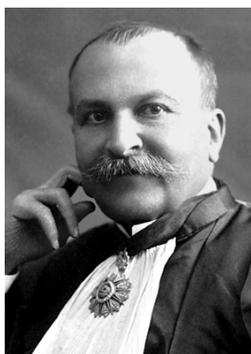


4 – RÉACTIVITÉ EN CHIMIE ORGANIQUE

LES RÉACTIONS DES COMPOSÉS ORGANIQUES, qui sont très variées, peuvent cependant être rangées en un nombre assez restreint de catégories. Certaines sont communes avec la chimie inorganique, comme les réactions acido-basiques et les réactions d'oxydoréduction. En effet, les groupes fonctionnels portant un hydrogène labile ont des propriétés acides, et les groupes fonctionnels portant un doublet non liant sont *a priori* des bases. Le nivellement des acides et des bases forts dû aux couples de l'eau n'existant pas en milieu organique, la variété des acides et des bases est bien plus grande : des acides ou des bases indifférents dans l'eau peuvent ne pas l'être en milieu organique. Des bases bien plus fortes que l'ion hydroxyde sont utilisées en chimie organique, de même que des acides bien plus forts que l'ion oxonium. Ces derniers, appelés des superacides, ont été largement étudiés par George OLAH, et lui ont permis d'accéder à des réactions originales, pour lesquelles il a été récompensé par le prix Nobel de chimie en 1994.

L'oxydoréduction est un autre aspect de la chimie organique qu'il est impossible de ne pas considérer. En effet, nous vivons dans une atmosphère fondamentalement oxydante, qui tend à faire évoluer la matière organique vers des états oxydés. Il est, d'une façon générale, aisé d'oxyder un composé organique, le problème étant souvent de réussir à ne pas l'oxyder complètement, ce qui a conduit à la mise en point d'oxydants « doux ». La réduction des composés organiques est nettement plus compliquée à réaliser, mais on dispose aujourd'hui d'une large gamme de réducteurs adaptés à presque toutes les fonctions chimiques connues. Une des premières réductions à avoir été mise au point utilise des métaux de transition de la famille du nickel pour additionner du dihydrogène sur des liaisons multiples ; elle est due au chimiste Paul SABATIER, qui en a été récompensé par le prix Nobel de chimie en 1912. La méthode de Sabatier est encore largement utilisée sous de nombreuses variantes, y compris pour réduire le dioxyde de carbone en méthane, selon le bilan $\text{CO}_2 + 4\text{H}_2 \rightarrow \text{CH}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$, réaction utilisée dans la station spatiale internationale (ISS) pour former ... de l'eau.

Enfin, la grande majorité des réactions de formation de liaisons entre deux atomes de carbone peut être interprété comme la réaction entre un site dit *nucléophile* et un site dit *électrophile*.



source : www.nobelprize.org

Paul SABATIER (1854 - 1941)
chimiste français



source : commons.wikimedia.org

George (György) OLAH (1927 - 2017)
chimiste américain d'origine hongroise

Plan du chapitre

1 Transformations en chimie organique	3
1.1 Modifications subies par une molécule	3
1.2 Types de réactions en chimie organique	5
2 Réactivité des molécules organique	6
2.1 Acides et bases	6
2.2 Oxydants et réducteurs	10
2.3 Nucléophiles et électrophiles	12
3 Sélectivité des réactions	16
3.1 Chimiosélectivité	16
3.2 Régiosélectivité	17
3.3 Stéréosélectivité	17

Programme officiel – Premier semestre – **Thème C – constitution et transformations de la matière**

NOTIONS	CAPACITÉS EXIGIBLES
C.5.1. Transformation du macroscopique au microscopique Du macroscopique... Modification de groupe caractéristique. Modification de la chaîne carbonée (allongement ou coupure).	Identifier le rôle (modification de la chaîne carbonée et/ou de groupes caractéristiques) d'une étape d'une synthèse organique multi-étape.
Types de réactions en chimie organique : addition, substitution, élimination, oxydation, réduction. Utilisation d'une banque de réactions. Chimiosélectivité, régiosélectivité.	Identifier la nature d'une réaction en chimie organique. Utiliser une banque de réactions pour proposer une synthèse multi-étapes d'une espèce chimique organique. Identifier une situation de régiosélectivité ou de chimiosélectivité à l'aide d'une banque de réactions ou de données fournies. Proposer une méthode spectroscopique (UV-visible, infrarouge ou RMN ¹ H) pour suivre l'évolution d'une transformation chimique ou mettre en évidence une éventuelle sélectivité.
... au microscopique Nucléophile, électrophile. Espèces chimiques classiquement utilisées comme électrophiles : halogénoalcanes, aldéhydes, cétones, esters, carbocations. Espèces chimiques classiquement utilisées comme nucléophiles : organomagnésiens mixtes, amines, eau, ions hydroxyde, cyanure, hydruure, alcoolate, carbanion.	Prévoir les sites potentiellement électrophiles et/ou nucléophiles d'une entité chimique à partir de son schéma de Lewis et éventuellement l'écriture de formules mésomères.
Symbolisme de la flèche courbe.	Compléter un mécanisme réactionnel fourni avec des flèches courbes. Identifier le rôle de nucléophile ou d'électrophile joué par une entité chimique dans un acte élémentaire.

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- BY** Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- NC** Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- SA** Vous avez le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter, sous les mêmes conditions de partage et d'utilisation que le présent document.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.fr>

1 Transformations en chimie organique

1.1 Modifications subies par une molécule

1.1.1 La chaîne carbonée

La synthèse organique consiste à former une molécule à chaîne carbonée plus longue à partir de précurseurs à chaîne carbonée plus courte. C'est un processus qui implique la création de liaisons C – C. Dans les organismes vivants, c'est ce qui est réalisé par les organismes photosynthétiques qui produisent du glucose, une molécule ayant une chaîne carbonée à 6 atomes, à partir de dioxyde de carbone, ce qui correspond à la formation de 5 liaisons C – C. D'une façon générale, toutes les biomolécules organiques sont formées par des synthèses au cours desquelles toutes les liaisons C – C sont progressivement formées. Par exemple, le pyruvate est converti en oxaloacétate par addition d'une molécule de dioxyde de carbone, présent sous forme de sa base conjuguée l'ion hydrogénocarbonate.

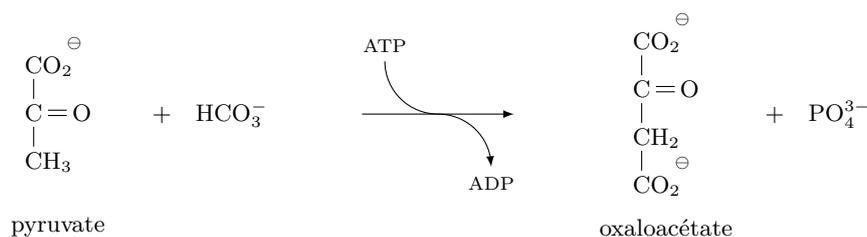


FIGURE 1 – Une étape de la gluconéogenèse.

En chimie, la synthèse est l'un des plus grands enjeux de la recherche actuelle. D'une part pour fabriquer artificiellement des molécules trouvées dans le monde vivant et ayant des propriétés intéressantes, en particulier pharmaceutiques. D'autre part pour créer des molécules nouvelles ayant des propriétés physiques originales : molécules qui piègent des cations, puis éventuellement s'ouvrent sous l'effet d'une irradiation pour les libérer, dispositifs d'électroniques moléculaires (fils conducteurs, interrupteurs, etc) organiques, aimants moléculaires. Par ailleurs, de nombreuses matières plastiques ont été mises au point tout au long du 20^e siècle, dont certaines sont de longues chaînes carbonées. Toutes ces molécules nécessitent de pouvoir créer des liaisons C – C car les composés de départ dont disposent les chimistes sont des petites molécules fournies par l'industrie pétrolière, principalement alcènes et alcools à courte chaîne carbonée, ou des biomolécules abondantes, dont la plupart sont des petits sucres.

