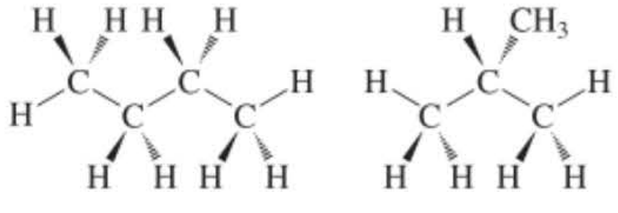
S'explique de soi-même. On se doit de faire remarquer que ces molécules sont flexibles et qu'elles peuvent adopter toute une série de dispositions dans l'espace.

1-21

$CH_3CH_2CH_2CH_3$ CH_3CHCH_3



1-22



Chapitre 2

2-1

$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$
$= -93{,}7 \text{ kJ mol}^{-1} - (298 \text{ K} \times 139{,}3 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1})$
$= 52{,}3 \text{ kJ mol}^{-1}$

La réaction est défavorisée à 25°C. Aux températures plus élevées, ΔG° est moins positif et pourra même devenir négatif. Le point de passage du positif au négatif, c'est-à-dire $\Delta G^\circ = 0$, est atteint à 400°C, lorsque $\Delta H^\circ = T\Delta S^\circ$.

2-2

$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$
$= -64{,}9 \text{ kJ mol}^{-1} - (298 \text{ K} \times -131{,}0 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1})$
$= -25{,}82 \text{ kJ mol}^{-1}$

La variation d'entropie de cette réaction est négative parce que deux molécules sont transformées en une seule.

2-3

Expliqué dans le chapitre.

2-4

On nous donne la stœchiométrie de la réaction dans l'équation chimique : les deux substrats réagissent selon un rapport 1 : 1. La consommation de la moitié du CH_3Cl réduit sa concentration de 0,2 à 0,1M. À ce point, une quantité égale de NaOH a dû être consommée. Dès lors, sa concentration chute de 1,0 à 0,9M, soit à 90 % de sa valeur initiale. La nouvelle vitesse se calcule d'après l'équation suivante, dans laquelle $[CH_3Cl]$ et [NaOH] se réfèrent aux concentrations initiales de ces molécules.

Nouvelle vitesse $= k\,(0{,}5\,[CH_3Cl])\,(0{,}9[NaOH]) = (0{,}45)\,k\,[CH_3Cl]\,[NaOH]$
$= 0{,}45$ (vitesse initiale)
$= 0{,}45\,(1 \times 10^{-4})$
$= 4{,}5 \times 10^{-5} \text{ mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Il est tout aussi valable (bien que ce ne soit pas nécessaire dans ce cas particulier) de calculer la valeur de la constante de vitesse à partir des informations données et de s'en servir pour arriver à la réponse finale :

$k = (1 \times 10^{-4}\ \text{mol l}^{-1}\ \text{s}^{-1})/(0{,}2\text{M})(1{,}0\ \text{M}) = 5 \times 10^{-4}\ \text{l mol}^{-1}\ \text{s}^{-1}$
Nouvelle vitesse = k (0,5 [CH_3Cl]) (0,9 [NaOH]) = (5×10^{-4}) (0,1) (0,9)
$= 4{,}5 \times 10^{-5}\ \text{mol l}^{-1}\ \text{s}^{-1}$

2-5

(a) +25,82 kJ mol^{-1}
(b) $\Delta G^\circ = 64{,}9 - (0{,}773 \times 131{,}0)$
$= -36{,}36\ \text{kJ mol}^{-1}$
Dès lors, l'équilibre de dissociation se situe du côté de l'éthène et du HCl à cette température élevée, à laquelle le terme entropique surpasse le facteur enthalpique.

2-6

$k = 10^{14} e^{-58{,}4/1{,}53} = 3{,}03 \times 10^{-3}\ \text{s}^{-1}$

2-7

(a) $H{-}\ddot{O}:^- + H^+ \longrightarrow H{-}\ddot{O}{-}H$ (à comparer à l'exemple 2)

(b) $H^+ + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow H_2C(H){-}\overset{+}{C}H_2$ (à comparer à l'exemple 4b)

(c) $(CH_3)_2\ddot{N}:^- + H{-}\ddot{Cl}: \longrightarrow (CH_3)_2\ddot{N}{-}H + :\ddot{Cl}:^-$
(à comparer à l'exemple 3)

(d) $CH_3{-}\ddot{O}:^- + H_2C{=}\ddot{O} \longrightarrow CH_3{-}\ddot{O}{-}CH_2{-}\ddot{O}:^-$
(à comparer à l'exemple 4a)

2-8

(a) HSO_3^- **(b)** ClO_3^- **(c)** HS^- **(d)** $(CH_3)_2O$ **(e)** SO_4^{2-}

2-9

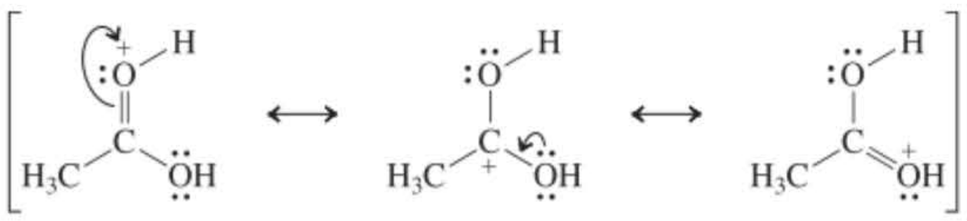
(a) $(CH_3)_2NH$ **(b)** HS^- **(c)** $^+NH_4$ **(d)** $(CH_3)_2C{=}\overset{+}{O}H$ **(e)** CF_3CH_2OH

2-10

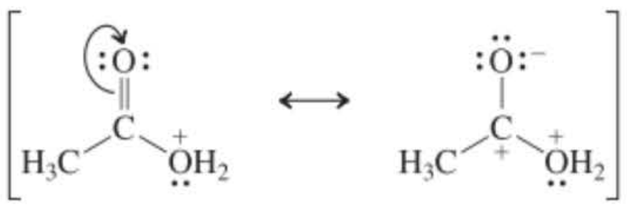
L'acide phosphoreux est plus fort. Il a la plus petite valeur de pK_a, ce qui correspond à une constante de dissociation acide supérieure, K_a.
K_a (HNO_2) = $10^{-3{,}3}$; Ka (H_3PO_3) = $10^{-1{,}3}$.

2-11

La protonation de l'oxygène situé à l'extrémité de la double liaison donne lieu à une structure décrite par trois formes de résonance contributives :



La protonation de l'atome d'oxygène du groupe OH donne lieu à une structure qui n'est décrite que par deux formes contributives, dont la seconde est peu favorable à cause de la présence côte à côte de deux atomes chargés positivement :



La protonation de l'oxygène doublement lié est préférée.

2-12

Expliqué dans le chapitre.

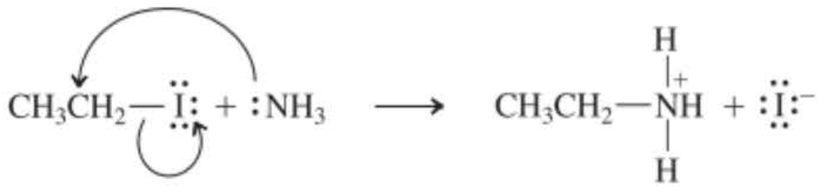
2-13

Soit on prend la différence entre les valeurs de pK_a que l'on convertit en antilog, soit on convertit individuellement chaque valeur de pK_a en antilog dont on prend ensuite le rapport. Dans le cas présent, la première méthode est plus directe : l'acide acétique a une valeur de pK_a qui est *moindre*, à raison de 9 unités, par rapport à l'eau. Dès lors, l'acide acétique est 10^9 fois *plus fort* que l'eau en tant qu'acide.

2-14

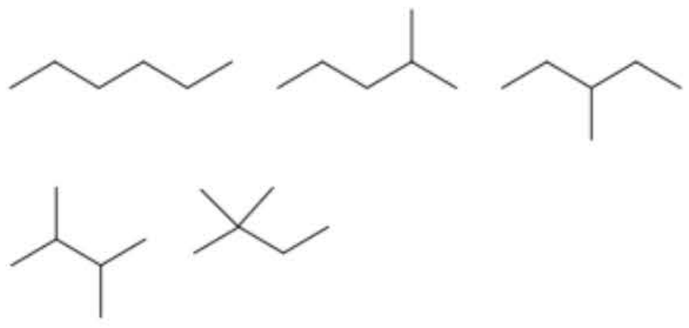
Expliqué dans le chapitre.

2-15

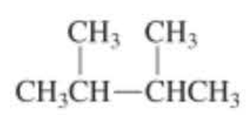


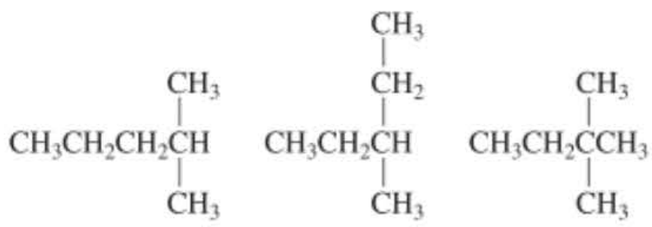
2-16

(a)

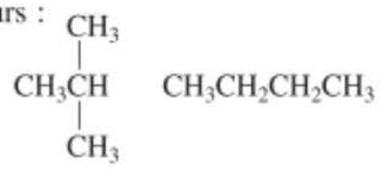


(b) Homologues supérieurs :

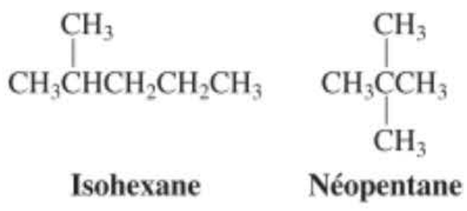




Homologues inférieurs :

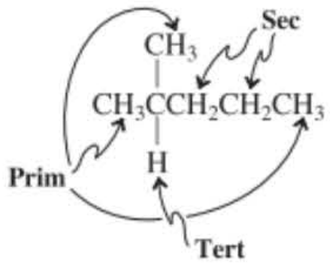


2-17



Isohexane **Néopentane**

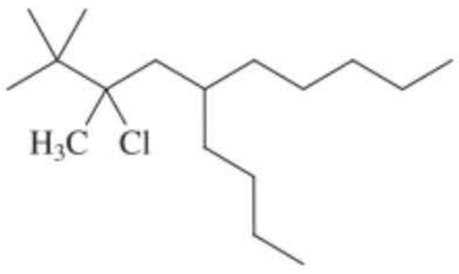
2-18



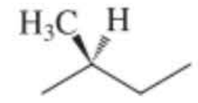
2-19

S'explique de soi-même.

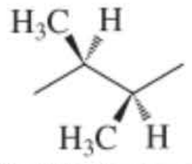
2-20



2-21



2-Méthylbutane



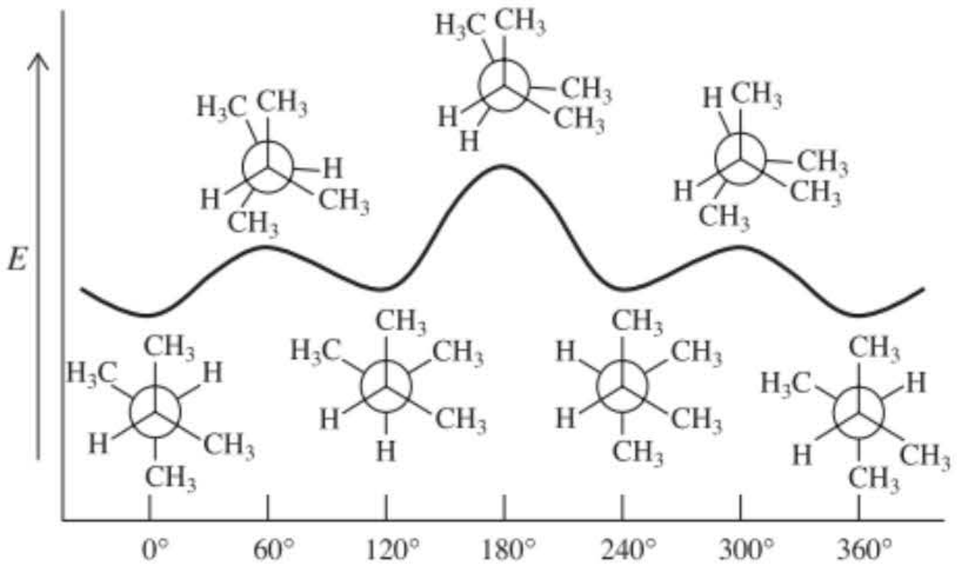
2,3-Diméthylbutane

2-22

Expliqué dans le chapitre.

2-23

Dans cet exemple (mis en graphique ci-dessous), la différence d'énergie entre les deux conformères décalés s'avère être très faible.

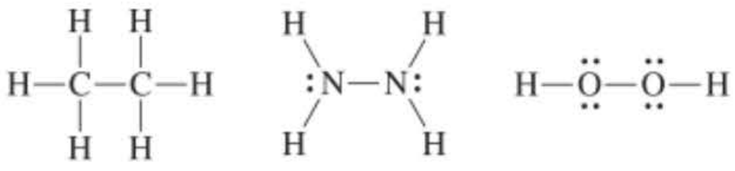


Chapitre 3

3-1

Expliqué dans le chapitre.

3-2



Sur la base des gabarits des orbitales et des équivalences énergétiques, et donc des recouvrements covalents, les liaisons C–C, N–N et O–O devraient être assez similaires. En outre, chacune de ces liaisons unit deux atomes identiques, de sorte que ces trois liaisons seront non-polaires, sans qu'aucune attraction coulombienne ne se manifeste. Par contre, chaque N dans la liaison N–N porte une paire électronique libre et chaque O dans le peroxyde d'hydrogène en porte deux. Une répulsion de paire libre à paire libre dans l'hydrazine affaiblira la liaison N–N par rapport à la liaison C–C de l'éthane et cet effet sera encore plus prononcé dans le peroxyde d'hydrogène.

3-3

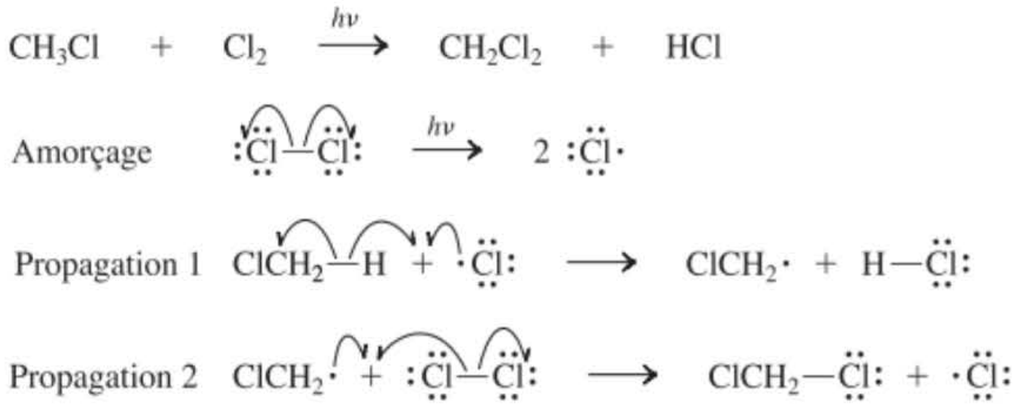
Première: $CH_3\text{-}C(CH_3)_3$ $\quad DH^\circ = 364$ kJ mol^{-1}

Deuxième: $CH_3\text{-}CH_3$ $\quad DH^\circ = 376$ kJ mol^{-1}

3-4

Expliqué dans le chapitre.

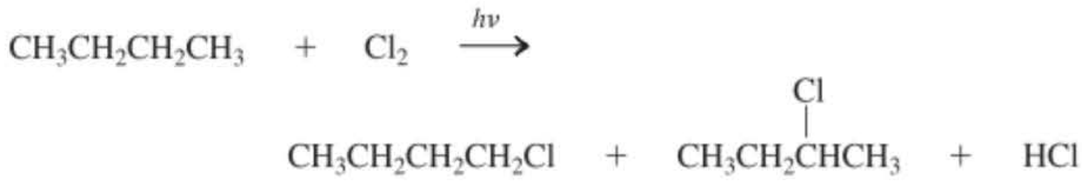
3-5



3-6

La réponse vient de l'examen de la figure 3.7 et du tableau 3.5. L'atome de chlore est bien plus réactif que l'atome de brome, comme l'indiquent les valeurs de ΔH pour l'étape d'arrachement de l'hydrogène: +8 kJ mol^{-1} contre 75 kJ mol^{-1}. Étant donné que les états de transition de ces étapes d'arrachement reflètent les stabilités relatives des produits, il est évident qu'il est beaucoup plus facile d'obtenir (CH_3 + HCl) que (CH_3 + HBr).

3-7



Le rapport du produit primaire /secondaire se calcule en multipliant le nombre des hydrogènes respectifs dans le substrat engagé par leur réactivité relative:

$(6 \times 1) : (4 \times 4) = 6 : 16 = 3 : 8$

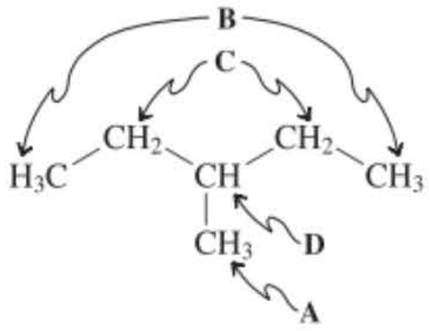
En d'autres mots, 2-chlorobutane: 1-chlorobutane = 8 : 3.

3-8

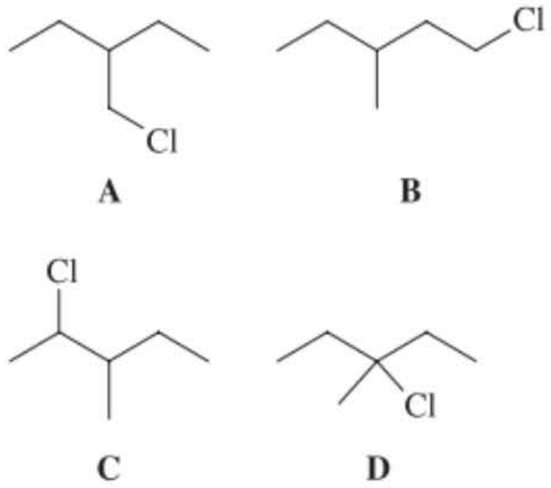
Expliqué dans le chapitre.

3-9

Le composé mis en œuvre présente quatre groupes distincts d'hydrogènes:



Quatre produits de monochloration sont donc possibles, correspondant au remplacement d'un atome d'hydrogène dans chacun de ces quatre groupes par un chlore:



Le tableau résume la détermination des quantités relatives de chaque produit que l'on s'attend à voir se former.

Position (groupe)	Nombre d'hydrogènes	Réactivité relative	Rdt relatif	Rdt en %
A	3	1	3	10 %
B	6	1	6	20 %
C	4	4	16	53 %
D	1	5	5	17 %

3-10

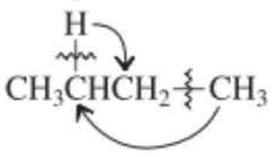
Expliqué dans le chapitre.

3-11

Le 2,3-diméthylbutane, $(CH_3)_2CH–CH(CH_3)_2$, contient 12 atomes d'hydrogènes primaires et 2 atomes d'hydrogènes tertiaires, chaque fois identiques, dans un rapport valant donc 6 : 1. Cependant, la sélectivité tertiaire : primaire pour la monochloration n'est que de 5 : 1. De ce fait, la monochloration n'aboutira qu'à environ des quantités égales des deux produits possibles de monochloration, $(ClCH_2)(CH_3)CH–CH(CH_3)_2$ et $(CH_3)_2CCl–CH(CH_3)_2$, ce qui ne sera pas utile du point de vue synthétique. Par contre la sélectivité tertiaire : primaire dans le cas de la monobromation est d'environ 1800 : 1. La monobromation produira $(CH_3)_2CBr–CH(CH_3)_2$ avec une sélectivité élevée, (1 800/6), soit 300 : 1, et ce sera donc un excellent procédé de synthèse.

3-12

Au cours de cette isomérisation, un hydrogène secondaire ainsi qu'un groupe méthyle terminal du butane échangent leurs positions :



Dès lors,

ΔH° = (somme des énergies des liaisons rompues)
– (somme des énergies des liaisons formées)
= (395,4 + 364) – (360 + 410)
= –10,6 kJ mol^{-1}

Chapitre 4

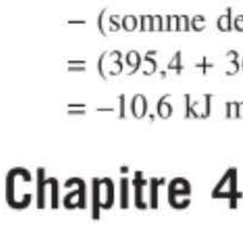
4-1

Les aspects de la tension cyclique et de l'analyse conformationnelle sont décrits dans les paragraphes 4.2 à 4.5.
Il est à noter que les cycloalcanes sont beaucoup moins flexibles que les alcanes à chaîne linéaire et possèdent dès lors moins de libertés conformationnelles. Le cyclopropane doit être plan et tous les hydrogènes sont éclipsés. Les cycloalcanes supérieurs sont caractérisés par une flexibilité de plus en plus marquée, avec des hydrogènes en positions décalées et des atomes de carbone étant finalement à même d'adopter des conformations *anti*.

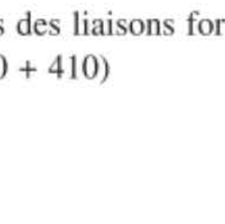
4-2

Expliqué dans le chapitre.

4-3

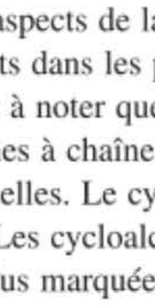


***trans*-1-Bromo-2-méthylcyclohexane**

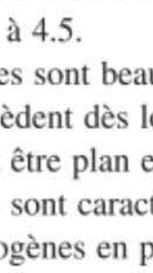


***cis*-1-Bromo-3-méthylcyclohexane**

***trans*-1-Bromo-3-méthylcyclohexane**

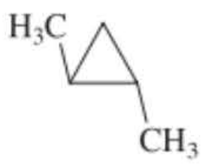


***cis*-1-Bromo-4-méthylcyclohexane**



***trans*-1-Bromo-4-méthylcyclohexane**

4-4



Trans



Cis

L'isomère cis est caractérisé par une plus grande chaleur de combustion (de l'ordre de 4 kJ mol^{-1}), à cause de la gène stérique.

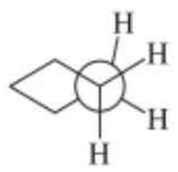
4-5

Expliqué dans le chapitre.

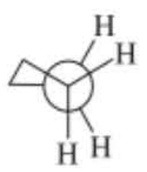
4-6

Ce problème est une variante de l'exercice 4.5, sauf qu'ici x est donné et que le ΔH° de la réaction est l'inconnue. Comme le cyclohexane produit est exempt de toute tension, la chaleur de réaction de A avec H_2 correspondra à la tension de la liaison partagée. Avec, en guise de référence, la liaison centrale du 2,3-diméthylbutane, DH° = 357,5 kJ mol^{-1} (tableau 3.2), l'énergie de cette liaison vaudra 357,5 – 211,9 = 145,6 kJ mol^{-1}. La formation du cyclohexane à partir de A sera exothermique à raison de ΔH° = (435 + 145,6) – 823,5 = – 242,9 kJ mol^{-1}.

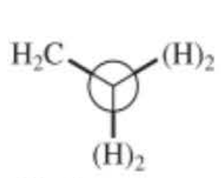
4-7



Cyclopentane



Cyclobutane



Cyclopropane

Les angles de torsion C–H respectifs valent grosso modo 40°, 20° et 0°.

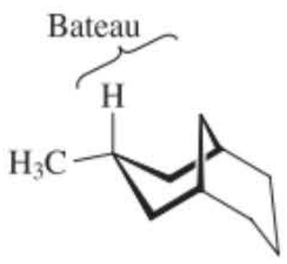
4-8

log K = –1,7/1,36 = –1,25
$K = 10^{-1,25}$ = 0,056. À comparer à K = 5/95 = 0,053

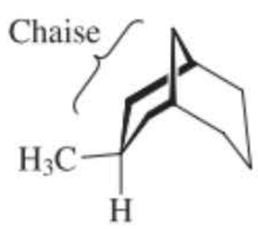
4-9

Expliqué dans le chapitre.

4-10



A



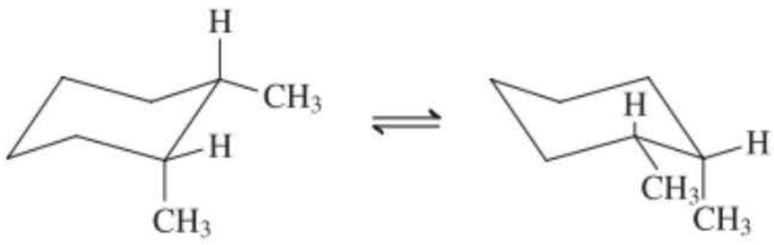
B

4-11

(a) ΔG° = différence d'énergie entre un méthyle axial et un éthyle axial : 7,32 – 7,11 = environ 0,20 kJ mol^{-1}, c'est-à-dire peu.
(b) Idem qu'en (a).
(c) 7,32 + 7,11 = 14,43 kJ mol^{-1}.

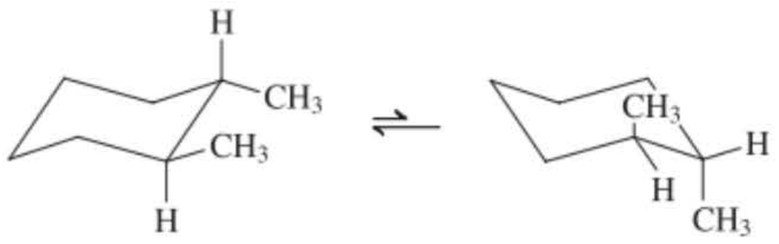
4-12

(a)



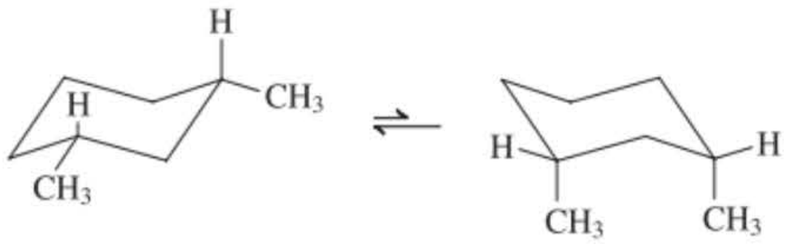
Tous deux axial-équatorial

(b)



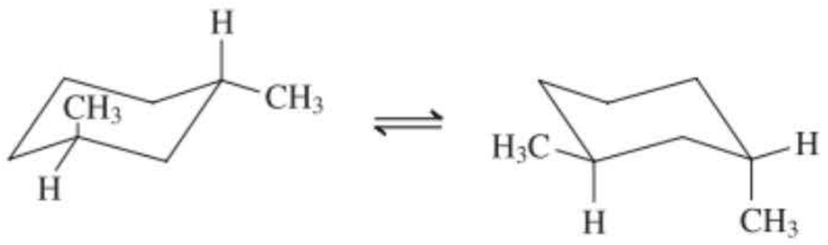
Diéquatorial Diaxial

(c)



Diéquatorial Diaxial

(d)



Tous deux axial-équatorial

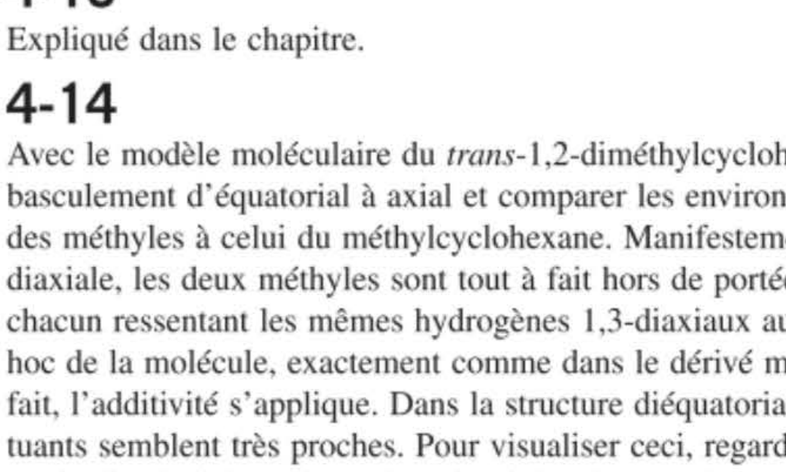
4-13

Expliqué dans le chapitre.

4-14

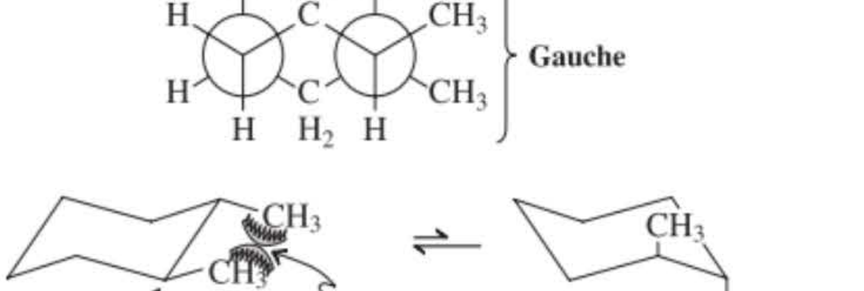
Avec le modèle moléculaire du *trans*-1,2-diméthylcyclohexane, exécuter le basculement d'équatorial à axial et comparer les environnements respectifs des méthyles à celui du méthylcyclohexane. Manifestement, dans la forme diaxiale, les deux méthyles sont tout à fait hors de portée l'un de l'autre, chacun ressentant les mêmes hydrogènes 1,3-diaxiaux au niveau des faces ad hoc de la molécule, exactement comme dans le dérivé monométhylé. De ce fait, l'additivité s'applique. Dans la structure diéquatoriale, les deux substituants semblent très proches. Pour visualiser ceci, regardez la figure 4.12, en particulier la liaison du cycle qui unit les deux carbones porteurs d'un méthyle et ignorez le restant : on se trouve en présence d'une interaction *gauche* dans un butane (paragraphe 2.8, figures 2.12 et 2.13), ce qui déstabilise ce conformère à raison de ~ 3,8 kJ mol^{-1}. Dès lors, le $\Delta G°$ propre au basculement de cycle sera inférieur à 14,2 kJ mol^{-1}.

Gauche



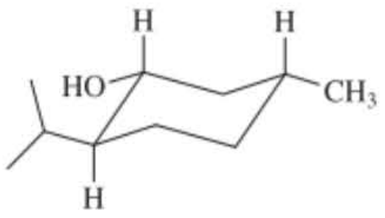
4-15

La *trans*-décaline est parfaitement rigide. Un « basculement » conformationnel complet chaise–chaise est impossible. Par contre, les positions axiale et équatoriale dans l'isomère cis peuvent être interchangées par isomérisation conformationelle des deux cycles. La barrière relative à cette interconversion est faible (E_a = 59 kJ mol^{-1}). Comme l'une des liaisons assurant la jonction est toujours axiale, l'isomère cis est moins stable que le trans (à raison de 8 kJ mol^{-1}, d'après les mesures de combustions).



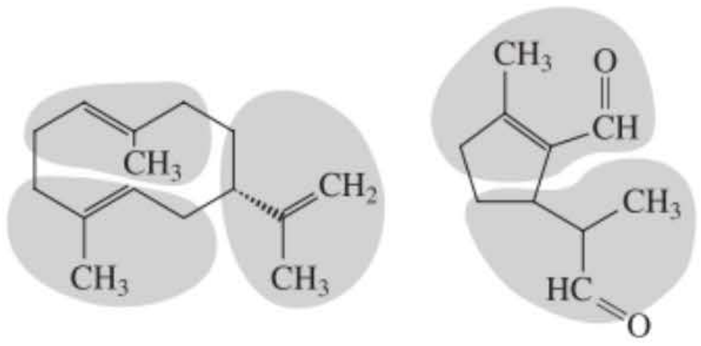
Basculement des cycles dans la *cis*-décaline

4-16



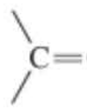
Tout équatorial

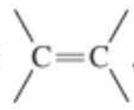
4-17



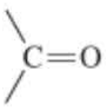
Sesquiterpène Monoterpène

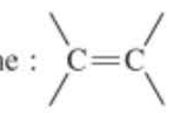
4-18

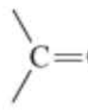
Acide chrysanthémique :  , —COOH, —COOR

Grandisol :  , —OH

Menthol : —OH

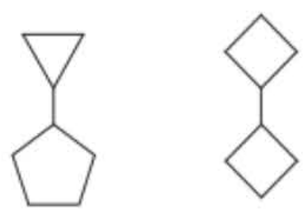
Camphre : 



Taxol : —OH, —O—, cycles benzéniques aromatiques,  , —COOR, —CONHR

Chapitre 5

5-1

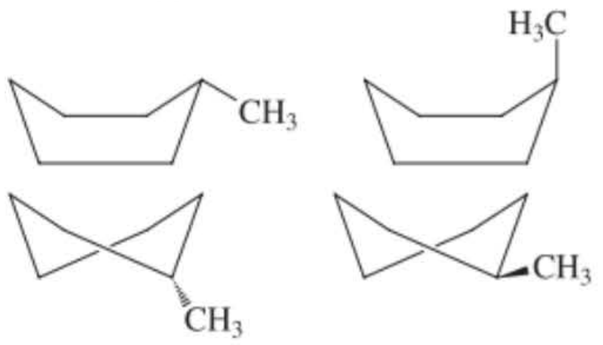


Cyclopropyl-cyclopentane **Cyclobutyl-cyclobutane**

Les deux hydrocarbures répondent à la même formule moléculaire : C_8H_{14}. Ce sont, dès lors, des isomères (de constitution).

5-2

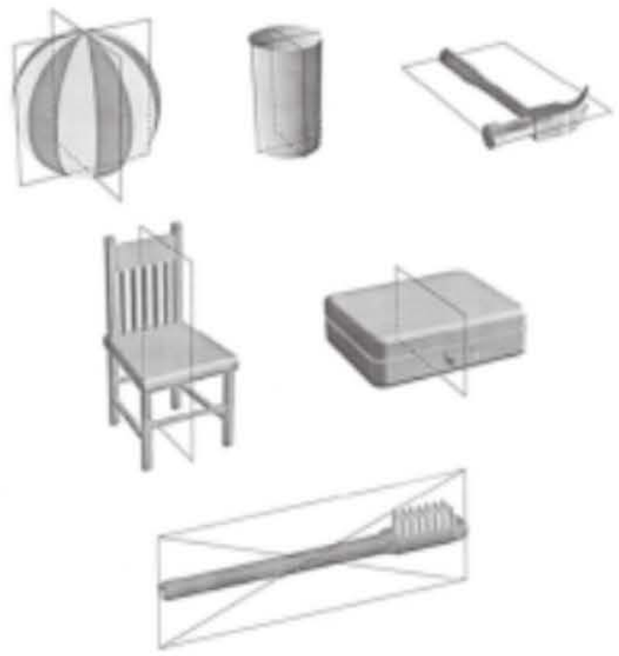
Il existe diverses formes bateau et bateau-croisé du méthylcyclohexane, dont certaines apparaissent ci-dessous :



5-3

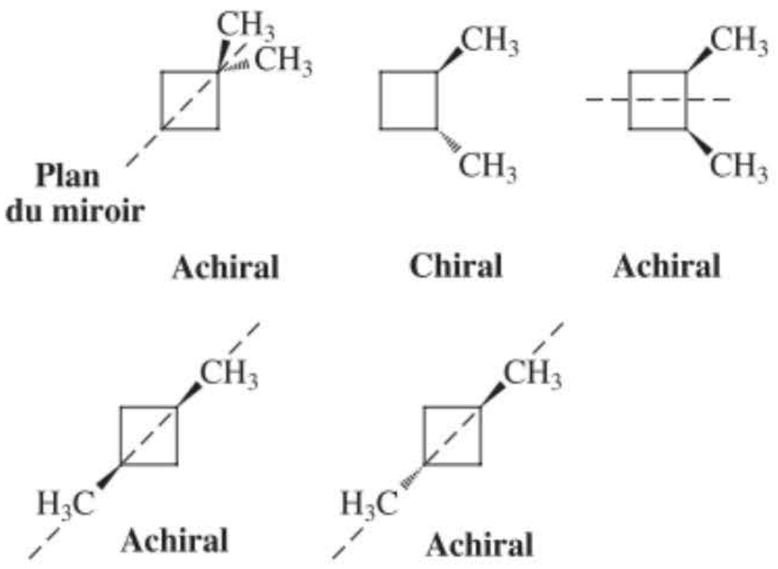
Tous sont chiraux. On notera cependant que le 2-méthylbutadiène (isoprène) est lui-même achiral. Nombre de stéréocentres : acide chrysanthémique, 2 ; grandisol, 2 ; menthol, 3 ; camphre, 2 ; β-cadinène, 3 ; taxol, 11 ; épiandrostérone, 7 ; cholestérol, 8 ; acide cholique, 11 ; cortisone, 6 ; testostérone, 6 ; estradiol, 5 ; progestérone, 6 ; nonéthistérone, 6 ; éthynylestradiol, 5 ; RU-486, 5.

5-4



(Illustrations dues à l'aimable concours de Marie Sat.)

5-5



5-6

$$[\alpha] = \frac{6{,}65}{1 \times 0{,}1} = 66{,}5$$

L'énantiomère du saccharose naturel est caractérisé par un $[\alpha]$ valant –66,5.

5-7

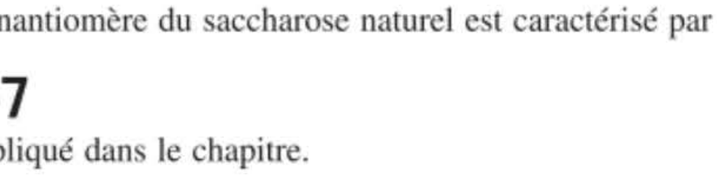
Expliqué dans le chapitre.

5-8

Pureté optique (%)	Rapport (+/–)	$[\alpha]_{obs}$
75	87,5/12,5	+17,3°
50	75/25	+11,6°
25	62,5/37,5	+5,8°

5-9

(a) $-CH_2Br > -CCl_3 > -CH_2CH_3 > -CH_3$

(b) 

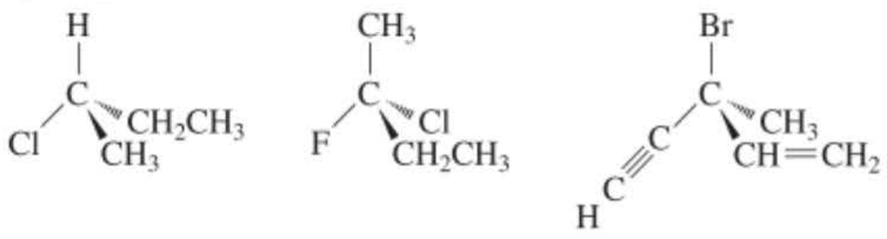
5-10

Expliqué dans le chapitre.

5-11

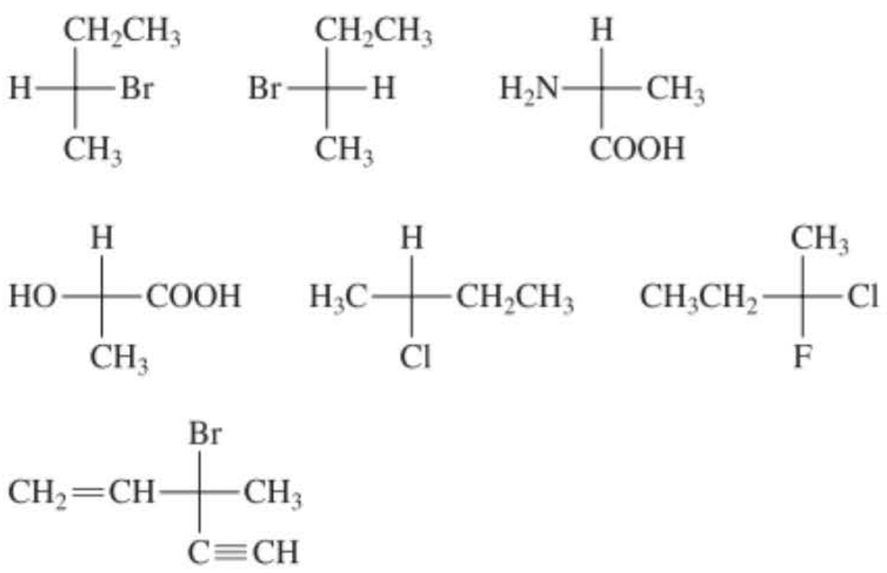
(+)-2-Bromobutane : *S*
(+)-Acide 2-aminopropanoïque : *S*
(–)-Acide 2-aminopropanoïque : *R*

5-12

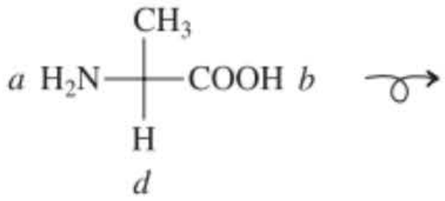


S ***R*** ***S***

5-13



5-14



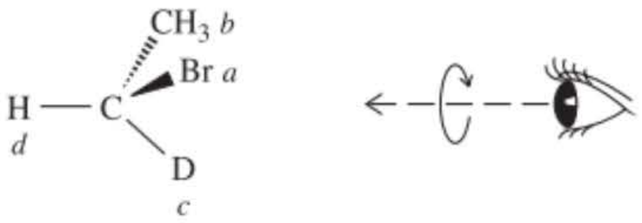
120°

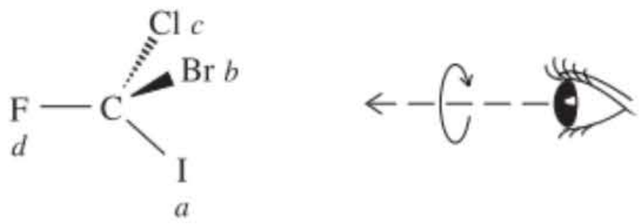
5-15

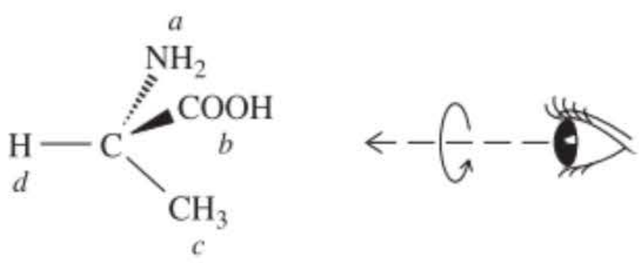
Expliqué dans le chapitre.

5-16

5-17

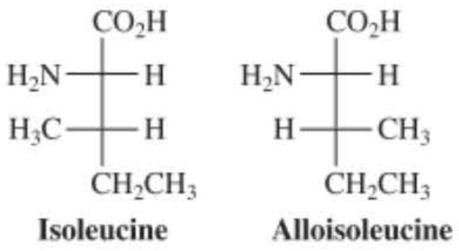






Le fait de placer le substituant dont la priorité est la plus faible (*d*) au nord dans une projection de Fischer revient à le localiser derrière le plan de la page, là où il convient qu'il se situe afin de pouvoir attribuer correctement la configuration absolue par inspection visuelle.

5-18



Isoleucine

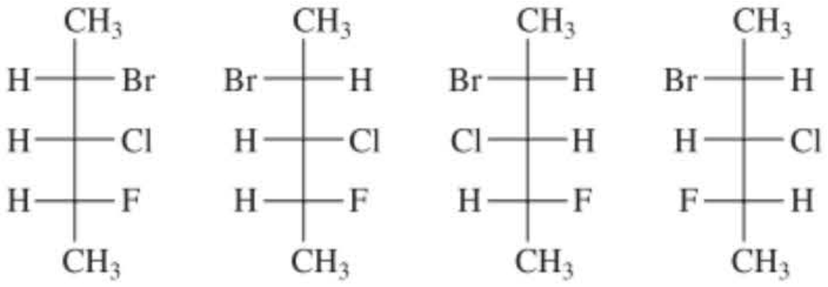
Alloisoleucine

Ce sont des diastéréo-isomères.

5-19

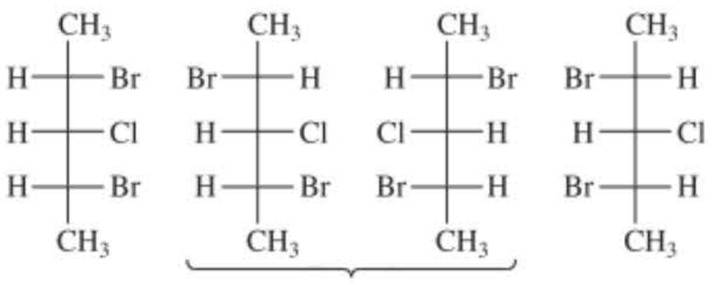
1 : (2*S*,3*S*)-2-Fluoro-3-méthylpentane.
2 : (2*R*,3*S*)-2-Fluoro-3-méthylpentane.
3 : (2*R*,3*R*)-2-Fluoro-3-méthylpentane.
4 : (2*S*,3*S*)-2-Fluoro-3-méthylpentane.
1 et 2 sont des diastéréo-isomères ; 1 et 3 sont des énantiomères ; 1 et 4 sont identiques ; 2 et 3 ainsi que 2 et 2 et 4 sont des diastéréo-isomères ; 3 et 4 sont des énantiomères. Lorsqu'on y inclut l'image spéculaire de 2, il y a quatre stéréo-isomères.

5-20



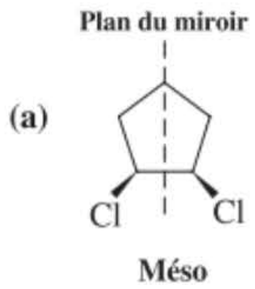
Avec les quatre images spéculaires, il y a quatre paires énantiomères de diastéréo-isomères.

5-21

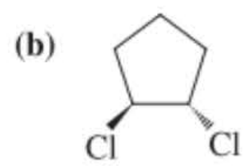


Méso **Énantiomères** **Méso**

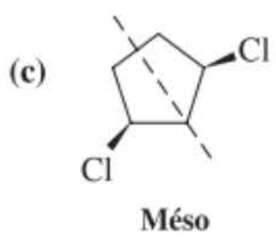
5-22



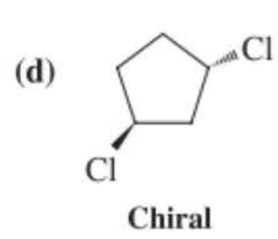
Méso



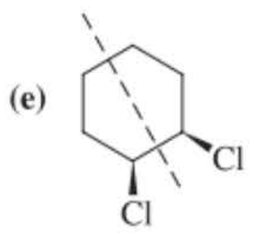
Chiral



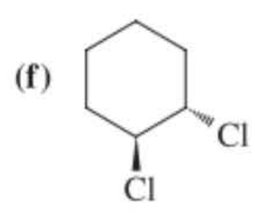
Méso



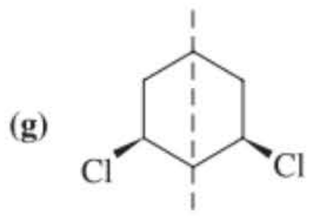
Chiral



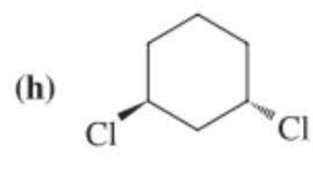
Méso



Chiral

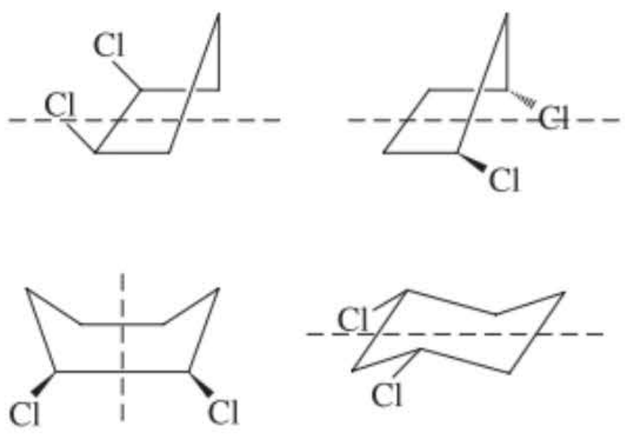


Méso



Chiral

5-23



5-24

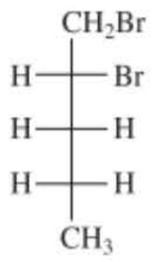
La quasi-totalité des halogénations en C2 fournit des mélanges racémiques ; la bromation constitue une exception : elle aboutit au 2,2-dibromobutane achiral. D'autre part, la bromation en C3 fournit les deux 2,3-dibromobutanes diastéréo-isomères, dont l'un, en l'occurrence le 2*R*,3*S*, est méso.

5-25

Expliqué dans le chapitre.

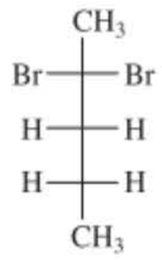
5-26

Attaque en C1 :



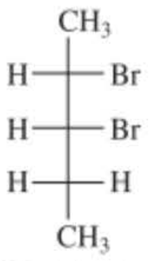
(*R*)-1,2-Dibromopentane
Chiral, optiquement actif

Attaque en C2 :

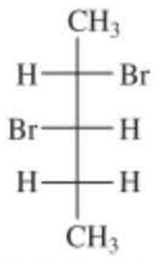


2,2-Dibromopentane
Achiral

Attaque en C3 :



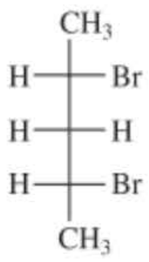
(2*S*,3*R*)-2,3-Dibromopentane
Chiral, optiquement actif



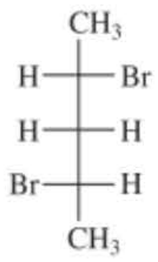
(2*S*,3*S*)-2,3-Dibromopentane
Chiral, optiquement actif

Diastéréo-isomères, formés en quantités inégales

Attaque en C4 :



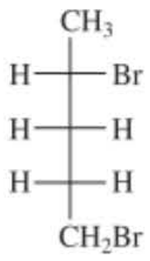
(2*S*,4*R*)-2,4-Dibromopentane
Achiral, méso, optiquement inactif



(2*S*,4*S*)-2,4-Dibromopentane
Chiral, optiquement actif

Diastéréo-isomères, formés en quantités inégales

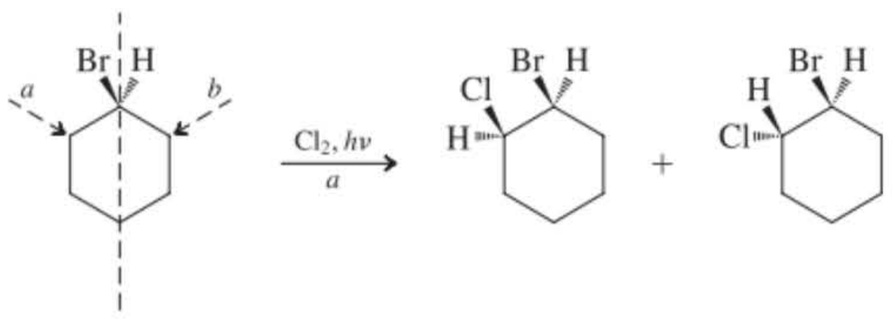
Attaque en C5 :



(*S*)-1,4-Dibromopentane
Chiral, optiquement actif

5-27

Le bromocyclohexane possède un plan-miroir et est dès lors achiral.
La chloration en C2 devrait aboutir à des diastéréo-isomères, en l'occurrence les *cis*- et *trans*-1-bromo-2-chlorocyclohexane dans des proportions non égales. En pratique, c'est le produit trans, moins encombré qui prédomine. Comme on part d'un substrat achiral, les produits sont des racémiques. De ce fait, une attaque par la gauche (a) fournit l'ensemble de stéréo-isomères présenté, tandis que l'attaque tout aussi probable par la droite (b) fournit les images spéculaires de ceux-ci (non représentés).



Plan-miroir (Achiral) **Cis** **Trans**

Chapitre 6

6-1

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{I}:$

(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{O}CH_2CH_3$

(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{N}=\overset{+}{N}=\ddot{N}:^-$

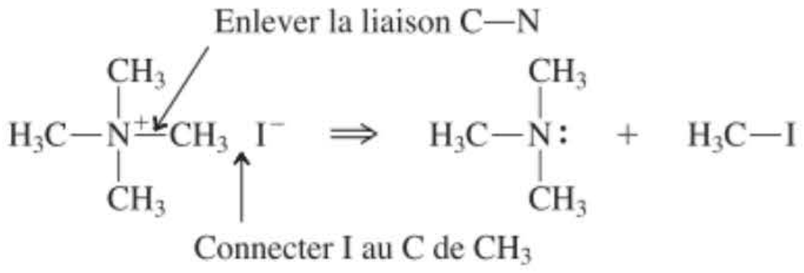
(d) $\left[\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3CH_2CH_2CH_2AsCH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}\right]^+ \quad :\ddot{Br}:^-$

(e) $\left[\begin{array}{c} \\ CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{S}eCH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}\right]^+ \quad :\ddot{Br}:^-$

6-2

Expliqué dans le chapitre.

6-3



6-4

(a) $H^+ \quad :\ddot{O}H \longrightarrow H_2\ddot{O}$

(b) $:\ddot{F}:^- \quad BF_3 \longrightarrow {}^-BF_4$

(c) $H_3N: \quad H—\ddot{Cl}: \longrightarrow {}^+NH_4 \quad :\ddot{Cl}:^-$

(d) $Na^+ \; {}^-:\ddot{O}CH_3 \quad H—\ddot{S}—H \longrightarrow CH_3\ddot{O}H \quad Na^+ \; {}^-:\ddot{S}H$

(e) $(CH_3)_2\ddot{O}—H \quad H_2\ddot{O}: \longrightarrow (CH_3)_2\ddot{O} \quad H_3O:^+$

(f) $H_2O: \quad H—\ddot{O}H \longrightarrow H_3O:^+ \quad {}^-:\ddot{O}H$

6-5

Dans les mécanismes 1 et 3, l'oxygène est le nucléophile et le carbone est l'électrophile. Dans le mécanisme 4, la double liaison carbone-carbone est le nucléophile et le proton est l'électrophile. Dans le mécanisme 2, relatif à la dissociation, aucun nucléophile ou électrophile extérieur n'est représenté, mais l'atome de carbone est électrophile dès le départ et le devient davantage encore après que le chlorure l'ait quitté.

6-6

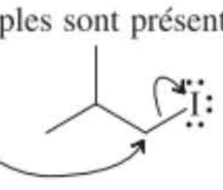
(a) $(CH_3)_3N: \quad CH_3—\ddot{I}:$

(b) Seule la première approche est montrée.



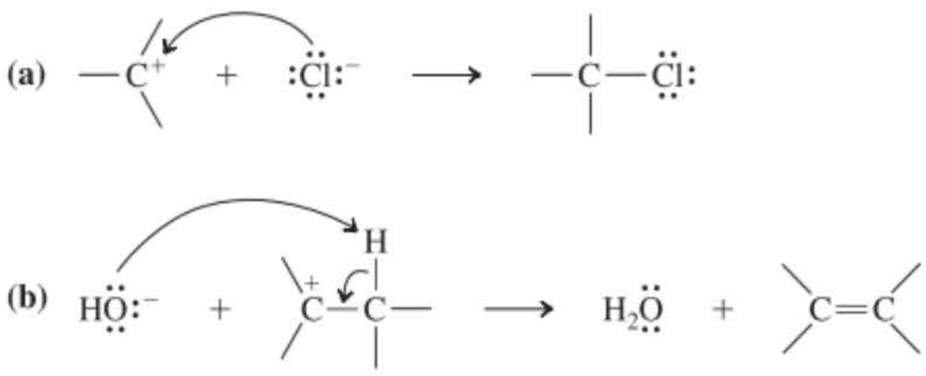
6-7

Seuls deux exemples sont présentés.

4. $:N\equiv C:^-$  $\ddot{I}:$

7. $(CH_3)_3P: \quad CH_3—\ddot{Br}:$

6-8



6-9

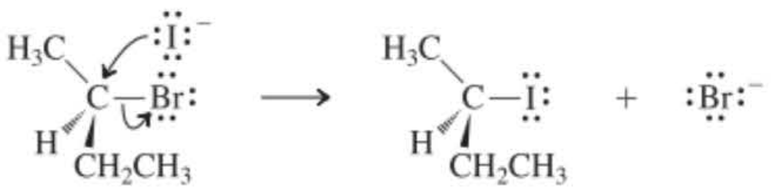
Expliqué dans le chapitre.

6-10

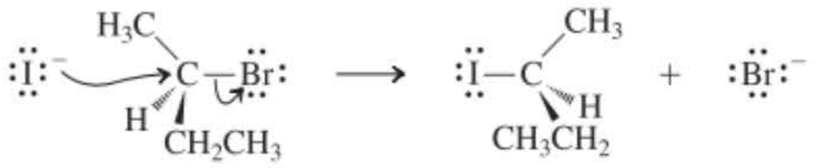
(a) 9×10^{-10} mol l^{-1} s^{-1}
(b) $1{,}2 \times 10^{-9}$ mol l^{-1} s^{-1}
(c) $2{,}7 \times 10^{-9}$ mol l^{-1} s^{-1}

6-11

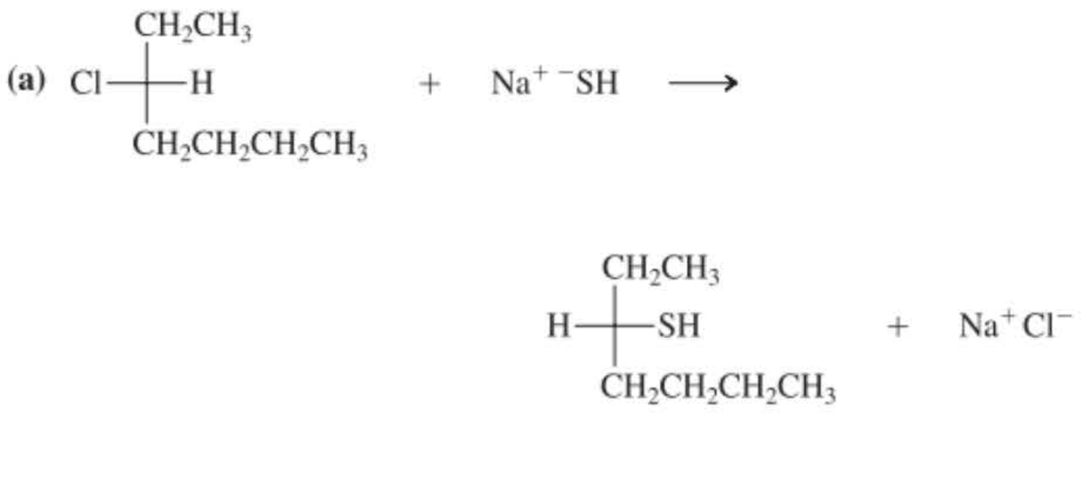
Substitution frontale



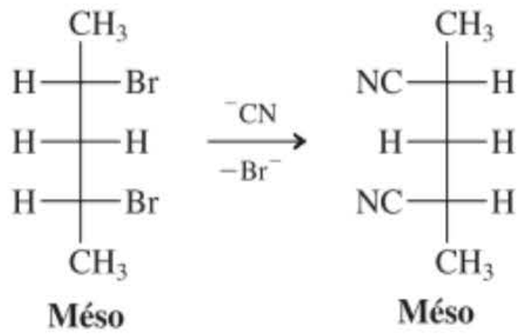
Substitution dorsale



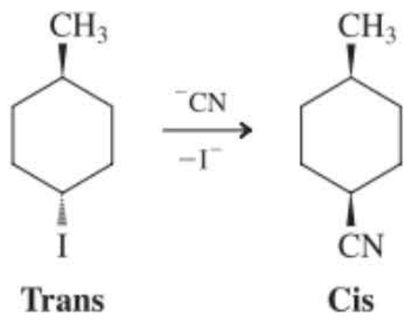
6-12



6-13

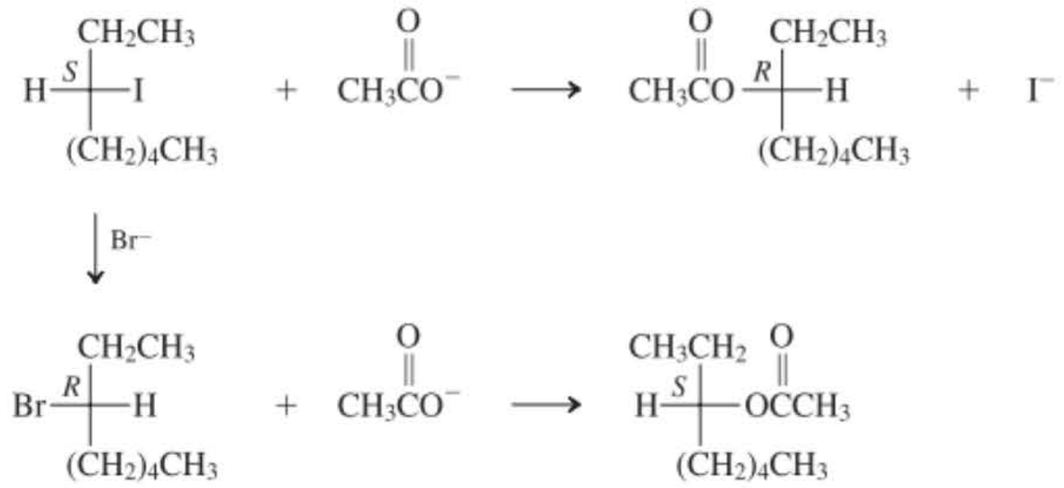


Méso **Méso**



Trans **Cis**

6-14

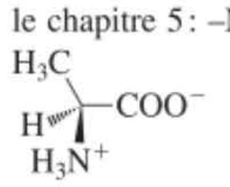


6-15

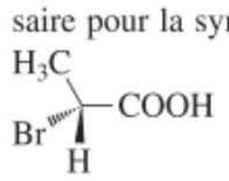
Expliqué dans le chapitre.

6-16

La structure de la *S*-alanine se déduit des règles de priorité présentées dans le chapitre 5 : $-NH_3^+ > -COO^- > -CH_3 > H$, ce qui donne, pour réponse

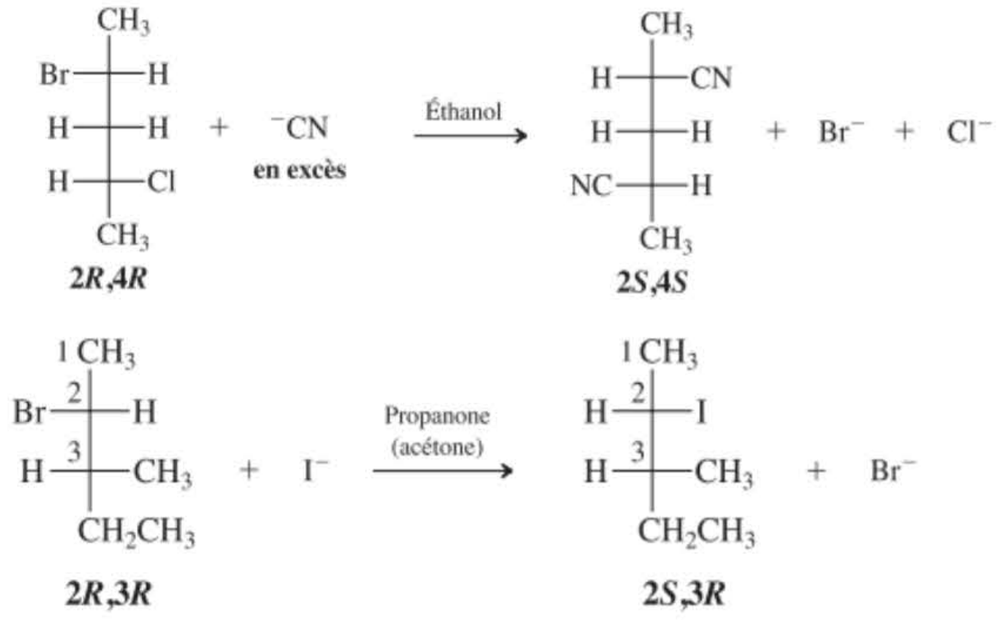


Étant donné qu'une substitution S_N2 inverse la configuration au niveau du site de la réaction, le stéréo-isomère de l'acide 2-bromopropanoïque nécessaire pour la synthèse de la *S*-alanine est



c'est-à-dire l'énantiomère *R*.

6-17



2R,4R ***2S,4S***

2R,3R ***2S,3R***

Ces quatre composés sont tous des diastéréo-isomères de leurs pendants de la page 230.

6-18

I^- est un meilleur groupe sortant que Cl^-. Dès lors, le produit est $Cl(CH_2)_6SeCH_3$.

6-19

Les acidités relatives des acides apparaissent d'abord, suivies des basicités relatives de leurs bases conjuguées. Dans chaque cas, la plus faible des deux bases (le dernier composé dans la liste) est le meilleur groupe sortant.

(a) $H_2Se > H_2S$, $HS^- > HSe^-$
(b) $H_2S > PH_3$, $PH_2^- > HS^-$
(c) $HClO_3 > HClO_2$, $ClO_2^- > ClO_3^-$
(d) $HBr > H_2Se$, $HSe^- > Br^-$
(e) $H_3O^+ > {}^+NH_4$, $NH_3 > H_2O$

6-20

(a) $^-OH > {}^-SH$ **(b)** $^-PH_2 > {}^-SH$

(c) $^-SeH > I^-$ **(d)** $HOSO_2^- > HOSO_3^-$

Les acidités relatives des acides conjugués respectifs suivent l'ordre inverse.

6-21

(a) $HS^- > H_2S$ **(b)** $CH_3S^- > CH_3SH$
(c) $CH_3NH^- > CH_3NH_2$ **(d)** $HSe^- > H_2Se$

6-22

(a) $CH_3S^- > Cl^-$ **(b)** $P(CH_3)_3 > S(CH_3)_2$
(c) $CH_3CH_2Se^- > Br2$ **(d)** $H_2O > HF$

6-23

(a) $CH_3SeH > CH_3SH$ **(b)** $(CH_3)_2PH > (CH_3)_2NH$

6-24

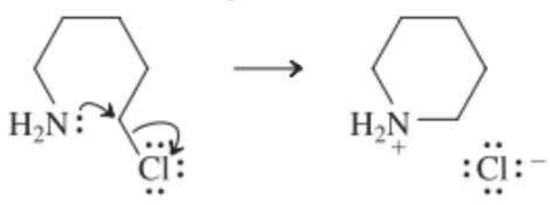
(a) CH_3S^- **(b)** $(CH_3)_2NH$

6-25

Expliqué dans le chapitre.

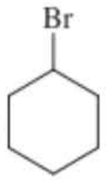
6-26

Le substrat contient un atome d'azote nucléophile qui est bien positionné pour réagir de manière intramoléculaire avec un carbone portant un bon groupe sortant à l'autre extrémité. D'après le modèle de la réaction 6 du tableau 6-3, on peut écrire le mécanisme suivant :

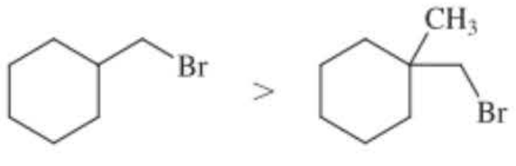


Le produit est un sel, lequel n'est que peu soluble dans l'éther (le solvant) faiblement polaire, de sorte qu'il précipite sous la forme d'un solide blanc.

6-27

Les substrats les plus réactionnels sont **(a)**  et **(b)** $CH_3CH_2CH_2Br$.

6-28



Chapitre 7

7-1

Le composé A est un dérivé du type 2,2-dialkyl-1-halogénopropane (halogénure de néopentyle). Le carbone portant le groupe sortant potentiel est primaire et très encombré : de ce fait, il est très peu réactionnel lors des réactions de substitution, quelles qu'elles soient. Le composé B est un dérivé du type 1,1-dialkyl-1-halogénoéthane (halogénure de *tert*-alkyle) et subit la solvolyse.

7-2

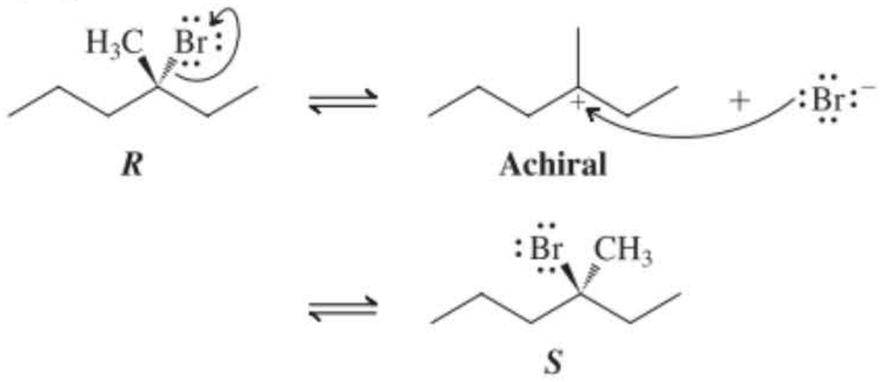
Liaisons rompues [R = $(CH_3)_3C$] : 280 (R–Br) + 498 (H–OH) = 778 kJ mol^{-1}

Liaisons formées : 389 (R–OH) + 364 (H–Br) = 753 kJ mol^{-1}

$\Delta H^\circ = +25$ kJ mol^{-1}

Ce calcul indique que la réaction est, en fait, endothermique. Elle se réalise cependant à cause de l'excès d'eau mis en œuvre et des énergies favorables de solvatation des produits.

7-3

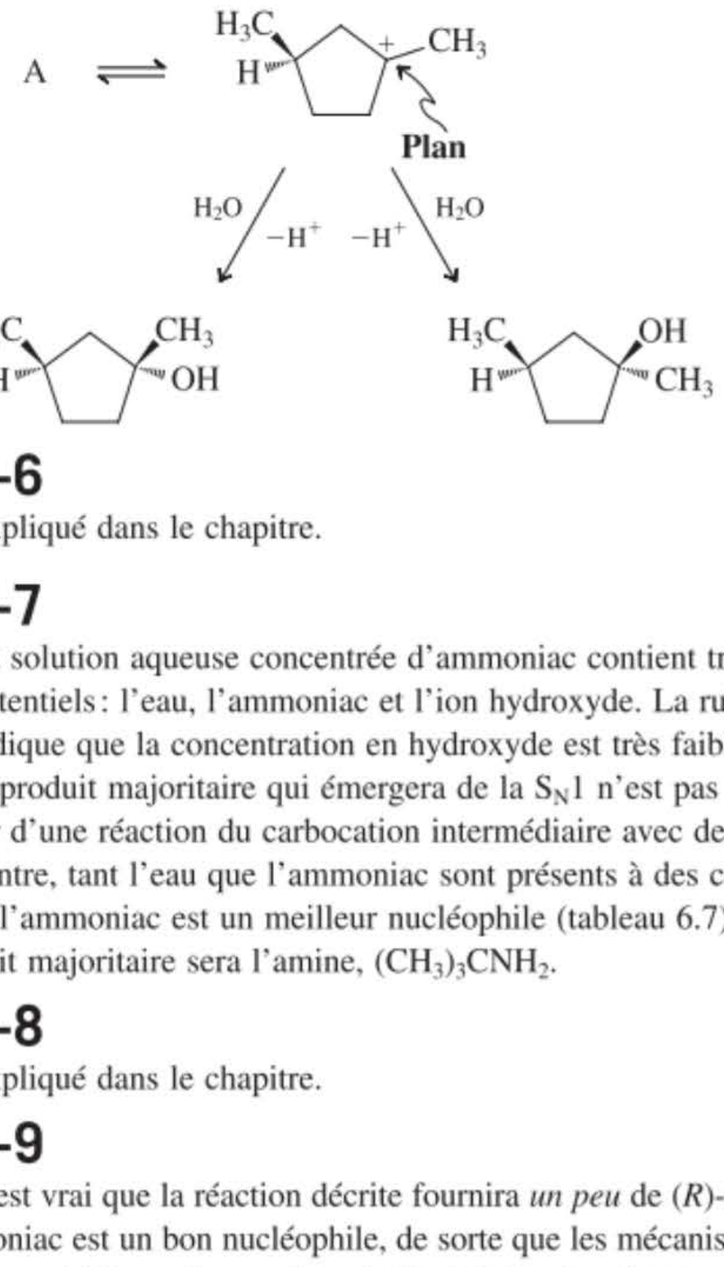


La molécule se dissocie en carbocation tertiaire achiral.
La recombinaison fournit un mélange 1 : 1 des produits *R* et *S*.

7-4

Expliqué dans le chapitre.

7-5



7-6

Expliqué dans le chapitre.

7-7

La solution aqueuse concentrée d'ammoniac contient trois nucléophiles potentiels : l'eau, l'ammoniac et l'ion hydroxyde. La rubrique « **attention** » indique que la concentration en hydroxyde est très faible, ce qui suggère que le produit majoritaire qui émergera de la S_N1 n'est pas vraiment censé résulter d'une réaction du carbocation intermédiaire avec de l'hydroxyde. Par contre, tant l'eau que l'ammoniac sont présents à des concentrations notoires et l'ammoniac est un meilleur nucléophile (tableau 6.7). De ce fait, le produit majoritaire sera l'amine, $(CH_3)_3CNH_2$.

7-8

Expliqué dans le chapitre.

7-9

Il est vrai que la réaction décrite fournira *un peu* de (*R*)-butan-2-amine. L'ammoniac est un bon nucléophile, de sorte que les mécanismes tant S_N1 que S_N2 peuvent intervenir pour fournir à la fois les énantiomères *R* et *S* du produit. Il serait incorrect, toutefois, de décrire ceci comme étant une préparation « syn-

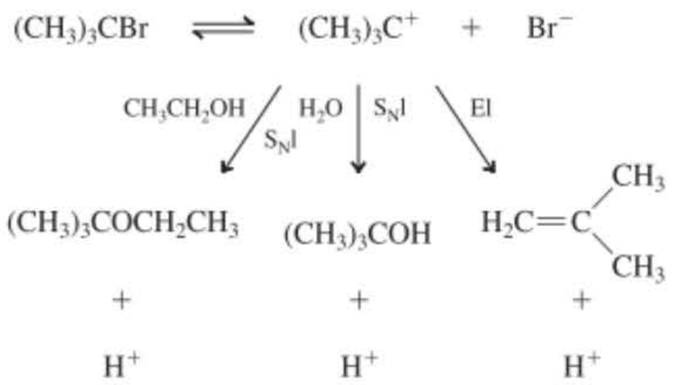
thétiquement utile » de l'énantiomère *R*. L'issue sera un mélange des énantiomères avec une prédominance du *S*, ce qui impliquera une séparation assez laborieuse (paragraphe 5.8). Une méthode plus efficace, qui fait un meilleur usage de la pureté énantiomérique du composé chloré de départ, serait celle qui fait intervenir exclusivement des réactions stéréospécifiques. Nous savons que la réaction S_N2 est stéréospécifique et qu'elle implique une inversion. Si on choisit de faire réagir le substrat de départ avec un bon nucléophile S_N2 tel que I^-, *lequel peut aussi fonctionner comme un bon groupe sortant*, on peut obtenir très nettement un produit avec un stéréocentre *S*:

$$R\text{-}CH_3CH_2CHClCH_3 + NaI \longrightarrow S\text{-}CH_3CH_2CHICH_3 + NaCl$$

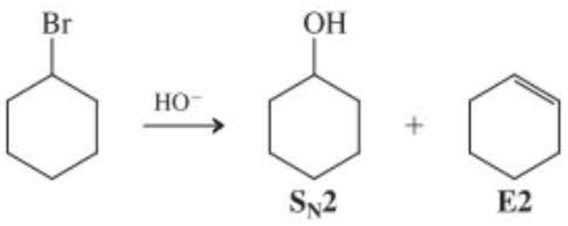
Exécuté dans de l'acétone avec du NaI stœchiométrique, ce processus est mené à son terme grâce à la précipitation de NaCl, qui est insoluble dans ce solvant (paragraphe 6.8).

Ayant préparé (*S*)-$CH_3CH_2CHICH_3$ avec une grande pureté énantiomérique, on peut ensuite exécuter une deuxième inversion S_N2, très nette, avec de l'ammoniac en guise de nucléophile dans, de préférence, un solvant aprotique polaire, comme l'éther, pour arriver au produit voulu.

7-10



7-11



7-12

$CH_2{=}CH_2$; pas de E2 possible ; $CH_2{=}C(CH_3)_2$; pas de E2 possible.

7-13

I^- est un meilleur groupe sortant, permettant ainsi l'élimination sélective de HI par E2.

7-14

Expliqué dans le chapitre.

7-15

Tous les chlores sont en équatorial, de sorte qu'il n'y a pas d'hydrogène en *anti*.

7-16

(a) $N(CH_3)_3$, base plus forte, moins bon nucléophile

(b) $(CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H)_2N^-$, base plus encombrée

(c) Cl^-, base plus forte, moins bon nucléophile (dans un solvant protique)

7-17

Thermodynamiquement, les éliminations sont habituellement favorisées par l'entropie et le terme entropique, dans $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$, dépend de la température. Du point de vue cinétique, les éliminations présentent des énergies d'activation supérieures à celles des substitutions, de sorte que leurs vitesses s'accélèrent plus rapidement lors d'une élévation de la température (cf. problème 47, chapitre 2).

7-18

(a) $CH_3CH_2CH_2CN$

(b) $CH_3CH_2CH_2OCH_3$

(c) $CH_3CH{=}CH_2$

7-19

(a) $(CH_3)_2CHCH_2I$

(b) $(CH_3)_2C{=}CH_2$

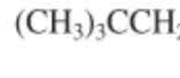
7-20

(a) $(CH_3)_2CHOCH_2CH_3$

(b) $(CH_3)_2CHSCH_3$

(c) $(CH_3)_2C{=}CH_2$

7-21

(a) 

(b)

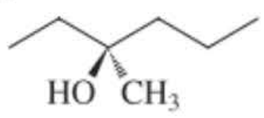
7-22

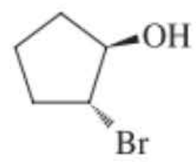
(a) La seconde réaction aboutira à davantage de produit E2, parce qu'une base plus forte est présente.

(b) La première réaction donnera du produit E2, surtout à cause de la présence d'une base forte, encombrée, qui est absente dans la seconde réaction.

Chapitre 8

8-1

(a) 

(b) 

(c) $(CH_3)_3CCH_2OH$

8-2

(a) 4-Méthylpentan-2-ol **(b)** *cis*-4-Éthylcyclohexanol

(c) 3-Bromo-2-chlorobutan-1-ol

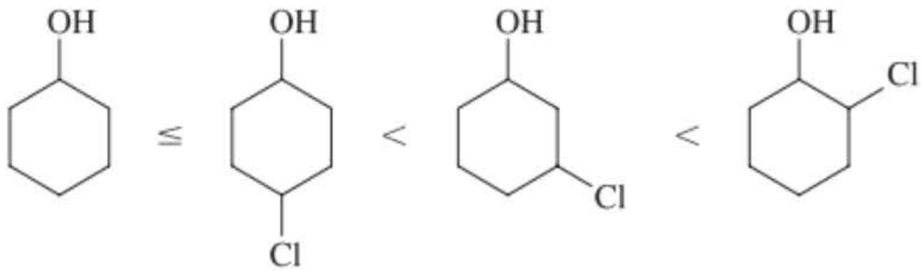
8-3

Expliqué dans le chapitre.

8-4

Toutes les bases dont les acides conjugués seront caractérisés par des valeurs de $pK_a \gg 15{,}5$, à savoir $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, LDA, et KH.

8-5



8-6

En phase condensée, $(CH_3)_3COH$ est un acide plus faible que CH_3OH. L'équilibre est donc déplacé vers la droite.

8-7

(a) NaOH, H_2O

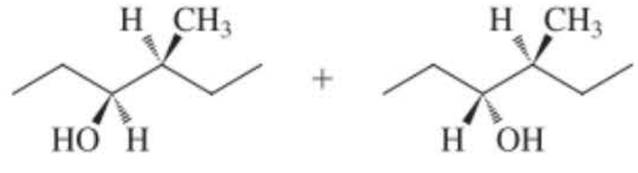
(b) 1. CH_3CO_2Na, 2. NaOH, H_2O

(c) H_2O

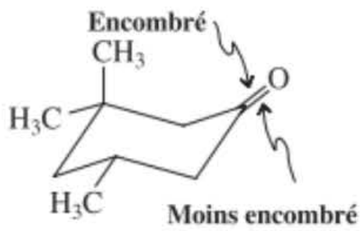
8-8

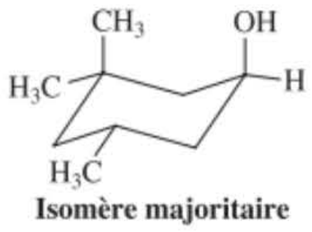
(a) 

(b) $CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

(c) 

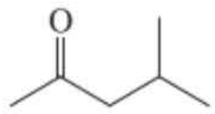
8-9





Isomère majoritaire

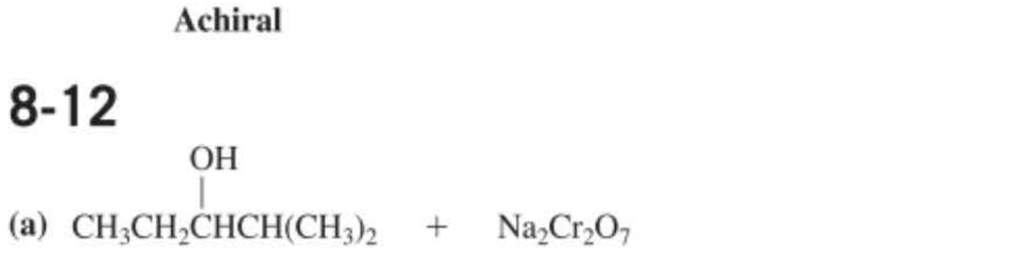
8-10

(a) $CH_3(CH_2)_8CHO + NaBH_4$ **(b)**  + $NaBH_4$

(c)  + $NaBH_4$ **(d)**  + $NaBH_4$

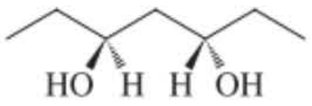
8-11

(a)



cis **Pas de stéréochimie** **cis** **+** **trans**

La leçon est que l'oxydation d'un alcool supprime toute la stéréochimie associée au carbone porteur de la fonction hydroxyle. La réduction peut engendrer deux stéréo-isomères, sauf si une sélectivité marquée existe (voir exercice 8.9).

(b)   + Image spéculaire

HO H HO H HO H H OH

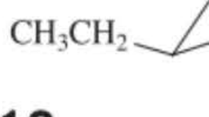
Méso

(c) 

Achiral

8-12

(a)  + $Na_2Cr_2O_7$

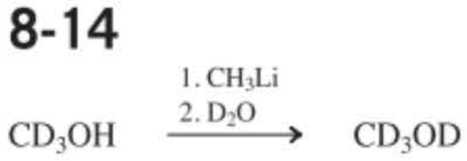
(b)  + PCC

(c)  + $Na_2Cr_2O_7$

8-13

Expliqué dans le chapitre.

8-14



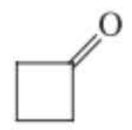
8-15

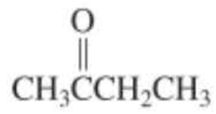


8-16

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Li + CH_2{=}O$

(b) $CH_3CH_2CH_2MgBr + CH_3CH_2CH_2CHO$

(c) $(CH_3)_3CLi$ + 

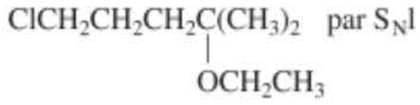
(d) $CH_3CH_2CH_2MgBr$ + 

8-17

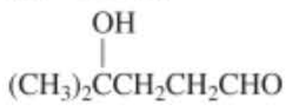
Expliqué dans le chapitre.

8-18

(a) Produit :



(b) Produit :



La deuxième fonction hydroxyle est tertiaire.

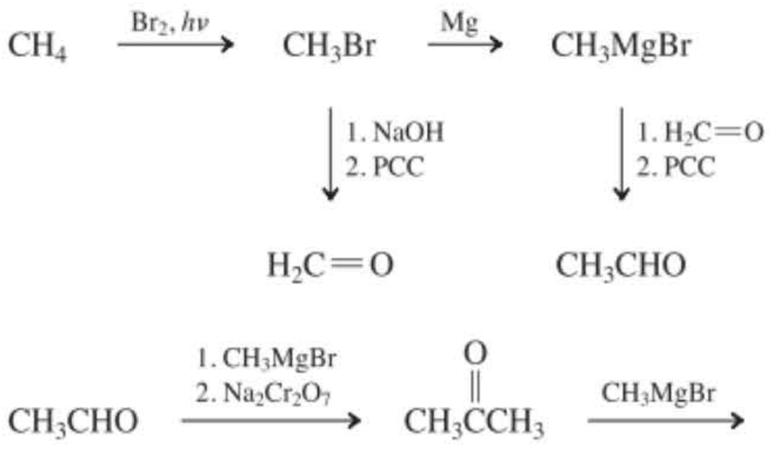
8-19

L'alcool que l'on désire obtenir est tertiaire et peut dès lors facilement être obtenu à partir de 4-éthylnonane, à la suite d'un traitement par Br_2, *hv,* suivi d'hydrolyse (S_N1). Quoi qu'il en soit, l'hydrocarbure de départ est lui-même assez complexe, de sorte qu'il requiert un procédé de synthèse sophistiqué. En conclusion, l'analyse rétrosynthétique axée sur la déconnexion de la liaison C–O n'est pas si prometteuse.

8-20

Expliqué dans le chapitre.

