

|  χ 14 : Outils de la chimie organique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                     | Chimie organique réactionnelle                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ☰ Plan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                     |  Documents |
| I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Description d'une synthèse - Macroscopique</b> 2<br>L'équation bilan • Stratégie de synthèse - 1 • Un aménagement fonctionnel particulier : chaîne d'oxydation des alcools • Classification des réactions • Rendement de synthèse • Sélectivités | TD-χ14                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |  Exercices |
| II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Réactivité à l'échelle microscopique</b> 6<br>Nucléophilie • Électrophilie • Symbolisme des flèches courbes • Stratégie de synthèse - 2                                                                                                          |                                                                                               |
|  Capacités exigibles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |
| <p><b>Identifier</b> le rôle (modification de la chaîne carbonée et/ou de groupes caractéristiques) d'une étape d'une synthèse organique multi-étapes.</p> <p><b>Identifier</b> la nature d'une réaction en chimie organique.</p> <p><b>Utiliser</b> une banque de réactions pour proposer une synthèse multi-étapes d'une espèce chimique organique.</p> <p><b>Identifier</b>, à l'aide d'une banque de réactions ou de données fournies, une situation de régiosélectivité ou de chimiosélectivité.</p> <p><b>Proposer</b> une méthode spectroscopique (UV-visible, infrarouge ou RMN <sup>1</sup>H) pour suivre l'évolution d'une transformation chimique ou mettre en évidence une éventuelle sélectivité.</p> <p><b>Prévoir</b> 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.</p> <p><b>Compléter</b> un mécanisme réactionnel fourni avec des flèches courbes.</p> <p><b>Identifier</b> le rôle de nucléophile ou d'électrophile joué par une entité chimique dans un acte élémentaire.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |

## I Description d'une synthèse - Macroscopique

### A) L'équation bilan

Une équation-bilan est toujours équilibrée :

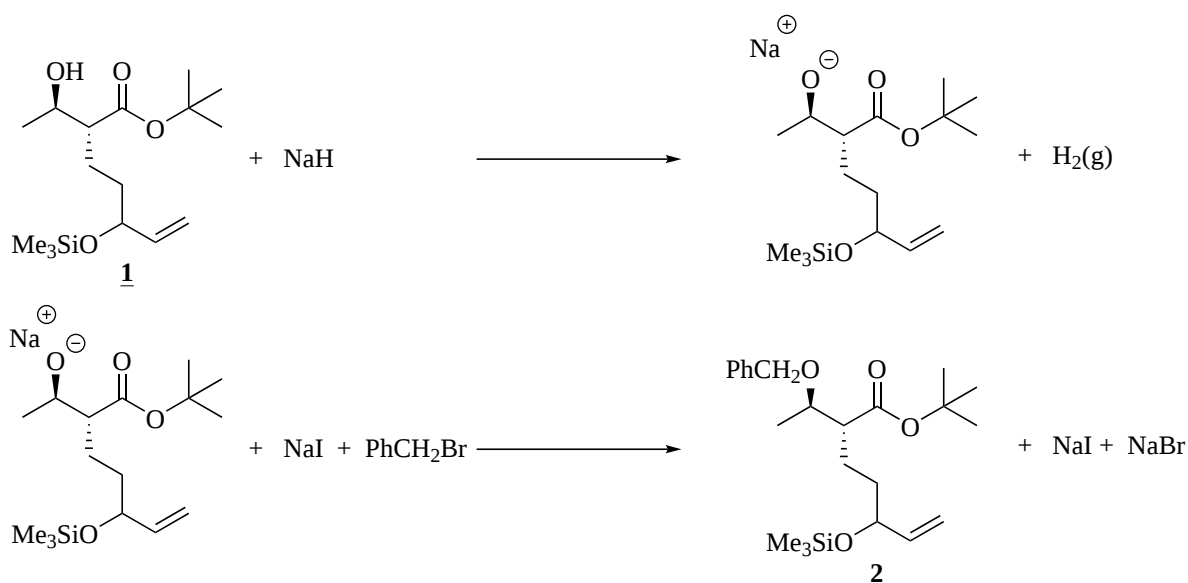


Figure 1 – Équation-bilan de la benzylation de 1

Pour gagner du temps, on note seulement le **substrat 1** et le **produit 2** de part et d'autre de la flèche. On note alors des informations supplémentaires sur (ou sous) la flèche notamment solvant, température, chauffage noté  $\Delta$ , durée de la réaction, catalyseur, durée de la réaction ... :