Le processus inverse de la synthèse correspond à la dégradation. Lors de réactions de dégradation, les chaînes carbonées longues sont coupées en chaînes plus courtes ; c'est un processus qui implique la rupture de liaisons C – C, telle la glycolyse. L'exemple d'une réaction intervenant dans la fermentation aérobie est donné sur la figure 2, dans laquelle la TPP est la thiamine diphosphate.

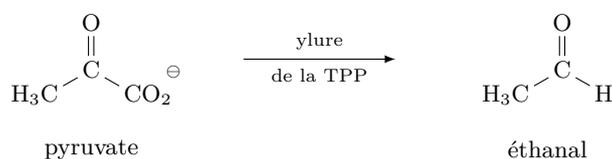


FIGURE 2 – Une étape de la fermentation aérobie.

Les réactions de dégradation sont nettement moins utilisées en chimie organique, mais il peut arriver qu'il soit plus simple de construire une grande molécule avant de la couper en deux parties dont l'une est la molécule cible.

1.1.2 Les groupes fonctionnels

Au cours d'une transformation en chimie organique, il peut y avoir modification de la nature d'un ou plusieurs groupes fonctionnels, la chaîne carbonée étant inchangée. La dernière étape du processus de fermentation aérobie est la conversion d'un groupe aldéhyde en groupe alcool, sous l'action de la NADH.

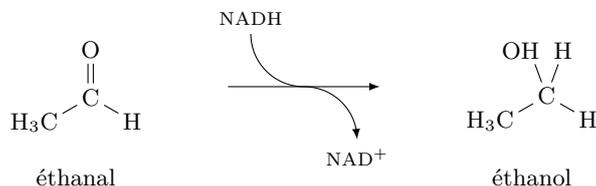


FIGURE 3 – Dernière étape de la fermentation aérobie.

La dernière étape de la fermentation anaérobie est également une modification de groupe fonctionnel, un groupe fonctionnel cétone étant converti en alcool sous l'action de la NADH.

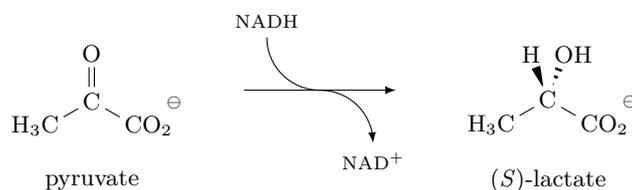


FIGURE 4 – Dernière étape de la fermentation anaérobie.

La dernière étape de la biosynthèse du géraniol, un terpène produit par certaines plantes et ayant une odeur florale est la conversion d'un groupe diphosphate $-\text{OPO}_2\text{PO}_2\text{OH}$ en alcool.

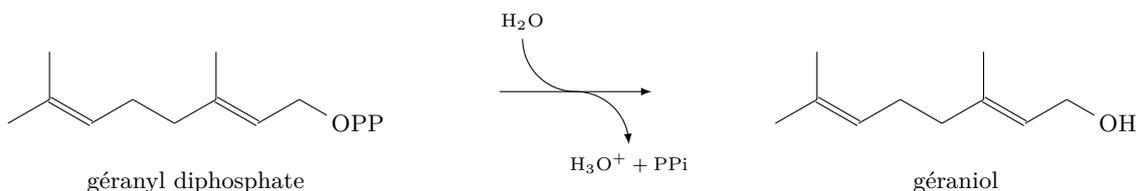


FIGURE 5 – Dernière étape de la biosynthèse du géraniol.

La modification de chaîne carbonée s'accompagne souvent de la modification des groupes fonctionnels présents. C'est le cas d'une des étapes de la gluconéogenèse, au cours de laquelle une molécule de fructose est formée à partir de deux molécules à trois atomes de carbone, le groupe aldéhyde de l'une d'elle étant convertie en alcool à l'issue de la réaction.

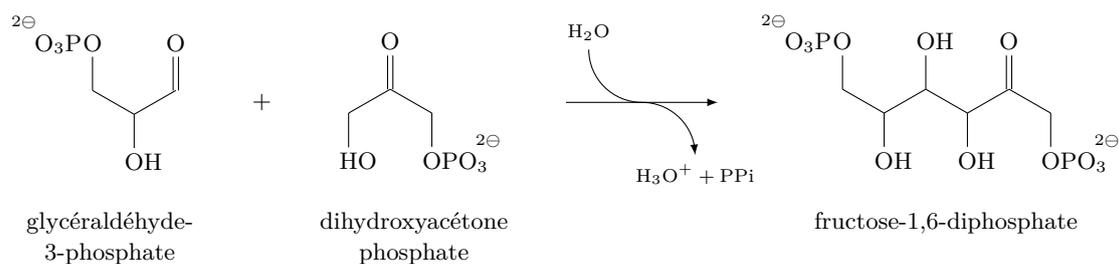


FIGURE 6 – Formation du fructose lors de la néoglucogénèse.

1.2 Types de réactions en chimie organique

Les réactions sont qualifiées selon le type de modification qui a lieu. Comme il y a usuellement au moins deux réactifs, il faut désigner la molécule par rapport à laquelle on raisonne. En chimie organique, on qualifie de **substrat** la molécule par rapport à laquelle on décrit les transformations qui se déroulent. Il s'agit la plupart du temps de la molécule dont le squelette est modifié pour conduire au squelette du produit final de la synthèse, qui est aussi généralement la molécule ayant la chaîne carbonée la plus longue.

1.2.1 Réaction acido-basique

Une **réaction acido-basique** correspond à un échange d'un H^+ entre l'acide d'un couple et la base d'un autre couple. C'est le même phénomène qu'en chimie des solutions aqueuses :

- chaque couple acide-base est caractérisé par son K_a ou son pK_a ,
- les espèces compatibles et incompatibles sont identifiables grâce à leurs diagrammes de prédominance,
- la constante d'équilibre d'une réaction peut toujours s'exprimer en fonction des K_a des couples mis en jeu.

Par exemple, la réaction entre l'acide oléique (ici le substrat) et l'ammoniac NH_3 s'écrit :

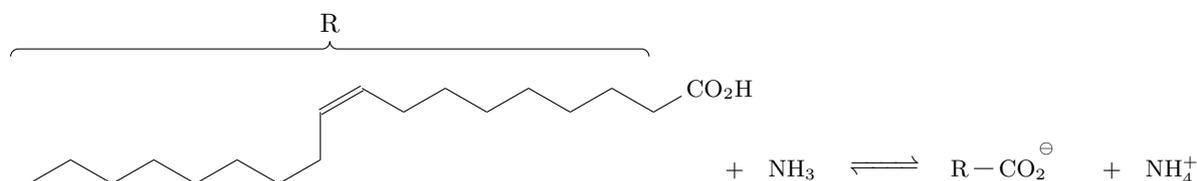


FIGURE 7 – Réaction acido-basique.

1.2.2 Réactions d'oxydoréduction

Une **réaction d'oxydoréduction** consiste en un échange d'électrons entre le réducteur d'un couple et l'oxydant d'un autre couple. En chimie organique, les concepts sont les mêmes qu'en solution aqueuse :

- l'équation-bilan est obtenue par combinaison des demi-équations électroniques,
- chaque couple rédox est caractérisé par son potentiel standard E° ,
- les espèces compatibles et incompatibles sont identifiables grâce à leurs diagrammes de prédominance et d'existence,
- la constante d'équilibre d'une réaction d'oxydoréduction s'exprime en fonction des potentiels standard des couples mis en jeu.