8-21



Chapitre 9

9-1

$$CH_3OH + HO^- \underset{}{\overset{K}{\rightleftharpoons}} CH_3O^- + H_2O$$

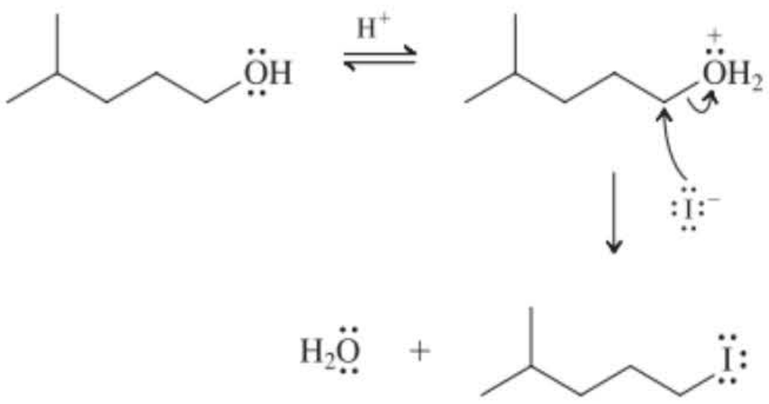
$pK_a = 15{,}5$ $pK_a = 15{,}7$

$$K = \frac{[CH_3O^-]\,[H_2O]}{[CH_3OH]\,[HO^-]}$$

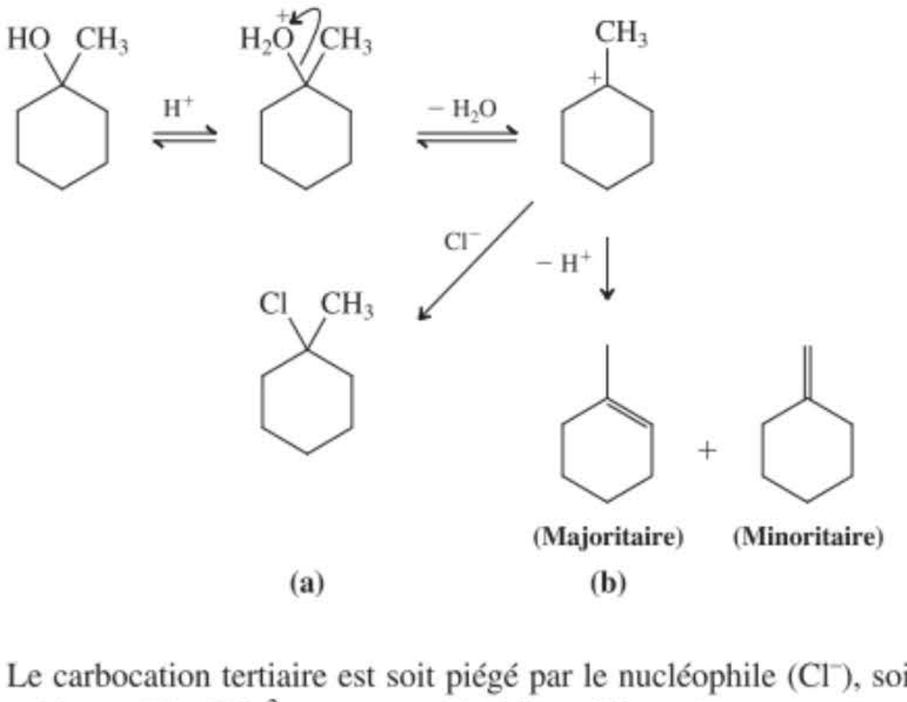
Les valeurs des p*K*a de CH_3OH et H_2O sont pratiquement les mêmes, de sorte qu'on peut simplifier en disant que $K = 1$. On se rappellera, toutefois, que ce *K* se réfère à des *concentrations équimolaires des substrats de*

départ. Comme CH_3OH est le solvant, sa concentration correspond à sa molarité : 100/32 = 31, soit un excès valant 3100 fois la concentration initiale de HO^-. De ce fait, l'équilibre sera fortement déplacé vers la droite, de sorte que pratiquement tout le HO^- ajouté sera converti en CH_3O^-.

9-2



9-3

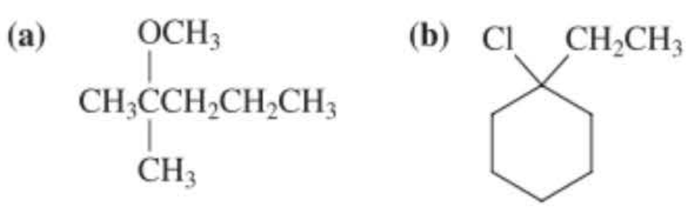


Le carbocation tertiaire est soit piégé par le nucléophile (Cl^-), soit amené à subir une E1. (SO_4^{2-} est un nucléophile médiocre.)

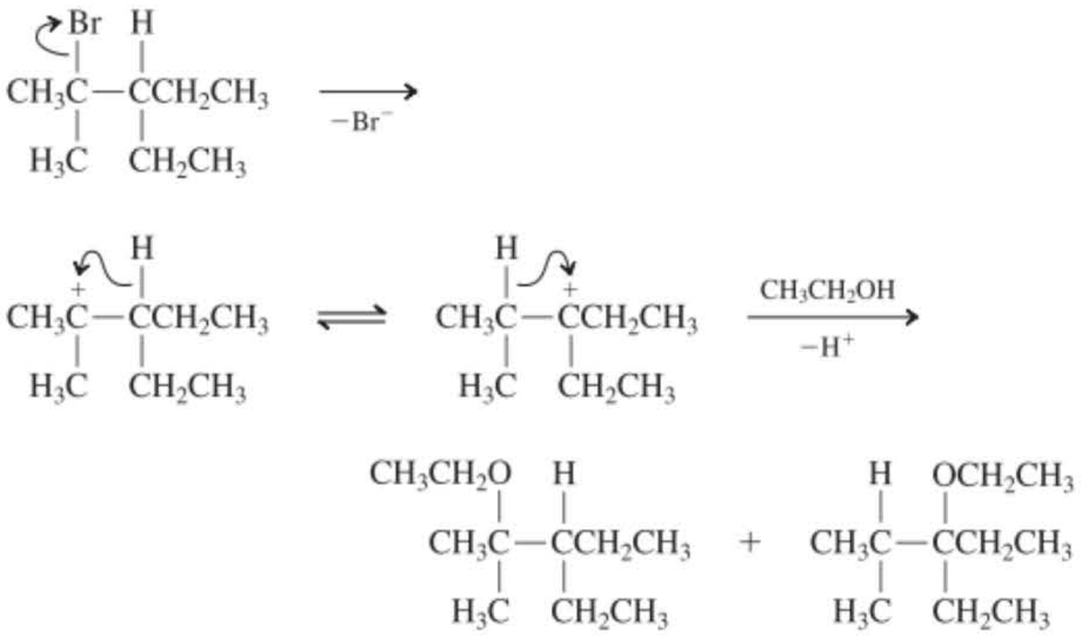
9-4

Expliqué dans le chapitre.

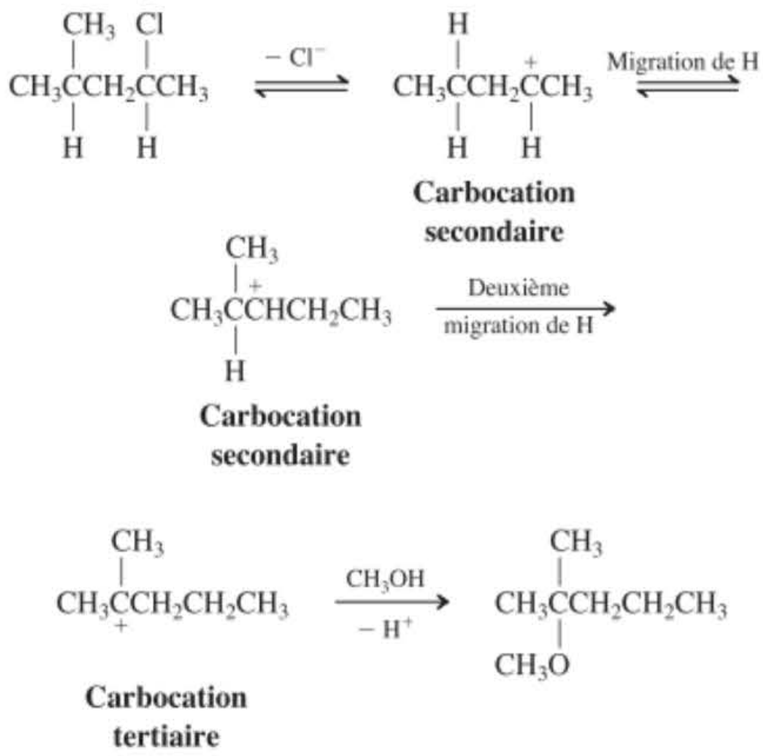
9-5



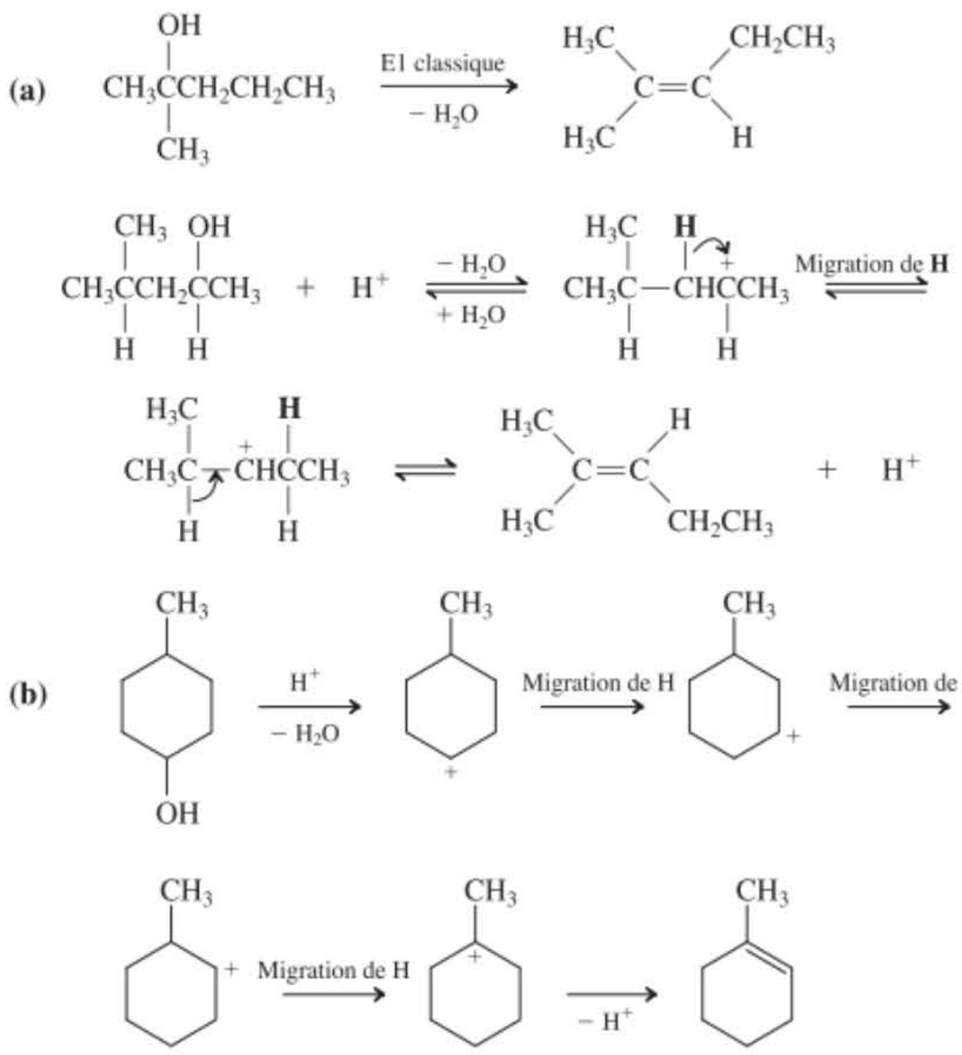
9-6



De même,



9-7



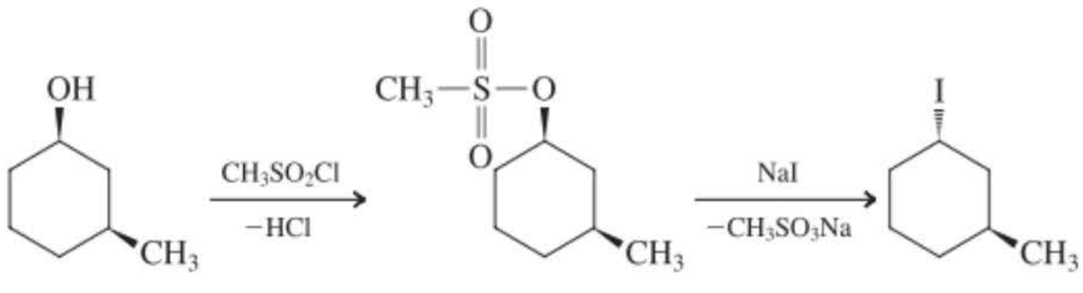
9-8

Expliqué dans le chapitre.

9-9

$(CH_3)_3CCH{=}CH_2$, $CH_2{=}C(CH_3)CH(CH_3)_2$ et $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$

9-10

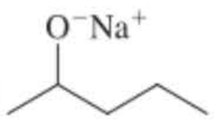


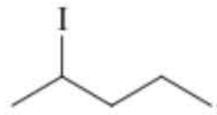
9-11

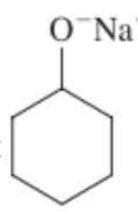
(a) 1. CH_3SO_2Cl, 2. NaI
(b) HCl
(c) PBr_3

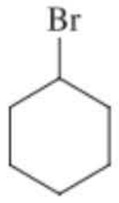
9-12

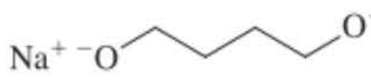
(a) 1. $CH_3CH_2CH_2CH_2O^-Na^+ + CH_3CH_2I$,
2. $CH_3CH_2O^-Na^+ + CH_3CH_2CH_2CH_2I$

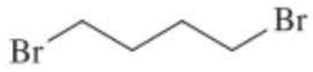
(b) Le mieux est  + CH_3I

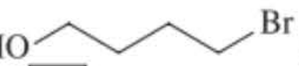
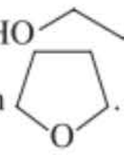
L'alternative, $CH_3O^-Na^+$ +  , offre l'inconvénient de voir une réaction E2 entrer en compétition.

(c) Le mieux est  + $CH_3CH_2CH_2Br$

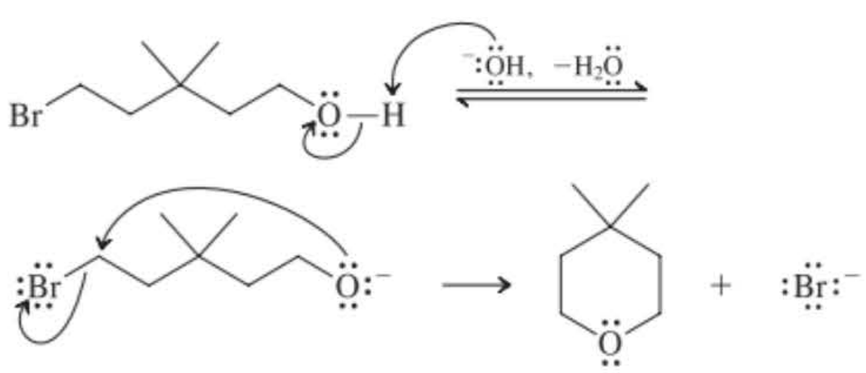
L'alternative,  + $CH_3CH_2CH_2O^-Na^+$, offre l'inconvénient de voir une réaction E2 entrer en compétition.

(d) 1.  + $CH_3CH_2OSO_2CH_3$

2.  + $2\,CH_3CH_2O^-Na^+$

Le problème avec  en guise de substrat de départ est qu'il se cyclisera en  .

9-13

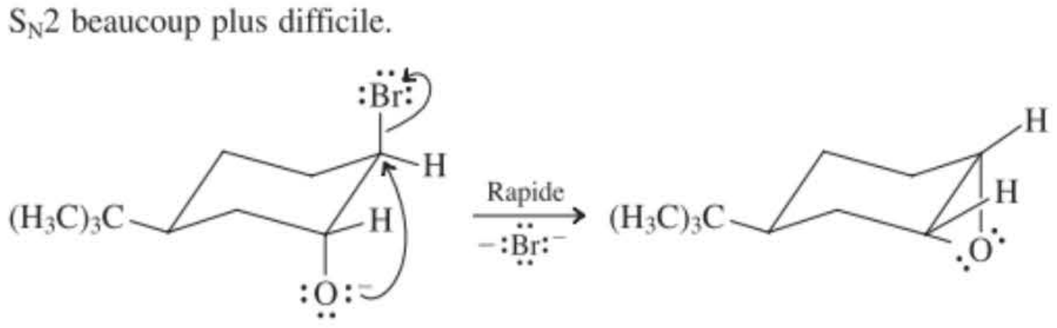


9-14

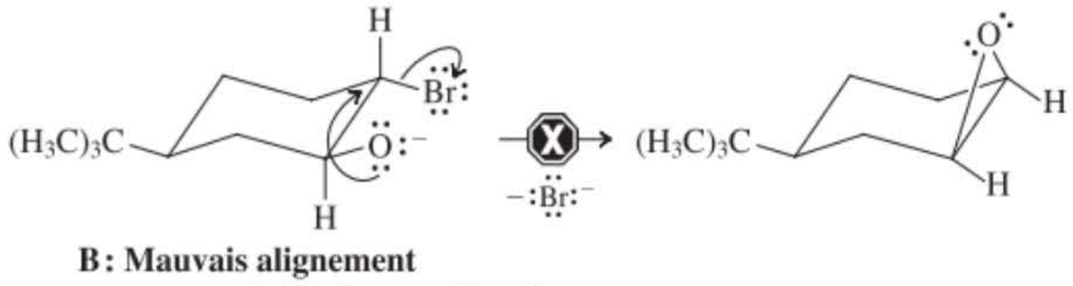
Expliqué dans le chapitre.

9-15

Le groupe *tert*-butyle « verrouille » les conformations des cyclohexanes (tableau 4.3). Pour A, ceci implique un arrangement trans-diaxial de la fonction alkoxyde et du bromure sortant, ce qui autorise une réaction S_N2 relativement sans tension. Pour B, la fonction alkoxyde et le bromure sortant sont forcés d'adopter un arrangement trans-diéquatorial, ce qui rend la réaction S_N2 beaucoup plus difficile.

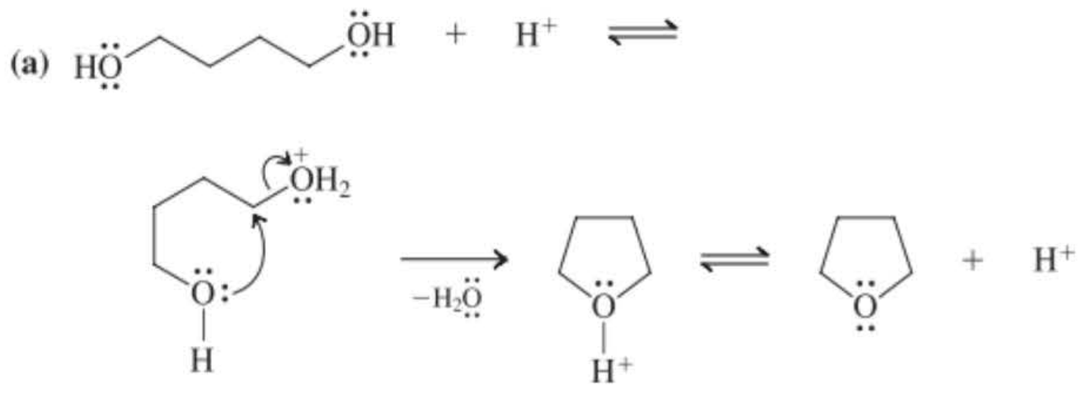


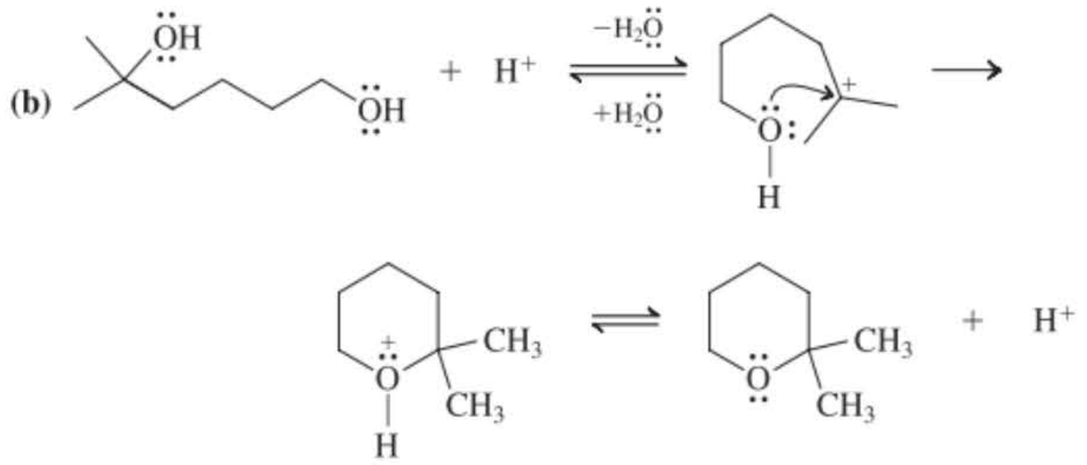
A : Bon alignement pour une substitution par l'arrière



B : Mauvais alignement pour une substitution par l'arrière

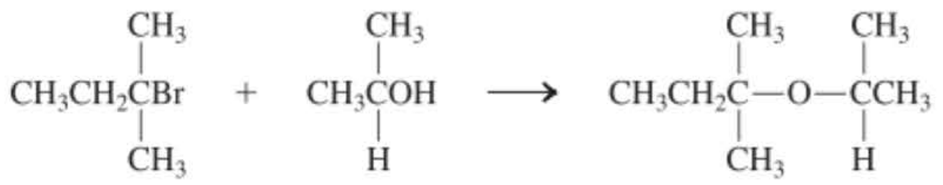
9-16

(a) 

(b) 

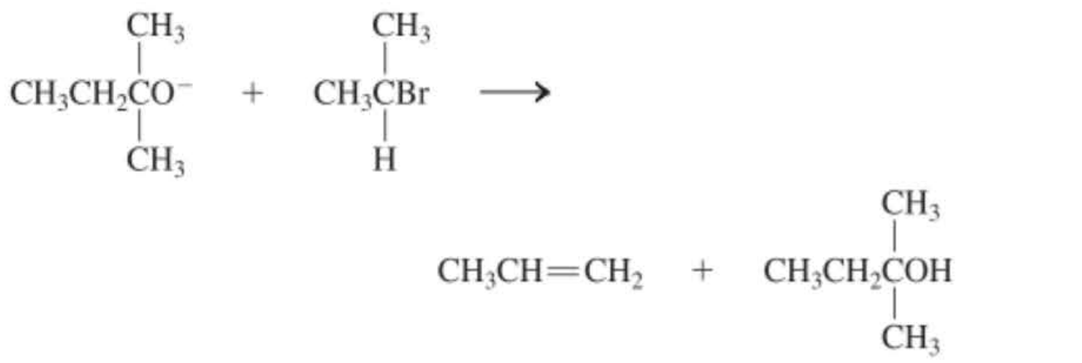
9-17

(a) Le mieux est de synthétiser cet éther par solvolyse :

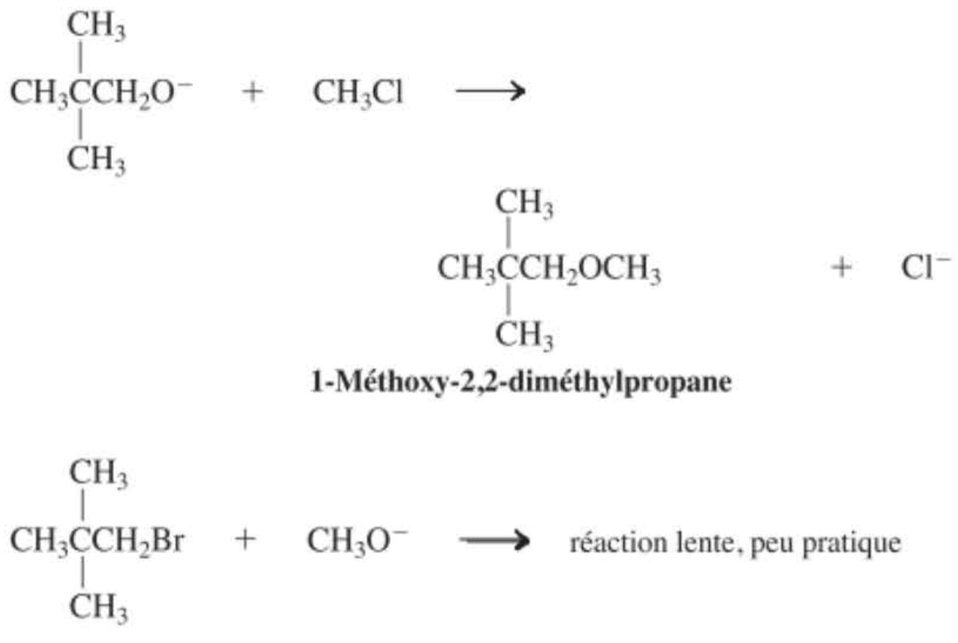


Solvant **2-Méthyl-2-(1-méthyléthoxy)butane**

L'alternative, une réaction S_N2, donnerait lieu à une élimination :



(b) Cette molécule s'obtient au mieux via une réaction S_N2 avec un halogénométhane, parce qu'un tel agent alkylant ne peut subir d'élimination. L'alternative consisterait en une substitution nucléophile sur un 1-halogéno-2,2-diméthylpropane, à savoir une réaction qui est habituellement trop lente.

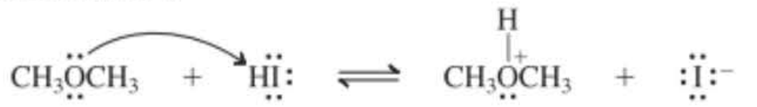


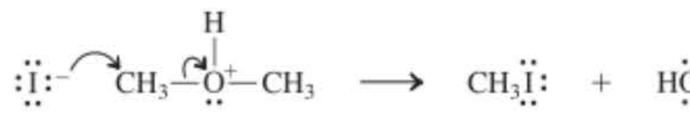
1-Méthoxy-2,2-diméthylpropane

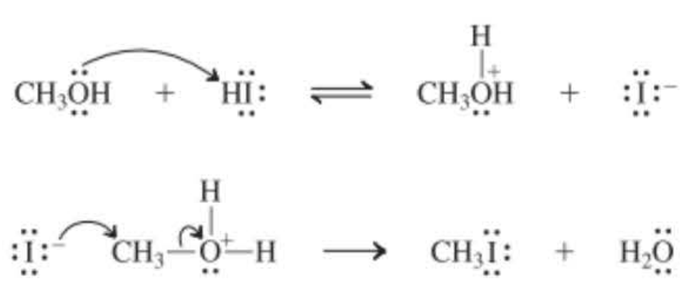
9-18

$CH_3OCH_3 + 2\ HI \xrightarrow{\Delta} 2\ CH_3I + H_2O$

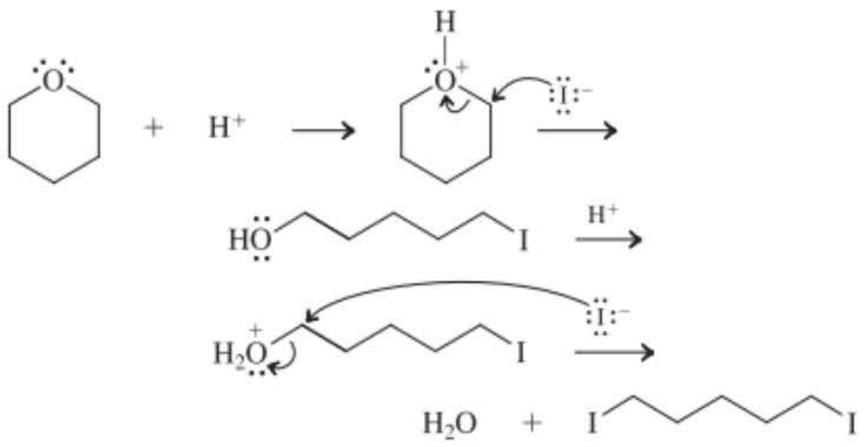
Mécanisme :







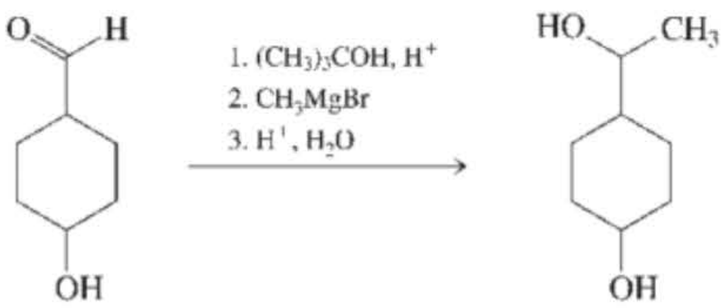
9-19



9-20

(a)

(b)



9-21

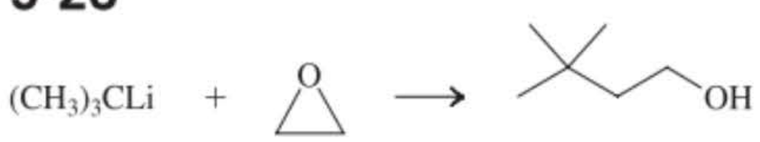
Expliqué dans le chapitre.

9-22



L'attaque sur n'importe quel côté de l'oxacyclopropane aboutira au même produit. À noter que le *cis*-diméthyloxacyclopropane n'est pas approprié comme précurseur, parce qu'il est achiral et fournira donc un alcool racémique.

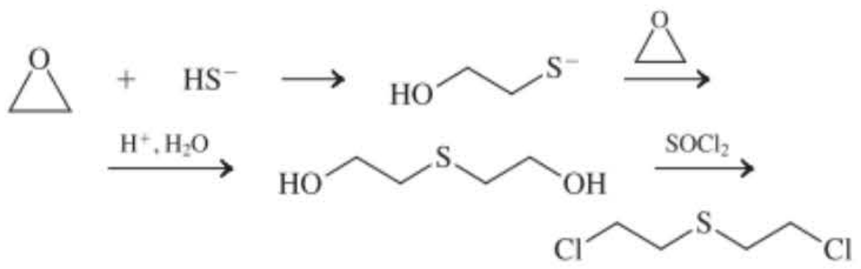
9-23



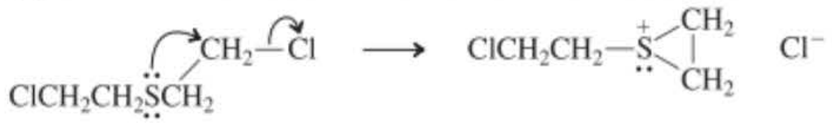
9-24

(a) $(CH_3)_3COH$
(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$
(c) $CH_3SCH_2C(CH_3)_2OH$
(d) $HOCH_2C(CH_3)_2OCH_2CH_3$
(e) $HOCH_2C(CH_3)_2Br$

9-25



(b) Formation intramoléculaire d'un sel de sulfonium



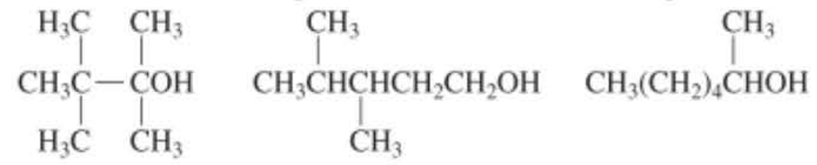
Les nucléophiles attaquent en ouvrant le cycle



Chapitre 10

10-1

Il y a un bon nombre d'isomères dont, par exemple, divers butanols, pentanols, hexanols et heptanols. En voici des exemples :



2,3,3-Triméthylbutan-2-ol — **3,4-Diméthylpentan-1-ol** — **Heptan-2-ol**

10-2

$DH°_{Cl_2} = 243\ kJ\ mol^{-1} = \Delta E$

$\Delta E = 119.660/\lambda$

$\lambda = 119.660/243 = 492$ nm, ce qui correspond à la zone ultraviolet-visible

10-3

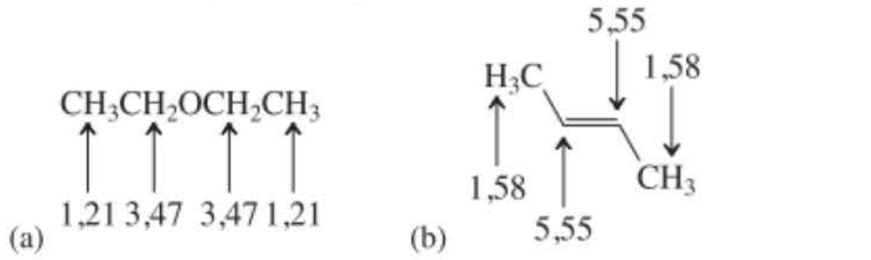
$\delta = 80/90 = 0{,}89$ ppm ; $\delta = 162/90 = 1{,}80$ ppm ; $\delta = 293/90 = 3{,}26$ ppm ; identiques aux valeurs de δ mesurées à 300 MHz.

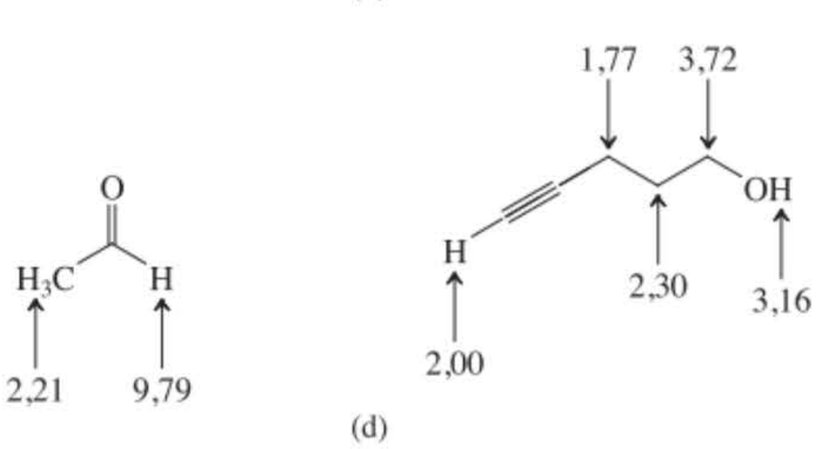
10-4

Le groupe méthyle résonne à des champs plus forts ; les hydrogènes du méthylène sont relativement déblindés à cause de l'effet électroattracteur cumulé des deux hétéroatomes.

10-5

On donne ci-après les déplacements chimiques (*d*) réellement mesurés.

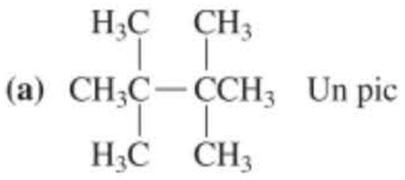




10-6

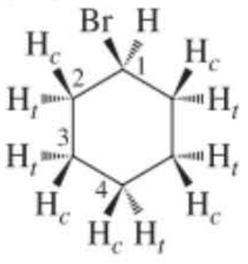
Expliqué dans le chapitre.

10-7



10-8

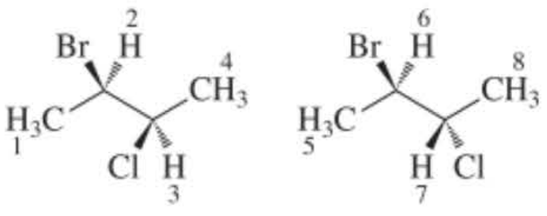
La réponse à l'indication est : non. Le substituant divise les hydrogènes équivalents à l'origine en sept nouveaux ensembles ! Tout d'abord (voir ci-après), C1, C2, C3 et C4 sont à présent différents et, ensuite, tous les hydrogènes situés du même côté que le brome sont différents de ceux situés sur l'autre côté. En pratique, ceci génère un spectre assez confus, étant donné que les déplacements chimiques de tous ces hydrogènes, hormis celui en C1, sont assez similaires. Voir l'encadré 10.3 pour le spectre réel de RMN du ^1H propre au bromocyclohexane.



10-9

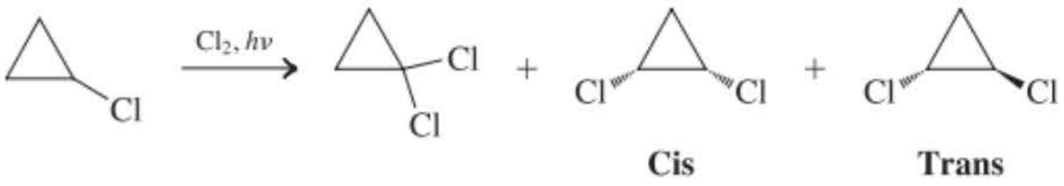
Expliqué dans le chapitre.

10-10

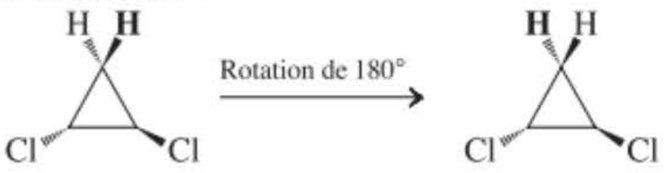


Il n'y a pas de symétrie et chacune de ces molécules donnera lieu à son propre ensemble de quatre signaux différents.

10-11



Le 1,1-dichlorocyclopropane ne donne lieu qu'à un seul signal pour les quatre hydrogènes équivalents tandis que le *cis*-1,2-dichlorocyclopropane en présente trois dans le rapport 2 : 1 : 1. Dans l'isomère cis, l'absorption au champ le plus bas est due aux deux hydrogènes équivalents qui sont situés à côté des atomes de chlore en C1 et C2. Les deux hydrogènes en C3 ne sont pas équivalents : l'un est situé en cis par rapport aux atomes de chlore tandis que l'autre est en trans. Par contre, dans l'isomère trans, les hydrogènes en C3 *sont* équivalents, comme le montre l'opération de symétrie suivante (rotation de 180°) :



De ce fait, cet isomère révèle seulement deux signaux (rapport d'intégration, 1 : 1).

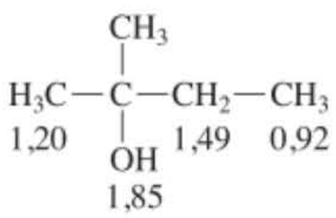
10-12

Les valeurs suivantes de δ ont été enregistrées en solution dans CCl_4 :
(a) δ = 3,38 (q, J = 7,1 Hz, 4 H) et 1,12 ppm (t, J = 7,1 Hz, 6 H)
(b) δ = 3,53 (t, J = 6,2 Hz, 4 H) et 2,34 ppm (quin, J = 6,2 Hz, 2 H)
(c) δ = 3,19 (s, 1 H), 1,48 (q, J = 6,7 Hz, 2 H), 1,14 (s, 6 H) et 0,90 ppm (t, J = 6,7 Hz, 3 H)
(d) δ = 5,58 (t, J = 7 Hz, 1 H) et 3,71 ppm (d, J = 7 Hz, 2 H)

10-13

Expliqué dans le chapitre.

10-14



Les valeurs (en ppm) des δ en RMN du ^1H sont données à côté des hydrogènes correspondants.

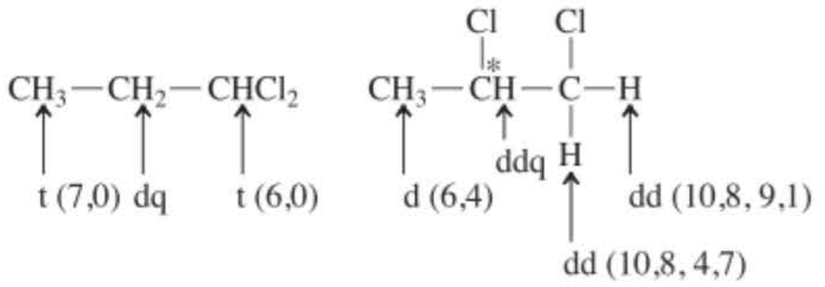
10-15

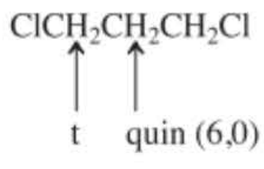
Expliqué dans le chapitre.

10-16

(a) Quintuplet (quin) ; triplet de triplets (tt) ; **(b)** quintuplet (quin) ; doublet de quadruplets (dq, ou quadruplet de doublets, qd, ce qui revient au même) ; **(c)** triplet (t) ; doublet de doublets (dd) ; **(d)** sextuplet (sex) ; doublet de doublets de quadruplets (ddq).

10-17

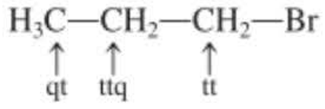




Les hydrogènes en C1 ne sont pas équivalents, à cause de la présence du stéréocentre adjacent (voir encadré 10.3).

Les valeurs expérimentales de J (en Hz) sont données entre parenthèses.

10-18



10-19

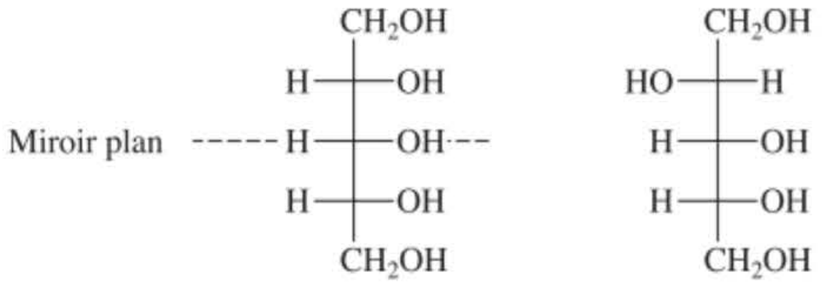
(a) 3 ; **(b)** 3 ; **(c)** 7 ; **(d)** 2

10-20

Expliqué dans le chapitre.

10-21

La réduction du ribose par $Na^{+-}BH_4$ donne du ribitol, lequel est un pentol avec un plan de symétrie et donc seulement trois pics de ^{13}C. En revanche, la réduction de l'arabimose fournit un composé asymétrique, à savoir l'arabitol, avec cinq pics.
Nous en saurons plus au sujet des glucides dans le chapitre 24.



10-22

Pour le composé A, trois lignes dont l'une à un champ relativement élevé (CH_3) ; la modalité DEPT confirmerait le CH_3 ainsi que deux entités CH. Pour le composé B, trois lignes et pas d'absorption de CH_3 ; la modalité DEPT confirmerait l'absence de CH_3 et la présence de deux entités CH_2 et d'une entité CH.

Chapitre 11

11-1

(a) 2,3-Diméthylhept-2-ène **(b)** 3-Bromocyclopentène

11-2

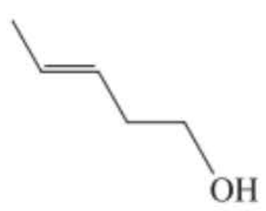
(a) *cis*-1,2-Dichloroéthène
(b) *trans*-Hept-3-ène
(c) *cis*-1-Bromo-4-méthylpent-1-ène

11-3

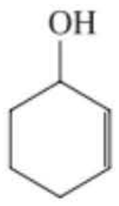
(a) (*E*)-1,2-Dideutérioprop-1-ène
(b) (*Z*)-2-Fluoro-3-méthoxypent-2-ène
(c) (*E*)-2-Chloropent-2-ène

11-4

(a)

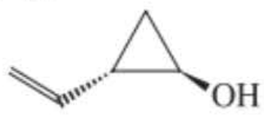


(b)



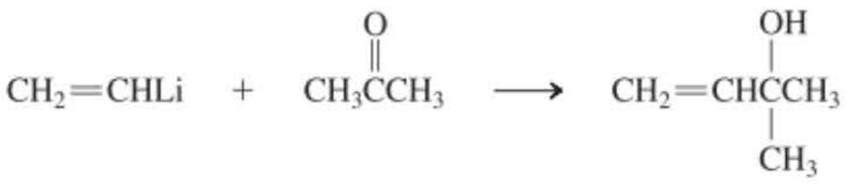
11-5

(a)



(b) (1-Méthyléthényl)cyclopentène ou (1-méthylvinyl)cyclopentène

11-6



La réaction de l'éthényllithium (vinyllithium) avec les composés carbonylés est analogue à celle des autres organométalliques alkyllithiens.

11-7

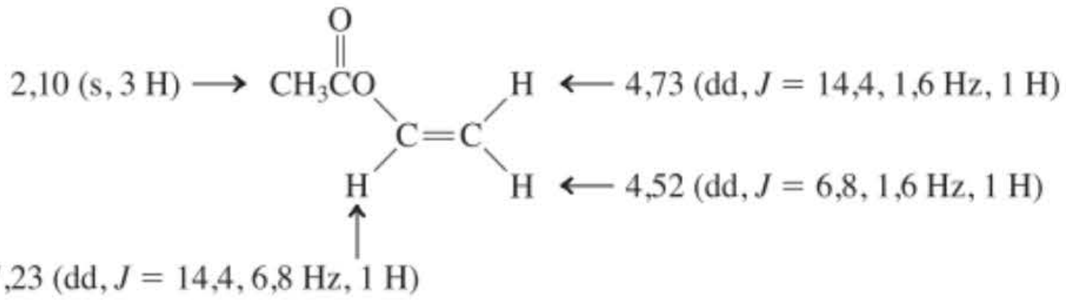
Le champ magnétique local induit renforce H_0 dans la région occupée par les hydrogènes méthyliques.

11-8

Expliqué dans le chapitre.

11-9

Seul le signal à $\delta = 7{,}23$ ppm montre deux valeurs plus grandes de J, 14,4 et 6,8 Hz, respectivement, pour des couplages vicinaux trans et cis. De ce fait, ce signal doit correspondre à l'hydrogène isolé du groupe CH. Par élimination, on en arrive aux attributions présentées ci-dessous (les valeurs de δ sont en ppm).



11-10

Hex-1-ène < *cis*-hex-3-ène, *trans*-oct-4-ène < 2,3-diméthylbut-2-ène.

11-11

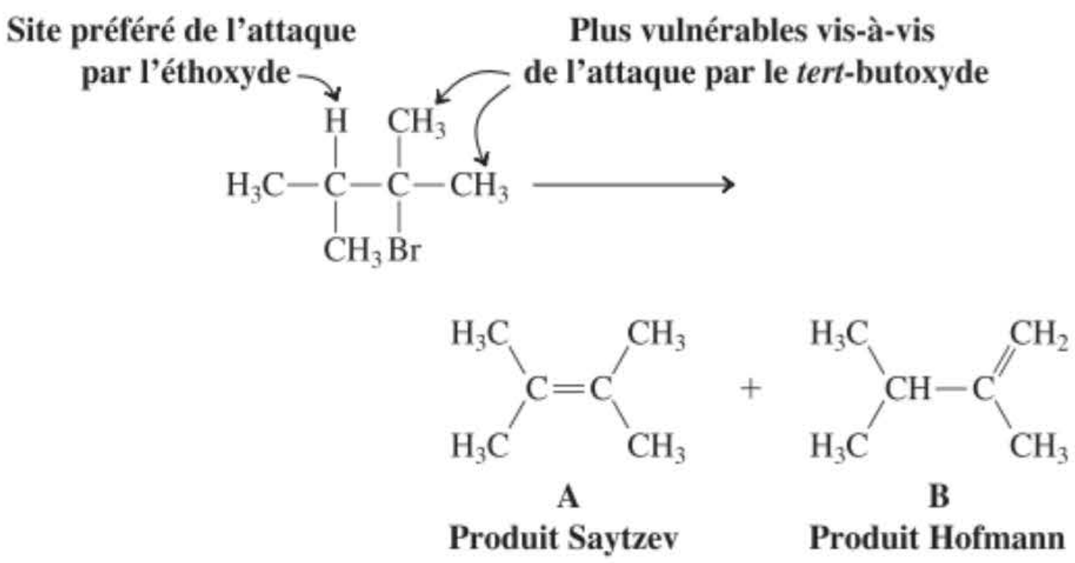
Si vous parvenez à réaliser un modèle de l'alcène A (sans casser vos bâtonnets en plastique), vous constaterez que cet édifice est extrêmement tendu et que cette tension est, pour une bonne part, relâchée à la suite de l'hydrogénation. On peut estimer l'excès de tension dans A (par rapport à B) en soustrayant le ΔH° de l'hydrogénation d'une double liaison tétrasubstituée « normale » (≈ -113 kJ mol^{-1}) du ΔH° de la transformation de A en B : 159 kJ mol^{-1}.

11-12

Expliqué dans le chapitre.

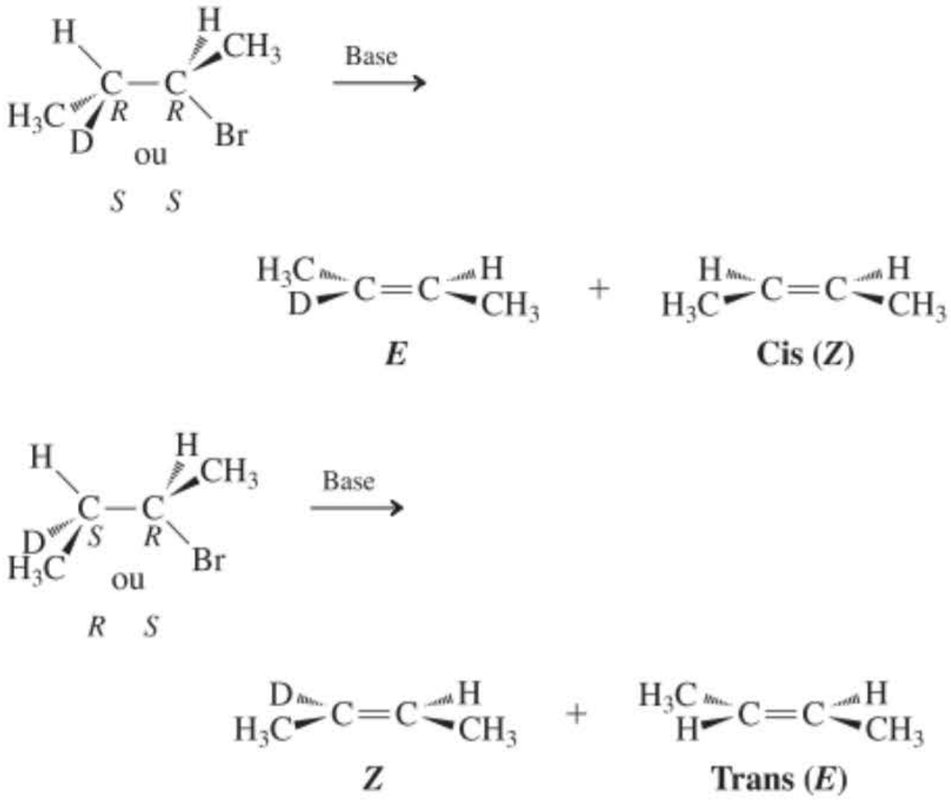
11-13

(a) On s'attend à ce que la base la moins encombrée, à savoir l'éthoxyde, fournisse surtout le produit obéissant à la règle de Saytzev, tandis que le *tert*-butoxyde devrait donner le produit selon la règle de Hofmann :



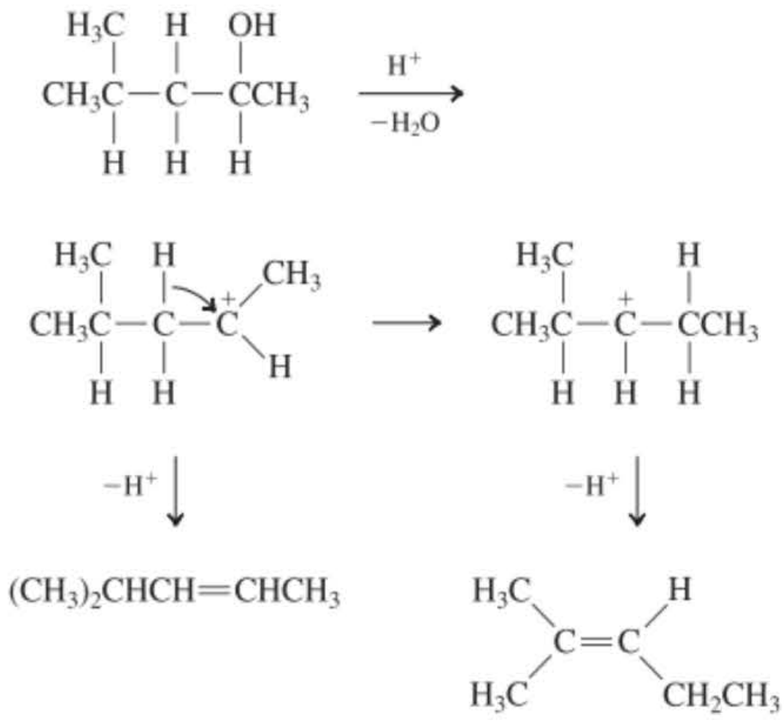
(b) La base est encore plus encombrée que le *tert*-butoxyde et fournira donc une proportion accrue de produit Hofmann B.

11-14



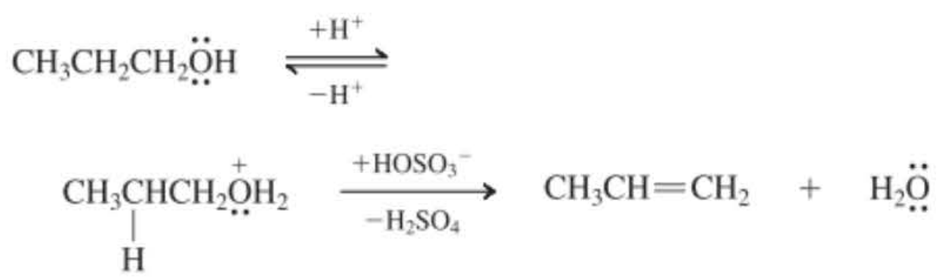
On notera que dans le premier cas, il se forme une paire d'isomères dont la configuration est l'*opposé* de celle engendrée dans le second cas. Les isomères *E* et *Z* du 2-deutériobut-2-ène qui se forment sont chaque fois isotopiquement purs ; on n'assiste à la formation d'aucun but-2-ène protique avec la même configuration. Les but-2-ènes protiques qui se forment sont également purs, exempts de tout deutérium.

11-15



11-16

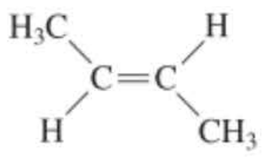
(a)



(b) $CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3 \overset{H^+}{\rightleftharpoons} CH_3CH{=}CH_2 +$ $CH_3CH_2CH_2OH$ par analogie avec (a). Le propanol peut ensuite être déshydraté comme en (a).

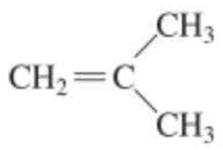
11-17

Alcène A:



B: $CH_3CH_2CH{=}CH_2$

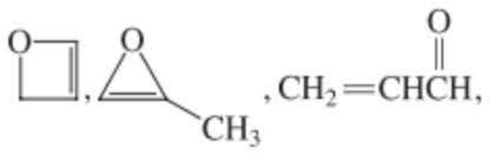
C:



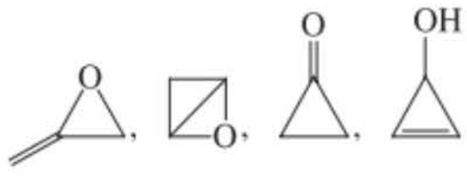
11-18

(a) CH_3OCH_3, CH_3CH_2OH,  , HCOH

(b) $H_2C{=}O$

(c)  , $CH_2{=}CHCH$,

$HC{\equiv}CCH_2OH$, $CH_3C{\equiv}COH$, $HC{\equiv}COCH_3$,



11-19

(a) $C_7H_{12}O$ **(b)** C_6H_{14}

11-20

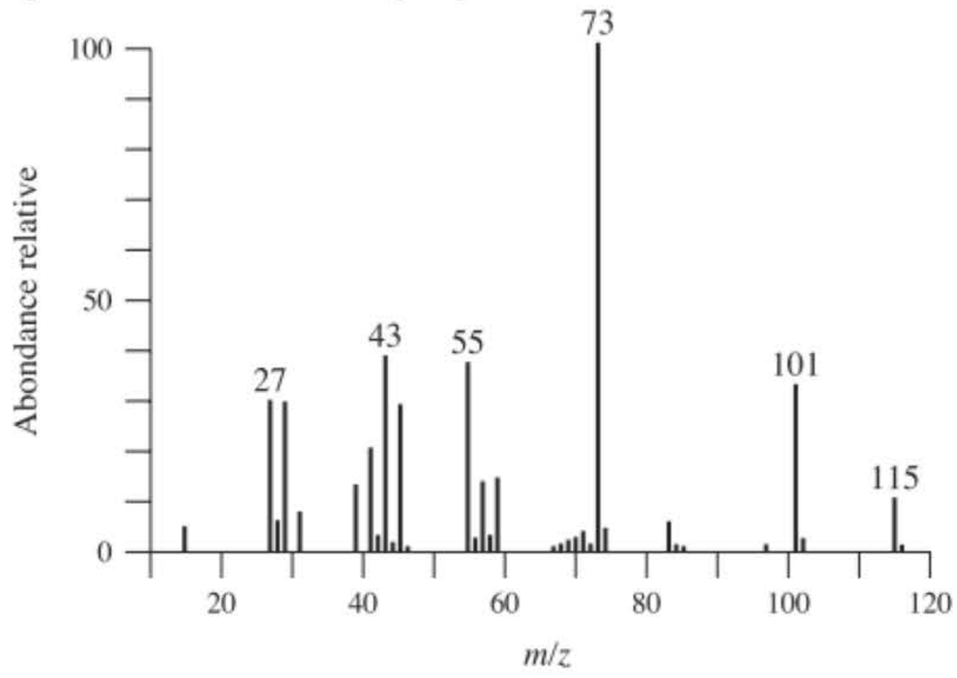
CH_2Br_2: m/z = 176, 174, 172; rapport des intensités = 1 : 2 : 1

11-21

Pour la plupart des éléments présents dans les composés organiques, tels que C, H, O, S, P, ainsi que les halogènes, la masse (des isotopes les plus abondants) et la valence sont soit, toutes les deux paires ou toutes les deux impaires, de sorte qu'il en résulte toujours des masses moléculaires paires. L'azote est une exception frappante : la masse atomique vaut 14 alors que la valence est trois. Ce phénomène a abouti à la **règle de l'azote** en spectrométrie de masse, comme cela apparaît dans cet exercice.

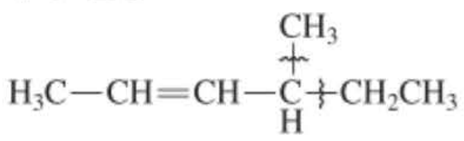
11-22

Spectre de masse du 3-méthylheptan-3-ol.



Les fragments primaires majoritaires résultent de la scission des liaisons situées en α par rapport au groupe hydroxyle. Pourquoi ? Prendre en considération leurs forces ainsi que la structure électronique des cations radicalaires qui en résultent. (Écrire des formes de résonance.)
Ces cations peuvent-ils se fragmenter en perdant de l'eau ?

11-23



Les pics observés sont dus à l'ion moléculaire et à deux fragmentations (comme indiquées sur la molécule) aboutissant aux cations allyliques correspondants, lesquels sont stabilisés par résonance : m/z = 98 M^+, 83 $(M–CH_3)^+$, 69 $(M–CH_2CH_3)^+$.

11-24

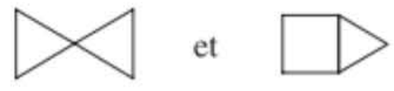
(a) H_{sat} = 12 ; degré d'insaturation = 1
(b) H_{sat} = 20 ; degré d'insaturation = 4
(c) H_{sat} = 17 ; degré d'insaturation = 5
(d) H_{sat} = 19 ; degré d'insaturation = 2
(e) H_{sat} = 8 ; degré d'insaturation = 0

11-25

Expliqué dans le chapitre.

11-26

En se basant sur l'information du tableau 11.4 (pas d'absorbation de 1620 à 1680 cm^{-1} pour une double liaison carbone-carbone, ni aucune entre 2100 et 2260 cm^{-1} pour une triple liaison), ce composé particulier est dépourvu de liaisons π. Les degrés d'insaturation (toujours deux) ne nous laissent aucune alternative : la molécule doit contenir deux cycles. Il n'y a que deux options :

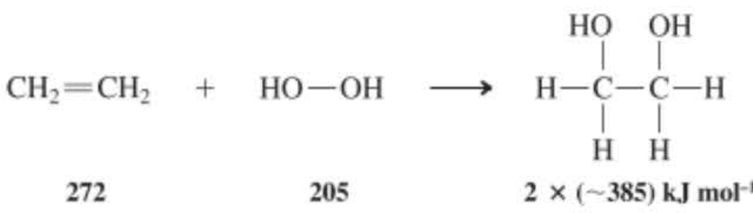


Ces deux molécules sont connues, mais elles sont très réactives (se référer à l'exercice 4.5).

Chapitre 12

12-1

En estimant les énergies des liaisons rompues et des liaisons formées



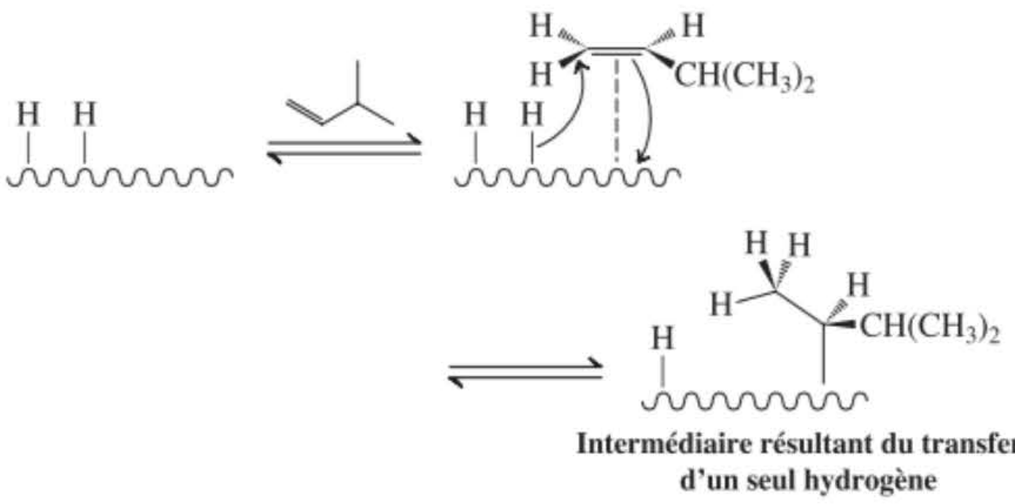
on obtient $\Delta H^\circ = -293$ kJ mol^{-1}. Malgré que cette réaction soit très exothermique, elle exige un catalyseur.

12-2

Expliqué dans le chapitre.

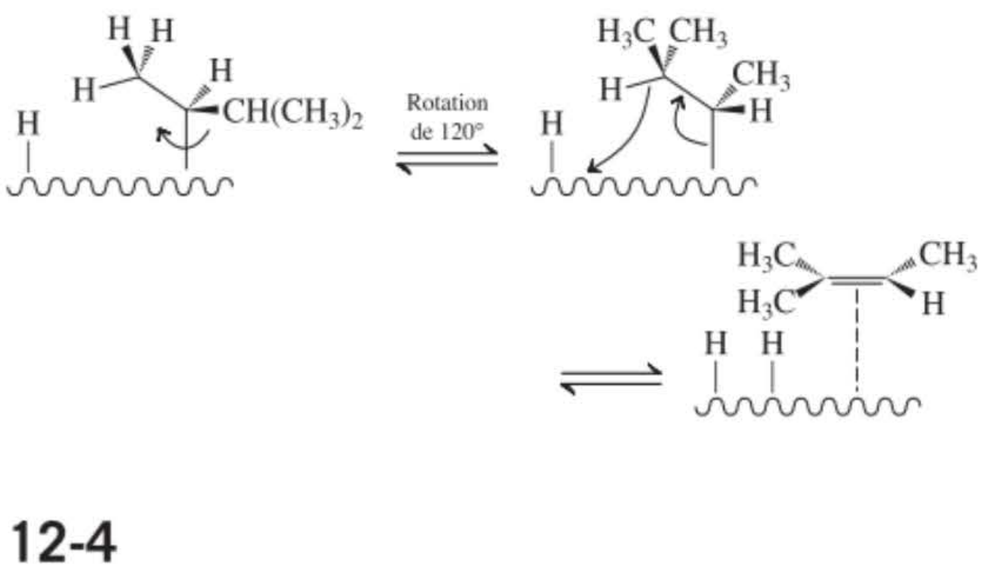
12-3

En s'inspirant du mécanisme présenté pour l'exercice 12.2, il faut envisager la complexation du substrat à la surface du catalyseur et le transfert d'un hydrogène à un des carbones de l'alcène :

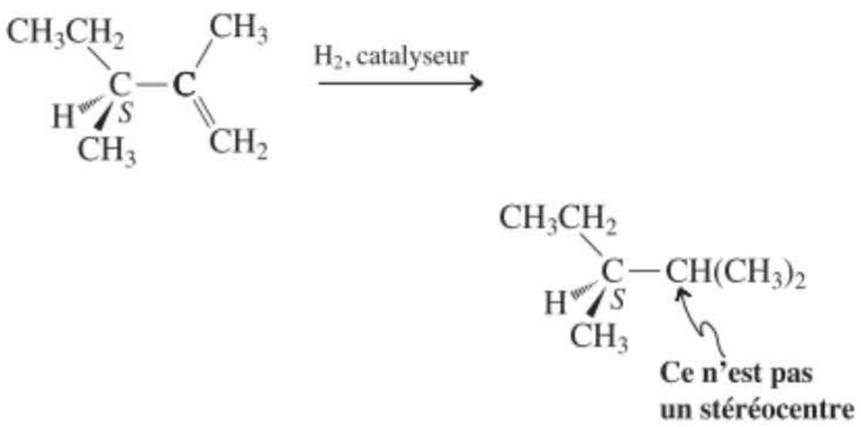


Intermédiaire résultant du transfert d'un seul hydrogène

Le problème stipule qu'il se forme du 2-méthylbut-2-ène, une molécule avec une double liaison entre C2 et C3. Ceci peut se faire grâce à un transfert de l'hydrogène en C3 vers la surface du catalyseur. Un scénario plausible est présenté ci-après.

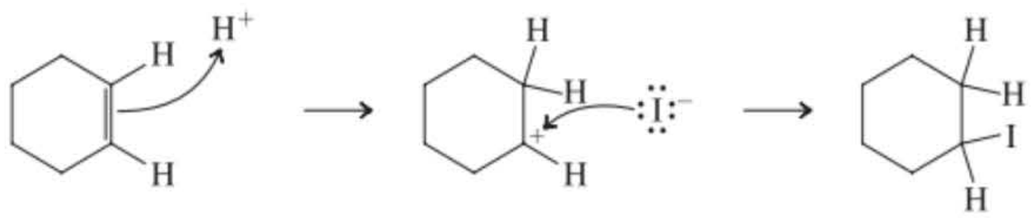


12-4

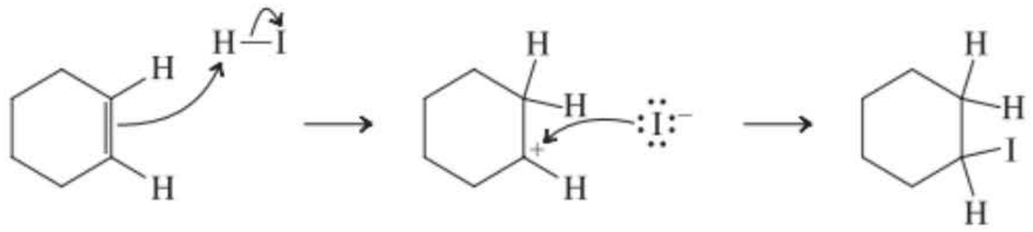


12-5

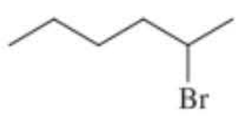
En faisant intervenir H^+ :

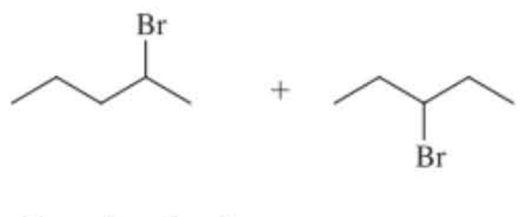


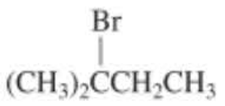
En faisant intervenir H—I :

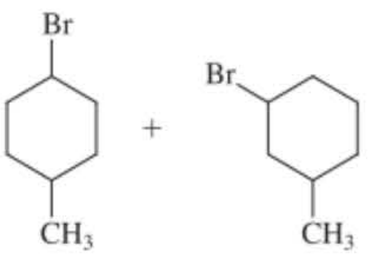


12-6

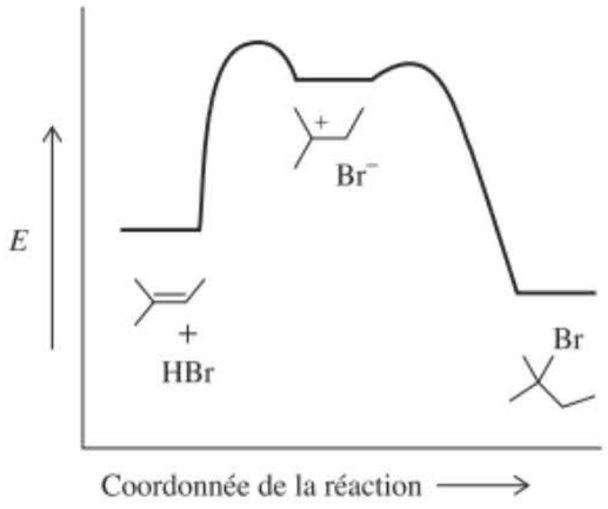
(a)  Deux énantiomères

(b)  Deux énantiomères

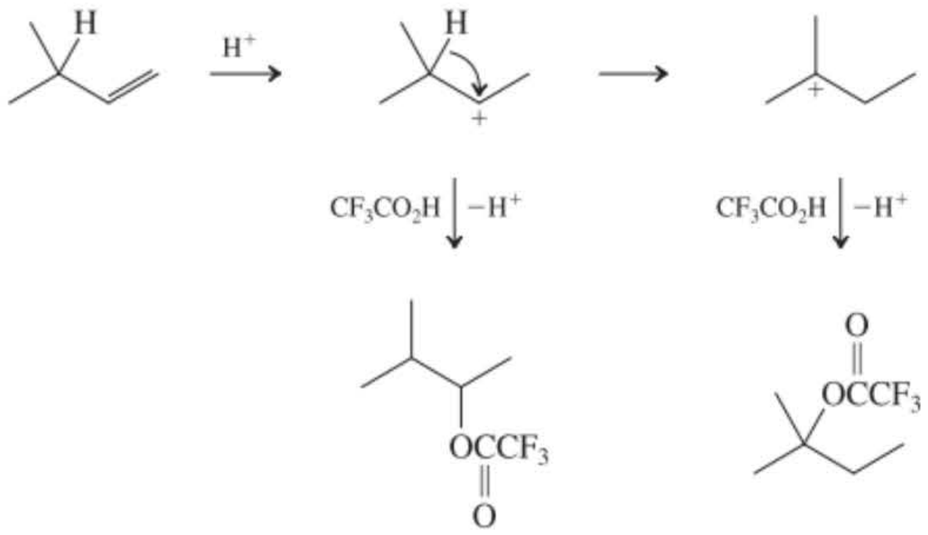
(c) 

(d)  Chaque fois cis et trans

12-7

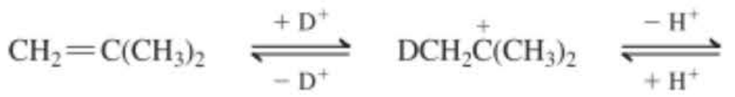


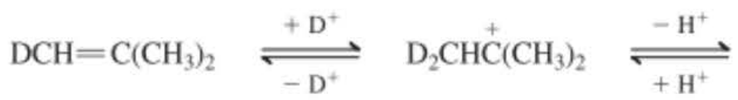
12-8

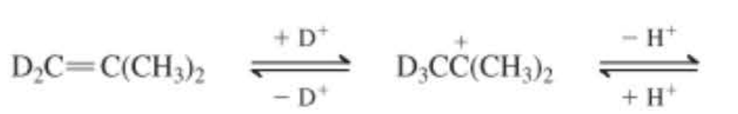


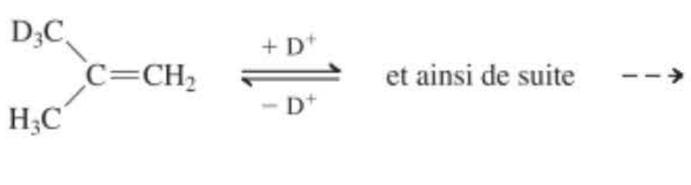
12-9

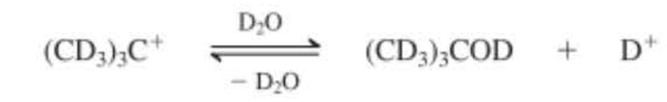
La protonation aboutissant au cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) est réversible. Avec D^+, on assistera à un échange rapide de tous les hydrogènes avec du deutérium.



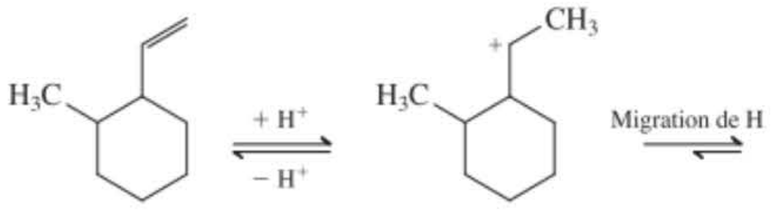






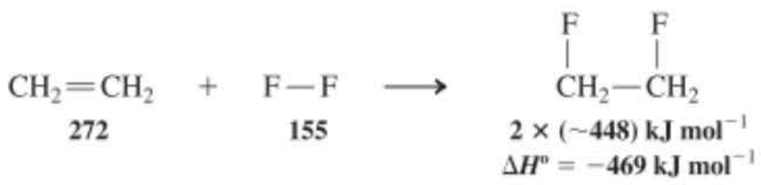


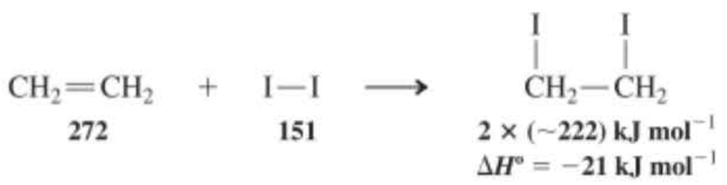
12-10



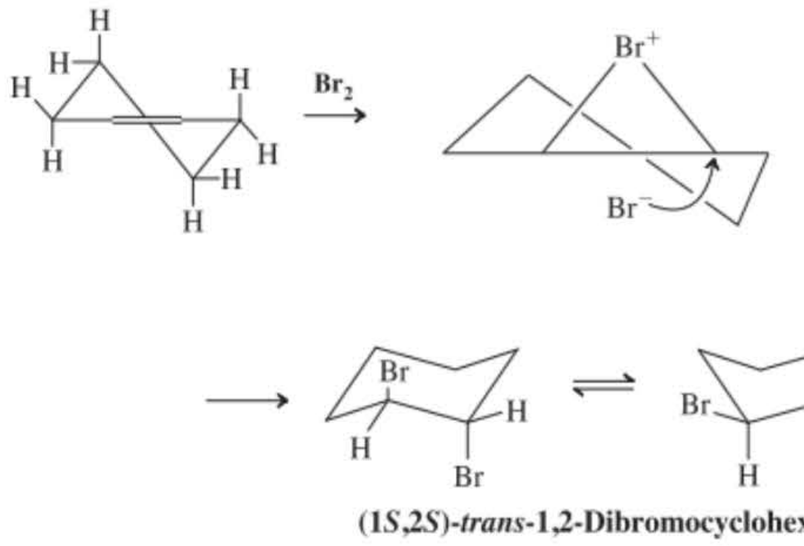
Alcène tétrasubstitué, plus stable

12-11

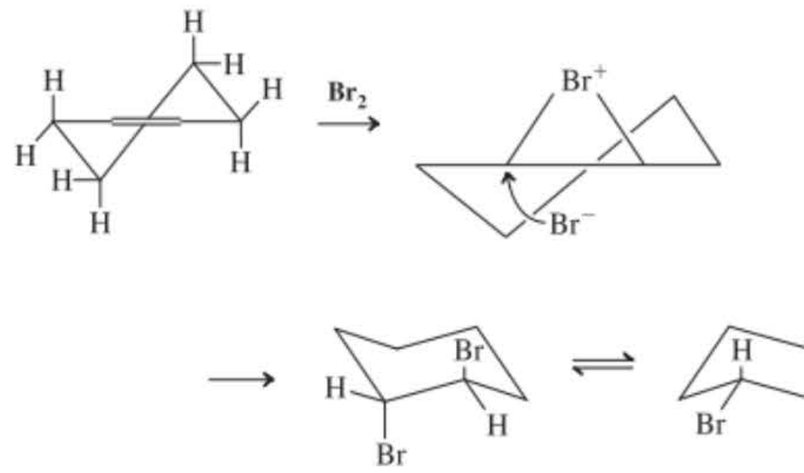




12-12



(1*S*,2*S*)-*trans*-1,2-Dibromocyclohexane

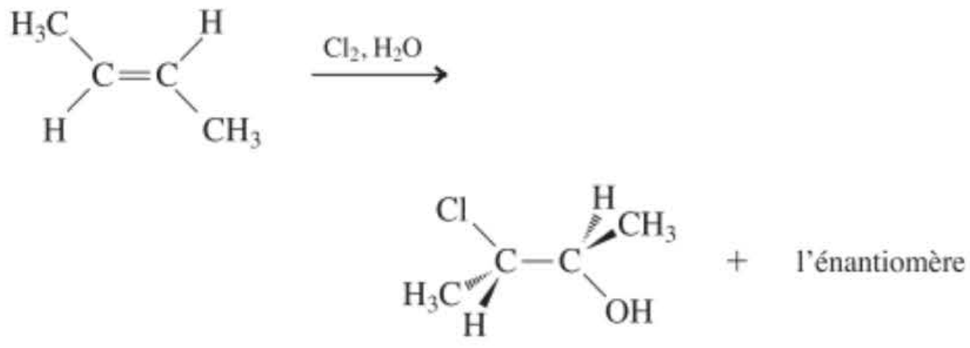


(1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-Dibromocyclohexane

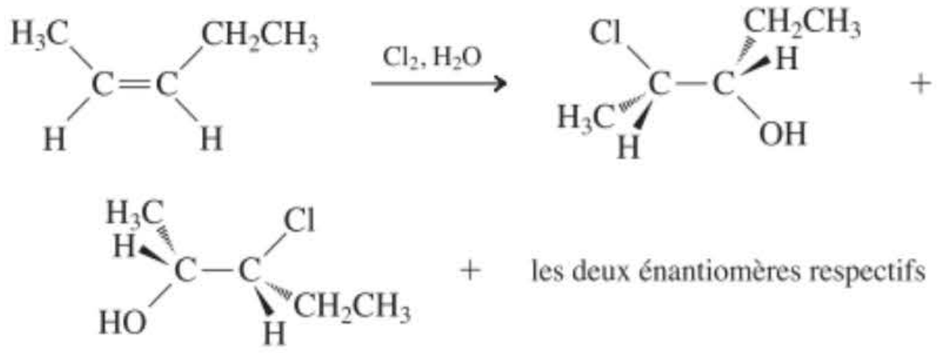
L'addition *anti* à l'une ou l'autre conformation fournit initialement le conformère trans diaxial.

12-13

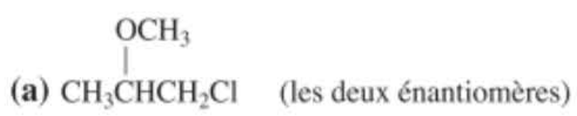
(a) Un seul diastéréo-isomère est formé (sous forme de racémique):

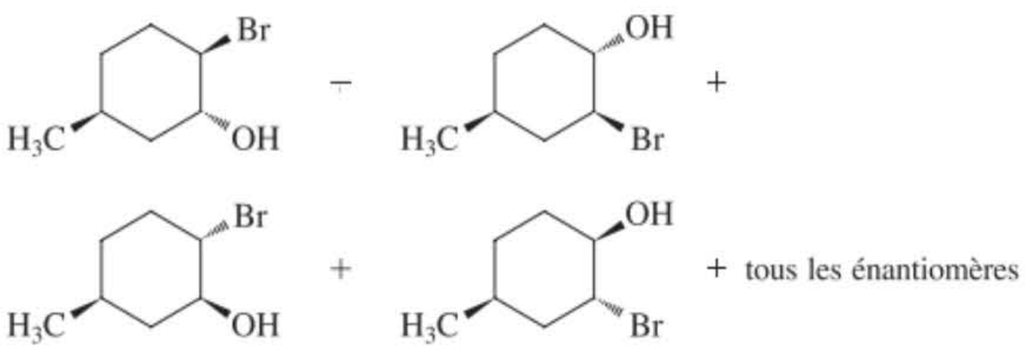


(b) Deux isomères sont formés, mais seulement un diastéréo-isomère de chaque (sous forme de racémiques):



12-14



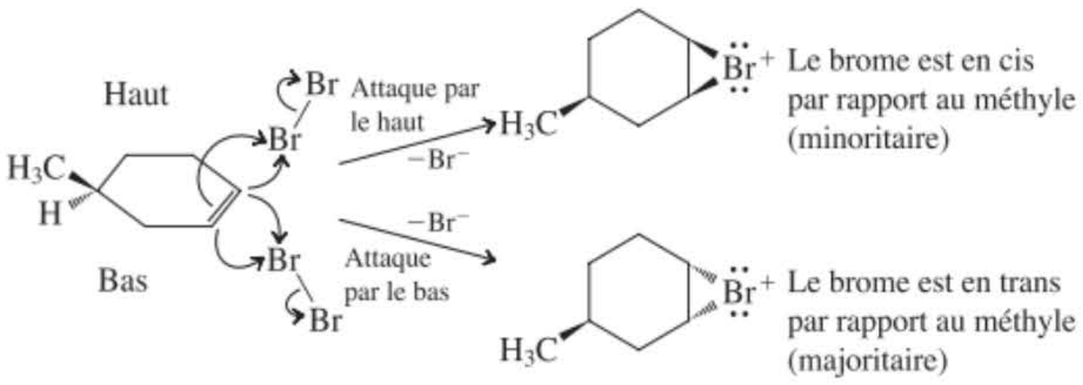
b) 

12-15

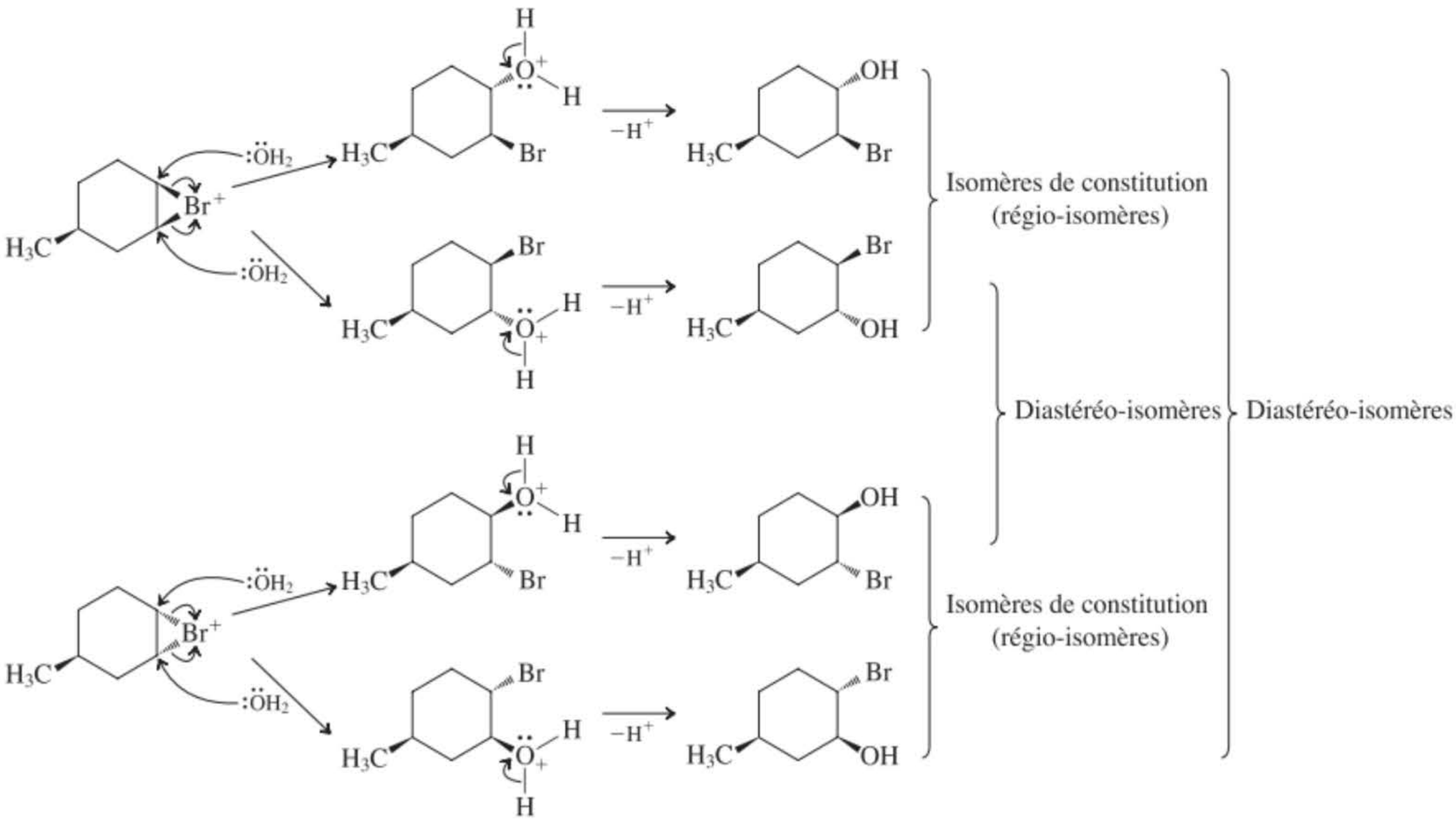
Expliqué dans le chapitre.