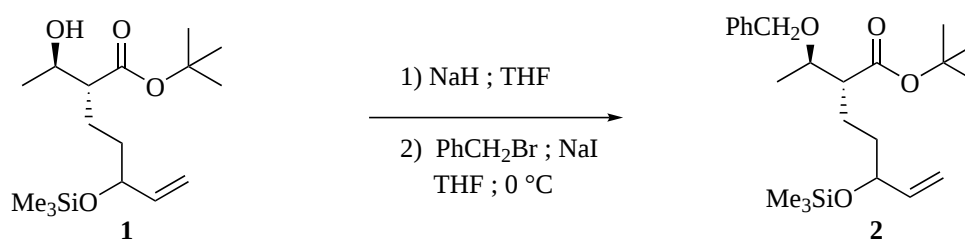


Figure 2 – Écriture compacte de l'équation-bilan de la benzylation de 1

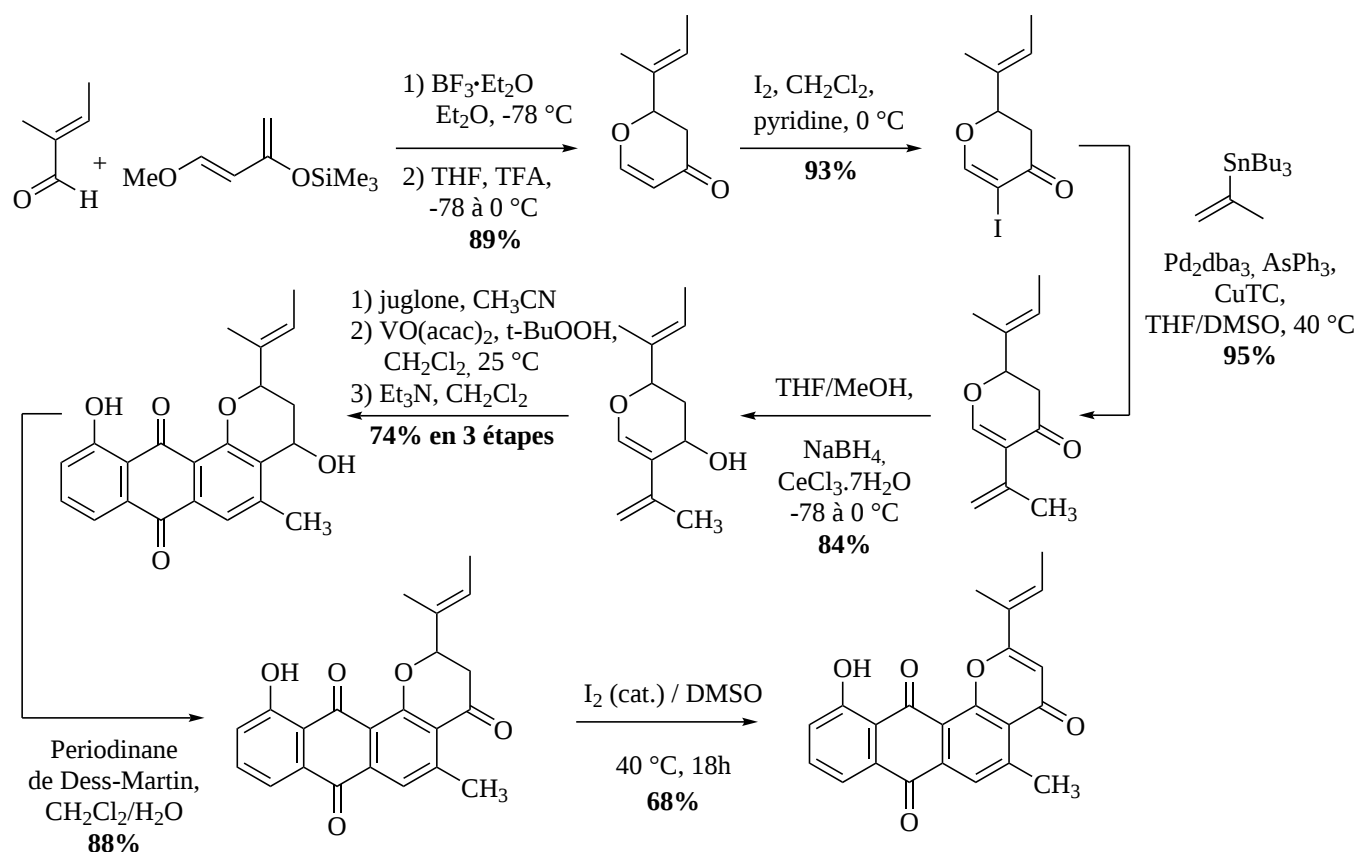
On distingue généralement le **substrat** du **réactif**. Le substrat est la molécule organique d'intérêt, celle qui est modifiée au fur et à mesure des étapes. Dans l'exemple de la figure 2, 1 est le **substrat** et NaH et PhCH<sub>2</sub>Br sont les réactifs. On note alors que THF (pour tétrahydrofurane) est le **solvant** et NaI est le **catalyseur**.