Par exemple, la réaction d'oxydation de l'éthanol (ici le substrat) en acide éthanoïque par le dioxygène (couple O_2/H_2O) est :



1.2.3 Réaction d'addition

Lors d'une **réaction d'addition**, un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes s'ajoutent au substrat, sans départ d'aucun groupe d'atomes. C'est le cas de la réaction du cyanure d'hydrogène sur un carbonyle (le substrat dans cette réaction).



FIGURE 8 – Addition de HCN sur une cétone.

Dans cette réaction, deux groupes d'atomes ont été additionnés : le groupe nitrile CN sur le carbone, et un hydrogène sur l'oxygène de la double liaison carbonyle. La chaîne carbonée du substrat a été modifiée, et le produit final comporte deux groupes fonctionnels (alcool et nitrile).

1.2.4 Réaction d'élimination

Lors d'une **réaction d'élimination**, un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes quittent le substrat, sans arrivée d'aucun groupe d'atomes. La déshydratation d'un alcool en alcène est une élimination de deux groupes d'atomes, H et OH, qui forment une molécule d'eau.

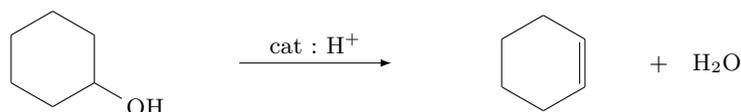


FIGURE 9 – Déshydratation d'un alcool.

1.2.5 Réaction de substitution

Lors d'une **réaction de substitution**, un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes du substrat sont remplacés par d'autres atomes ou groupes d'atomes. La dernière étape de la biosynthèse du géraniol est une substitution d'un groupe phosphate par un groupe hydroxyle.

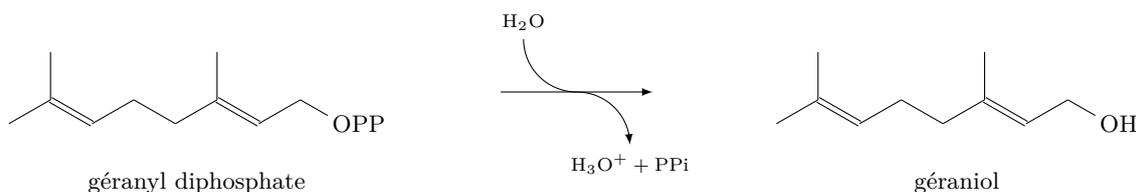


FIGURE 10 – Substitution d'un phosphate par un hydroxyle.

2 Réactivité des molécules organique

Pour réaliser les différents types de réaction, on doit faire réagir des molécules ayant des propriétés adaptées.

2.1 Acides et bases

2.1.1 Échelle généralisée des pK_a

elle de pK_a gll est donc fondamental de connaître les propriétés acidobasiques des différentes parties d'une molécule organique : acidité des atomes d'hydrogène et basicité des groupes porteurs d'un doublet non liant. Une échénéralisée, c'est-à-dire indépendante du solvant dans lequel on se trouve, peut être envisagée. Une telle échelle est cependant difficile à établir précisément pour plusieurs raisons : raccorder les mesures faites dans différents solvants n'est pas toujours facile d'une part, et la détermination des pK_a des couples mettant en jeu un acide très fort ou une base très forte est parfois difficile expérimentalement. De ce fait, pour de nombreux couples acide-base, la valeur du pK_a est seulement indicative¹.

Dans une échelle d'acidobasicité généralisée, on n'est pas restreint au domaine imposé par les couples de l'eau. Ceux-ci sont donc des couples comme les autres, et les valeurs des pK_a ne sont pas limitées au domaine

1. Les valeurs de pK_a de couples pourtant très classiques peuvent énormément varier selon la méthode de mesure. Par exemple, pour le couple $C_2H_5OH_2^+/C_2H_5OH$, on trouve des valeurs allant de $-0,33$ à $-4,8$.

[0 ; 14]. Les acides les plus forts correspondent à des pK_a fortement négatifs². Inversement, les bases les plus fortes correspondent à des pK_a pouvant aller jusqu'à +50 environ. Il n'est évidemment pas question de connaître tous les couples acidobasiques existant en chimie organique. Les valeurs des pK_a dans le tableau suivant sont à connaître au moins de façon approximative, l'essentiel étant surtout de retenir l'ordre des couples sur l'échelle des pK_a . La lettre R désigne un groupe alkyle quelconque.

acide	HI	HBr	HClO ₄	HCl	RCO ₂ H ₂ ⁺	H ₂ SO ₄	ROH ₂ ⁺	H ₃ O ⁺	RCO ₂ H	H ₂ S	HCN	NH ₄ ⁺
base	I ⁻	Br ⁻	ClO ₄ ⁻	Cl ⁻	RCO ₂ H	HSO ₄ ⁻	ROH	H ₂ O	RCO ₂ ⁻	HS ⁻	CN ⁻	NH ₃
pK_a	-10	-9	-8	-7	-6	-3	-2	0	5	7	9	9

acide	RNH ₃ ⁺	RSH	H ₂ O	ROH	RCH ₂ CHO	RC ≡ CH	H ₂	RNH ₂	C ₂ H ₆
base	RNH ₂	RS ⁻	HO ⁻	RO ⁻	RCH ⁻ CHO	RC ≡ C ⁻	H ⁻	RNH ⁻	CH ₃ CH ₂ ⁻
pK_a	10	11	14	15	16	25	35	38	50

TABLE 1 – Valeur des pK_a de couples acide-base usuels en chimie organique.

Ce tableau n'est qu'un tout petit fragment de l'échelle d'acidobasicité généralisée en chimie organique, et donne des valeurs indicatives qu'on peut extrapoler à des molécules proches. Ainsi, le couple RNH₃⁺/RNH₂ (amine primaire et son acide conjugué) a un pK_a dont la valeur est également utilisable pour un couple équivalent mettant en jeu une amine secondaire (RR'/NH) ou tertiaire (RR'R''N). De la même façon, les couples d'un alcool secondaire ou tertiaire ont des pK_a proches de celui d'un alcool primaire.

2.1.2 Les couples des alcools

On remarque dans ce tableau que les alcools interviennent dans deux couples acidobasiques. Un alcool est la base du couple ROH₂⁺/ROH, une forme qui intervient dans certaines réactions classiques des alcools³. Il est également l'acide du couple ROH/RO⁻, où RO⁻ est un **ion alcoolate**; par exemple CH₃O⁻ est l'ion méthanolate et CH₃CH₂O⁻ l'ion éthanolate⁴.



FIGURE 11 – Diagramme de prédominance des formes acidobasiques d'un alcool.

La formation d'un ion alcoolate peut se faire de deux manières. On peut d'une part le former par une réaction acidobasique avec une base suffisamment forte. N'importe quelle base plus forte que l'ion alcoolate permet la formation de celui-ci selon une réaction de constante d'équilibre plus grande que 1 (puisque alors la base et l'alcool sont des espèces incompatibles) : l'ion hydruure H⁻ ou l'ion amidure NH₂⁻ sont utilisés. Cependant, dans de nombreuses synthèses, on forme des alcoolates par réaction entre l'alcool et l'ion hydroxyde; ainsi avec l'éthanol, l'équation bilan s'écrit :



FIGURE 12 – Formation d'un alcoolate par action de l'ion hydroxyde.