12-16

La première étape du mécanisme est l'attaque par Br_2 de la double liaison de l'alcène. Elle peut se faire du même côté (face « haut » dans le dessin ci-dessous) ou du côté opposé (face « bas ») du cycle par rapport au groupe méthyle. Bien qu'il soit relativement éloigné, ledit groupe méthyle exerce une certaine gène stérique. Bref, bien que les ions bromonium isomères se forment tous les deux, l'isomère trans sera majoritaire. En accord avec la convention (paragraphe 5.7), toutes les étapes sont illustrées pour un seul des deux énantiomères du composé (racémique) de départ.

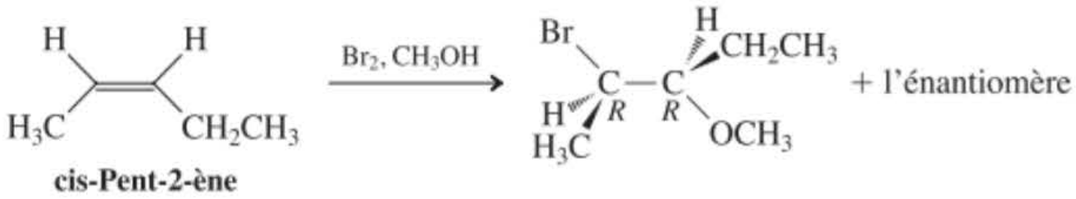


Il s'ensuit une attaque en *anti* par l'oxygène d'une molécule d'eau. Les deux carbones du cycle de l'ion bromonium sont similaires mais pas identiques : l'un est plus proche que l'autre du groupe méthyle. De ce fait, les deux positions seront réactives, mais pas de manière égale, ce qui mènera à deux régio-isomères. Après la perte du proton, on obtiendra finalement quatre produits isomères (chacun étant formé sous forme d'un racémique) :



Comme on part d'un substrat racémique, tous les intermédiaires et produits seront racémiques, c'est-à-dire qu'ils seront créés sous la forme d'un mélange équimolaire d'énantiomères.

12-17



cis-Pent-2-ène

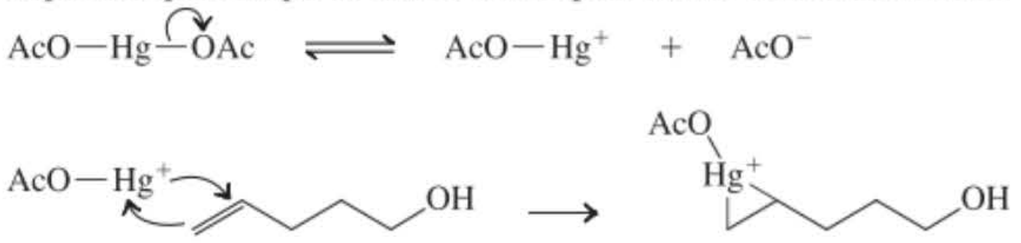
L'ouverture de l'ion bromonium peut également fournir du 3-bromr-2-méthoxypentane-(3*R*,2*R*) et -(3*S*,2*S*).

12-18

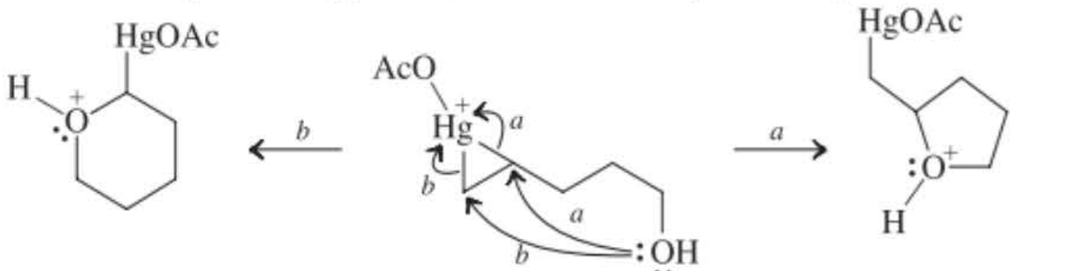
Expliqué dans le chapitre.

12-19

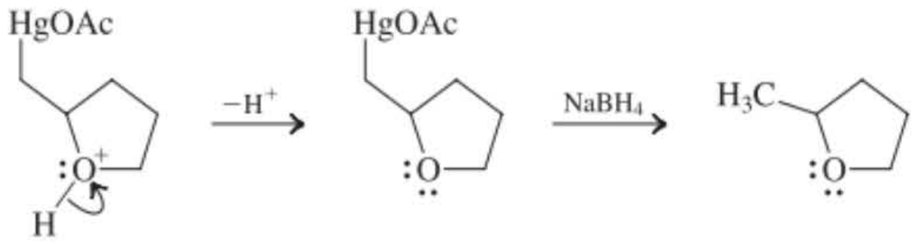
Pour le groupe acétate, $H_3C{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O{-}$, l'abréviation courante AcO– est employée ci-dessous. La dissociation de l'acétate mercurique fournit l'électrophile, lequel attaque la double liaison pour donner l'ion mercurinium.



Il s'ensuit une attaque nucléophile intramoléculaire par l'oxygène de l'hydroxyle éloigné. Le choix régiochimique survient à ce stade. Il peut se former soit un cycle à cinq pièces (voie *a*), soit un cycle à six pièces (voies *b*).

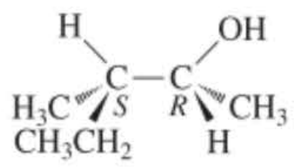


En général, les cycles à six pièces sont plus stables. Cependant, les cycles à cinq pièces se forment plus rapidement (paragraphe 9.6). En outre, dans ce cas-ci, la formation d'un cycle à cinq pièces suit la règle de Markovnikov : l'oxygène attaque le carbone le plus substitué de l'ion mercurinium, où réside davantage de charge positive partielle. Cette voie réactionnelle aboutit au produit observé :

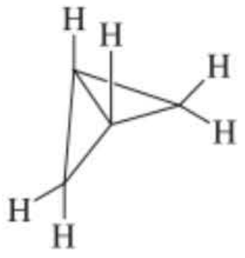


Le substrat de départ et le produit répondent tous les deux à la formule $C_5H_{10}O$; ce sont des isomères.

12-20

(a) $CH_3CH_2CH_2OH$ **(b)**  + l'énantiomère

12-21

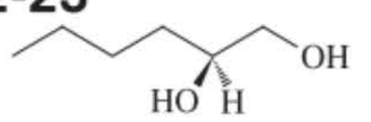


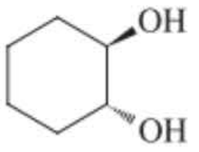
Bicyclo[1.1.0]butane

12-22

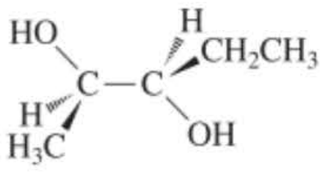


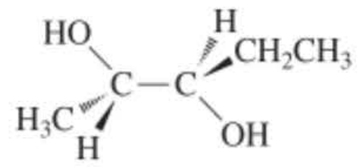
12-23

(a)  + l'énantiomère

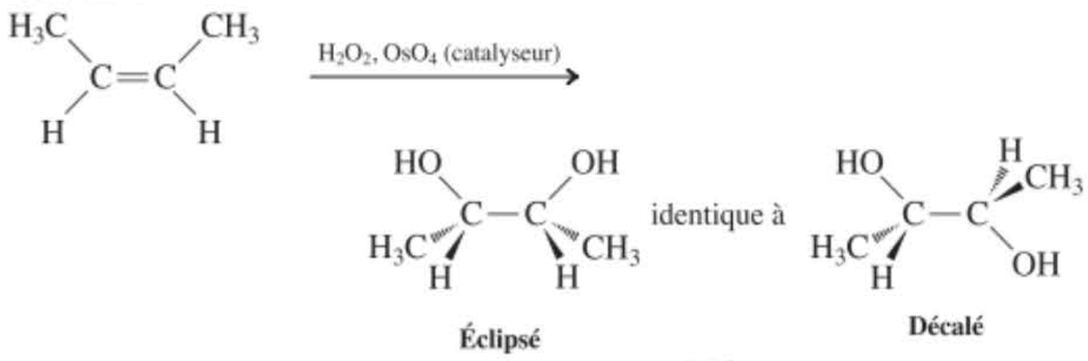
(b)  + l'énantiomère

70%

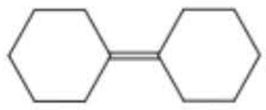
(c)  + l'énantiomère

(d)  + l'énantiomère

12-24

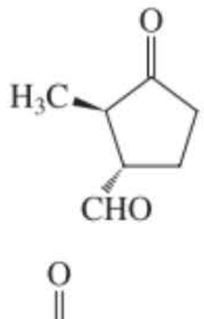


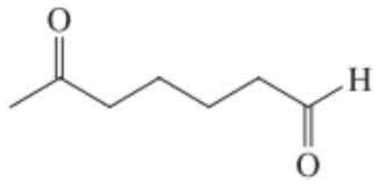
12-25



$C_{12}H_{20}$

12-26

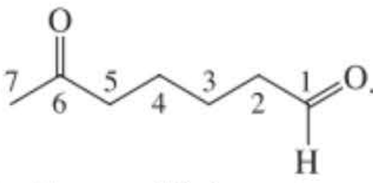
(a)  + $H_2C{=}O$ **(b)**  + $H_2C{=}O$

(c) 

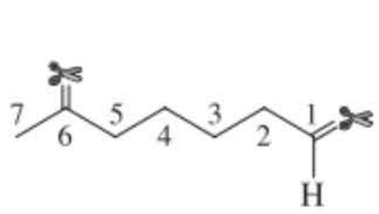
12-27

Expliqué dans le chapitre.

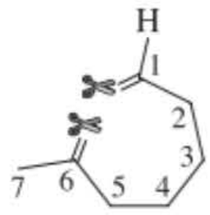
12-28

Le produit est en fait  Les atomes de carbone

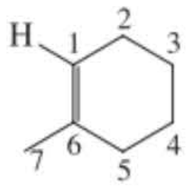
1 et 6 sont, chacun, doublement liés à un atome d'oxygène. De ce fait, avant l'ozonolyse, ils ont dû être liés doublement l'un à l'autre. Il faut donc (1) ôter les oxygènes et (2) réécrire la chaîne pour permettre aux carbones 1 et 6 d'être en position adéquate (3) afin d'être connectés par une double liaison, ce qui correspond au substrat de départ, bref à la solution du problème :



(1) Les atomes d'oxygène sont ôtés des atomes de carbone 1 et 6



(2) La chaîne est écrite autrement pour amener les carbones 1 et 6 à proximité



(3) Les carbones 1 et 6 sont reliés par une double liaison

Conseil : indiquer chaque fois la numérotation des atomes de carbone en passant d'une structure à la suivante afin d'éviter de perdre ou d'ajouter un atome de carbone.

12-29

Amorçage :

$$(C_6H_5)_2PH \xrightarrow{h\nu} \underset{\textbf{Amorceur}}{(C_6H_5)_2P\cdot} + H\cdot$$

Propagation :

$$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 + (C_6H_5)_2P\cdot \longrightarrow CH_3(CH_2)_5\dot{C}HCH_2P(C_6H_5)_2$$

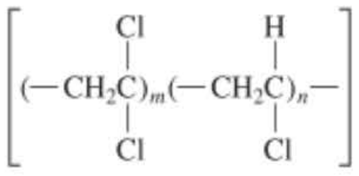
Radical plus stable

$$CH_3(CH_2)_5\dot{C}HCH_2P(C_6H_5)_2 + (C_6H_5)_2PH \longrightarrow CH_3(CH_2)_5CH_2CH_2P(C_6H_5)_2 + (C_6H_5)_2P\cdot$$

Produit

12-30

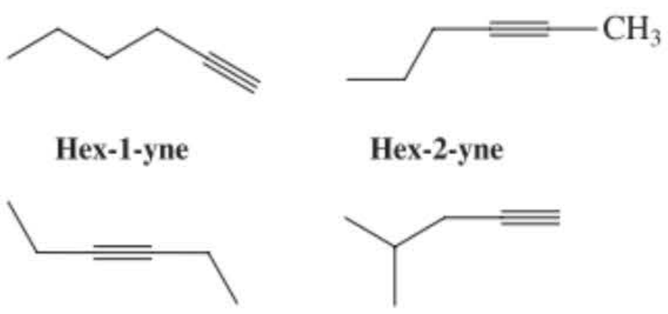
Il s'agit ici d'un copolymère irrégulier avec les deux monomères incorporés au hasard mais régiosélectivement tout au long de la chaîne. Écrire un mécanisme expliquant sa formation.



Chapitre 13

13-1

(a)



Hex-1-yne **Hex-2-yne**

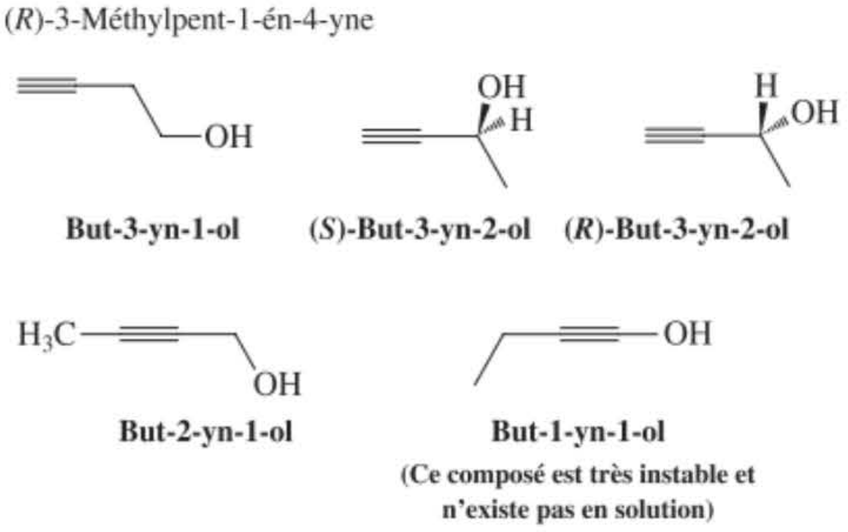
Hex-3-yne **4-Méthylpent-1-yne**

(*R*)-3-Méthylpent-1-yne **(*S*)-3-Méthylpent-1-yne**

4-Méthylpent-2-yne **3,3-Diméthylbut-1-yne**

(b) (*R*)-3-Méthylpent-1-én-4-yne

(c)



But-3-yn-1-ol **(*S*)-But-3-yn-2-ol** **(*R*)-But-3-yn-2-ol**

But-2-yn-1-ol **But-1-yn-1-ol**

(Ce composé est très instable et n'existe pas en solution)

13-2

À partir des données du paragraphe 11.5, on peut calculer la chaleur d'hydrogénation de la première liaison π des butynes.

$CH_3CH_2C{\equiv}CH + H_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH{=}CH_2$

$\Delta H° = -(292{,}2 - 126{,}7) = -165{,}5\ kJ\ mol^{-1}$

$\Delta H° = -(272{,}1 - 119{,}5) = -152{,}6\ kJ\ mol^{-1}$

Dans les deux cas, il y a libération de plus de chaleur que ce à quoi on s'attendrait pour une double liaison C–C ordinaire.

13-3

Expliqué dans le chapitre.

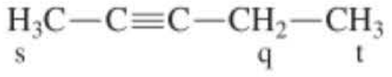
13-4

Seules les bases pour lesquelles le pK_a de l'acide conjugué est supérieur au pK_a de l'éthyne (25) déprotonneront ledit alcyne : $(CH_3)_3COH$, pK_a ~18 et dès lors, $(CH_3)_3CO^-$ est trop faible ; mais $[(CH_3)_2CH]_2NH$, pK_a ~40, et de ce fait, le LDA est une base adéquate.

13-5

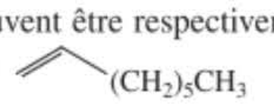
Expliqué dans le chapitre.

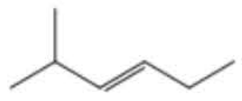
13-6



13-7

Les substrats de départ peuvent être respectivement

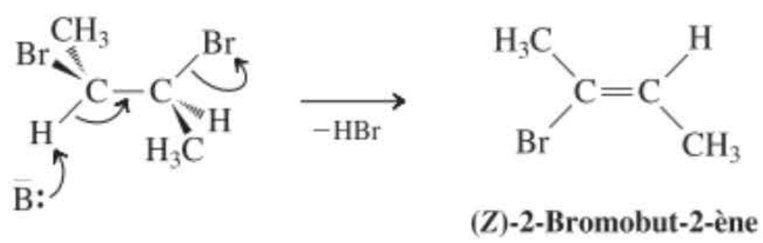
(a)  **(b)** 

(c) 

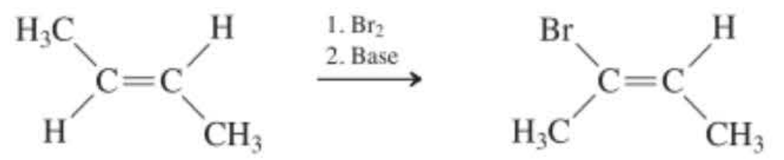
13-8



***cis*-But-2-ène** **(*2R*,*3R*) et (*2S*,*3S*)-2,3-Dibromobutane**



(*Z*)-2-Bromobut-2-ène



***trans*-But-2-ène** **(*E*)-2-Bromobut-2-ène**

13-9

(a) $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH$ → (1. CH_3CH_2MgBr ; 2. $H_2C{=}O$; 3. PCC, CH_2Cl_2 ; 4. $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CMgBr$) → $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CCC{\equiv}C(CH_2)_3CH_3$ (OH sur le C central, H sur le C central)

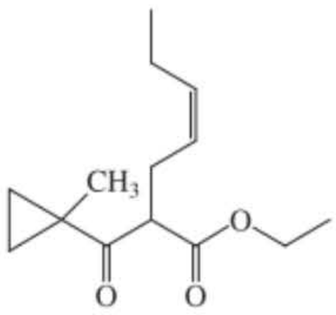
(b) $HC{\equiv}CLi \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2Br} HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$

$HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$ → (1. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$; 2. $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$) → $CH_3CH_2CH(OH)C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$

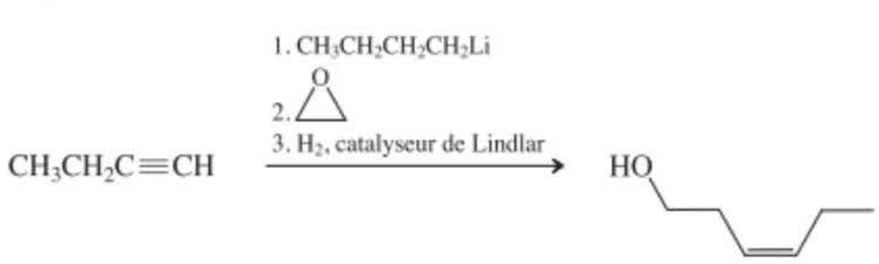
13-10

$\equiv$—Li + CH_3CHO

13-11



13-12

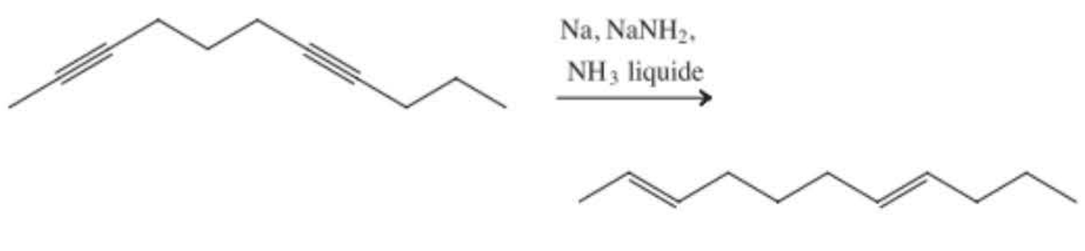


13-13

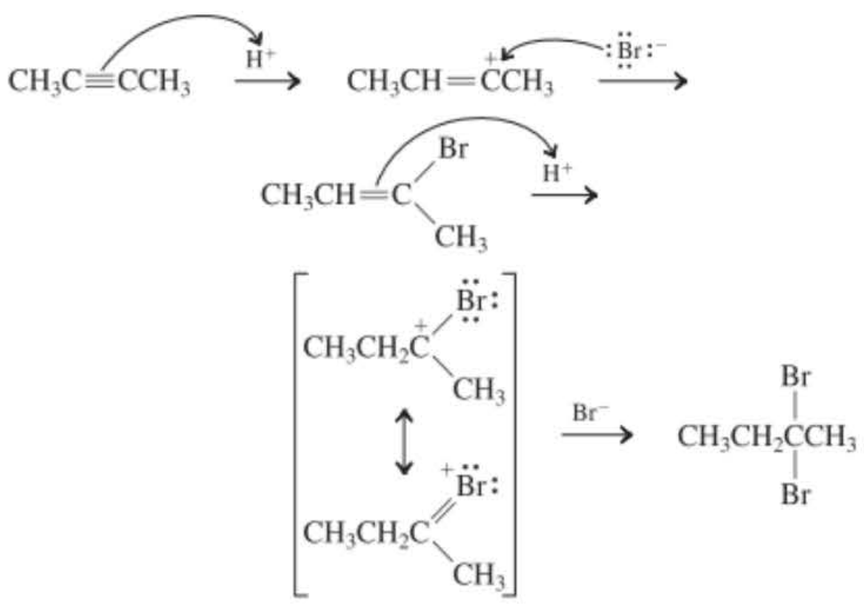
Expliqué dans le chapitre.

13-14

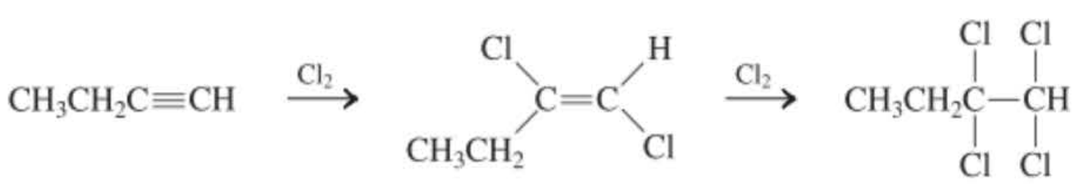
Au contraire du diyne de l'exercice 13.13, l'undéca-2,7-diyne ne possède que des triples liaisons internes.



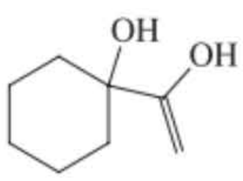
13-15



13-16



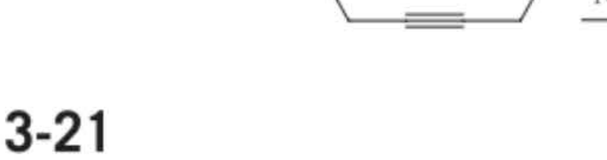
13-17



13-18

(a) CH_3CHO (b) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ (c) $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

(d) $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

(e) 

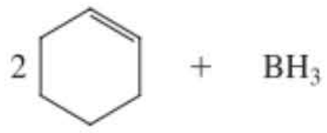
13-19

Expliqué dans le chapitre.

13-20

Comme dans l'exercice précédent, commencer par construire la liaison carbone-carbone nécessaire en déprotonnant l'hydrogène alcynylique terminal puis en réalisant la réaction S_N2 et, enfin, modifier la triple liaison de manière à obtenir le nouveau groupe fonctionnel désiré.

13-21

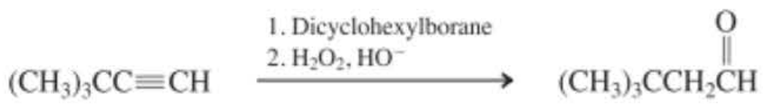


13-22

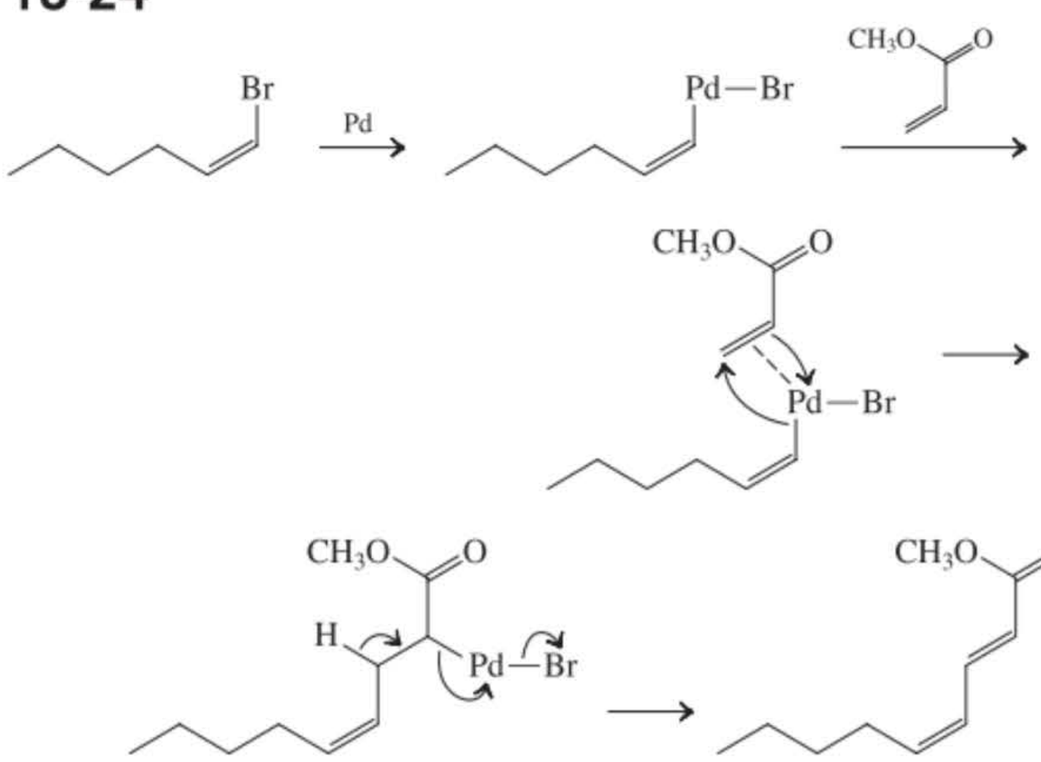
(a) CH_3CHO (b) CH_3CH_2CHO

(c) $CH_3CH_2CH_2CHO$

13-23

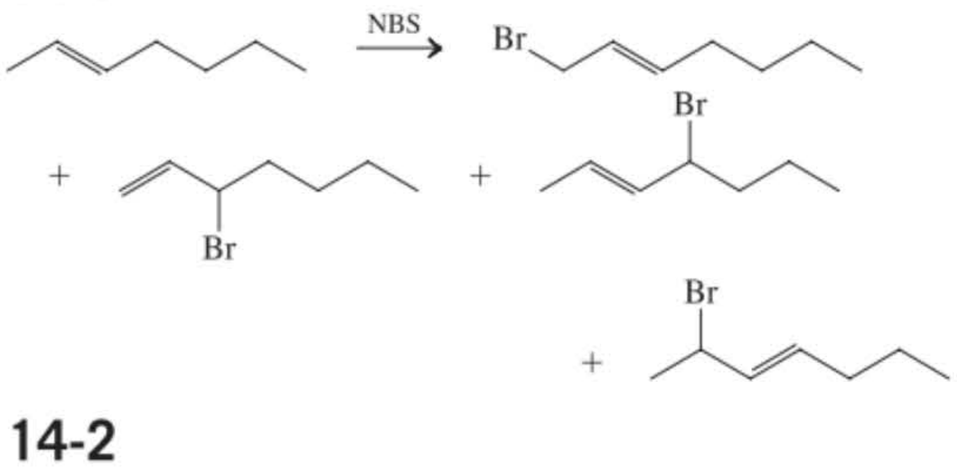


13-24

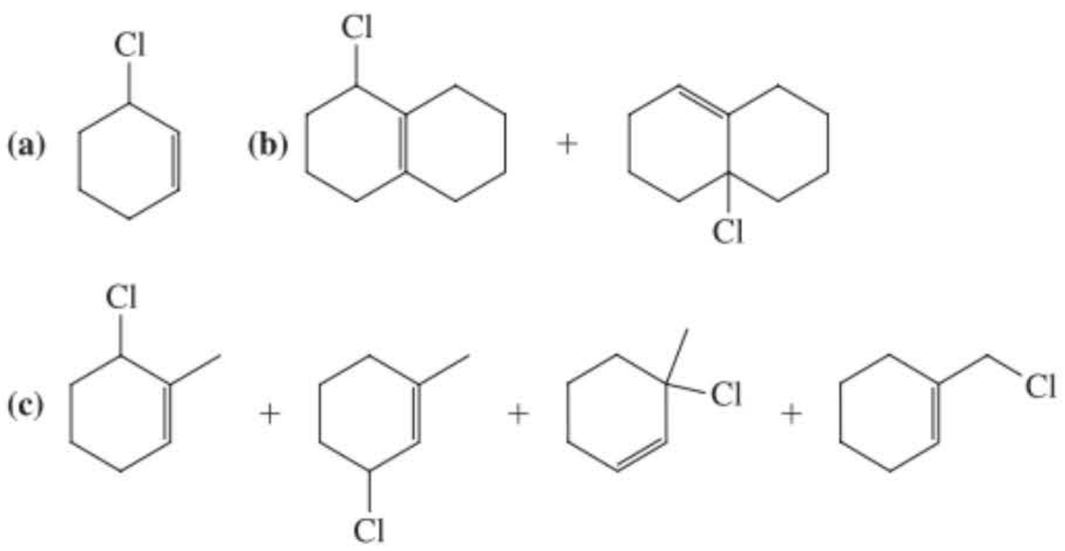


Chapitre 14

14-1



14-2



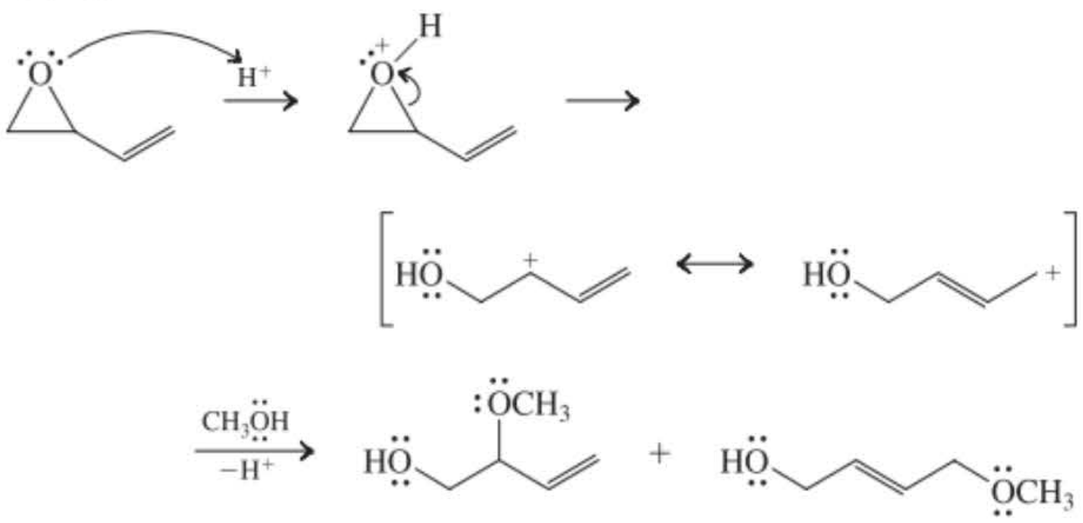
14-3

Le cation allylique intermédiaire est achiral.

14-4

Expliqué dans le chapitre.

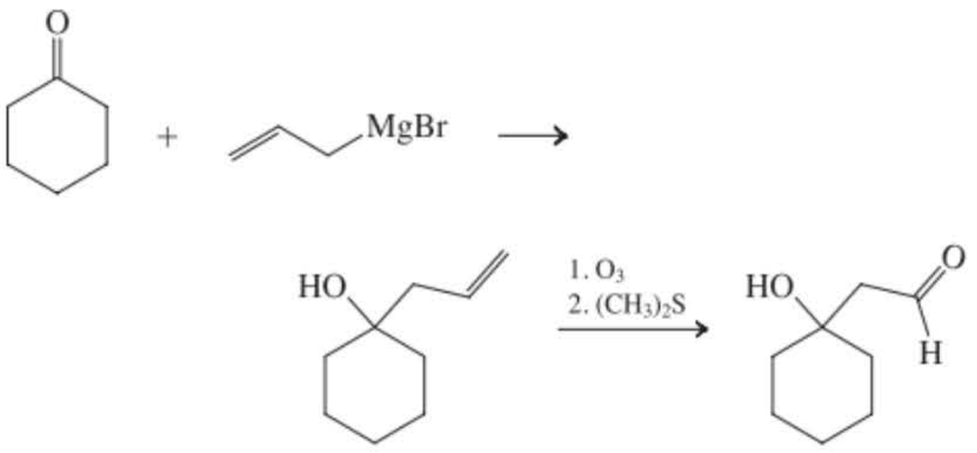
14-5



14-6

Lors de l'ionisation, l'ion chlorure ne quitte pas immédiatement la zone d'influence du cation allylique intermédiaire. Il peut se réattacher pour donner soit le composé de départ soit son isomère allylique — se rappeler que les réactions S_N1 sont réversibles (exercice 7.3). Toutefois, le chlorure continue à se dissocier, ce qui permet à l'acétate, un bon nucléophile mais un *mauvais groupe sortant* (tableau 6.4), de finir par l'emporter.

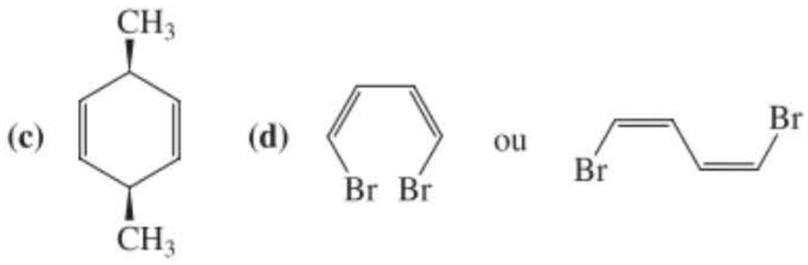
14-7



14-8

(a) 5-Bromocyclohepta-1,3-diène

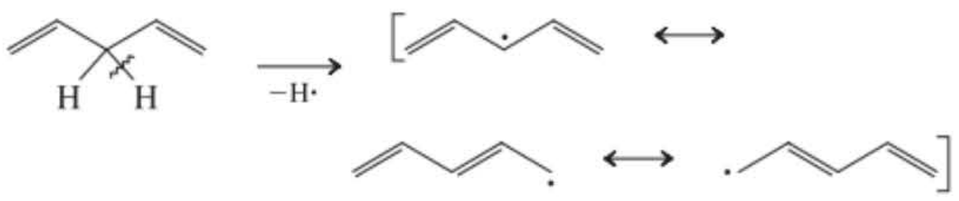
(b) (*E*)-2,3-Diméthylpenta-1,3-diène



14-9

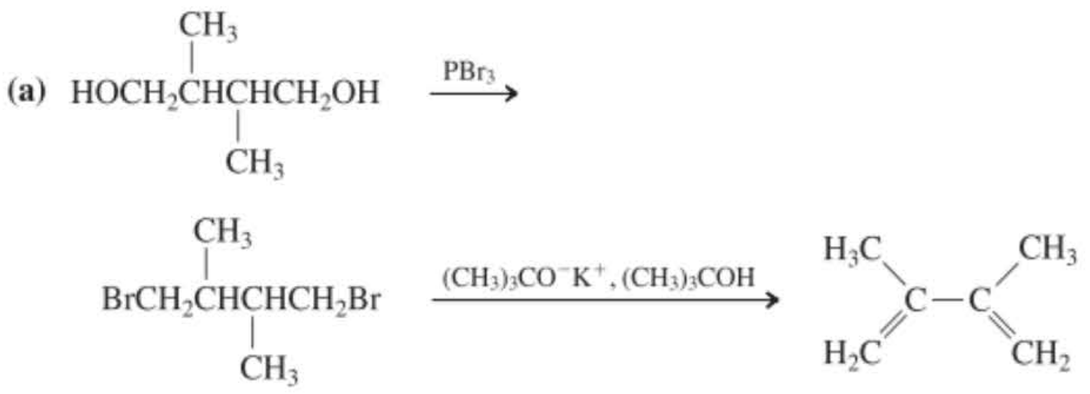
Une double liaison interne trans est plus stable, à raison d'environ 11,3 kJ mol^{-1}, qu'une double liaison terminale (cf. figure 11.12). Cette différence, à laquelle s'ajoute l'énergie de résonance attendue (14,6 kJ mol^{-1}), aboutit à 25,9 kJ mol^{-1}, ce qui est très proche de la valeur observée.

14-10

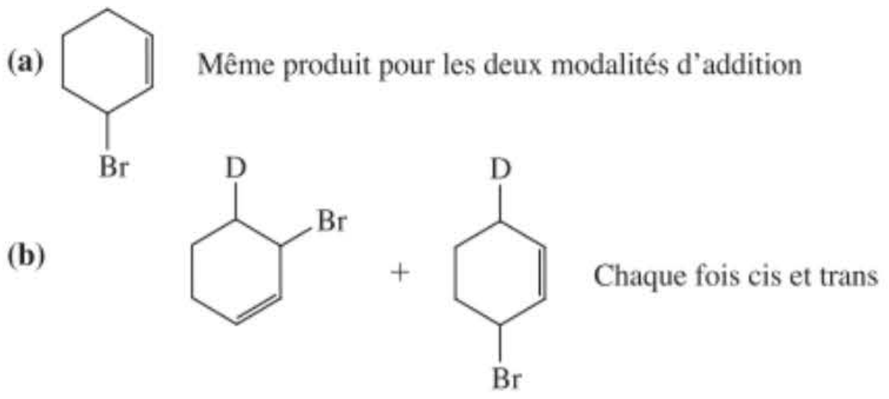


Le produit est le radical pentadiényle délocalisé.

14-11



14-12



HX s'additionne aux cycloalca-1,3-diènes non substitués selon la modalité 1,2 ou 1,4, ce qui aboutit au même produit, en raison de la symétrie.

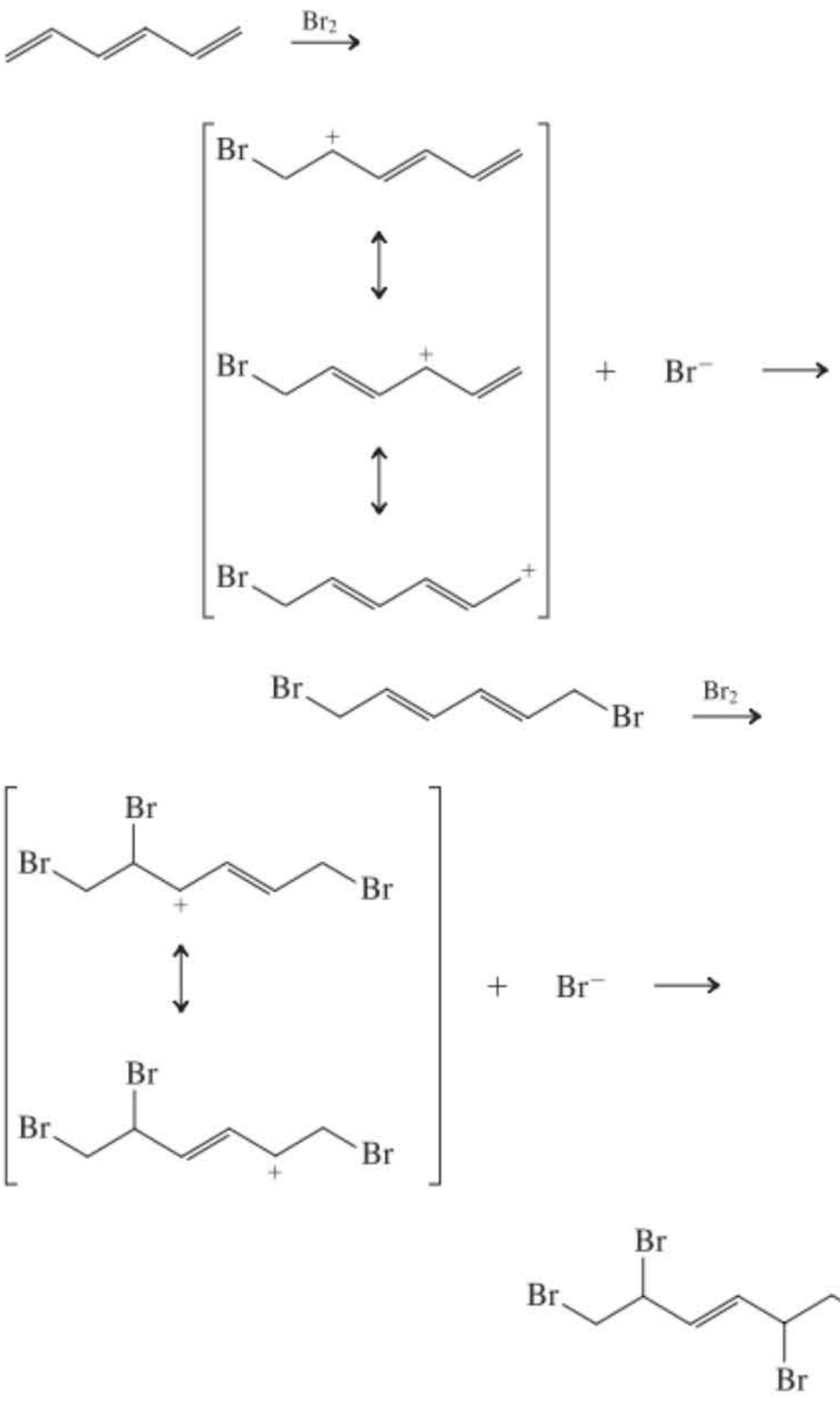
14-13

Expliqué dans le chapitre.

14-14

A est l'adduit 1,2 et c'est le produit cinétique.
B est l'adduit 1,4 et c'est le produit thermodynamique.

14-15

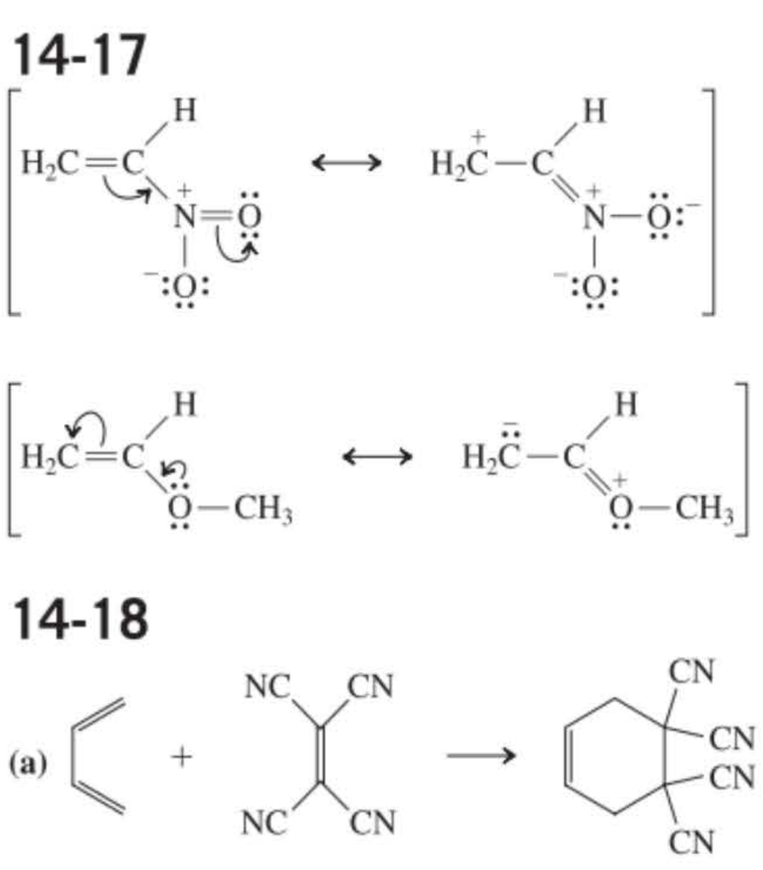


14-16

(a), (b) Riches en densité électronique, parce que les groupes alkyle sont des électrodonneurs.
(c), (d) Pauvres en densité électronique, parce que le groupe carbonyle est électroattracteur par induction et par résonance tandis que le groupe fluoroalkyle exerce le même effet par induction seule.

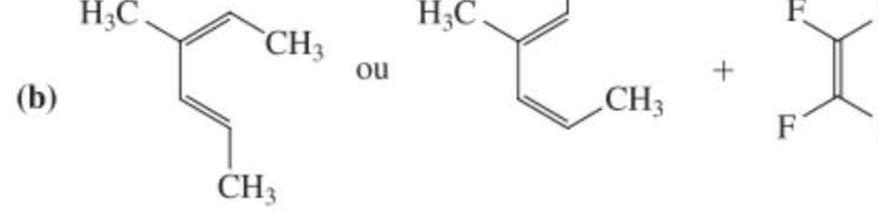
14-17

14-18





(Réaliser un modèle moléculaire de ce produit)



14-19

Expliqué dans le chapitre.

14-20

14-21

L'isomère cis-trans ne peut pas réaliser facilement la conformation *s*-cis à cause de la gêne stérique.

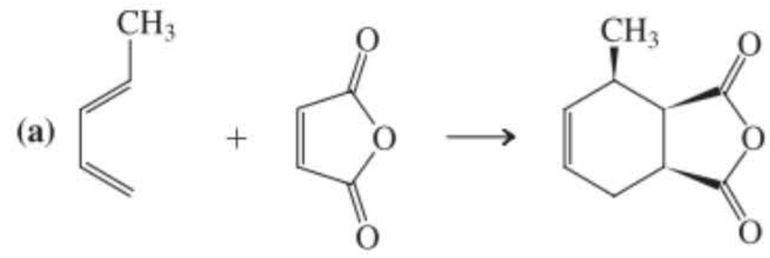


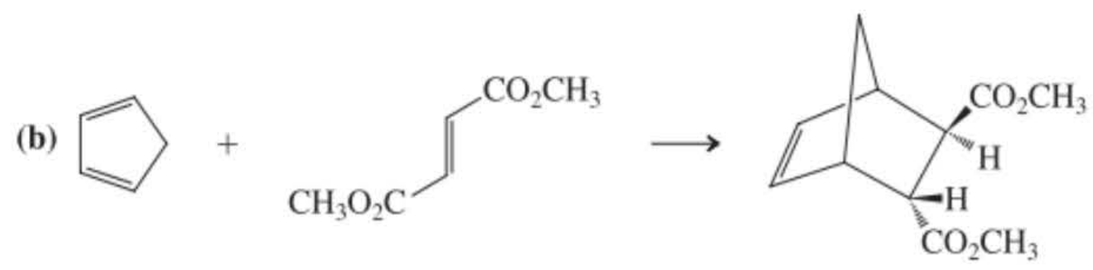
Stériquement gêné

14-22

Expliqué dans le chapitre.

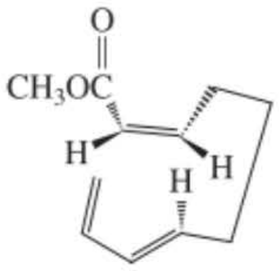
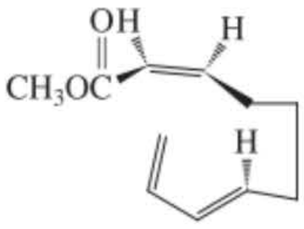
14-23



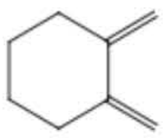
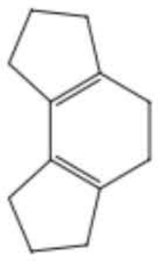


14-24

Le premier produit est le résultat d'une addition exo, le second produit apparaissant à la suite d'une addition endo.

14-25

(a) 
(b) 

14-26

$$A \xrightarrow{h\nu} B$$

Deux fermetures de cycles corotatoires

$$A \xrightarrow{\Delta} C$$

Deux fermetures de cycles disrotatoires

14-27

Expliqué dans le chapitre.

14-28

Corotatoire. Réaliser une modèle moléculaire !

14-29

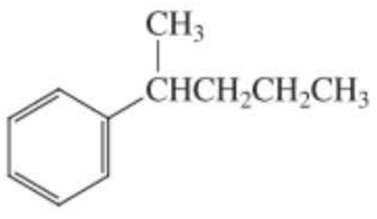
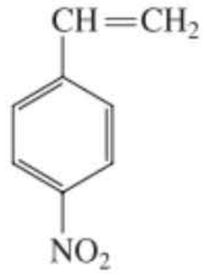
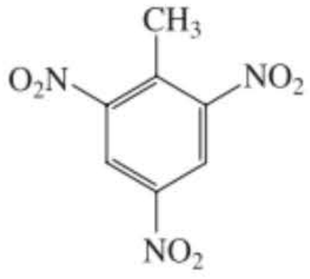
(b), (c), (a), (f), (d), (e)

Chapitre 15

15-1

(a) 1-Chloro-4-nitrobenzène (*p*-chloronitrobenzène)
(b) 1-Deutério-2-méthylbenzène (*o*-deutériotoluène)
(c) 2,4-Dinitrophénol

15-2

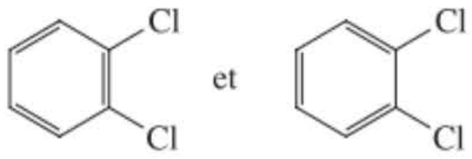
(a) 
(b) 
(c) 

15-3

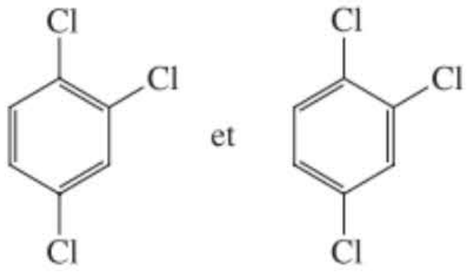
(a) 1,3-Dichlorobenzène (*m*-dichlorobenzène)
(b) 2-Fluorobenzénamine (*o*-fluoroaniline)
(c) 1-Bromo-4-fluorobenzène (*p*-bromofluorobenzène)

15-4

1,2-Dichlorobenzène



1,2,4-Trichlorobenzène



15-5

B a perdu son arrangement cyclique de six électrons π et, dès lors, son aromaticité. De ce fait, l'ouverture du cycle est endothermique.

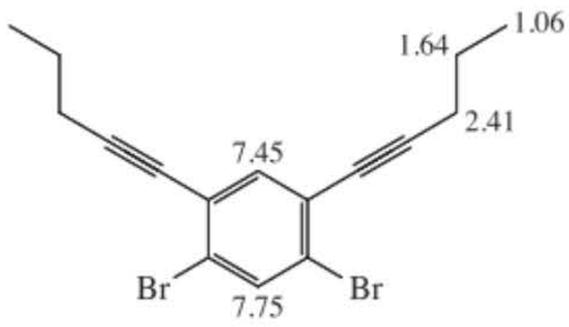
15-6

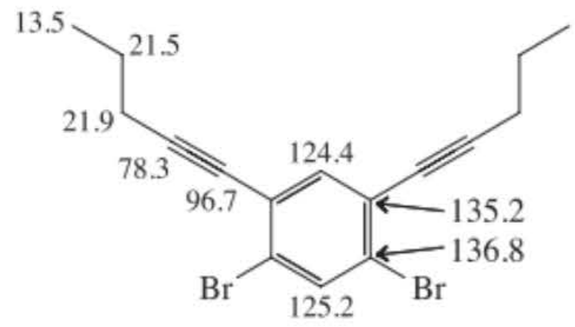
Le 1,2,4-triméthylbenzène, qui est substitué de manière dissymétrique, présente le nombre maximum de lignes, à savoir neuf, en RMN du ^{13}C. L'apparition d'éléments de symétrie réduit ce nombre à six dans le cas du 1,2,3-triméthylbenzène et à trois dans le 1,3,5-triméthylbenzène.

15-7

Expliqué dans le chapitre.

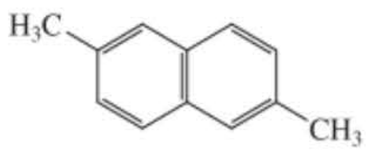
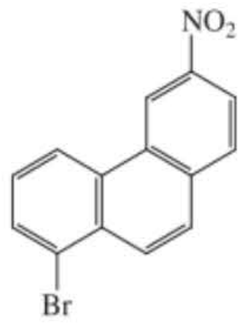
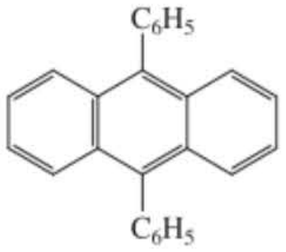
15-8


RMN du ^1H (ppm)


RMN du ^{13}C (ppm)

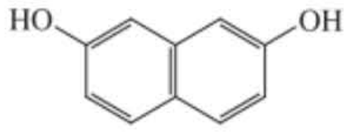
IR $\tilde{\nu}_{C\equiv C} = 2233\ cm^{-1}$

15-9

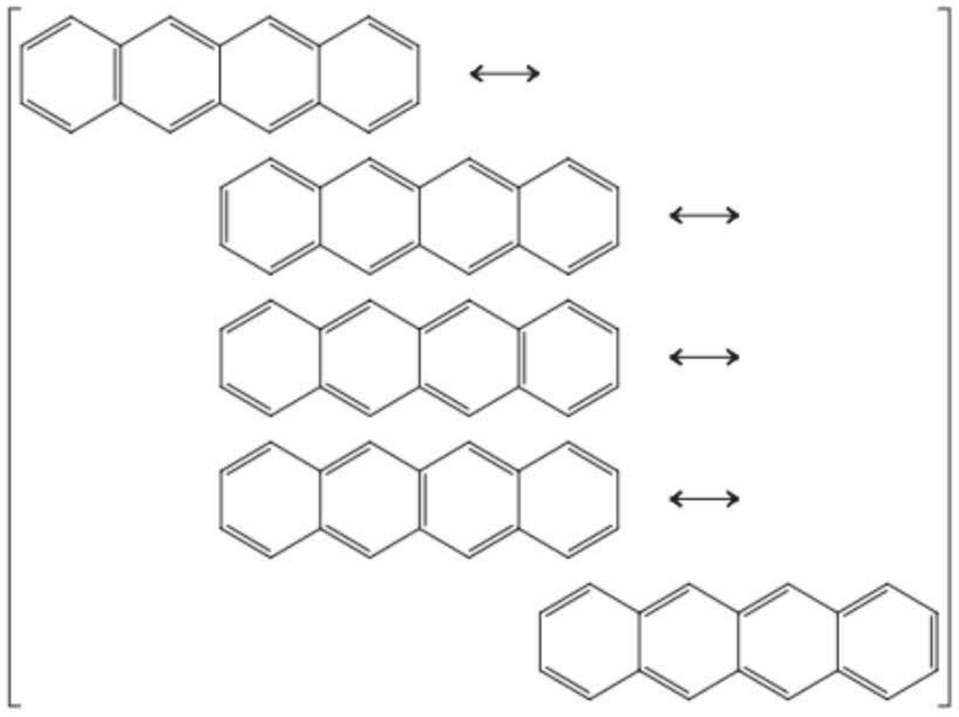
(a) 
(b) 
(c) 

(d) 9-Bromophénanthrène
(e) Acide 5-nitronaphtalène-2-sulfonique

15-10



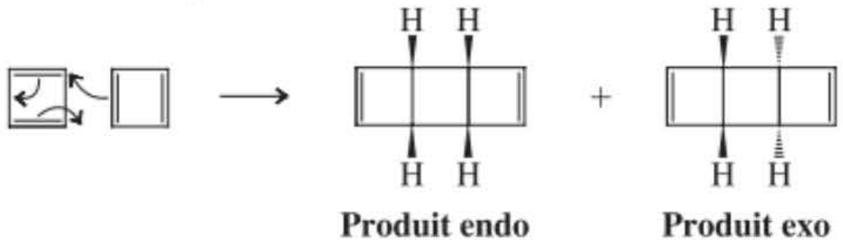
15-11



Le nombre maximal de noyaux benzéniques aromatiques de type Kekulé est deux, que l'on retrouve dans trois des structures de résonance (la première, la troisième et la quatrième).

15-12

Il s'agit ici d'une réaction de Diels-Alder assez particulière au cours de laquelle une molécule joue le rôle de diène tandis qu'une autre se comporte comme diénophile. Réaliser des modèles.

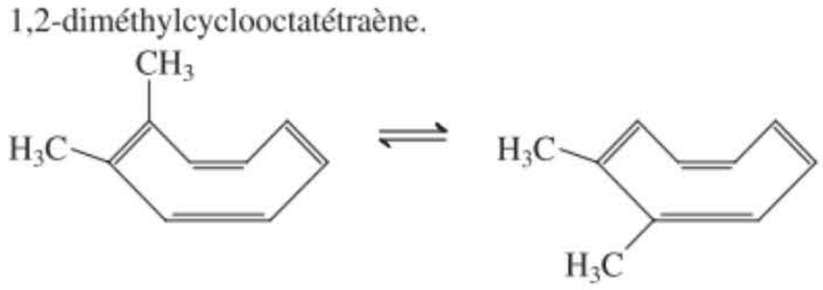


Produit endo **Produit exo**

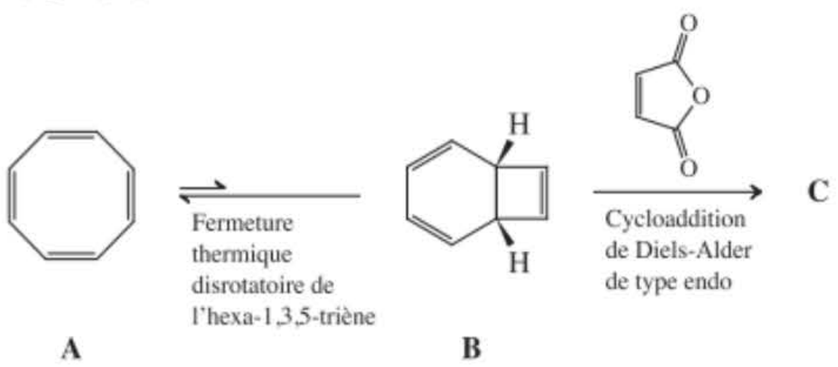
On remarquera le résultat surprenant qui résulte de l'application du schéma stéréochimique général de la page 638 (remplacer les «i» du substrat de départ et du produit par une liaison).

15-13

Non. Le cyclooctatétraène présente des doubles liaisons localisées. Un déplacement de doubles liaisons aboutirait à une isomérisation géométrique et non à une structure de résonance, comme on le montre dans le cas du 1,2-diméthylcyclooctatétraène.



15-14



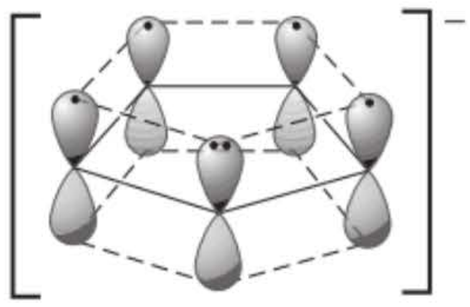
15-15

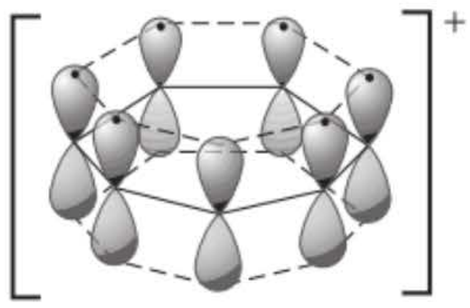
Ils sont tous non coplanaires à cause de l'angle des liaisons (par ex., un tout-*cis*-[10] annulène plan exige des angles de liaisons (C_{sp^2}) de 144°, ce qui s'écarte considérablement de la valeur normale), des éclipses et de la tension transannulaire (par ex., les deux hydrogènes internes du *trans*, *cis*, *trans*, *cis*, *cis*-[10] annulène occupent la même région de l'espace).

15-16

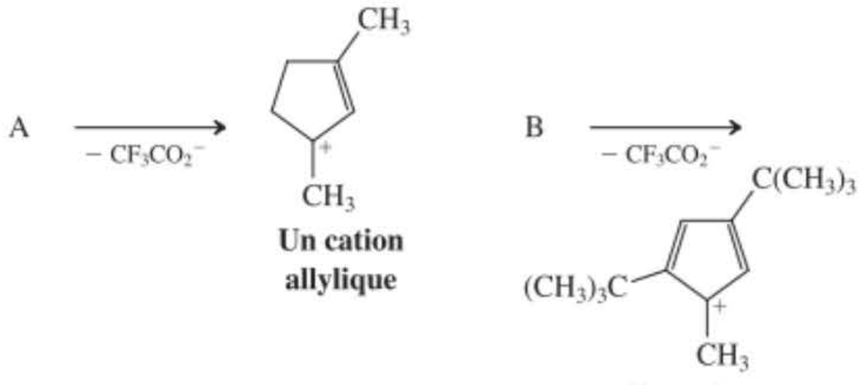
(**a**), (**c**), (**d**) Aromatiques ; (**b**), (**e**) antiaromatiques.

15-17





15-18



Un cation allylique

Un cation cyclopentadiényle antiaromatique

15-19

(**a**), (**b**) Aromatiques ; (**c**) antiaromatique.

15-20

Expliqué dans le chapitre.

15-21

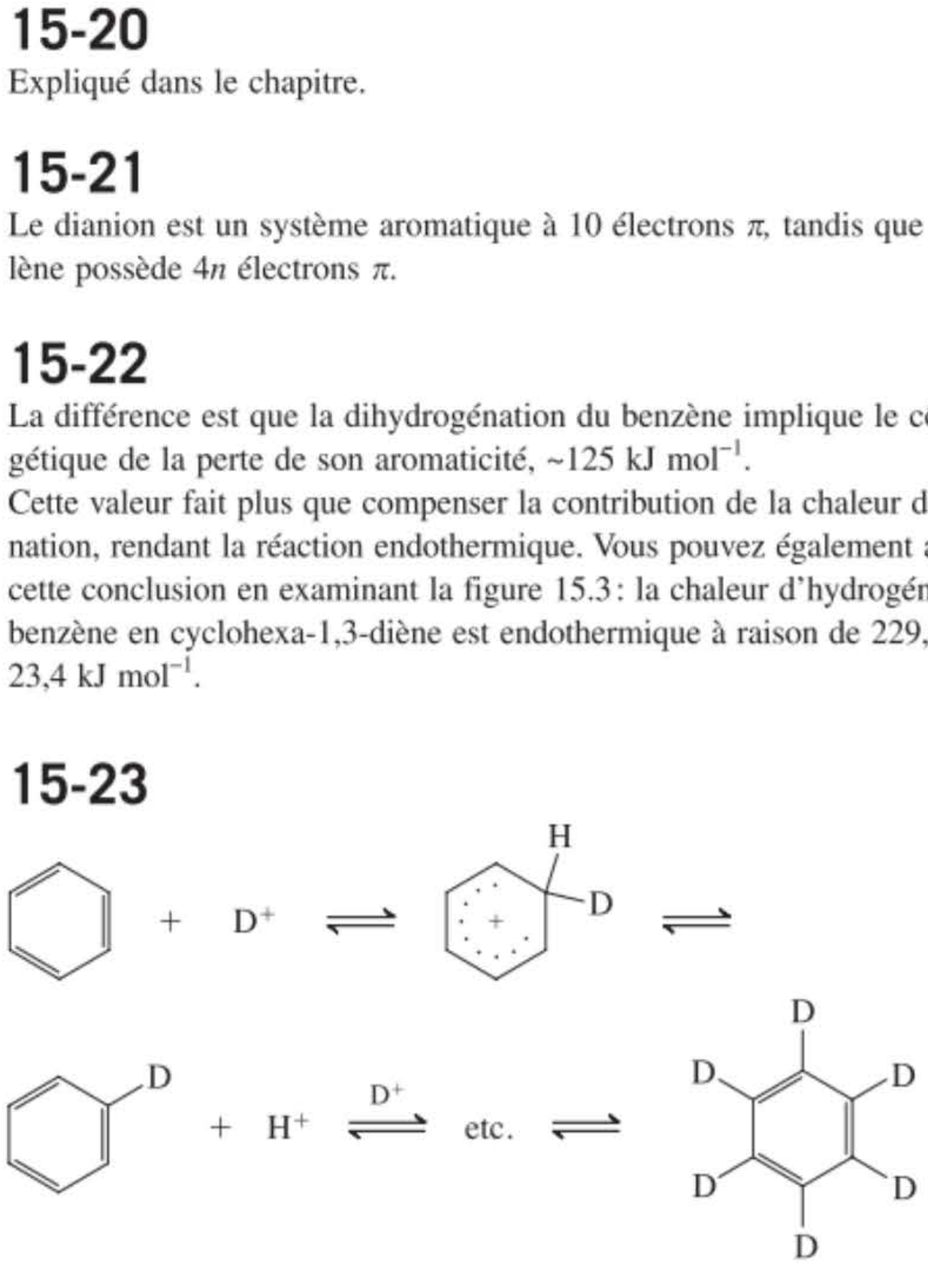
Le dianion est un système aromatique à 10 électrons π, tandis que le pentalène possède $4n$ électrons π.

15-22

La différence est que la dihydrogénation du benzène implique le côté énergétique de la perte de son aromaticité, ~125 kJ mol^{-1}.

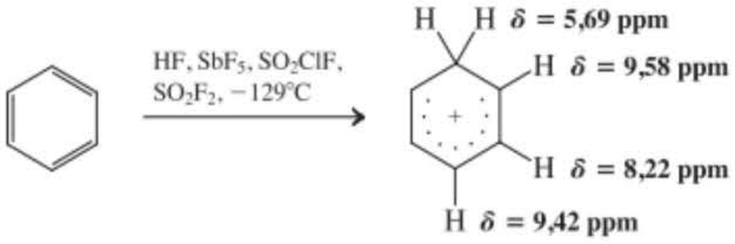
Cette valeur fait plus que compenser la contribution de la chaleur d'hydrogénation, rendant la réaction endothermique. Vous pouvez également arriver à cette conclusion en examinant la figure 15.3 : la chaleur d'hydrogénation du benzène en cyclohexa-1,3-diène est endothermique à raison de 229,5−206,1 = 23,4 kJ mol^{-1}.

15-23



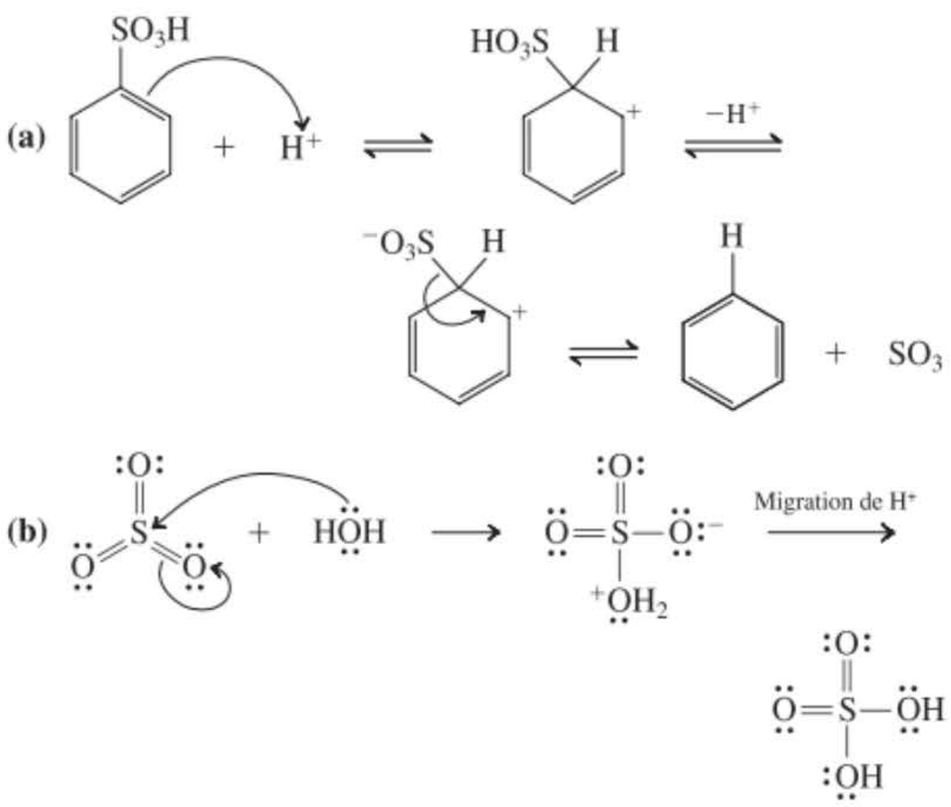
Masse molaire moléculaire = 84

15-24



Les attributions en RMN correspondent à la quantité de charge à laquelle on doit s'attendre au niveau des divers carbones de ce cation hexadiényle en se basant sur les structures de résonance.

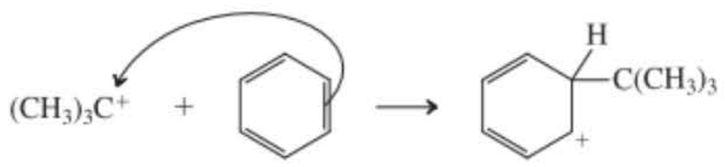
15-25

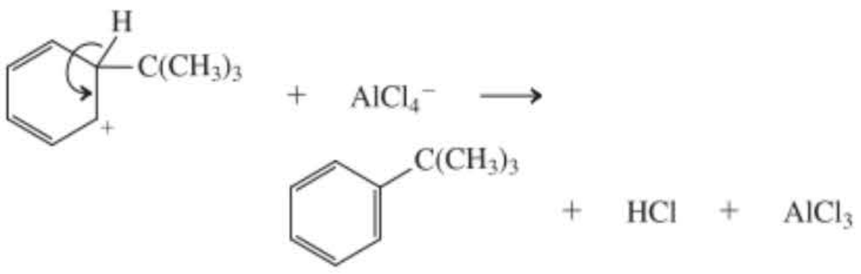


15-26

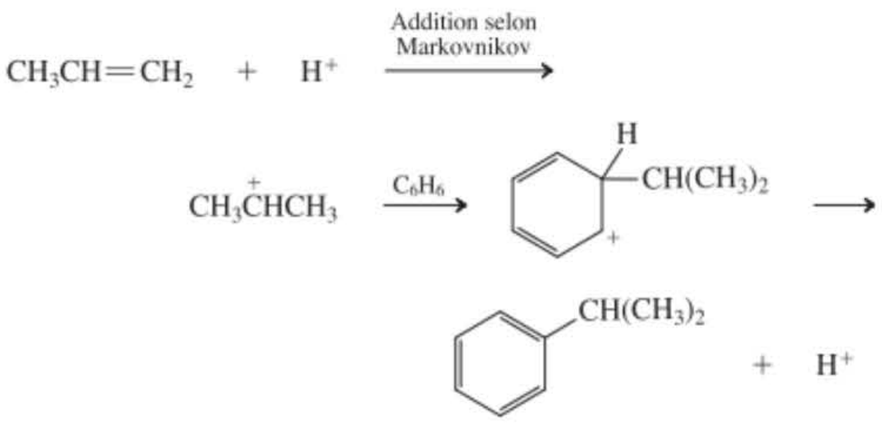
$(CH_3)_3CCl + AlCl_3 \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + AlCl_4^-$

Cation 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle)





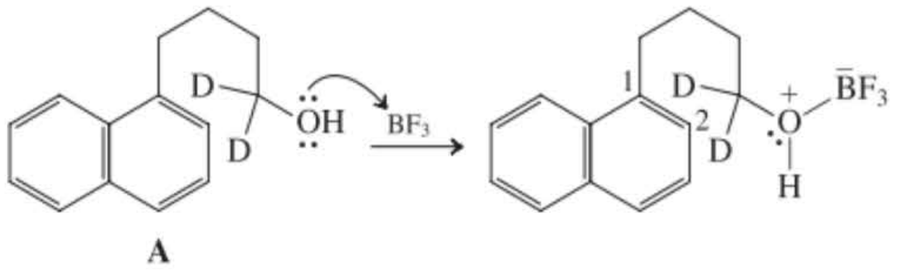
15-27

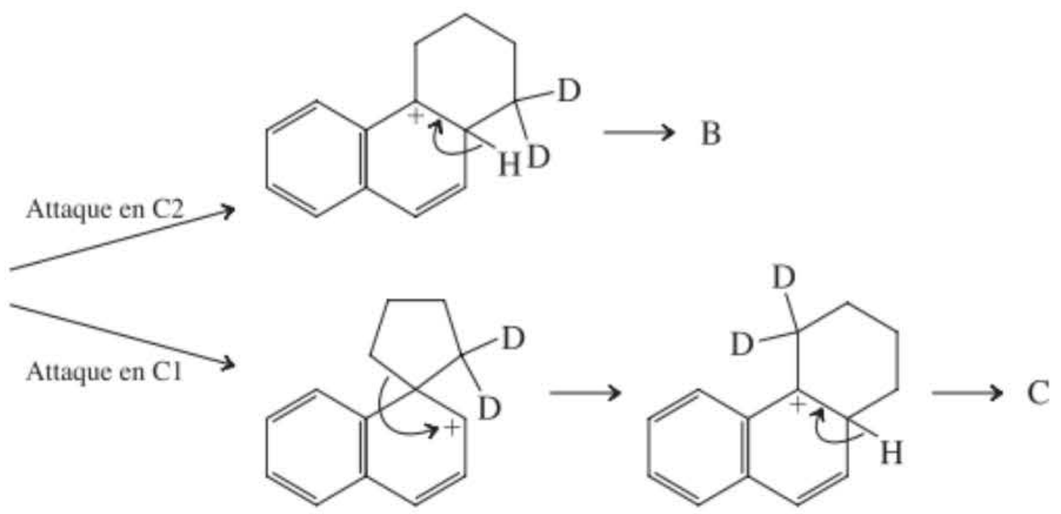


15-28

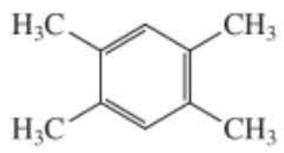
Expliqué dans le chapitre.

15-29





15-30

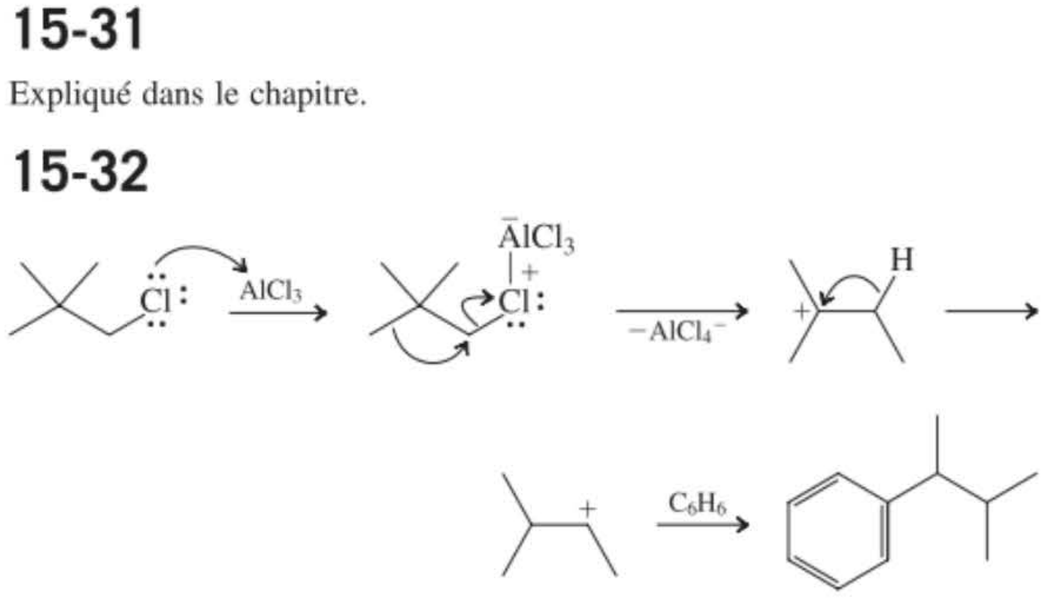


1,2,4,5-Tétraméthylbenzène (Durène)

15-31

Expliqué dans le chapitre.

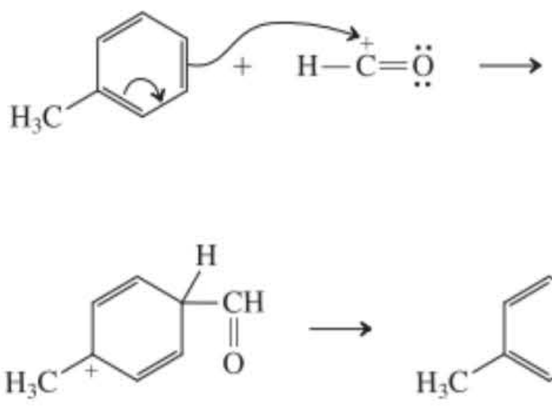
15-32



15-33

$:C\equiv O: + H^+ \rightleftharpoons [H-C\equiv O: \longleftrightarrow H-C=O:]$

Cation méthanoyle (formyle)



Les données spectrales relatives au cation méthanoyle indiquent la contribution prédominante de [H–C≡O:$^+$] dans sa description par structures de résonance. Cette espèce peut être considérée comme un analogue oxygéné (positivement chargé) de l'éthyne ($\delta_{^{13}C}$ = 71,9 ppm ; $\tilde{\nu}_{C\equiv C}$ = 1974 cm^{-1}), avec l'oxygène et la charge provoquant la résonance relativement déblindée du carbone, en addition du renforcement de la liaison triple et du nombre d'ondes associé qui est relativement élevé dans le spectre IR.

Chapitre 16

16-1

4-(*N*,*N*-Diméthylamino)benzaldéhyde : la formulation de structures de résonance dipolaires mettant en jeu le groupe carbonyle électroattracteur révèle la présence de charges positives partielles au niveau de ses carbones en ortho (mais pas en méta), ce qui est reflété par le déblindage relatif des deux hydrogènes associés (en vert). Par contre, la formulation de structures de résonance dipolaires mettant en jeu le substituant amino électrodonneur indique la présence de charges négatives partielles au niveau de ses carbones en ortho (mais pas en méta), ce qui provoque un blindage relatif des hydrogènes correspondants (en rouge).

1-Méthoxy-2,4-dinitrobenzène : d'après une argumentation similaire, les hydrogènes relativement déblindés (en bleu et en vert) sont ceux qui sont situés en ortho et en para par rapport aux fonctions nitro électroattractrices, tandis que le troisième hydrogène (en rouge) est positionné en ortho par rapport au substituant méthoxyle électrodonneur. Le « superdéblindage » de l'hydrogène en C3 (en bleu) peut être expliqué par la proximité relative des deux groupes nitro, ce qui a pour effet de rendre maximal leur effet inductif vis-à-vis de leur voisin commun.

16-2

Par rapport au benzène, C1 est déblindé en raison du puissant effet inductif attracteur exercé par l'oxygène, tandis que C2 et C4 sont blindés à cause de la résonance du système π benzénique avec les paires électroniques libres de l'oxygène, qui place des charges négatives partielles en ces positions. Le C3, quant à lui, est pratiquement inaffecté.

16-3

(**a**), (**d**) Activés ; (**b**), (**c**) désactivés

16-4

(d) > (b) > (a) > (c)

16-5

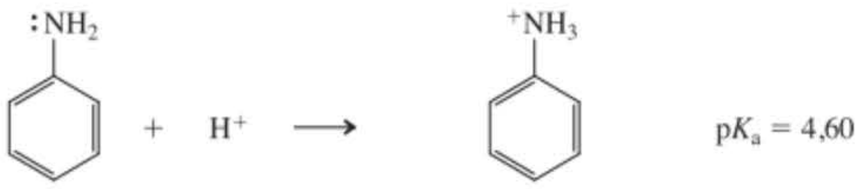
Le méthylbenzène (toluène) est activé et consommera la totalité de l'électrophile avant que ce dernier n'ait eu une chance d'attaquer le cycle désactivé du (trifluorométhyl)benzène.

16-6

Expliqué dans le chapitre.

16-7

La benzénamine (aniline) est basique, de sorte qu'elle est de plus en plus protonnée lorsque le pH diminue. La concentration décroissante en aniline qui en résulte diminue, pour cette solution, la vitesse de la substitution en ortho, para. Quant à l'ion anilinium qui résulte de la protonation, il ne dispose plus d'une paire électronique libre pour entrer en résonance avec le cycle et, de surcroît, il est chargé positivement. Comme tel, le substituant ammonium est un désactivateur par effet inductif et un orientateur méta, ce qui provoque une augmentation relative de la proportion du produit méta.

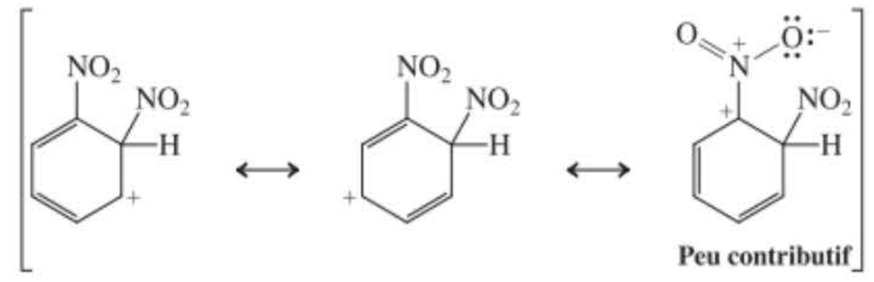


Ion benzénammonium
(Ion anilinium)

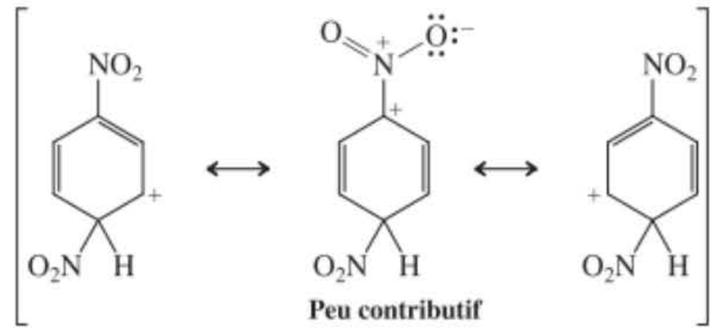
On notera, cependant, que le groupe amino est un activant tellement puissant (voir aussi le tableau 16.2) que la substitution ortho, para prédomine toujours, même en milieu fortement acide dans lequel la concentration en amine libre et très faible.

16-8

Attaque en ortho :

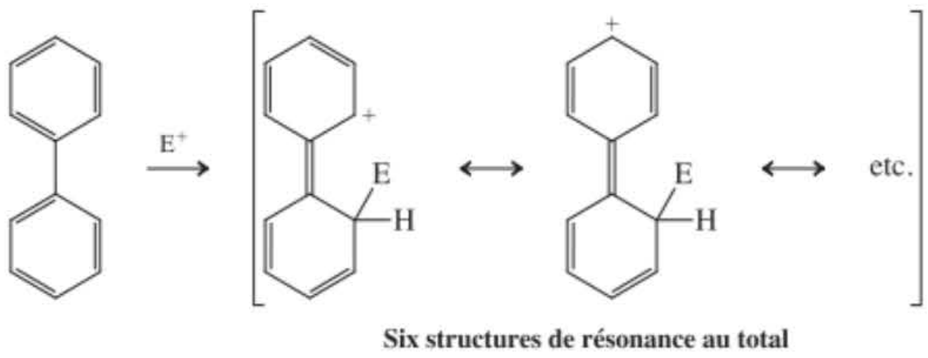


Attaque en para :



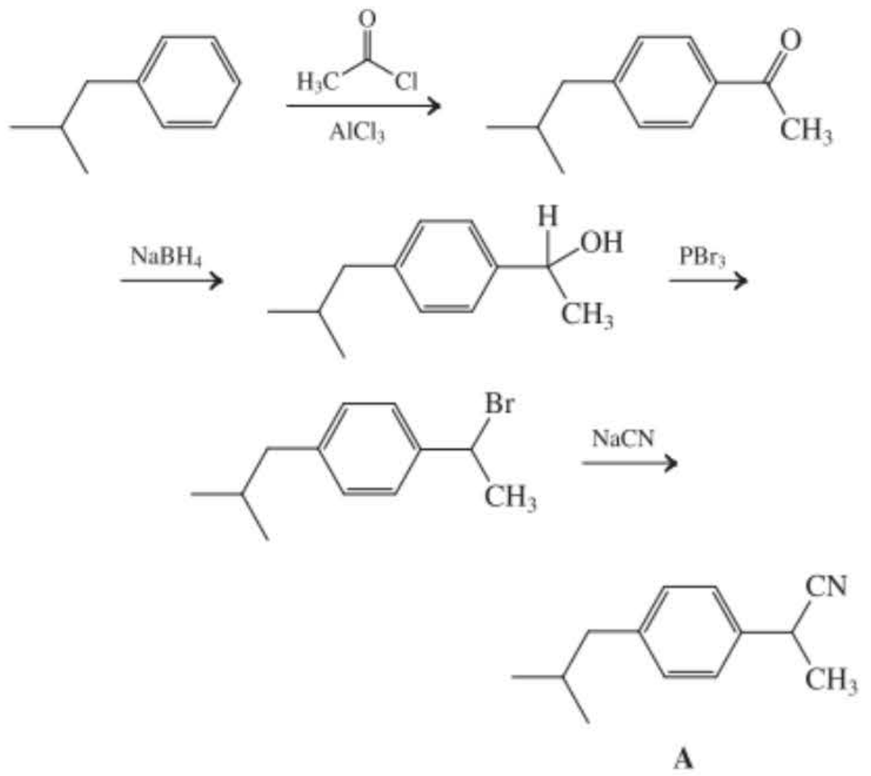
16-9

(**a**), (**c**) Électroattracteurs par résonance et par effet inductif.
(**b**) Électroattracteur par effet inductif.
(**d**) Le substituant phényle joue le rôle d'un donneur par résonance.



