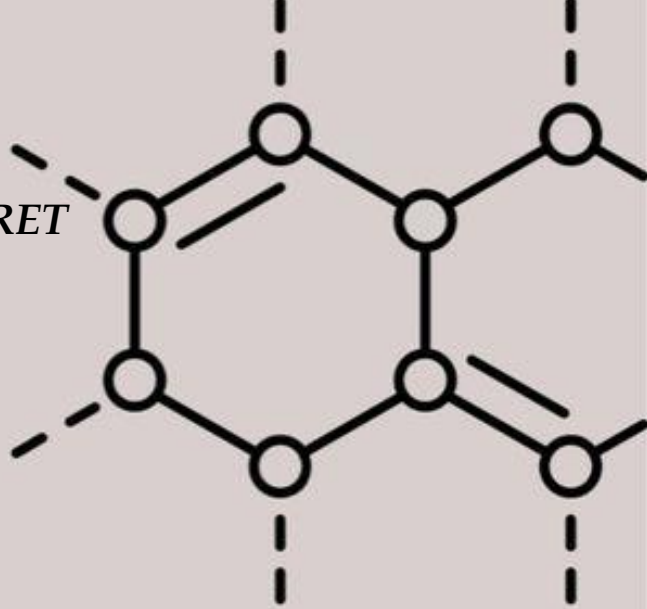


UNIVERSITE IBN KHALDOUN - TIARET

Faculté des Sciences de la Matière

Département de Chimie



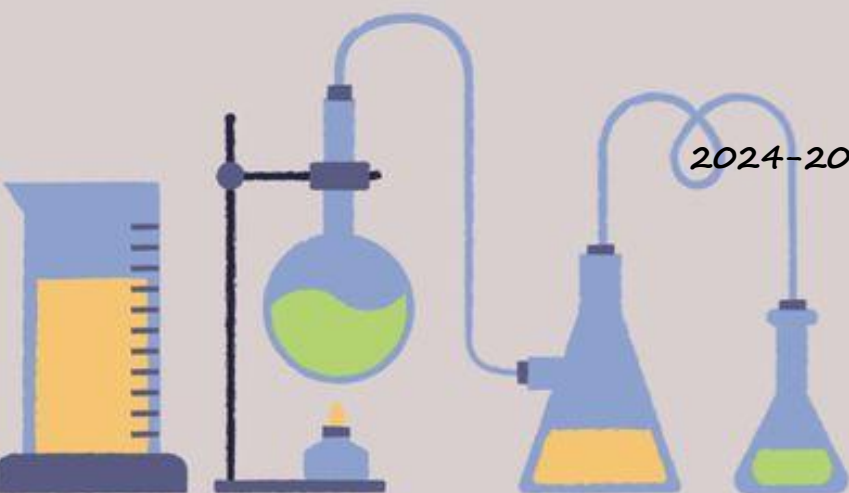
# Polycopié de Cours

## « CHIMIE ORGANIQUE III »

Destiné aux étudiants L3, Chimie Fondamentale

Dr MOHAMED BADAoui  
Maitre de Conférence « A »

2024-2025



## **Avant-propos**

Ce cours de Chimie Organique III, est destiné aux étudiants de la troisième année Licence spécialité Chimie fondamentale de la filière chimie du domaine sciences de la matière (*département de Chimie, faculté des sciences de la matière de l'université de Tiaret*). Il comporte des notions fondamentales nécessaires à la compréhension du mécanisme réactionnel pour la synthèse organique, la réactivité des dérivés de groupement carbonyle et les réactions d'oxydation et de réduction en chimie organique et on traite aussi un autre type de réaction totalement différent qui dit péricyclique.

Le présent cours est constitué de six chapitres, avec des exemples permettent de tester la compréhension de l'étudiant.