2. On qualifie de « superacides » les acides plus forts que l'acide sulfurique, donc pour lesquels $pK_a < -9$. Leur mise au point, leur étude et leur utilisation en chimie organique sont largement dues à Georges OLAH, qui en a été récompensé par le prix Nobel de chimie en 1994

3. Voir le cours sur les substitutions nucléophiles et les β -éliminations.

4. Comme on le verra plus tard, les alcoolates sont de bons nucléophiles et sont utilisés pour la synthèse classique des étheroxydes.

L'alcool et l'ion hydroxyde étant des espèces compatibles, la réaction a une constante d'équilibre inférieure à 1 ; pourtant, dans certaines conditions, cela permet d'obtenir des quantités importantes d'alcoolate. En effet, dans le cas de l'éthanol, abondant et peu cher, il suffit de mettre l'ion HO^- en solutions dans l'éthanol comme solvant. Comme un réactif est en large excès, la réaction est poussée vers la formation des produits. À l'inverse, si l'ion alcoolate formé réagit au fur et à mesure de sa formation, la réaction est tirée vers la formation des produits.

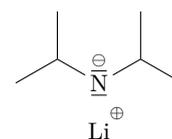
2.1.3 Les couples des amines

Les amines interviennent également dans deux couples acidobasiques. Une amine primaire est la base du couple $\text{RNH}_3^+/\text{RNH}_2$, où RNH_3^+ est un **ion ammonium**. Il est clair que dès que le milieu est acide, l'azote d'une amine perd son doublet non liant, ce qui modifie considérablement sa réactivité. Une amine est également l'acide du couple *anion* RNH/RNH_2 , où RNH^- est un **ion alkylamidure**⁵.



FIGURE 13 – diagramme de prédominance des formes acidobasiques d'une amine.

Les amidures sont des bases utilisées dans de nombreuses réactions ; elles ont le double avantage d'être très fortes ($\text{p}K_a \approx 38$) et solubles dans tous les solvants organiques du fait de leurs groupes alkyle R. Une base très forte fréquemment utilisée est le diisopropylamidure de lithium (LDA) représentée ci-contre.



2.1.4 Acidité de l'hydrogène en α d'un groupe électroattracteur

Considérons une molécule comportant une fonction carbonyle (double liaison $\text{C}=\text{O}$ d'un aldéhyde ou d'une cétone), telle que le carbone voisin de celui du groupe carbonyle (carbone en position α du groupe fonctionnel) soit porteur d'un atome d'hydrogène. Cet atome d'hydrogène est nettement plus acide qu'attendu puisque le $\text{p}K_a$ associé est de 16 environ⁶. Son départ conduit à la formation d'un **carbanion**, molécule dans laquelle un atome de carbone est porteur d'un doublet non liant et d'une charge négative, ce qui est peu usuel. Ceci s'explique par le fait que la base conjuguée est un carbanion particulier appelé un **ion énolate**, qui est fortement stabilisé par mésomérie :

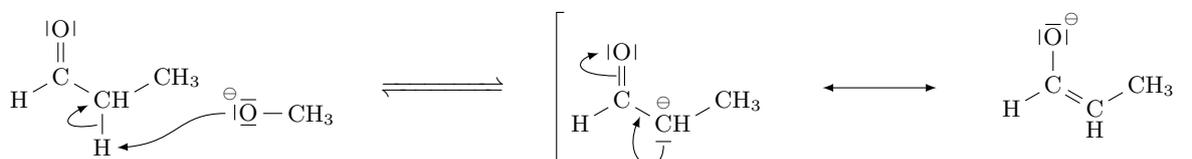


FIGURE 14 – Formation et stabilité de l'ion énolate.

Dans le cas de la pentan-2,4-dione, plus communément désignée sous le nom d'acétylacétone, il y a 8 H en position α d'un groupe carbonyle. D'un point de vue strictement probabiliste, on pourrait s'attendre à obtenir $6/8 = 75\%$ d'ion énolate avec le carbanion en bout de chaîne (arrachement d'un des 6 H sur les atomes de carbone en bout de chaîne) et $2/8 = 25\%$ d'ion énolate avec le carbanion sur l'atome central (arrachement d'un

5. L'ion amidure au sens strict est NH_2^- , la base conjuguée de l'ammoniac.

6. Cette valeur est à comparer au $\text{p}K_a$ d'un hydrogène porté par un carbone quelconque, par exemple dans l'éthane : $\text{p}K_a = 50$ pour le couple $\text{C}_2\text{H}_6/\text{CH}_3\text{CH}_2^-$.

des 2 H sur ce carbone). On constate cependant qu'on obtient quasiment 100% d'énolate avec le carbanion en position centrale.



FIGURE 15 – Énolate de l'acétylacétone.

Ceci s'explique facilement par la délocalisation. Si le carbanion est le carbone central, le doublet non liant est conjugué avec les deux doublets π liant des deux liaisons C = O, alors qu'il n'est conjugué qu'avec un groupe carbonyle s'il est sur le carbone en position terminale.

La formation de l'ion énolate est un cas particulier d'une réaction plus générale : un atome d'hydrogène sur un carbone en position α d'un groupe électroattracteur (soit par effet inductif, soit par effet mésomère) possède un caractère acide et peut donc être assez facilement arraché par une base. Les groupes électroattracteurs en question sont :

- les groupes carbonyles, comme les aldéhydes et les cétones, mais aussi les esters et les amides, voire les acides carboxyliques (mais dans ce cas, l'hydrogène le plus acide est celui du groupe acide),
- le groupe nitrile $-C \equiv N$,
- le groupe nitro $-NO_2$.

carbonyle	dérivés d'acide	nitrile	nitroalcane
aldéhyde (R : H) cétone (R : alkyle)	ester (R : O-alkyle) amide (R : NH-alkyle)	nitrile	groupe nitré

TABLE 2 – Groupes électroattracteurs permettant la formation de carbanion en α .

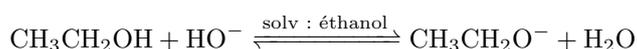
Dans tous ces cas, il est possible d'obtenir un carbanion analogue à l'ion énolate. Les réactivités de ces anions ont de grandes analogies avec les énolates : ils sont tous d'excellents nucléophiles (voir *infra*).

2.1.5 Importance du solvant pour la formation de bases fortes

La formation de bases fortes en chimie organique nécessite de choisir soigneusement le solvant. On ne peut former une base B^- que dans un solvant HA dont l'acidité ne détruit pas cette base. Trois situations sont envisageables.

- Si $pK_{aA} \ll pK_{aB}$, la réaction entre HA et B^- est totale. La formation de B^- est impossible dans HA.
- Si $pK_{aA} \gg pK_{aB}$, le solvant HA ne réagit quasiment pas sur la base B^- . La formation de B^- en grande quantité est possible dans HA.
- Si $pK_{aA} \approx pK_{aB}$, la réaction entre HA et B^- est limitée. La base B^- existe dans HA, mais en quantité limitée.

Dans le cas où l'acide conjugué de la base cherchée est un solvant usuel, le plus simple est de travailler dans ce solvant. Par exemple, on peut former un ion éthanolate simplement en introduisant de l'hydroxyde de sodium dans de l'éthanol, qui joue à la fois le rôle d'acide qui donne la base désirée et de solvant :



Lorsque ce n'est pas possible ou pas commode, il faut veiller à utiliser un **solvant aprotique**. Ainsi, on ne peut pas utiliser l'ion amidure NH_2^- ($\text{p}K_a = 38$) dans l'éthanol ($\text{p}K_a = 15$), car la réaction entre eux est totale :



En outre, il faut veiller à utiliser un solvant exempt de toute trace d'impureté acide, et en particulier de toute trace d'eau, autrement dit un **solvant anhydre**. Cela impose de « sécher » le solvant préalablement à son utilisation, surtout s'il est conservé dans une bouteille ouverte depuis un certain temps. Il existe diverses méthodes pour sécher les solvants⁷.