Six structures de résonance au total

16-10



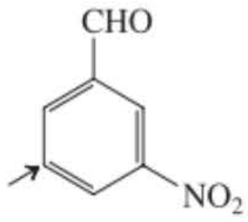
A

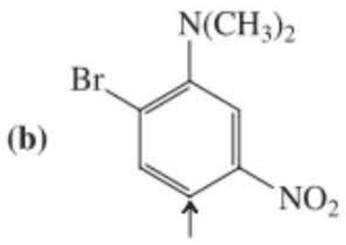
16-11

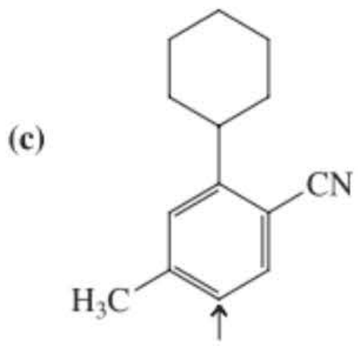
Expliqué dans le chapitre.

16-12

(a)

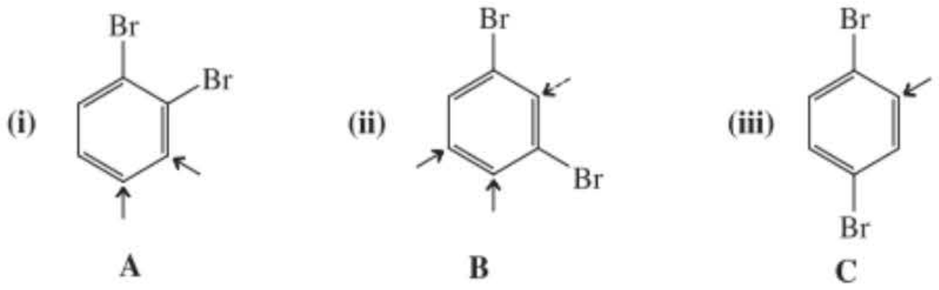




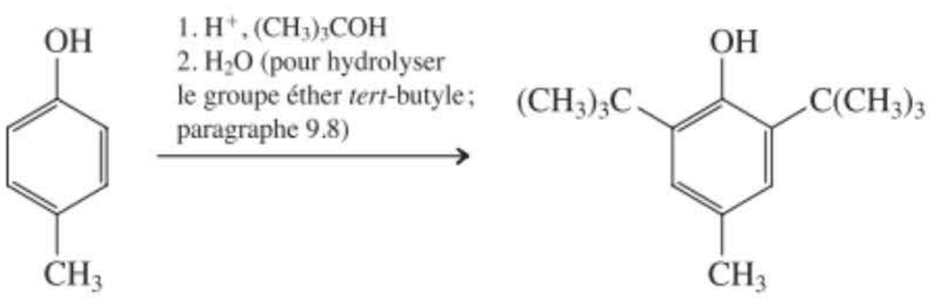


(

16-13



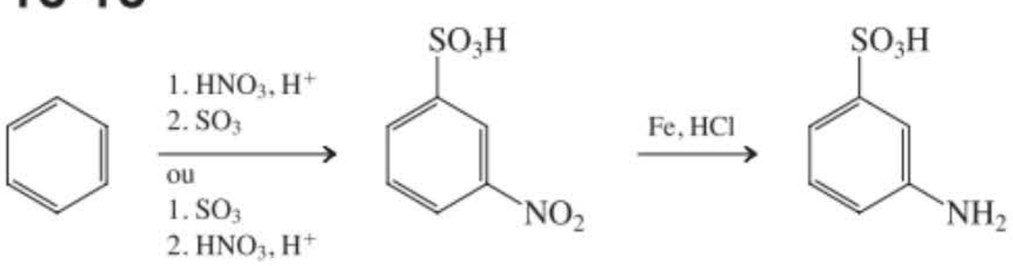
16-14



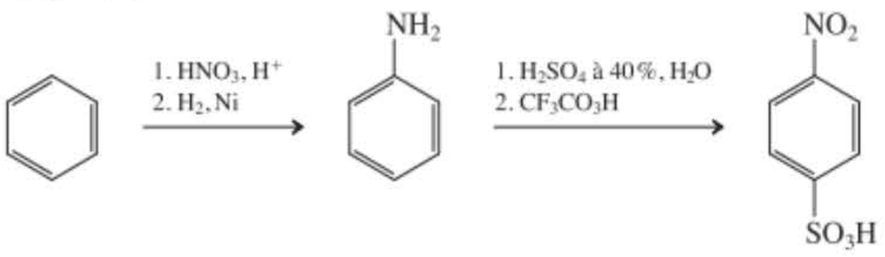
16-15

Non, parce que l'azote ne pourrait être introduit qu'en ortho et para par rapport au brome.

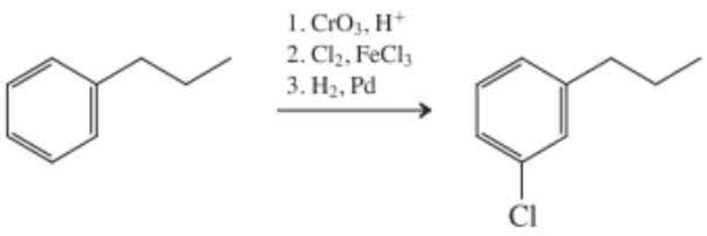
16-16



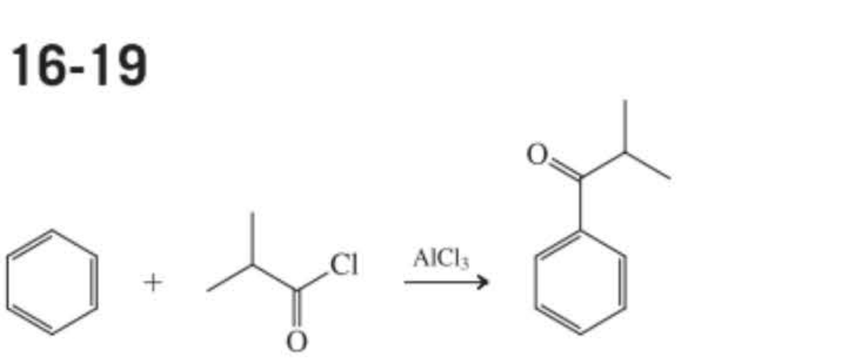
16-17



16-18

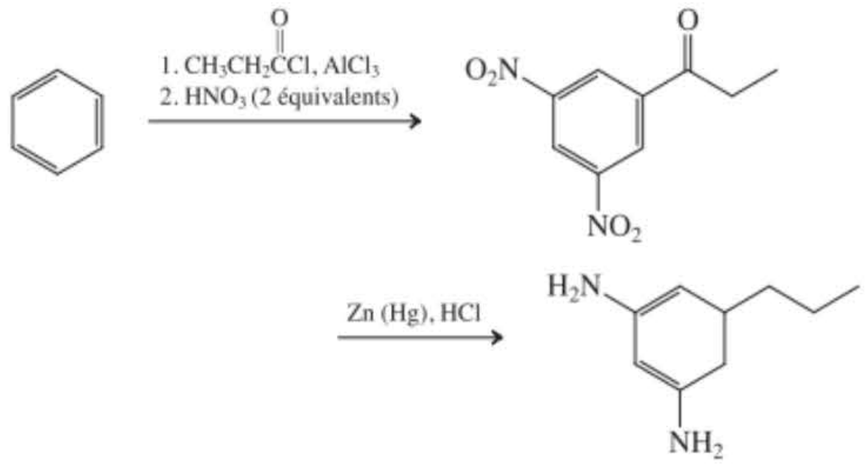


16-19

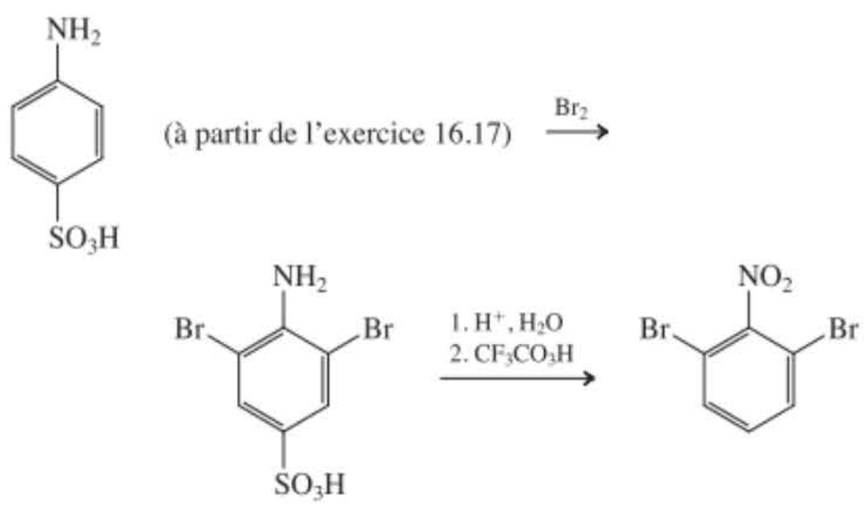


L'alkylation directe (selon Friedel-Crafts) du benzène à l'aide de 1-chloro-2-méthylpropane fournit le (1,1-diméthyléthyl)benzène (*tert*-butylbenzène) à la suite du réarrangement de l'électrophile carboné (cf. paragraphe 15.12).

16-20



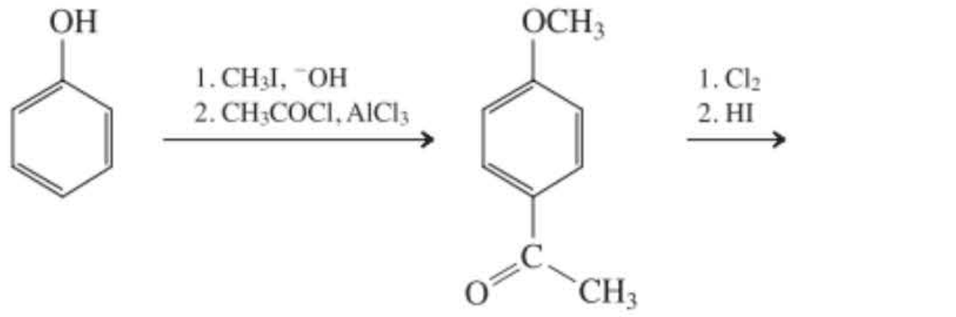
16-21



16-22

Expliqué dans le chapitre.

16-23



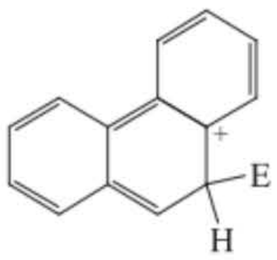
16-24

Expliqué dans le chapitre.

16-25

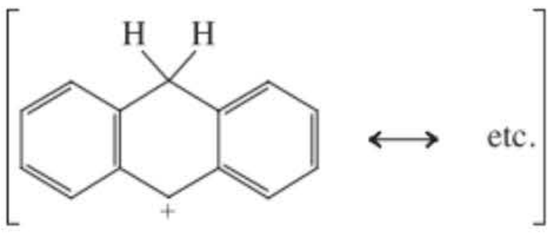
(a) En C5 et C8 ; **(b)** en C6 et C8 ; **(c)** en C4.

16-26

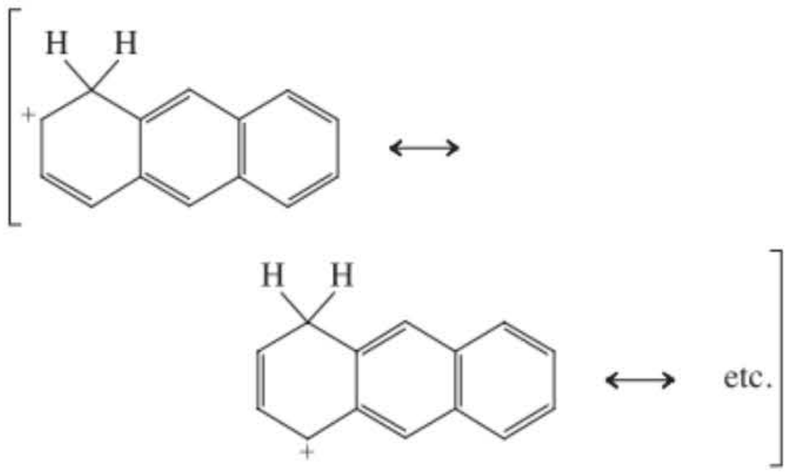


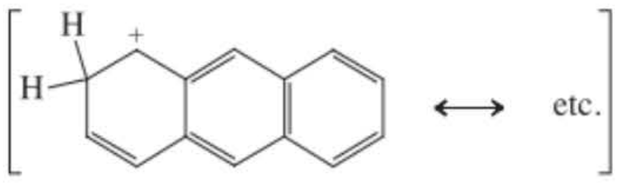
16-27

La réponse émerge de l'inspection des ensembles respectifs des formes de résonance des divers cations générés par la protonation aux positions voulues ; seules celles qui sont déterminantes sont décrites ici, encore qu'il vous est recommandé, en guise d'exercice supplémentaire, d'écrire toutes les autres formes possibles.

En C9 : 

Le point crucial à examiner est, alors, de compter dans chaque cas le nombre de contributeurs à la résonance qui contiennent des noyaux benzéniques intacts. Vous constaterez la différence importante qui existe entre la protonation en C9 (qui engendre deux noyaux benzéniques séparés) et celle en C1 ou C2, qui fournit des fragments de type naphtalène (« moins aromatique » que deux cycles benzéniques isolés, cf. paragraphe 15.5). La structure $[C9\text{-}H]^+$ présentée ici a déjà quatre formes de résonance benzénoïdes, même sans que l'on ne déplace la charge positive vers l'un des noyaux benzéniques adjacents. Si on déplace la charge positive, on garde toujours l'un des noyaux benzéniques inchangés (ce qui permet de formuler ses deux structures de résonance contributives chaque fois que la charge est déplacée au niveau de l'autre cycle benzénique). L'attaque en C1 et C2 permet d'écrire beaucoup moins de structures benzénoïdes de ce genre. La protonation préférée en C1 par rapport à C2 s'explique de la même façon que dans le cas de la même situation appliquée au naphtalène (c.-à-d., considérer l'anthracène comme étant un benzo[*b*]naphtalène).

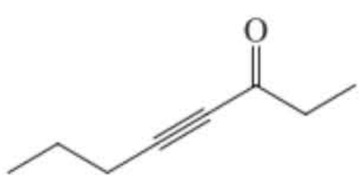
En C1 : 

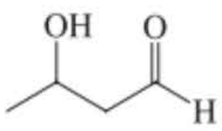
En C2 : 

Chapitre 17

17-1

(a) Cyclohex-2-énone
(b) (*E*)-4-Méthylhex-4-énal

(c) 

(d) 

(e) 

17-2

Expliqué dans le chapitre.

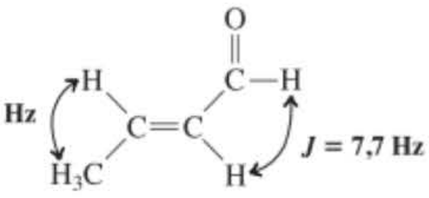
17-3

(a) RMN du ^1H : absence contre présence de la résonance de l'aldéhyde ; trois signaux contre quatre signaux ; les différences de multiplicité sont spectaculaires — ainsi, la cétone donne un singulet (CH_3), un triplet (CH_3) et un quadruplet (CH_2) tandis que l'aldéhyde montre un triplet (CH_3), un sextuplet (CH_2 du C3), un doublet de triplets (α–CH_2) et un triplet (CHO).

(b) UV : $\lambda_{max} \sim 280$ (carbonyle non conjugué) contre 325 nm (carbonyle conjugué). RMN du ^1H : les différences les plus marquées seraient les profils de fragmentation spin-spin, par ex. un doublet pour CH_3 au lieu d'un triplet, un triplet pour CHO au lieu d'un doublet, etc.

(c) Le manque de symétrie de la pentan-2-one par rapport à la pentan-3-one est évident dans la RMN du ^1H : s (CH_3), t (CH_3), sex (CH_2), t (CH_2) au lieu de t (2 CH_3), q (2 CH_2) et dans la RMN du ^{13}C : cinq lignes contre trois lignes.

17-4

RMN du ^1H : 

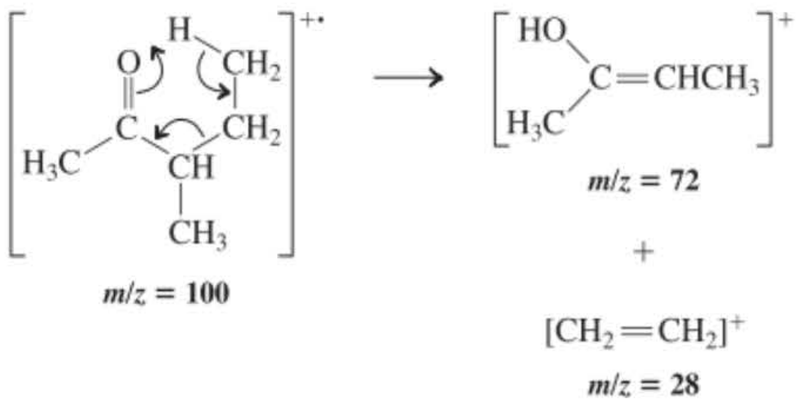
J_{trans} = 16,1 Hz
$J(CH_3\text{–}H2)$ = 1,6 Hz (couplage allylique ; tableau 11.2)

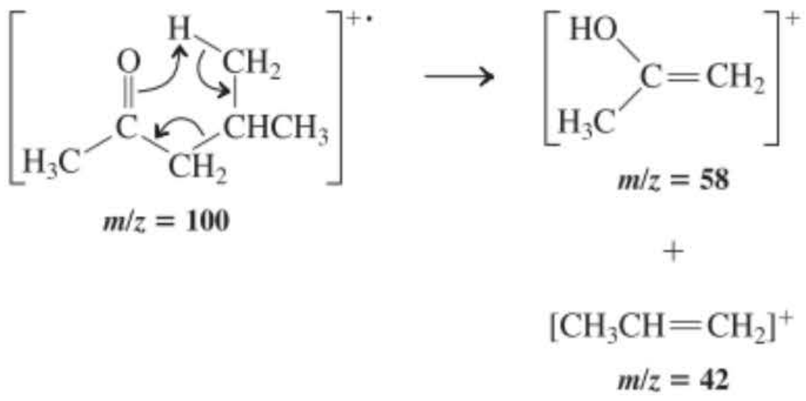
RMN du ^{13}C : $CH_3\text{—}CH{=}CH\text{—}CH{=}O$
18,4 152,1 132,8 191,4

UV : Les absorptions sont typiquement celles d'une énone conjuguée.

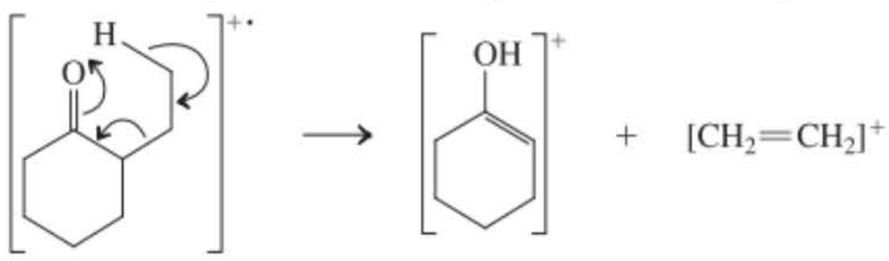
17-5

(a) Les deux molécules présenteront les mêmes profils de scissions α mais des réarrangements de McLafferty différents.

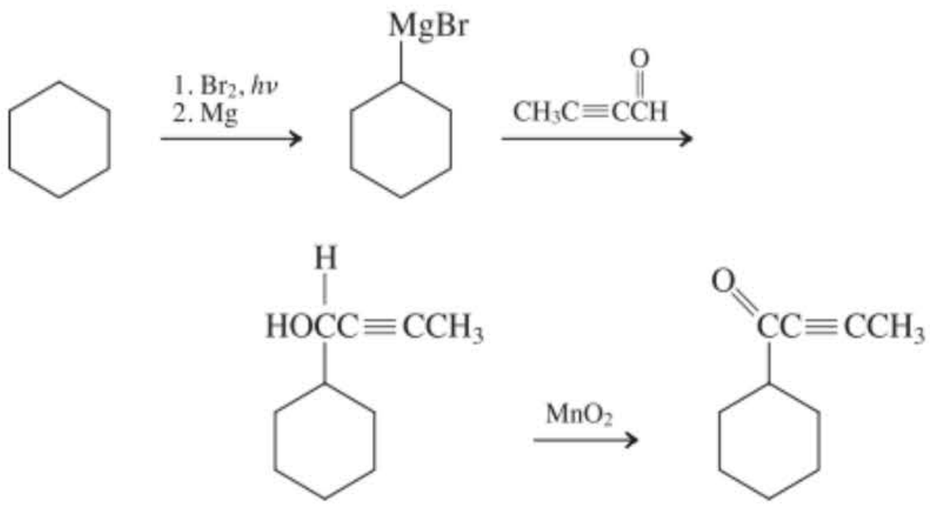




(b) Les deux molécules présenteront les mêmes profils de scissions α mais seule la 2-éthylcyclohexanone possède un hydrogène accessible en γ de manière à permettre un réarrangement de McLafferty.

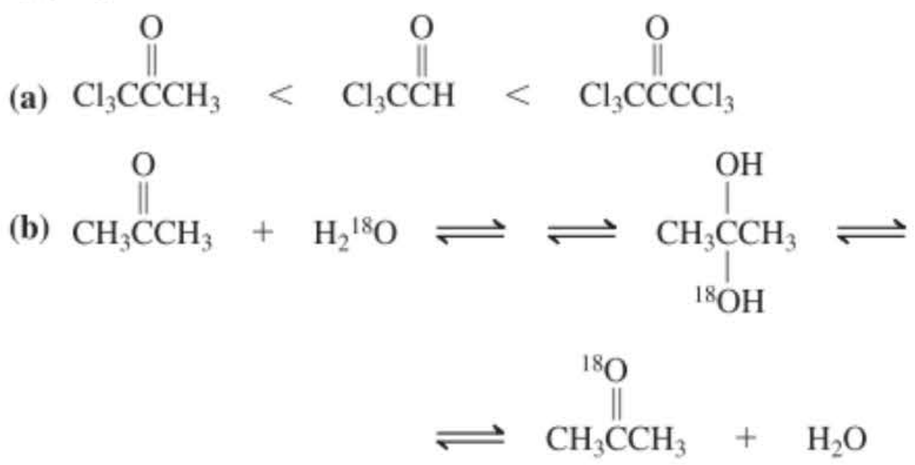


17-6



1-Cyclohexylbut-2-yn-1-one

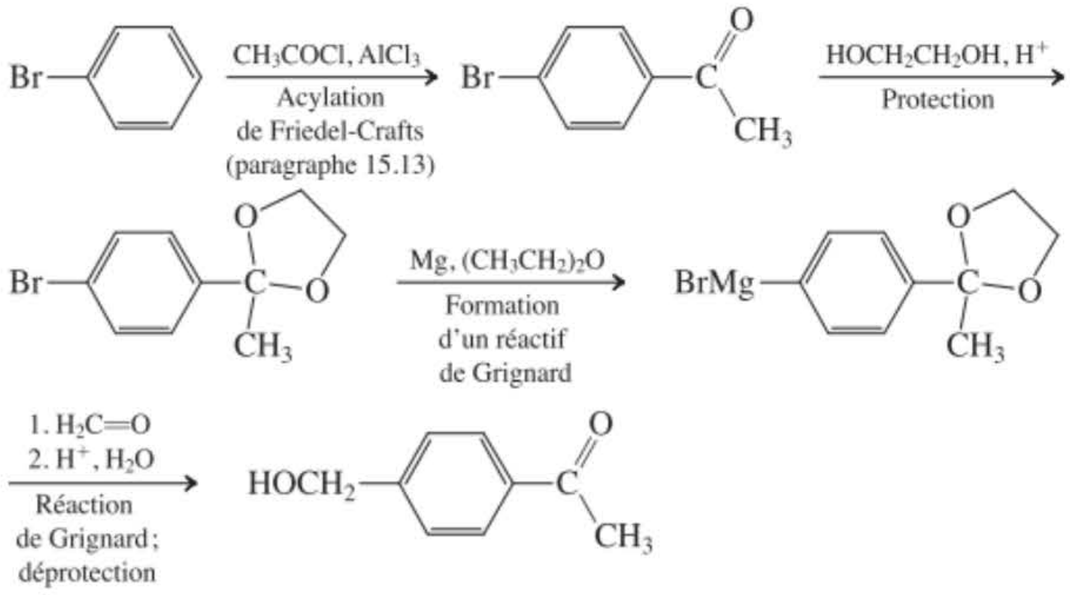
17-7



17-8

Expliqué dans le chapitre.

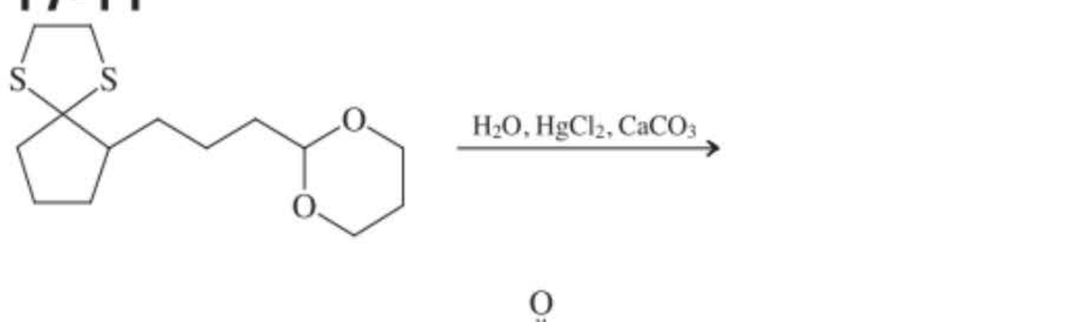
17-9



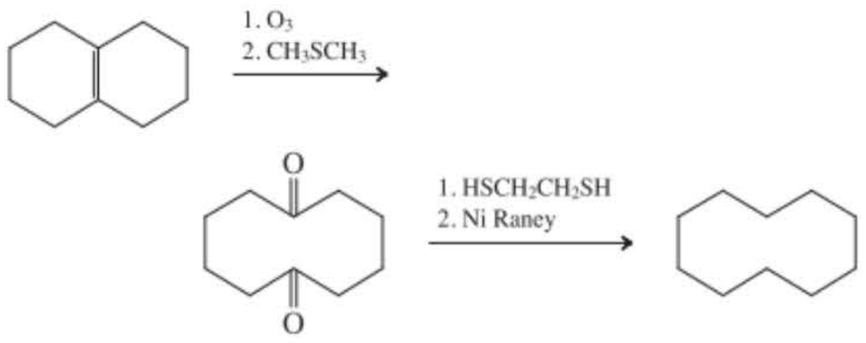
17-10

Expliqué dans le chapitre.

17-11

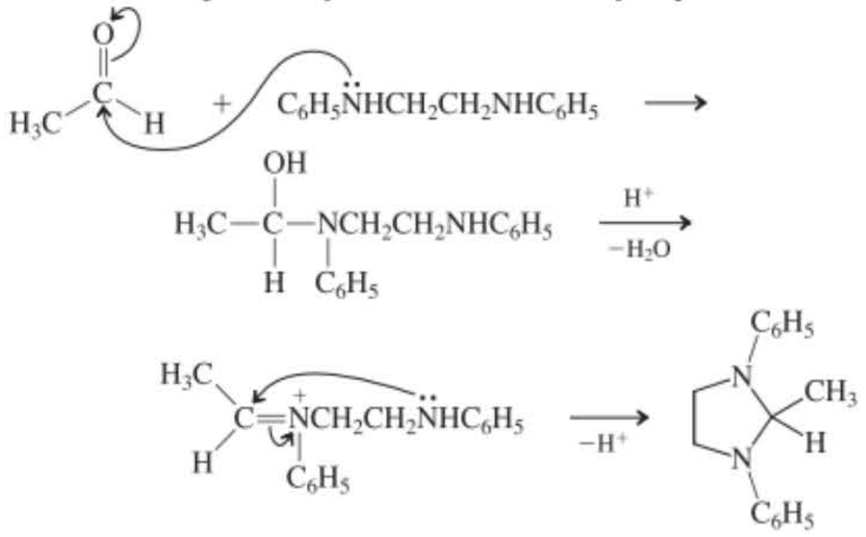


17-12



17-13

Le mécanisme de la formation d'une imidazolidine est analogue à celui qui a été formulé pour la synthèse d'un acétal cyclique.

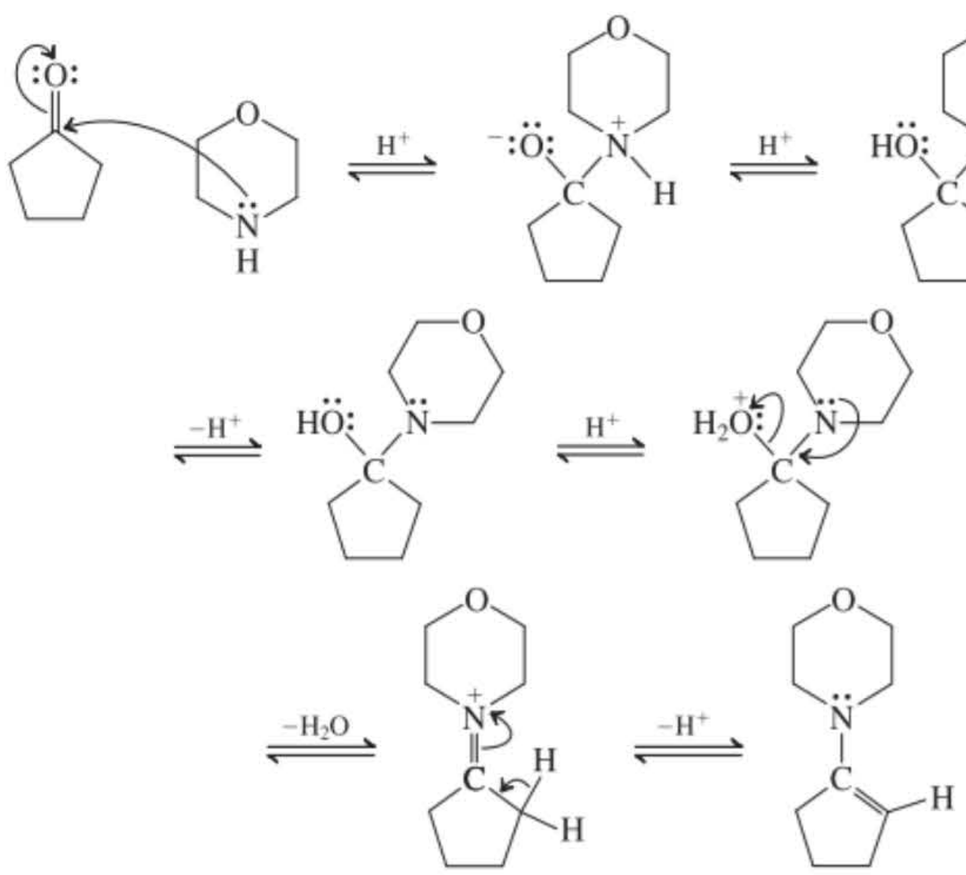


17-14

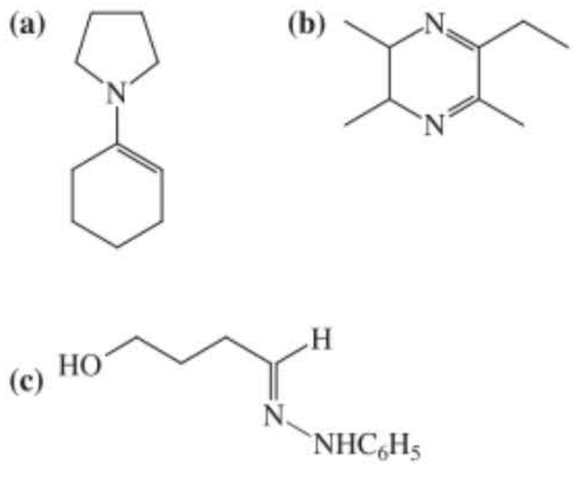
Expliqué dans le chapitre.

17-15

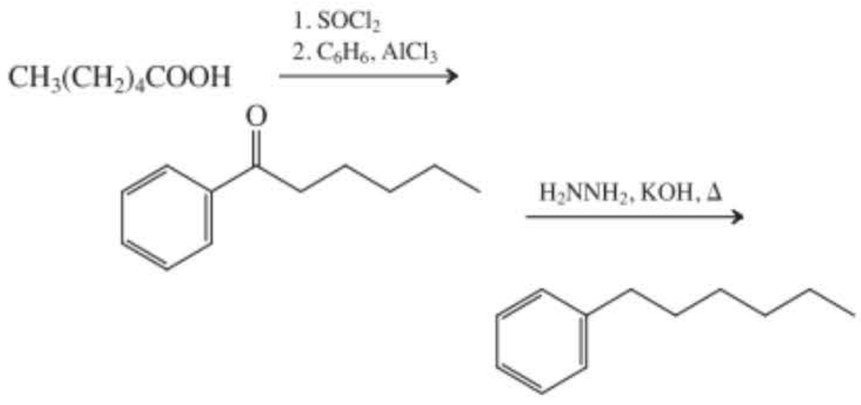
L'amine a pour nom morpholine. C'est une amine secondaire. Le résultat sera la formation d'une énamine.



17-16



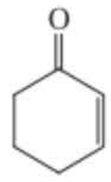
17-17

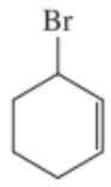


17-18

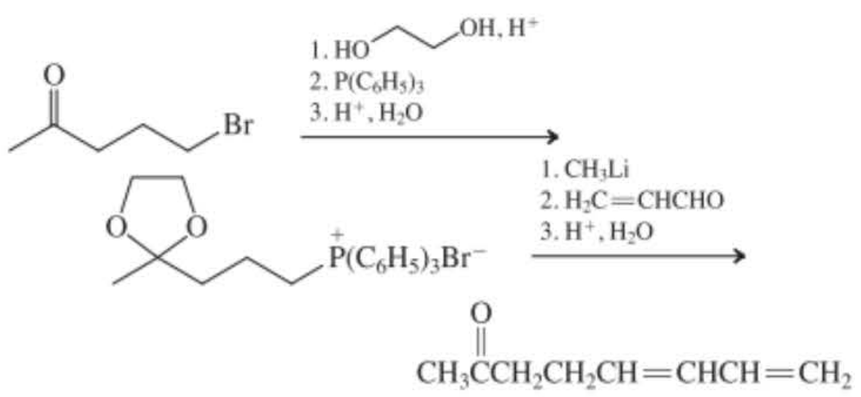
Formaldéhyde > acétaldéhyde > propanone > 3,3-diméthylbutan-2-one

17-19

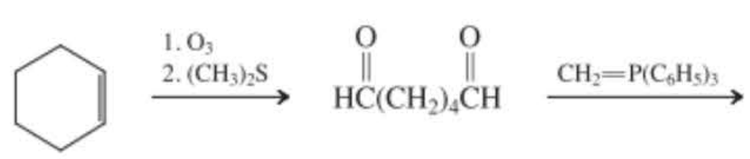
(a)  + $CH_2{=}P(C_6H_5)_3$

(b)  traité successivement par (1) $P(C_6H_5)_3$ 2. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 3. $H_2C{=}O$ ou 1. H_2O, 2. MnO_2, 3. $CH_2{=}P(C_6H_5)_3$.

17-20



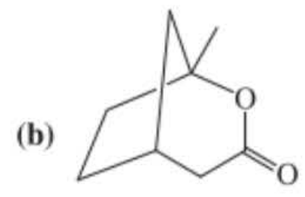
17-21

(a) 

(b)

17-22

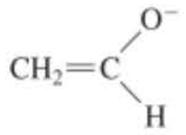
(a) $CH_2{=}CHCH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

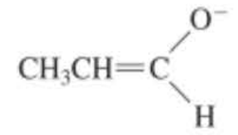
(b) 

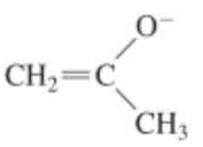
(c) $(CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$

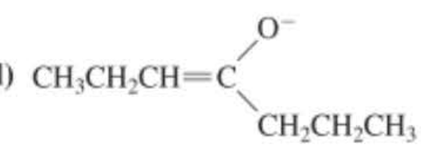
Chapitre 18

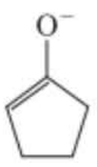
18-1

(a) 

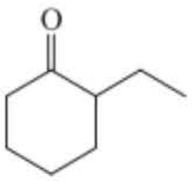
(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

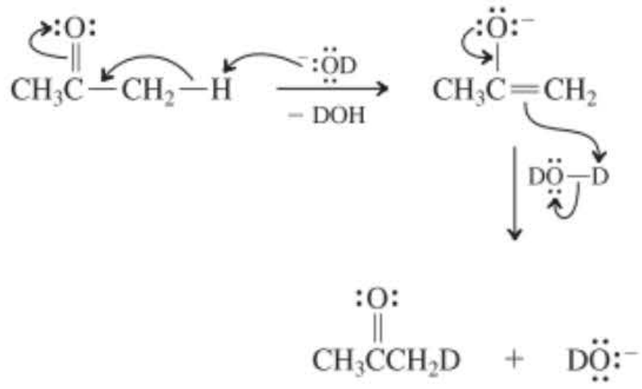
18-2

(a) 

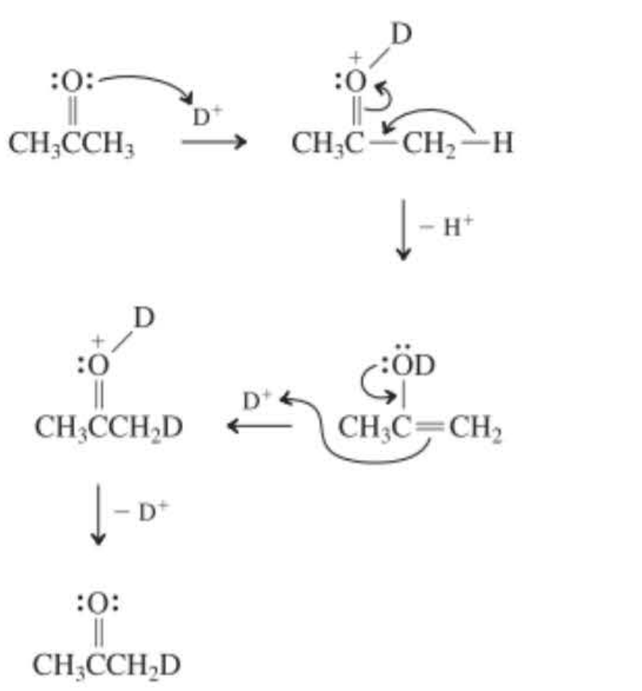
(b) 

18-3

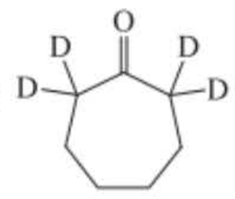
Catalyse basique :



Catalyse acide :



18-4

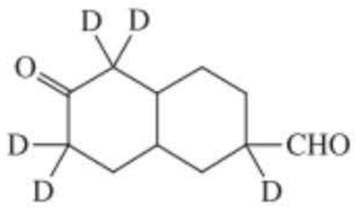
(a) 

(b) $(CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

Pas d'hydrogène énolisable

(c) $(CH_3)_3CCCD_3$ (O au-dessus de la seconde C)

(d)



18-5

Expliqué dans le chapitre.

18-6

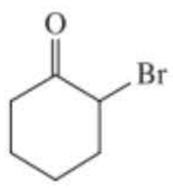
NaOD dans D_2O, une solution qui contient ^-OD, extrêmement basique, permet d'arracher les hydrogènes en α en vue de fournir des ions énolate. Ceux-ci réagissent alors avec D_2O, ce qui, en définitive, se traduit par le remplacement de tous les hydrogènes en α à l'origine par du deutérium. De ce fait, dans le spectre de RMN, le signal des hydrogènes en α va disparaître et seul le signal dû aux hydrogènes en β à $\delta = 2{,}00$ ppm subsistera sous la forme d'un singulet quelque peu élargi.

18-7

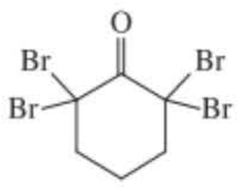
La cétone A subit une isomérisation de cis en trans par inversion (de *R* à *S*) au niveau de la position α qui est tertiaire. Dans la cétone B, cette position n'est pas énolisable parce qu'elle est quaternaire.

18-8

Sous catalyse acide :

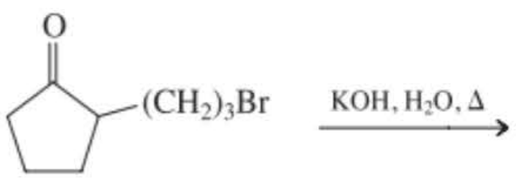


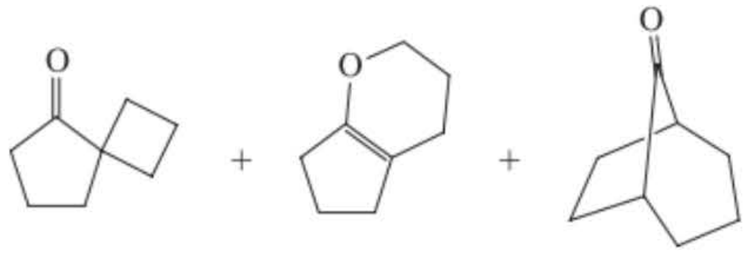
Sous catalyse basique :



18-9

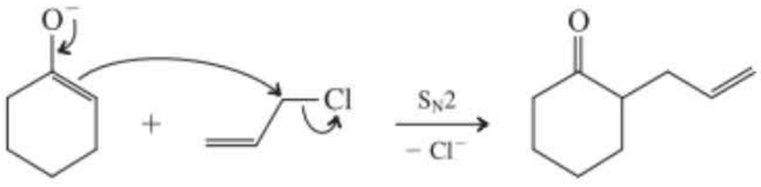
Les deux C-alkylations possibles sont retardées parce qu'elles aboutissent à des produits tendus. De ce fait, une O-alkylation, qui fournit un cycle à six pièces relativement peu tendu, devient compétitive.





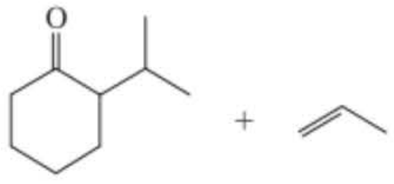
Tendu 13 % — **Non tendu** 15 % — **Tendu** 6 %

18-10



L'état de transition est stabilisé par le recouvrement de l'orbitale du C_{sp^3} (qui s'inverse) avec le système π.

(a)



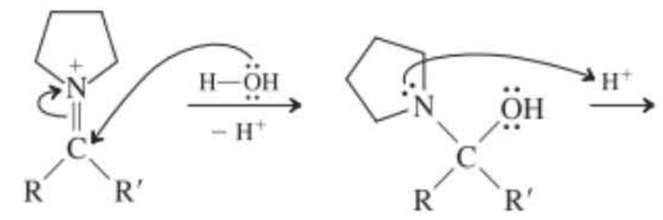
S_N2 E2

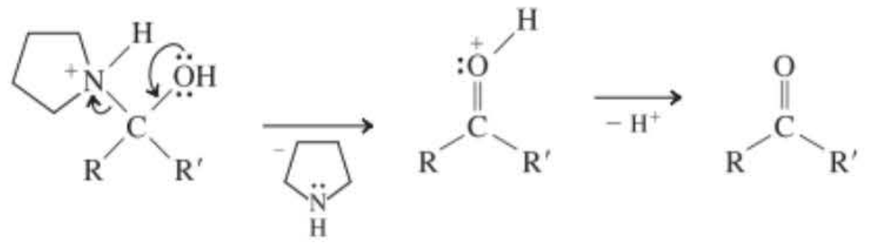
(b)



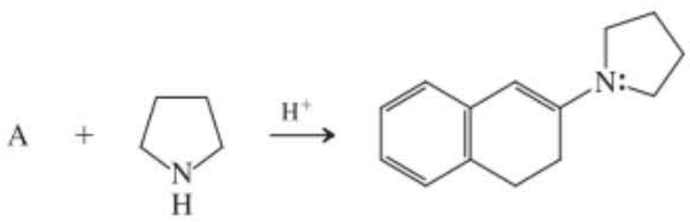
uniquement E2

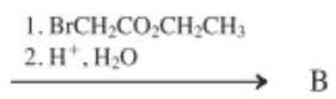
18-11





18-12





18-13

(a) $CH_3CH_2CCHCHO$ (OH sur C, HCH_3 sur C)

(b) $CH_3CH_2CH_2CCHCHO$ (OH sur C, HCH_2CH_3 sur C)

(c) $C_6H_5CH_2CCHCHO$ (OH sur C, HC_6H_5 sur C)

(d) $C_6H_5CH_2CH_2CCHCHO$ (OH sur C, $HCH_2C_6H_5$ sur C)

18-14

Cette molécule ne peut pas réaliser de condensation aldolique avec elle-même parce qu'elle ne contient pas d'hydrogène énolisable. Elle peut, toutefois, donner lieu à des condensations aldoliques croisées (paragraphe 18.6) avec des composés carbonylés énolisables.

18-15

(a) $CH_3CH_2CH{=}CCHO$ (CH_3 sur C)

(b) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CCHO$ (CH_2CH_3 sur C)

(c) $C_6H_5CH_2CH{=}CCHO$ (C_6H_5 sur C)

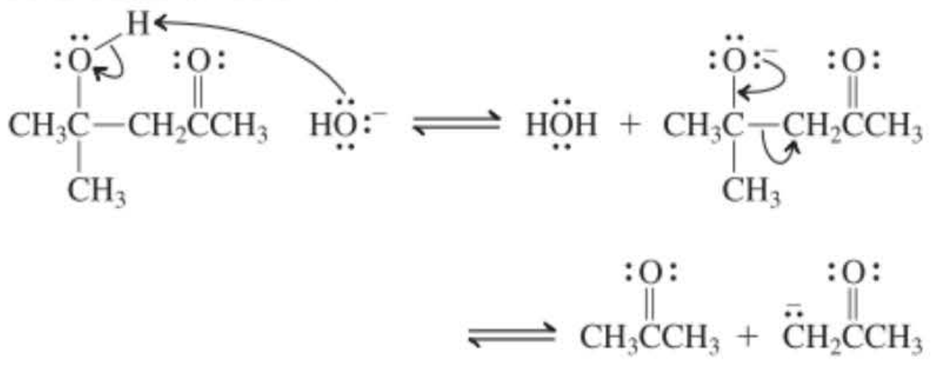
(d) $C_6H_5CH_2CH_2CH{=}CCHO$ ($CH_2C_6H_5$ sur C)

18-16

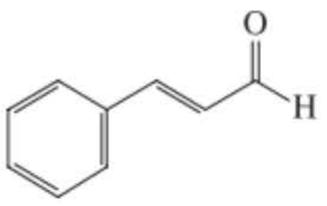
Expliqué dans le chapitre.

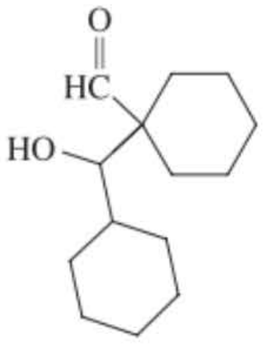
18-17

Le processus inverse, « rétro-aldolique », suit les mêmes voies, chaque étape se déroulant à l'envers :



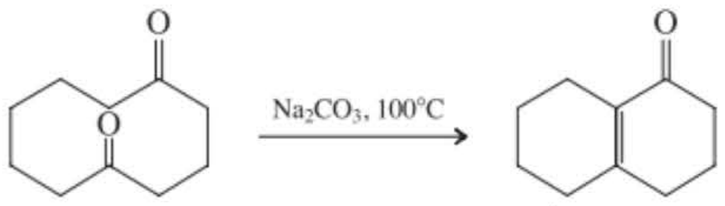
18-18

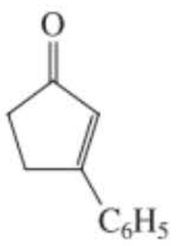
(a) 

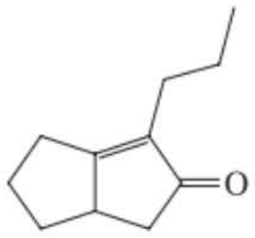
(b) 

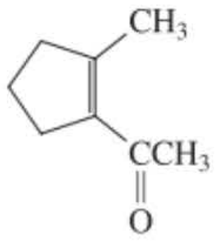
(c) $CH_2{=}CHCH{=}C(CH_3)CHO$

18-19

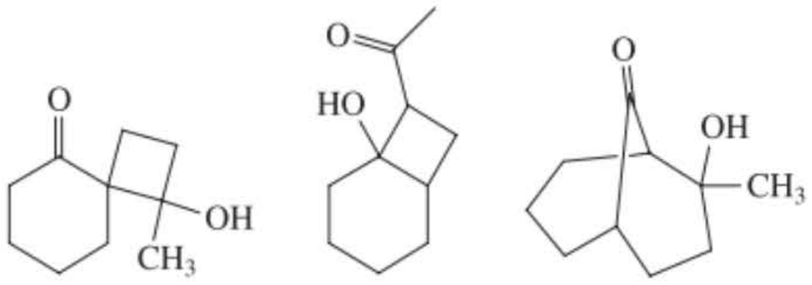
(a) 

(b) 

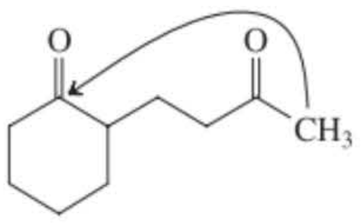
(c) 

(d) 

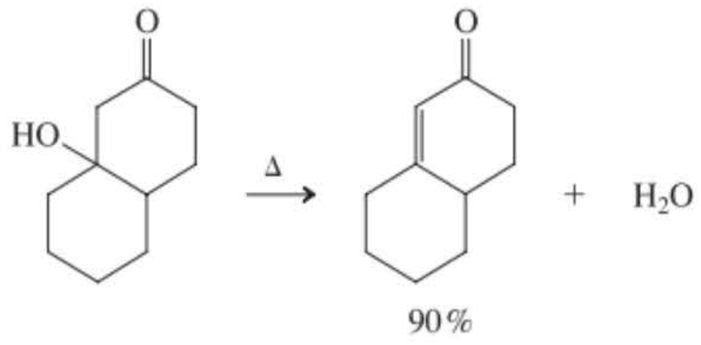
18-20



Ces trois composés ne se forment pas à cause de la tension. Toute déshydratation est, de surcroît, impossible, à nouveau en raison de la tension (ou, en ce qui concerne la première structure, parce qu'il n'y a pas de proton disponible). La quatrième possibilité est la plus facile.



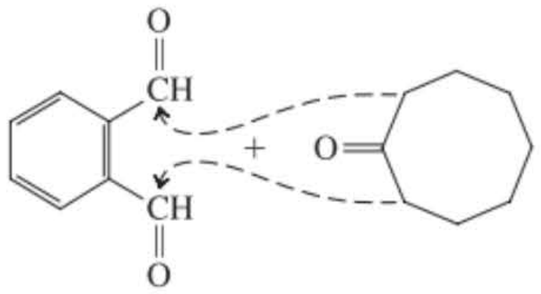
2-(3-Oxobutyl)cyclohexanone



90 %

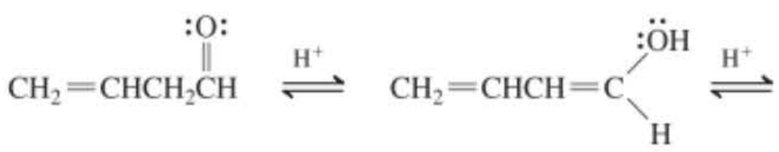
18-21

(a) 

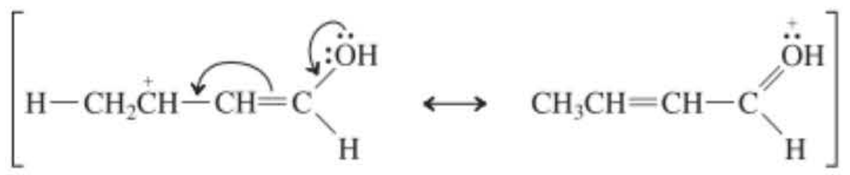
(b) 

18-22

Mécanisme de l'isomérisation, par catalyse acide, des composés carbonylés β,γ-insaturés :

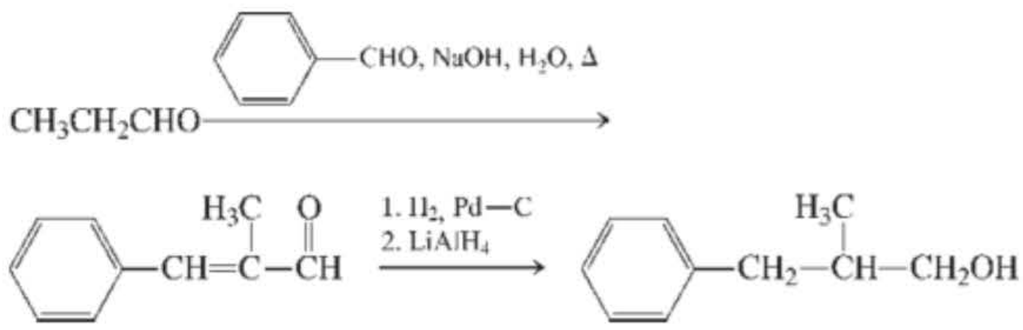


Diénol

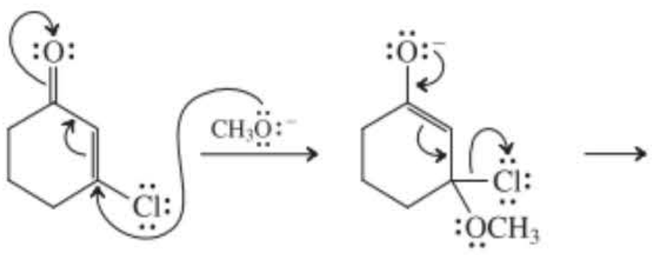


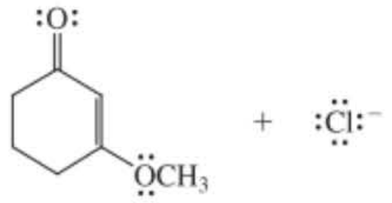


18-23



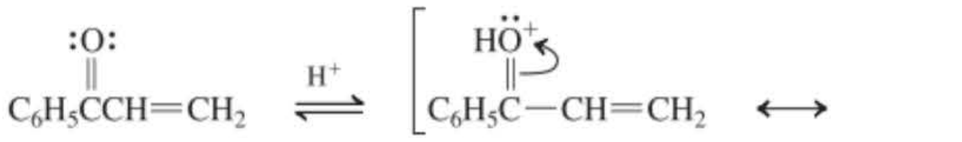
18-24





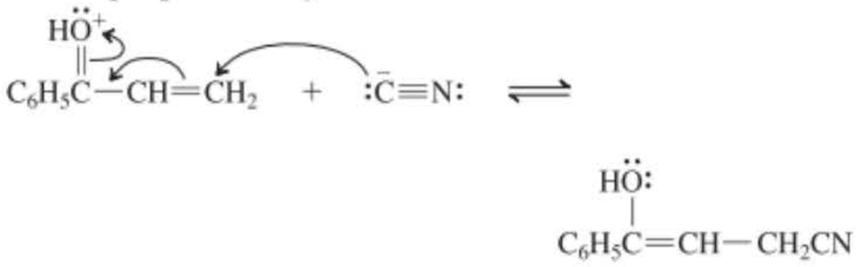
18-25

1. Protonation :

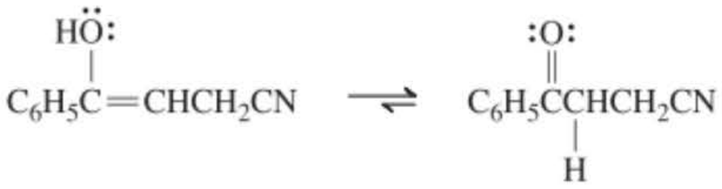




2. Attaque par l'ion cyanure :



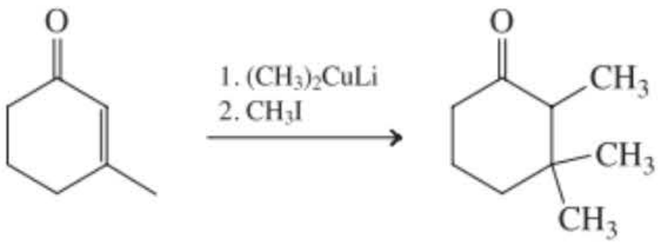
3. Tautomérisation énol-céto :



18-26

Expliqué dans le chapitre.

18-27



18-28

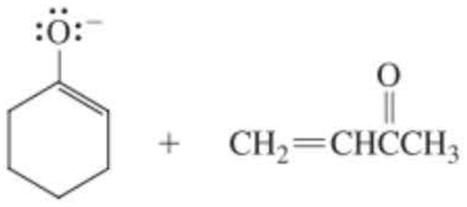
Expliqué dans le chapitre.

18-29

(a)



(b)



Chapitre 19

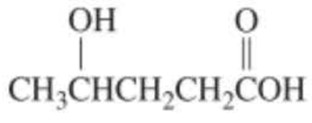
19-1

(a) Acide 5-bromo-3-chloroheptanoïque
(b) Acide 4-oxocyclohexanecarboxylique
(c) Acide 3-méthoxy-4-nitrobenzoïque

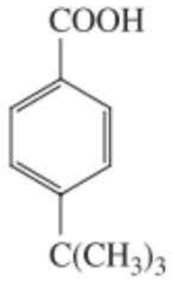
(d)



(e)



(f)



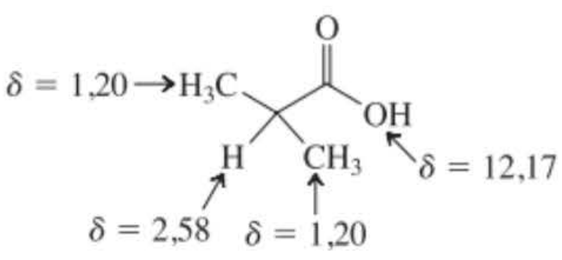
19-2

Expliqué dans le chapitre.

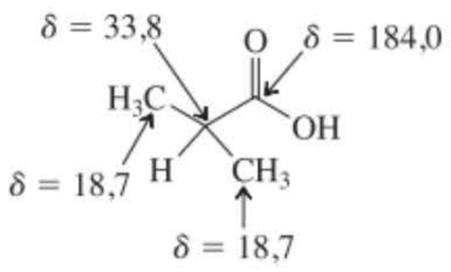
19-3

Acide 2-méthylpropanoïque. Attributions spectrales (ppm) :

RMN du ^{1}H :



RMN du ^{13}C :



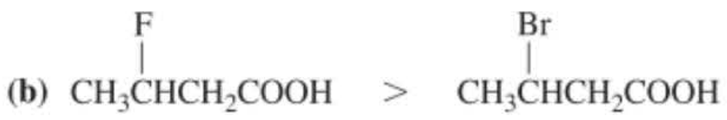
19-4

L'application de l'exemple de l'acide pentanoïque aux trois modalités de scissions présentées juste avant l'exercice implique le remplacement de R par CH_3. Comme vous le constaterez, ce changement n'a pas de conséquences en ce qui concerne la nature des fragments ioniques formés : m/z = 45, 60 et 73, tous repérables dans la figure 19.4.

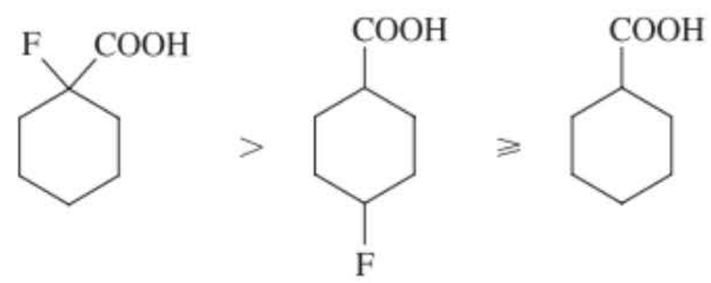
19-5

(a) $CH_3CBr_2COOH > CH_3CHBrCOOH > CH_3CH_2COOH$

(b)

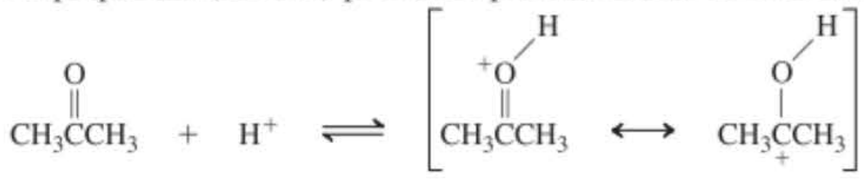


(c)

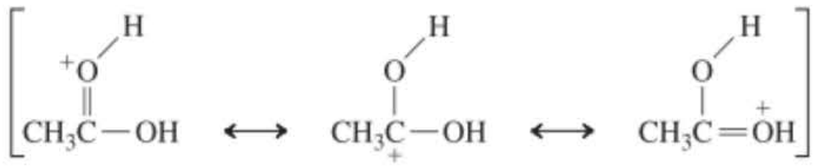


19-6

La propanone (acétone) protonnée présente moins de formes de résonance.



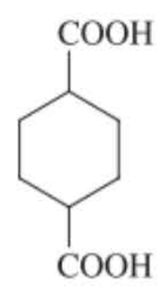




19-7

(a) $CH_3(CH_2)_3COOH$ **(b)** $HOOC(CH_2)_4COOH$

(c)

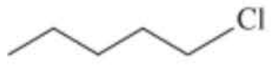


19-8

Expliqué dans le chapitre.

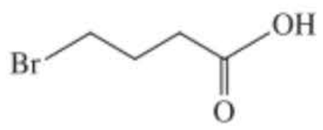
19-9

(a)

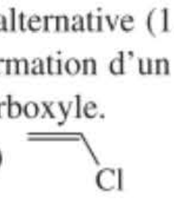


1. Mg, 2. CO_2, 3. H^+, H_2O ou
1. ^-CN, 2. H^+, H_2O

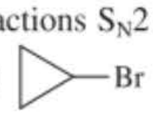
(b)  Mêmes conditions qu'en (a)

(c)  1. ^{-}CN, 2. H^{+}, H_2O

L'alternative (1. Mg, 2. CO_2, 3. H^{+}, H_2O) est vouée à l'échec parce que la formation d'un Grignard n'est pas possible en présence d'un groupe carboxyle.

(d)  1. Mg, 2. CO_2, 3. H^{+}, H_2O

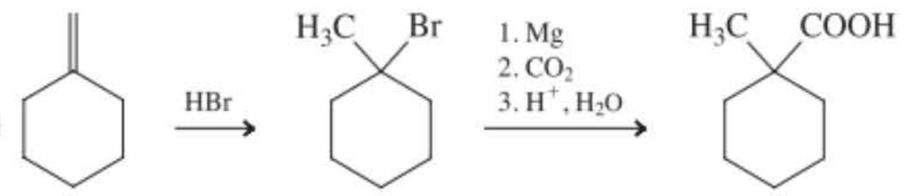
L'alternative (1. ^{-}CN, 2. H^{+}, H_2O) est vouée à l'échec parce que les réactions S_N2 ne sont pas possibles sur des carbones hybridés en sp^2.

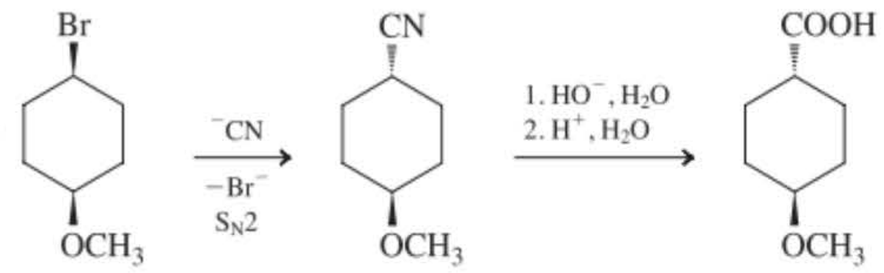
(e)  1. Mg, 2. CO_2, 3. H^{+}, H_2O

L'alternative (1. ^{-}CN, 2. H^{+}, H_2O) est vouée à l'échec parce que les réactions S_N2 avec des halogénocycloalcanes tendus sont très lentes.

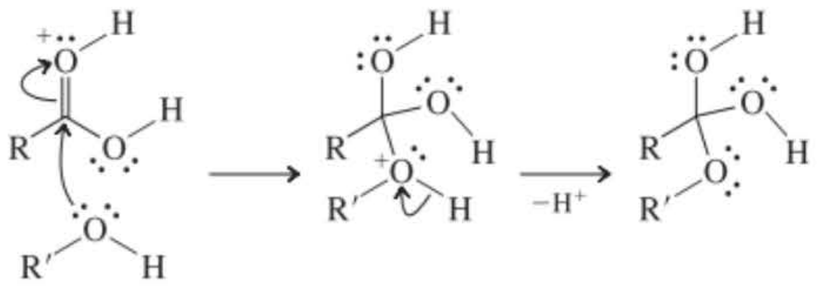
19-10

(a) 1. HCN, 2. H^{+}, H_2O

(b) 

(c) 

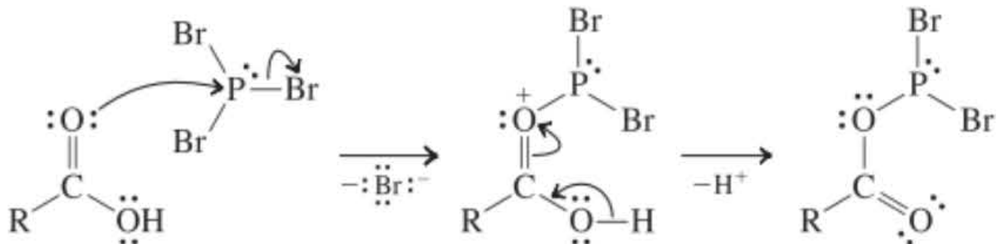
19-11



19-12

Expliqué dans le chapitre.

19-13



19-14

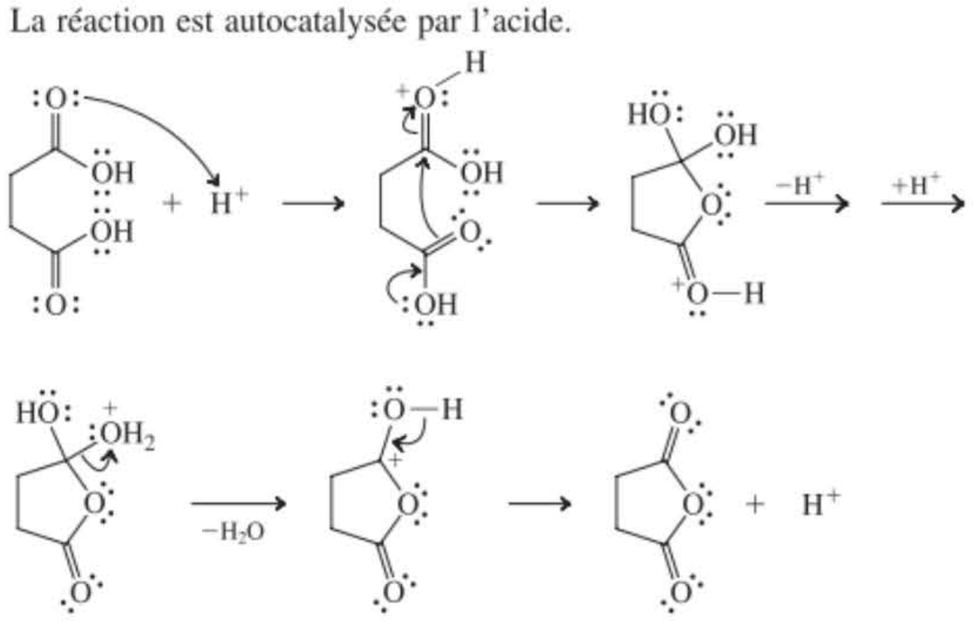
(a) 1. $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$ + $Na^{+}{}^{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$

2. $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-}Na^{+}$ + $ClCCH_2CH_3$ (O au-dessus du C)

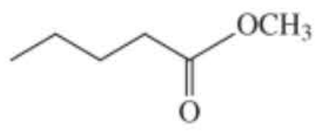
(b) $CH_3\underset{H_3C}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$ + $SOCl_2$

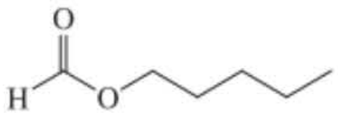
19-15

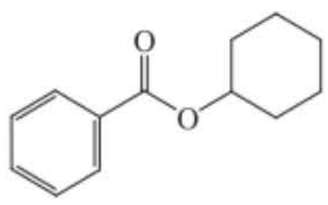
La réaction est autocatalysée par l'acide.

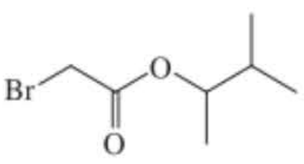


19-16

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

19-17

(a) $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CCH_2CH_2CO_2H + (CH_3)_2CHOH$ (ou $CH_3CH{=}CH_2$)

(b) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_5OH$ + CH_3COOH

(c)  + $CH_3CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2OH$

19-18

L'oxygène marqué se retrouve dans l'ester.

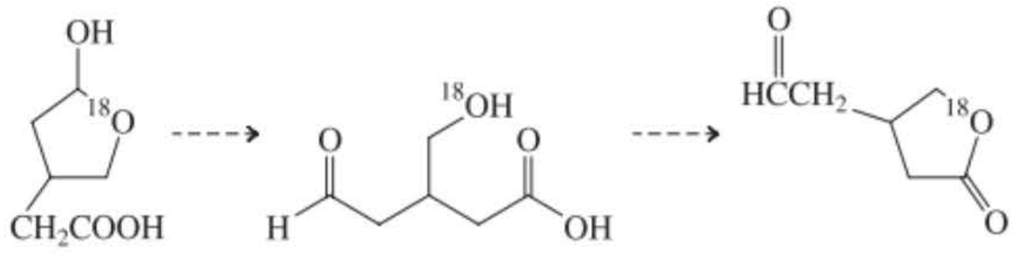
$$RC\overset{O}{\overset{\|}{O}}H + H^{18}OCH_3 \overset{H^{+}}{\rightleftharpoons} RC\overset{O}{\overset{\|}{}}{}^{18}OCH_3 + H_2O$$

19-19

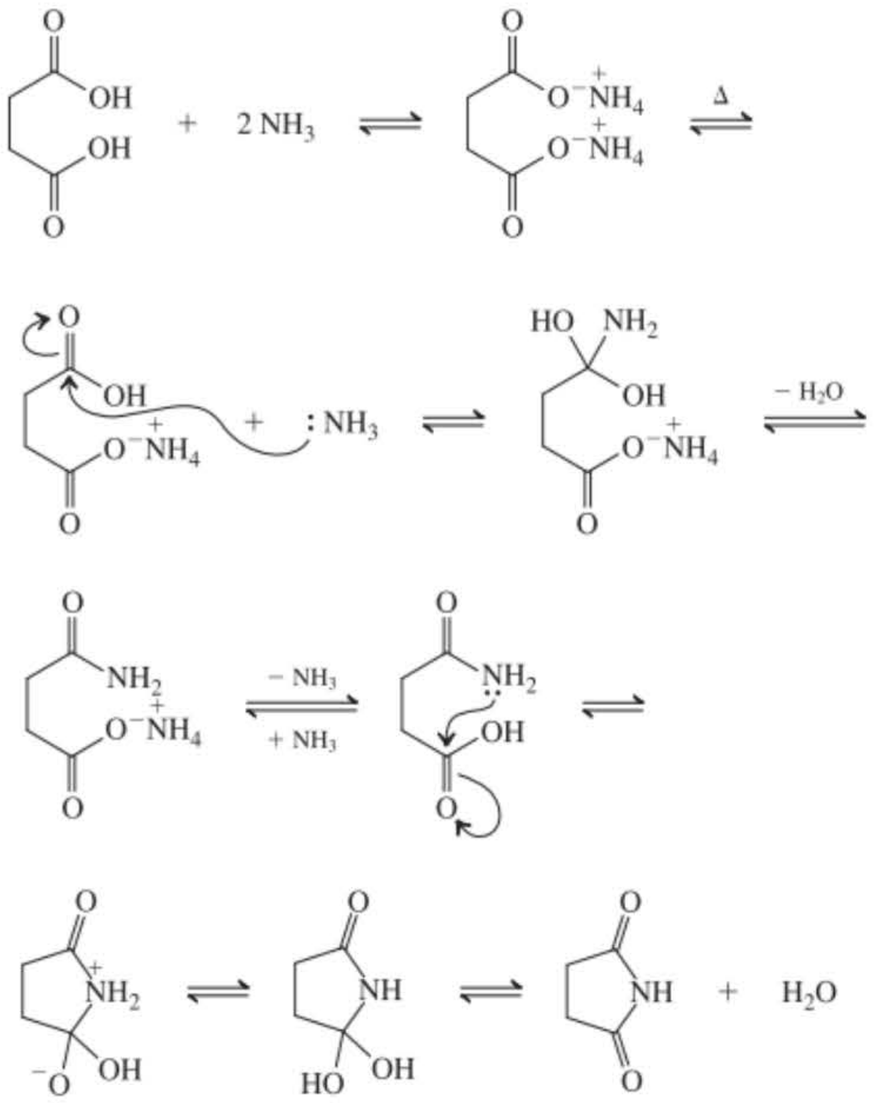
Expliqué dans le chapitre.

19-20

Suivre cet oxygène à chaque étape du mécanisme. Il deviendra l'oxygène du groupe hydroxyle dans l'alcool intermédiaire, puis l'oxygène du cycle dans le produit final.



19-21



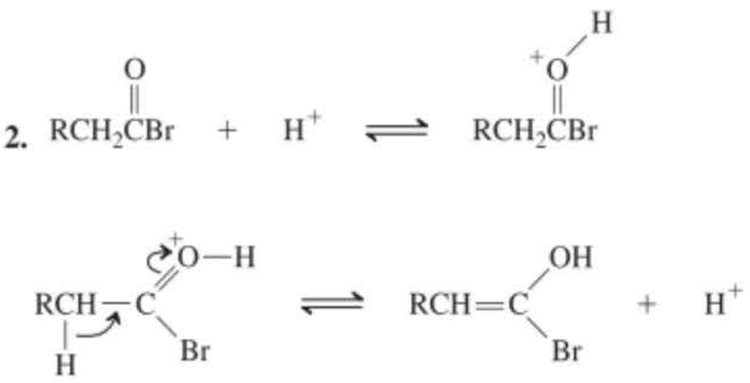
19-22

(a) 1. H^+, H_2O, 2. $LiAlH_4$, 3. H^+, H_2O

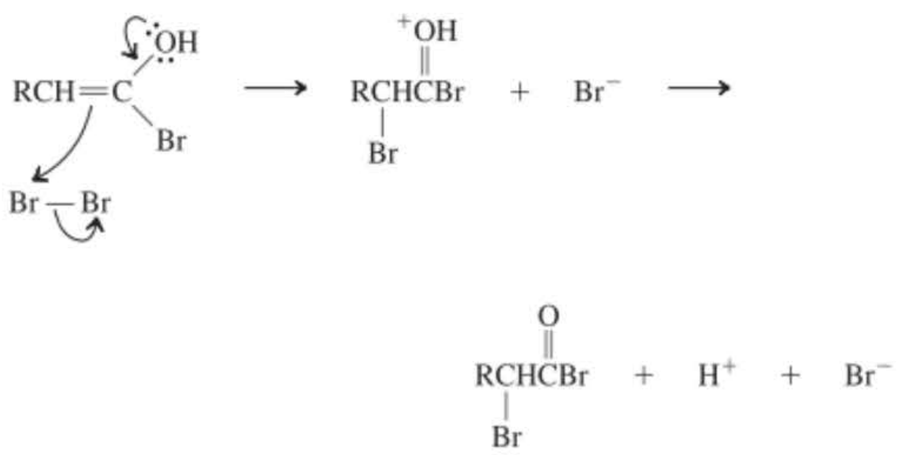
(b) 1. $LiAlD_4$, 2. H^+, H_2O

19-23

2.



3.



19-24

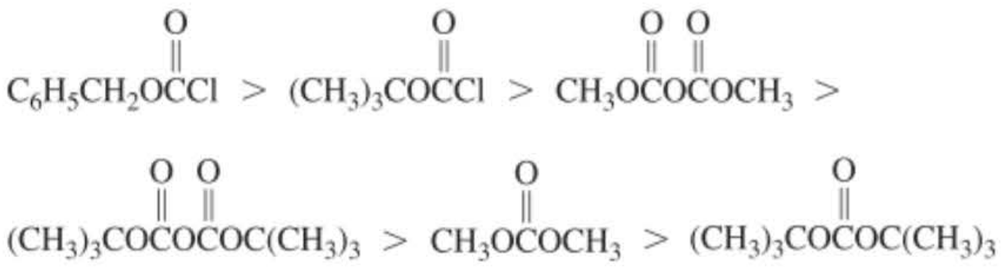
S'explique de soi-même.

Chapitre 20

20-1

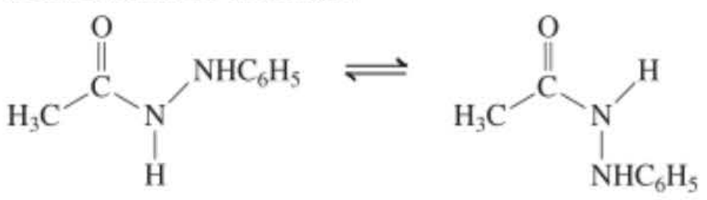
Expliqué dans le chapitre.

20-2



20-3

À la température ordinaire, la rotation autour de la liaison amide est lente dans l'échelle de temps de la RMN, de sorte qu'il est possible d'observer deux rotamères distincts :

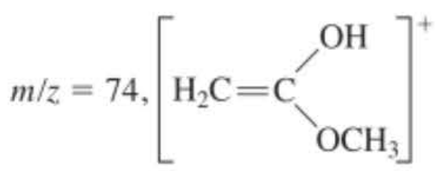


Sous l'action de la chaleur, l'interconversion est si rapide que la technique de RMN ne peut plus faire la distinction entre les deux espèces.

20-4

$m/z = 85$, $[CH_3CH_2CH_2CH_2C{=}O]^+$

(Scission α)

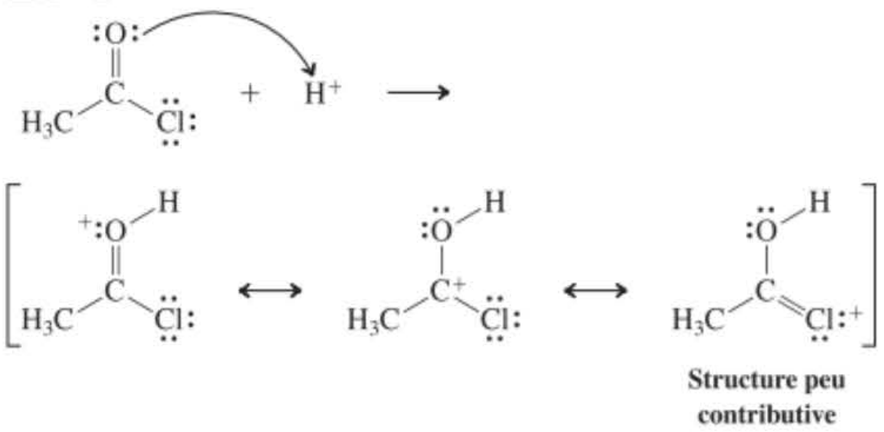


(Réarrangement de McLafferty)

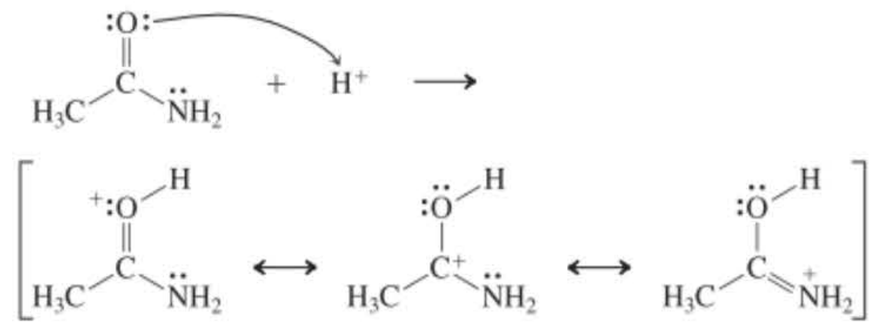
$m/z = 57$, $[CH_3CH_2CH_2CH_2]^+$

(Scission α)

20-5



Structure peu contributive

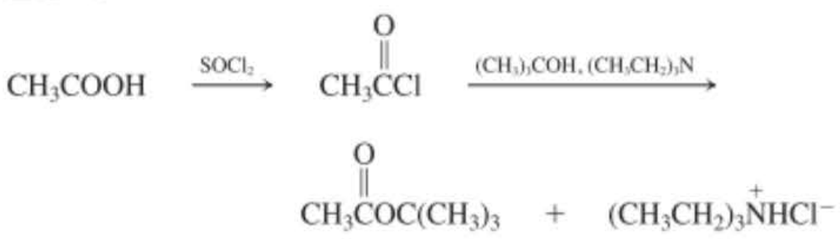


Structure très contributive

20-6

Paragraphe 19.12, étape 2 de la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky.

20-7

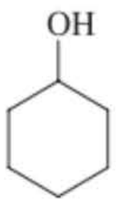


20-8

Employer la *N*,*N*-diéthyléthanamine (triéthylamine) pour engendrer le sel, en l'occurrence l'alcanoyltriéthylammonium, puis ajouter l'amine coûteuse.

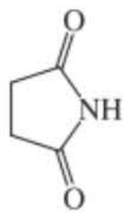
20-9

Employer les réactifs suivants.

(a) H_2O **(b)**  **(c)** $(CH_3)_2NH$

(d) $(CH_3CH_2)_2CuLi$ **(e)** $LiAl[OC(CH_3)_3]_3H$

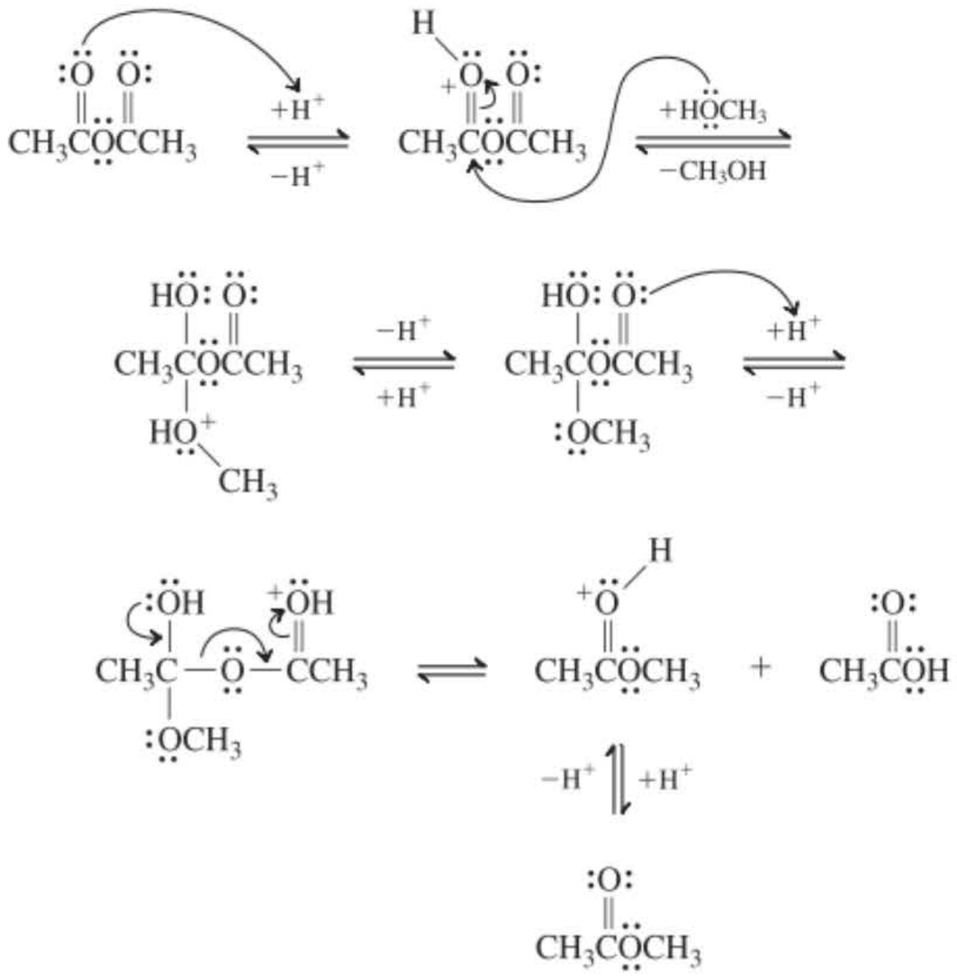
20-10



Butanimide (succinimide)

(Cf. paragraphe 19.10)

20-11



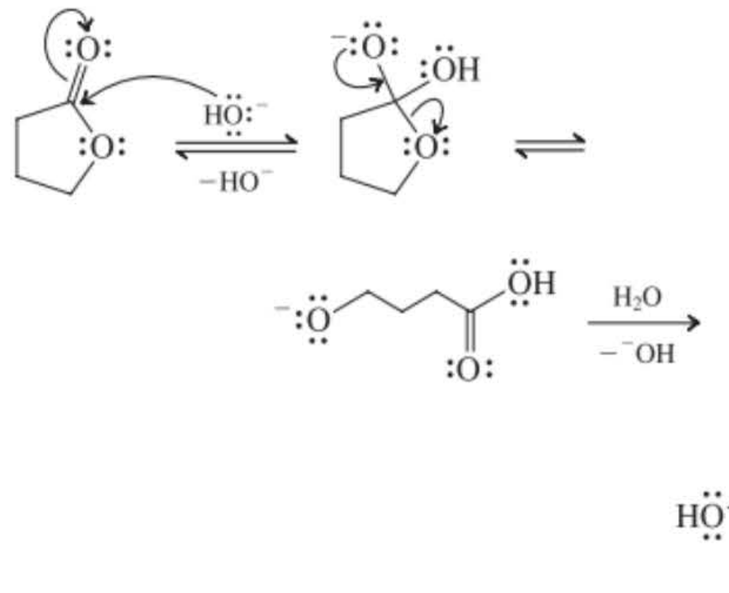
20-12

(a) Propanoate de propyle
(b) Butanedioate de diméthyle
(c) Prop-2-énoate de méthyle (acrylate de méthyle)

20-13

Expliqué dans le chapitre.