### B) Stratégie de synthèse - 1

#### Définition 1 : Allongement de la chaîne carbonée et aménagement fonctionnel

Lors d'une synthèse multi-étape, certaines étapes sont dédiées à l'allongement de la chaîne carbonée, c'est-à-dire à la formation de liaison C-C, d'autres à l'aménagement fonctionnel, c'est-à-dire à l'interconversion de fonction (alcool en aldéhyde, acide carboxylique en ester, amine en amide ...).

Attribuons, à chaque étape, son caractère soit d'allongement de chaîne, soit d'aménagement fonctionnel :

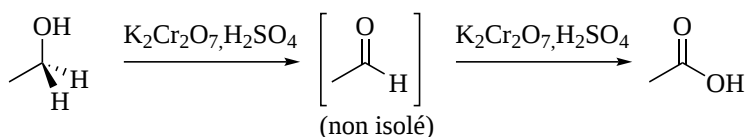
Figure 3 – Synthèse de la kidamycinone par S. Collet *et al.*

### C) Un aménagement fonctionnel particulier : chaîne d'oxydation des alcools

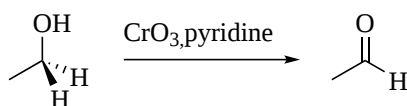
Un des aménagements fonctionnel largement utilisé est la conversion des alcools en espèce(s) plus oxydée(s).

- Les alcools primaires en aldéhyde ou en acide carboxylique :

#### Oxydation de Jones

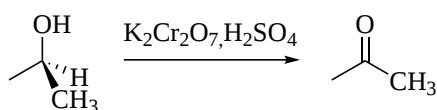


#### Oxydation de Sarett

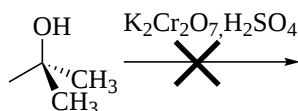


- Les alcools secondaires en cétone :

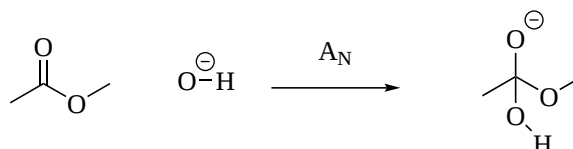
#### Oxydation de Jones



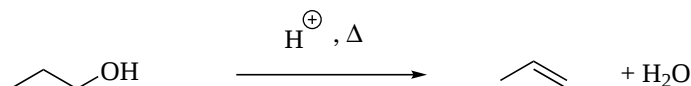
- Les alcools tertiaires n'ont pas de réactivité en conditions d'oxydation douces :

**Oxydation de Jones****D) Classification des réactions**

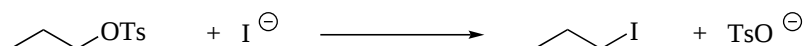
- Une réaction d'**addition** est une réaction entre deux ou trois entités moléculaires conduisant à un seul produit contenant tous les atomes de tous les réactifs, avec formation d'une liaison chimique et d'une réduction globale de la multiplicité des liaisons dans un des deux réactifs :



- Une réaction d'**élimination** est l'inverse d'une réaction d'addition, elle s'accompagne de la formation d'une liaison multiple :



- Une réaction de **substitution** est une réaction au cours de laquelle un atome ou un groupe d'atomes d'une molécule est remplacé par un autre atome ou un autre groupe d'atomes. La multiplicité des liaisons n'est pas modifiée :



- Une réaction **acido-basique** mettant en jeu deux couples acide/base :