2.2 Oxydants et réducteurs

2.2.1 Degré d'oxydation des fonctions organiques

Les fonctions chimiques peuvent être classées en fonction de leur valence⁸. On peut montrer que le passage d'une fonction à une fonction de valence supérieure correspond à une oxydation ; réciproquement, le passage d'une fonction à une fonction de valence inférieure correspond à une réduction. Les fonctions usuelle en chimie et en biochimie⁹ sont classées sur un axe d'oxydation croissante sur la figure ?? :

- les alcanes, qui correspondent à l'état le plus réduit de la matière organique,
- les fonctions monovalentes : halogénoalcanes (avec X un halogène Cl, Br ou I), alcools, amines et alcènes,
- les fonctions divalentes : carbonyle (aldéhydes et cétones) et alcynes,
- les fonctions trivalentes : acides carboxyliques et dérivés d'acide comme les esters ($Z = \text{OR}$), thioesters ($Z = \text{SR}$) ou phosphoesters ($Z = \text{OPO}_3^-$), amides ($Z = \text{NHR}$), chlorure d'acyle ($Z = \text{Cl}$) et anhydrides d'acides, ainsi que les nitriles,

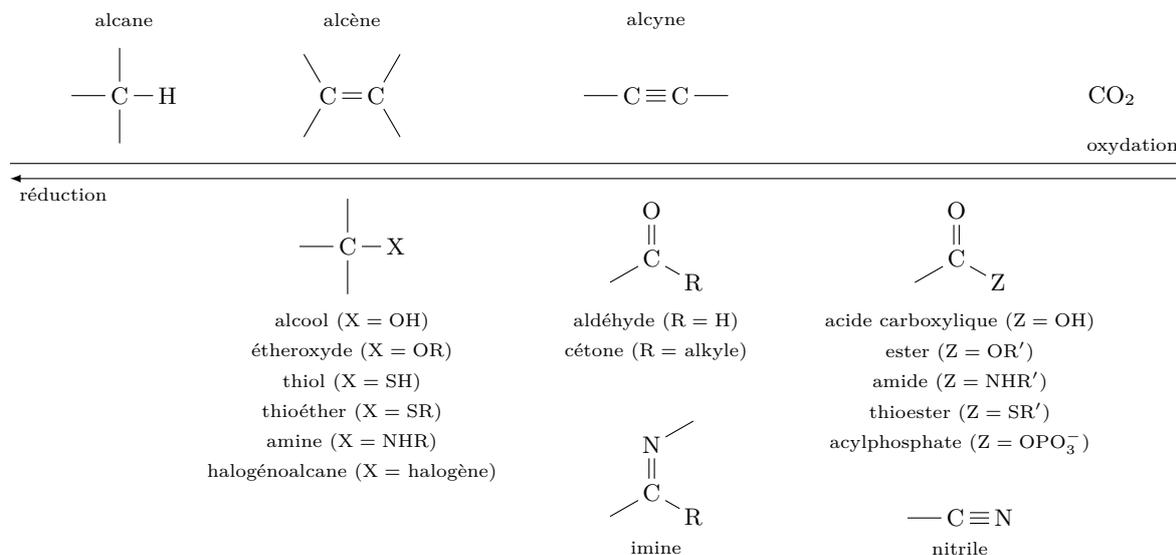


FIGURE 16 – Classement des fonctions par leur valence.

Il est très facile de déterminer si un processus est une oxydation ou une réduction, ou au contraire n'est pas un processus rédox, par la simple considération de la valence des fonctions du réactif et du produit, du moins tant que la chaîne carbonée n'est pas affectée.

7. On peut introduire dans le solvant du sodium métallique qui réduit l'eau ou un solide hygroscopique (c'est-à-dire qui absorbe l'eau) souvent des sels de l'ion sulfate (sulfate de calcium Na_2SO_4) ou placer au fond de la bouteille des pastilles de tamis moléculaire, un solide poreux qui piège les molécules d'eau.

8. Voir le chapitre 1 de chimie organique, *Introduction à la chimie organique et à la biochimie*.

9. On n'a pas cité les fonctions tétravalentes comme l'urée ou les carbonates. Notons que la réduction complète de la matière organique conduit au charbon (carbone pur) et l'oxydation complète au dioxyde de carbone.

2.2.2 Oxydants et réducteurs

Les oxydants et les réducteurs qu'on peut utiliser sont nombreux, mais contrairement aux acides et aux bases, ils ne sont pas « universels » : on ne peut pas utiliser un très bon réducteur ou un très bon oxydant pour n'importe quelle réduction ou n'importe quelle oxydation.

D'une part, dès que la molécule comporte plusieurs groupes fonctionnels, on ne veut généralement en oxyder ou en réduire qu'un seul, ce qui impose d'avoir des oxydants et des réducteurs spécifiques¹⁰. D'autre part, il y a fréquemment des problèmes cinétiques, qui font qu'un bon réducteur ou oxydant n'agit sur certains groupes fonctionnels que très lentement.

Ceci étant dit, on peut garder à l'esprit que sont des réducteurs :

- les métaux au degré d'oxydation 0 : les alcalins (sodium $\text{Na}_{(s)}$ ou potassium $\text{K}_{(s)}$), certains métaux de transition (fer $\text{Fe}_{(s)}$ et $\text{Zn}_{(s)}$), certains métaux du bloc p (étain $\text{Sn}_{(s)}$),
- le dihydrogène H_2 ,
- le carbone au degré d'oxydation 0.

À l'inverse, sont des oxydants :

- les composés du manganèse VII (permanganate MnO_4^-) et du chrome VI (dichromate $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ et trioxyde de chrome CrO_3),
- le dioxygène O_2 et les peroxydes (peroxyde d'hydrogène H_2O_2),
- de nombreuses formes du chlore (dichlore Cl_2 , hypochlorite ClO^- , perchlorate ClO_4^-), et de l'iode (diiode I_2 et periodate IO_4^-).

Dans le cas des oxydants, il est fréquent qu'il y ait des contraintes de pH pour que la réaction soit favorable¹¹.

2.2.3 Chaîne d'oxydoréduction des alcools

L'oxydation des alcools est relativement facile. Dans la nature, l'éthanol s'oxyde spontanément, quoique lentement, en acide éthanoïque sous l'action du dioxygène (couple $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$), selon l'équation-bilan écrite plus haut.

Pour obtenir une réaction dans des temps convenables, on utilise couramment comme oxydant ; l'ion permanganate MnO_4^- en présence d'acide sulfurique H_2SO_4 , l'acide hypochloreux HClO , ou des sels de chrome VI en milieu acide¹².

Un **alcool primaire** subit deux oxydations successives, en aldéhyde puis **en acide carboxylique**, car les aldéhydes sont très facilement oxydables. Ainsi l'éthanol s'oxyde en éthanal, puis en acide éthanoïque.

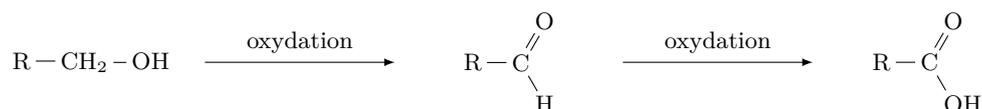
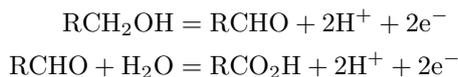


FIGURE 17 – Schéma de l'oxydation complète d'un alcool primaire.