**Dr MOHAMED BADAoui**  
*Maitre de Conférence « A »*

# Sommaire

## Chapitre 1 : Notions de base en chimie organique

1.1. Notion de mécanisme réactionnel.....	01
1.1.1. Les carbocations.....	01
1.1.2. Les carbanions.....	02
1.1.3. Les radicaux.....	02
1.1.4. Réactifs électrophiles et nucléophiles.....	04
1.2. Aspect cinétique et thermodynamique d'une réaction.....	05
1.2.1. Étude thermodynamique.....	05
1.2.2. Théorie de l'état de transition.....	06
1.2.3. Contrôles thermodynamique et cinétique.....	06
1.3. Aspect électronique.....	07
1.3.1. L'effet inductif.....	08
1.3.2. L'effet mésomère.....	09
1.4. Aspect stéréochimique.....	11
1.4.1. Isomérie de Constitution.....	12
1.4.2. Isomérie géométrique éthylénique.....	14
1.4.3. Isomérie optique.....	14

## Chapitre 2 : Réactivité des Carbonyles

2.1. Aspects généraux de la réactivité, stéréochimie et activation.....	16
2.2. Description orbitale.....	17
2.3. Action de nucléophiles.....	18
2.4. Addition de l'ion cyanure.....	19
2.5. addition d'un alcool (réaction d'acétalisation).....	20
2.6. Les ylures : la Réaction de Wittig.....	23
2.7. Addition du diazométhane.....	27

## Chapitre 3 : Enols et Enolates

3.1. Les énols et les énolates.....	28
3.2. Conditions Cinétique et thermodynamique.....	30
3.3. Halogénéation en $\alpha$ des Enols Et Enolates.....	32
3.4. Réaction d'Halofome.....	33
3.5. Alkylation des énolates.....	34
3.5.1 Choix de l'électrophile pour l'alkylation.....	35
3.6. Réaction d'Aldolisation et Condensation aldolique.....	37
3.7. Réactions des énolates avec les esters et réactions apparentées.....	38
3.7.1. Condensation de Claisen.....	38
3.7.2. Condensation de Claisen mixte.....	39
3.7.3. Condensation de Dieckmann.....	40
3.8. Réaction d'addition de Michaël et l'addition conjuguée.....	42
3.9. Annélation de Robinson et réactions apparentées.....	44
3.10. Réaction de Mannich.....	44

## Chapitre 4 : Réactions péricycliques

4.1. Réactions de cycloaddition.....	46
4.2. Réactions électrocycliques (ou <i>réarrangements électrocycliques</i> ).....	49
4.3. Réactions ( <i>migrations</i> ) sigmatropiques (ou <i>réarrangements sigmatropiques</i> ).....	50

## Chapitre 5 : Les réactions d'oxydation en synthèse organique

5.1. Généralités.....	53
5.2. Réaction d'oxydation des alcanes et cyclohexane.....	54
5.3. Réaction d'oxydation des alcènes.....	55
5.3.1 Oxydations sans rupture de la double liaison.....	55
5.3.2. Oxydations avec rupture de la double liaison.....	56
5.4. Réaction d'oxydation des alcynes.....	57
5.4.1. Oxydations sans rupture de la triple liaison.....	57

5.4.2. Oxydations avec rupture de la triple liaison.....	57
5.5. Réaction d'oxydation des composés aromatiques.....	58
5.6. Réaction d'oxydation des alcools.....	59
5.7. Réaction d'oxydation des aldéhydes et cétones.....	60
5.8. Réaction d'oxydation des halogénures.....	61
5.9. Réaction d'oxydation des amines.....	61
5.9.1. Oxydant : permanganate de potassium.....	61
5.9.2. Oxydant : acide persulfurique H <sub>2</sub> SO <sub>5</sub> .....	62
5.10. Réaction des oxydations des éthers en esters.....	63

## Chapitre 6 : Les réactions de réduction en synthèse organique

6.1. Généralités.....	64
6.2. Transfert de deux radicaux « hydrogènes » par hydrogénation catalytique.....	64
6.3. Transfert d'un ion hydrure suivi de l'addition d'un proton.....	65
6.4. Réaction de réduction des alcènes.....	65
6.5. Réaction de réduction des alcynes.....	66
6.6. Réaction de réduction des composés aromatiques.....	67
6.7. Réaction de réduction des alcools.....	70
6.8. Réaction de réduction des Aldéhydes et cétones.....	70
6.8.1. Réductions de >C=O en >CH.....	70
6.8.2. Réduction en alcools.....	71
6.9. Réaction de réduction des esters.....	72
6.9.1. Réduction en deux alcools.....	72
6.9.2. Réduction en aldéhydes.....	73
6.9.3. Réduction en éthers.....	73
6.10. Réaction de réduction des acides.....	73
6.10.1. Réduction en aldéhydes.....	73
6.10.2 Réduction en alcools.....	74
6.10.3. Réduction en alcanes.....	74
6.11. Réaction de réduction des halogénures.....	75