**E) Rendement de synthèse****Définition 2 : Rendement**

On définit le **rendement de l'étape**  $i$ , noté  $\eta_i$  par le rapport entre la quantité de matière de produit effectivement formée et obtenue après les étapes de purification, notée  $\xi_{\text{exp},i}$ , et l'avancement maximal théorique de la réaction noté  $\xi_{\text{max},i}$  :

$$\eta_i = \frac{\xi_{\text{exp},i}}{\xi_{\text{max},i}}$$

On appelle **rendement global** de la synthèse, noté  $\eta$ , le rapport entre la quantité de matière en produit final formé et purifié et la quantité théorique maximale pouvant être formé à partir de la quantité de substrat(s) initiale. Pour une synthèse linéaire, ce rendement correspond au produit des rendements :

$$\eta = \prod_i \eta_i$$

En déduire le rendement global de la synthèse multi-étape précédente.

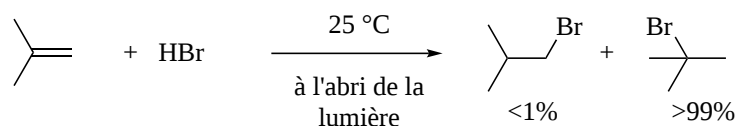
## F) Sélectivités

Une réaction est **sélective** si un chemin réactionnel est privilégié parmi plusieurs possibles. Différents types de sélectivité sont à envisager :

### Définition 3 : Régiosélectivité

Lorsqu'une réaction peut conduire à plusieurs isomères de constitution et qu'elle en produit un majoritairement, celle-ci est dite **régiosélective**.

#### ✓ Exemple

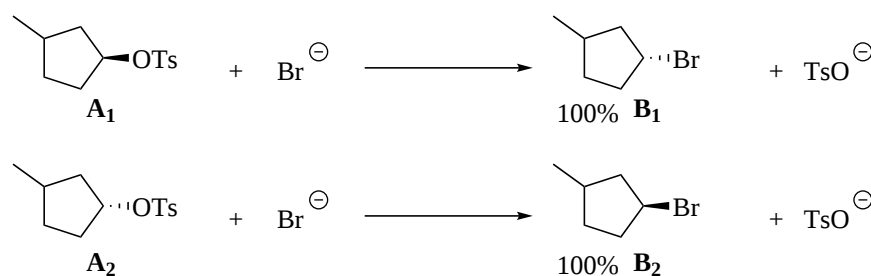


### Définition 4 : Stéréosélectivité

Lorsqu'une réaction peut conduire à plusieurs stéréoisomères de configuration et qu'elle en produit un majoritairement, celle-ci est dite **stéréosélective**.

Une réaction est **stéréospécifique** si, lorsqu'elle est appliquée aux stéréoisomères de configuration  $A_1$  et  $A_2$  d'un substrat, elle conduit respectivement majoritairement aux stéréoisomères de configuration  $B_1$  et  $B_2$  du produit. Tout processus stéréospécifique doit être stéréosélectif.

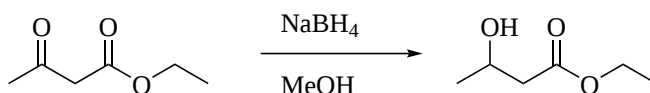
#### ✓ Exemple



### Définition 5 : Chimiosélectivité

Une réaction est **chimiosélective** si, parmi plusieurs fonctions d'une même molécule susceptibles de réagir, l'une d'elles réagit préférentiellement avec le réactif considéré. On dit que le réactif est **chimiosélectif**.

#### ✓ Exemple



## II Réactivité à l'échelle microscopique

### A) Nucléophilie

#### Définition 6 : Nucléophile

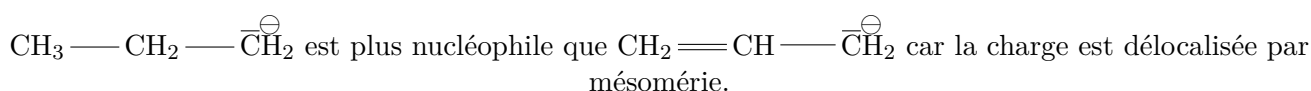
Un réactif **nucléophile** est une espèce chargée ( $\ominus$ ) ou neutre **ayant au moins une paire électronique libre** (doublet non-liant ou liaison  $\pi$  d'une double-liaison) associée à une charge négative partielle ou formelle. Ce réactif se dirige vers les zones de faibles densités électroniques d'un substrat ( $C^+$  ou  $C^{\delta+}$ ). La nucléophilie est un **concept cinétique**. Pour comparer la nucléophilie relative de plusieurs nucléophiles, on les oppose au même substrat, dans le même solvant et à la même température et on détermine les constantes de vitesses  $k$  des différentes réactions. Un réactif est alors d'autant plus nucléophile que  $k$  est élevée.