Les demi-équations rédox associées aux couples $\text{RCHO}/\text{RCH}_2\text{OH}$ et $\text{RCO}_2\text{H}/\text{RCHO}$ sont :

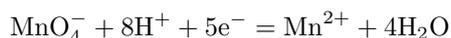


Écrivons l'équation-bilan de la réaction d'oxydation de l'éthanol par l'ion permanganate, qui intervient dans la demi-équation rédox :

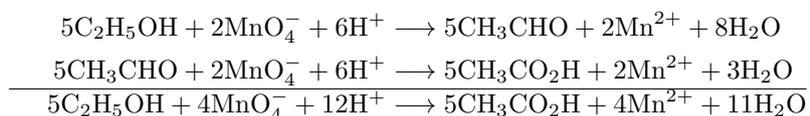
10. Voir la dernière partie de ce cours.

11. Voir le cours d'oxydoréduction sur l'influence du pH sur le potentiel d'un couple.

12. L'ion dichromate $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ en présence d'acide sulfurique (mélange sulfochromique) et le trioxyde de chrome CrO_3 en présence d'acide sulfurique dans la propanone (**réactif de Jones**) ont été longtemps utilisés. Du fait de leur important caractère cancérigène, ils sont abandonnés autant que possible.



L'équation-bilan de l'oxydation de l'éthanol en éthanal par le permanganate s'obtient en combinant les demi-équations de sorte à éliminer les électrons. Il en est de même de pour l'oxydation de l'éthanal en acide éthanoïque. En sommant les deux équations, on obtient l'équation-bilan de l'oxydation complète d'éthanol en acide éthanoïque.



Il n'est pas possible, avec l'ion permanganate, d'obtenir l'aldéhyde. En effet, celui-ci est un meilleur réducteur que l'alcool, et réagit donc préférentiellement à celui-ci au fur et à mesure de sa formation¹³. Pour obtenir l'aldéhyde, il faut opérer de sorte à l'empêcher de réagir ; des conditions expérimentales ont été mise au point¹⁴.

L'oxydation des **alcools secondaires** se fait avec les mêmes oxydants que les alcools primaires, mais la réaction **conduit à une cétone** :

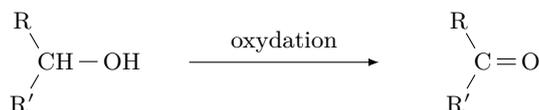


FIGURE 18 – Oxydation d'un alcool secondaire.

Les cétones ne sont pas oxydables dans les conditions usuelles¹⁵. De même, les alcools tertiaires ne subissent pas d'oxydation directe¹⁶.

2.3 Nucléophiles et électrophiles

2.3.1 Principe de la réaction entre un site électrophile et un site nucléophile

Un très grand nombre de réactions en chimie organique se déroulent selon un mécanisme au cours duquel un **site nucléophile**, c'est-à-dire un site riche en électrons (atome porteur d'un doublet non liant ou liaison π d'une liaison multiple), réagit sur un **site électrophile**, c'est-à-dire un site pauvre en électrons (atome porteur d'une lacune électronique ou d'une charge partielle positive). Dans ce type de réactions, le nucléophile met en partage son doublet d'électrons, ce qui conduit à la création d'une liaison covalente. L'exemple de l'addition du bromure d'hydrogène sur un alcène est une illustration de cette réactivité (figure 19).

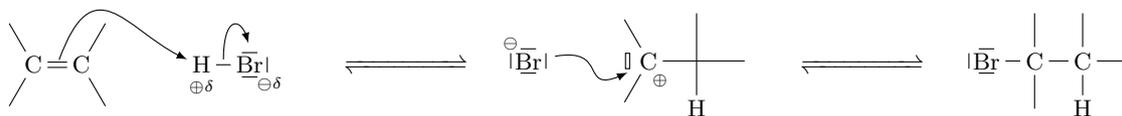


FIGURE 19 – Principe d'une réaction entre un site nucléophile et un site électrophile.

13. Cela signifie que le potentiel standard du couple $\text{RCO}_2\text{H}/\text{RCHO}$ est inférieur à celui du couple $\text{RCHO}/\text{RCH}_2\text{OH}$, autrement dit que l'aldéhyde est un composé qui se dismute spontanément.

14. Aucune n'est à connaître. L'idée est d'opérer en présence de composés qui vont interagir avec l'aldéhyde de façon à le rendre moins réactif.

15. Dans des milieux fortement oxydant, on peut les décomposer en deux acides carboxyliques, mais cela implique la rupture de la chaîne carbonée de la molécule.

16. Dans des conditions fortement oxydantes, ils se déshydratent en alcènes qui peuvent s'oxyder.

2.3.2 Nucléophiles

Une espèce est **nucléophile** si elle possède un site susceptible de mettre en partage un doublet d'électrons avec un autre site. Un tel site peut-être :

- un atome porteur d'un doublet non liant,
- une liaison multiple qui intervient alors par son doublet π liant.

Les sites nucléophiles sont fréquemment associés à l'oxygène, toujours porteur d'un doublets non liants (tableau 3 ou à l'azote, qui a toujours un doublet non liant sauf en milieu acide (tableau 4. Les analogues avec le soufre et le phosphore ont des propriétés similaires.

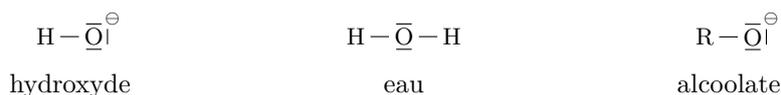


TABLE 3 – Site nucléophile associé à l'oxygène.



TABLE 4 – Site nucléophile associé à l'azote.

Le carbone peut être un site nucléophile, dès lors qu'il est sous forme d'un **carbanion**, c'est-à-dire porteur d'un doublet non liant (tableau 5). Dans tous les cas, le caractère nucléophile n'existe qu'en milieu suffisamment basique, car les carbanions sont aussi des bases de Brønsted. La contrainte est d'autant plus forte que le $\text{p}K_a$ est grand. L'ion cyanure CN^- ($\text{p}K_a \approx 10$ pour le couple HCN/CN^-) est utilisable en milieu faiblement basique, alors que les autres carbanion (alcynure ou ion alkylure) nécessitent un milieu aprotique.

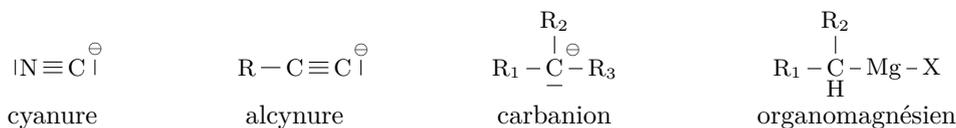


TABLE 5 – Carbanions nucléophiles.

Les organomagnésiens, composés porteurs d'un groupe fonctionnel $\text{C}-\text{MgX}$ avec X un halogène, sont des pseudo-carbanions. En effet, comme l'électronégativité du magnésium est bien plus faible que celle du carbone, la liaison $\text{C}-\text{Mg}$ est fortement polarisée $-\delta$ sur le carbone ; lors de la rupture de cette liaison, c'est le carbone qui emporte le doublet d'électrons.

Les doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$ des alcènes sont également des sites nucléophiles. On prendra garde cependant que les cycles aromatiques ne sont jamais des sites nucléophiles ; en effet, l'utilisation d'un doublet non liant entraînerait la perte de l'aromaticité, ce qui est très défavorable.

Enfin, les composés porteurs d'une liaison $\text{B}-\text{H}$ ou $\text{Al}-\text{H}$ sont appelés des hydrures covalents. Comme le bore et l'aluminium sont moins électronétifs que l'hydrogène, ces liaisons sont polarisées $-\delta$ sur l'hydrogène, et ces composé et sont formellement donneurs d'hydrogène porteur d'un doublet.



TABLE 6 – Hydrures covalents donneurs d'hydrogène nucléophile.