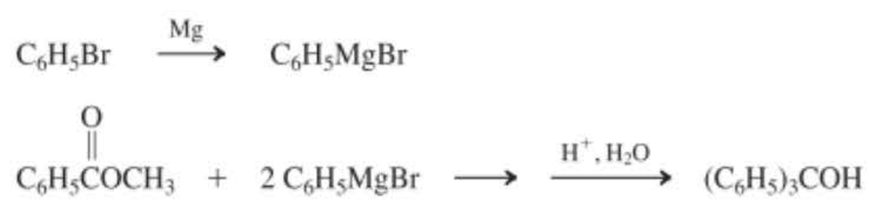
20-14



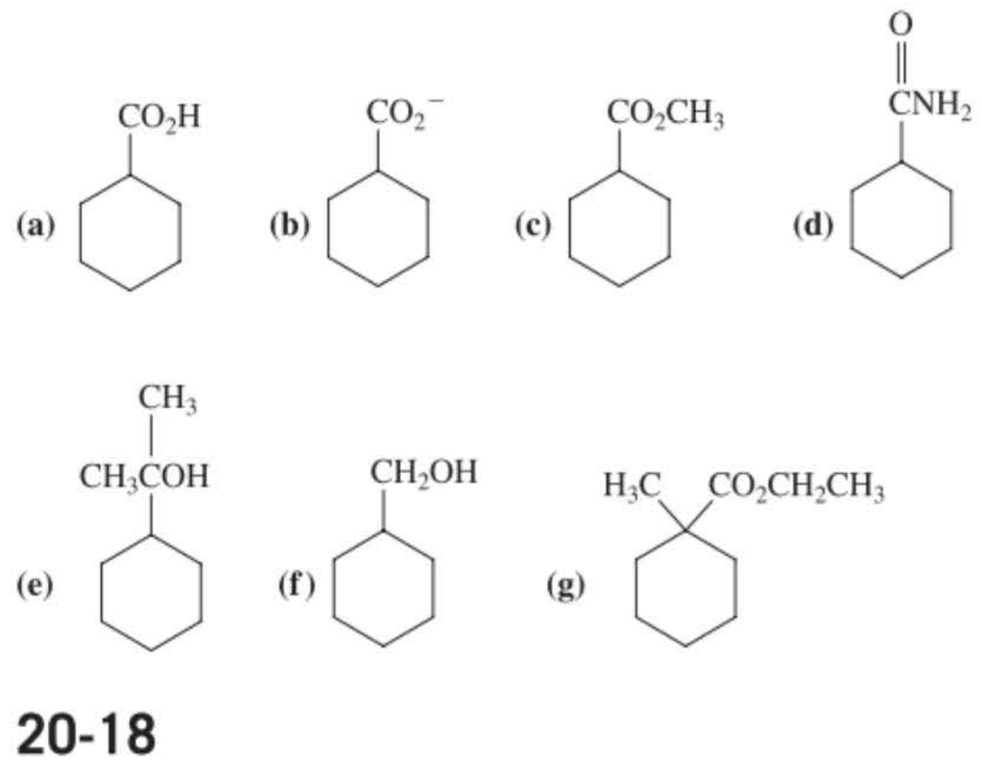
20-15

Catalyse acide : comme dans l'exercice 20.13 mais, dans la deuxième étape, employer comme nucléophile $BrCH_2CH_2CH_2OH$ au lieu de H_2O.
Catalyse basique : comme dans l'exercice 20.14 mais, dans la première étape, employer comme nucléophile $BrCH_2CH_2CH_2O^-$ au lieu de HO^-.Toutefois, en pratique, le bromoalkoxyde subira une réaction intramoléculaire de Williamson aboutissant à un éther, en l'occurrence un oxacyclobutane (voir paragraphe 9.6).

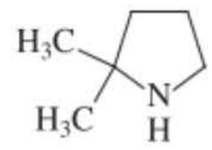
20-16



20-17



20-18



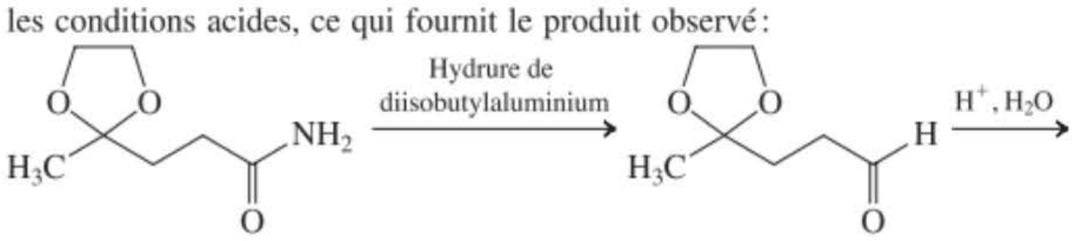
20-19

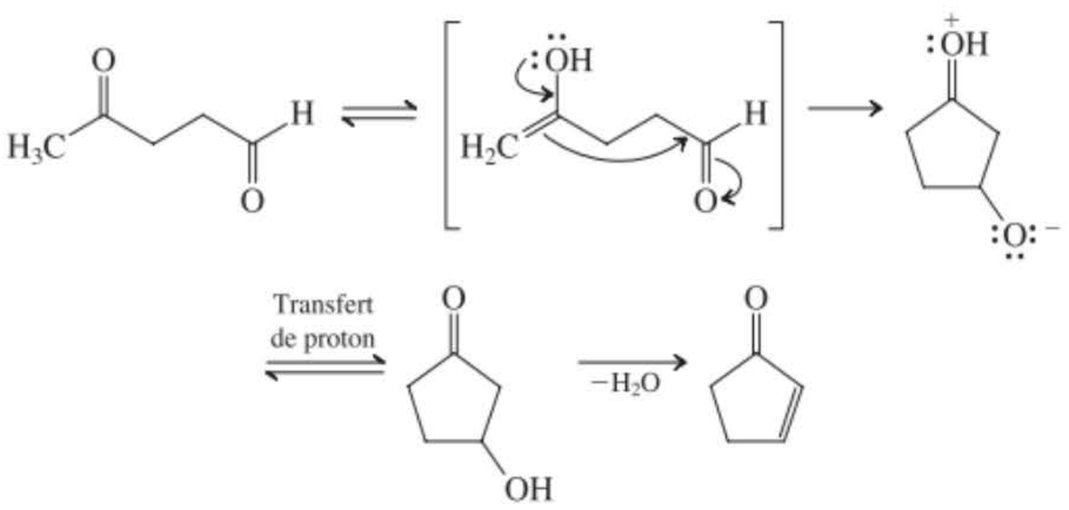
Expliqué dans le chapitre.

20-20

L'hydrure de diisobutylaluminium convertit l'amide en un aldéhyde. L'hydrolyse acide libère le groupe carbonyle de l'acétal. Le produit est un oxoal-

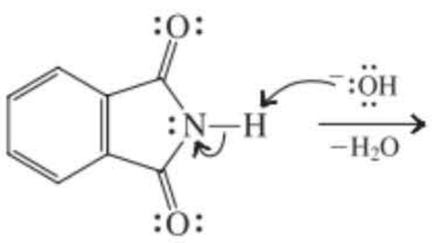
canal capable de réaliser une condensation aldolique intramoléculaire, dans les conditions acides, ce qui fournit le produit observé :

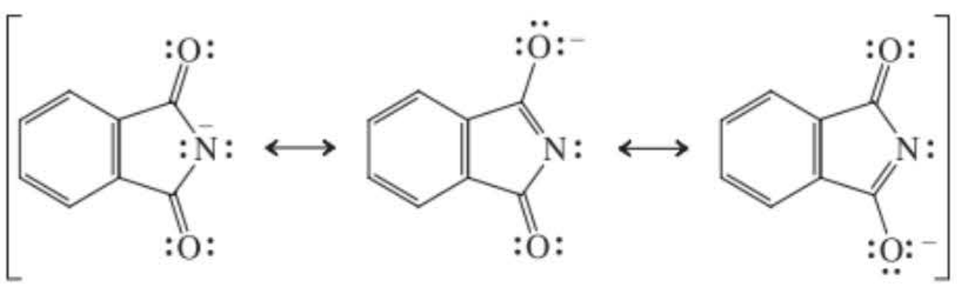




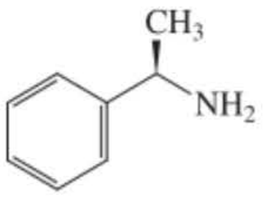
20-21

Dans A, la charge négative peut être délocalisée au niveau de deux groupes carbonyle. Ceci n'est pas possible dans le cas de B.



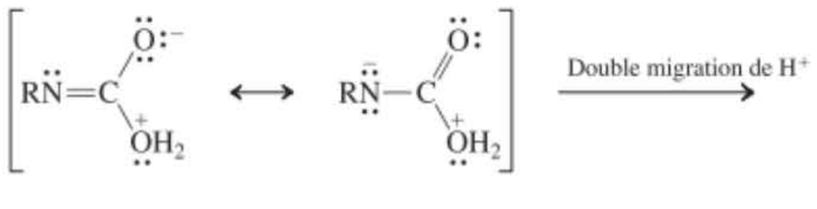


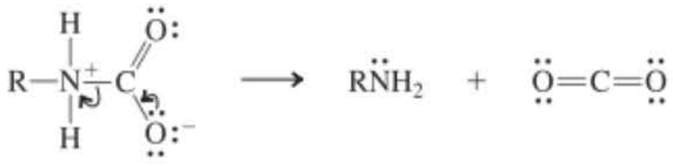
20-22



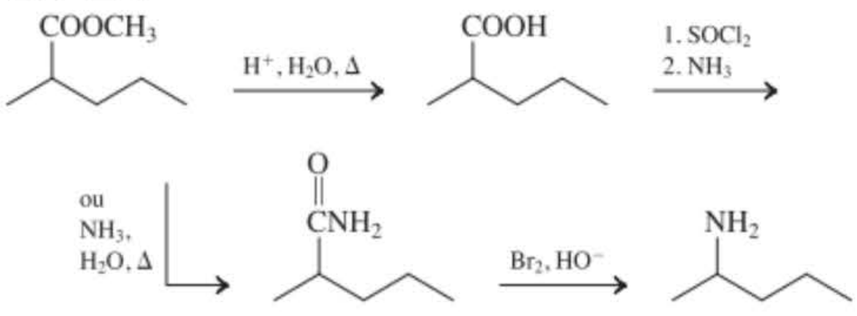
20-23



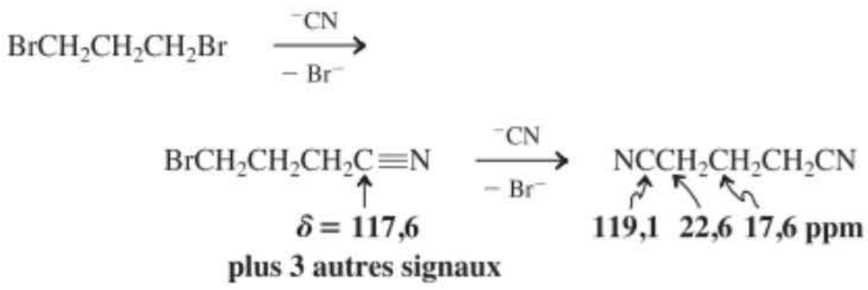




20-24

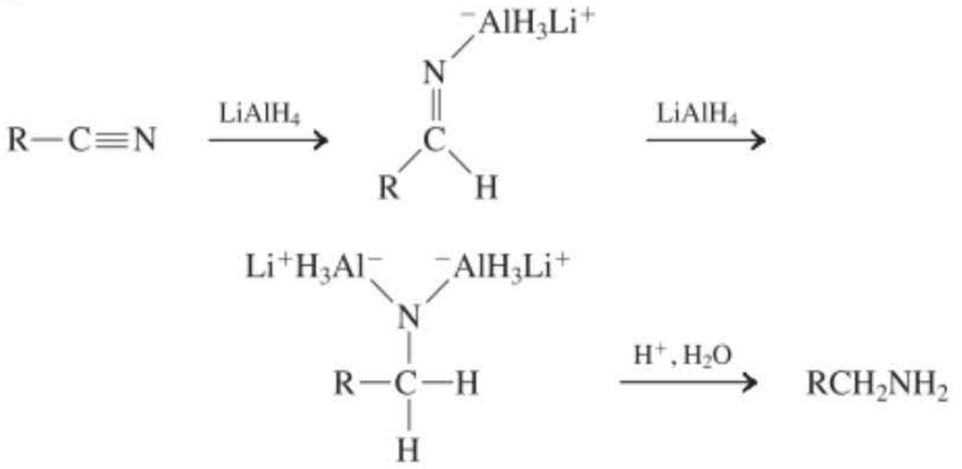


20-25



20-26

Les modalités exactes de cette réduction ne sont pas connues. Un mécanisme possible est



20-27

(a) 1. H_2O, HO^-, 2. H^+, H_2O

(b) 1. $CH_3CH_2CH_2CH_2MgBr$, 2. H^+, H_2O

(c) 1. $(CH_3CHCH_2)_2AlH$ 2. H^+, H_2O

(d) D_2, Pt

Chapitre 21

21-1

(a) Butan-2-amine, *sec*-butylamine

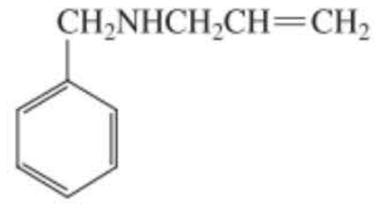
(b) *N*,*N*-Diméthylbenzénamine, *N*,*N*-diméthylaniline

(c) (*R*)-6-Bromohexan-2-amine, (*R*)-(5-bromo-1-méthyl)pentylamine

21-2

(a) $HC{\equiv}CCH_2NH_2$

(b)



(c) $(CH_3)_3CNHCH_3$

21-3

La plus faible électronégativité de l'azote, comparée à celle de l'oxygène, permet de réaliser des orbitales légèrement plus diffuses et, donc, des liaisons plus longues avec les autres noyaux.

21-4

Moins, parce que, à nouveau, l'azote est moins électronégatif que l'oxygène. Se référer aux tableaux 10.2 et 10.3 à propos de l'effet de l'électronégativité des atomes (substituants) sur les déplacements chimiques.

21-5

Expliqué dans le chapitre.

21-6

IR : amine secondaire, d'où une faible bande à ≈3400 cm^{-1}

RMN du ^1H : un s, à champ fort, pour le groupe 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) ; un s, pour le méthylène qui y est attaché, à δ ≈2,7 ppm ; un q pour le deuxième groupe méthylène situé à proximité du premier ; un t, pour le groupe méthyle isolé, à champ fort, le plus près du signal relatif au 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle).

RMN du ^{13}C : cinq signaux, dont deux à bas champs, vers δ ≈45-50 ppm.

Masse : m/z = 115 (M^+), 100 $[(CH_3)_3CCH_2NH{=}CH_2]^+$ et 58 $(CH_2{=}NHCH_2CH_3)^+$. Dans ce cas-ci, deux ions iminium différents peuvent se former lors de la fragmentation.

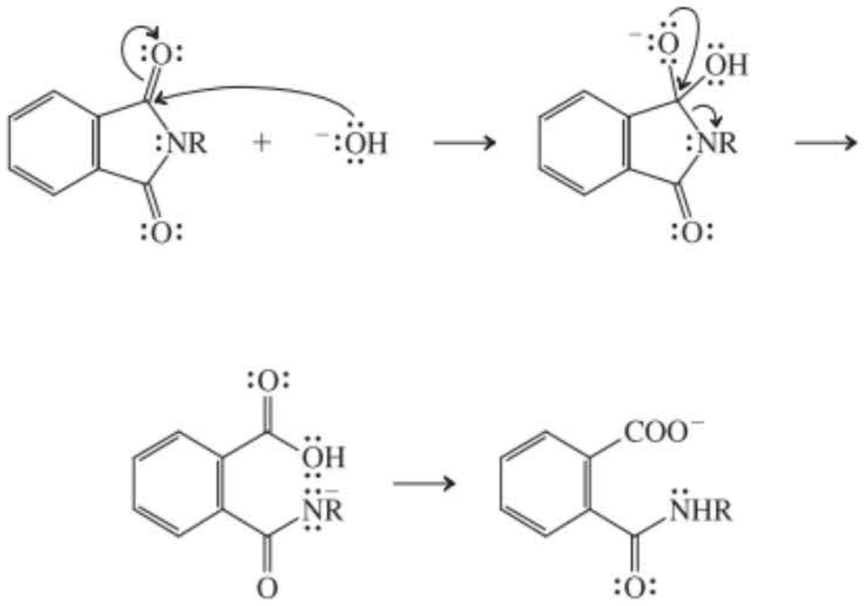
21-7

La réponse est liée à l'hybridation du C2 de tous ces composés, qui passe de sp^3 à sp^2, puis à sp. On se rappellera que le caractère électro-attracteur par effet inductif du carbone augmente selon cette séquence (paragraphe 13.2). Donc, pour la série des amines dans ce problème, la densité électronique sur l'azote diminue, comme sa basicité et, à l'inverse, le pK_a de l'acide conjugué donne une valeur de plus en plus acide.

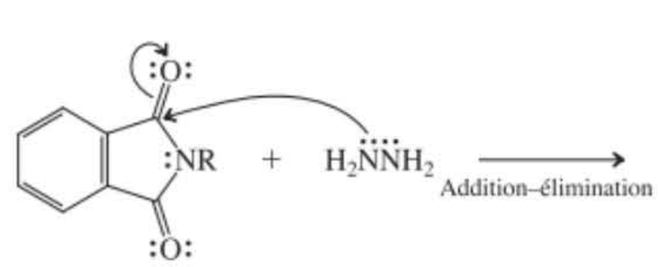
21-8

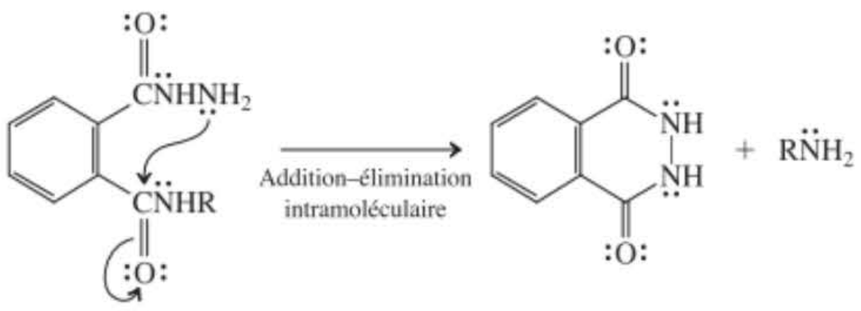
Comme cela a été décrit dans le paragraphe 21.4 (et dans les paragraphes 16.1 et 16.3), la paire électronique libre de l'azote de la benzénamine est accaparée par la résonance avec le cycle benzénique. De ce fait, l'azote est moins nucléophile qu'un azote d'une alcanamine.

21-9

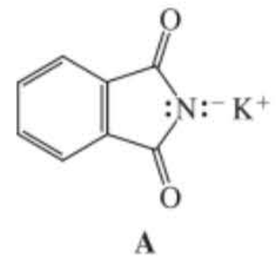


Continuer comme dans l'hydrolyse, à l'aide d'une base, d'un amide ordinaire (paragraphe 20.6)



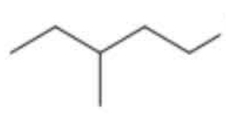


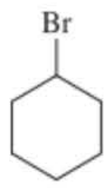
21-10



A

(a) 1. A + $CH_3(CH_2)_5Br$; 2. H^+, H_2O ; 3. HO^-, H_2O

(b) 1. A +  Br ; 2. H^+, H_2O 3. HO^-, H_2O

(c) 1. A +  ; 2. H^+, H_2O ; 3. HO^-, H_2O

(d) 1. A + $BrCH_2CO_2CH_2CH_3$; 2. H^+, H_2O

Il est nécessaire de protéger le groupe carboxyle pour empêcher le proton acide de réagir avec A (cf. aussi paragraphe 26.2). La méthode à l'azoture donnerait de bons résultats pour les cas (a)–(c). En ce qui concerne (d), l'étape de réduction exige une hydrogénation catalytique parce que $LiAlH_4$ attaquerait également la fonction ester.

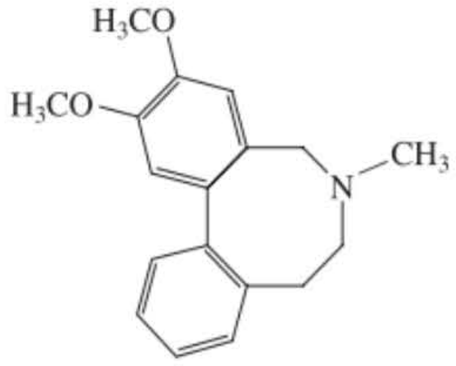
21-11

Sous forme abrégée :

21-12

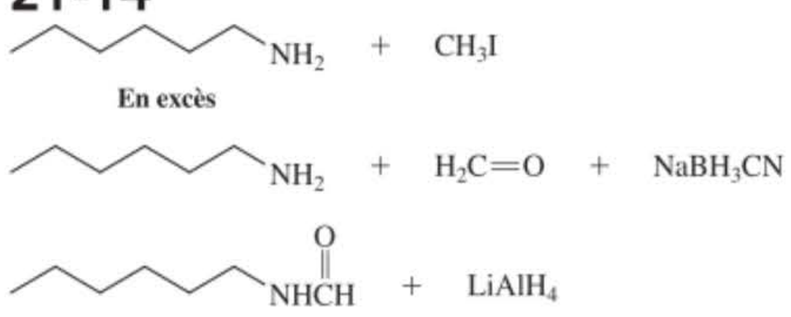
Expliqué dans le chapitre.

21-13



Buflavine

21-14



En excès

21-15

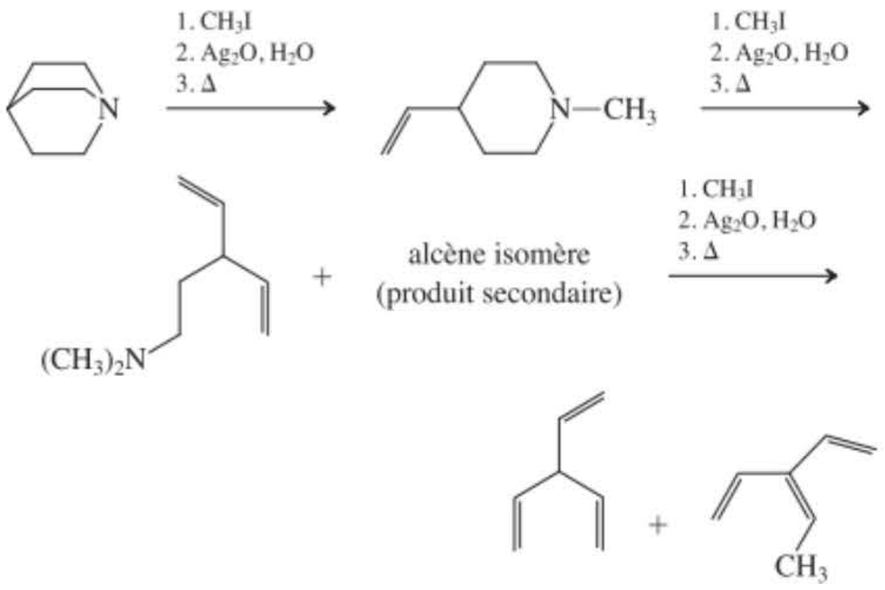
(a) $CH_3CH{=}CH_2$ et $CH_2{=}CH_2$

(b) $CH_3CH_2CH{=}CH_2$ et $CH_3CH{=}CHCH_3$ (cis et trans). L'alcène terminal prédomine. Cette réaction est sous contrôle cinétique, en accord avec la règle de Hofmann (paragraphe 11.1). Ainsi donc, la base préfère attaquer au niveau de l'extrémité la moins encombrée de l'ion ammonium quaternaire stériquement gêné.

21-16

Le groupe éthyle peut être expulsé sous forme d'éthène via une élimination de Hofmann [cf. exercice 21.15(a)], ce qui fournit des mélanges de produits. En général, tout substituant alkyle porteur d'hydrogènes situés en β par rapport à l'azote quaternaire est capable d'une telle élimination, option qui n'existe pas dans le cas du méthyle.

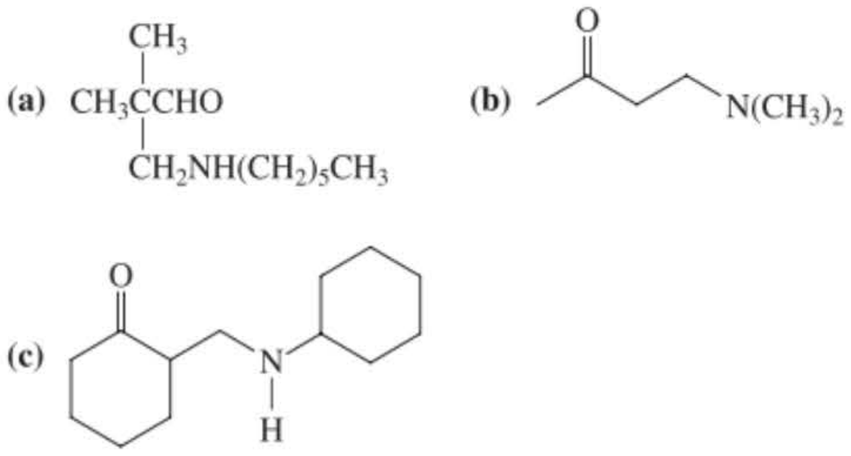
21-17



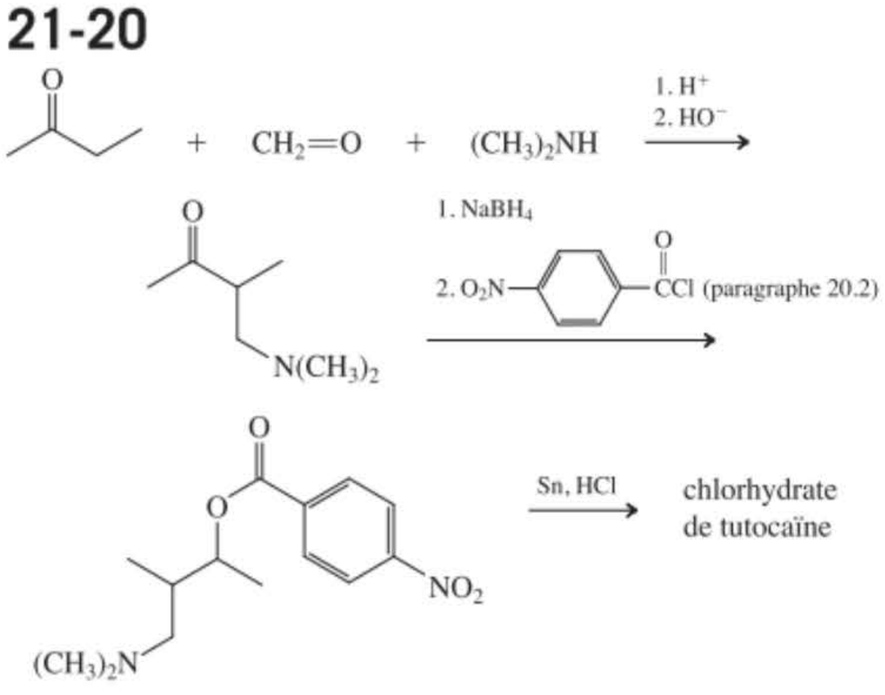
21-18

Expliqué dans le chapitre.

21-19



21-20



21-21

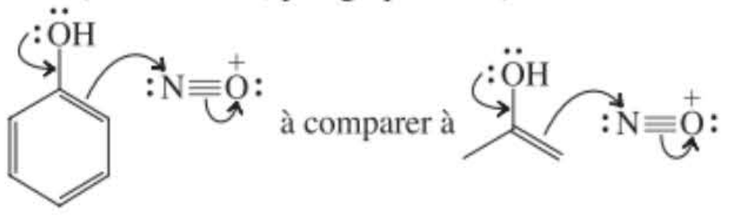
Le remplacement nucléophile de N_2 dans RN_2^+ par l'eau se réalise selon un mécanisme S_N2 avec inversion de configuration.

21-22

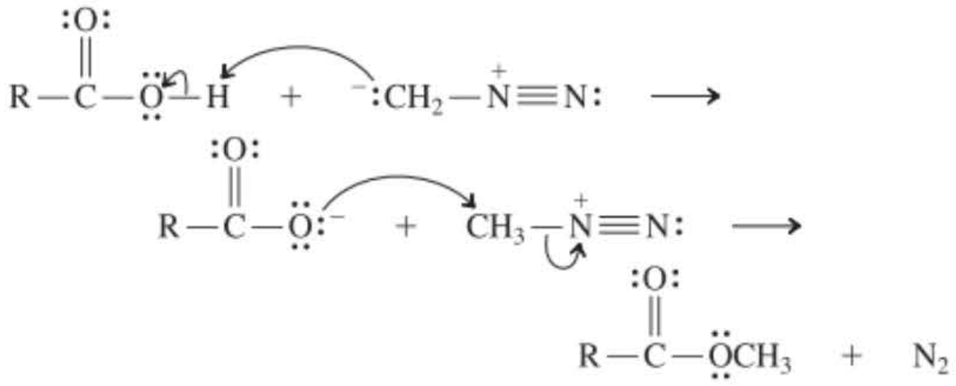
Expliqué dans le chapitre.

21-23

La réaction est une substitution électrophile très nette sur aromatique (dont la première étape, dans le cas d'une attaque en ortho, est esquissée ci-après), semblable à la nitration (paragraphe 15.10), sauf que l'électrophile qui attaque est un cation nitrosyle, $:N{\equiv}O:^+$ (et pas nitronium, NO_2^+). La parenté avec le problème 21.22 est évidente si on assimile le phénol à un énol (d'où le nom ; paragraphe 22.3).

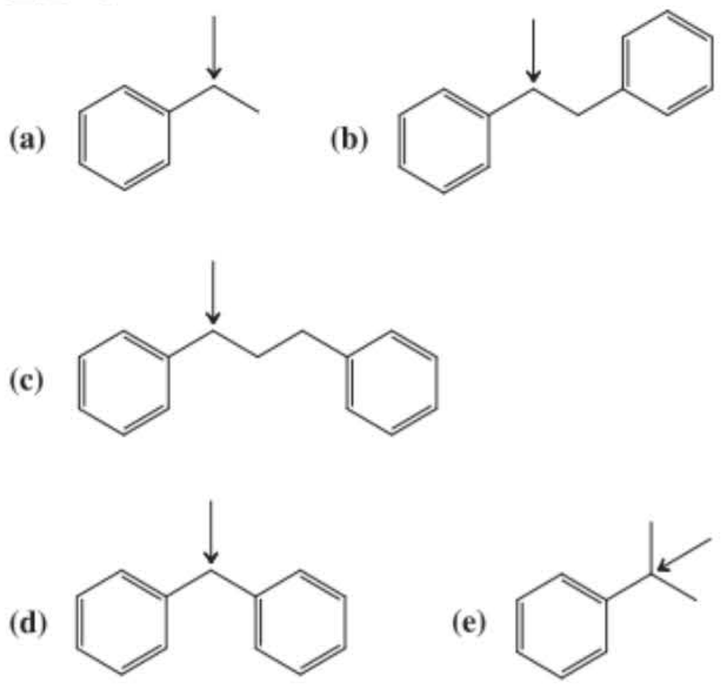


21-24



Chapitre 22

22-1



Ordre de réactivité : (d) > (e) > (a), (b), (c)

22-2

$(C_6H_5)_2CHCl$ se solvolyse plus vite parce que le groupe phényle surnuméraire provoque davantage de stabilisation par résonance en ce qui concerne le carbocation intermédiaire.

22-3

Ces deux alcools réagissent selon un mécanisme S_N2 qui implique l'attaque du groupe hydroxyle protonné par le chlorure. La transformation du phénylméthanol est accélérée par rapport à celle de l'éthanol à cause de l'existence d'un état de transition délocalisé.

22-4

(a) $(C_6H_5)_2CH_2$, parce que l'anion correspondant est mieux stabilisé par résonance.

(b) 4-$CH_3OC_6H_4CH_2Br$, parce qu'il contient un meilleur groupe sortant.

(c) $C_6H_5CH(CH_3)OH$, parce que le cation benzylique correspondant n'est pas déstabilisé par le groupe nitro en extra (écrire des structures de résonance).

22-5

(a) 1. $KMnO_4$, 2. $LiAlH_4$, 3. H_2, Pd-C
(b) 1. $KMnO_4$, 2. H^+, H_2O, 3. Δ ($-2\ H_2O$)

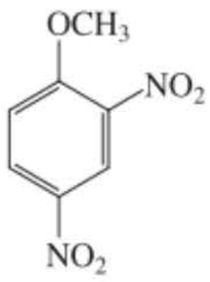
22-6

Le groupe nitro est électroattracteur par effet inductif dans toutes les positions mais il ne peut stabiliser la charge négative par résonance que s'il est en C2 ou en C4.

22-7

B, A, D, C

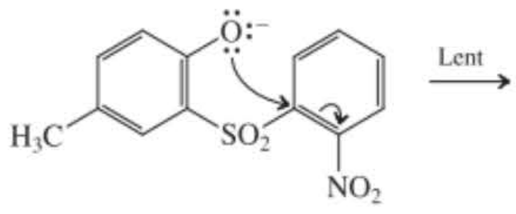
22-8



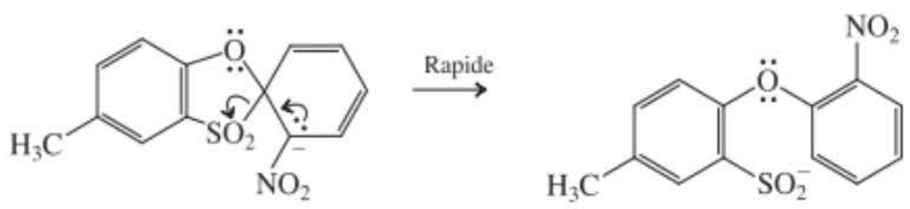
22-9

Expliqué dans le chapitre.

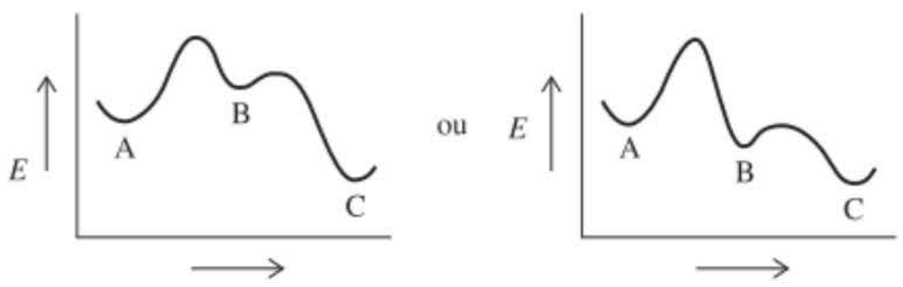
22-10



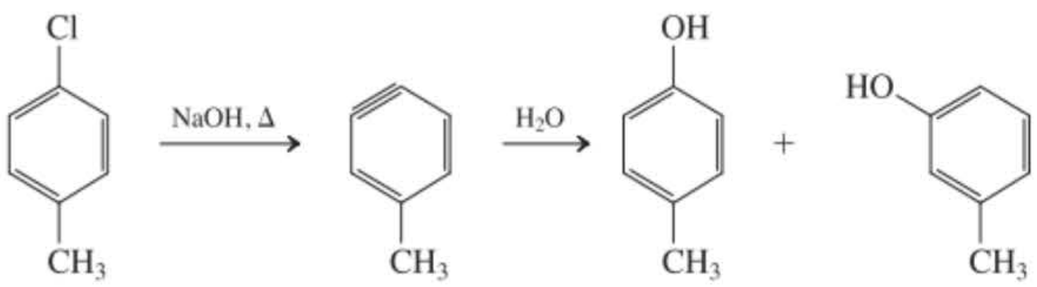
A



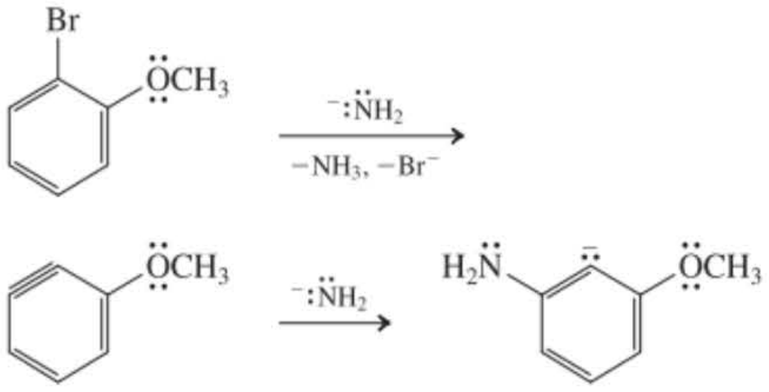
Intermédiaire B **C**



22-11



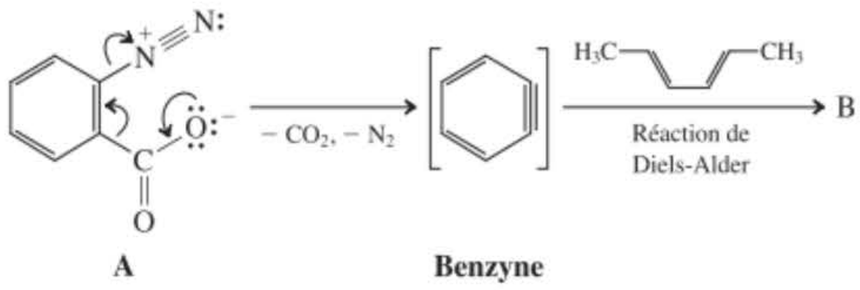
22-12



A

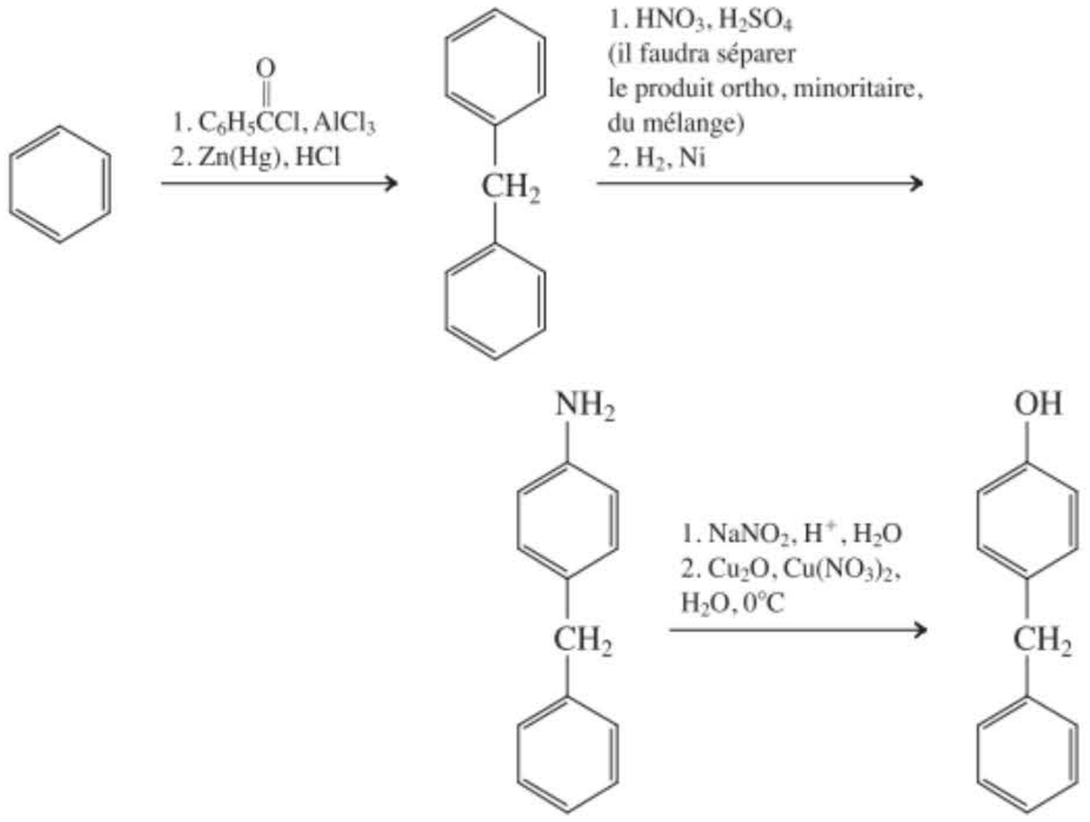
Le produit A de l'addition de l'amidure au benzyne intermédiaire est stabilisé par l'effet inductif électroattracteur de l'oxygène méthoxylique ; il est, dès lors, formé de manière régiosélective. La protonation aboutit au produit majoritaire final. On notera qu'il n'y a pas de possibilité de délocaliser la charge négative dans A parce que la paire électronique réactionnelle est située dans une orbitale sp^2 qui est à la perpendiculaire du système π aromatique.

22-13



A **Benzyne**

22-14



22-15

(a) 1. Br_2, 2. Catalyseur (Pd), KOH
(b) 1. HNO_3, H_2SO_4, 2. Br_2, 3. Catalyseur (Pd), KOH
(c) 1. Br_2, 2. Catalyseur (Pd), KOH

22-16

Un tel processus impliquerait une attaque nucléophile de la part de l'ion halogénure sur un cycle benzénique, une réaction qui n'est pas compétitive.

22-17

Les amines sont plus nucléophiles que les alcools ; cette règle reste également valable dans le cas des benzénamines (anilines) par rapport aux phénols.

22-18

Le groupe 1,1-diméthyléthyle (*tert*-butyle) est beaucoup plus volumineux que le méthyle, attaquant préférentiellement en C4.

22-19

Expliqué dans le chapitre.

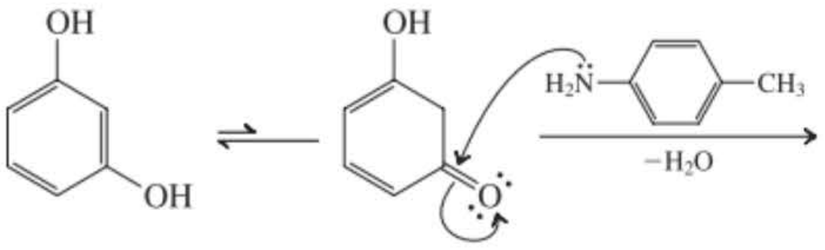
22-20

1. Br_2, 2. $CH_3CH_2CH_2Cl$, NaOH, 3. $SOCl_2$, $HOCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, 4. Catalyseur (Pd), NH_3

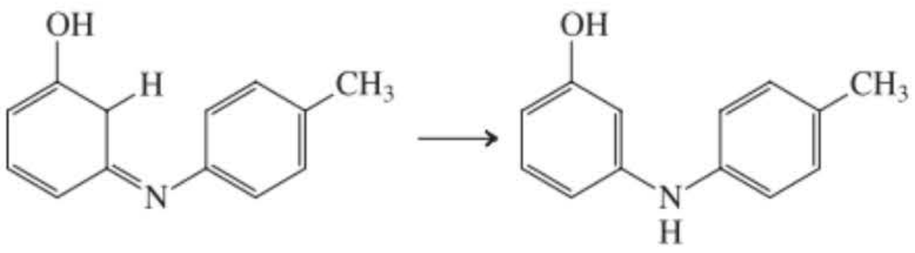
22-21

Expliqué dans le chapitre.

22-22

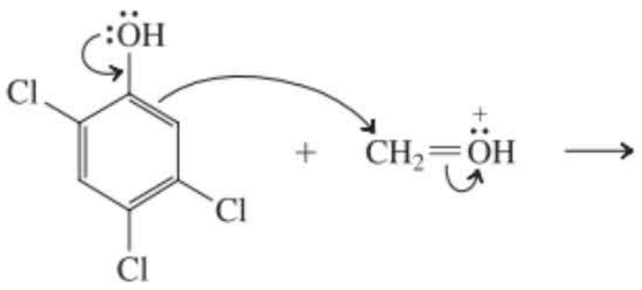


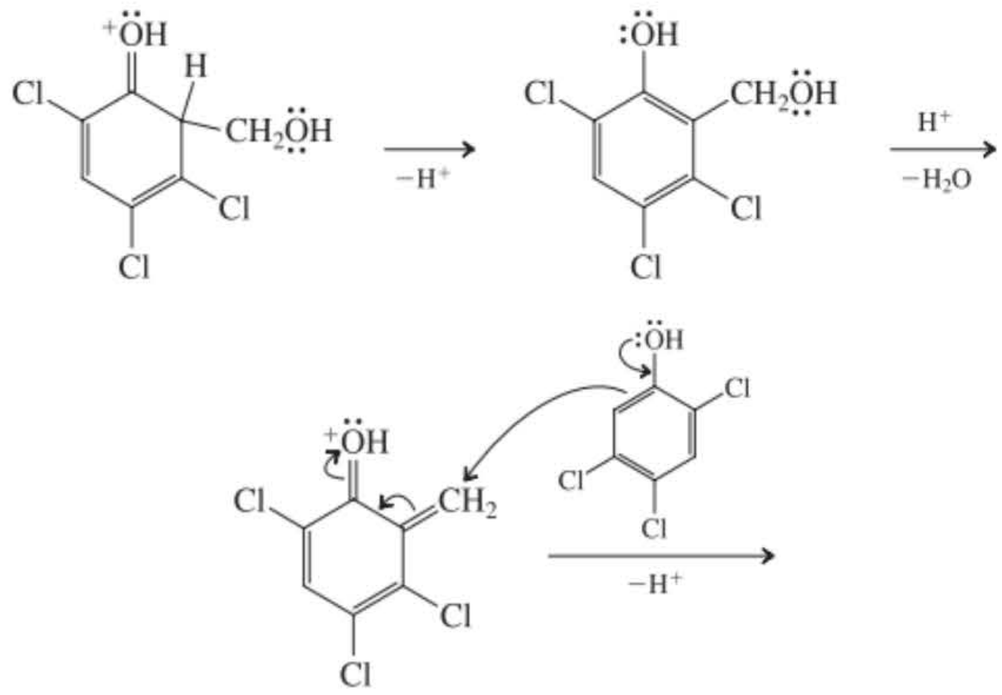
Tautomérie — **Condensation (paragraphe 17.9)**



Tautomérie

22-23





Hexachlorophène

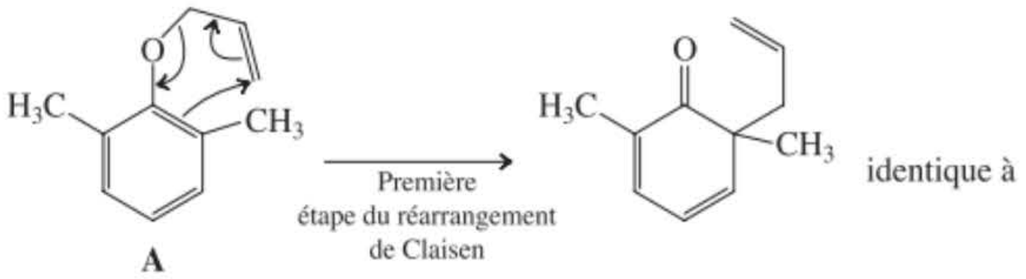
22-24

Le réarrangement de Cope est tout particulièrement rapide dans ce cas-ci parce que la charge négative qui est présente dans l'ion énolate initialement formé est délocalisée.

22-25

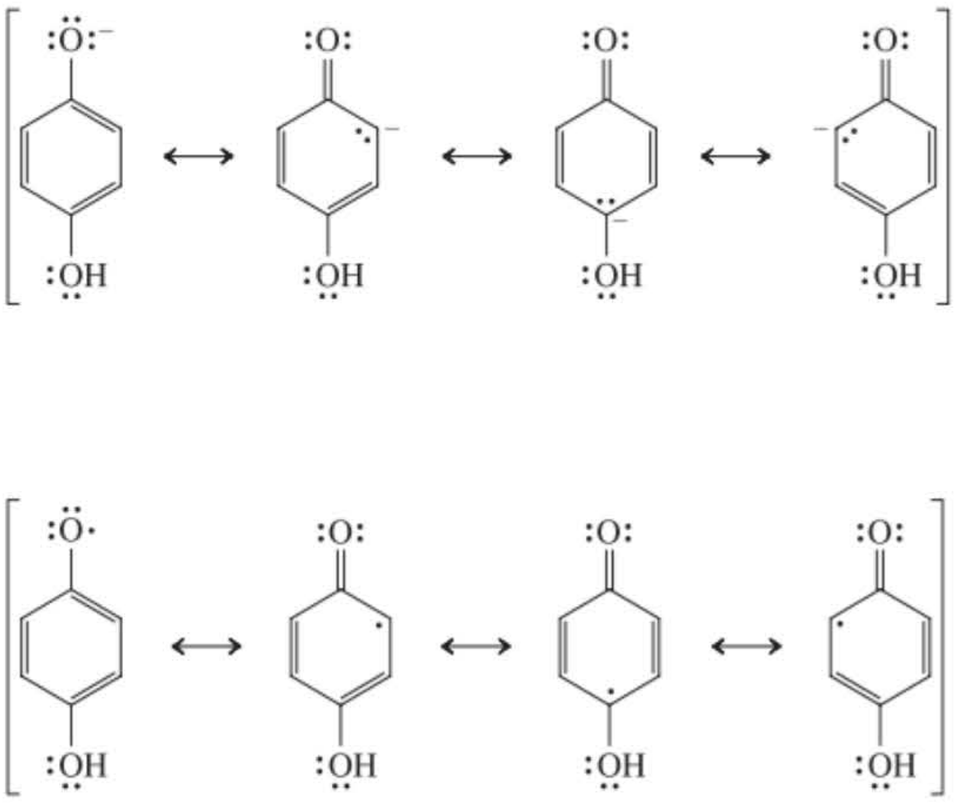
Expliqué dans le chapitre.

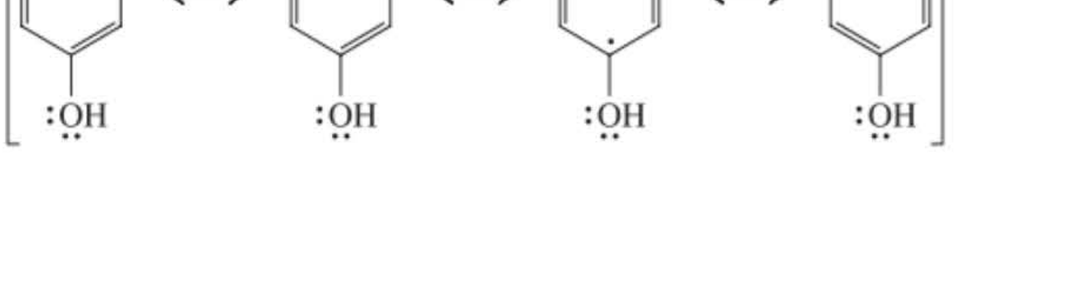
22-26



A — **B**

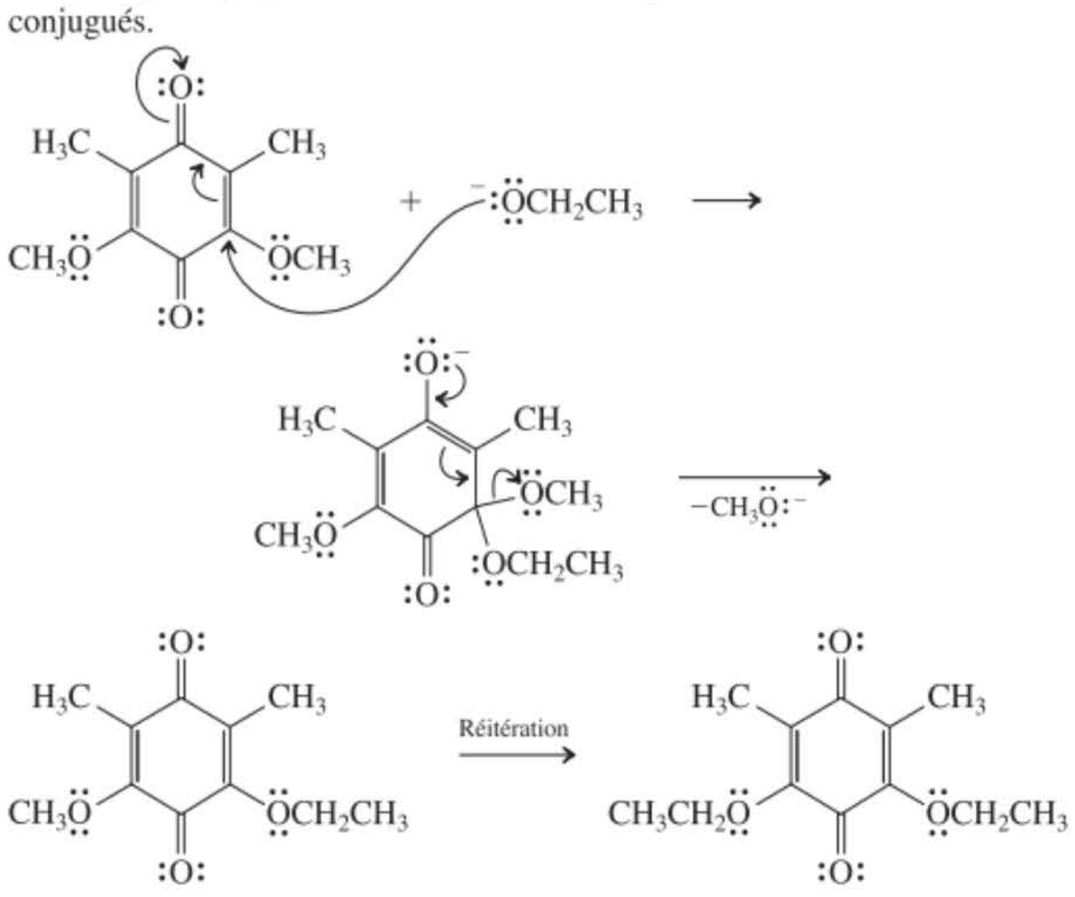
22-27



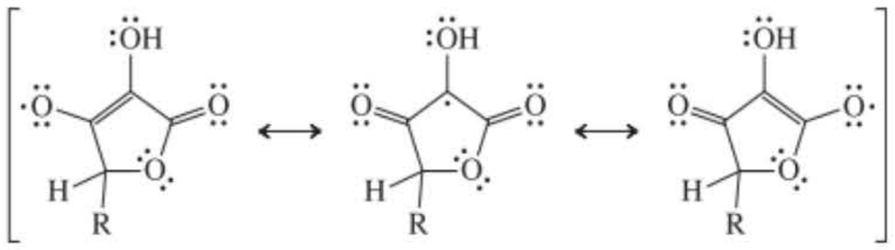


22-28

Cet échange implique l'intervention de deux cycles d'addition-élimination conjugués.



22-29



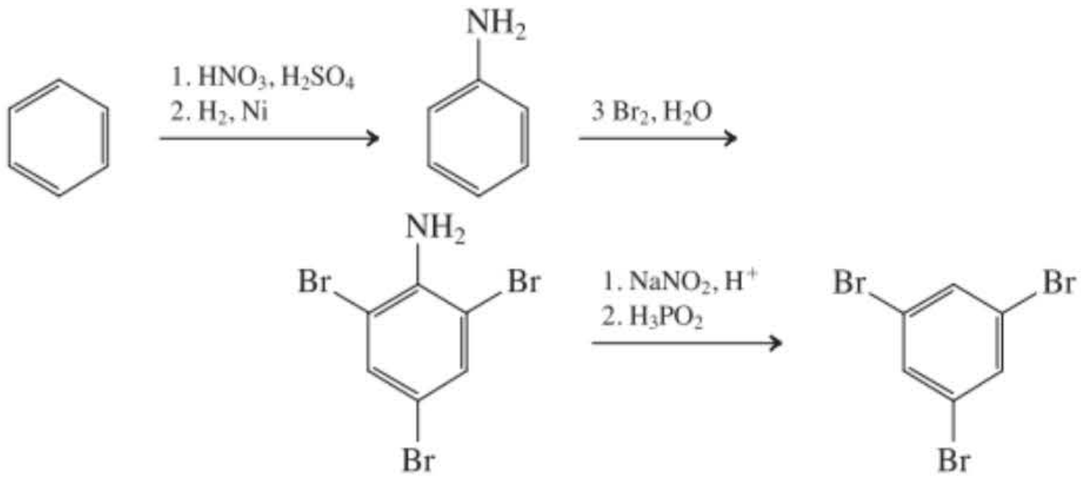
22-30

(a) 1. $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$, $AlCl_3$, 2. HNO_3, H_2SO_4, 3. H_2, Pd, 4. $NaNO_2$, HI

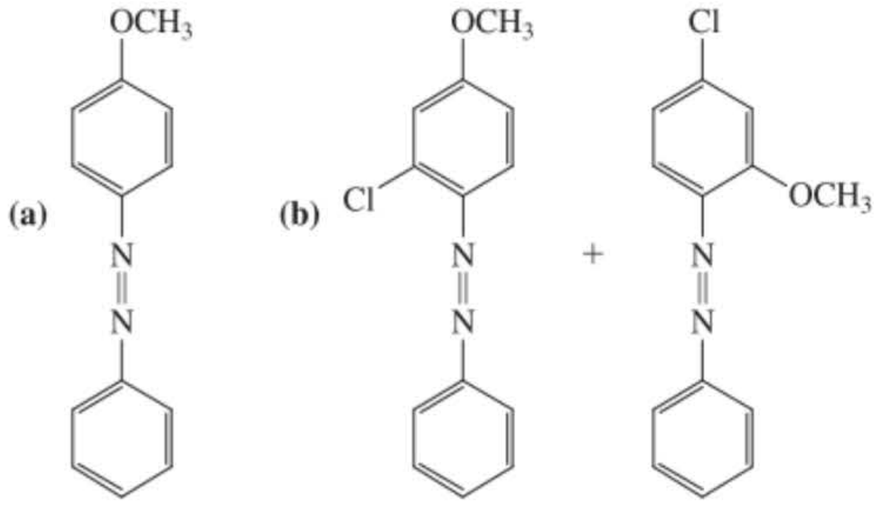
(b) 1. HNO_3 (2 équivalents), H_2SO_4, 2. H_2, Ni, 3. $NaNO_2$, HCl, 4. CuCN, KCN

(c) 1. HNO_3, H_2SO_4, 2. SO_3, H_2SO_4, 3. H_2Ni, 4. $NaNO_2$, HCl, 5. H_2O, Cu^{2+}

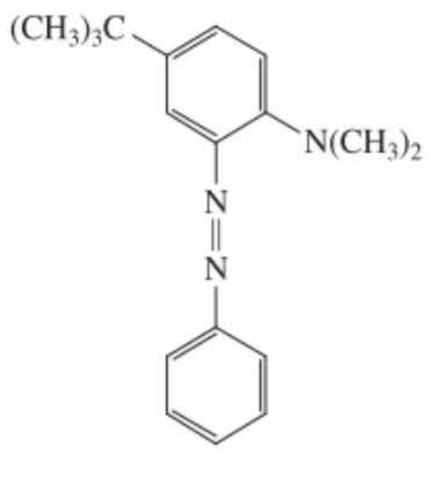
22-31



22-32



(c)



Chapitre 23

23-1

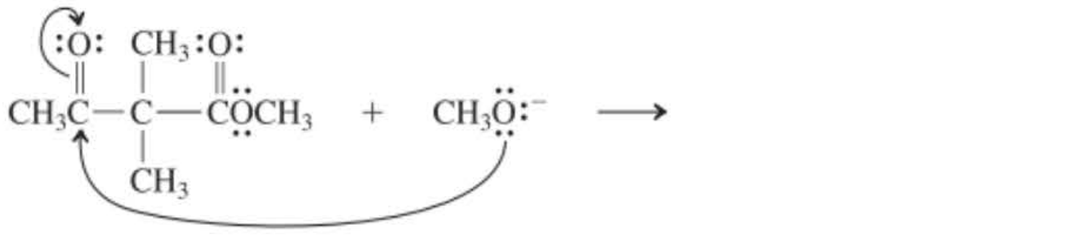
(a) $CH_3CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}HCOCH_2CH_3$

(b) $CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}HCOCH_2CH_3$ (CH_3 sur le C du CH, $(CH_3)_2CH$ sur le C du CH)

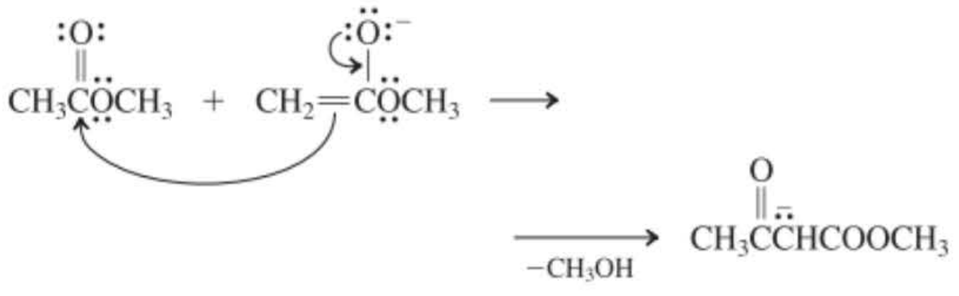
(c) $CH_3(CH_2)_3\overset{(CH_2)_2CH_3}{\overset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}HCOCH_2CH_3$

23-2

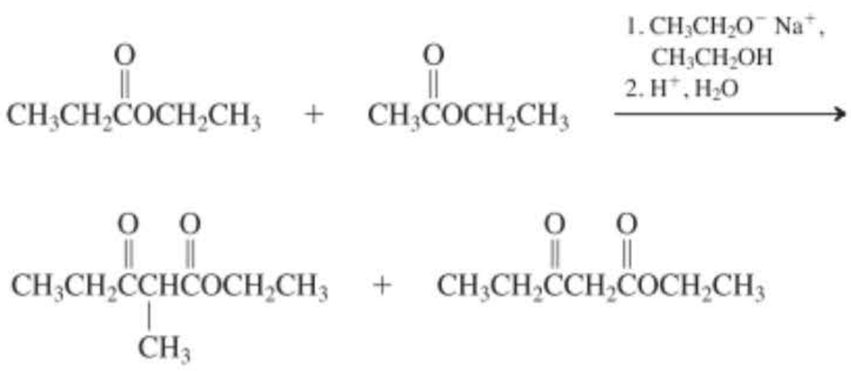
Condensation rétro-Claisen :

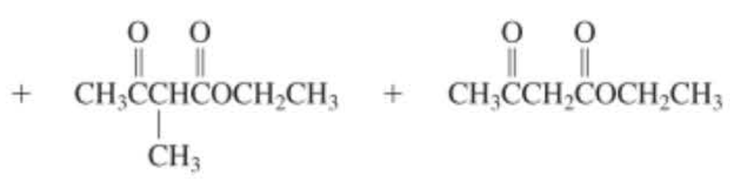


Condensation de Claisen dans le sens normal :

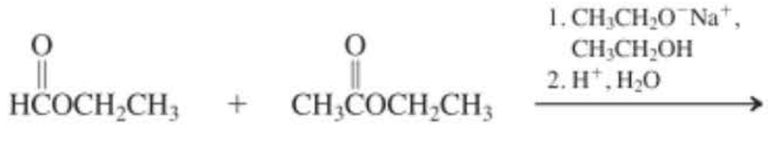


23-3

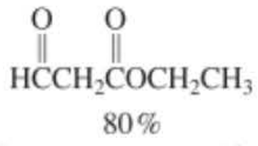




23-4



Formiate d'éthyle



80 %

3-Oxopropanoate d'éthyle

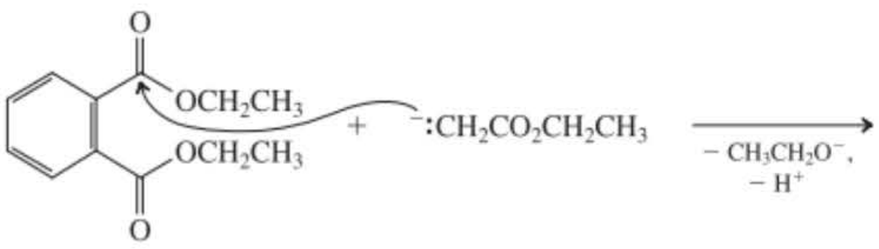
Le formiate d'éthyle n'est pas énolisable et le groupe carbonyle est plus électrophile que celui de son analogue « substitué par un méthyle », à savoir l'acétate d'éthyle.

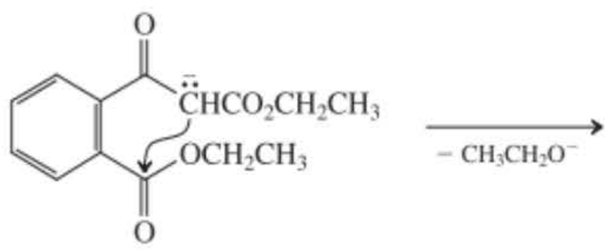
23-5

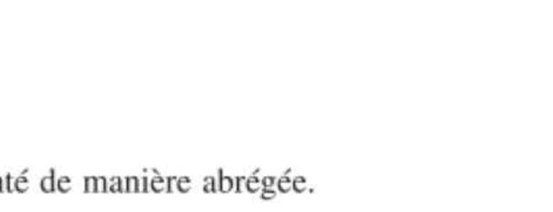
Expliqué dans le chapitre.

23-6

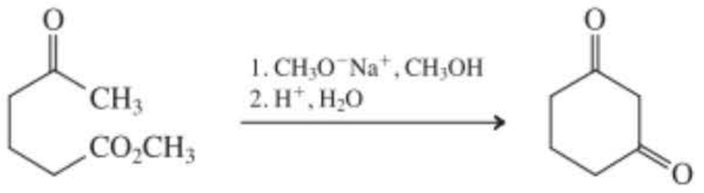
Ce mécanisme-ci est présenté de manière abrégée.







23-7



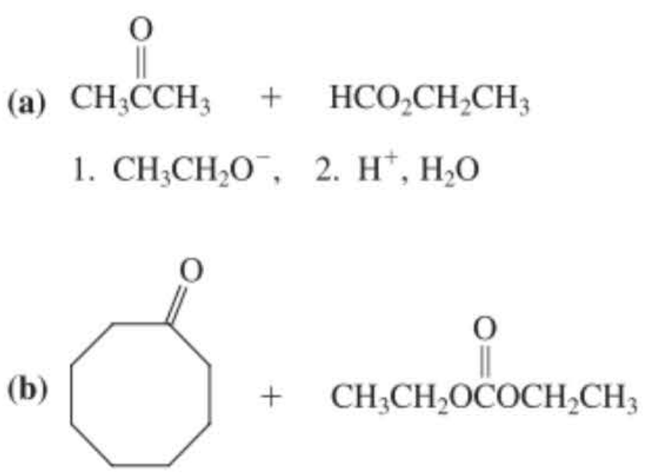
5-Oxohexanoate de méthyle

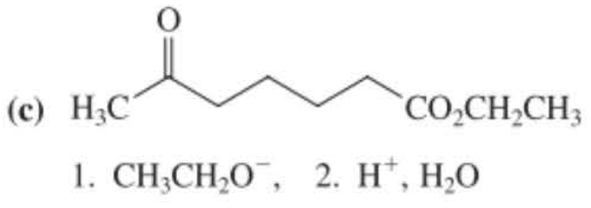
Cyclohexane-1,3-dione

23-8

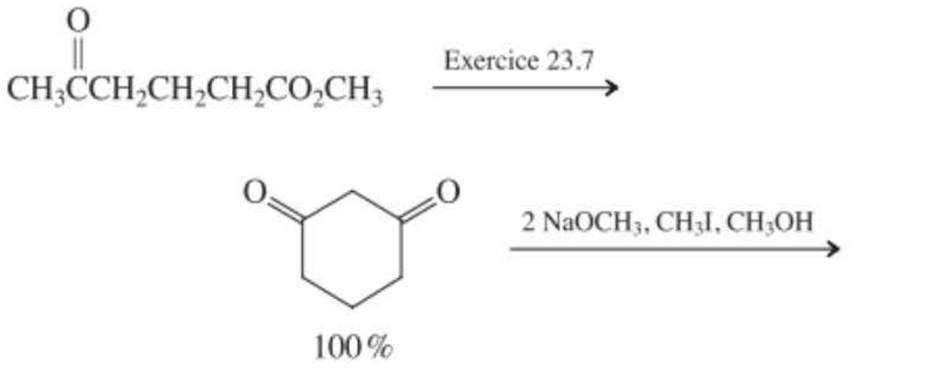
Expliqué dans le chapitre.

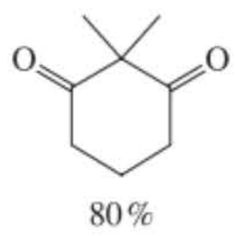
23-9





23-10

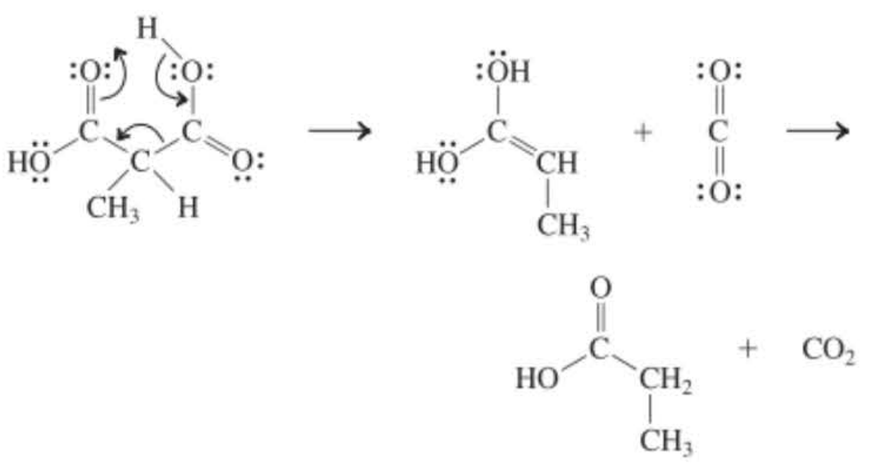




80 %

2,2-Diméthylcyclohexane-1,3-dione

23-11



23-12

(a) 1. $NaOCH_2CH_3$, 2. $CH_3CH_2CH_2Br$, 3. NaOH, 4. H^+, H_2O, Δ; **(b)** 1. $NaOCH_2CH_3$, 2. $CH_3(CH_2)_4Br$, 3. NaOH, 4. H^+, H_2O, Δ; **(c)** 1. 2 $NaOCH_2CH_3$, 2. 2 CH_3CH_2Br, 3. NaOH, 4. H^+, H_2O, Δ; **(d)** 1. $NaOCH_2CH_3$, 2. $C_6H_5CH_2Cl$, 3. NaOH, 4. H^+, H_2O, Δ

23-13

(a) 1. $CH_3CH_2OOC\ddot{\underset{\ddot{}}{C}}HCOOCH_2CH_3$, CH_3

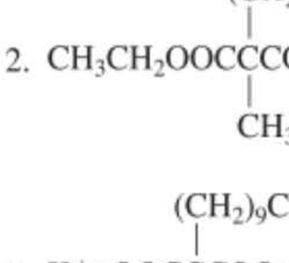
2. $(CH_2)_9CH_3$ $CH_3CH_2OOCCCOOCH_2CH_3$, CH_3

3. $(CH_2)_9CH_3$ $K^+{}^-OOCCCOO^-K^+$, CH_3

(b) $CH_3CH_2OOCCH_2COOCH_2CH_3$ $\xrightarrow[2.\ CH_3Br]{1.\ NaOCH_2CH_3}$ $CH_3CH_2OOCCHCOOCH_2CH_3$, CH_3

23-14

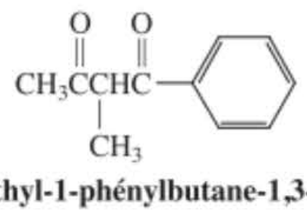
(a)



2-Butylcyclohexanone

(b) $CH_3CH_2CO_2H$
Acide propanoïque

(c)



2-Méthyl-1-phénylbutane-1,3-dione

(d) Cette séquence est classique avec les esters α-halogénés.

$CH_3CCH_2COCH_2CH_3$ $\xrightarrow[2.\ BrCH_2CO_2CH_2CH_3]{1.\ CH_3CH_2O^-Na^+}$ $CH_3CCHCOCH_2CH_3$, $CH_2COCH_2CH_3$

$\xrightarrow[2.\ H^+, H_2O, \Delta]{1.\ NaOH}$ $CH_3CCH_2CH_2COH$
Acide 4-oxopentanoïque

On remarquera que seul le groupe carboxyle attaché au carbone α-carbonylé peut subir la décarboxylation.

(e) $HOCCHCH_2COH$, CH_3CH_2
Acide 2-éthylbutanedioïque

Un chauffage excessif peut déshydrater ce produit en anhydride (paragraphe 19.8).

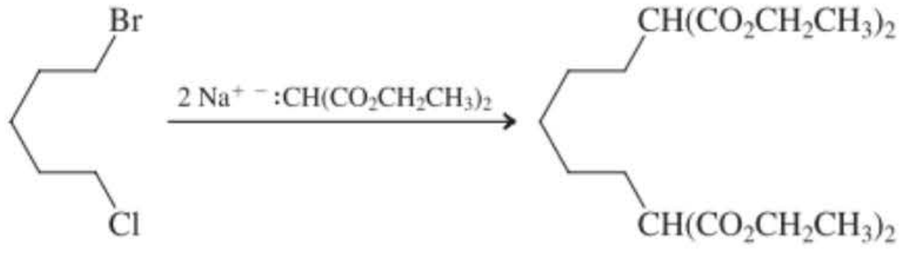
(f) $CH_3CCH_2CH_2CCH_3$
Hexane-2,5-dione

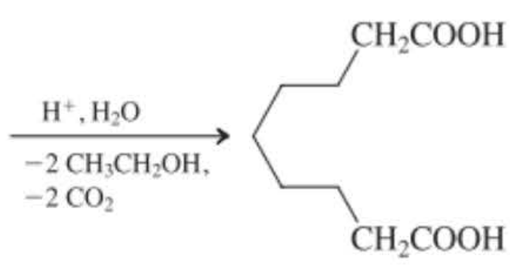
23-15

Expliqué dans le chapitre.

23-16

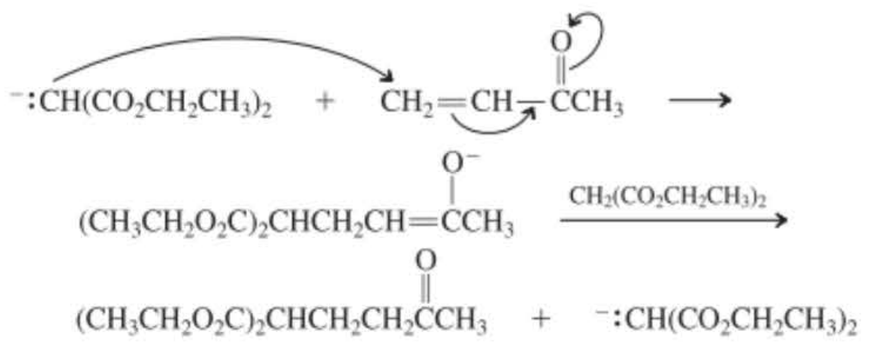
$CH_2(CO_2CH_2CH_3)_2$ $\xrightarrow{CH_3CH_2O^-\ Na^+,\ CH_3CH_2OH}$ $Na^+\ ^-:CH(CO_2CH_2CH_3)_2$





Acide heptanedioïque

23-17



L'énolate du produit régénère l'énolate de l'ester malonique du départ.

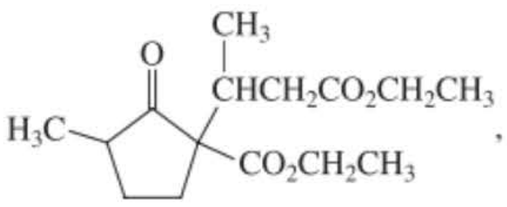
23-18

(a) $(CH_3CH_2O_2C)_2CCH_2CH_2CH$, 40 %

(b)

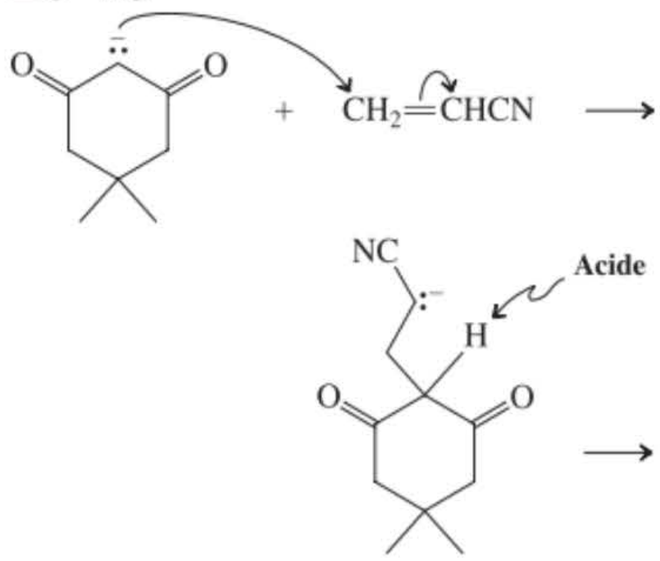
, 56 %

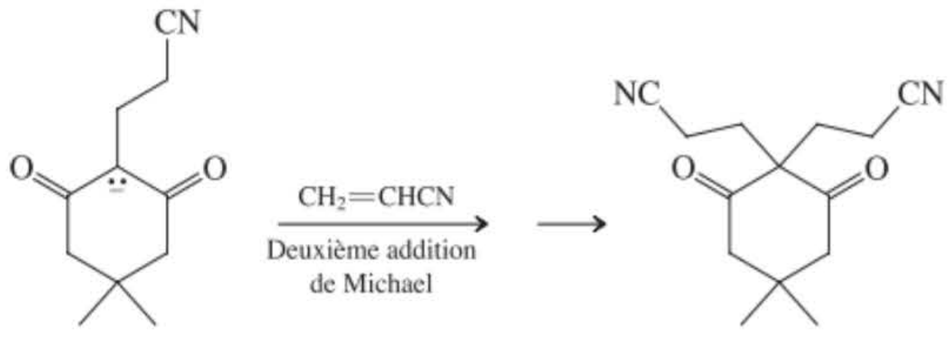
(c)



, 66 %

23-19

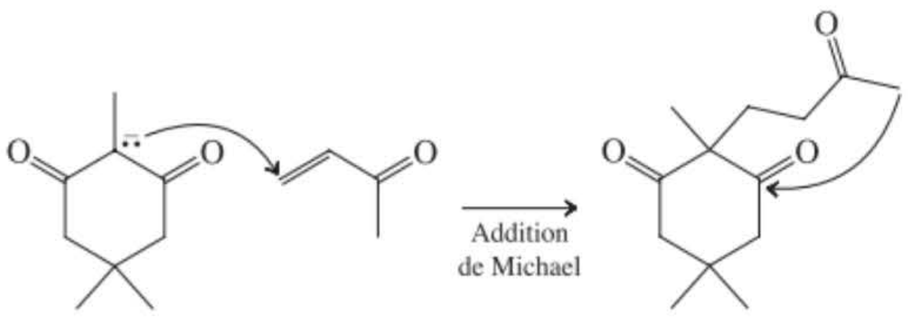




23-20

Expliqué dans le chapitre.

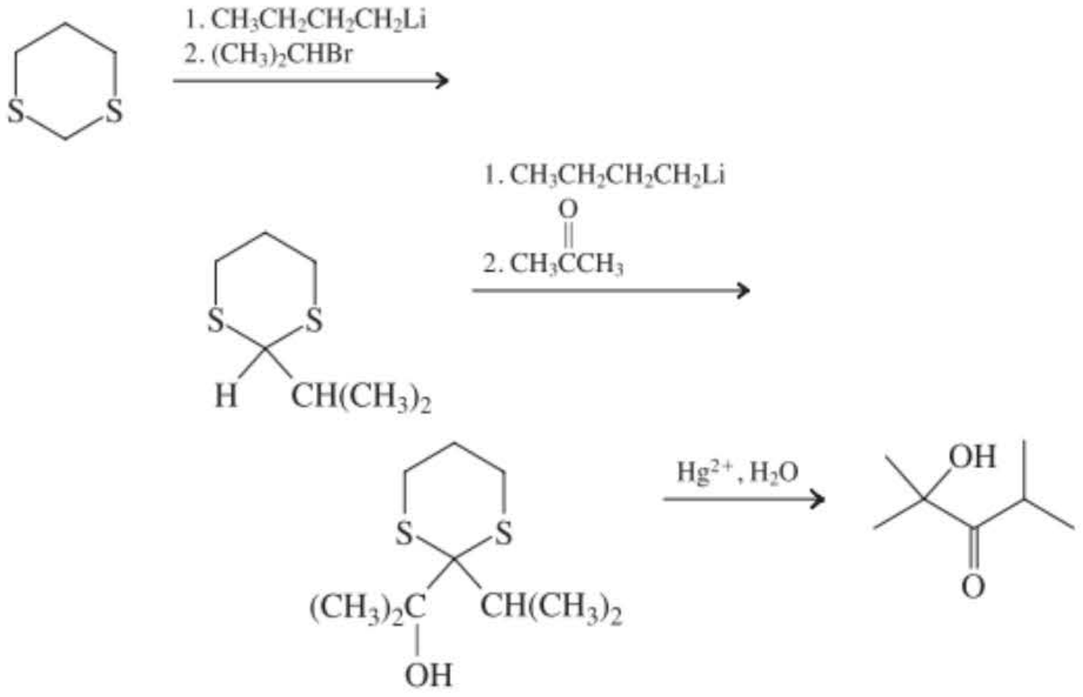
23-21



23-22

Les nucléophiles s'additionnent au groupe carbonyle ; les bases arrachent un proton au niveau du carbone adjacent à celui-ci.

23-23



23-24

(a) CH_3CH_2CHO + ion thiazolium en guise de catalyseur ou 1,3-dithiacyclohexane et 1. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 2. CH_3CH_2Br, 3. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 4. CH_3CH_2CHO, 5. Hg^{2+}, H_2O
(b) -1,3-Dithiacyclohexane et 1. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 2. $CH_3(CH_2)_3Br$, 3. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 4. CH_3CH_2CHO, 5. Hg^{2+}, H_2O
(c) 1,3-Dithiacyclohexane et 1. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 2. $CH_3CH_2CHCH_3$ (Br), 3. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 4. $CH_3CCH_2CH_3$ (O), 5. Hg^{2+}, H_2O
(d) C_6H_5CHO + ion thiazolium en guise de catalyseur
(e) $(CH_3)_2CHCHO$ + ion thiazolium en guise de catalyseur ou 1,3-dithiacyclohexane et 1. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 2. $(CH_3)_2CHBr$, 3. $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$, 4. $(CH_3)_2CHCHO$, 5. Hg^{2+}, H_2O

Chapitre 24

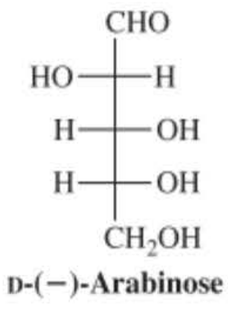
24-1

(a) Aldotétrose
(b) Aldopentose
(c) Cétopentose

24-2

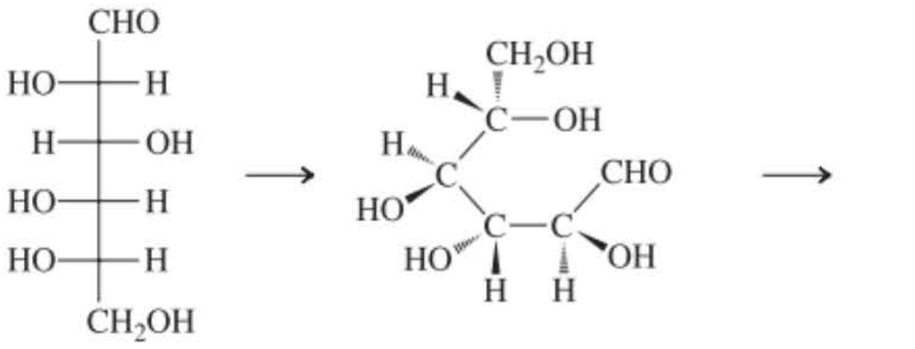
(a) (2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-Tétrahydroxypentanal
(b) (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexanal

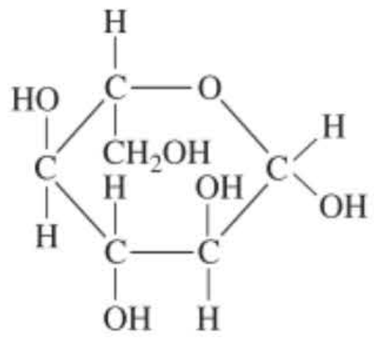
24-3



D-(−)-Arabinose

24-4





L-(−)-Glucose

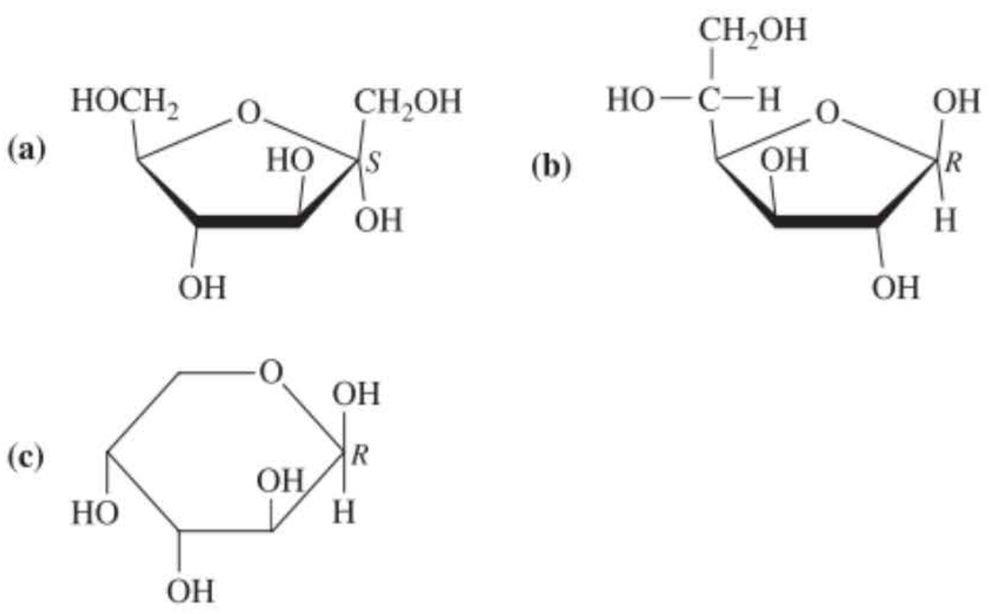
24-5

Expliqué dans le chapitre.