## Références bibliographiques

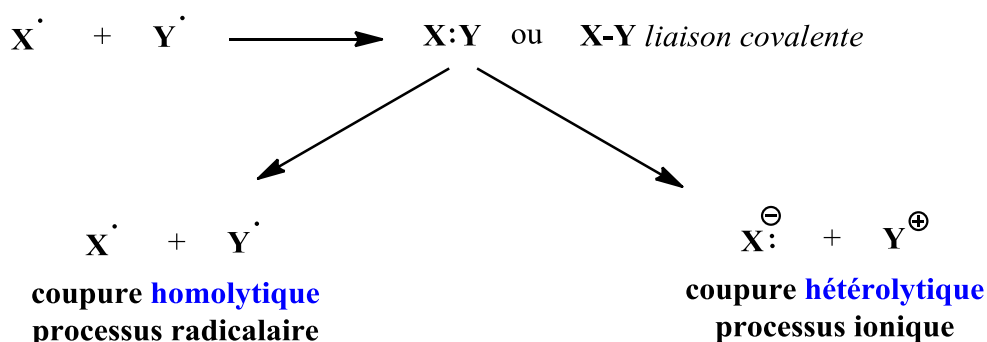
# **Chapitre 1**

## **Notions de base en chimie organique**

## Chapitre 1 : Notions de base en chimie organique

### 1.1 Notion de mécanisme réactionnel

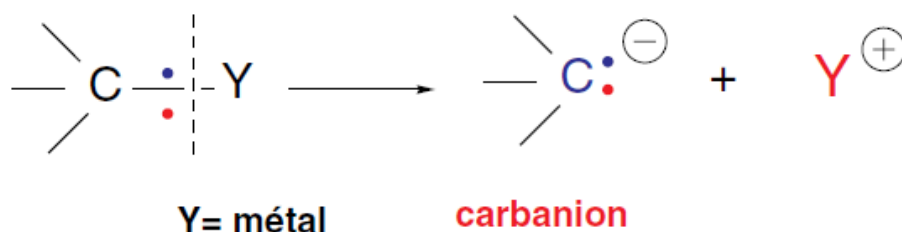
Le mécanisme réactionnel explique en détail le processus au cours d'une transformation chimique. Il décrit chaque étape en spécifiant les états de transitions et les **intermédiaires réactionnels**. Il donne la chronologie de rupture et de formation de liaison ainsi que la vitesse relative de chaque étape. Dans les molécules, les atomes sont liés entre eux par des liaisons, c'est -à-dire la mise en commun d'une paire d'électrons. Inversement, la rupture d'une liaison se fait de manière **homolytique** (chaque partenaire récupère un électron) ou **hétérolytique** (un des partenaires récupère la paire d'électrons) :



L'écriture des mécanismes réactionnels en chimie organique fait souvent intervenir l'hétérolyse de liaisons du carbone, elle permet d'obtenir deux types d'ions selon la nature de l'atome lié à C, c'est-à-dire la formation d'un **carbocation** ou bien d'un **carbanion** et lorsqu'elle fait intervenir l'homolyse, c'est le **radical carboné** qui est obtenu.

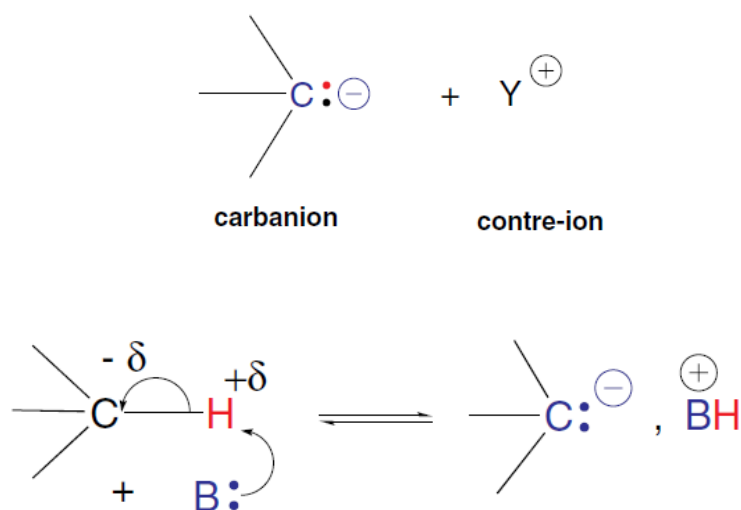
#### 1.1.1. Les carbocations

Les carbocations sont des intermédiaires possédant une charge positive au niveau d'un atome de carbone, elle résulte de la perte d'un électron lors de l'hétérolyse d'une liaison avec un groupe partant (ou sortant). ce sont des réactifs **électrophiles**.