2.3.3 Électrophiles

Une espèce est **électrophile** si elle possède un site déficitaire en électron susceptible d'accueillir un doublet d'électrons. Un tel site peut-être :

- un atome chargé $+\delta$ d'une liaison polarisée,
- un atome porteur d'une lacune électronique.

En synthèse organique, les sites électrophiles les plus utiles sont ceux associés à un atome de carbone. Celui-ci peut être associé par une liaison simple à un atome nettement plus électronégatif que lui (halogène, oxygène, azote) ou être sous forme d'un **carbocation**, c'est-à-dire un carbone porteur d'une lacune¹⁷.

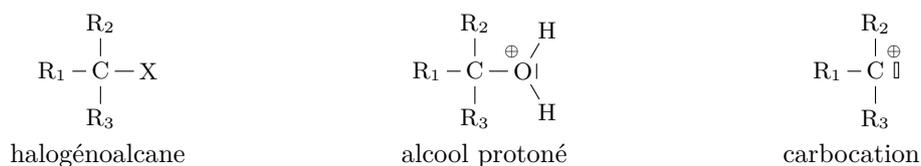


TABLE 7 – Carbone électrophile impliqué dans une liaison simple.

Dans le cas de l'alcool protoné, et comme on le verra plus tard, l'électrophilie du carbone est renforcée par la protonation de l'oxygène ; en effet, comme l'oxygène est porteur d'une charge positive, il attire davantage les électrons de liaison C – O pour compenser son déficit de charge, et de ce fait la charge $+\delta$ sur le carbone est plus importante que dans l'alcool correspondant.

Le carbone peut aussi être impliqué dans une liaison multiple, en particulier une liaison double C = O, d'un carbonyle (aldéhyde ou cétone) ou d'une fonction trivalente (acide carboxylique, ester, amide). Le caractère électrophile est alors très grand, ce qu'on schématise usuellement par l'écriture d'une forme mésomère.

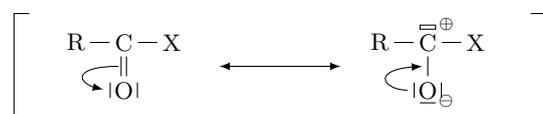


FIGURE 20 – Électrophilie du carbone dans une liaison carbonyle.

2.3.4 Réaction entre un site nucléophile et un site électrophile

Un site nucléophile réagit sur un site électrophile par formation d'une liaison dont les électrons sont fournis par le nucléophile. Le changement de localisation de la paire d'électrons est représenté à l'aide d'une flèche courbe qui part du doublet d'électrons (d'atome ou d'une liaison) et arrive sur le site (atome ou liaison) avec lequel le doublet est mis en partage.

L'écriture de ces mécanismes obéit à des règles précises : une ou plusieurs flèche(s) courbe(s) illustre(nt) le(s) réarrangement(s) électronique(s) au cours de la réaction, autrement le changement de localisation d'un ou plusieurs doublet(s). **La flèche part d'un doublet d'électrons, celui qui est mis en partage, et arrive sur le site (atome ou liaison) avec lequel le doublet est mis en partage.**

Un échange de proton, autrement dit l'acidobasicité de Brønsted, est interprétable par une réaction entre un site nucléophile (l'atome porteur du doublet non liant de la base) et un site électrophile (le H acide).



FIGURE 21 – Une base de Brønsted est un nucléophile qui réagit sur un H électrophile.

17. Comme on le verra ultérieurement, un carbocation est issu de la rupture d'une liaison entre un carbone et un atome très électronégatif.

L'addition du cyanure sur une cétone commence par l'addition du cyanure, dont le carbone est un site nucléophile sur le carbone du groupe carbonyle qui est électrophile. L'ion alcoolate formé est ensuite converti en alcool par une réaction acidobasique, en présence d'un acide HA quelconque (par exemple l'eau).

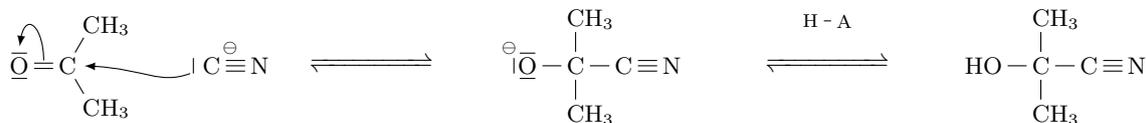


FIGURE 22 – Addition nucléophile de l'ion cyanure sur une cétone.

Lors de la substitution d'un brome par l'hydroxyde, celui-ci joue le rôle de nucléophile, qui réagit sur l'atome de carbone de la liaison C – Br, polarisé $+\delta$ sur le carbone, car le brome est un atome assez fortement électronégatif.

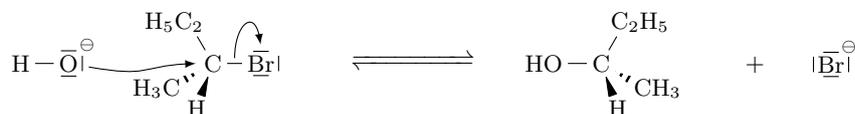


FIGURE 23 – Substitution nucléophile d'un brome par l'ion hydroxyde.

La conversion du fumarate en malate telle qu'elle a lieu dans le monde vivant est schématisée ci-dessous. Dans la première étape, une base convertit une molécule d'eau en ion hydroxyde qui réalise une nucléophile sur le carbone d'une double liaison C = C. Dans une seconde étape, le carbanion formé réagit sur un acide présent dans le milieu (usuellement une molécule d'eau).

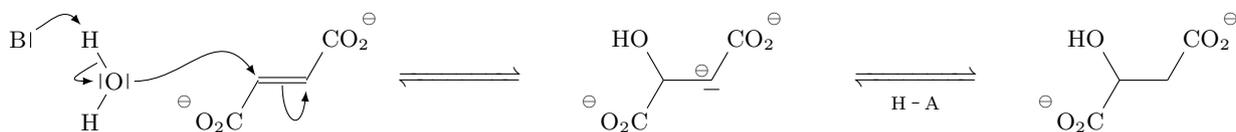
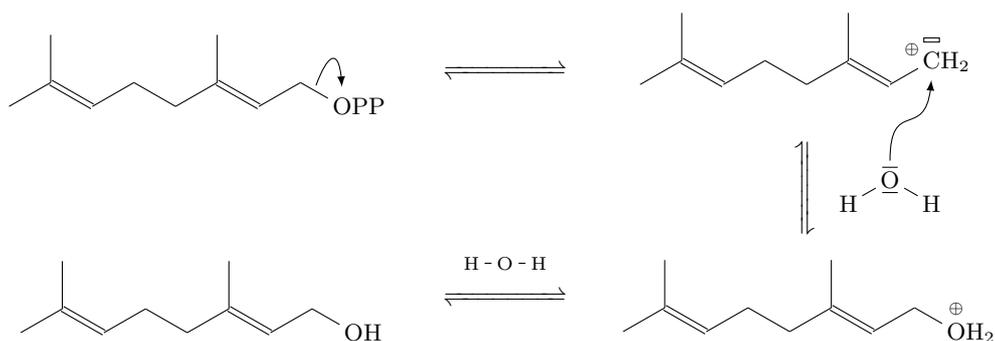


FIGURE 24 – Mécanisme de la conversion du fumarate en malate.

Notons que, dans ce mécanisme, la première étape comporte simultanément une réaction acido-basique et une addition nucléophile. Cela n'est possible que parce que la réaction se déroule dans le site actif d'une enzyme, dans lequel les sites qui réagissent sont spatialement préorganisé. Dans un ballon de réaction, ces deux réactions seraient successives¹⁸.