24-6

Le α-L-glucopyrannose et le α-D-glucopyrannose sont des énantiomères. Comme pour les configurations, le texte au-dessus de l'exercice 24.5 fournit la réponse (bien qu'il faille plutôt dessiner ces structures par vous-même pour en avoir la confirmation) : le diastéréo-isomère α dans une série D est un aldose dont le carbone anomérique (hémiacétalique) est *S*. Tout le reste en découle. Si le α-D-glucopyrannose a la configuration *S* au niveau de ce carbone, le carbone équivalent de son énantiomère, le α-L-glucopyrannose devra être *R*. Dans les anomères β, la stéréochimie de cette position est inversée. De ce fait, les carbones anomériques des β-L-glucopyrannose et β-D-glucopyrannose ont, respectivement, les configurations *S* et *R*.

24-7

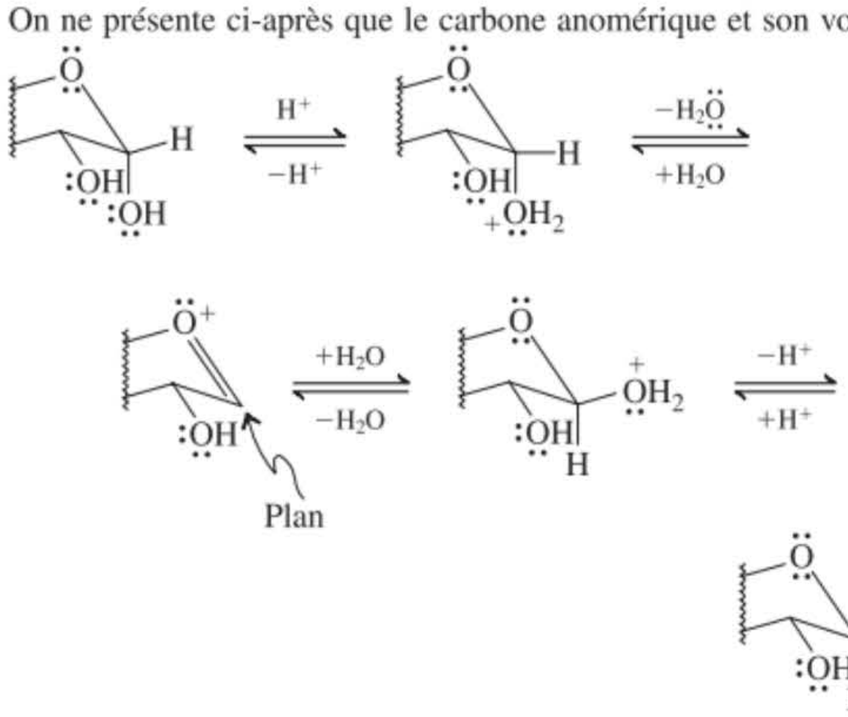


24-8

Quatre groupes OH axiaux, 4 × 3,93 = 15,72 kJ mol^{-1} ; un CH_2OH axial, 7,11 kJ mol^{-1} ; ΔG = 22,83 kJ mol^{-1}. La concentration de ce conformère en solution est, dès lors, négligeable au vu de cette estimation.

24-9

On ne présente ci-après que le carbone anomérique et son voisinage.



24-10

Expliqué dans le chapitre.

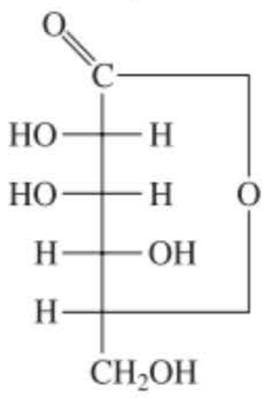
24-11

En suivant le procédé décrit dans l'exercice 24.10, on obtient $x_\alpha = 0{,}28$ et $x_\beta = 0{,}72$.

24-12

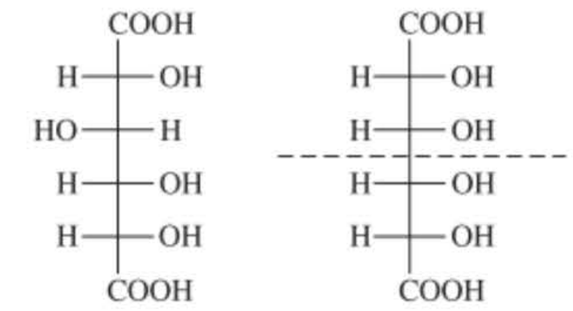
$\Delta G°_{\text{estimé}} = -3{,}93$ kJ mol^{-1} (un OH axial) ; $\Delta G° = -RT \ln K = -5{,}69 \log 63{,}6/36{,}4 = -1{,}38$ kJ mol^{-1}. La différence entre les deux valeurs est due au fait que le cycle à six pièces est un éther cyclique (et pas un cyclohexane).

24-13



24-14

L'oxydation du D-glucose fournirait un acide aldarique optiquement actif, tandis que celle du D-allose aboutirait à l'annihilation de l'activité optique. Cette propriété résulte de la transformation des deux groupes extrêmes de la chaîne de l'ose en un type identique de substituant.



Acide D-glucarique — **Optiquement actif**

Acide D-allarique — **Méso, optiquement inactif**

Cette opération peut occasionner des changements importants en ce qui concerne la symétrie de la molécule. Ainsi, l'acide D-allarique possède un plan de symétrie. C'est donc un composé méso qui est optiquement inactif. (Ceci signifie également que l'acide D-allarique est identique à l'acide L-allarique). Par contre, l'acide D-glucarique reste optiquement actif.
Comme autres aldoses simples qui aboutissent à des acides aldariques méso, citons le D-érythrose, le D-ribose, le D-xylose et le D-galactose (cf. figure 24.1).

24-15

(a) $2\ H_2C{=}O$ **(b)** $CH_3CH{=}O + H_2C{=}O$
(c) $2\ H_2C{=}O + HCOOH$ **(d)** Pas de réaction
(e) $OHCC(CH_3)_2CHO + CO_2$
(f) $3\ HCOOH + H_2C{=}O$

24-16

(a) D-Arabinose $\longrightarrow 4\ HCO_2H + CH_2O$
D-Glucose $\longrightarrow 5\ HCO_2H + CH_2O$
(b) D-Érythrose $\longrightarrow 3\ HCO_2H + CH_2O$
D-Érythrulose $\longrightarrow HCO_2H + 2\ CH_2O + CO_2$
(c) D-Glucose ou D-mannose $\longrightarrow 5\ HCO_2H + CH_2O$

24-17

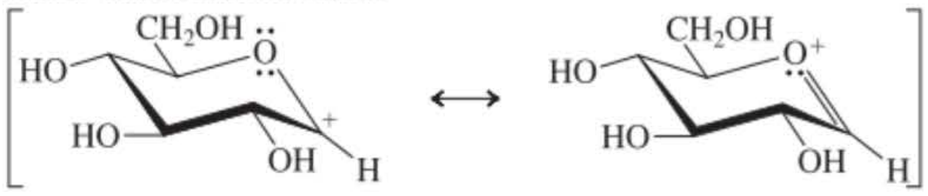
(a) Le ribitol est un composé méso.
(b) Il apparaît du D-mannitol (majoritaire) et du D-glucitol, deux diastéréo-isomères.

24-18

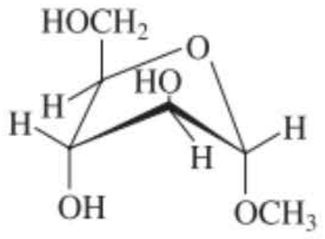
Elles sont toutes identiques.

24-19

Le mécanisme de la formation de l'acétal transite, dans les deux cas, par le même cation intermédiaire.



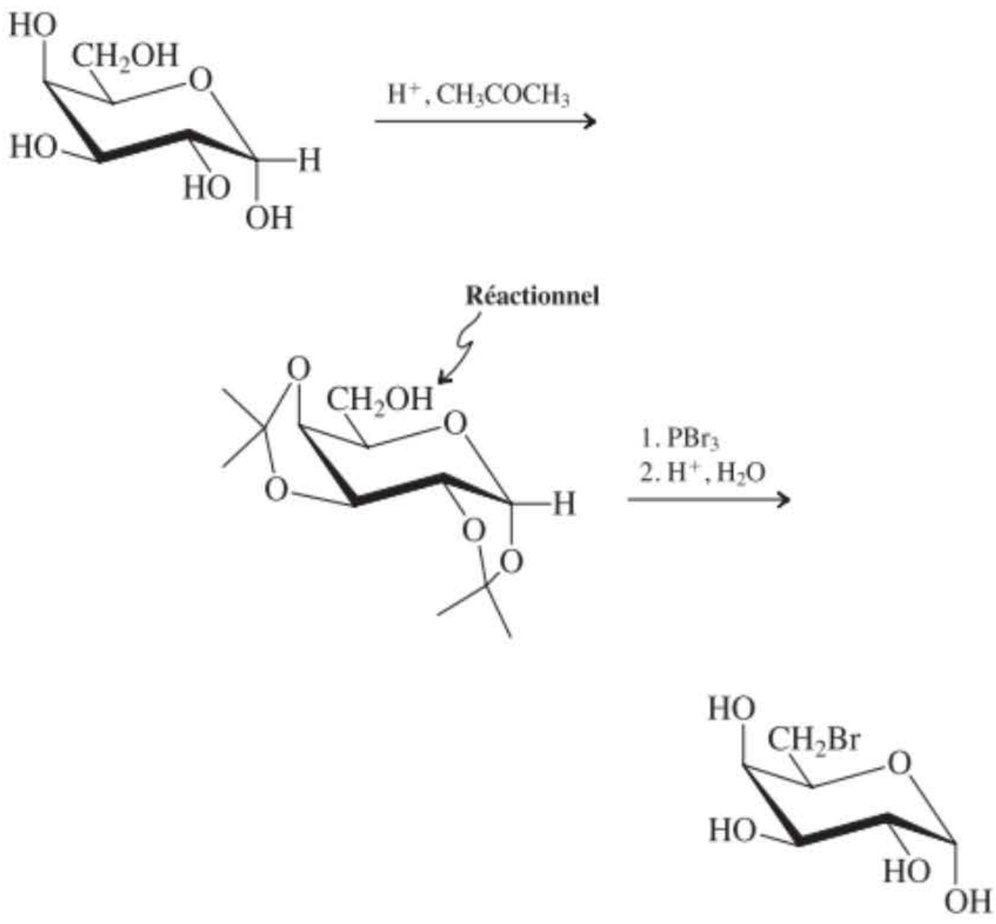
24-20



24-21

Même structure que celle relative à l'exercice 24.20 ou un des diastéréo-isomères en ce qui concerne C2 et C3.

24-22



24-23

Expliqué dans le chapitre.

24-24

D-Glucose et D-mannose

24-25

A, D-arabinose ; B, D-lyxose ; C, D-érythrose ; D, D-thréose.

24-26

La réponse s'obtient en faisant pivoter la projection de Fischer présentée de 180° et en comparant le résultat à la formule du D-gulose de la figure 24.1. C'est du L-gulose.

24-27

Les deux oxydations aboutiront à la même molécule, en l'occurrence de l'acide glucarique.

24-28

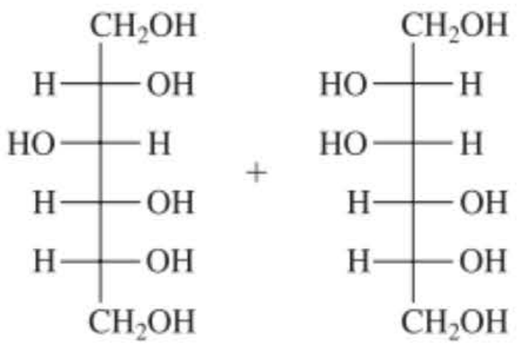
Le spectre de RMN du ^{13}C montrerait seulement trois lignes pour l'acide ribarique, mais cinq pour l'acide arabinarique.

24-29

Expliqué dans le chapitre.

24-30

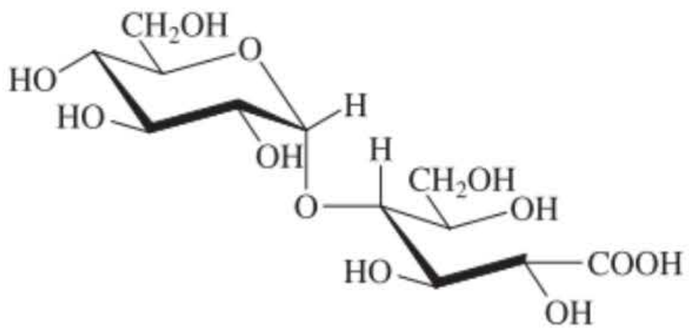
(a) Comme cela a déjà été montré dans ce paragraphe, une solution aqueuse acide (étape 1) transforme le saccharose en sucre inverti, c'est-à-dire en un mélange de quatre isomères monosaccharidiques, deux relatifs au D-glucose et deux relatifs au D-fructose. Le borohydrure de sodium réduit la fonction aldéhyde ou cétone en une forme *à chaîne ouverte* d'un ose porteur d'un groupe hydroxyle (paragraphe 24.6). La réduction du groupe carbonyle du D-glucose fournit le D-glucitol. La réduction du groupe cétonique en C2 du D-fructose crée un nouveau stéréocentre en C2, ce qui donne deux polyalcools épimères, en l'occurrence le D-glucitol (à nouveau) et la D-mannitol.



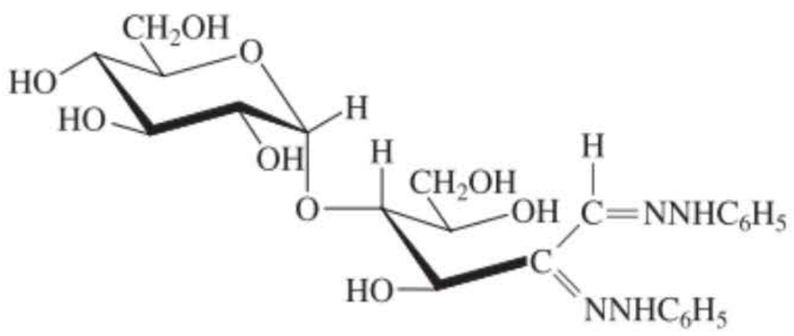
(b) L'hydroxylamine réagit avec les groupes carbonyle des formes à chaîne ouverte des aldoses et des cétoses pour donner des oximes (paragraphes 17.9 et 24.7). Le saccharose, par contre, contient une fonction acétal mais *pas* hémiacétal, de sorte qu'il ne s'équilibre pas via une structure contenant un groupe carbonyle libre. De ce fait, le saccharose ne réagit pas avec l'hydroxylamine.

24-31

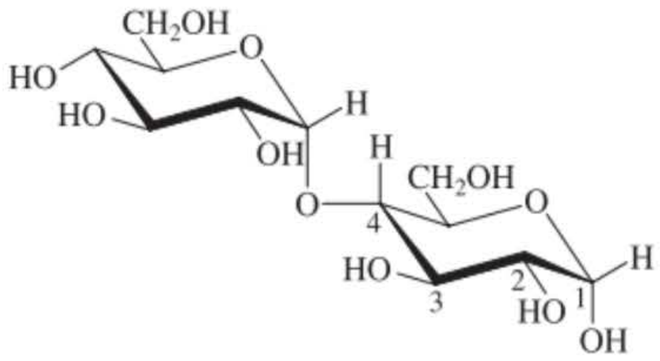
(a)



(b)



(c)

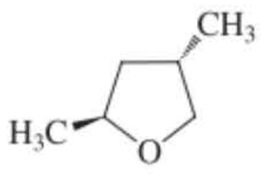


α-Maltose

Chapitre 25

25-1

(a)



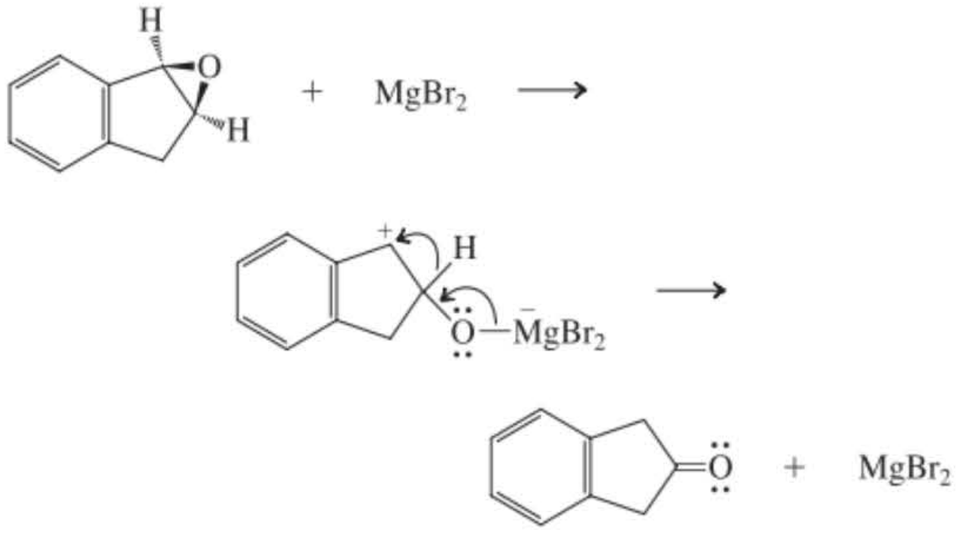
(b)



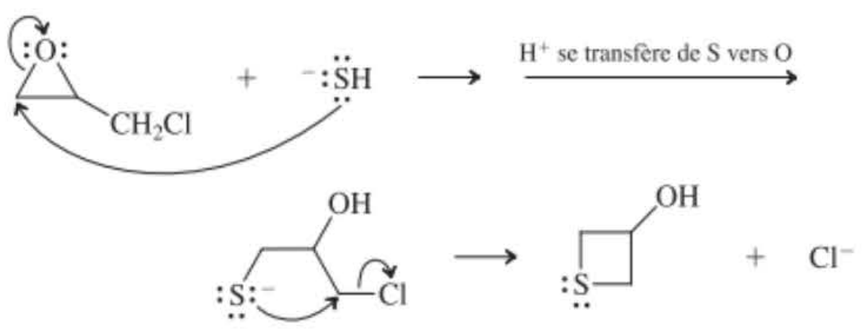
(c) 2,6-Dinitropyridine

(d) 4-Bromoindole

25-2



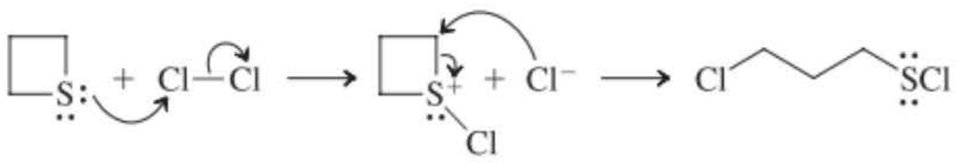
25-3



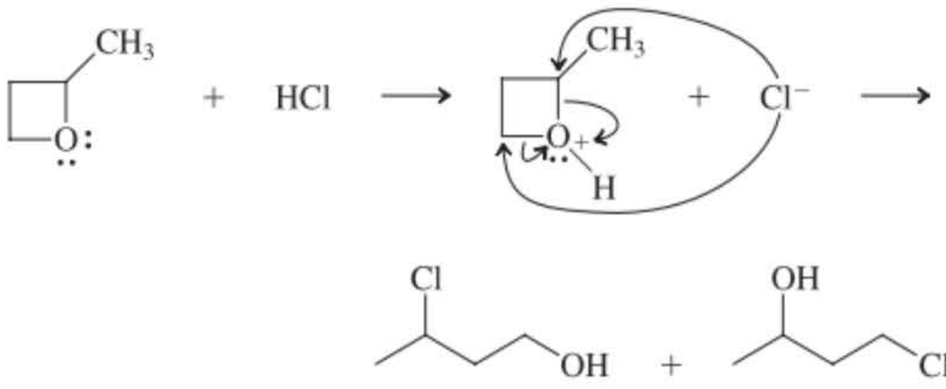
25-4

Expliqué dans le chapitre.

25-5



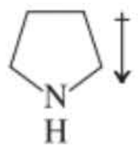
25-6



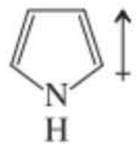
25-7



25-8

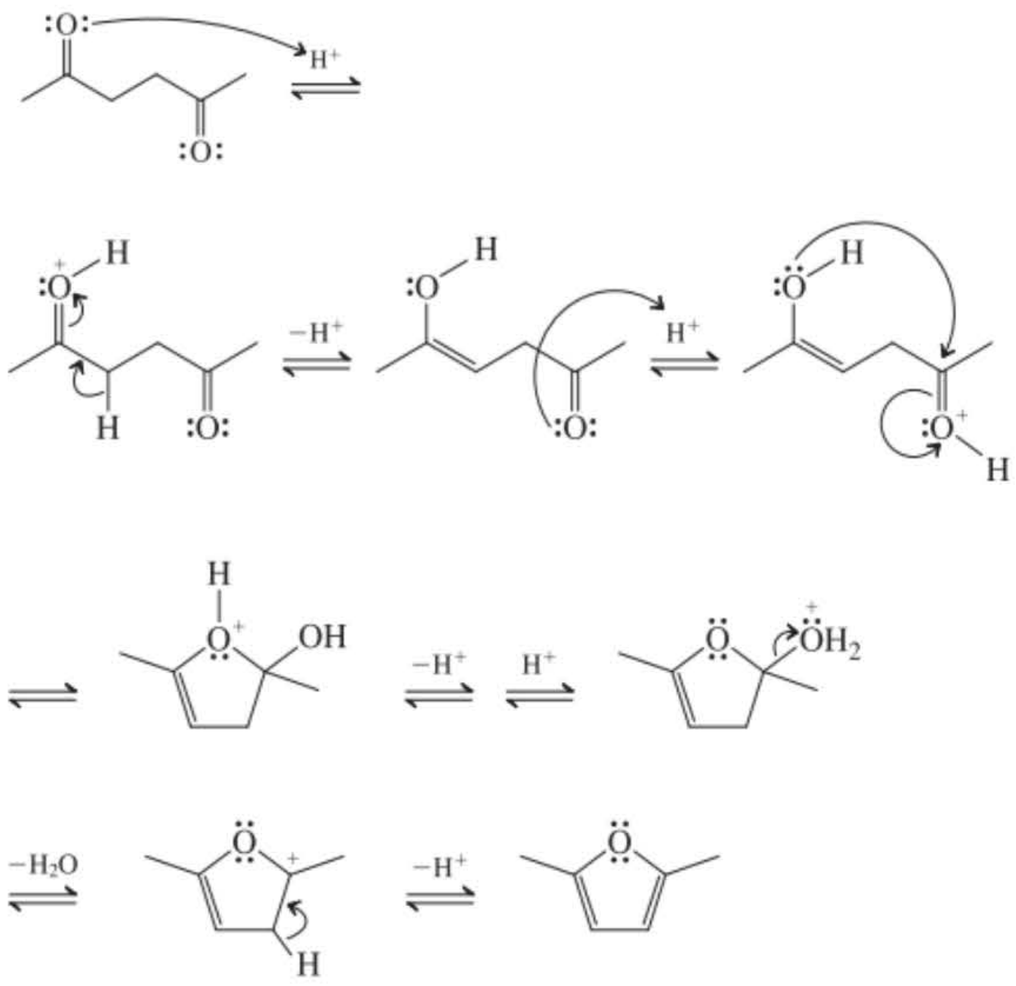


L'azote est plus électronégatif que le carbone

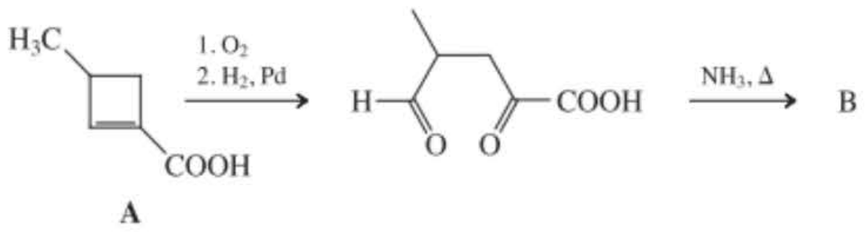


À cause de la résonance, la molécule est à présent polarisée dans le sens inverse

25-9

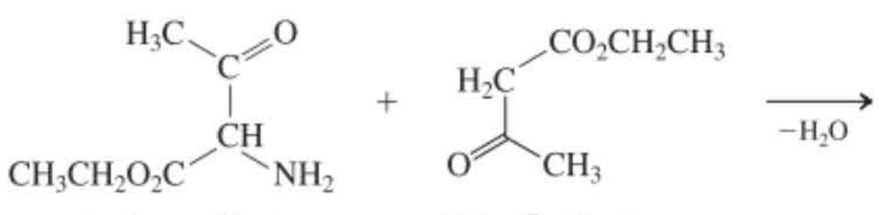


25-10

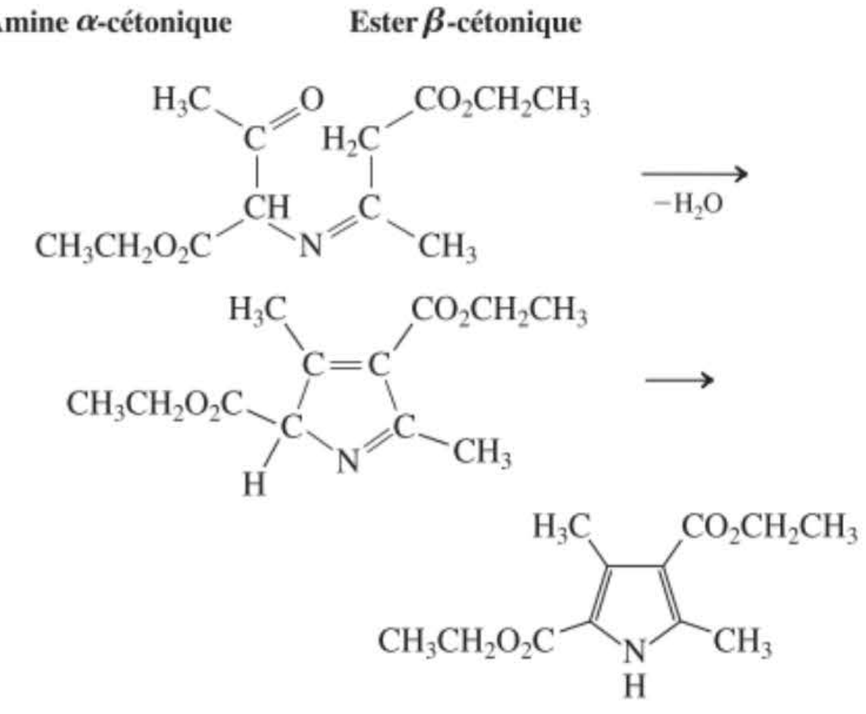


A

25-11



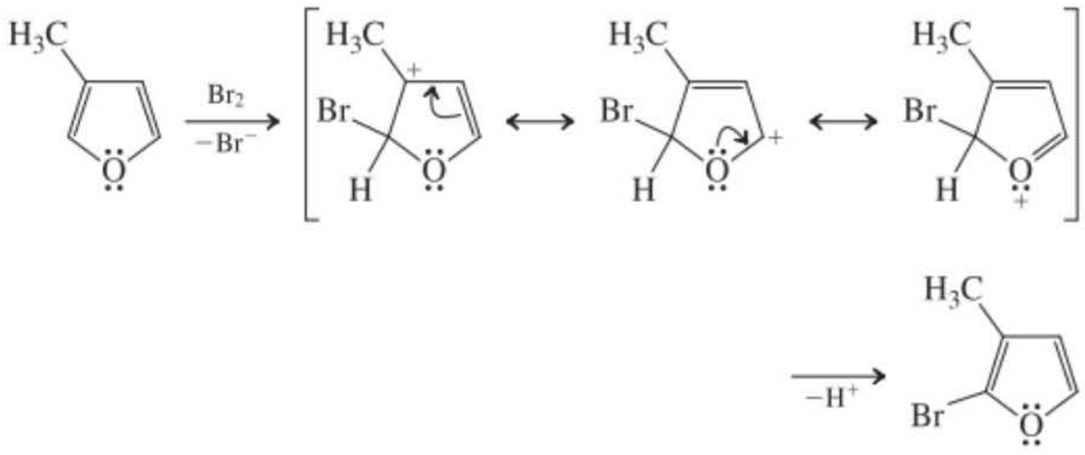
Amine α-cétonique **Ester β-cétonique**



25-12

Expliqué dans le chapitre.

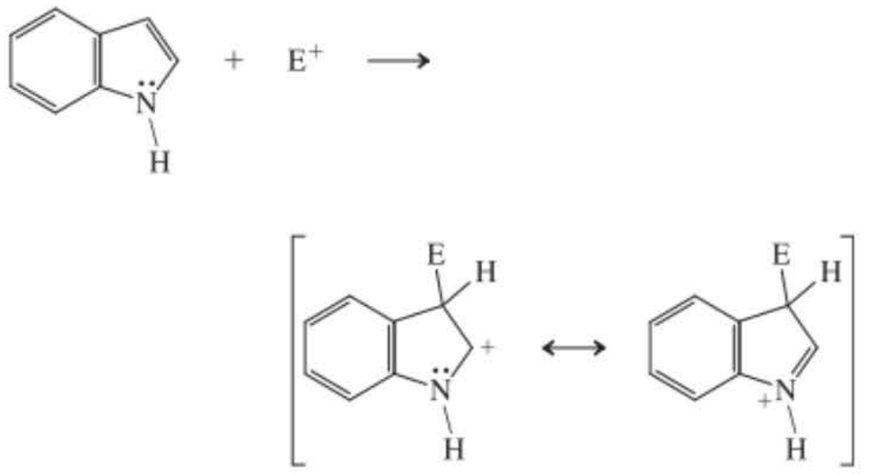
25-13



25-14

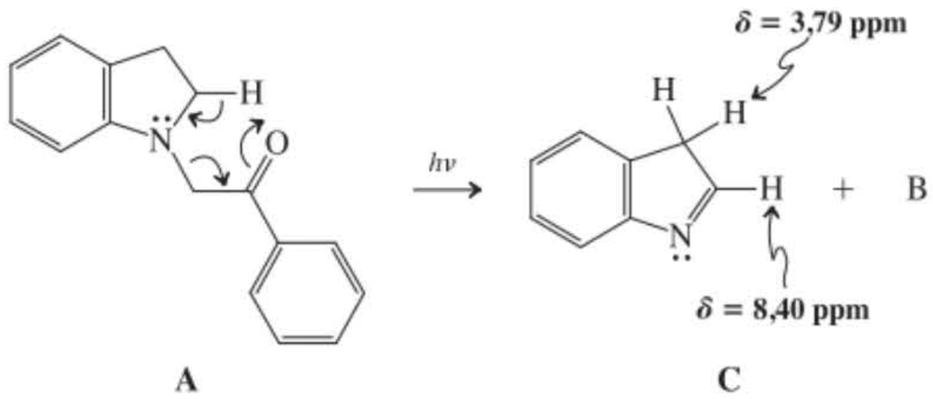
La protonation au niveau du carbone en α engendre un cation qui est décrit par trois structures de résonance. La protonation de l'azote, quant à elle, aboutit à un ion ammonium dépourvu de toute stabilisation par résonance.

25-15



Seule l'attaque en C3 aboutit à la structure de résonance iminium sans perturber le cycle benzénique

25-16

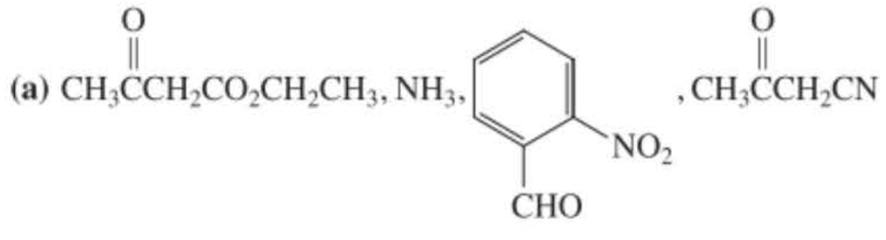


A **C**

25-17

À cause de l'électronégativité de l'azote, le vecteur dipolaire pointe, chez ces deux composés, vers l'hétéroatome. Le moment dipolaire de la pyridine est supérieur à celui relatif à l'azacyclohexane (pipéridine), en raison de l'exaltation due aux formes de résonance dipolaires de la pyridine et parce que l'azote est hybridé en sp^2 (cf. paragraphes 11.3 et 13.2 en ce qui concerne les effets de l'hybridation sur le caractère électroattracteur).

25-18



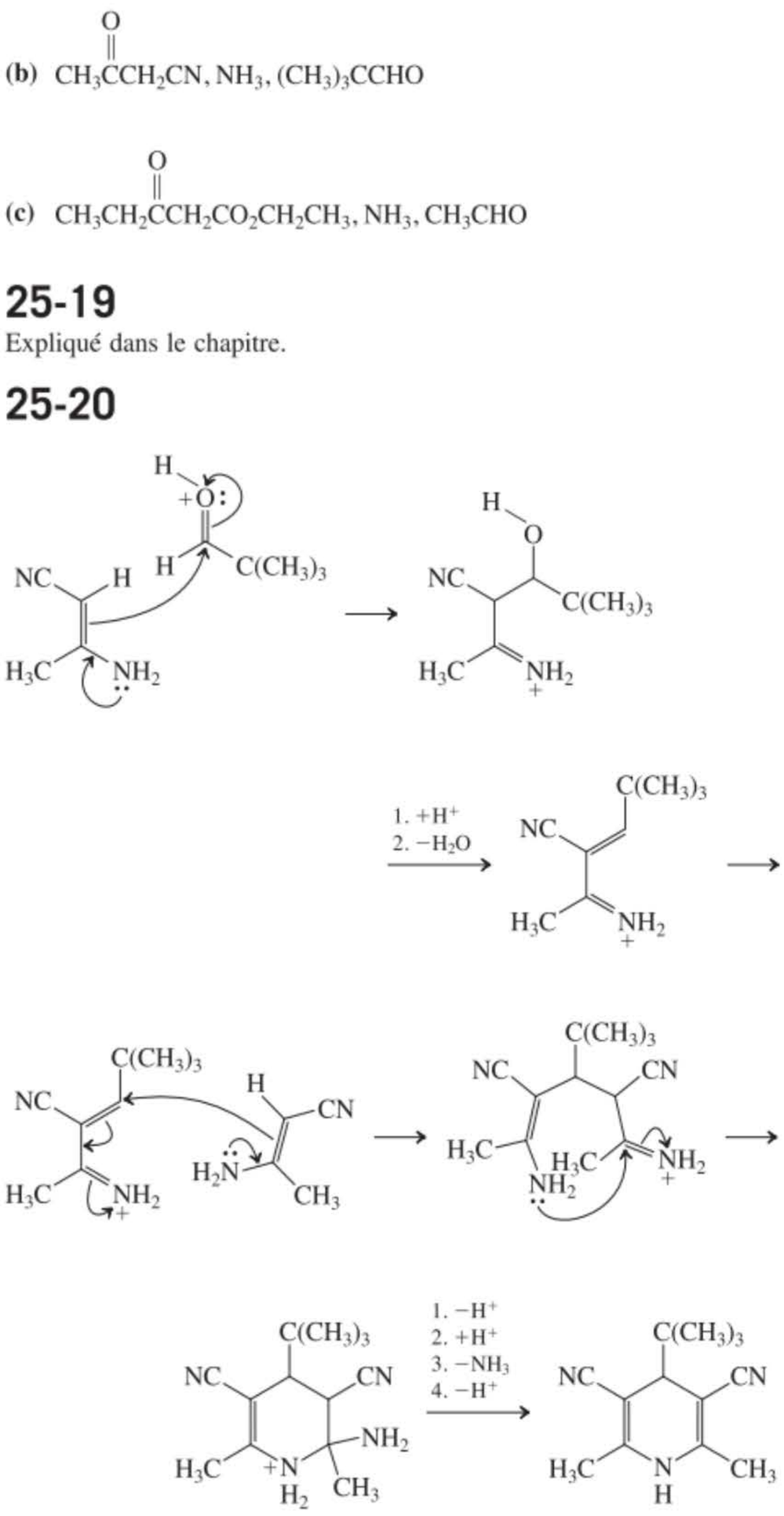
(b) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CN, NH_3, (CH_3)_3CCHO$

(c) $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CO_2CH_2CH_3, NH_3, CH_3CHO$

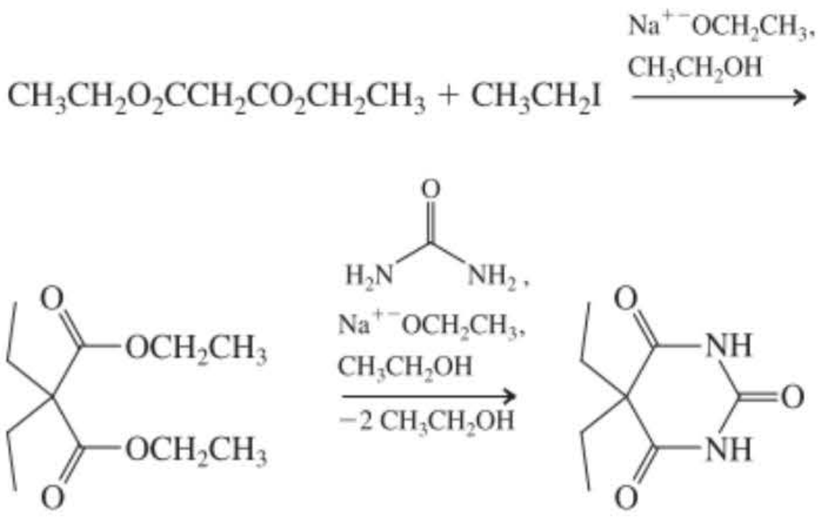
25-19

Expliqué dans le chapitre.

25-20

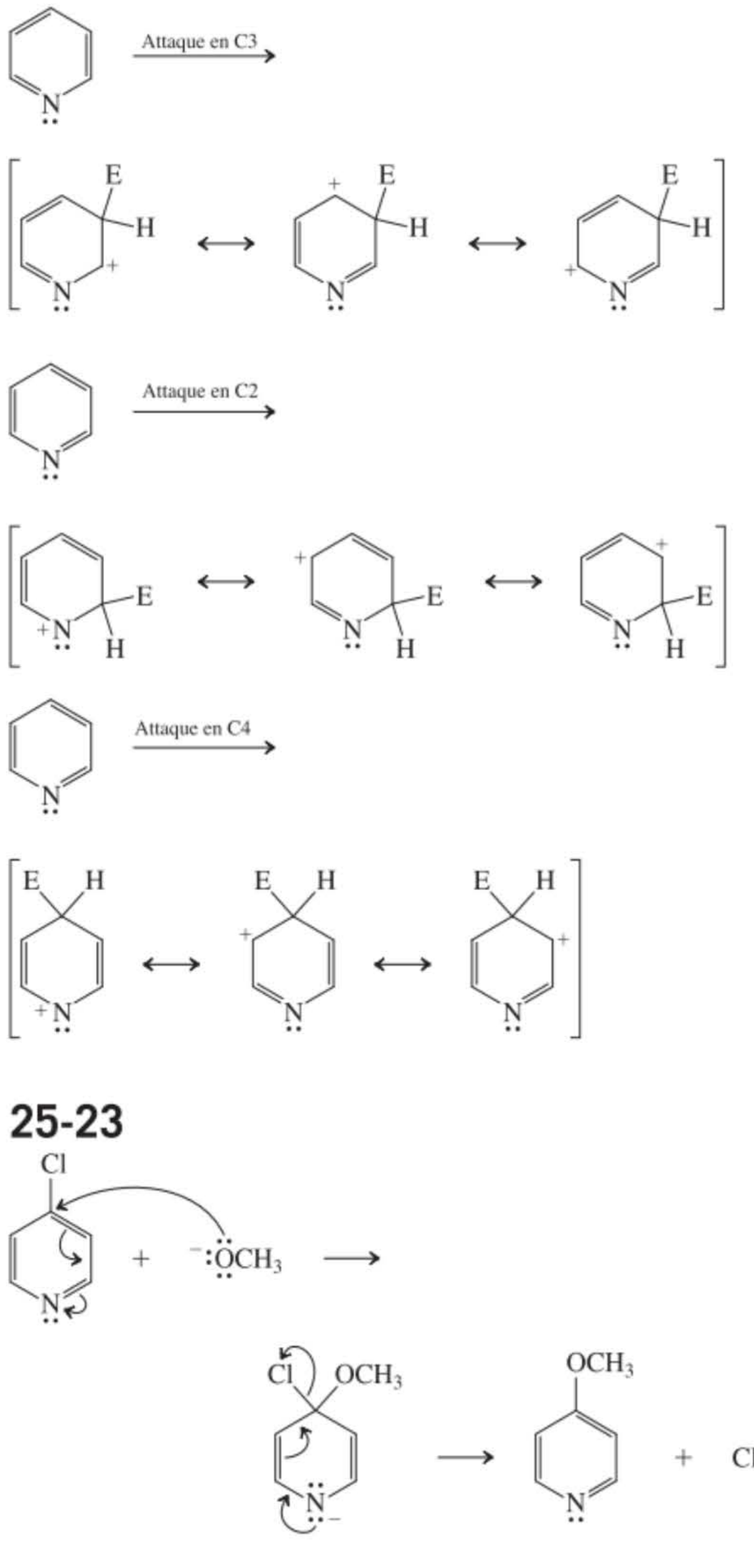


25-21



25-22

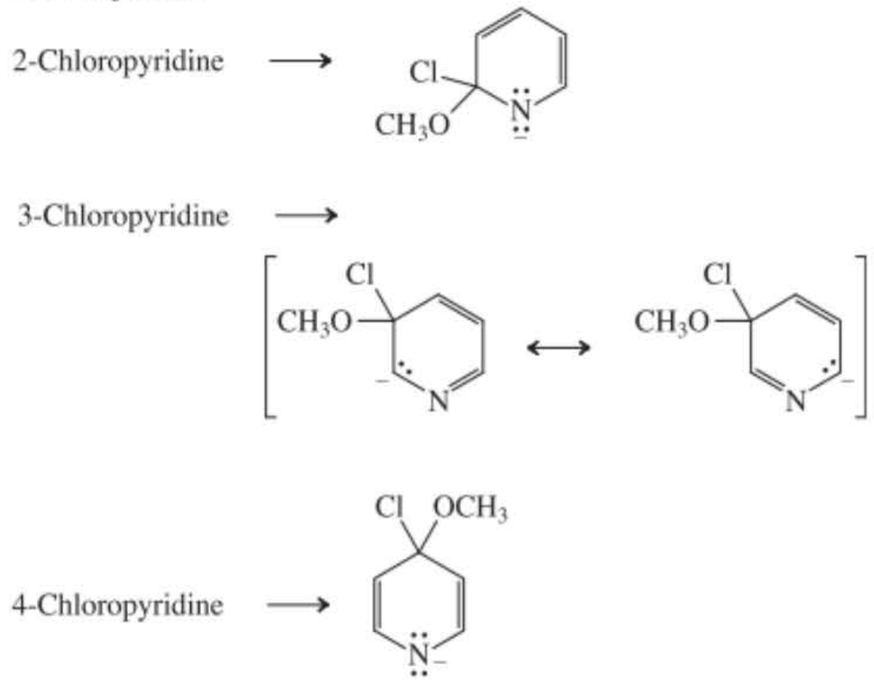
La position C3 est celle qui est la moins désactivée du cycle. L'attaque en C2 ou C4 engendre des cations intermédiaires avec des structures de résonance qui placent la charge positive sur l'azote électronégatif.



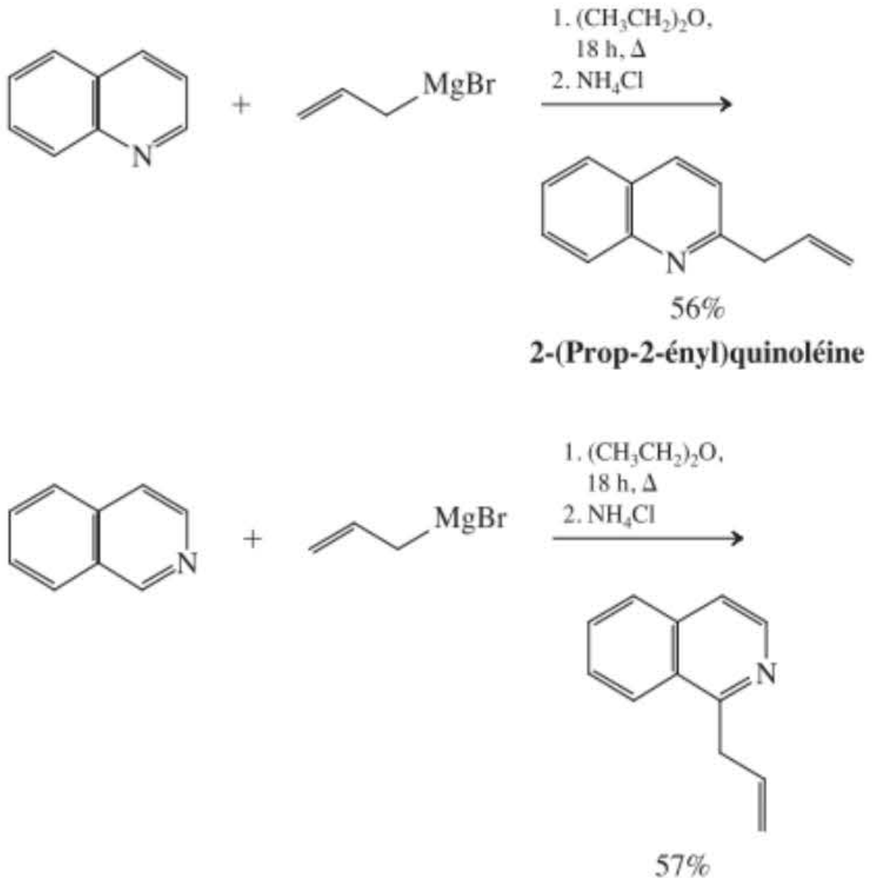
25-23

25-24

L'attaque en C2 et C4 produit les anions les plus fortement stabilisés par résonance (seules les structures de résonance les plus importantes sont présentées). La réactivité légèrement diminuée de C2 vis-à-vis de C4 est due à un empêchement stérique de la solvatation de la charge négative partielle sur le N adjacent.



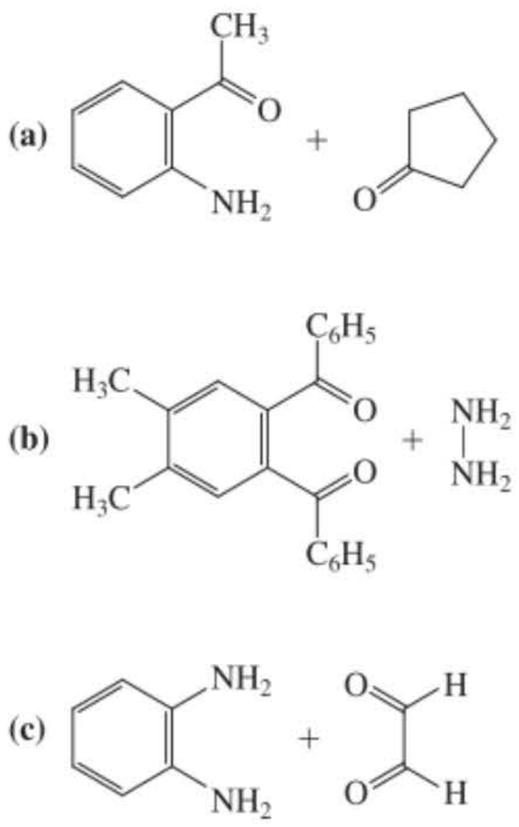
25-25



25-26

Expliqué dans le chapitre.

25-27

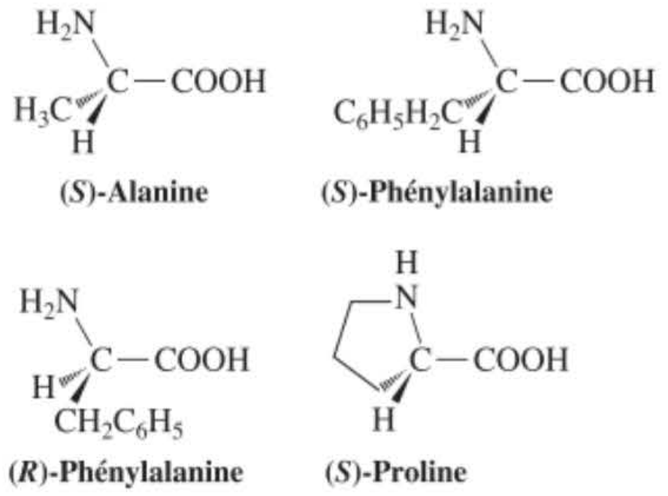


Chapitre 26

26-1

Acide (2*S*)-aminopropanoïque ; acide (2*S*)-amino-3-méthylbutanoïque ; acide (2*S*)-amino-4-méthylpentanoïque ; acide (2*S*)-amino-3-méthylpentanoïque ; acide (2*S*)-amino-3-phénylpropanoïque ; acide (2*S*)-amino-3-hydroxypropanoïque ; acide (2*S*)-amino-3-(4-hydroxyphényl)propanoïque ; acide (2*S*), 6-diaminohexanoïque ; acide (2*R*)-amino-3-mercaptopropanoïque ; acide (2*S*)-amino-4-(méthylthio)butanoïque ; acide (2*S*)-aminobutanedioïque ; acide (2*S*)-aminopentanedioïque.

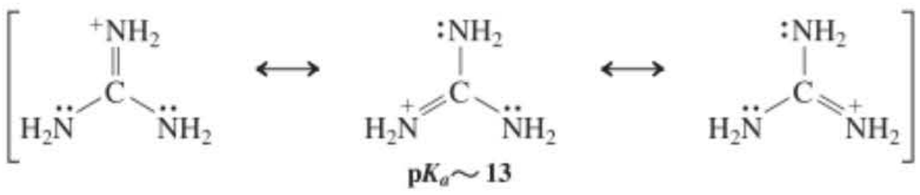
26-2



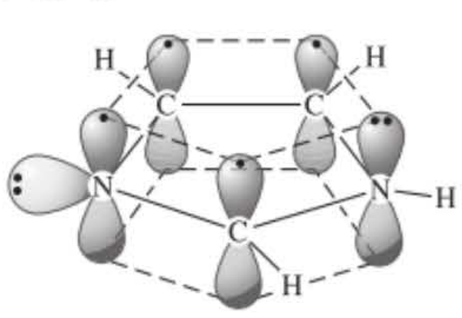
26-3

Tous les acides aminés naturels (tableau 26.1) contiennent un groupe amino primaire, sauf la proline, où il est secondaire. Dans les aminoacides (carboxylates), l'azote de ceux-ci existe sous forme de $-NH_2$, laissant entrevoir *deux* bandes $\tilde{\nu}_{NH_2}$ (d'élongation symétrique et asymétrique) à $\approx$3400 cm^{-1}, tandis que la proline (carboxylate) n'en présente qu'une.

26-4

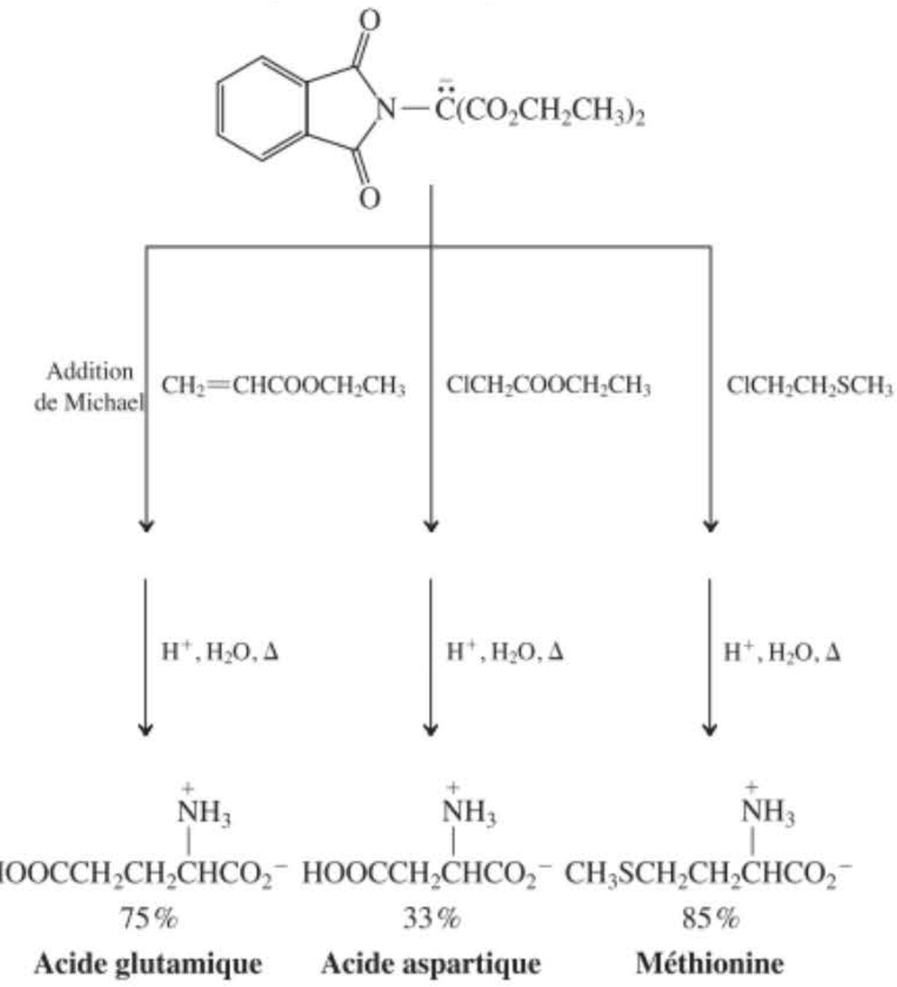


26-5



26-6

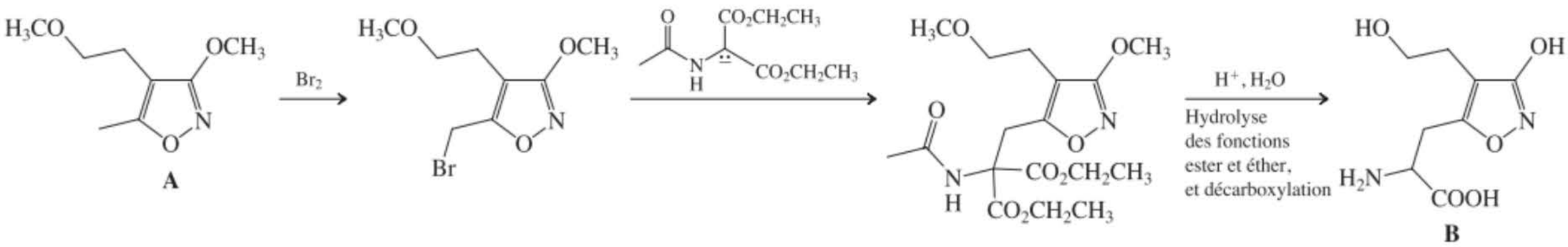
Les rendements indiqués sont ceux qui émanent de la littérature.



26-7

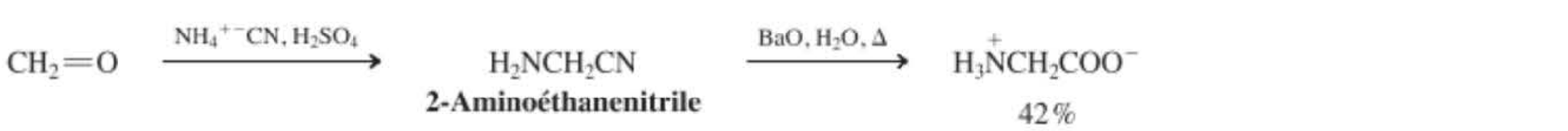
Expliqué dans le chapitre.

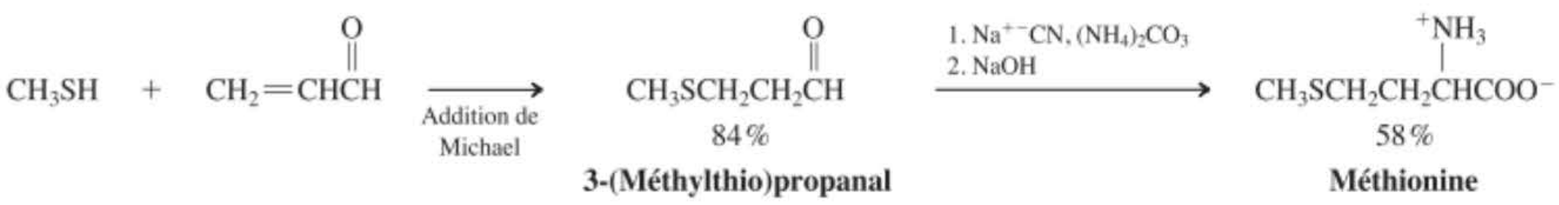
26-8



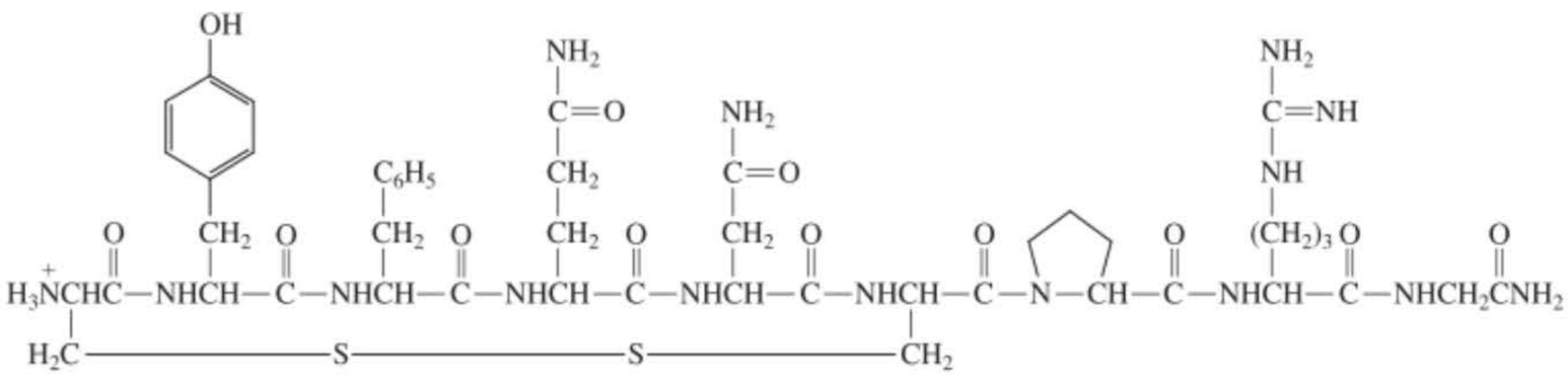
26-9

Ces synthèses sont décrites dans la littérature.



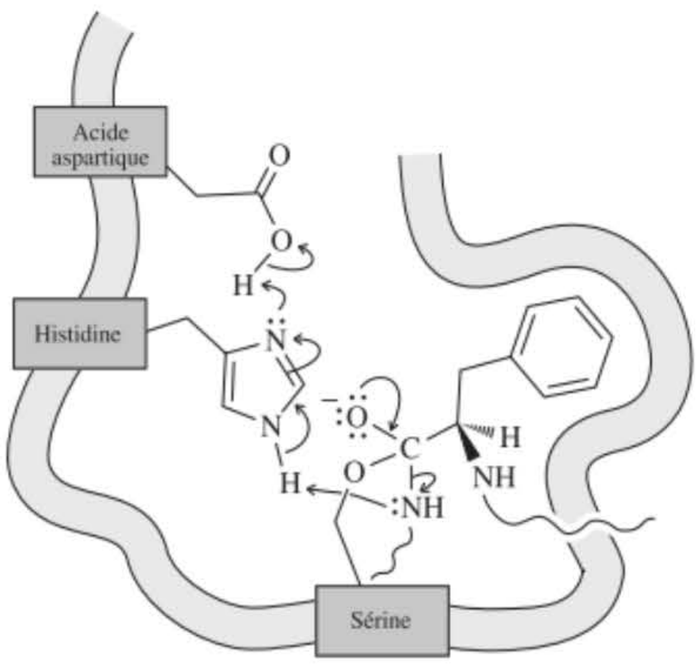


26-10

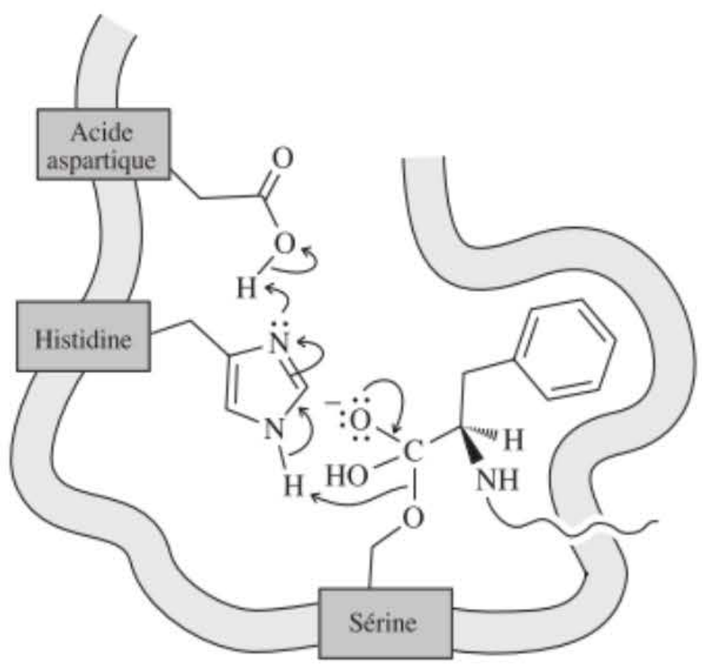


26-11

Élimination de l'extrémité amino du polypeptide clivé :



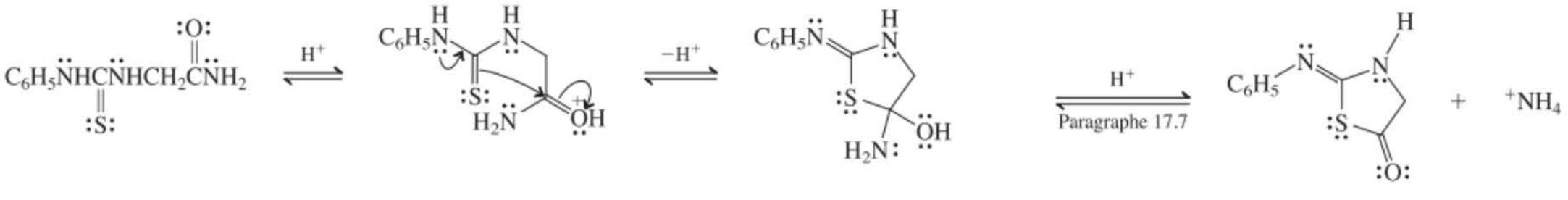
Libération de l'extrémité carboxylique du polypeptide clivé :



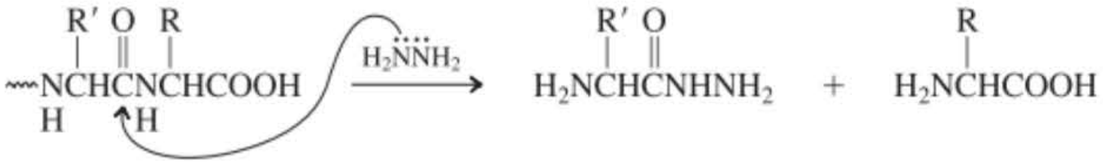
26-12

L'hydrolyse de la chaîne A de l'insuline produit un équivalent de Gly, de Ile et d'Ala, deux équivalents de Val, de Glu, de Gln, de Ser, de Leu, de Tyr et d'Asn ainsi que quatre équivalents de Cys.

26-13



26-14



Chacune des liaisons peptidiques est clivée par « transamidation », ce qui fournit tous les acides aminés constitutifs sous forme de leurs hydrazides correspondants. Seule l'extrémité carboxylique conserve sa fonction carboxylique libre.

26-15

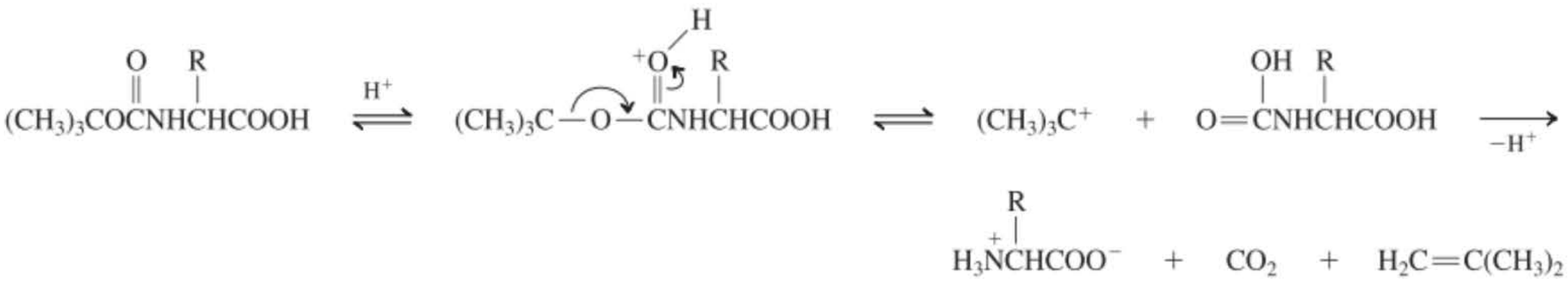
Expliqué dans le chapitre.

26-16

Les sites de clivage applicables se situent aux extrémités carboxyliques de :

1. Glu : Gly-Ile-Val-Glu, Gln-Cys-Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu, Asn-Tyr-Cys-Asn ;
2. Leu : Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu, Tyr-Gln-Leu, Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn ;
3. Tyr : Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu-Tyr, Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr, Cys-Asn

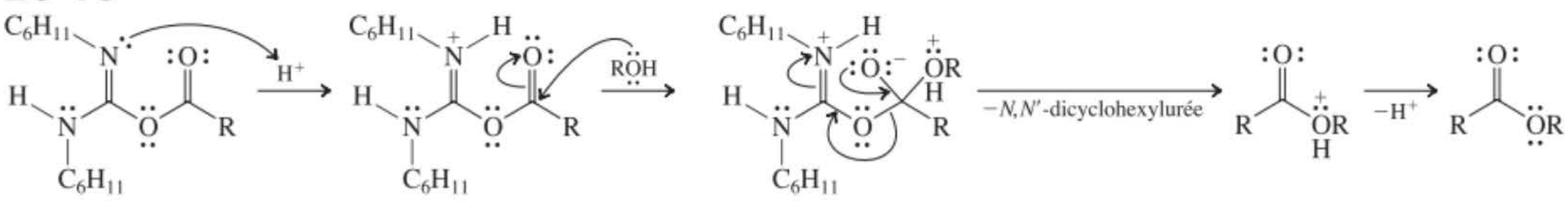
26-17



26-18

Expliqué dans le chapitre.

26-19



26-20

1. $Ala + (CH_3)_3COCOCOC(CH_3)_3 \longrightarrow Boc\text{-}Ala + CO_2 + (CH_3)_3COH$

2. $Val + CH_3OH \xrightarrow{H^+} Val\text{-}OCH_3 + H_2O$

3. $Boc\text{-}Ala + Val\text{-}OCH_3 \xrightarrow{DCC} Boc\text{-}Ala\text{-}Val\text{-}OCH_3$

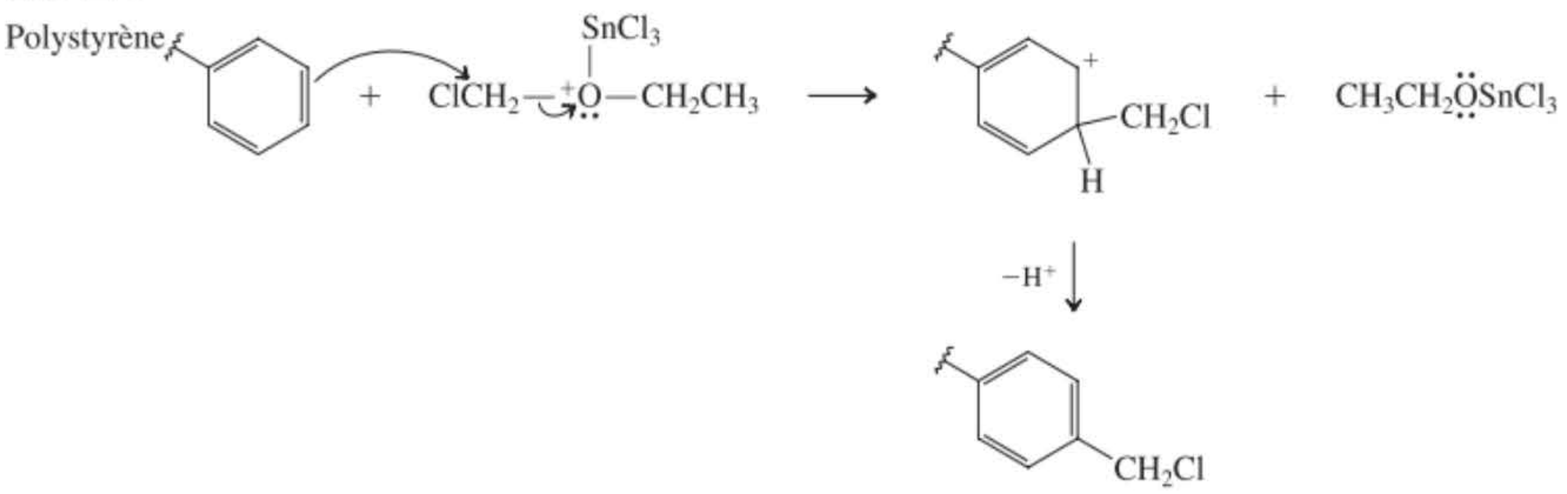
4. $Boc\text{-}Ala\text{-}Val\text{-}OCH_3 \xrightarrow{H^+} Ala\text{-}Val\text{-}OCH_3 + CO_2 + CH_2{=}C(CH_3)_2$

5. $Leu + (CH_3)_3COCOCOC(CH_3)_3 \longrightarrow Boc\text{-}Leu + CO_2 + (CH_3)_3COH$

6. $Boc\text{-}Leu + Ala\text{-}Val\text{-}OCH_3 \xrightarrow{DCC} Boc\text{-}Leu\text{-}Ala\text{-}Val\text{-}OCH_3$

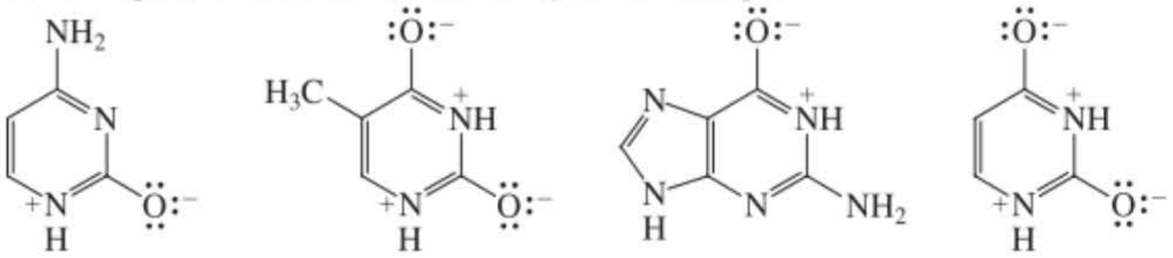
7. $Boc\text{-}Leu\text{-}Ala\text{-}Val\text{-}OCH_3 \xrightarrow[2.\ HO^-, H_2O]{1.\ H^+, H_2O} Leu\text{-}Ala\text{-}Val$

26-21



26-22

Les diverses structures de résonance dipolaires des amides fournissent des sextuplets d'électrons rendant ces cycles aromatiques.



Cytosine **Thymine** **Guanine** **Uracile**

26-23

5′-UAGCUGAGCAAU-3′

26-24

(**a**) Lys-Tyr-Ala-Ser-Cys-Leu-Ser

(**b**) Mutation de C en G dans UGC (Cys), ce qui donne UGG (Trp).

26-25

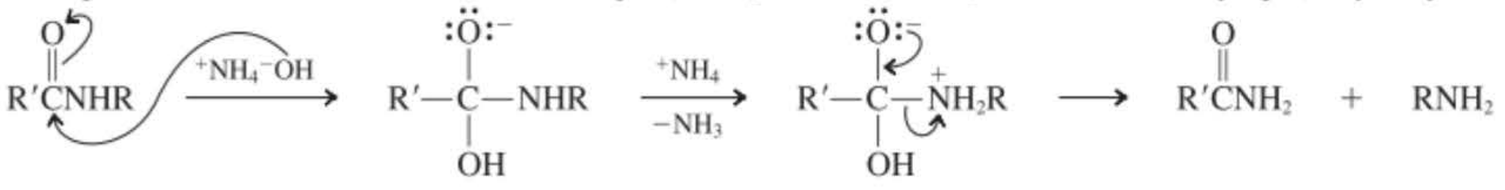
Expliqué dans le chapitre.

26-26

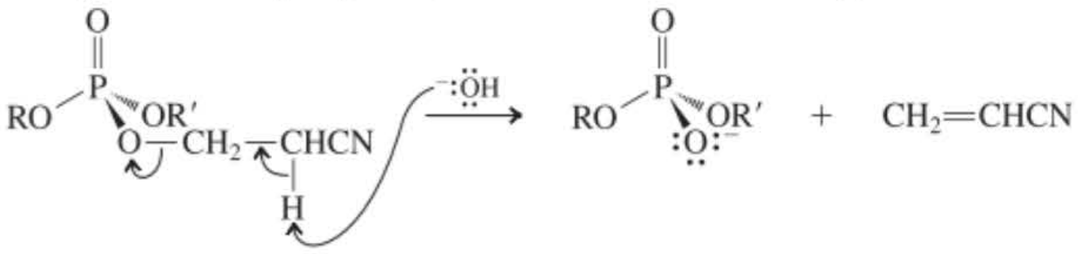
1. Déprotection DMT—OR (R = ose de nucléotide) ; hydrolyse par S_N1 :



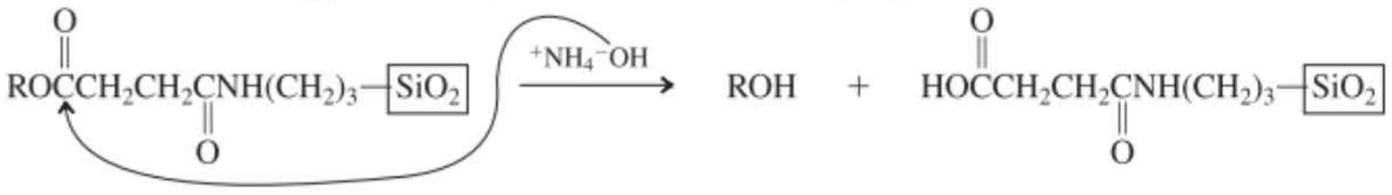
2. Déprotection de la base de l'acide nucléique (RNH_2 = Base, $R'CO_2H$ = acide carboxylique) ; hydrolyse d'un amide :



3. Déprotection du phosphate (R et R′ = oses de nucléotides) ; E2 :

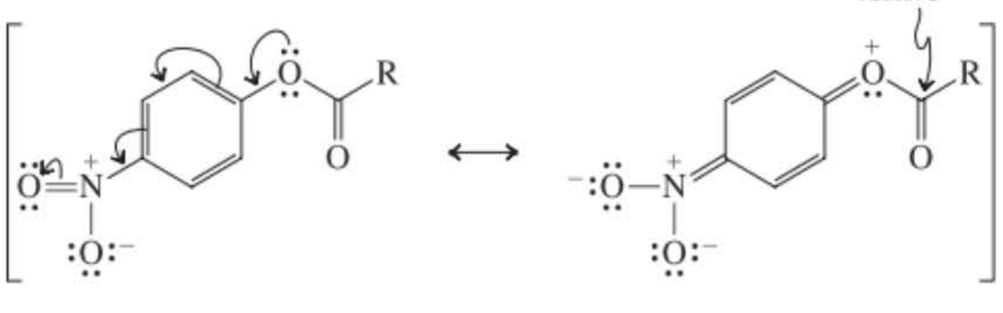


4. Déconnexion du support solide (ROH = ose de nucléotide) ; hydrolyse d'un ester :



26-27

Le groupe nitro en para est électroattracteur par résonance, activant ainsi le carbone carbonylique vis-à-vis de l'attaque nucléophile, par rapport à un simple benzoate :



CRÉDITS PHOTOGRAPHIQUES

Le choix de la première photographie de la page 173 a été inspiré par H. Brunner, *Rechts oder links,* Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

page 1 © 2004 Chevron U.S.A. Inc. Courtesy of Molecular Diamond Technologies, Chevron Texaco Technology Ventures LLC.
page 2 Francesco Ridolfi/Alamy.
page 3 Phil Schermeister/Peter Arnold Inc.
page 4 Nigel Cattlin/Alamy.
page 5 Courtesy of National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA).
page 49 Pascal Rondeau/Allsport/Getty Images.
page 59 Dr. Gladden Willis/Visuals Unlimited.
page 72 Courtesy Bernzomatic, Medina, NY.
page 77 W. H. Freeman photo by K. Bendo.
page 78 © Ultimate Group, LLC/Alamy.
page 79 Larry West/Photo Researchers.
page 95 NASA Dryden Flight Research Center Photo Collection.
page 103 Ray Soto/Corbis.
page 117 James Holmes/Photo Researchers, Inc.
page 118 Robert E. Pelham/Bruce Coleman.
page 119 GSFC/NASA.
page 131 (*top*) Jim Cummins/CORBIS; (*bottom*) Gary Retherford/Photo Researchers.
page 140 (*top*) Franco Vogt/Corbis; (*bottom*) © Frank Staub/Index Stock Imagery.
page 151 (*left*) © 2005 D&A Consulting L.L.C. All Rights Reserved; (*right*) AP Photo/Neal Hamberg.
page 152 © Bryan & Cherry Alexander Photography/Alamy.
page 153 (*top*) AP Photo/Harijanto; (*bottom*) Steve Terrill/Corbis.
page 155 © PHOTOTAKE Inc./Alamy.
page 156 Dr. Yoreos Njkas/Science Photo Library/Photo Researchers.
page 169 © Custom Medical Stock Photo.
page 170 K. Peter C. Vollhardt.
page 173 (*top*) George Bernard/Animals, Animals; (*bottom, left*) © Dieterlen/photocuisine/Corbis; (*bottom, right*) Getty Images/Foodcollection.
page 183 © CORBIS.
page 190 Institute Pasteur, Paris.
page 192 © Russell Glenister/image 100/Corbis.
page 193 KPMG Deutsche Treuhand-Gesellschaft AG. Berlin, Germany Photo: Engelhardt/Sellin.
page 196 (*top*) Michael P. Gadomski/Photo Researchers, Inc.; (*bottom*) Jose Carillo/Photo Edit.
page 199 Couresty Carolyn Porco and the Cassini Imaging Team and NASA/JPL/Space Science Institute.
page 206 (*top*) Robert J. Erwin/Photo Researchers; (*bottom*) Kalish/DiMaggio/The Stock Market/Corbis.
page 215 © Charlie Munsey/Corbis.
page 217 Erik Hildebrandt.
page 218 Bruce Coleman.
page 228 © Larry Downing/Reuters/Corbis.
page 241 Chad Slattery, Los Angeles.
page 244 Neil E. Schore.
page 251 John Durham/Photo Researchers. Inc.
page 262 Neil E. Schore.
page 287 Martha Cooper/Peter Arnold
page 288 © Scott Sinklier/Corbis.
page 290 Professor Richard Saykally.
page 291 © blickwinkel/Alamy.
page 295 Toshiyuki Aizawa/Reuters/Corbis.
page 302 Jim Varney/Photo Researchers, Inc.
page 304 Courtesy Dr. John Mouser/Seattle Pacific University.
page 310 © Phil Degginger/Alamy.
page 333 © SSPL/The Image Works.
page 334 Science photos/Alamy.
page 350 Bill Bachmann/Photo Researchers, Inc.
page 351 Dr. Paul Zahl/Photo Researchers, Inc.
page 366 Kimjae-Hwan/AFP/Getty.
page 367 © Tom Pantages.
page 368 Arthur Glauberman/Photo Researchers, Inc.
page 369 Richard Wareham Fotografie/Alamy.
page 370 (*top*) Ivor Toms/Alamy; (*Bottom*) Nikos Axelis/epa/Corbis.
page 371 Wally Eberhart/Visuals Unlimited/Getty Images.
page 388 ISM/Phototake.
page 393 K. Peter C. Vollhardt.
page 399 Neil Schore.
page 404 (*left*) Plailly/Eurelios/Science Photo Library/Photo Researchers; (*right*) Mauro Fermariello/Photo Researchers, Inc.
page 431 Food Pix/Getty.
page 445 Ashley Simmons/Alamy.
page 460 W. H. Freeman photo by K. Bendo.
page 475 © Kim Kulish/Corbis.
page 476 © Olivier Prevosto/TempSport/Corbis.
page 507 © Enigma/Alamy.
page 509 Professor Gabor A. Somorjai and Dr. Feng Tao.
page 519 W. H. Freeman photo by Ken Karp.
page 526 © WildPictures/Alamy.
page 538 Ross Chapple.
page 543 © Trinity Mirror/Mirrorpix/Alamy.
page 545 © Martin Harvey/Alamy.
page 548 © Stephen Frink Collection/Alamy.
page 549 © Martin Harvey/Alamy.
page 567 Paul S. Weiss.
page 570 Lee F. Snyder/Photo Researchers.
page 580 AP Photo/Mark Lennihan.
page 581 Nature's Images/Photo Researchers, Inc.
page 590 W. H. Freeman photo by Ken Karp.
page 591 Leonard Lessin/Peter Arnold/Photo Researchers.
page 592 Suanne L. Collins & Joseph T. Collins/Photo Researchers.
page 609 StockFood/Getty Images.
page 630 James Kilkelly, New York.
page 631 YONHAPNEWS AGENCY/Newscom.
page 637 D. Hurst/Alamy.
page 640 Courtesy of Professor Guillermo Orellana, UCM.
page 644 © Louic Psihoyos/Science Faction/Corbis.
page 648 (*top*) Adam Hart-Davis/Photo Researchers, Inc.; (*middle*) Ingo Jezierski/AGE/Fotostock; (*bottom*) Man Nutzfahrzeuge AG/ Courtesy of Bayer Corp.
page 651 (*top*) Kennan Ward/The Stock Market/Corbis; (*bottom*) Lex van Lieshout/Image Shop/Zefa/Alamy.
page 652 K. Peter C. Vollhardt.
page 673 © D. Hurst/Alamy.
page 674 Courtesy Institute for Organic Chemistry, Technical University, Darmstadt.
page 682 © Bob Daemmrich/The Image Works.
page 689 F. Stuart Westmorland/Photo Researchers.
page 714 Jack Finch/SPL/Photo Researchers, Inc.
page 731 (*left*) Image courtesy of The Advertising Archives; (*right*) Photo Stock SrL. (Granata Images)/Alamy.
page 741 Time & Life Pictures/Getty Images.
page 758 Bill Stormont/The Stock Market/Corbis.
page 759 NASA.
page 775 Dennis Kunkel/Phototake.
page 791 Damien Hirst.
page 794 Image found at: http://www.minitex.umn.edu/mlac/about/mold/images.aspx, produced by the staff (Kate Brownrigg) of the University of Minnesota Libraries, Used with Permission.
page 809 (*top*) W. H. Freeman photo by Ken Karp; (*bottom*) W. H. Freeman photo by Ken Karp.
page 827 Omikron/Photo Researchers.
page 843 © Eric Stampfli/FoodPix.
page 846 © blickwinkel/Alamy.
page 853 © imagebroker/Alamy.
page 871 Robert Clare/Alamy.

page 873 Richard Hamilton Smith/Corbis.
page 883 Photo Researchers.
page 901 (*left*) Photo Researchers; (*right*) Photo Researchers.
page 903 foodfolio/Alamy.
page 904 Dr. Dennis Kunkel/Visuals Unlimited. Inc.
page 905 (*left*) CP PHOTO/Frank Gunn; (*right*) © Michael Reynolds/epa/Corbis.
page 925 Reuters/Getty Images.
page 937 Don Enger/Animals Animals/Earth Scenes.
page 942 Mark C. Burnett/Photo Researchers, Inc.
page 945 (*top*) Danny Johnston/AP Photo; (*bottom*) Mark C. Burnett/Photo Researchers, Inc.
page 971 Munch, Edvard (1863–1944) © ARS. NY Anxiety, 1894. Photo: Erich Lessing/Art Resource, NY.
page 972 (*top*) Hugh Spencer/Photo Researchers; (*bottom*) Masterfile (Royalty-Free Div.)
page 974 Photodisc/Alamy.
page 984 Richard Megna/Fundamental Photographs.
page 991 Courtesy of Daniel C. Devor. Ph.D.
page 998 Felicia Martinez/Photo Edit.
page 1000 © Bettmann/CORBIS.
page 1019 Courtesy Bayer AG/Getty Images.
page 1028 (*left*) Henryk T. Kaiser/AGEFotostock/Photolibrary; (*top right*) Omini Photo Communications/Index Stock; (*bottom right*) John Block/Getty Images.
page 1030 Super Stock.
page 1031 Courtesy of Ed Hellman, Texas A and M University.
page 1043 Du Cane Medical Imaging Ltd./Photo Researchers, Inc.
page 1047 Lauren Goodsmith/The Image Works.
page 1053 T. Eisner and D. Aneshansley from T. Eisner, Ithaca, NY.
page 1056 Paul Parker/Science Photo Library.
page 1061 Guy Gillette/Photo Researches.
page 1063 (*left*) B. D. V./Corbis; (*right*) SciMAT/Photo Researchers.
page 1081 (*left*) Courtesy of Professor Madeleine Joullie. Joullie, M.: Petrovskaia, O. ChemTech, 1998: 28:08, 41–44; (*right*) Courtesy of the Division of Identification and Forensic Science of the Israel Police.
page 1101 Kay Nietfeld/EPA/Landov.
page 1117 Joyce Photographics/Photo Researchers, Inc.
page 1118 Dreamstime.
page 1132 Istock Photo.
page 1142 Dreamstime.
page 1145 David Sieren/Visuals Unlimited.
page 1146 Silversky2212/Dreamstime.com.
page 1147 (*top*) Charles Arneson; (*bottom*) John Durham/Photo Researchers, Inc.
page 1148 SportsWeb/Alamy.
page 1152 National Museum of Health and Medicine/Science Photo Library.
page 1153 Bill Debold/Gamma Liaison.
page 1165 iStockphoto.
page 1170 Billy E. Barnes/Photo Edit.
page 1189 (*top*) David M. Schleser/Nature's Images/Photo Researchers, Inc; (*bottom*) © Jerome Prevost/TempSport/Corbis.
page 1192 E. Weber/Visuals Unlimited.
page 1194 James Gathany/CDC.
page 1211 Custom Medical Stock Photo/Alamy.
page 1222 Lee Foster/Lonely Planet Images.
page 1230 © Gabridge/Custom Medical Stock Photo.
page 1240 Tony Cenicola/The New York Times.
page 1242 L. Willatt, East Anglian Regional Genetics Service/Science Photo Library/Photo Researchers
page 1245 Gopal Murti/Science Photo Library/Photo Researchers.
page 1248 AP/Wide World Photos.
page 1251 (*top*) Sinclair Stammers/Photo Researchers; (*bottom*) iStockphoto.
page 1256 Image taken from Human Biology by Starr and McMillan; credited to Cellmark Diagnostics, Abingdon U.K.
page 1257 AP Photo.
page 1258 AP Photo/Amr Nabil.