#### 💡 Remarque

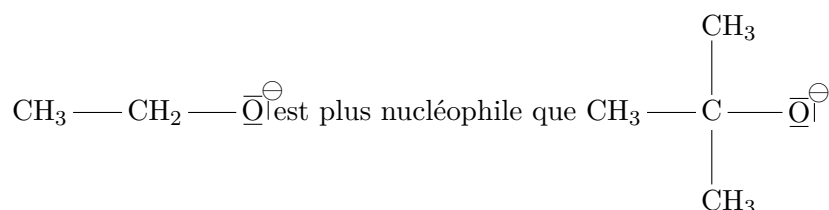
De nombreux nucléophiles sont aussi des bases au sens de Brønsted.

Plus le site est nucléophile, plus il donne rapidement un doublet d'électrons. Toutes choses étant égales par ailleurs, vis-à-vis d'un atome de carbone électrophile, la nucléophilie :

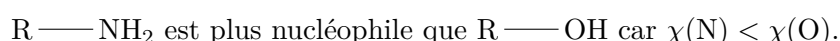
- Augmente avec la **charge** :



- Diminue avec l'**encombrement** :



- Diminue quand l'électronégativité de l'atome nucléophile augmente :

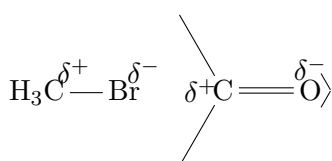


### B) Électrophilie

#### Définition 7 : Électrophile

Un réactif ou un site est **électrophile** lorsqu'il est capable d'accepter un doublet d'électrons. On y trouve une charge partielle positive  $\delta+$  ou une charge formelle  $\oplus$  et/ou une lacune électronique.

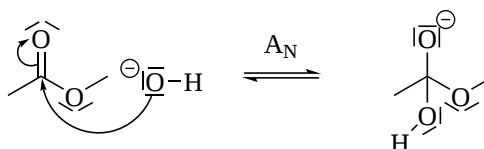
#### ✓ Exemple



### C) Symbolisme des flèches courbes

Dans le cas de réactions ioniques, chacun des actes élémentaires du mécanisme réactionnel résulte de l'interaction entre un site **électrophile** et un site **nucléophile**. Il se produit alors un transfert d'un doublet d'électrons d'un site à l'autre. Ce transfert est représenté par une **flèche courbe**.

### ✓ Exemple



⚠ **Attention** : Il est **IMPÉRATIF** d'écrire la partie réactive en représentation de Lewis pour faire apparaître tous les doublets non-liants.

On ajoute un qualificatif, parmi **nucléophile** et **électrophile**, aux catégories précédentes afin de caractériser le comportement d'un des deux réactifs :

- Pour une **addition**, l'adjectif concerne le comportement de l'entité qui se fixe en premier sur la liaison multiple.
- Pour une **substitution**, l'adjectif concerne le comportement de l'entité qui remplace l'atome ou le groupe partant.

## D) Stratégie de synthèse - 2

Les réactions d'aménagement fonctionnel peuvent servir, entre autres, à **activer la réactivité** d'une fonction ou à masquer cette réactivité, dans ce dernier cas, on parle de **protection de fonction**.

### Définition 8 : Activation de fonction

Lorsqu'une fonction est peu réactive vis-à-vis d'une réaction souhaitée (mauvais électrophile, mauvais nucléophile, mauvais nucléofuge), on peut l'activer en la transformant en un autre groupe réactionnel. On parle alors d'**activation**.

### Définition 9 : Protection de fonction

Lorsqu'il y a une potentielle compétition parmi plusieurs fonctions d'une même molécule susceptibles de réagir et que la réaction souhaitée est non chimiosélective, on peut masquer une fonction en la convertissant en une autre non réactive vis-à-vis de la transformation souhaitée. On parle alors de **protection**.

Pour qu'une fonction de protection soit utilisable, il est nécessaire qu'elle soit **réversible** (on appelle la réaction inverse, une réaction de **déprotection**), avec un **bon rendement** pour la protection et la déprotection et **chimiosélective**.

Identifier les étapes d'activation et de protection/déprotection au cours de la synthèse suivante :