La fin de la biosynthèse du géraniol consiste en un départ d'un ion diphosphate du géraniol diphosphate, menant à un carbocation car c'est l'oxygène qui emporte les électrons de la liaison. ce carbocation est un site électrophile, sur laquelle une molécule d'eau s'additionne par son oxygène nucléophile. La dernière étape est une réaction acidobasique par laquelle l'ion alkyloxonium qui est un acide fort, est déprotoné par l'eau.

18. On reviendra sur ce problème dans le cours sur les mécanismes réactionnels.



3 Sélectivité des réactions

3.1 Chimiosélectivité

Soit un substrat comportant des groupes fonctionnels de différentes natures, mis en présence d'un réactif. Il y a **chimiosélectivité** si le réactif réagit exclusivement ou majoritairement sur un seul type de groupe fonctionnel du substrat.

Considérons un composé comportant une fonction alcène et une fonction aldéhyde. Le traitement de ce composé par du dihydrogène en présence d'un catalyseur à base de nickel conduit à la réduction de la double liaison C = C, le groupe carbonyle n'étant pas modifié. En revanche, l'utilisation de borohydrure BH_4^- dans l'éthanol réduit l'aldéhyde en alcool, sans toucher à la fonction alcène. Dans les deux cas, on réalise une hydrogénation de la double liaison, mais ce n'est pas la même en fonction des conditions utilisées. Les deux réactions sont chimiosélectives.

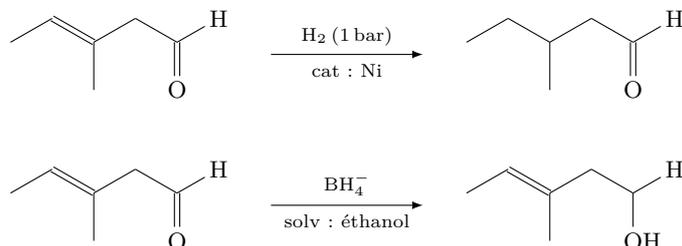


FIGURE 25 – Chimiosélectivité de l'hydrogénation de doubles liaisons.

L'oxydation d'un alcool primaire conduit à l'acide carboxylique, en passant par un aldéhyde qui n'est pas isolé, si on utilise le permanganate comme oxydant. Celui-ci n'est donc pas chimiosélectif. En revanche, l'utilisation du trioxyde de chrome à basse température et en présence de pyridine permet d'obtenir l'aldéhyde; ce réactif est chimiosélectif puisqu'il oxyde les alcools primaires mais pas les aldéhydes.

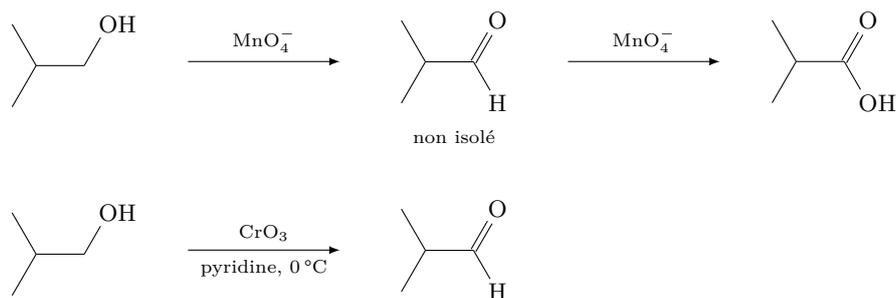


FIGURE 26 – Chimiosélectivité de l'oxydation d'un alcool primaire.

3.2 Régiosélectivité

Il y a **régiosélectivité** si un réactif réagit sur un site particulier du substrat, et pas (ou moins) sur d'autres sites *a priori* équivalents.

La mononitration d'un cycle aromatique monosubstitué par action d'un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique est régiosélective. Le traitement du méthylbenzène (toluène) par le mélange sulfonitrique permet la substitution d'un hydrogène par un groupe nitro, et conduit majoritairement aux isomères de position *ortho* et *para*, et très minoritairement à l'isomère *meta*. Or, il y a initialement 2 hydrogène en position *ortho* et *meta* et 1 hydrogène en position *para*; si la substitution se faisait au hasard sur un hydrogène, on devrait obtenir 40% d'isomère *ortho*, 40% d'isomère *meta* et 20% d'isomère *para*. Les proportions obtenues sont très différentes, et montrent que les positions *ortho* et *para* sont favorisées.

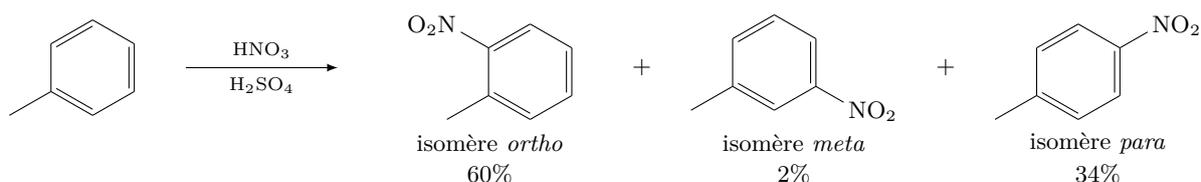


FIGURE 27 – Régiosélectivité de la nitration du toluène.

De même, l'addition d'un alcool sur le dihydropyrane se fait quasiment exclusivement sur le carbone de la double liaison lié à l'oxygène, l'autre carbone ne réagissant quasiment pas. La réaction est régiosélective.

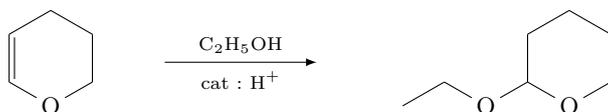


FIGURE 28 – Régiosélectivité de l'addition d'un alcool sur le DHP.

3.3 Stéréosélectivité

Il y a **stéréosélectivité** si la réaction conduit uniquement ou majoritairement à certains stéréoisomères du produit final et pas ou moins aux autres stéréoisomères.

La dihydroxylation des alcènes consiste à additionner deux groupes hydroxyle sur les deux atomes de carbone de la double liaison. Dans le cas du cyclohexène, on obtient le cyclohexan-1,2-diol qui existe sous forme de 3 stéréoisomères de configuration. Si la réaction est faite par traitement par le tétraoxyde d'osmium, on obtient exclusivement le stéréoisomère *meso*, et pas du tout ses diastéréoisomères (*RR*) et (*SS*). La réaction sélectionne donc entre les diastéréoisomères du produit obtenu; elle est diastéréosélective.

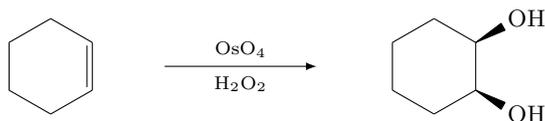


FIGURE 29 – Diastéréosélectivité de la dihydroxylation des alcènes.

La conversion biosynthétique du pyruvate en lactate catalysée par la lactate déshydrogénase est énantiosélective, puisqu'elle conduit exclusivement à l'énantiomère (*S*) du lactate, et pas du tout à l'énantiomère (*R*). Dans ce cas, c'est la chiralité du site actif de l'enzyme qui permet l'énantiosélectivité.

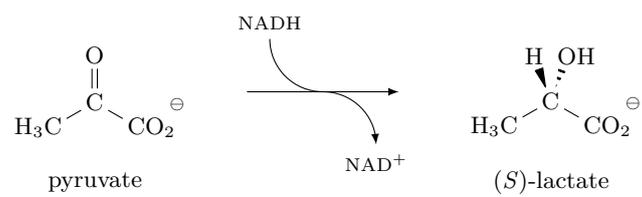


FIGURE 30 – Énantiosélectivité de la conversion du pyruvate en (*S*)-lactate.