INDEX

Les termes importants sont définis dans le texte aux pages apparaissant en caractères gras. Les tableaux reprenant des propriétés utiles se retrouvent aux pages dont le numéro est suivi d'un *t*. Les pages dont les numéros sont en italiques indiquent qu'une illustration figure dans le texte. Les numéros de pages soulignés se réfèrent à des encadrés. Quant aux entrées faisant l'objet d'une note en bas de page, elles sont suivies d'un *n*.

A
Accolés, alcanes polycycliques à cycles –, 149-150
Accolés, hydrocarbures –, 694-695
Accolés, systèmes bicycliques –, **149**
Acènes, **690**
Acétal avec l'acétone, 1135
Acétaldéhyde, 794
Acétaldéhyde
  condensation aldolique et –, 837
  nomenclature et –, 776
  réaction aldolique croisée avec le propanal, 841
  structure moléculaire du –, 778
Acétals, **792**
  comme groupes protecteurs, 793-797
  formation des –, 793
  hydrolyse des –, **793**, 1134
  oses complexes et –, **1142**, 1144-1146
  synthèse des –, 792-793
Acétamide, 927,984
Acétaminophène,1043
Acétone
  bromation acido-catalysée de l'–, 833
  formation d'aldol à partir d'–, 839
  formes céto et énol de l'–, 1027
  nomenclature et –, **776**
  transmissions électroniques de l'–, 781, *781*
Acétonitrile, *954*, 956
Acétylation des alkylbenzènes, 736
Acétylbenzène, 750
Acétylcoenzyme A
  carboxylation de l'–, 1086
  couplage acide de l'acétyle et –, 902
  formation de l'–, 1101
  transfert d'acétyle et –, 1101
Acétylène, 2, 568
Achirales, molécules –, **172**, 173-174
Aciclovir, 1243
Acide acétique
  couplage de l'– et acides gras, 900-903
  détection par RMN de l'–, 399
  nomenclature et –, 776, **872**
  préparations industrielles de l'–, 882
  réaction de l'anhydride et –, 935
  stabilisation par résonance et –, 62
  structure chimique de l'–, 19
Acide adénylique, 1243
Acide adipique
  hexanediamine à partir d'–, 1001
  hydrolyse de nitrile et –, 955
  polycondensation de l'–, production de l'–, 1000
Acide alcénylboronique, obtention de l'–, 589
Acide arachidonique, 904-905
Acide aspartique, 1215
Acide(s) benzoïque(s), **873**
  attaque en méta de l'–, 742
  attaque en ortho de l'–, 742
  attaque en para de l'–, 742
  nitration électrophile de l'–, 742
  valeurs de pK_a des –, 881t
Acide boronique, 589
Acide bromobenzoïque, 776
Acide bromopropanoïque, 1218
Acide butanedioïque, 897
Acide butanoïque, *879*, 889, 891
Acide caféique, 1193
Acide carbamique, **951**, 952
Acide cholique, 156, 901
Acide chrysanthémique, 152
Acide citrique, **1100**
Acide cytidylique, 1243
Acide désoxyadénylique, 1242
Acide désoxycytidylique, 1242
Acide désoxyguanylique, 1242
Acide folique, couleur de la peau et –, 1188-1189
Acide formique, **872**
  nomenclature et –, 776
  structure plane et –, 874, 874
  synthèse de l'–, 882
Acide gibbérellique, 906
Acide glutamique, 1221
Acide guanylique, 1243
Acide hexadécanoïque, 901
Acide hexanedioïque, 955
Acide hydroxypropanoïque, 288
Acide lactique, 173
Acide lysergique, 906
Acide mannarique, 1130
Acide méthoxybenzoïque, 1042
Acide méthylpentanoïque, 948
Acide mévalonique, 900, 1087
Acide nitreux, 997
Acide nitrique, 15, 64, 705
Acide octadécénoïque, 901
Acide oléique, 901
Acide palmitique, 901
Acide pentanoïque, *879*
Acide periodique
  clivage à l'aide de l'–, 1130
  dégradation à l'aide de l'–, 1131
Acide phosphorique, 16
Acide picrique, 741
Acide propanoïque, *878*, 935, 1218
Acide propénoïque, 591
Acide pyruvique, 1100-1101
Acide ribonucléique (ARN), **1241**
  ARN de transfert, 1246-1248
  ARN messager, 1246, 1246-1248
  nucléotides de l'–, 1243
  structure de l'–, 1241-1244
  synthèse des protéines via l'–, 1246-1248
  transcription et –, 1246
  traduction et –, 1246
Acide saccharique, **1130**
Acide salicylique, 1043
Acide sialique, 1152-1153
Acide sulfurique, 16, 705
Acide tartrique, 190
Acide thymidylique, 1242
Acide tricarboxylique, cycle de l'–, **1100**
Acide uridylique, 1243
Acides 2-aminés, **1212**-1213
Acides alcanoïques, **873**, 875-876, 881*t*
Acides aldariques, **1129**, 1130, 1140
Acides aldoniques, **1129**
Acides aminés, **1212**
  acides 2-aminés, 1213
  acides aminés C-terminaux, 1223
  acides aminés essentiels, 1212
  acides aminés N-terminaux, 1223
  acides aminés naturels (2S), 1212t-1213t
  acides aminés-Boc, 1235
  aldéhydes et –, 1220
  amphotères, 1214
  bromation de Hell-Volhard-Zelinsky et –, 1217-1218
  caractérisation d'un polypeptide et –, 1223-1226
  catalyse par transfert de phase et –, 1222-1223
  conversion des acides carboxyliques en –, 1217-1218
  coupure d'un polypeptide et –, 1232-1233, 1232t
  cyclisation en lactames, 897
  dégradation de Edman et –, 1231
  énantiomériquement purs, 1220-1221, 1222-1223
  liaisons peptidiques et –, 1222-1223, 1236
  oligomères et polymères, 1222-1229
  protection du groupe amino des –, 1235
  représentation des –, 1213
  séquençage et –, 1230-1234
  structure et propriétés des –, 1212-1217
  synthèse de Gabriel et –, 1218
  synthèse de Strecker et –, 1220
  synthèse des –, 1217-1221
  synthèse des protéines et –, 1247t
  valeurs de pK_a et –, 1212t-1213t, 1214-1217
  zwittérions, 1214-1215
Acides aromatiques, 1024-1025
Acides benzènesulfoniques, 707-708
Acides biliaires, 901
Acides carboxyliques, **69**
  acide formique, 874, 874
  acides gras et –, 900-905
  activité biologique des –, 899-906
  amides et –, 896-897
  caractère acide et basique des –, 879-882
  conversion en acides aminés, 1217-1218
  déplacements chimiques et –, 875-876
  dissociation et –, 880
  esters et –, 892-895
  esters organiques et –, 344
  formation de dimères et –, 874
  fragmentation et –, 878
  halogénures d'acyle, anhydrides et –, 889-892
  hydrolyse des esters en –, 937-938
  hydrolyse des nitriles en –, 884-885, 955
  hydrolyse et –, 931
  nomenclature des –, 872-873
  oxydation et –, 883, 1128-1130
  polycycliques, 906
  protonation des –, 881-882
  réactifs organométalliques et –, 883
  réaction de Hell-Volhard-Zelinsky et –, 898-899
  réactions en compétition avec un nucléophile, 888
  réduction des –, 897-898
  sels d'ammonium à partir des –, 896
  sources naturelles des –, 872t
  spectroscopie et spectrométrie de masse des –, 875-878
  structure et propriétés ohysiques des –, 874
  substituants électroattracteurs et –, 880-881

synthèse malonique et –, 1093
synthèses industrielles des –, 882-883
valeurs des pK_a des –, 881t
Acides carboxyliques polycycliques, 906
Acides carboxyliques, dérivés des –, **886**, 928-930, 928*t*, 929*t*
addition-élimination dans les –, 926
alcanenitriles, 953-957
amidates et leur halogénation, 950-952
amides, 944-949
basicité et acidité des –, 929-930
chimie des anhydrides carboxyliques, 934-936
chimie des esters, 936-941
chimie des halogénures d'acyle, 930-934
déplacements chimiques et –, 929
esters naturels, 942-943
protonation des –, 930
réactivités relatives des –, 926
résonance dans les –, 926-929
Acides cycloalcanecarboxyliques, **873**
Acides dicarboxyliques, 897, 1129
Acides dioïques, **873**, 881*t*
Acides gras, **942**
acide arachidonique, 904-905
acides gras trans, 903
biosynthèse des –, 901-902
couplage d'acide acétique et –, 900-903
Acides hydroxybenzoïques, **1027**, 1042
Acides hydroxylés, 894
Acides minéraux, 467
Acides nucléiques, 1241-1246
formation d'une double hélice et –, 1244-1245, 1245
hétérocycles et –, 1241-1244
réplication et –, 1243
stockage de l'information dans les –, 1244
Acides peroxycarboxyliques
époxydation par les –, 532-534
fourniture d'un atome d'oxygène aux doubles liaisons, 533-534
oxydation par les –, 808
Acides α-aminés, **1212**
Acides, **58**. *Voir aussi* Acide acétique ; Acides aminés ; Acides carboxyliques ; pK_a
acides alcanoïques, 875-876, 881t
acides aldariques, 1140
acides aldoniques, 1129
acides aromatiques, 1024-1025
acides benzènesulfoniques, 707-708
acides benzoïques, 742, 873, 881t
acides biliaires, 901
acides carboxyliques polycycliques, 906
acides cycloalcanecarboxyliques, 873
acides de Lewis, 637, 704, 714-716
acides dicarboxyliques, 897, 1129
acides dioïques, 873, 881t
acides gras, 900-905, 942
acides gras trans, 511, 903
acides minéraux, 467
acides nucléiques, 1241-1246
acides peroxycarboxyliques, 532-534, 808
acides α-aminés, 1212
addition-élimination et –, 887
alcools et –, 292-295,335-338
cétoacides, 1091-1092
combinés à des halogénures d'acyle, 891-892
constante de dissociation, 59
hydroxyacides,894
Acidité, *voir aussi* pK_a
de l'hydrogène éthénylique, 453
des alcanes, 570
des alcènes, 570
des alcools, 292-293
des alcynes, 570
des alcynes terminaux, 570-571
des aldéhydes, 828-829
des amines, 981-982
des cétones, 828-829
des dérivés des acides carboxyliques, 929-930
des ions ammonium, 982-983
des phénols, 1028-1029
des pyrroles, 1178
des sels de thiazolium, 1102
des thiols, 365
hyperacidité, 59
protonation et –, 1178
protons affublés de deux groupes carbonyle et –, 1083-1084
Aclacinomycine, 263, 537
Acroléine, 629
Acrylonitrile,1001
Activateurs, **732**
Activité optique, **175**
Acylation, **714**-717
Acyle (orienteur méta), interconversion avec alkyle, 750
Adamantane, 151
Adams, Roger, 509*n*
Addition-élimination
amides et –, 948
anhydrides et –, 935
catalyse par des acides ou des bases et –, 887-888, 893-894
esters et –,937-939
halogénures d'acyle et –, 930, 931
mécanisme de l'–, 886-889
substitution nucléophile et –, 887, 1030-1034
Adénine, **1241**
Adénine-thymine, liaisons hydrogène, *1244*
Adénosine, 1242
Adénosine triphosphate, (ATP), **1100**
Adiponitrile, 955, 1001
ADN (acide désoxyribonucléique), **1211**, **1241**
assemblage du brin complémentaire et –, 1245-1246
cancérigène en tant qu'agent alkylant sur l'–, 760
double hélice et –, 1244-1245, 1245
ligases, 1249
mutations dans la séquence des bases et –, 1247
nucléotides de l'–, 1242
réaction en chaîne avec la polymérase et –, 1248
recherche d'empreinte et –, 1256-1257
réplication de l'–, 1245-1246, 1246
structures de l'–, 1241-1244
ADN, séquençage de l'–, 1248-1252
endonucléases de restriction et –, 1249
Human Genome Project, 1251-1253
méthode de Sanger, 1249-1251, 1250
nouveaux domaines de recherche et –, 1252
séquençage automatisé, 1251, 1251-1252
séquençage rapide, 1249-1252
ADN, synthèse de l'–
ancrage de nucléoside protégé, 1253
automatisation et –, 1252-1254
bases d'ADN protégées et –, 1252
libération de dinucléotides, 1254
synthèse de dinucléotides, 1253
ADN mitochondrial
séquençage de l'–, 1257
Adrénaline, 974
Adriamycine, 1151
Agents alkylants cancérigènes, 760
Aglycone, **1151**
Ail et soufre, 371
Aklavinone, 263
Alanine, 173, 1218
Alanylglycine, 1224
Albuterol, 196
Alcaloïdes, **1191**-1194
Alcanals, **776**
Alcanamides, **944**
Alcanamines, **972**, 973-976
Alcanenitriles, **953**-957
Alcanes, **2, 67**. *Voir aussi* Liaisons dans les alcanes
à chaîne droite, 70, 136
acidité relative des –, 570
chloration des alcanes supérieurs, 111-113
chloration du méthane, 104-109
chlorofluorocarbures, 120
classification des –, 70
combustion et –, 122-123, 122t
constantes physiques des –, 77
déplacements chimiques du carbone, 458, 458t
énergies de dissociation des liaisons et –, 98t
forces attractives entre les molécules et –, 77-79
forces de Coulomb et –, 77-78, 78
forces de London et –, 77-79, 78
forces de van der Waals et –, 77
halogénation des –, 521
halogénation radicalaire avec le fluor et le brome, 115-116
halogénation radicalaire en synthèse et –, 116-118
nom des groupes courants, 73t
nomenclature des –, 71-76, 72t
pétrole et –, 102-103, 102t
points de fusion des –, 452t
points de fusion et d'ébullition des dérivés, 875t
propriétés physiques des –, 290t, 977t
propriétés structurales et physiques et –, 76-79
pyrolyse et –, 100-103
ramifiés, 71
réactivités relatives des liaisons C–H lors des halogénations, 116t
rôle catalytique et –,101-102, 102
stabilités relatives des –, 122-123
structures moléculaires et propriétés des –, 76
Alcanethiolate, **365**
Alcanoates, **344**
Alcanol, **288**
Alcanones, **777**
Alcanoyle, **777**
Alcène déficient en densité électronique, 628
Alcènes, **67**
acidité relative des –, 570
addition de bromure d'hydrogène et –, 540-541
addition du brome aux –, 519
addition électrophile d'halogènes aux –, 518-521
addition électrophile et –, 512-516, 521-525

addition radicalaire des thiols aux –,541
alcènes terminaux, 447
chaleur d'hydrogénation et –, 459-461
contrôle thermodynamique et –, 516-518
conversion en cyclopropanes, 531
couplage additionnel et –, 456-457, 457
couplage cis et –, 454-456
couplage trans et –, 454-456
dans la nature, 548-549
déplacements chimiques et –, 453-457
déshydratation des alcools et –, 466-468
dihydroxylation en anti des –, 534
dihydroxylation vicinale syn et –, 535-537
dimérisation des –, 452-453
encombrement stérique dans les –, 461, 461
énergies approximatives des liaisons dans les –, 452
équilibrage acido-catalysé, 518
faisabilité thermodynamique et –, 507-509
formation d'oxacyclopropanes par les –, 522
formation du produit anti-Markovnikov et –, 540-542
fortement substitués, 460-461
fréquences infrarouges des –, 471-472
géométriques, 447
halogénation des –, 519-521
hydratation et –, 517
hydroboration-oxydation, 528-530
hydrogénation catalytique et –, 459-461, 509-512
internes, 447
isomères cis et –, 460-461
isomères cis-trans, 447
isomères par la double liaison et –, 447
isomères trans et –, 460-461
nomenclature des –, 446-449
non conjugués, 619
obtention à partir des halogénoalcanes et des sulfonates d'alkyle, 462-465
oligomérisation des –, 543
oxydation des – par le tétroxyde d'osmium, 535
oxymercuration-démercuration, 525-528
points de fusion des –, 452t
polarisation dans les –, 452
polymérisation des –, 543
profils de fragmentation et –, 481
propriétés physiques des –, 452-453
réactifs A–B et attaque électrophile, 524t
réactions d'addition et –, 507-509
réactions d'ozonolyse et –, 538-540
réactions E2 favorisant trans plutôt que cis, 465
régiosélectivité dans les réactions E2, 462-464, 463
règle de Hofmann et –, 464
règle de Saytzev et –, 462-463
résonance magnétique nucléaire des –, 453-459
résonance magnétique nucléaire du carbone-13 et –, 458, 458t
réversibilité de la protonation et –,517-518
stéréospécifiques, processus –, 465
structure des –, 653t
structure et liaisons de l'éthène, 449-452
synthèse des oxacyclopropanes et –, 532-534
synthèse des polymères et –, 543-546
système E,Z et –, 448
test au permanganate de potassium pour les doubles liaisons, 535
topologies des additions aux alcènes, 519
Alcénols, **448**, 829
Alcényle, **449**
Alcényliques, carbones –, 458, 458*t*
Alcényliques, hydrogènes –, 453-454, *454*
Alcényliques, organométalliques – en synthèse, 587
Alcényne, **568**
Alcool benzylique, 785, 1025
Alcool butylique, 289
Alcool-déshydrogénase, 298
Alcoolisme, 368
Alcools, **69**. *Voir aussi* Alcools primaires
acidité des –, 292-293
alcools complexes, 309-319
alcools primaires, 308
alcools secondaires, 308, 336-337
alcools tertiaires, 309, 336-337
aldéhydes et –, 308
amphotères, 294
analogues soufrés des –, 365-367
analyse rétrosynthétique et –, 315-317
bases fortes et –, 334-335
caractéristiques des –, **287**-288
cétones et –, 308
conversion, chlorures d'acyle et –, 931-932
déshydratation en milieu acide des –, 466-467
déshydratation et –, 337, 466-468, 517
échange rapide du proton et –, 421
effets inductifs et –, 293-294
en tant qu'acides et bases, 292-295
encombrement stérique et –, 293-294
estérification et –, 344
esters à partir des –, 344-347
esters chromiques et –, 303-304
éthers tert-butyliques et –, 358-360
formaldéhyde et –, 308
fragmentation et –, 480
halogénoalcanes à partir des –, 336
hydratation électrophile et –, 516-518
liaisons et dipôles moléculaires des –, 290
liaisons hydrogènes et –, 290-291
métaux alcalins et –, 335
modalités réactionnelles typiques des –, 333, 334
nomenclature des –, 288-289
oxydation « verte » des –, 785
oxydation d'un alkylborane et –, 529-530
oxydation en cétone et –, 302
oxydation et réduction et –, 297
oxydation exhaustive des –, 786
oxydation par PCC en aldéhyde et –, 303
paires électroniques de l'oxygène et –, 294
point d'ébullition des –, 365*t*
propriétés physiologiques et usages des –, 367-371
propriétés physiques des –, 290t, 977t
propriétés structurelles et physiques des –, 289-292
réactifs alkyllithiens et –, 304-305
réactifs alkylmagnésiens et –, 304-305
réactifs chromiques et –, 301-303
réactifs de Grignard et –, 308, 940
réactifs organométalliques et –, 304-309
réactions avec les acides forts, 335-338
réactions avec les bases, 334-335
réactions de substitution et d'élimination et –, 335-338
réactions des acides carboxyliques avec les –, 892-893
réactions redox et –, 297
réarrangements des carbocations et –, 338-334
réduction des esters en –, 941
réduction par hydrures du groupe carbonyle et –, 297-301
réductions par hydrures en –, 299-300
similitudes structurelles avec l'eau, 289-290, 291
sources industrielles d'–, 295
synthèse des –, 297-304
synthèse des bromoalcanes à partir des –, 336
synthèse par substitution nucléophile, 295-296
utilité des oxydations en synthèse, 316
valeurs des pK_a dans l'eau, 292, 292t
Alcools complexes, 309-319
Alcoolyse, 357
Alcootest, 302
Alcynes, **67**
absorptions infrarouges et –, 574-575, 575
acidité relative des –, 570
addition d'halogénure d'hydrogène aux –, 582-583
addition de bromure d'hydrogène et –, 585-586
addition de réactifs A–B aux –, 579
additions anti-Markovnikov et –,585-586
alcényne, 568
alcynols, 568
blindage de l'hydrogène et –, 572, 572-573
cations stabilisés par résonance et –, 575, 575-576
cétones et –, 584-585
couplage à longue distance dans les –, 573
couplage spin-spin et –, 573
déplacements chimiques et –, 574
déprotonation des –, 570
double déshydrohalogénation et –, 577
double élimination à partir des dihalogénoalcanes, 576-577
double halogénation des –, 583
éthyne, 569, 569, 590-591
éthynyl, 568
fragmentation en spectrométrie de masse et –, 575, 575-576
groupes alcynyle, 568
halogénures d'alcényle, 577, 587-589
haute énergie et –, 569-570
hydratation anti-Markovnikov des –, 786
hydratation catalysée par des ions mercuriques des –, 584-585

hydratation selon Markovnikov des –, 786
hydroboration-oxydation et, 586
hydrogénation avec catalyseur de Lindlar et –, 579
hydrogénation exhaustive des –, 579
internes, 568
liaisons π et –, 579-582
naturels, 592-593
nomenclature des –, 568
non polaires, 569
obtention d'alcènes trans et –, 580-582
obtention par double élimination, 576-577
physiologiquement actifs, 592-593
préparation de l'anion alcynyle, 577-579
propriétés et liaisons dans les –, 568-571
réactions d'addition électrophile des –, 582-585
réduction des –, 579-582
réduction des – par du sodium dans l'ammoniac liquide, 581
réduction par métal dissous, 580
réductions monoélectroniques des –, 580-582
spectroscopie des –, 571-576
stabilité relative des –, 570
terminaux, 568, 570-571
Alcynols, **568**
Alcynyle, anions –, **571**, 577-579
Alcynyle, groupes –, **568**
Aldéhydes, **69, 775**. *Voir aussi* Groupes carbonyle ; Cétones
acidité des –, 828-829
addition de nucléophiles modérément basiques aux –, 788t
additions conjuguées aux –, 847
additions d'hydrures et de réactifs organométalliques aux –, 788t
alkylation des –, 834-836
avec d'autres groupes fonctionnels, 777
condensation baso-catalysée et –, 837-839
couplages, 1102
déblindage dans les –, 779
déplacements chimiques des –, 781
dérivés iminés des –, 800t
écriture de structures et –, 778
énamines et alkylation des –, 835-836
formation à partir d'esters chromiques, 304
formation d'hémiacétal par les –, 791-792
formation d'imines à partir des –, 797
fragmentation en spectrométrie de masse des –, 782-784
halogénation des –, 832-834
hydratation réversible et –, 790-791
hydroboration-oxydation des alcynes et –, 586
imines spéciales et –, 799-800
insaturés, 846-850
insaturés dans la nature, 844-845
nomenclature des –, 776-778
obtention d'acides aminés et –, 1220
obtention des –,785-787
oxydation au PCC des alcools en –, 303
oxydation des – et acides carboxyliques, 883
oxydation exhaustive des –, 786
points d'ébullition des –, 779t
polarisation et –, 779
propriétés spectroscopiques des –, 779-784
protégés en synthèse, 794
réduction des amines en –, 949
réduction des chlorures d'acyle et –, 933-934
réduction des esters en –, 941
réduction des halogénures d'acyle en –, 234
réduction des nitriles et –, 956-957
réductions en alcools par des hydrures, 299-300
régions réactives, 787
résonance dans les –, 876
résonance magnétique nucléaire du carbone-13 et –, 780, 780-781
réticulation dans les protéines et –, 1055
sels de thiazolium et –, 1099-1103
synthèse d'alcools à partir des –, 308
synthèses au laboratoire des –, 785-787
synthèses des –, 785t
tests chimiques oxydatifs pour les –, 809
Alditols, **1131**-1132
Aldohexoses, 1141
Aldol, formation d'un –, 837-839
Aldonolactone, 1129
Aldopentoses, 1140
Aldoses, **1119**, *1121*
configurations relatives des –, 1139-1141
oxydation des –, 1129
test de Fehling et –, 1129
Aldotétroses, 1140
Alkoxy, radicaux –, 1055, 1056
Alkoxybenzènes, **1027**, 1042
Alkoxycarbonyle, **936**
Alkoxydes, 306, 334-335
Alkyl-substitués, benzènes –, 1024-1025
Alkylamine, **973**
Alkylation, **829**
2-méthylcyclohexanone et –, 835
aldéhydes et cétones et –, 834-836
cétoester, 1090-1091
énolates et –, 834-835, 941
synthèse des amines et –, 986-989
Alkylbenzènes
acétylation verte des –, 736
halogénation des –, 1020-1021
Réduction de Wolff-Kishner et –,
Alkyle (orienteur ortho, para), interconversion avec acyle, 750
Alkyle, groupes –, **70, 72**
caractère électrodonneur et –, 736-738
couplages spin-spin dans les –, 413t
dans les alkylmétaux, 306
effets inductifs orienteurs des –, 734-738
migration, 341-342
Alkyle, migrations d'–, **341**-343
Alkyle, radicaux –, 99-100, *100*
Alkyllithiens, composés –, 306
Alkylmagnésiens, composés –, 306
Alkylmétaux, groupes alkyle dans les –, 306
Alkyloxonium, ions –, **254**, 294*t*, 335-338
Alkylthio, **365**
Allènes, **617**
Allicine, 371
Allinase (enzymes), 371
Allium, 371
Allose, 1141
Allotropes du carbone, 688-689
Allyle, **610**
Allylique, carbone –, **610**
Allylique, cation –, 621
Allylique, couplage –, **455**
Allylique, déprotonation –, 617
Allylique, radical –, 613
Allyliques, chlorations –, 614
Allyliques, chlorures –, 615
Allyliques, hydrogènes, 683
Allyliques, oxydations – avec du dioxyde de manganèse, 786
Allyliques, réactifs organométalliques –, 616-617
Altrose, 1141
Amidate, ion –, **950**
Amidates, 950-952
Amide, énolate d'–, **950**
Amides, 896-897, **944**-949
alcanamides, 944
amides cycliques, 945
caractère essentiel des –, 946-947
conversion d'esters à l'aide d'amines, 939
conversion des chlorures d'acyle, 932-933
conversion non catalysée d'esters en –, 939
dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et –, 1236-1237
formation à partir d'esters méthyliques, 939
formation à partir d'une amine et d'un acide carboxylique, 896
formation à partir des chlorures d'acyle, 932-933
hydrolyse des –, 948
lactames, 945
mécanismes de formation, 896-897
nomenclature des –, 944-947
réduction en aldéhydes, 949
réduction en amines, 948-949
Amidon, **1147**
Amination réductrice, **989**-991
Amines, **70**
acidité et basicité des –, 981-986
alkylation indirecte des –, 987-989
arrangement tétraédrique et –, 973-976
condensation des cétones avec les –, 798
condensations avec les –, 800
contrôle du poids et –, 974-975
conversion d'esters en amides, 939
conversion des chlorures d'acyle en amides, 932-933
conversion des halogénoalcanes et –, 987
dans l'industrie, 1000-1001
déplacements chimiques dans les –, 979
déprotection dans la glycine, 1235
déprotonation des –, 982
dérivation à partir d'autres amines, 986-987
dérivés, condensations de carbonyles avec les –, 1132-1133
élimination de Hofmann et –, 992-993
formation d'amides et –, 896
formation des imines des –, 797-798
inversion et –, 976
liaisons hydrogène et –, 976-977
métaux alcalins et –, 982
nitrosation des –, 996-1003
nomenclature des –, 972-973
paires libres sur l'azote et –, 984-985

propriétés physiques des –, 977t
propriétés structurelles et physiques, 973-977
protection dans la glycine, 1235
réaction de Mannich et –, 994-996
réactions des acides carboxyliques avec les –, 897
réarrangement de Hofmann, 992
réduction des amides en –, 948-949
réduction des nitriles et –, 956-957
spectroscopie des –, 977-981
stratégies de protection et pouvoir activant des –,752-753
synthèse de Gabriel des –, 988n
synthèse des – à partir des amides carboxyliques, 992
synthèse des – par alkylation, 986-989
synthèse des – par amination réductrice, 989-991
techniques d'extraction aqueuse et –, 984-985
Amino (orienteur ortho, para), interconversion avec nitro, 749
Amlodipine, 1166*t*
Amlor, 1166*t*
Ammonium, ions –, 982-983
Amorçage, étapes d'–, **105**
Amphétamine, 974
Amphotères, acides aminés –, **1214**
Amphotères, alcools –, 294
Amylopectine, **1147**
Amylose, **1147**
Analyseur d'acides aminés, **1230**-1231, *1231*
Anandamide, 946-947
Angles des liaisons, tension due aux –, **137**
Anhydride acétique, 935
Anhydride butanedioïque, 935
Anhydride butanoïque, 891
Anhydride propanoïque, 935
Anhydrides, 891-892, 935
Aniline, 734, 984-985, 1035. *Voir aussi* Benzénamine
Anion β-dicarbonyle, chimie de l'–, 1095-1097
Anioniques, polymérisations –, **546**
Annulènes, 697-698
Anomères, **1124**
Anomérique, carbone –, **1124**
Antagonistes, **593**
Anthracène, 592
Anthracyclines, 263
Anti-asthmatiques, agents – et stéroïdes halogénés, 217
Anti-inflammatoires, agents –, 217
Anti-Markovnikov, additions –, 529-530, 585-586
Anti-Markovnikov, formation de produits –, 540-542
Anti, addition – et bromation, 519
Anti, conformère –, **83**, *84*
Anti, dihydroxylation –, 534
Antiangiogenèse, agents –, 536-537
Antiaromatique, fusion de cycles –, 694-695
Antiaromatiques, **693**
Antibiotiques, guerres des –, 946-947
Anticancéreux, synthèse de médicaments –, 263
Anticodon, **1248**
Antiliant non en phase, 29, *29*
Antiliante, orbitale moléculaire –, *29*, **29**, *450*
Antioxydants, **1053**
Antitumoraux, synthèse de médicaments –, 536-537
Appariés, électrons –, **26**
Aprotiques, solvants –, **236**-237, 236*t*
Aptitude migratrice, **808**
Aqueuse, techniques d'extraction –, 984-985
Arènamines, 984-985
Arènediazonium, sels d'–, 1058-1060
conversion en d'autres benzènes substitués, 1059-1060
phénols produits à partir des –, 1038-1039
stabilisation par résonance et –, 1058-1059
substitution électrophile avec les –, 1061
Arènes, **67**, **676**, 1039
Arginine, 1215, 1216
ARN messager, synthèse de l'–, *1246*, **1246**-1248
Aromaticité. *Voir aussi* Benzène
anion cyclopentadiényle et –, 699
annulènes et –, 697-698
benzène et –, 674-679
cation cycloheptatriényle et –, 699
cyclobutadiène et –, 693-694, 697
cyclohexadiène et –, 698
cyclooctatétraène et –, 695-697
cyclopentadiène et –, 698
dianions et dications, 700
hydrocarbures aromatiques polycycliques, 687-693
hydrocarbures benzénoïdes accolés, 692
juxtaposition de cycles aromatiques et antiaromatiques dans des hydrocarbures accolés, 694-695
naphtalène et –, 890-891
nitration aromatique, 706
polyènes conjugués cycliques et –, 696-698
substitution électrophile sur aromatique, 701-703
sulfonation aromatique, 706
synthèse de détergents aromatiques, 707
Aromatiques, accolement de cycles –, 694-695
Aromatiques, cétones –, 1024-1025
Aromatiques, composés –, **67**, 674
Aromatiques, constantes de couplage –, 686
Aromatiques, états de transition –, 681-682
Aromatiques, exhausteurs de goût –, 676
Aromatiques, hétérocyclopentadiènes –, 1172-1179
Arrhenius, équation d'–, 55-56
Arrhenius, Svante, 56*n*
Aryle, cations –, **1038**
Aryle, groupe –, **676**
Asparagine, 196
Aspartame, 1224
Aspirine, 731, 1043
Atome asymétrique, **172**
Atorvastatine, 1166*t*
Aufbauprinzip, 26-**28**, *611*, 611-612
Azabenzènes, **1179**-1183
Azacyclohexane, 978, 979
Azacyclopentane, 835
Azoïques, colorants –, **1061**
Azote, élimination d'– lors des réductions de Wolff-Kishner, 803
Azote, oses modifiés contenant de l'–, 1151
Azotées, bases –, 1241, *1241*
Azotés, hétérocycles – naturels, 1191-1194
Azoture, ion –, **987**
Azoture, substitution par un – suivie de réduction, **987**
Azotures d'alkyle, **987**
AZT, 1167
Azulène, 654, *654*

B

Baeyer-Villiger, oxydation de –, **808**, 952
Bande large, découplage de l'hydrogène en –, *424*, **424**-425
Bas champ, spectroscopie de RMN et –, **396**
Bases, **358**. *Voir aussi* Réactions acido-basiques ; pK_a
addition-élimination et –, 887
ADN, 1247, 1252
alcools et –, 292-295, 334-335
amines et –, 982-983
aptitude de groupe sortant et –, 232, 232t
base de Lewis, 64-65
base de Mannich, 994
bases azotées, 1241, 1241
bases conjuguées, 60
bases de Schiff, 797
bases synthétiques d'acides nucléiques, 1243
benzénamine et –, 985
constantes d'équilibre et –, 58-61
corrélation de nucléophilie et –, 234-235
déprotonation des alcools et –, 334-335
élimination bimoléculaire et –, 267
équilibre énol-céto et –, 829
équilibres acido-basiques, 293
esters et –, 938
hydrolyse en milieu basique, 938
réactions des alcools avec les –, 334-335
séquences, aminoacides et –, 1247t
structure moléculaire et –, 61-64
Bases azotées, 1241, *1241*
BASF, synthèse de la vitamine A, 807
Basse densité, lipoprotéines de – (LDL), **903**
Basse densité, polyéthylène, 546
Bateau, cyclohexane –, 141, *141*
Bateau-croisé, cyclohexane –, 141, *141*
Bateau-flexible, cyclohexane –, 141, *141*
Benzaldéhyde, 665, *665*, 885
Benzamide, 932
Benzannulés, dérivés –, 1178-1179
Benzedrex, 974
Benzénamine (aniline), **972**
attaque en méta sur la –, 739
attaque en ortho sur la –, 739
attaque en para sur la –, 739
basicité et –, 985
bromations électrophiles des –, 738
halogénoarènes et –, 1035
synthèse de la 2-nitrobenzénamine via la –, 753
Benzène, **67**
acylation de Friedel-Crafts et –, 714-717, 750-751
alkylation de Friedel-Crafts et –, 708-714
apport de densité électronique au – par résonance, 733
aromaticité et –, 674
arrangements des o, m et p, 675
attaque électrophile du brome sur le –, 704

caractéristiques spectrales du –, 682-687
courant de cycle et –, 684, 684
courant électronique de cycle et –, 683-686
délocalisation cyclique et –, 682
déplacements chimiques dans le –, 1180
diagramme d'énergie potentielle, 703
disubstitués, 745-748
électrons π du –, 684, 684
enlèvement de densité électronique au – par résonance, 733
états de transition aromatiques et –, 681-682
halogénation et –, 704-705
hydrocarbures aromatiques polycycliques et –, 687-692
hydrocarbures benzénoïdes, 692
hydrogénation et –, 678-679, 679
nitration et sulfonation du –, 705-708, 745t
nomenclature du –, 674-677
obtention d'hexylbenzène, 716
orbitales moléculaires π du –, 679-682, 680
orbitales p et –, 677-678
perte de proton et –, 702-703
profils de substitutions dans les dérivés du –, 683
recouvrement cyclique et –, 680-681, 681
règle de Hückel et –, 693-698, 698
représentation orbitalaire des liaisons dans le –, 678
spectre de masse du –, 683, 684
spectres de RMN du –, 683-686
spectres ultraviolets du –, 682, 682
stabilité et –, 627, 678-679
structure et énergie de résonance du –, 677-679
structure et fonction du –, 673-674
structure moléculaire du –, 677
structures de résonance et –, 627
substitution des halogénoarènes et –, 1035-1037
substitution électrophile sur aromatique et –, 674, 701-703
sulfonation réversible et –, 752
synthèse de dérivés du –, 701-703
Benzènecarbaldéhyde, 785
Benzènediazonium, cation –, 1058
Benzènediols, 1051
Benzènes substitués, 749-754
benzoquinone, 1051-1053
chimie des alcools appliquée aux phénols, 1041-1043
copulation diazoïque, 1061
noms et propriétés des phénols, 1026-1030
oxydations et réductions benzyliques, 1024-1026
processus redox naturels, 1053-1058
réarrangement de Claisen, 1048-1049
sels d'arènediazonium, 1058-1060
stabilisation due à la résonance benzylique, 1020-1024
substitution nucléophile aromatique, 1030-1041
Benzènes substitués
effets inductifs sur le cycle benzénique, 733
effets orienteurs des –, 738-745
électrophiles de Friedel-Crafts et –, 751
groupes électroattracteurs et –, 742-743
groupes électrodonneurs et –, 738-741
halogènes en tant que substituants, 743-745
pouvoir orienteur des –, 749-751
stratégies de protection et –, 752-753
stratégies de synthèse via des –, 749-754
sulfonation réversible et –, 752
Benzopyrène, 759
Benzopyridines, 1188-1190
Benzopyrrole, 1178-1179
Benzoquinones, 1051-1053
à partir de l'oxydation des benzènediols, 1051
entités énone dans les –, 1052
glutathion et –, 1056
réactions de Diels-Alder et –, 1052
relation redox avec l'hydroquinone, 1052
Benzoylcyclohexanone, 1088
Benzylique, halogénation –, 1021
Benzylique, stabilisation par résonance –, **1020**-1024
Benzylique, substitution nucléophile unimoléculaire –, 1022-1023
Benzyliques, anions –, 1023-1024
Benzyliques, cations –, 1021-1023
Benzyliques, éthers –, 1025
Benzyliques, hydrogènes –, 683,1023-1024
Benzyliques, oxydations –, 1024-1025
Benzyliques, radicaux –, 1020-1021
Benzyllithium, 1024
Benzylpénicilline, 3, 946
Benzyne, **1036**-1037
création du –, 1037
profil de potentiel électrostatique du –, 1037
réactivité du –, 1036-1037
représentation orbitalaire du –, 1037
résonance dans le –, 1037
Bergamotine, 1192
Béryllium, *32*, 32-33, *33*
Bétaïne, **806**
Bicouche lipidique, *943*, **943**
Bijvoet, Johannes M., 183
Bimoléculaire, élimination – (E2), 267-270, 462-466
bases fortes et –, 267
description orbitalaire de l'–, 268, 268
en une étape, 267-268
état de transition et –, 268-269
Bimoléculaire, substitution nucléophile –, **224**-225
attaque dorsale et –, 225, 225
attaque frontale et –, 225, 225
réaction concertée et –, 224
Bio-informatique, 1252
Biodégradables, plastiques –, 905
Biodiesel, 944-945
Biomasse, hydroxyesters dérivés de la –, 905
Biomimétiques, synthèses –, 645
Biphénylène, 694-695
Bisphénol A, 1030-1031
Blindé, noyau –, **395**-396
Boc, acides aminés –, 1235
Boc, dérivés –, 1235
Bohr, Niels, 23*n*
Bohr, théorie de –, 23
Boltzmann, courbe de distribution de –, *54*, **54**
Boltzmann, Ludwig, 54*n*
Bombardier, scarabée –, 1053
Bombykol, 550
Borane, 529-530
Borane-tétrahydrofuranne, complexe –, 529
Bore, *33*, 33-34
Bore-hydrogène, liaison –, 528-529
Borodine, Alexandre, 853
Borohydrure, 301
Brevetoxine B, 350
Brin-matrice, séquençage de l'ADN et –, 1249, *1250*
Brins complémentaires, réplication de l'ADN et –, 1245-1246
Bromation(s)
absorptions UV, 653t
addition-1,4 et –, 621-624, 624
additions de Diels-Alder, 628, 629, 632t, 633, 634
alcènes, addition anti et –, 519-521, 520
allylique, 612-614
de l'acétone, 833
de l'hexatriène, 626
de la benzénamine, 738-739
des acides carboxyliques, 898-899
des diastéréo-isomères du bromobutane, 191-192
des phénols, 738, 1044
du benzène, 704-705
du bromobenzène, 743
du butane, 171, 194, 194-195
du méthylbenzène, 735, 1020
du méthylcyclohexane, 311
fermeture de cycle électrocyclique, 640
halogénation des alcanes et –, 115-116, 115, 116
hexanedinitrile à partir de –, 1001
polymères à partir de –, 647
Bromation allylique, 613
Brome
activation par des acides de Lewis, 704
addition aux alcènes, 519
attaque électrophile sur le benzène, 704
échange magnétique rapide et –, 421-422
halogénation radicalaire avec le –, 115-116
Bromoalcanes
ramifiés, 240, 240t, 243, 243t
réactivités relatives avec l'eau, 252, 252t
synthèse et –, 336, 345
Bromoalcènes, 585-586
Bromoalcool, synthèse d'un –, 522
Bromobenzaldéhyde, 776
Bromobenzène
acides de Lewis et –, 674
bromation électrophile du –, 743
formation du –, 704
spectre de RMN du –, 665, 665
Bromobutane
2-Bromo-3-chlorobutane, 187-189, *188*, *189*
chloration du –, 198-201
chloration en C3, 187-189, 188
énantiomères du –, 174
Bromocétone, 318
Bromoéthanes, 422, *423*, *424*
Bromométhanes, 217, 241
Bromonium, ions –. *Voir aussi* Cycliques, ions bromonium –
ouverture régiosélective des –, 523
piégeage nucléophile des –, 521-522
stéréochimie et –, 520-521
Bromononane, 987
Bromopropane, *477*, 712
Bromopropanol, 939

Brønsted, dissociation des acides de –, 65
Brønsted, Johannes Nicolaus, 58*n*
Brønsted-Lowry, réactions acido-basiques au sens de –, 221-222
Brown, Herbert C., 528
Brucine, 1220
Brutes, formules –, **37**
Buckminster Fuller, Richard, 688*n*
Buckminsterfullérène, 688-689
Butadiène
  addition de cyanure d'hydrogène au –, 1001
  additions au –, 621-626, 624
  chaleur d'hydrogénation et –, 619
  conjugaison dans le –, 619-620
  description des orbitales moléculaires du –, 620, 620
  polymères réticulés et –, 647
  structure du –, 620, 620
Butanamine, 956, 957, 993
Butane
  acide acétique par oxydation du –, 882
  bromation radicalaire du –, 194, 194-195
  contenu énergétique du –, 123
Butanediol, 288, 534
Butanenitrile, 956, 957
Butanimide, 897
Butanol, *480*, 518
Buténal, 846
Butène, 447, *481*
Butène, isomères du –, *460*, 460
Butoxyde, ion –, 293, *294*
Butylbenzène, 751
Butylé, hydroxytoluène – (BHT), **1057**
Butylée, hydroxyanisole – (BHA), **1057**
Butyllithium, 1098
Butylmagnésium, bromure de –, 940
Butyrolactone, 939

C

C-terminal, acide aminé –, **1223**
C–X, force des liaisons –, 215-216, 216*t*
C–X, polarisation des liaisons –, 216
Caenorhabditis elegans, 1251
Caféine, 975
Camphre, biosynthèse du –, 650
Cancer
  hydrocarbures aromatiques polycycliques et –, 758-760
  N-nitrosodialcanamines et –, 998
  nicotine et –, 1170-1171
Cancérigènes, agents alkylants –, 760
Cancérigènes, hydrocarbures benzénoïdes –, 758
Cancérigènes, produits – et oxacyclopropane, **370**
Caoutchouc, 647-650
Capilline, 592
Capsaïcine, 1028
Carbaldéhyde, **776**
Carbanions, **305**, 306
Carbénoïdes, 531-**532**
Carbobenzoxy, **1235**
Carbocation, 253-256, 704
Carbocation, précurseurs de –, 710
Carbocations, réarrangements de –, 338-344
  addition électrophile et –, 516
  alkylation de Friedel-Crafts et –, 712
  formulation d'un réarrangement complexe, 342-343
  mécanisme des –, 339
  migrations d'alkyles et –, 341-342
  migrations d'hydrures et –, 338-341, 339
  nouveaux produits E1 et –, 341
  réarrangement d'un alcool primaire et –, 343
Carbocations, stabilité des –
  hyperconjugaison et –, 260-261, 261
  primaire-secondaire-tertiaire, 260
  réactions SN1 et –, 260-264
  systèmes secondaires et –, 261-263
Carbocations attaquant des liaisons π, 542-543
Carbocycles, **131**, **1165**
Carbocycles naturels, 152-158
  entités isoprène, 152
  taxol, 153
  terpènes, 152
Carbonate, ions –, 18-20
Carbonation des organométalliques, **883**, 883
Carbone, allotropes du –, 688-689
Carbone, atome de –, 7
Carbone-13, résonance magnétique nucléaire du –, 422-432, *423*
  acides carboxyliques et –, 875-878
  aldéhydes et cétones, 780, 780-781
  amines, 979
  caractérisation de la viniférone et –, 655
  carbones alcyniques et –, 574
  déblindage du carbone alcénique et –, 458
  découplage de l'hydrogène et –, 424, 424-425
  déplacements chimiques typiques et –, 425t
  dérivés des acides carboxyliques et –, 929
  isotope 13C et –, 422-424, 423
  monochloration du 1-chloropropane, 430-432
  nitriles et –, 954
Carbone-métal, liaison –, 306
Carbone alkylique et liaison avec halogène, 216, *216*
Carbone carbonylique, 886
Carbones d'accolement de cycles, **149**
Carbones en α, **827**, 828
Carbonyle, fonction –, 298, 837-840
  additions ioniques et –, 787-789
  attaque nucléophile et –, 794
Carbonyle, groupes –, **69**, **775**. *Voir aussi* Aldéhydes ; Cétones
  descriptions des –, 779
  désoxygénation des –, 802-803
  formation d'hémiacétal et d'acétal et –, 791-793
  hydratation des –, 790-791
  liaisons et –, 778-779
  polarisation et –, 779
  réactivité des –, 787-789
  réactivités relatives des –, 791
  réduction par les hydrures des –, 297-301
  représentation orbitalaire des –, 778
  spectroscopie infrarouge et –, 781
  structure des –, 778-779
  thiols réagissant avec des –, 795-797
Carbonylés, composés –
  déprotonation au niveau du carbone en α, 828
  dialkylation des –, 851
  formes de résonance des – insaturés, 848
  isomérisation des –, 846-847
  scission des –, 782
Carbonyles, condensations de –, 1132-1133
Carboxamides, 984-985
Carboxylate, ions –, 898
Carboxylate, résonance dans le groupe –, 880
Carboxyle, activation du –, 1236
Carboxylique, carbone –, 886-889
Carboxylique, extrémité –, **1223**
Carboxylique, groupe –
  bandes IR et –, 877
  dimères unis par liaisons hydrogène et –, 874
  méthodes d'introduction d'un –, 883-885
  polarité du –, 874
Carboxyliques, amides –, **896**-897, 992
Carboxyliques, anhydrides –, 715, **891**, 934-935
Carboxyliques, sels –, **881**
Carotatoxine, 1193
Carothers, Wallace H., 1001*n*
Carvone, 173
Cassini, mission –, 199
Catalyse acide
  addition-élimination et –, 888
  bromation de l'acétone et –, 833
  équilibre céto-énolique et –, 830
  estérification et –, 889, 892-894
  halogénation des cétones et –, 833
  hydrolyse des nitriles et –, 955
  oxacyclopropane et –, 363-364
Catalyse basique
  addition-élimination, 887
  aldéhydes et –, 837-839
  équilibre énol-céto et –, 829
  hydratation et –, 790, 849
  hydrolyse des nitriles, 955
Catalyseur de Adams, 509
Catalyseurs, pyrolyse et –, 101-102, *102*
Catalytique, hydrogénation –, 313, 509-512
  alcènes et –, 459-461
  catalyseur hétérogène et –, 509-511
  de l'éthène en vue de produire de l'éthane, 510, 510
  hydrogénation énantiosélective et –, 512
  stéréospécificité de l'–, 511
Cationiques, intermédiaires – dans les substitutions électrophiles sur aromatiques, représentation orbitalaire, *703*
Cations acylium, **714**
  à partir des anhydrides carboxyliques, 715
  à partir des halogénures d'acyle, 715
  spectrométrie de masse et –, 782-784
  substitution électrophile sur aromatique et –, 715-716
Cellobiose, **1146**
Cellulose, **1146**-1147
Cétals, **792**
Céto, formes – de l'acétone et du phénol, 1027
Céto, tautomères –, **829**
Céto-énol, équilibres –, 829-832
Cétoacides, 799, 1091-1092
Cétoesters, 1083, 1090-1091
Cétone substituée en α, 832
Cétones, **69**, **775**. *Voir aussi* Aldéhydes ; Carbonyle, groupes –
  acidité des –, 828-829
  addition de nucléophiles modérément basiques aux –, 788t
  additions conjuguées aux –, 848

additions d'hydrures et de réactifs organométalliques aux –, 788t
alkylation des –, 834-836
amination réductrice des – avec une amine primaire, 989-990
avec d'autres groupes fonctionnels, 777
condensation aldolique et –, 839
condensation des –, 798
déblindage dans les –, 779
déplacements chimiques des –, 781
dérivés iminés des –, 800t
écriture de structures, 778
énamines et alkylation des –, 835-836
formation à partir des halogénures d'acyle, 933
formation d'hémiacétals par les –, 791-792
formation d'imines à partir des –, 797
formation d'un thioacétal cyclique à partir des –, 795
fragmentation en spectrométrie de masse des –, 782-784
halogénation acido-catalysée des –, 833
halogénation des –, 832-834
hydratation des alcynes et –, 584-585
imines spéciales et –, 799-800
insaturées, 846-859
nomenclature des –,776-778
obtention des –, 785-787
oxydation des alcools et –, 302
points d'ébullition des –, 779t
polarisation et –, 779
réactifs organométalliques attaquant les nitriles et –, 955-956
réactions de Claisen et –, 1087
réductions par des hydrures en alcools, 299-300
régions réactives des –, 787
résonance dans les –, 876
résonance magnétique nucléaire du carbone-13 et –, 780-781, 781
réversibilité de l'hydratation et –, 790-791
synthèse à partir des nitriles, 956
synthèse d'alcools à partir de –, 308
synthèses au laboratoire des –, 785-787
synthèses des –, 785t
Cétoses, **1119**, *1121*, 1129
Chaîne parentale, **73**
Chaînes alkyle, 1024-1025
Chaleur d'hydrogénation, **459**-461, 678-679, *679*
Chaleur de combustion, **122**, 135-137, 136*t*
Champ élevé, spectroscopie de RMN et –, **396**
Champ fort, spectroscopie de RMN et –, **396**
Charbon, production d'éthyne à partir de –, 590
Chargées, molécules – et règle de Hückel, 699-701
Charges, structures de Lewis avec séparation de –, **15**
Chauvin, Yves, 549*n*
Chichibabin, Alexei E., 1185
Chichibabin, réaction de –, **1185**, 1189
Chimie organique
étendue de la –, 2-5
groupes fonctionnels et –, 2-3
mécanismes et –, 4-5
réactions et –, 4-5
synthèses et –, 3
Chimie pharmaceutique, origines de la –, 1062-1063
Chimiluminescence des 1,2-dioxacyclobutanes, 351
Chiral, 689
Chirale, chromatographie –, **203**, *204*
Chirales, molécules –, 171-174
atomes asymétriques et –, 172
distinction des molécules achirales, 173-174
énantiomères, 171-172
plans de symétrie et –, 173-174, 174
superposition et –, 171-172
Chirales, substances – naturelles, 173
Chiraux, composés –, pouvoir rotatoire spécifique, 175-176, *176*
Chiraux, médicaments –, racémiques ou énantiomériquement purs, 196-197
Chloral, 118
Chloration d'une molécule avec seulement un type d'hydrogène, 117
Chloration de l'éthanol, 118
Chloration des alcanes supérieurs, 111-113
2-méthylpropane, 113
éthane, 111
liaisons C–H secondaires et –, 111-113
liaisons C–H tertiaires et –, 113
non sélective, 113
propane, 112, 112
Chloration du (*S*)-2-bromobutane, 195-198, *198*
Chloration du 2-bromobutane racémique, 198-201
Chloration du méthane, 104-109
arrachement d'un atome d'hydrogène et –, 105, 105-106
arrachement d'un atome de chlore et –, 106-107, 107
conversion en chlorométhane, 104
étape d'amorçage, 105
étape par étape, 104-109
étapes de propagation et –, 105-107
étapes de terminaison et –, 107-109
interprétation et –, 104-105
mécanisme de la –, 104
mécanisme radicalaire en chaîne et –, 107-108
observations expérimentales et –, 104
Chlore, 117, 421-422
Chlore, monoxyde de – (ClO), 121
Chloroalcane, synthèse d'un – avec $SOCl_2$, 345-346
Chlorobenzène, 1035
Chlorocyclobutane, 288
Chloroéthane, 240, *240*, 708
Chloroéthane, rotation rapide dans l'échelle de temps RMN, 402, *402*
Chloroéthène, synthèse du –, 547
Chlorofluorocarbures (CFC)
déplétion de l'ozone et –, 121
irradiation ultraviolette et –, 120
substituts pour les –, 121
Chloroforme, 532
Chlorométhane, 65
conversion du méthane en –, 104
ion hydroxyde et –, 240, 240
réaction du – avec de l'hydroxyde de sodium, 223-224
Chlorométhanes, déblindage cumulatif dans les –, 399
2-Chloro-2-méthylpropane, 240, *240*
2-Chloropropane, 240, *240*
Chlorure d'acétyle, 927, 930
Chlorure de benzènesulfonyle, obtention du –, 707
Chlorure de benzoyle, 932
Chlorure de butanoyle, 889, 891
Chlorure, ion –, 8
Chlorures d'acyle
acylation de Friedel-Crafts et –, 714
conversion des acides carboxyliques en anhydrides, 891
conversion des alcools en esters, 931-932
conversion des amines en amides, 932-933
conversion en cétones et –, 933
formation à l'aide de chlorure de thionyle, 891
hydrolyse et –, 931
réduction des – et aldéhydes, 933-934
Chocolat, 1144
Cholestérol, 155, 1188-1189
Chromatographie d'affinité, **1230**
Chrome, réactifs à base de –, 301-303
Chromiques, esters –, **303**-304
Chymotrypsine, 1228
Ciguatoxine, 548
Cimétidine, 59
Cinchona, 536
Cinétique, contrôle –, **50**, 623-625
Cinétique, distribution de l'énergie –, 54
Cinétique, processus chimiques simples et –, **50**-56
Cinétique de réactions, 223-236
Ciprofloxacine, 1019
Cires, **942**
Claisen, condensation de –, **1081**
analyse rétrosynthétique de la –, 1088
cétones et –, 1087
condensations de Dieckmann, 1085
condensations mixtes, 1084-1085
de l'acétate d'éthyle, 1082
échec de la –, 1084
en biochimie, 1086-1087
inverse de la –, 1084
mécanisme de la –, 1082-1083
Claisen, Ludwig, 1048*n*
Claisen, réarrangement de –, **1048**, 1048-1049
Claisen mixte, condensations de –, **1084**-1085
Clemmensen, E. C., 750*n*
Clemmensen, réduction de –, **750**, 803
Clopidogrel, 1166*t*
Clostripan, 1223
Cobalamine, 1167
Cocaïne, 1194
Codons, **1246**-1247
Coenzyme A, *902*
Coenzyme Q, **1053**
Cœur, configuration du –, **9**
Collisions, barrières d'énergie d'activation et –, 54
Combustion des alcanes, **122**-123, 122*t*
Comparative, génomique –, 1252
Comportement ambident, **829**
Composés β-dicarbonylés
condensations de Claisen et –, 1082-1090
en tant qu'intermédiaires de synthèse, 1090-1095
valeurs de pK_a des –, 1084t
Conception rationnelle de médicaments, **1153**
Concertée, réaction – et substitution nucléophile bimoléculaire, **224**
Condensations aldoliques, 836,**837**-840
cétones et –, 839
croisées, 840-843
croisées réussies, 843

dans la nature, 841
diones et –, 844
intramoléculaires, 843-845
Condensations, **798**, 800, 840-843, 1181-1182
Configuration absolue
diffraction des rayons X et –, 177-178
projections de Fischer et –, 182-187, 183
stéréo-isomères et –, **177**-182
Conformationnel, basculement –, 144, *144*
Conformationnelle, analyse –, **80**
Conformationnelle, analyse – de l'éthane, 79-82
énergies potentielles et –, 81-82, 82
projections de Newman et –, 80-81, 82
rotation et –, 79-80, 80
Conformationnelle, analyse – du butane, 83-85, *84*
Conformationnelle, interconversion –, 401-402, *403*
Conformationnelles, représentations – du glucofurannose et pyrannose, 1126
Conformationnels, isomères –, 133
Conjugué, acide –, **60**
Conjuguée, base –, **60**
Conjuguées, additions –, 850, 852-855
Conjugués, aldéhydes et cétones insaturés –, 846-847
Conjugués, dienes –, **609**, 617-621
cycloadditions de Diels-Alder et –, 628-639
hydrocarbures avec deux doubles liaisons et –, 617-618
les plus simples, 617
polymérisation des –, 647-650
stabilité des –, 618-619
Conjugués, systèmes π –, 653-654, 653*t*
Conservateurs, 1057-1058
Constante de dissociation des acides, **59**
Constitution, isomères de –, **37**, 133, **169**
Contrôle du poids, amines et –, 974-975
Convergente, synthèse –, **317**
Cope, réarrangement de –, 1049
Copolymère ABS, 648
Corey, Elias J., 314*n*
Corotatoires, processus –, **641**-642
Corrélation, spectroscopie de –, 428-429
Corticostéroïdes, 217, **905**
Cortisol, 217
Cortisone, 156
Coulomb, forces de –, 5-6, 77-78, *78*
Coulomb, loi de –, **5**
Couplage
constantes de –, 409, 456t
couplage cis, 454-456
couplage trans, 454-456
Couplage *cis*, 454-456
Couplage *trans*, 454-456
Covalente, liaison –, *6*
liaisons simples, 9-10
notation à l'aide de traits, 16-17
orbitales moléculaires et –, 28-31
partage d'électrons et –, 9-10
règle de l'octet et –, 7-13
Crafts, James M., 708*n*
Cram, Donald J., 350
Craquage, **102**
Crick, sir Francis H. C., 1244*n*
Croisées, condensations aldoliques –, **840**-843
réussies, 843
stéréosélectives, 842
Crutzen, Paul, 120*n*
Cryptands, *349*, **349**
Cubane, 3
Cumulés, dienes –, **617**
Cuprates, 310
Curl, Robert F., 688*n*
Cyanhydrines
addition de cyanure d'hydrogène et –, 804
allongement de la chaîne d'un ose via des –, 1136
formation des –, 804
Cyanure, substitution par du – et réduction, 987
Cycle, courant de –, 684, *684*
Cycle, taille du –, 353-354
Cycle, tension de –, **135**-137
Cycle de Krebs, **1100**
Cycles benzéniques
activation ou désactivation par des substituants, 732-734
effets orienteurs des substituants, 738-745
électrophiles de Friedel-Crafts et –, 751effets inductifs des substituants et –, 733
réactions électrocycliques des –, 1048-1049
Cycles pontés, 149-150
Cyclique, acétalisation –, 794
Cyclique, ester periodique –, 1130
Cyclique, formation d'un hémiacétal –, 1123-1124
Cyclique, recouvrement – et orbitales moléculaires du benzène, 680-681, *681*
Cycliques, acétals –, 794
Cycliques, alcanes –, **131**
Cycliques, alcools –, 288
Cycliques, amides –, 945
Cycliques, anhydrides –, 892, 935
Cycliques, éthers –, *352*, 352-354, 1134-1135
Cycliques, formation d'acétals – à partir de diols vicinaux, 1135
Cycliques, ions bromonium –, 520-521, *520*
Cycliques, polyènes conjugués –, 696-698
Cycliques, systèmes conjugués –, **627**
Cycliques, thioacétals –, 795, 1098-1099
Cycloaddition, réactions de –, **628**
Cycloadduits, **628**
Cycloalcanes, **67**, **131**
alcanes polycycliques, 149-152
chaleurs de combustion et –, 135-137, 136t
cycloalcanes plus petits et tension, 137-139
cycloalcanes supérieurs, 149
cyclobutane, 138
cyclohexane, 140-144
cyclohexanes substitués, 144-149
cyclopentane, 138
hormones sexuelles et –, 156-157
noms des –, 132
produits carbocycliques naturels, 152-158
propriétés des –, 134, 134t
stéréo-isomères et –, 133
stéroïdes, 154-157
tension d'éclipse (torsionnelle) et –, 137
tension de cycle et structures des –, 135-139
tension due aux angles des liaisons et –, 137
Cycloalcanes plus grands, 149
Cycloalcanols, **288**
Cycloalcanones, **777**
Cycloalcènes, 461
Cycloalkyle, radicaux –, **132**
Cyclobutadiène, 693-694, 697
Cyclobutane, *138*
Cyclodécane, 149
Cycloheptatriényle, cation –, 699
Cyclohexadiène, 698
Cyclohexanamine, 977, 978, 984
Cyclohexane, 140-144
atomes d'hydrogène axiaux et équatoriaux et –, 141-143, 143
basculement conformationnel du –, 144, 144
conformation bateau-croisé, 141, 141
conformation chaise du –, 140, 140, 141, 142-143
conformations moins stables, 141
cyclohexane plan, 141, 141
dessiner des cyclohexane chaise, 142-143
forme bateau, 141, 141
interconversion chaise-chaise du –, 142
structure chimique, 2
tension transannulaire et –, 141
Cyclohexanedione, 1088
Cyclohexanes, 151. *Voir aussi* Cyclohexanes substitués
conformation, 402, 402
substitués, 144-149
Cyclohexanes chaise, 140, *140*, *141*, 142-143
Cyclohexanes substitués, 144-149
compétition pour les positions équatoriales et –, 147-148
interactions 1,3-diaxiales et –, 145
méthylcyclohexanes axiaux et équatoriaux, 144-146, 146t
projection de Newman des –, 145
Cyclohexanol, 288, 337, *472*
Cyclohexanone, 780, *780*
Cyclohexanone, ion énolate de la –, 829
Cyclohexène, 447, 519, 532
Cyclooctatétraène, 695-696, *696*, 697, 700
Cyclooxygénase, 1043
Cyclopentadiène, 636, 698
Cyclopentadiényle, anion –, 699
Cyclopentane, 138, *138*
Cyclopentanone, 781
Cyclopropane(s)
carbènes et carbénoïdes halogénés et –, 531-532
conversion des alcènes en –, 531
longueurs et angles des liaisons, 137
modèle moléculaire du –, 137
représentation orbitalaire du –, 137
synthèse du –, 532
tension d'éclipse (torsionnelle) et –, 137
tension de cycle dans le –, 136
tension due aux angles des liaisons et –, 137
Cystéine, 1217
Cytochromes, **1054**
Cytochromes, protéines –, 298
Cytosine, **1241**

D

Dakar, 1166*t*
Daunomycine, 1151
Daunosamine, 1151
DDT, 118
De Broglie, Louis-Victor, 24*n*
De Broglie, relation de –, 24
Déblindage, **396**, 399, 399*t*
Décalée, conformation –, **79**
Décaline-*cis*, 150, *150*
Décaline-*trans*, 150, *150*

Décaline, 149
Décanamine, 987
Décanenitrile, 987
Décarboxylation, 1091-1092
Décarboxylation oxydative, 1137
Découplage, **421**
Dégénérées, solutions – (orbitales), **25**
Degré d'insaturation, 482-483, 482*t*
Déhydrobenzène, **1036**
Déhydromatricaria, ester –, 592
Délocalisation, spectres électroniques et –, 652-654
Délocalisées, charges –, **18**
Délocalisés, électrons –, **609**
Délocalisés, systèmes π –
  attaque électrophile sur les diènes conjugués, 621-625
  conjugaison étendue et benzène, 626-627
  contrôle cinétique et thermodynamique, 623-625
  cycloadditions de Diels-Alder, 628-639
  diènes conjugués et –, 617-621
  halogénation radicalaire allylique et –, 612-614
  interaction face à face de deux doubles liaisons, 622
  polymérisation des diènes conjugués, 647-650
  réactifs organométalliques allyliques, 616-617
  réactions électrocycliques, 640-647
  substitution nucléophile des halogénures allyliques, 614-616
  système prop-2-ényle (allyle) et –, 610-612
  transitions électroniques dans les –, 652
Démercuration, 525-528
Demi-chaise, conformation – du cyclopentane, **138**
Dénaturation, **1229**
Déplacements chimiques, **395**-400. *Voir aussi* Résonance magnétique nucléaire, spectroscopie de –
  acides alcanoïques et –, 875-876
  alcynes et –, 574
  aldéhydes et cétones, 781
  amines et –, 979
  effet d'un hydrogène voisin sur les – et couplage spin-spin, 408, 408-409
  groupes fonctionnels et –, 397-399
  hydrogènes allyliques et –, 683
  hydrogènes benzyliques et –, 683
  spectroscopie de RMN du carbone-13 et –, 425t
  valeurs typiques d'hydrogènes, 398t
Déprotonation
  des alcynes, 570-571
  des cétoesters, 1083
  des composés carbonylés au niveau du carbone α, 828
  des dithiacyclohexanes, 1098
  des halogénoarènes, 1036
  du méthylbenzène, 1024
  sels de phosphonium et –, 804
Désactivateurs, **732**
Déshydratation d'un aldol, 838-839
Déshydratation, **337**
  d'un hémiaminal, 798
  des alcools, 337
  des aldols, 838-839
  du cyclohexanol, 337
Déshydratation en milieu acide, 466-467
Déshydrobromation, *463*
Désoufrés, thioacétals –, **797**
Désoxygénation du groupe carbonyle, **802**-803
Détergents, 707
Détergents, synthèse de – aromatiques, 707
Deutériés, hydrocarbures –, 307
Deutérium, 307
Deutérium, formation d'énol et échange de –, 830-831
Deux dimensions (2D), RMN à –, 428
Dextrogyre, **174**
Dialkylation de composés carbonylés insaturés, 851
Dialkylé, synthèse d'acide acétique –, 1093
Dialyse, **1230**
Diamantoïdes, 151
Diamants, 688-689
Diamines, **972**
Diaminoalcyne trémorine, 593
Diaminodiphénylsulfone, 370
Dianions aromatiques, 700
Diastéréo-isomères, **189**-190. *Voir aussi* Méso, composés –
Diastéréotopiques, non-équivalence d'hydrogènes –, 418-419
Diaxiales, interactions –, **145**
Diazépam, 1167
Diazoïque, copulation –, **1061**
Diazométhane, **531**, **1002**-1003
Diazonium, groupe –, 1060
Diazonium, ions –, **997**
Diazotation, **1038**, 1060
Dibenzoyle, peroxyde de –, 542
Dibromobenzène, 674
  synthèse du –, 1060
1,4-Dibromobenzène, 743
Dicarbonylés, composés –, 1174, 1178
Dications aromatiques, 700
Dichlorocarbène, 532
Dichlorprop, 196
Dicyclohexylcarbodiimide (DCC), **1236**
Dieckmann, condensations de –, **1085**
Dieckmann, Walter, 1085*n*
Diels-Alder, cycloadditions de –, 1178
Diels-Alder, réactions de –, **628**-639, 681, 1052
  cycloadditions et règle endo, 636-638
  diènes et diénophiles dans les –, 628-632, 632t
  en tant que transformation économique d'atomes, 637
  état de transition dans les –, 633
  représentation orbitalaire des –, 633, 633
  stéréospécificité et –, 634-635
Diène riche en densité électronique, 628
Dienes. *Voir aussi* Conjugués, dienes–; Non conjugués, dienes–
  conjugués, 617-621
  dans les réactions de Diels-Alder, 628-632, 632t
  non réactionnels, 634
  particulièrement réactifs, 634
  réactivité des –, 628-629
  stéréochimie des –, 635
Diénolate, ion –, 847
Diénophiles, **628**
  dans les réactions de Diels-Alder, 628-632, 632t
  réactivité des –, 628-629
  stéréochimie des –, 634
Diéthyle, oxyde de –, 369
Diéthyléthanamine, 979, *980*
Difonctionnels, composés –, **846**
Dihalogénoalcanes, 576-577
Dihydropyridines, 1186-1187
Diisopropylamine, 982
Dimérisation des alcènes, 452-453
Diméthylacétylène, 568
Diméthylbenzène, 675, *683*
Diméthylcyclohexylamine, *978*
Diméthyléthoxycarbonyle, **1235**
Diméthylformamide (DMF), 928
Diméthylméthanamine, 982, 987
Diméthylpentanamide, 949
Diméthylsulfoxyde (DMSO), 236
Dimétylpropane, *479*, 480
Dinitrobenzène, 665, *665*
Dinucléotides, libération de –, 1254
Dinucléotides, synthèse des –, 1253
Diodes organiques émettant de la lumière (OLED), 631
Diosgénine, 132
Dioxacyclobutanes, 351
Dioxyde d'azote, 119
Dioxyde de carbone, réaction avec les réactifs organométalliques, 883
Dipeptides, **1222**, 1238-1239
Dipôle-dipôle, attraction –, 216
Dipôle-dipôle, interactions –, *78*
Dipôles, **11**
Dirac, Paul, 23*n*
Disaccharides, **1119**, 1142-1146
Disrotatoire, mouvement –, **642**
Dissociation, énergies de –, 96, 794*t*
Dissymétrique, éther –, **70**
Distortionless enhanced polarization transfer (DEPT), *427*, 427-430, 431
Disubstitués, benzenes –, 745-748
Disulfures, **366**-367
Dithiacyclohexane, déprotonation du –, 1098
Dithiacyclohexane, méthode au –, 1103
Dodécaèdre, 150
Dopage, 620
Dorsale, attaque – lors des substitutions nucléophiles bimoléculaires, 225, *225*
Double addition d'hydrures, ions carboxylate et –, 898
Double déshydrohalogénation, 577
Double élimination, préparation des alcynes par –, 576-577
Double halogénation, alcynes et –, 583
Double hélice, acides nucléiques et –, 1244-1245, *1245*
Doubles liaisons carbone-carbone, 805-807
Doubles liaisons
  constantes de couplage autour des –, 456t
  couplage cis via les –, 454-456
  couplage trans via les –, 454-456
  isomères, 447
Doublets, spectroscopie de RMN et –, **407**-408
Droite, alcanes à chaîne –, **70**, 77

E

E,Z, système –, **448**
E1, élimination – et réarrangements, 341
E1, produits –, 341
E2, réactions –
  diagrammes d'énergie potentielle pour les –, 463
  favorisant trans plutôt que cis, 465
  régisélectivité dans les –, 462-464, 463
Eau
  attaque nucléophile par l'–, 254
  dipôles au niveau des liaisons et des molécules, 290
  liaisons hydrogène et –, 290-291

similitude structurelle avec les alcools, 289-290, 291
suroxydation des alcools et –, 786
valeurs des pK_a des alcools dans l'–, 292, 292t
Éclipse, tension d'– (torsionnelle), **137**
Éclipsée, conformation –, **79**
Edman, dégradation d'–, 1231
Edman, Pehr V., 1231*n*
Efexor, 1166*t*
Effet de proximité, 354
Ehrlich, Paul, 1063
Élasticité, **648**
Électroaffinité, **8**
Électroattracteurs, substituants –, 880-881
Électrocycliques, réactions –, **640**-647
mouvement disrotatoire et –, 642
processus corotatoires et –, 641-642
règles de Woodward-Hoffmann et –, 643-646
Électroluminescence, 631
Électronégativité, *11*, **11**, 61, 399, 399*t*
Électronique, corrélation –, **77**
Électroniques, excitations – et lumière ultraviolette et visible, *651*, 651-652
Électroniques, points – et modélisation des liaisons, 13-18
Électroniques, spectres –, **651**, 652-654
Électroniques, transitions –, **389**
Électrons, courant de cycle, 683-686
Électrons, mouvements des – et emploi de flèches incurvées, 57, 221-223
Électrons, partage d'– et liaisons covalentes, 9-10
Électrons, répulsion des –, 12-13
Électrons, tranferts d'–, 8-9
Électrons appariés, **26**
Électrons π, 453-454, *454*, 684, *684*
Électrophile, acylation –, 715
Électrophile, addition –, 512-516, 521-525
de protons aboutissant à des carbocations, 513
des halogènes aux alcènes, 518-521
ouverture des ions halogénium et –, 522-524
piégeage des ions bromonium et –, 521-522
réactions des alcynes et –, 582-585
réarrangements des carbocations et –, 516
règle de Markovnikov et –, 514-515
Électrophile, attaque – sur des benzènes disubstitués, 745-753
Électrophile, attaque – sur le phénanthrène, 757
Électrophile, bromation –, 704, 735, 743
Électrophile, chlorométhylation – du polystyrène, 1238
Électrophile, hydratation –, 516-518
Électrophile, nitration –
de l'acide benzoïque, 742
du (trifluorométhyl)benzène, 737
du N-phénylacétamide, 739
Électrophile, oxygène –, 533
Électrophile, protonation-addition –, 789
Électrophile, substitution – sur aromatique, **674**
benzène et –, 702-703
effets des substituants et –, 744t
ions acylium et –, 715-716
pyridines et–, 1184-1185
pyrrole, furanne, thiophène et–, 1176-1177
Électrophile, substitution – naphtalène et –, 754-756
phénols et –, 1044-1047
sels d'arènediazonium et–, 1061
Électrophiles, **65**-66, 756
Électrophiles, Friedel-Crafts, 751
Électrophiles, substitution nucléophile et centres –, 218
Électropositif, **11**
Électrotrophorèse, **1230**
Élémentaire, analyse –, **37**
Élimination, processus d'–, **2**
Empreintes digitales, région des – en spectroscopie infrarouge, **471**
Énamines, **800**, 835-836
Énantiomères, 171-172, 174
attrubution du stéréodescripteur R ou S, 178, 178
chromatographie chirale et –, 203, 204
configuration absolue et –, 177-182
diffraction des rayons X et –, 177-178
excès énantiomérique, 176, 199
homogénéité énantiomérique de la nature, 199
régles séquentielles et –, 178-184
règles séquentielles R-S et –, 177-182
résolution des –, 202-204, 203
résolution spontanée et –, 199
rotation optique et –, 176-177
synthèse d'–, 229-231
Énantiomériquement purs, acides aminés –, 1220-1221, 1222-1223
Énantiosélective, hydrogénation –, 512
Énantiosélective, synthèse –, 197
Endo, adduit –, **636**
Endo, règle –, **637**-638
Endothermique, processus –, **52**, 1082
Énergie à partir d'hydroxyesters dérivés de la biomasse, 905
Énergie d'activation
barrières et –, 54
collisions et –, 54
vitesse des réactions chimiques et –, 53-54
Énergie libre, variation d'–
dispersion d'énergie et –, 51-53
forces des liaisons et –, 51-53
variation d'enthalpie et –, 51-52
variation d'entropie et –, 52-53
Énergie, dédoublement de l'–, **30**
Énergie, dispersion d'– et entropie, 51-53
Énol-céto, équilibre –
en catalyse acide, 830
en catalyse basique, 829
substituants et –, 830
Énol-céto, tautomérie –, **829**-832
Énol, alkylation d'un –, **994**-996
Énol, formation d'un –, 830-831, 1027
Énolate de l'acétone, 828
Énolate, ions –, 21, **828**-829
additions conjuguées des –, 852-855
mécanisme de l'halogénation des –, 834
résonance dans les –, 880
Énolates
alkylation des –, 834-835
fonction carbonyle et –, 837-840
formation des –, 941
préparation des –, 828
Énolisables, hydrogènes –, 831, 842
Énolisation, 832, 833
Énones, **846**, 848-849, 1052
Enthalpie, variation d'–, **51**-52
Entropie, variation d'–, **52**-53
Enveloppe fermée, configurations à –, **27**-28, *28*
Enveloppe ouverte, configurations à –, **28**
Enveloppe, conformation –, **138**
Enzymatique, clivage –, 1232-1233, 1232*t*
Enzymatique, condensations aldoliques stéréosélectives sous catalyse – dans la nature, 841
Enzymes, 199, 842, **1211**
Épiandrostérone, 154
Épimères, **1119**
Épinéphrine, 974
Époxydation, 532-534, **533**
Époxyde-hydratase, 758
Équatorial, méthylcyclohexane –, 144-146
Équatoriales, positions – du cyclohexane, 141-143, *143*, 147-148
Équilibre, constantes d'–, **50**, 58-61
Équilibres acido-basiques, 293
Équilibres, thermodynamique des transformations chimiques et –, 50-51
Équivalence chimique, tests d'–, 400-405, *403*
Équivalents d'anion acyle, **1081**, **1098**-1103
Érythromycine, *947*
Érythrose, 1120
Escitalopram, 1166*t*
Essentiels, acides aminés –, **1212**
Estérification, **344**, **888**-889
acido-catalysée, 892-894
alcanoates de phényle et –, 1042
des hydroxyacides en lactones, 894
glucose et –, 1133
intramoléculaire, 894
Esters, **892**-895
à partir des alcools, 344-347
chimie des –, 936-942
cires, graisses, huiles et –, 942
conversion d'un ester éthylique et –, 939
conversion d'une lactone et –, 939
conversion des amines en amides, 939
conversion des chlorures d'acyle en –, 931-932
conversion non catalysée des – en amides, 939
énolates, 941
formation d'acides carboxyliques, 892-893
formation des –, 1133-1135
hydrolyse à l'aide d'une base aqueuse, 938
hydrolyse acido-catalysée et –, 893, 937
hydrolyse en acides carboxyliques, 937-938
hydrolyse en milieu basique et –, 938
hydrolyse et –, 296, 893
inorganiques, 344
lipides, 942-943
organiques, 344
réduction en alcools, 941
réduction en aldéhydes, 941
synthèse des halogénoalcanes et –, 344-347
transestérification, 939
transformation à l'aide de réactifs de Grignard et –, 940

Estradiol, 157
État d'équilibre, **50**
État de transition S_N2 au niveau d'un carbone benzylique, 1022-1023, *1023*
Étendus, systèmes π –, 626-627
Éthane
  chloration de l'–, 111
  conformations de l'–, 79-82
  représentations de l'–, 80
  structure chimique, 2
Éthanenitrile, *954*, 956
Éthanethiol, 370
Éthanol, *37*, 37-38, 367
  chloration de l'–, 118
  préparation de l'–, 295
Éthènamine, 836
Éthène
  doubles liaisons dans l'–, 449
  liaisons π et –, 35, 35, 449-452
  oxydation de l'–, 882
  polymérisation radicalaire de l'–, 544-545
  réactions d'addition et –, 508t
  structure et liaisons dans l'–, 449-452
  structure moléculaire de l'–, 449
  transitions de plus basse énergie dans l'–, 653t
Éthénol, 830
Éthénylbenzène, 675
Éther, synthèse des –, 355-357
  à partir des alcools primaires, 355-356
  à partir des alcools secondaires, 356
  à partir des alcools tertiaires, 356
  par la méthode de Williamson, 350-355
  par oxymercuration-démercuration, 527
Éthers, **69**, **288**
  absence de liaisons hydrogène et –, 348
  alcoolyse et –, 357
  analogues soufrés des –, 365-367
  cryptands, 349, 349
  éthers *tert*-butyliques, 358-360
  éthers-couronnes, 348, 348, 349-350
  formation des –, 1133-1135
  ionophores, 349-350
  noms des solvants, 348
  noms et propriétés physiques des –, 347-350
  peroxydes à partir des –, 357
  points d'ébullition des –, 349t
  propriétés physiologiques et usages des –, 367-371
  réactions des –, 357-360
  scission des éthers primaires, 357-358
  scission des éthers secondaires, 358
Éthers-couronnes, *348*, **348**, 349-350
Éthoxyborohydrure, 301
Éthoxyéthane, 333, 369
Éthylcyclopentanol, 288
Éthyle, acétate d'–, 1082
Éthyle, acidité des hydrogènes de l'–, 453
Éthyle, propanoate d'–, 940
Éthylène, 446
Éthylèneglycol, 369
Éthylique, ester, 939
Éthylméthylamine, 876
Éthyne
  caractéristiques de l'–, 569
  chimie industrielle de l'–, 590-591
  combustion de l'–, 570
  comme produit de départ dans l'industrie, 590-591
  liaisons π dans l'–, 35, 35
  production à partir du charbon, 590
  réactions d'addition à l'–, 591
  structure moléculaire de l'–, 569
Éthynyle, **568**
Éthynylestradiol, **593**
Excitation, **389**
Excité, état électronique –, 651
Exhaustive, méthylation –, **993**
Exo, adduit –, **636**
Exothermiques, réactions –, **52**
Explosifs, nitroarènes –, 741
Extrémité 3', **1243**
Extrémité 5', **1243**
Extrémité amino, **1223**

F

Face à face, diène –, 622
Faibles, nucléophiles –, 270-271
Famotidine, 59
Faraday, Michael, 673
Farnésol, 650
Fehling, test de –, **809**
Fertilité, contrôle de la –, 156-157
Fibres, à partir d'esters dérivés de la biomasse, 905
Fibres acryliques, **591**
Fibreuses, protéines –, **1228**
Fischer, Emil, 183, 892, 1136n
Fischer, estérification de –, 892-893
Fischer, la preuve de –, **1138**
Fischer, projections de –, 182-187, 183
  acides aminés et –, 1213
  configuration absolue et –, 186-187
  glucopyrannoses et –, 1125
  glucose et –, 1122
  les deux énantiomères du glycéraldéhyde et –, 1119
  permutations de substituants dans les –, 185-186
  pouvoir rotatoire et configuration absolue, 184
  structures perspectives (avec tirets et coins) et –, 183-184
Flèches incurvées, 57, 65, 221-223
Fleming, sir Alexander, 946
Fluor, halogénations à l'aide de –, 109-110, 115-116
Fluoration, *115*, 115, 704
Fluorouracile, 1243
Fluorure de cyclohexanecarbonyle, 930
Fluticasone, 1166*t*
  propionate de –, 217
Fonctionnalités, **67**
Fonctionnelle, génomique –, 1252
Fondamental, état électronique –, **651**
Forces motrices, **50**
Formaldéhyde
  composés organométalliques et –, 308
  formation d'alcool à partir de –, 308
  nomenclature et –, 776
  point d'ébullition du –, 779t
Formaldéhyde protonné, 15
Formation angulaire, stéroïdes et –, **154**
Formules avec traits de liaisons, **38**
Formules condensées, **36**
Formyle, groupe –, **777**
Fortement basiques, nucléophiles –, 271-272
Fortement substitués, alcènes –, 460-461
Fourier, Joseph, 389
Fourier, transformée de – (FT), **389**
Fréons, **120**
Friedel, Charles, 708*n*
Friedel-Crafts, acylations de –, **714**-717
  acétylbenzène et –, 750-751
  additifs industriels en parfumerie et –, 787
  benzène et –, 708
  chlorure d'acétyle et –, 714
  halogénoalcanes primaires et –, 709
  halogénures non réactionnels et –, 710
  intramoléculaires, 709
  limitations des –, 712-714
  phénols et –, 1044
  précurseurs de carbocations et –, 710
  réduction de Wolff-Kishner et –, 803
Friedel-Crafts, alkylations de –, 708-711
Friedel-Crafts, électrophiles de –, 751
Frontale, attaque – lors des substitutions nucléophiles bimoléculaires, 225, *225*
Fructose, **1119**, 1124
Fullérènes, 688-689
Furannes
  composés dicarbonylés et –, 1174
  hydrolyse des –, 1178
  paires électroniques et –, 1172-1174, 1173
  substitution électrophile sur aromatique et –, 1176-1177
Furannoses, **1122**
Furchgott, Robert F., 1216*n*
Fusion angulaire, **690**

G

Gabriel, Siegmund, 988*n*
Gabriel, synthèse de –, **988**, 1218
Galactose, 1141
Gastrique, muqueuse –, 59
Gauche, **83**, *84*
Gaz à l'eau, **295**
Gel, chromatographie par filtration sur –, **1230**
Géminé, couplage –, **409**, **455**
Géminé, dihalogénoalcane –, **583**
Géminés, diols –, **790**
Gènes, **1246**
Génétique, code –, **1247**
Génome humain, séquençage rapide de l'ADN et –, 1249-1252
Génomes, **1246**
Géodésique, dôme –, 689
Géométriques, isomères –, **447**
Géraniol, 650
Géranyle, pyrophosphate de –, 650
Gibbs, Josiah Willard, 50*n*
Gibbs, variation d'énergie libre standard de –, **50**-51
Gilbert, Walter, 1249*n*
Gilman, Alfred G., 844*n*
Globulaires, protéines –, **1227**
Glucides. *Voir aussi* Oses
  anomères des oses simples, 1127
  chimie polyfonctionnelle des oses, 1128-1130
  clivage oxydatif des oses, 1130-1131
  condensations de carbonyles avec des dérivés aminés, 1132-1133
  configurations des aldoses, 1139-1141
  conformations et formes cycliques des oses, 1122-1126
  construction et dégradation de sucres, 1136-1139
  disaccharidase, 1142-1146
  formation d'esters et d'éthers, 1133-1135
  glycosides, 1133-1135
  mutarotation du glucose, 1127

noms et structures des –, 1118-1121
oses complexes dans la nature, 1142-1146
oxydation en acides carboxyliques, 1128-1130
polysaccharides et autres oses naturels, 1146-1153
processus de reconnaissance cellulaire et –, 1149-1151
réduction des monosaccharides en alditols, 1131-1132
substituts de sucres dérivés de glucides, 1144-1145
Glucitol, 1132
Glucocorticoïdes, récepteur aux –, 217
Glucofurannose, 1126
Gluconéogenèse, 841
Glucopyrannose, structure du –, *1127*
Glucopyrannoses, 1125
Glucose, **1119**
estérification du –, 1133
formation d'un hémiacétal cyclique et –, 1123
formes à chaîne ouverte du –, 1127
formes pyrannosiques du –, 1127
mutarotation du –, 1127
Glucosides, **1134**
Glucosylcérébroside, 1150
Glutathion, **1056**, 1224
Gly-Ala, préparation de –, *1236*
Glycéraldéhyde, 1119
Glycérol, 369
Glycine
déprotection du groupe amino de la –, 1235
protection du groupe amino de la –, 1235
synthèse de Gabriel de la –, 1218
zwittérion, 1214
Glycogène en tant que source d'énergie, **1148**-1149
Glycolipides, **1149**
Glycoprotéines, **1149**
Glycosides, 1133-1135, **1134**
Glycosyle, groupe –, **1151**
Glycylalanine, 1224, 1234-1235
Goodyear, Charles, 648*n*
Graisse des restaurants, 945
Graisses, **901**, **942**. *Voir aussi* Acides gras
Graisseuses, molécules – dans le beurre et les margarines, 460
Gramicidine S, 1225, *1225*
Graphite, 688-689
Gras, acides – trans, 511, 903
Grignard, formation d'un –, 306
Grignard, François Auguste Victor, 305
Grignard, réactifs de –, 304-**305**, 311
bromocétone et –, 318
formation d'alcools à partir de –, 308
ouverture du cycle des oxacyclopropanes par les –, 362
transformation d'esters en alcools, 940
Grippe aviaire, 1152-1153
Groupe acétyle, **777**
Groupes fonctionnels, **2**-3, **67**-70
déplacements chimiques et –, 397-399
groupes fonctionnels courants, 68t-69t
hydrocarbures, 67
liaisons polaires et –, 69-70
profils de fragmentation et –, 480
symbole R et –, 70
Groupes sortants
acides carboxyliques et –, 937-939
facilité de substitution et –, 231-233
forces basiques et –, 232, 232t
réactions SN1 et –, 258
substitution nucléophile et –, 218
Grubbs, Robert H., 549*n*
Guanidine, 1216
Guanine, **1241**
Guanine-cytosine, liaisons hydrogène, *1244*

H

Halogénation, **95**
alcynes et –, 583
aldéhydes et cétones et –, 832-834
alkylbenzènes et –, 1020-1021
amidates et –, 950-952
benzène et –, 704-705
cyclopropanes et –, 531-532
énolisation et –, 833
fluor et brome et –,115-116
ion énolate et, 834
phénols et –, 1044
radicaux en synthèse et –, 116-118
Halogénation du méthane
chloration et –, 104-109
deuxième étape de propagation et –, 110
diagrammes d'énergie potentielle, 110
enthalpie des étapes de propagation et –, 109t
états de transition précoces et –, 110
états de transition tardifs et –, 110
postulat de Hammond et –, 110
réactions du fluor et de l'iode et –, 109-110
Halogénation-double déshydrohalogénation, **577**
Halogènes, addition électrophile des – aux alcènes, 518-521
Halogénés, substituants –, 743-745
Halogénium, ouverture de l'ion –, 522-524
Halogénoalcanes, **66**, **69**
à partir des alcools primaires et de HX, 336
alcools à partir des –, 296
alternatives « plus vertes » et –, 217-218
applications et dangers des –, 217-218
attaque frontale ou dorsale et –, 225, 225, 226-228
cinétique et –, 223-226
compétition entre substitution et élimination, 270-273
conséquences stéréochimiques des réactions SN1, 256-257
conversion en amines homologues, 987
élimination bimoléculaire (E2), 267-270
élimination unimoléculaire (E1), 264-266, 265
encombrement stérique et –, 271-272
encombrés, 318
flèches incurvées et –, 221-223
flèches indiquant le mouvement des électrons et –, 221-223
force de la liaison C–X et –, 215-216, 216t
groupes sortants et –, 231-233
inversion lors des réactions SN2, 228-231
liaison entre l'halogène et le carbone alkylique, 216, 216
mécanisme des réactions avec les nucléophiles, 273t
mécanisme des réactions polaires et –, 221-223
nucléophiles basiques stériquement encombrés et éliminations, 272-273
nucléophiles faiblement basiques et substitution, 270-271
nucléophiles fortement basiques et éliminations, 271-272
nucléophilie et –, 233-240
points d'ébullition des –, 216, 216t, 365t
polarisation de la liaison C–X et –, 216
préparation des alcènes à partir des –, 462-465
primaires, 273-274
propriétés physiques des –, 215-218, 290t
ramifications et –, 240-243
réactifs alkyllithiens et organomagnésiens à partir des –, 304-305
réactions de couplage et –, 310
réactivité vis-à-vis des nucléophiles, 261, 261t
représentations orbitalaires et –, 228, 228
secondaires, 274
solvants polaires et –, 268
solvolyse et –, 251-252, 341
stabilité des carbocations et –, 260-264
stéréospécifité lors des réactions SN2, 226-228
stéroïdes en tant qu'agents anti-inflammatoires et antiasthmatiques, 217
substitution nucléophile et –, 218-221, 223-236
substitution nucléophile unimoléculaire et –, 252-256
substrat et attaque nucléophile, 240-243
synthèse et –, 344-347
tertiaires et secondaires, 251-252, 274, 319
toxicité du bromométhane et –, 241
vitesses relatives des substitutions SN2, 240-241
Halogénoarènes
déprotonation des –, 1036
substitution nucléophile des –, 1036
substitution via des intermédiaires de type benzyne, 1035-1037
synthèse du phénol Pd-catalysée à partir des –, 1040-1041
Halogénobenzènes, 743-744
Halogénures allyliques
réactions SN1 et –, 614-615
réactions SN2 et –, 616
substitution nucléophile et –, 614-616
Halogénures d'acyle, **889**-891. *Voir aussi* Chlorures d'acyle
amides à partir des –, 932
chimie des –, 934
combinaison acide avec les – et anhydrides, 891-892
ions acylium à partir des –, 715
réactions d'addition-élimination des –, 930, 931
réagissant avec des acides de Lewis, 714-715
réduction en aldéhydes, 934
synthèse et –, 889-890
Halogénures d'alcényle, **577**
chimie des –, 587-589
réaction de Heck et –, 587-589
réactivité nucléophile et –, 587
Halogénures de cycloalcanecarbonyle, **930**
Hammond, George S., 110*n*
Hammond, postulat de –, **110**
Hantzsch, Arthur R., 1181*n*
Hantzsch, intervention d'esters de – lors de réductions, 1187
Hantzsch, synthèse de pyridines selon –, **1181**-1182

Haute densité, lipoprotéines de – (HDL), **903**
Haute densité, polyéthylène de –, 546
Haute résolution, spectromètres de masse à –, **474**
Haute résolution, spectroscopie à –, **394**
Haworth, projections de –, **1125**-1126
Haworth, W. Norman, 1125*n*
Heck, reaction de –, 587-589
Heck, Richard F., 587*n*
Heeger, Alan J., 630*n*
Heisenberg, principe d'incertitude de –, 23
Heisenberg, Werner, 23*n*
Hélice α, **1226**, *1227*
Hélices, 1226, *1227*
Hell, Carl M., 898*n*
Hell-Volhard-Zelinsky, bromation de –, 1217-1218
Hell-Volhard-Zelinsky, réaction de –, 898-899
Hème, groupe –, **1239**
Hémiacétals
  cycliques et acycliques, 792
  formation des – à partir des aldéhydes et des cétones, 791-792
  intramoléculaires, 1122-1124
Hémiaminal, déshydratation d'un –, 798
Hémiaminals, **797**
Hémoglobine, 1239-1241, *1241*
Hemophilus influenzae Rd., 1251
Heptanal, 837-839
Heptanone, 956
Hétéroatomes, **348**
Hétérocycles, **348**, **1165**
  alcaloïdes, 1191-1194
  azabenzènes, 1179-1183
  benzopyridines, 1188-1190
  hétérocyclopentadiènes aromatiques, 1172-1175
  nomenclature des –, 1167-1168
  non aromatiques, 1168-1171
  quinoléine et isoquinoléine, 1188-1190
  réactions de la pyridine, 1184-1187
  réactions des hétérocyclopentadiènes aromatiques, 1175-1179
  structure des acides nucléiques et –, 1241-1244
  structure et obtention de la pyridine, 1179-1183
Hétérocyclobutanes, 1169
Hétérocyclopentadiènes, 1172-1179
Hétérocyclopropanes, 1169
Hétérogène, catalyseur – et hydrogénation, 509-511
Hétérolytique, rupture –, **96**
Hétéronucléaire, spectroscopie de corrélation –, 429
Hévéa, caoutchouc de l'–, 648
Hexadiène, 635
Hexaèdre, 150
Hexaméthylènediamine, 1000
Hexaméthylènetétramine, 974
Hexane
  modèles, 77
  pyrolyse de l'–, 101
  spectroscopie infrarouge et –, 471
Hexanedial, 843
Hexanediamine, 1001
Hexanedinitrile, 955, 1001
Hexanedione, 843
Hexanol, synthèse de l'–, 314
Hexanoylation-réduction du benzène, 716
Hexatriène
  bromation de l'–, 626
  fermeture de cycle et –, 643
  niveaux d'énergie des orbitales moléculaires et –, 680-681, 681
Hexène, 519
Hexoses, **1119**
Hexylbenzène, 716
Hirst, Damien, 791
Histamine, 59
Histidine, 1217
Histrionicotoxine, 592
Hoffmann, Roald, 643*n*
Hofmann, élimination de –, 992-993
Hofmann, réarrangement de –, **950**-952, 992
Hofmann, règle de –, 464
Hofmann, Wilhelm von, 464*n*
Homologation, 313
Homologue, série –, **70**
Homologues, **70**
Homolytique, rupture –, **96**-97
Hooke, loi de –, 468-469
Hooke, Robert, 468*n*
Hormones, **154**
Hückel, Erich, 693*n*
Hückel, règle de –, **693**-698, *698*, 699-701
Huile pour frites, 945
Huiles, **942**
Human Genome Project, 1251-1252
Hund, Friedrich, 26*n*
Hund, règle de –, **26**
Hybridation des orbitales, **32**. *Voir aussi* Hybrides, orbitales –
Hybrides *sp*, 32-34, *33*, *34*
Hybrides, orbitales –, 31-36
  béryllium et –, 32, 32-33, 33
  hybrides sp, 32-33, 33
  hybrides sp2, 33, 33-34
  hybrides sp3, 34, 34
  liaisons π et –, 35, 35
  paires électroniques libres et –, 35, 35
Hydratation
  alcynes et –, 786
  équilibre entre – et déshydratation, 517
  groupe carbonyle et –, 790-791
Hydrates de carbonyle, **790**
Hydrazone, conversion en –, 802-803
Hydrazone, synthèse d'une –, 802
Hydrazones, **799**-800, **1132**
Hydroboration, **528**-530
Hydroboration-oxydation, 528-530, 586
Hydrocarbures
  avec deux doubles liaisons, 617-618
  benzénoïdes, 754-758
  benzénoïdes cancérigènes, 758
  conversion d'hydrazones en –, 802-803
  polycycliques aromatiques, 757, 758-760
Hydrocarbures benzénoïdes
  cancérigènes, 758
  réactivité des –, 754-758
  résonance dans les –, 592
Hydrochlorofluorocarbures, 121
Hydrogénation
  alcènes et –, 459-461
  alcènes non conjugués et –, 619
  alcynes et –, 579
  benzène et –, 678-679
  butadiène et –, 619
  catalytique, 509-512
Hydrogénation asymétrique, 512
Hydrogène, bromure d'–, 540-541, 585-586
Hydrogène, cyanure d'–
  addition au buta-1,3-diène, 1001
  addition conjuguée et –, 850
  cyanhydrines et –, 804
Hydrogène, dimères résultant de liaisons –, 874
Hydrogène, fluorure d'–, 121
Hydrogène, halogénures d'–, 512-516, 582-583
Hydrogène, liaisons –, **236**
  amines et –, 976-977
  eau et alcools et –, 290-291
  éthers et –, 348
  méthanol et –, 291, 291
Hydrogène, sulfure d'–, 16
Hydrogène-deutérium, échange –, 831
Hydrogènes
  arrachement d'–, 101
  blindage, 572, 572-573
  contributions aux champs locaux due aux –, 409-410, 410
  couplage entre – proches, 409
  découplage, 424, 424-425
  déplacement chimique du voisin et –, 408, 408-409
  déplacements chimiques dans les molécules organiques, 398t
  en tant qu'agent de réduction « vert », 313
  énolisables, 842
  liaison dans la molécule, 28-29
  résonance magnétique nucléaire, 390-395
Hydrogènes en α, **827**
Hydrogénolyse, **1025**
Hydrolyse
  acétal d'ose et –, 1134
  acides carboxyliques et –, 931
  amides et –, 948
  chlorure d'acyle et –, 931
  chlorures d'allyle isomères et –, 615
  d'un acétal, 793
  des esters à l'aide d'une base aqueuse, 938
  des nitriles en acides carboxyliques, 955
  des peptides, 1228
  halogénoalcanes et –, 251-252
  oxacyclopropanes et –, 534
  stéréochimie et –, 256, 256
  thioacétal et –, 796
Hydrolytique, résolution cinétique – des oxacyclopropanes, 362-363
Hydrolytiques, enzymes –, 1232-1233, 1232*t*
Hydronium, ion –, 15
Hydrophile, effet –, **291**
Hydrophiles, parties – du méthanol et du pentanol, 291, *291*
Hydrophobes, parties – du méthanol et du pentanol, 291, *291*
Hydroquinone, 1051-1052
Hydroxyacides, 894
Hydroxyarènes, 1027-1028
Hydroxycétones, obtention des –, 1098-1103
Hydroxycétones, synthèse des –, 1098
Hydroxyesters, 905
Hydroxyle, groupe –, **69**, **287**-288
  dans les oses, 1134-1135
  stratégie de protection et pouvoir activant du –, 752-753
Hydroxyle, radical –, **1054**
Hydroxyméthylation du phénol, 1046
Hydrure, ion –, **9**
Hydrures, aldéhydes et cétones et additions d'–, 788*t*
Hydrures, migrations d'–, **338**-341, *339*
Hyperacidité, 59
Hyperconjugaison, 99-100, *100*, 260-261, *261*
Hypéricine, 1192

I

Ignarro, Louis J., 1216*n*
Imagerie par résonance magnétique (IRM), 404
Imidazole, cycle –, **1217**
Imides, **897**

Imines
anioniques, 955-956
dans la synthèse de Strecker des acides aminés, 1220
dans les aminations réductrices, 989-990
en biologie, 799
formation des –, 797-798
identification des aldéhydes et des cétones et –, 799-800
paires libres de l'azote dans les –, 984-985
Iminium, ions –, 797, **979**, **994**-996
Immunosuppresseurs à partir de cultures de Streptomyces, 644-645
Indoles, 1178-1179
Inductifs, effets –
acides carboxyliques et –, 880, 881t
acidité de l'ion ammonium et –, 983-985, 986t
acidité des alcools et –, 293-294
carbone carbonylique et –, 828
réactivité du benzène et –, 734-738
Induction, **732**
Industrie, synthèse des acides carboxyliques dans l'–, 882-883
Industrielle, chimie –, 590-591, 1062-1063
Industriels, colorants –, 1061
Infrarouge, spectroscopie –, 468-472
alcynes et –, 574-575, 575
amines et –, 977, 978
cyclohexanol et –, 472
dérivés des acides carboxyliques et –, 929
excitation vibrationnelle et –, 468, 468-469
groupe carbonyle et –, 781
groupes fonctionnels et –, 469-472
hexane et –, 471
infrarouge moyen, 468
pentane et –, 470
profils de substitution du benzène et –, 683
région des empreintes digitales et –, 471
technologie sécuritaire et –, 475
valeurs des nombres d'onde d'élongation et –, 469, 470t
Inorganiques, esters –, **344**
Insaturation, degré d'–, 482-483, 482*t*
Insaturés, aldéhydes et cétones –, 846-850
Insaturés, aldéhydes naturels –, 844-845
Insaturés, composés –, 446
Insaturés, composés carbonylés –, 848, 851
Insectes, maladies transmises par les –, 526
Insectes, phéromones des –, **548**
Insecticides, 953
Insecticides à base de carbamates, 953
Insuline, 1223, 1225, *1225-1226*, 1232
Intégrale, masse –, **474**
Intégration, spectroscopie de RMN et –, 405-407, *406*
Intermoléculaires, alkylations de Friedel-Crafts –, 709
Intermoléculaires, forces –, **77**
Internationale, Union – de chimie pure et appliquée (IUPAC), 71
Internes, alcènes –, **447**
Internes, alcynes –, **568**, 582-583, 584
Intramoléculaires, condensations –, 853
Intramoléculaires, condensations aldoliques –, **843**-845
Intramoléculaires, estérifications –, **894**
Intramoléculaires, hémiacétals –, 1122-1124
Intramoléculaires, synthèses – des éthers selon Williamson, 352-353
Inverse, polarisation –, **306**
Inversion
de configuration, 226
des amines, 976, 976
du saccharose, 1142-1143
Inversion de configuration, **226**
Inverti, sucre –, **1143**
Iode, 109-110
Iode, noyaux d'– et échange magnétique rapide, 421-422
Iodoalcanes, synthèse des –, 336
Ion acétate, 19, 880
Ion-ion, interactions –, *78*
Ioniques, additions – et groupe carbonyle, 787-789
Ioniques, liaisons –, *6*, **7**-13
Ionisation, potentiel d'–, **8**
Ionophores, 349-**350**
Ions, **96**
Ions, agents de transport des –, **350**
Ions, chromatographie sur résines échangeuses d'–, **1230**
Ipso, substitutions en – sur aromatique, **1031**
Isocyanate, **951**
Isoélectrique, pH –, **1215**
Isoélectrique, point –, **1215**
Isoélectriques, molécules –, **34**
Isomères, *170*, 447
Isomères, alcanes –, 71*t*
Isomères, chlorures allyliques –, 615
Isomères, pentanes –, 71
Isomères *cis-trans*, **447**
Isomérisation des composés carbonylés, 846-847
Isoprène, entités –, **152**, 649-650
Isoprényle, pyrophosphate d'–, 1087
Isopropylique, alcool –, 289
Isoquinoléine, **1188**-1190, 1194
Isothiocyanate d'allyle, 1193
Isotopes, 474*t*, 476-477

J
Johnston, Harold S., 120*n*
Juvénile, analogues de l'hormone –, 526

K
Kekulé, F. August, 17*n*, 673
Kekulé, structures de –, **17**, 36
Kharasch, Morris S., 540*n*
Kiliani, Heinrich, 1136*n*
Kiliani-Fischer, synthèse de –, **1136**
Kishner, N. M., 802*n*
Knorr, Ludwig, 1174*n*
Knowles, William S., 197
Koch, Robert, 1063
Kolbe, Wilhelm Hermann, 1047*n*
Kolbe-Schmitt, reaction de –, **1047**
Krebs, cycle de –, **1100**
Krebs, Hans Adolf, 1100*n*
Kroto, Harold W., 688*n*

L
Lactames, **897**, **945**
Lactames en tant qu'antibiotiques, 946
Lactones, **894**, 895, **936**-937
Lactose, **1146**
Lanzoprazole, 1166*t*
Latérales, chaînes –, **1224**
Latex, 648
Lauterbur, Paul C., 404*n*
Lécithine, **943**
Lehn, Jean-Marie, 350
Lenz, Heinrich Friedrich, *395*
Lenz, loi de –, *395*
Lévogyre, **174**
Lewis, acides de –, **64**, 637
activation du brome par des –, 704
complexation avec des phénylalcanones, 715-716
réagissant avec des halogénures d'acyle, 714-715
Lewis, bases de –, **64**
Lewis, Gilbert N., 10*n*
Lewis, réactions acido-basiques au sens de –, 64-65
Lewis, structures de –, **10**, 13-18
avec séparation de charges, 15
expansion de la couche de valence et –, 16
formes de résonance et –, 18-23
liaisons covalentes et –, 16-17
paires électroniques libres et –, 14
règle de l'octet et –, 15-16
règles d'écriture des –, 13-15
Liaison, dissociation d'une –, **95**
énergies, 97t, 98t
Liaison, force d'une –, **5**, 51-53
Liaison, homolyse d'une –, **96**-97
Liaison, longueur d'une –, *6*, **6**
Liaison C–L, dérivés des acides carboxyliques et –, 928-929, 928*t*
Liaisons, modèle des – avec des points électroniques, 13-18
Liaisons alkylmétalliques, 305-306
Liaisons C–H, énergies de dissociation des –, 610
Liaisons C–H, forces des – et stabilité des radicaux, 98-99, *99*
Liaisons dans les alcanes
énergie des –, 96-99
énergie des liaisons C–H, 98-99
rupture homolytique et –, 96-97
stabilité des radicaux et –, 98-99, 99
Liaisons π, 29-**30**, *30*
attaque de carbocations sur les –, 542-543
caractère nucléophile des –, 512-516
classement énergétique et –, 451
conjugaison dans le butadiène et –, 619-620
dans l'éthène et l'éthyne, 35, 35, 449-452
force relative des –, 450
isomérisation thermique et –, 450-452
orbitale moléculaire antiliante des –, 451
réduction des alcynes et –, 299-300
Liaisons σ, 29-**30**, *30*
Liante, orbitale moléculaire –, *29*, **29**, *450*
Libres, paires électroniques –, **14**, *35*, 35
Ligand, **1228**
Ligne de base en spectroscopie, **389**
Limonène, 1193
Lindlar, catalyseur de –, **579**
Lindlar, Herbert H. M., 579*n*
Linéaire, synthèse –, **317**
Linéaires, structures –, **12**, 32-33, *33*
Lipides, **942**-943
Lipides, peroxydation des –, 1056
Lipides hydroperoxydés, **1055**
Lipidique, radical alkoxyle –, 1055

Lipidiques, radicaux hydroperoxydés –, 1056
Lipitor, 1166*t*
Lipoamide, 1101
Lithium aluminium, hydrure de –
  modifié, 933
  oxacyclopropane et –, 361
  réduction des acides carboxyliques par l'–, 897-898
  réduction des aldéhydes et des cétones par l'–, 297-301, 788
  réduction des amides par l'–, 948-949
  réduction des azotures par l'–, 987
  réduction des esters par l'–, 941
  réduction des halogénoalcanes par l'–, 306-307, 716
  réduction des nitriles par l'–, 956-957
  solvants protiques et –, 301
Lithium, dibutylcuprate de –, 311
Lithium, diisopropylamidure de –, 982
Lithium, diméthylcuprate de –, 850
Lithium, organocuprate de –, 850
Locaux, champs magnétiques –, **395**-396
London, forces de –, **77**-79, *78*
London, Fritz, 77*n*
Longue chaîne, carboxylates à –, 900-901
Longue portée, couplage à –, **455**
Loschmidt, Josef, 673
Lotions solaires, 682
Lowry, Thomas Martin, 58*n*
Lysine, 1215-1216

M

MacDiarmid, Alan G., 630*n*
Magnétique, imagerie par résonance – (IRM), 404
Magnétique, intensité du champ – et fréquence de résonance, 392
Majoritaires, contributeurs – à la résonance, **21**
Malonique, dialdéhyde –, 1055
Malonique, synthèse –, **1093**
MalonylCoA, 1086
Maltose, **1144**-1145
Manganèse, dioxyde de –, 786, 1025
Mannich, base de –, **994**
Mannich, Carl U. F., 994*n*
Mannich, réaction de –, **994**-996
Mannose, 1130
Mansfield, sir Peter, 404*n*
Marées noires, polymères pour le nettoyage des –, 545
Marijuana (cannabis), 370
Markovnikov, hydratation de –, 525, 786
Markovnikov, règle de –, 514-515
Markovnikov, Vladimir V., 514*n*
Masqués, anions acyle –, **1098**, 1098-1099
Masse, fragmentation dans les spectres de –, **475**
  acides carboxyliques, 878
  alcynes, 575, 575-576
  aldéhydes et cétones, 782-784
  centre fortement substitué et –, 478-480
  fragments d'alcènes et –, 481
  identification de groupes fonctionnels et –, 480
  molécules organiques et –, 478-481
  profils de –, 475
Masse, spectres de –, **473**
Masse, spectrométrie de –, *voir* Spectrométrie de masse
Masse exacte, **474**
Masses exactes de plusieurs isotopes courants, 474*t*
Maxam-Gilbert, procédé –, 1249
McLafferty, Fred W., 784*n*
McLafferty, réarrangement de –, *783*, **784**
Mécanismes, **95**
Mécanistiques, prédiction de l'issue des réactions sur des bases –, 310-312
Médicaments sujets à prescription, 1166*t*
Mercapto, groupe –, **365**
Mercuration, **525**-528
Mercurique, hydratation catalysée par l'ion –, 584-585
Méridia, 975
Merrifield, Robert B., 1238*n*
Merrifield, synthèse de peptides sur phase solide selon –, **1238**-1239
Mescaline, 974
Méso, composés –, 191-193
  avec plusieurs stéréocentres, 192
  composés cycliques et –, 193
  stéréocentres identiquement substitués et –, 192
Méta, attaque en –
  sur l'acide benzoïque, 742
  sur la benzénamine, 739
  sur le (trifluorométhyl)benzène, 737
  sur le méthylbenzène, 735-736
  sur un halogénobenzène, 743
Méta, orienteurs –, **737**, 744*t*
Méta, positions –, **732**
Méta, substitution en –, 737
Métal dissous, alcynes et réduction par un –, **580**
Métal, métathèse chez les alcènes catalysée par un –, 548-549
Métal, polymérisation catalysée par un –, **546**
Métallation, 306
Métaux alcalins, 335,982
Méthanamine, 973, *973*, 986
Méthane
  chloration du –, 104-109
  fragmentation du –, 475
  halogénations radicalaires du –, 109-111, 109t
  spectre de masse du –, 476
Méthanol, 289
  acidité du – comparée à celle de l'acide acétique, 62
  couplage spin-spin dans le –, 421, 421
  en tant que précurseur de l'essence, 367
  gaz de synthèse et –, 295
  liaisons hydrogène dans le –, 291, 291
  obtention de méthoxyde à partir du –, 334
  oxydation du –, 882
  parties hydrophobes et hydrophiles du –, 291, 291
Méthoxybenzène, 675
Méthoxyde, 334
Méthoxyde, ion –, 293, *294*
Méthoxyméthane, *37*, 37-38
Méthoxynaphtalène, 756
Méthylamine, 2, 986
Méthylammonium, bromure de –, 986
Méthylation, 986, 1133
Méthylbenzène
  attaque en méta sur le –, 735-736
  attaque en ortho sur le –, 735-736
  attaque en para sur le –, 736
  bromation électrophile du –, 735
  déprotonation du –, 1024
Méthylbuta-1,3-diène, 649-650
Méthylbutane, *478*, 479
Méthylcétones, 1092-1093
Méthylcyclohexane, 144-146, 146*t*, 311
Méthylcyclohexane axial, 144-146
Méthylcyclohexanone, 835
Méthyle, benzoate de –, 940
Méthyle, formiate de –, 940
Méthyle, isocyanate de –, 953
Méthyle, propanoate de –, 935
Méthyle, rotation du groupe –, 400
Méthylène, **531**
Méthyléthanamine, 876
Méthylheptanol, 288
Méthylique, alcool –, 289
Méthyliques, esters –, 939
Méthyllithium, 306
Méthylméthanamine, 987
Méthylpentanamide, 948
Méthylpentène, 446
Méthylpropanal, 837-839
Méthylpropane, 113, 115, *115*, 116, *116*
Méthylpropénamide, 932
Méthylpropène, 517, 523
Micellaires, effets –, **1227**
Michael, accepteurs de –, **1095**
Michael, additions de –, **852**-855, **1095**-1097
Michael, Arthur, 852*n*
Microscope à balayage à effet tunnel, 26, *509*
Migratrice, aptitude –, **808**
Mimétisme chimique, 79
Miroir, stéréo-isomérie et image dans un –, *171*, **171**
Miroirs et symétrie dans les molécules organiques, 400, *400*
Miroirs plans, **174**
Molaire, absoptivité –, **652**
Molaire, coefficient d'extinction –, **652**
Moléculaire, altération –, 313
Moléculaire, symétrie – et tests d'équivalence chimique, 400
Moléculaires, formules – et spectrométrie de masse, 474
Moléculaires, ions –, **473**, 475
Moléculaires, masses – des molécules organiques, 474
Moléculaires, orbitales –, 28-31, *611*, 611-612
Moléculaires, structures –, 38-39
  degré d'insaturation et –,482-483, 482t
  forces des acides et des bases et –, 61-64
  formules avec des traits représentant les liaisons et –, 36
  formules condensées et –, 36
  notation avec tirets et coins, 39, 39
  spectroscopie de RMN et –, 395-400
  structures de Kekulé et –, 36
Molécules organiques
  analyse élémentaire et –, 37
  caractéristiques des –, 1
  formules brutes et –, 37
  fourchette des nombres d'onde d'élongation en infrarouge, 469, 470t
  isomères de constitution et –, 37
  masses moléculaires des –, 474
  profils de fragmentation et –, 478-481
  représentations des structures moléculaires des –, 38-39
  structures et formules des –, 37-39
  symétrie rotationnelle et spéculaire dans les –, 400, 400
Molina, Mario, 120*n*
Molozonure, **538**
Monoélectroniques, réductions – des alcynes, 580-582
Monomères, polymères courants et –, 544*t*
Monosaccharides, **1119**, 1131-1132

Monosubstitués, benzènes –, 745*t*
Monoxyde de carbone, 21
Montelukast, 1166*t*
Morphine, 370
Mouvement des électrons, flèches indiquant le –, 56-57, 221-223
Moyen, infrarouge –, **468**
Mueller, Paul, 118
Mullis, Kary B., 1258*n*
Multiplets, spectroscopie de RMN et –, **407**-409, *409*
Murad, Ferid, 1216*n*
Mutarotation du glucose, **1127**
Myoglobine, 1239-1241, *1240*

N

N-Méthyl-*N*-nitrosamides, 1002-1003
N-Méthylamide, 998
N-Nitrosamines, **997**
N-Nitrosodialcanamines, cancer et –, 998
N-Phénylacétamide, 739
N-terminal, acide aminé –, **1223**
Naphtalène
  aromaticité et –, 691
  attaque électrophile du –, 755-756
  conjugaison π étendue dans le –, 690, 691
  données RMN relatives au –, 691, 692
  profil des potentiels électrostatiques, 691
  propriétés spectrales du –, 690-691
  représentation orbitalaire du –, 691
  substitution électrophile et –, 754-756
Naproxène, 197
Natta, Giulio, 546*n*
Naturel, synthèse du caoutchouc –, 648-649
Naturels, acides aminés-(2*S*) –, 1212*t*-1213*t*
Naturels, pesticides –, 1192-1193
Naturels, produits –, **152**, 370, 430-431
Newman, Melvin S., 80*n*
Newman, projections de –, **80**-82
  chloroéthane et –, 402, 402
  cyclohexane substitué et –, 145
  état de transition E2 et –, 268
Nexiam, 1166*t*
Nickel Raney, 509
Nicotinamide adénine dinucléotide, 298, 1186-1187
Nicotine, 1170-1171
Nicotine, patch à base de –, 1170
Nitration
  benzène et –, 705-708
  benzènes monosubstitués et –, 745t
  méthoxynaphtalène et –, 756
Nitrile, groupe –
  attaque de réactifs organométalliques et cétones, 955-956
  hybridation et structure du –, 954, 954t
  hydrolyse en acides carboxyliques, 884-885, 955
  réduction du – à l'aide d'hydrures, 956-957
  représentation orbitalaire du –, 954
  synthèses de cétones à partir du–, 956
Nitroarènes explosifs, 741
Nitrobenzénamine, 753
Nitrobenzène, 734
Nitroglycérine, 369
Nitronium, attaque électrophile par l'ion –, 705
Nitrosamines, 998
Nitrosation, 996-1003
Nitrosyle, cation –, 15, 21, *996*, 997
Nœuds, **24**
Noms courants, **71**
Non aromatiques, hétérocycles –, 1168-1171
Non conjugués, chaleur d'hydrogénation et alcènes –, 619
Non conjugués, diènes –, 618-619, 622
Non conjugués, isomères –, **617**
Non équivalence des hydrogènes diastéréotopiques, 418-419
Non équivalentes, formes de résonance –, 20-21
Non équivalents, voisins –, *417*, 417-419, *418*
Non sélective, chloration –, **113**
Nonanamide, 951
Nonanol, 940
Norbornane, 150
Nourriture, digestion de la – et acidité stomacale, 59
Noyori, Ryoji, 197
Nucléaires, spins –, **390**-392
Nucléophile, addition-élimination –, 935
Nucléophile, addition-protonation –, 789
Nucléophile, attaque –, 240-243, 254
Nucléophile, carbone –, 304-307
Nucléophile, ouverture – du cycle de l'oxacyclopropane, 360-364
Nucléophile, ouverture – du cycle des anhydrides cycliques, 935
Nucléophile, piégeage –, 621
Nucléophile, substitution – sur aromatique, 1030-1041
Nucléophile, substitution –, **65**-66, 218-221. *Voir aussi* Réactions S_N1, Réactions S_N2
  centres électrophiles et –, 218
  cinétique des réactions et –, 223-236
  diversité et –, 218-220, 219t
  groupes sortants et –, 218
  halogénoarènes simples et –, 1036
  halogénures allyliques et –, 614-616
  loi de vitesse et –, 223
  par addition-élimination, 887
  pyridines et –, 1185-1186
  réaction du chlorométhane avec de l'hydroxyde de sodium et –, 223-224
  substitution bimoléculaire et –, 224-225
  substrats et –, 218
  synthèse d'alcools par –, 295-296
Nucléophiles, **65**-66
  aldéhydes, cétones et additions –, 788t
  attaque du carbone carbonylique, 886
  basiques, stériquement encombrés, 272-273
  faibles, 270-271
  fortement basiques, 271-272
  piégeage du bromonium par les –, 521-522
  réaction des halogénoalcanes avec les –, 273t
  réactions compétitives des acides carboxyliques et –, 888
  réactions SN1 et force des –, 259
  réactivité des halogénoalcanes vis-à-vis des –, 261, 261t
  réactivité des halogénures d'alcényle et –, 587
Nucléophiles, atomes –, 1099
Nucléophilie, 233-240
  basicité et –, 234-235
  charge négative croissante et –, 233
  nucléophiles stériquement encombrés et –, 238
  polarisabilité croissante et –, 237
  solvants aprotiques et –, 236-237, 236t
  solvatation et –, 235-236, 236
  substitutions réversibles et –, 239-240
  tableau périodique et –, 234
Nucléosides, **1242**, 1243, 1253
Nucléotides, **1241**, 1242-1243
Nylon, 1000-1001

O

O-acylisourée, **1236**
Obliques, conformations –, **79**
Observée, rotation optique –, **175**
Octadécénamide, 943
Octanamine, 951
Octet, règle de l'–, **7**-13
  liaisons covalentes et –, 9-10
  liaisons covalentes polaires et –, 10-12
  liaisons ioniques pures et –, 8-9
  répulsion des électrons de valence et –, 12-13
  structures de Lewis et –, 15-16
  tableau périodique et –, 7, 7
Olah, George A., 705*n*
Olestra, 975
Oligomères, **542**
Oligomérisation, 543
Oligonucléotides, 1250-1251
Onde, équations d'–, 23-24, **24**
Onde, fonctions d'–, **24**
Opium, 370
Opsine, 843
Optique, activité –
  composition énantiomérique et –, 176-177
  pouvoir rotatoire spécifique, 175-176, 176
  rotation optique observée, 175
  stéréo-isomères et –, 174-177
Optique, pureté –, **176**
Orbitales 2*p*, 25, *26*
Orbitales 3*p*, 26
Orbitales atomiques, **23**-28
  Aufbauprinzip et –, 26-28, 28
  configurations à enveloppe fermée, 27-28, 28
  configurations à enveloppe ouverte, 27
  configurations électroniques les plus stables et –, 27, 27-28
  dédoublement des niveaux d'énergie et –, 30
  électrons appariés et –, 26
  énergies relatives approximatives et –, 27
  équations d'onde et –, 23-24
  formes caractéristiques des –, 25-26
  liaison dans la molécule d'hydrogène et –, 28-29
  liaison en phase et –, 29, 29
  liaison non en phase et –, 29, 29
  liaisons σ et π et –, 29-30, 30
  orbitale moléculaire antiliante, 29, 29
  orbitale moléculaire liante, 29, 29
  principe d'exclusion de Pauli et –, 26
  recouvrement des –, 28-31
  règle de Hund et –, 26
Orbitales *p*, cycle benzénique et –, 677-678
Ordre deux, réactions d'–, **55**
Organiques, caractère cancérigène de certains composés –, 760
Organiques, esters –, **344**
Organocuprates, **850**
Organolithiens, 850

Organométalliques, réactifs –, **304**-307
acides carboxyliques et –, 883
additions-1,2 et -1,4 aux –, 850-852
aldéhydes et cétones et –, 788t
attaque des esters pour obtenir des cétones, 940
attaque des halogénures d'acyle pour obtenir des cétones, 933
attaque des nitriles pour obtenir des cétones, 955-956
conversion en cétones, 933
hydrolyse et –, 306
introduction de deutérium et –, 307
synthèse des alcools et –, 307-309
Orienteur, substituants et pouvoir –, 749-751
Orlistat, 975
Ortho, attaque en –
sur l'acide benzoïque, 742
sur la benzénamine, 739
sur le (trifluorométhyl)benzène, 737
sur le méthylbenzène, 735-736
sur un halogénobenzène, 74
Ortho, orienteurs, 744*t*
Ortho, positions –, **732**
Ortho, substitution en –, 735, 738
Ortho et para, orientation en –, **735**
Osazones, **1132**
Oses
acétals et –, 1144-1146
anomères des –, 1127
appartenance à la série D ou L, 1119
biochimie des –, 1138-1139
chimie polyfonctionnelle des –, 1128-1130
chiraux et optiquement actifs, 1119-1120
clivage oxydatif des –, 1130-1131
complexes, 1119
conformations et formes cyclique des –, 1122-1126
contenant de l'azote, 1151
dégradation à l'aide d'acide periodique, 1131
dégradation de Ruff des –, 1137-1138
en tant qu'aldoses et cétoses, 1118
estérification des –, 1133-1134
formation de cyanhydrine et réduction, 1136
groupes hydroxy voisins dans les –, 1134-1135
hémiacétals intramoléculaires et –, 1122-1124
inversion, 1143
méthylés, 1133-1134
passage à l'homologue supérieur ou inférieur, 1136-1139
projections de Fischer et –, 1112, 1125
projections de Haworth et –, 1125-1126
sucres réducteurs, 1129
test de Fehling et –, 1128-1129
test de Tollens et –, 1128-1129
Oses complexes, **1119**
Ouverte, formes à chaîne – du glucose, 1127
Ovalicine, 537
Oxa-2-cycloalcanone, **936**
Oxacycloalcane, **348**
Oxacyclopentane, synthèse de l'–, 591
Oxacyclopropane
analyse rétrosynthétique et –, 361
formation de l'–, 354, 522, 533
hydrolyse de l'–, 534
hydrures et réactifs organométalliques et –, 360-362
inversion lors de l'ouverture, 361
ouverture du cycle acido-catalysée, 363-364
ouverture du cycle par des réactifs de Grignard, 362
ouverture du cycle par l'hydrure de lithium aluminium, 361
ouverture nucléophile du cycle, 360
réactions de l'–, 360-364
résolution cinétique hydrolytique et –, 362-363
synthèse de l'–, 532-534
Oxaphosphacyclobutane, **806**
Oxaphosphétane, **806**
Oximes, **799**-800
Oxonium, ions –, 336
Oxydatif, clivage –, 538-540, 1130-1131
Oxydatifs, dommages –, 1054
Oxydatifs, tests chimiques –, 809
Oxydation, **297**, 298-299
acides peroxycarboxyliques et –, 808
alcools et –, 316, 785
alcools primaires, aldéhydes et –, 883
alkylboranes et –, 529-530
Oxydation des alkylboranes, 529-530, 952
Oxydation-réduction, processus naturels d'–, 1053-1058
Oxydative, décarboxylation –, 1137
Oxyde nitrique, 1216
Oxygène
acides peroxycarboxyliques et –, 533-534
dette en – et acide lactique, 1100
paires électroniques libres et alcools, 294
phénols et –, 1041-1042
transport par la myoglobine et l'hémoglobine, 1239-1241
Oxymercuration, 525-528
Oxymercuration-démercuration, séquence –, **525**-528
Ozone, couche d'–
chlorofluorocarbures et –, 120
déplétion de la couche d'ozone depuis 1978, 121
lumière ultraviolette de haute énergie et –, 119, 119
substituts de CFC et –, 120
Ozonolyse, **538**-540, 786

P

Paal, Karl, 1174*n*
Paal-Knorr, synthèse de –, **1174**
Para, attaque en –
sur l'acide benzoïque, 742
sur la benzénamine, 739
sur le (trifluorométhyl)benzène, 737
sur le méthylbenzène, 736
sur un halogénobenzène, 744
Para, orienteurs –, 744*t*
Para, positions –, **732**
Para, substitution en –, 735, 738
Paraldéhyde, 794
Parental, ion – en spectrométrie de masse, **473**
Pariétales, cellules –, 59
Pascal, Blaise, 411*n*
Pascal, triangle de –, 411-412, 411*t*
Pasteur, Louis, 190
Pauli, principe d'exclusion de –, **26**
Pauli, Wolfgang, 26*n*
Pauling, Linus, 29*n*
Pd, synthèse de phénols à partir d'halogénoarènes catalysée par du –, 1040-1041
Peau, couleur de la –, 1188-1189
Pedersen, Charles J., 350
Pénicillinase, 946
Pénicilline, 946-947
Penicillium notatum, 946
Pentanal, 949
Pentane, 77
ions de fragmentation issus du –, 479
isomères du –, 71
spectre de masse du –, 478, 479
spectroscopie infrarouge et –, 470
Pentanol, 288, 291, *291*
Pentanone, *783*, 784
Pentanoyle, fluorure de –, 930
Pentène, 447
Pentoses, **1119**
Pépins de raisin, proanthocyanidines dans les –, 430-431
Peptides, **1222**
peptides se recouvrant, 1233
synthèse des –, 1235-1236
Peptides, hydrolyse des –, 1228
Peptidiques, liaisons –
formation des – à partir des acides aminés, 1222-1223
formation des – via l'activation du carboxyle, 1236
planéité des – due à la résonance, 1223
Peptiques, ulcères –, 59
Performances, médicaments améliorant les –, 476
Péricycliques, transformations –, **640**
Périodique, tableau –, 7, *7*
Perkin, William, 1062-1063
Peroxydes, 357
Pesticides naturels, 1192-1193
Pétrole
alternatives plus vertes au –, 944-945
comme source d'alcanes, 102-103, 102t
conversion du –, 100-103
pH isoélectrique, **1215**
Phase, catalyse par transfert de –, **1223**
Phase, liaisons en –, 29, *29*
Phénanthrène, 592, 757
Phénobarbital, 1184
Phénoliques, résines –, **1046**
Phénols
acidité des –, 1028-1029
acylation de Friedel-Crafts des –, 1044
bisphénol A, 1030-1031
catalyse par le Pd et –, 1040-1041
chimie de l'hydroxyle des –, 1041-1043
connexion rétrosynthétique aux arènes, 1039
dommages oxydatifs de dérivés des –, 1054
en tant qu'hydroxyarènes, 1027-1028
formes céto et énol des –, 1027
halogénation des –, 1044
hydroxyméthylation des –, 1046
noms et propriétés des –, 1026-1030
oxygène dans les –, 1041-1042
protection de l'atome d'oxygène dans les –, 752
resvératrol, 1030-1031
sels d'arènediazonium et –, 1038-1039
substitution électrophile des –, 1044-1047
substitution nucléophile sur aromatique et –, 1030-1041
synthèse industrielle « verte », 1041
Phénoxy, **1027**
Phénoxy, radical –, **1051**

Phénoxyde, ion –, **1028**, 1047
Phénylalanine, 1223
Phénylalcanones, 715-716
Phényle, **676**
Phényle, alcanoates de –, 1042, 1043
Phénylméthanol, 785
Phénylméthoxycarbonyle, groupe –, **1235**
Phénylméthyle, protection par un – lors de synthèses complexes, 1026
Phénylméthylique (benzylique), carbone –, **1020**-1024
Phénylméthyllithium, 1024
Phénylosazones, formation de –, 1132
Phényloxonium, ions –, **1041**
Phéromones, 79, 548-550, 936-937
Phosphoglycérides, **942**-943
Phospholipides, **942**-943
Phosphonium, sels de –, 804
Phosphore, tribromure de –
formation d'un bromure d'acyle et –, 889, 898-899
retardateur de flamme et –, 217
synthèse de bromoalcanes et –, 345
Phosphore, trichlorure de –, 16
Phosphore, triiodure de –
Synthèse des iodoalcanes et –, 345
Phosphore, ylures de –, **804**-807
Phosphorée, bétaïne –, **806**
Photochimiques, réactions –, **640**
Photosynthèse, 368, 1138
Pic de base en spectrométrie de masse, **475**
Pics, spectroscopie et –, 389
Piles au mercure, 117
Pilules pour le contrôle des naissances, 156-157
pK_a, valeurs de –
acides aminés et –, 1212t-1213t, 1214-1217
acides benzoïques et –, 881t
acides carboxyliques et –, 879-882, 881t
alcools et –, 292-294, 292t, 294t, 335
aldéhydes et cétones et –, 828-829, 828
amines et –, 981-986t, 983
composés β-dicarbonylés et –, 1083-1084t
cyclopentadiène et –, 699
dérivés des acides carboxyliques et –, 930, 950
éthène et éthane et –, 452-453
éthyne et –, 570-571, 570
ion pyridinium et –, 1180
ions ammonium et –, 983
ions méthyl- et phényloxonium et –, 1041
méthylbenzène et –, 1023
phénol et –, 1028-1029
propène et –, 610
pyrrole et –,1177-1178
thioacétals et –, 1098
thiols et –, 365t
Plan, cyclohexane –, 141, *141*
Plan de symétrie, *174*, **174**
Planck, Max K. E. L., 24*n*
Plane, lumière polarisée –, 175, *175*
Plantes, pesticides naturels des –, 1192-1193
Plastifiants, **545**
Plastiques, à partir d'hydroxyesters dérivés de la biomasse, 905
Plavix, 1166*t*
Plissées, feuilles –, **1226**, *1227*
Poison de flèches, grenouilles –, 592
Polaires, liaisons –, **10**-12, 69-70
Polaires, mécanisme des réactions –, 221-223
Polaires, réactifs –, 848-849
Polaires, solvants –, 258
Polaires, solvants aprotiques –, **236**-237, 236*t*
Polarimètres, rotation optique et –, **175**-176, *176*
Polarisabilité, **216**, 237
Polarisation, **11**, 452, 779
Polyacétylène, 630-631
Polyacrylates, **591**
Polyalkylation, 712
Polycarbonates, plastiques, 1030
Polychloroéthène, **545**
Polycycliques, alcanes –, 149-152
Polycycliques, hydrocarbures aromatiques –, 687-692, 758-760
Polycycliques, hydrocarbures benzénoïdes –, 687-692
réactivité des –, 754-758
Polyènes conducteurs, 630-631
Polyéthène, **545**
Polyéthers et solvatation d'ions métalliques, 349-350
Polyfonctionnels, glucides –, **1118**
Polyisoprène, 648-649
Polymérase, réaction en chaîne avec la –, 1248-1249
Polymérase et réplication de l'ADN, 1249
Polymères, **542**
monomères ad hoc, 544t
nettoyage des marées noires et –, 545
synthèse des –, 543-546
Polymérisations
anioniques, 546
caralysées par des métaux, 546
des alcènes, 543
des dienes conjugués, 647-650
du butadiène, 647-648
radicalaires, 544-546
Polypeptides
chaînes latérales et –, 1224
chromatographie d'affinité et –, 1230
chromatographie par échange d'ions et –, 1230
chromatographie par filtration sur gel et –, 1230
clivages et –, 1232-1233, 1232t
dialyse et –, 1230
électrophorèse et –, 1230
enzymes hydrolytiques et –, 1232-1233, 1232t
extrémité amino et –, 1223
extrémité carboxy et –, 1223
groupes protecteurs et –, 1235-1236
liaisons peptidiques et –, 1223
purification et –, 1230
restes d'acides aminés et –, 1223-1226
séquençage et –, 1230-1234
stockage de l'information et –, 1244
structure primaire et –, 1226
structure secondaire et –, 1226
structure tertiaire et –, 1226-1227
synthèse de – sur phase solide selon Merrifield, 1238-1239
synthèse des –, 1234-1236
transport de l'oxygène et –, 1239-1241
Polypeptidiques, chaînes –, **1222**
Polypropènenitrile, **546**
Polysaccharides, **1146**-1153
Polystyrène, **1238**
Pontés, systèmes bicycliques –, **150**
Porphine, 1239, *1240*
Porphyrine, **1239**, *1240*
Positions axiale des hydrogènes, 141-143, *143*
Potentielle, diagrammes d'énergie –, *53*, **53**
Potentielles, énergies –, 81-82, *82*
Précoces, halogénations du méthane et états de transition –, 110
Précurseurs d'anion acyle, 1098-1099
Prédiction de l'issue des réactions, 310-312
Prégabaline, 1211
Premier ordre, réactions du –, **55**
Premier ordre, spectre du –, **415**
Premier ordre, théorie du –, 415*n*
Premier point de différence, principe du –, **74**
Primaire, carbone –, **72**
Primaire, structure – et protéines, **1226**
Primaires, halogénoalcanes –, 273-274
Primaires, oxydation des alcools – en acides carboxyliques, 883
Principales, chaînes –, **1224**
Processus d'abstraction, chloration du méthane et –, 105-107
Produits, **4**
Progestérone, 157
Propagation, étapes de –, **105**
Propanal, 780, *780*, 841
Propane, 72, 112, *112*
Propanedial, 1055
Propanol, 288
Propène, 514-515, *515*
Propènenitrile, 1001
Propénoyle, chlorure de –, 932
Propylacétylène, 568
Propylène, 446
Propylhexédrine, 974
Propylmagnésium, bromure de –, 940
Propyloctène, 446
Prostaglandines, 459
Protecteurs, groupes –, **358**, 359, **794**, 1235-1236
Protection, stratégies de –, 752-753
Protéines transporteuses d'acyle, **902**
Protéines, **1211**
acides nucléiques et –, 1241-1246
dénaturation des –, 1229
feuilles plissées et –, 1226, 1227
fibreuses, 1228
globulaires, 1227
hélices et –, 1226
réticulations et –, 1055
séquençage et –, 1234
sites d'ancrages et –, 1228
structure primaire et –, 1226
structure quaternaire et –, 1229
structure secondaire et –, 1226
structure tertiaire et –, 1226-1227
substrats ou ligands et –, 1228
superhélice et –, 1228, 1229
synthèse automatisée des –, 1238-1239
synthèse des –, 1246-1248, 1247t
technologie de l'ADN recombinant et –, 1234
Protéomique, 1252
Protiques, solvants –, **236**, 291, 301
Protonation, 621, 930, 1177, 1178
Protons, **9**
benzène et –, 702-703
déplacements chimiques et –, 395-400
sertis entre deux groupes carbonyle, 1083-1084
temps de relaxation, 404
Psoralène, 1193

Pures, liaisons ioniques –, 8-9
Pureté optique, **176**
Purification d'un polypeptide, 1230
Push-pull, états de transition –, 952
Pyramidale, géométrie –, **973**
Pyrannose, **1122**, 1127, 1133
Pyridines
  déplacements chimiques du carbone dans les –, 1180
  nature aromatique et –, 1179-1181
  profil des potentiels électrostatiques des –, 1180
  réaction de Chichibabin et –, 1185
  réactions de condensation et –, 1181-1182
  réactions des –, 1184-1187
  représentation orbitalaire des –, 1180
  résonance dans les –, 1180
  structure et préparation des –, 1179-1183
  substitution électrophile sur aromatique et –, 1184-1185
  substitution nucléophile et –, 1185-1186
  synthèse des – selon Hantzsch, 1181-1182
Pyridinium, chlorochromate de –, **303**
Pyridinium, sels de – naturels, 1186-1187
Pyridoxamine, 799
Pyridoxine, 799, 1167
Pyrolyse, 100-103
Pyrroles
  composés dicarbonylés et –, 1174
  paires électroniques et –, 1172-1174, 1173
  protonation des –, 1177
  substitution électrophile sur aromatique et –, 1176-1177
Pyrrolidine, 835
Pyruvate, 1100-1101

Q

Quadruplets, spectroscopie de RMN et –, **408**
Quanta, **389**
Quantifié, système –, **24**
Quantique, corral –, 26
Quantique, mécanique –, **24**
Quaternaire, carbone –, **72**
Quaternaire, chaînes polypeptidiques et structure –, **1229**
Quaternaires, sels d'ammonium –, 992
Quinine, 1194
Quinoléine, **1188**-1190
Quinométhanes, **1046**
Quinones, 1051-1058
Quinquina, 1222

R

R, symbole d'un radical, **70**
R,S, règles séquentielles –, 177-182
Racémique, 2-bromobutane –, 198-201
Racémiques, mélanges –, **176**
Racémisation, **176**, 832
Rachitisme, **1188**
Radicalaire, addition –, 540-541
Radicalaire, halogénation allylique –, 612-614
Radicalaire, séquence – en chaîne, **541**
Radicalaire, substitution allylique –, **612**
Radicalaires, bromations –, 194-195, 318
Radicalaires, chloration du méthane et mécanismes – en chaîne, **107**-108
Radicalaires, halogénations – avec du fluor et du brome, 115-116
Radicalaires, hydrobromations –, 541
Radicalaires, polymérisations –, 544-546
Radicalaires, réactions –, **95**
Radicaux, forces des liaisons C–H et stabilité des –, 98-99, *99*
Radicaux, rupture homolytique et –, 96-97
Ramifiés, alcanes –, **71**, 73-76, 73*t*
Raney, Murray, 509*n*
Raney, nickel –, 509
Ranitidine, 59
Rapide, échange – de protons, *421*, 421
Rapide, échange de proton –, 421, *421*
Rapide, échange magnétique –, 421-422
Rapide, séquençage – de l'ADN, 1249-1252
Rayonnement, absorption d'un – et spectroscopie, *389*, 389-390
Réactifs, **4**
Réactifs alkyllithiens, 304-305
Réactifs alkylmagnésiens, 304-305
Réaction, barrières de –, 54
Réaction, coordonnée d'une –, **53**
Réactionnels, intermédiaires –, **4**
Réactionnels, mécanismes –, **4**-5
Réactions acido-basiques, 56-67
  acidités relatives de composés courants, 60t
  constantes d'équilibre et –, 58-61
  électrophiles et nucléophiles et –, 65-66
  emploi de flèches incurvées et –, 57
  estimation des forces et structure moléculaire, 61-64
  réactions acido-basiques au sens de Lewis, 64-65
Réactions d'addition, faisabilité thermodynamique et –, 507-509
  acides carboxyliques et –, 888-889,893-894, 896-897
Réactions S_N1, 614-615
  conséquences stéréochimiques des –, 256-257
  critères verts et –, 263
  états de transition et –, 258, 258
  force nucléophile et –, 259
  groupes sortants et –, 258
  solvants polaires et –, 258
  stabilité des carbocations et –, 260-264
  substitution stéréosélective et –, 263
  synthèse de médicaments anticancéreux et –, 263
  systèmes secondaires et –, 261-263
Réactions S_N2, 350-352
  allongement de un et deux carbones et –, 242, 242
  aptitude du groupe sortant et –, 231-233
  conséquences de l'inversion et –, 228-231
  critères verts et –, 263
  diagrammes d'énergie potentielle et –, 255
  états de transition et –, 228, 228, 240, 240, 258, 258
  nucléophilie et –, 233-240
  ramifications au niveau du carbone réactionnel et –, 240-242, 240t
  rétention de configuration et –, 229
  stéréospécificité et –, 226-228
  structure et –, 231-233
  substrats et –, 240-243
  synthèse d'un énantiomère et –, 229-231
  systèmes secondaires et –, 261-263
  vitesses relatives des réactions et –, 129t, 237t
Réarrangement de Claisen aliphatique, **1048**-1049
Recombinant, technologie de l'ADN –, 1234, 1249
Recouvrement de peptides, 1233
Recouvrement des orbitales atomiques, 28-31
Redox, réactions –, **297**
Réducteurs, sucres –, **1129**
Réduction, **297**, 298-299
  alcynes et –, 579-582
  aldéhydes et cétones et –, 299-301, 802-803
  amides et –, 948-949
  amination réductrice et –, 989-991
  annulènes et –, 700
  azotures et –, 987
  des acides carboxyliques en alcools, 897-898
  des acylarènes en alkylarènes, 750-751
  des disulfures en thiols, 367
  des esters en alcools, 941
  des esters en aldéhydes, 941
  des monosaccharides en alditols, 1131-1132
  des nitriles en aldéhydes et amines, 956-957
  des nitroarènes en benzénamines, 749
  du monoxyde de carbone en méthanol, 295
  halogénures d'acyle et –, 933-934
  nature et –, 1053-1058
  ozonolyse et –, 538-539
Réductrice, amination –, **989**-991
Régiosélectives, additions –, 514
Régiosélectivité, 756-757
  lors des réactions E2, 462-464, 463
Règle N + 1, *411*, 411-412, *417*, 417-419, *418*
Relatives, acidités – de composés courants, 60*t*
Relatives, stabilités – des alcanes, 122-123
Relenza, 1153
Réplication de l'ADN, **1245**-1246, *1246*
Représentations orbitalaires, 228, *228*
Résolution de la valine racémique, 1221
Résolution des énantiomères, 202-204, *203*
Résonance magnétique nucléaire (RMN), spectroscopie de –. *Voir aussi* Carbone-13, résonance magnétique nucléaire du – ; Spectrométrie de masse
  acides carboxyliques et –, 875-878
  alcènes et –, 453-459
  alcynes et –, 571-576
  aldéhydes et cétones, 779-784
  analyse de la structure moléculaire et –, 395-400
  bas champ et –, 396
  champ élevé et –, 396
  champs magnétiques locaux et –, 395-396
  complications dans le couplage spin-spin, 414-422
  constantes de couplages et –, 409
  couplage spin-spin et –, 407, 407-414
  déblindage et –, 396, 399, 399t

définition de la spectroscopie, 388-390
déplacements chimiques typiques d'hydrogènes, 398t
déplacements chimiques, pics et –, 396-397, 405-407
dérivés des acides carboxyliques et –, 926-929
dérivés du benzène et –, 683-686
diagnostic médical et –, 404
différenciation des noyaux d'un même élément et –, 392-394, 394
doublets et –, 407-409, 409
échelle de temps, 401-402, 421-422
enregistrement d'un spectre de RMN, 393-394
groupe amine et –, 977-981
groupes fonctionnels et –, 397-399
hydrogène et –, 390-395
hydrogènes voisins non équivalents et –, 407-414
intégration et –, 405-407, 406
multiplets et –, 407-408
nitriles et –, 954
noyaux blindés et –, 395-396
noyaux donnant lieu à la –, 392t, 393
position d'un signal et –, 395, 395-396
pyridine et –, 1180-1181
quadruplets et –, 408
résonance magnétique nucléaire du carbone-13, 422-432
technique FT et –, 427-430
tests d'équivalence chimique et –, 400-405
triplets et –, 408
Résonance, **391**, **732**. *Voir aussi* Résonance magnétique nucléaire (RMN)
attraction à partir du benzène, 733
énamines et –, 836
énergie de –, 679
fréquence de –, 392
groupes électrodonneurs et –, 738-741
hybrides de –, 19, 828
hydrocarbures aromatiques polycycliques et –, 757
injection au benzène, 733
stabilisation dans les oximes, 799
Résonance, formes de –, **18**-23
but-2-énal et –, 846
composés carbonylés insaturés et –, 848
contributeurs majoritaires à la résonance, 21
ion carbonate et –, 18-20
non équivalentes, 20-21
Restes, **1222**
Restriction, endonucléases de –, 1249
Restriction, enzymes de –, 1249
Resvératrol, 1028, 1030-1031
Rétention de configuration, **229**
Réticulés, polymères –, **647**-648
Rétinal-*cis*, 843
Rétinal-isomérase, 843
Rétinal-*trans*, 843
Rétinol, 843
Rétro-Claisen, condensation –, **1084**
Rétronécine, 995
Rétrosynthétique, analyse – condensations de Claisen et –, 1088
construction d'un alcool et –, 315-317
problèmes de synthèse et –, 313-315
raisonnement à l'envers et –, 316-317
Rétrosynthétiques, déconnexions –, 314
Réversibilité, substitutions nucléophiles et –, 239-240
Réversible, sulfonation –, 752
Reye, syndrome de –, 1043
Rhizobium, bactéries, 972
Rhodopsine, 843
Ribavirine, 1243
Ribose, **1119**
Ribosomes, **1246**
Robinson, annellation de –, **854**-855, **1096**
Robinson, sir Robert, 854*n*
Rodbell, Martin, 844*n*
Rotation optique
composition énantiomérique et –, 176-177
mélanges racémiques et –, 176
polarimètres et –, 175-176, 176
Rotationnelle, énergie –, **81**
Rotationnelle, symétrie – dans les molécules organiques, 400, *400*
Rotations
dans l'éthane, 79-80, 80
dans les éthanes substitués, 82-85
gêne stérique et –, 82-83, 83
liaisons simples et –, 79-82
Rowland, F. Sherwood, 120*n*
RU-486, 156-157
Ruff, dégradation de – des oses, **1137**-1138

S

s-cis, **619**-620
s-trans, **619**-620
Saccharides, **1118**
Saccharine, 3
Saccharose, inversion du –, **1142**-1143
Salmétérol et fluticasone, 1166*t*
Sandmeyer, réaction de –, **1059**
Sandmeyer, Traugott, 1059*n*
Sanger, Frederick, 1249*n*
Sanger, méthode de – de séquençage de l'ADN, 1249-1251, *1250*
Saponification, **901**
Saturés, composés–, **446**
Savons à partir de carboxylates à longue chaîne, 900-901
Saytzev, Alexander M ; 462*n*
Saytzev, règle de –, 462-463
Schiff, base de –, **797**
Schiff, Hugo, 797*n*
Schmitt, Rudolf, 1047*n*
Schrock, Richard R., 549*n*
Schrödinger, Erwin, 23*n*
Scission α, **480**
Secondaire, structure – des protéines, **1226**
Secondaires, alcools –, 336-337
Secondaires, carbones –, **72**
Secondaires, halogénoalcanes –, 251-252, 274
Secondaires, liaisons C–H –, 111-113
Secondaires, sels de *N*-nitrosammonium –, 997
Sécuritaire, technologie –, 475
Sécurité dans l'industrie chimique, 953
Sélective, condensation de Claisen mixte –, 1085
Sélective, hydroxylation –, 299
Sélectivité, **112**
Sels d'ammonium
à partir des acides carboxyliques, 896
amines et –, 982
formation d'imines et –, 797-798
liaisons avec l'eau et –, 35, 35
méthylation des –, 986
Semicarbazones, **799**-800
Semiquinonique, anion radicalaire –, **1052**
Séquençage automatisé de l'ADN, *1251*, 1251-1252
Séquençage des acides aminés, **1230**
Séquençage des protéines, 1234
Séquentielles, règles –, 177-182
Seretide, 1166*t*
Sérotonine, 1193
Sexuel, effet-leurre –, 79
Sexuelles, hormones –, 156-157
Sharpless, K. Barry, 197, 536
Sharpless, oxacyclopropanation et dihydroxylation énantiosélectives de –, 536-537
Shirakawa, Hideki, 630*n*
Sibutramine, 975
Signal, position d'un – en spectroscopie de RMN, *395*, 395-396
Sildénafil, citrate de –, 1167
Simmons, Howard E., 532*n*
Simmons-Smith, réactif de –, **532**
Simples, liaisons – et rotations, 79-82
Simples, oses –, **1119**
Simvastatine, 1166*t*
Singulair, 1166*t*
Sipralexa, 1166*t*
Sites actifs, protéines et –, **1228**
Sites d'ancrage, protéines et –, **1228**
Smalley, Richard E., 688*n*
Smith, Ronald D., 532*n*
Sodium, amidure de –, 982
Sodium, cation –, 8
Sodium, chlorure de –, 8
Sodium, hydroxyde de –, 65, 223-224
Sodium, réaction avec l'eau, 334
Sodium, réduction des alcynes avec du –, 581
Soja, huile de –, 945
Solanine, 1192
Solide, synthèse de dipeptides sur phase –, 1238-1239
Solvatation, nucléophilie et –, 235-236, *236*
Solvolyse
cinétique d'ordre un et –, 253
étape déterminante de vitesse et –, 253, 253
formation de carbocations et –, 253-256
halogénoalcanes tertiaires et secondaires et –, 251-252
réarrangement lors d'une –, 341
Sondheimer, Franz, 696*n*
Sonogashira, Kenkichi, 588*n*
Sonogashira, réaction de couplage de –, 589
Sorbose, 1135
Soufre, expansion de la couche de valence du –, 366-367
Southern, profil de taches de –, 1256
Spécifiques, pouvoirs rotatoires – de divers composés chiraux, **175**-176, *176*
Spectinabiline, 644-645
Spectrales, cycle benzénique et caractéristiques –, 682-687
Spectres, spectroscopie et –, **389**, *390*
Spectres de masse, **473**
Spectres qui ne sont pas du premier ordre, *415*, **415**-416, *416*
Spectromètres, **389**, *390*
Spectrométrie de masse, 473-477
à haute résolution, 474
acides carboxyliques et –, 875-879
alcynes, 575, 575-576
aldéhydes et cétones, 782-784
amines, 979-980
benzène et –, 683, 684

détection des médicaments améliorant les performances à l'aide de –, 476
diagramme affiché par le spectromètre, 473
distinction des ions selon leur masse et –, 473-474
formules moléculaires et –, 474
fragmentation de l'ion moléculaire et –, 475
ion parental et –, 473
isotopes et –, 476-477
pic de base et –, 475
profils de fragmentation des molécules organiques et –, 478-481
technologie sécuritaire et –, 475
Spectroscopie, **388**-390
absoption d'un rayonnement et –, 389, 389-390
acides carboxyliques et –, 875-878
excitation moléculaire et –, 388
ligne de base et –, 389
pics et –, 389
spectres et –, 389, 390
Speier, Arthur, 892
Spin-spin, couplage –, *407*, 407-414, 573
dans les groupes alkyle courants, 413t
échange magnétique rapide et –, 421-422
échange rapide du proton et –, 421, 421
hydrogènes multiples et –, 409-410, 410
règle N + 1 et –, 411, 411-412
spectres non d'ordre un et –, 415, 415-416, 416
triangle de Pascal et –, 411, 411t
voisins non équivalents et règle N + 1, 417, 417-419, 418
Spin, **26**
Spin, états de –, **390**, *391*
Squalène, 650, 1087
Stabilité des isomères *cis*, 460-461
Stabilité des isomères *trans*, 460-461
Staphylococcus aureus, 946-947
Statistique, rapport des produits d'un point de vue –, **111**
Stéréo-isomères, **133**
acide tartrique et –, 190
activité optique et –, 174-177
composés méso et –, 191-193
configuration absolue et –, 177-182
deux stéréocentres et –, 187-189
diastéréo-isomères, 189-190
mesure de la rotation optique et –, 175-176, 176
molécules chirales, 171-174
plus de deux stéréocentres et –, 190-191
projections de Fischer et –, 182-187
règles séquentielles R-S et –, 177-182
résolution des énantiomères et –, 202-204, 203
stéréochimie lors des réactions chimiques, 193-202
stéréoperception et –, 181-182
stéréosélectivité et –, 201
Stéréo-isomérie, **2**, **170**
Stéréo-isomérisation, 830-831
Stéréocentres, **172**, *178*, 178-184
Stéréochimie
bromation du butane et –, 194, 194-195
ions bromonium cycliques et –, 520-521
lors des réactions chimiques, 193-202
réactions SN1 et –, 256-257
réactions SN2 et –, 226-228
Stéréoperception, 181-182
Stéréosélective, déshydrobromation –, 465
Stéréosélectives, condensations aldoliques croisées –, 842
Stéréosélectives, substitutions –, 263
Stéréospécificité
hydrogénation catalytique et –, 511
réaction de Diels-Alder et –, 634-635
réactions électrocycliques et –, 643-646
processus stéréospécifiques, 226, 465-466
Stéréospécifique, bromation du but-2-éne –, 520
Stéréospécifique, synthèse de Williamson intramoléculaire –, 354-355
Stérique, congestion –, 461, *461*
Stérique, encombrement –, **82**-83, *83*, 271-272, 293-294
Stériquement encombrés, nucléophiles –, 238, 272-273
Stéroïdes, **154**-157. *Voir aussi* Cycloalcanes
accolement de cyclohexanes et –, 154
cholestérol et –, 155
fusion angulaire et –, 154
noyau –, 154
Stévioside, 1145
Stille, John K., 588*n*
Stille, réaction de couplage de –, 588, 645
Stomacale, acidité – et digestion de la nourriture, 59
Stratégie de déconnexion, **314**
Stratosphérique, couche d'ozone –, *119*, 119-121
Strecker, Adolf, 1220*n*
Strecker, synthèse de –, 1220
Streptococcus pneumoniae, 947
Streptomyces, 644-645
Streptomycine, 1151
Structure, isomères de –, **37**
Strychnine, 309, 1194
Substituants, **36**, **73**-74
activation ou désactivation du cycle benzénique, 732-734
équilibre céto-énol et –, 830
substitution électrophile sur aromatique et –, 744t
Substituants des carbones d'accolement, **149**
Substitution d'un acétate, 296
Substitution sur le carbone carboxylique, 886-889
Substitution, profils de – et dérivés du benzène, 683
Substitution, réaction de –, **2**
Substrats, **4**, **1228**
attaque nucléophile et –, 240-243
substitution nucléophile et –, 218
Succinimide, 897
Sucralose, 1145
Sucre inverti, **1143**
Sucres, substituts des – dérivant des glucides, 1144-1145
Sulfadiazine, 370
Sulfamides, 370, 707
Sulfates en tant que groupes sortants, 232
Sulfonamides, 370, **707**
Sulfonates d'alkyle
obtention d'alcènes à partir des –, 462-465
réactions de substitution et –, 346-347
substitution nucléophile du groupe hydroxy des alcools, 346-347
synthèse des –, 346
Sulfonates en tant que groupes sortants, 232
Sulfonation, 705-708, 752
Sulfones, **367**
Sulfonium, ions –, **366**
Sulfonyle, chlorures de –, 707
Sulfoxyde, **367**
Sulfures, **365**-366
Super Glue, polymérisation anionique de la –, 546
Superhélice, **1228**, *1229*
Superoxyde, **1054**
Surface des cellules, glucides à la –, **1149**-1151, *1150*
Suroxydation, 302-303
Suzuki, Akira, 588*n*
Suzuki, réaction de couplage de –, 588-589
Symétrie, molécules chirales et –, 173-174
Symétrique, éther –, **70**
Synthèse automatisée de protéines, 1238-1239
Synthèse avec ester acétoacétique, **1092**-1093
Synthèse, **3**
acétoacétique, 1092-1093
alcènes et –, 532-534, 543-546
amines et –, 986-992
automatisée des protéines, 1238-1239
avec des enzymes, 842
cétones et –, 308, 956
convergente, 317
d'acide acétique dialkylé, 1093
d'acide formique, 882
d'énantiomères, 229-231
d'éthers, 355-357
d'hydrazones, 802
d'hydroxycétones, 1098
d'iodoalcanes, 336
de bromoalcanes, 336, 345
de bromoalcools, 522
de dérivés du benzène, 701-703
de Gabriel, 988, 1218
de Kiliani-Fischer, 1136
de l'ADN, 1252-1254
de l'ARN messager, 1246-1248
de l'hexanol, 314
de l'oxacyclopentane, 591
de l'oxacyclopropane, 532-534
de l'urée par Wöhler, 3-4
de la varénicline, 1171
de médicaments anticancéreux, 263, 536-537
de Paal-Knorr, 1174
de peptides sur phase solide selon Merrifield, 1238-1239
de peptides, 1235-1236
de polymères, 543-546
de protéines, 1246-1248
de Strecker, 1220
des acétals, 792-793
des acides aminés, 1217-1220
des acides carboxyliques, 882-883
des alcools, 297-304
des chloroalcanes, 345-346
des dinucléotides, 1253
des éthers selon Williamson, 350-355
des halogénoalcanes, 344-347
des halogénures d'acyle, 889-890
des sulfonates d'alkyle, 346
du caoutchouc naturel, 648-649
du chloroéthène, 547
énantiosélective, 197, 199, 512, 536-537, 1187, 1221-1222
linéaire, 317
malonique, 1093
Synthèse, analyse rétrosynthétique et problèmes de –, 313-315
Synthèse, chimie de –, 317-319
Synthèse, édulcorants artificiels de –, 1144-1145
Synthèse, halogénations radicalaires en –, 116-118
Synthèse, intermédiaires de –, 1090-1095

Synthèse, nouvelles réactions aboutissant à des méthodes de –, 312-313
Synthèse, stratégies de – menant à des benzènes substitués, 749-754
Synthétiques, bases – pour acides nucléiques, 1243
Synthétiques, caoutchoucs –, 648
Systématique, nomenclature –, **71**
Systèmes π. *Voir* Conjugués, systèmes π ; Délocalisés, systèmes π

T
Tabagisme, 1170-1171
Tableau périodique, 7, *7*
Talose, 1141
Tandems répétitifs courts (STR), 1256
Taq, ADN-polymérase –, 1258
Tardifs, états de transition –, 110
Tautomères, **829**
Taxol, **153**
Terminaison, étapes de –, **107**
Terminaux, alcènes –, **447**
Terminaux, alcynes –, **568**
  absorptions infrarouges et –, 574-575, 575
  acidité et –, 570-571
  déprotonation des –, 571
  hydratation des –, 584
  hydroboration-oxydation des –, 586
Terpènes, **152**
tert-Butyliques, éthers –, 358-360
Tertiaire, carbone –, **72**
Tertiaire, protéines et structure –, 1226-1227
Tertiaires, alcools –, 309, 336-337
Tertiaires, halogénoalcanes –, 251-252, 274, 319
Tertiaires, liaisons C–H –, 113
Tertiaires, sels de *N*-nitrosammonium –, 997
Tesla, Nikola, 391*n*
Test au permanganate de potassium, 535
Testostérone, 157
Tétracyanoéthylène, 635
Tétraédrique, **12**
Tétraédrique, amines et arrangement –, 973-976
Tétraédrique, carbone –, *469*
Tétraédrique, intermédiaire –, **887**
Tétraédrique, stéréocentre –, 178, *178*
Tétraédriques, composés carbonés –, 34, *34*
Tétrahydrocannabinol, 370
Tétrahydrofuranne (THF), 529
Tétraméthylammonium, bromure de –, 987
Tétroses, **1119**
Tétroxyde d'osmium, 535-537
Théobromine, 1194
Thermique, isomérisation –, **450**-452, *451*
Thermodynamique, contrôle –, **50**, 516-518, 623-625
Thermodynamique, faisabilité –, 507-509
Thermodynamique, processus chimiques simples et –, **50**-56
Thiamine, 1081, 1100-1101
Thiamine, pyrophosphate de –, 1100
Thiazolium, sels de –
  acidité et –, 1102
  couplage d'aldéhyde et –, 1099-1103
  thiamine, 1100-1101
Thioacétals, **795**-797, *797*
Thioacétals, formation de –, 795-797
Thioacétals, hydrolyse des –, 796
Thioester, **902**
Thiol-disulfure, réaction redox –, 367
Thiols, **70**, **365**-366
  acidité des –, 365
  addition radicalaire des –, 541
  expansion de la couche de valence du soufre et –, 366-367
  formation d'un thioacétal et –, 795-797
  point d'ébullition des –, 365t
  réactions des –, 365-366
Thionyle, chlorure de –, 891
Thiophènes
  composés dicarbonylés et –, 1174
  paires électroniques et –, 1172-1174, 1173
  substitution électrophile sur aromatique et –, 1176-1177
Thréose, 1120
Thymine, **1241**
Tigécycline, 947
Tirets et coins, structures perspectives avec –, 39, *39*, 183-184, 1122, 1213
TNT, 741
Tollens, Bernhard C. G., 809*n*
Tollens, test de –, **809**
Torsion, angle de –, **81**
Torsion, énergie de –, **81**
Torsion, tension de –, **81**
Totale, synthèse –, **310**
Traduction, **1246**
Transannulaire, tension –, 141
Transcétolase, 1138
Transcription, **1246**
Transestérification, **939**
Transfert, ARN de –, **1246**-1248
Transformations avec économie d'atomes, 637
Transition, état de –, **53**, 268-269
Transition, réactions de couplage catalysées par des métaux de –, 310-311
Transpeptidase, 946
Trémorine, **593**
Trichloroéthylène, 446
Triéthylamine, 345, 979, *980*
(Trifluorométhyl)benzène, 737
Trigonal, arrangement –, **12**
Trigonales, structures –, *33*, 33-34
Triméthylamine, 982
Triméthylbenzène, 675
Trioses, **1119**
Tripeptides, **1222**, 1224
Triplets, spectroscopie de RMN et –, **408**
Triviaux, noms –, **71**
Trypsine, hydrolyse de l'insuline et –, 1223
Tygacil, *947*
Tylénol, 1043
Tyrosine, 1215

U
Ubiquinones, **1053**-1054
Ultraviolet, spectre – du benzène, 682, *682*
Ultraviolette, lumière – chlorofluorocarbures et –, 120
  couche d'ozone et –, 119, 119
Ultraviolette, spectroscopie –, 650-655
  caractérisation de la viniférone et –, 655
  excitations électroniques et –, 651, 651-652
Unimoléculaire, élimination – (E1), 264-266, *265*
Unimoléculaire, substitution nucléophile –, 252-256
  cinétique d'ordre un et –, 253
  conséquences stéréochimiques et –, 256-257
  formation d'un carbocation et –, 253-256
Uracile, **1241**
Urée, synthèse de l'– par Wöhler, 3-4
Urotropine, 974

V
Valence, électrons de –, **8**-9
Valence, expansion de la couche de –, **16**, 366-367
Valence, répulsion des paires électroniques de la couche de – (RPECV), 12-13
Valine, 1221
Valium, 1167
van der Waals, forces de –, **77**
van der Waals, Johannes D., 77*n*
Vancomycine, 946, *947*
Varénicline, synthèse de la –, 1171
Variable, tandems répétitifs en nombre –, 1256-1257
Végétales, carburants à partir d'huiles –, 944-945
Venlafaxine, 1166*t*
Ver des bourgeons de sapin, 581
Véronal, 1184
Verte, chimie –, 103
Vertes, technologies –, 640
Viagra, 1167
Vibrationnelle, spectroscopie infrarouge et excitation –, *468*, **468**-469
Vicinal, couplage –, **409**, **455**
Vicinale, dihydroxylation *syn* –, 535-537
Vicinaux, diols –
  clivage des – à l'aide d'acide periodique, 1130
  clivage oxydatif des –, 1130
  formation d'acétals cycliques à partir des –, 1135
Vicinaux, synthèse des halogénoéthers –, 522
Villiger, Victor, 808*n*
Viniférone, 430-431, 655
Visible, spectre –, 651
Visible, spectroscopie –, 650-655, *651*, 651-652
Vision, chimie de la –, 844-845
Vitamine A, 843
Vitamine B_{12}, 1167
Vitamine B_6, 1167
Vitamine C, 1056, 1135
Vitamine D, 1188-1189
Vitamine E, **1055**-1056
  analogues de synthèse de la –, 1057-1058
  réactions avec les radicaux lipidiques hydroperoxy et alkoxy, 1056
  régénération par la vitamine C, 1056
Vitesse, constante de –, **54**-55
Vitesse, étapes déterminantes de –, *253*, **253**
Vitesse, loi de –, **223**
Vitesses des réactions
  concentration des réactants et –, 54-55
  constante de vitesse et –, 54-55
  énergie d'activation et –, 53-54
  équation d'Arrhenius et –, 55-56
  réactions d'ordre deux et –, 55
  réactions d'ordre un et –, 55
Volhard, Jacob, 898*n*
von Fehling, Hermann C., 809*n*
Vulcanisation, **648**

W
Wacker, Alexander, 547
Wacker, procédé –, 547
Watson, James D., 1244*n*
Williamson, synthèse des éthers selon –, 350-355
  intramoléculaires, 352-353
  obtention d'éthers cycliques et –, 352, 352-354
  réactions SN2 et –, 350-352
  stéréospécifiques, 354-355
  taille du cycle et –, 353-354

Willstätter, Richard, 695*n*
Wittig, Georg, 804*n*
Wittig, réaction de –, **804**-807
Wöhler, Friedrich, 3
Wöhler, synthèse de l'urée par –, 3-4
Wolff, Ludwig, 802*n*
Wolff-Kishner, réduction de –, **802**-803
Woodward, Robert B., 643*n*
Woodward-Hoffmann, règles de –, **643**-646

X
X, diffraction des rayons –, 177-178
Xénical, 975

Y
Ylures, **804**-807

Z
Zelinsky, Nicolai D., 898*n*
Zéolithe en tant que catalyseur, 101
Zidovudine, 1167, 1243
Ziegler, Karl, 546*n*
Ziegler-Natta, catalyseurs de –, 546, 648
Zocor, 1166*t*
Zwittérions, 806, 1214-1215

Vollhardt | Schore

Traité de chimie organique

Un niveau d'excellence inégalé !

Dans cette 6e édition, on rencontre un niveau d'excellence tant pédagogique qu'iconographique, qui fait la force de cette référence internationale en chimie organique.

Les nouveautés de la 6e édition

Plusieurs aménagements pédagogiques ont été apportés :

- l'ajout d'interludes, des résumés concernant la façon de résoudre les problèmes en chimie organique ou de comprendre les mécanismes réactionnels ;
- des modèles moléculaires compacts, ou à boules et bâtonnets, aident à visualiser les facteurs stériques ;
- des icônes « mécanisme » mettent en exergue les mécanismes importants ;
- des voies réactionnelles faisant office de résumé, montrent comment il est possible de synthétiser les principaux groupes fonctionnels et quelles sont les applications de ces fonctionnalités en synthèse ;
- les « Cartes de réaction » montrent ce que peut donner chaque fonctionnalité.

Une approche nouvelle des exercices

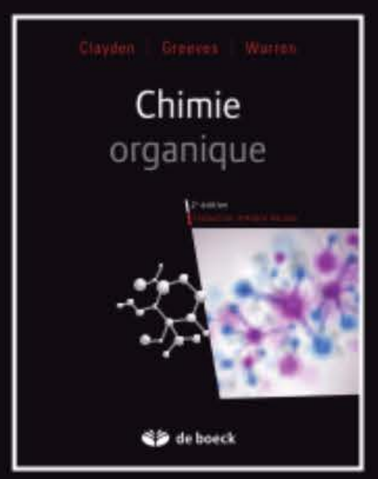
- Chaque exercice débute avec un paragraphe de stratégie qui met l'accent sur le raisonnement à adopter pour s'attaquer au problème.
- Ajout des problèmes « Essayez par vous-même » qui implique le concept qui vient d'être explicité.
- Des Mises en garde alertent les étudiants sur des pièges potentiels et indiquent la manière de les éviter.
- Introduction de l'approche QCIP, une approche puissante de résolution de problèmes.

Traduction de la 6e édition américaine

Paul Depovere est docteur ès sciences, spécialisé en chimie organique. Professeur émérite de l'université catholique de Louvain (UCL-Bruxelles) et de l'université Laval (Québec), il est en outre l'auteur et le traducteur de nombreux ouvrages scientifiques aux Éditions De Boeck Supérieur.

- **Un classique incontournable**
- **Des produits chimiques illustrés par des exemples de la vie courante**
- **100 nouveaux problèmes dont certains sur la chimie verte**
- **Une synthèse des concepts importants à la fin des chapitres**

Chez le même éditeur





Conception graphique : Primo&Primo®
illu : © stockdevil - Fotolia.com
Molecule created by Rafa Bosch from the Noun Project

de boeck
ISBN : 9782804190446
9 782804 190446

NOTO VERSION NUMÉRIQUE

http://noto.deboeck.com : la version numérique de votre ouvrage

- 24h/24, 7 jours/7
- Offline ou online, enregistrement synchronisé
- Sur PC et tablette
- Personnalisation et partage

www.deboeck.fr