### 1.1.2. Les carbanions

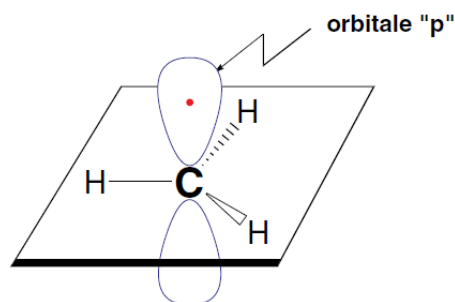
Les carbanions sont des groupes organiques dont un carbone porte une charge négative. Ce carbone possède alors un doublet d'électrons constitué d'un électron du carbone et d'un électron qui résulte de la rupture hétérolytique, ou hétérolyse d'une liaison C-Y où Y représente, le plus souvent, un hydrogène ou un métal alcalin. ce sont des réactifs **nucléophiles**



Les carbanions sont des intermédiaires qui possèdent une charge négative au niveau d'un atome de carbone. Lorsque dans la transformation chimique, un carbone chargé négativement apparaît, il est **nucléophile et basique**.

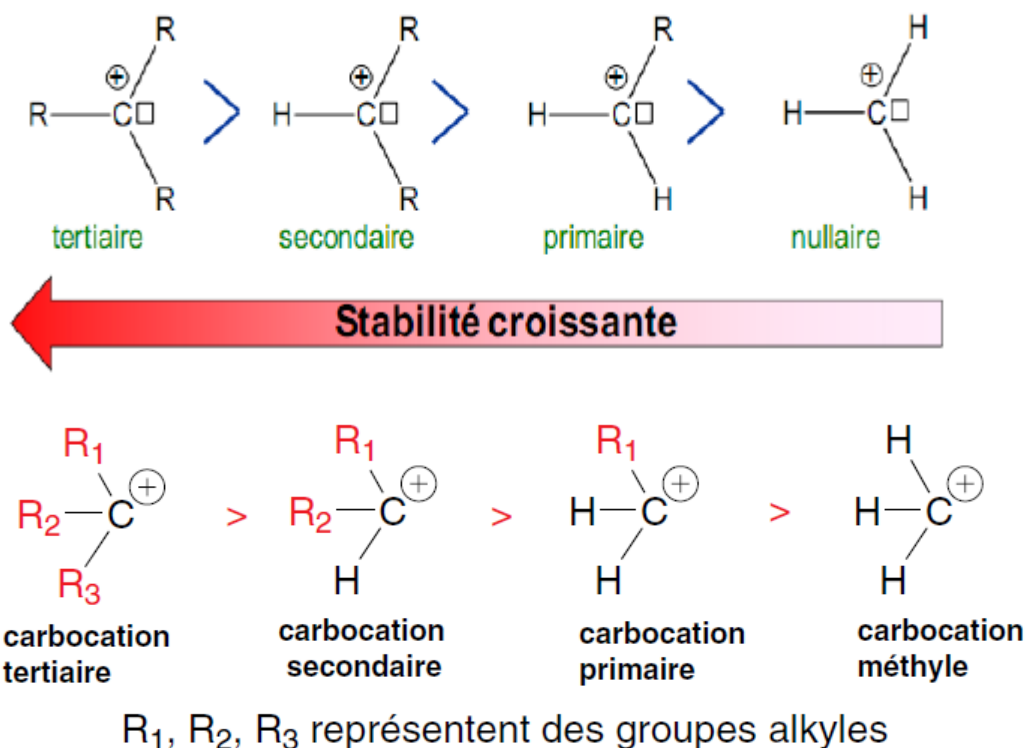
### 1.1.3. Les radicaux

Ce sont des atomes, seuls (comme  $\text{H}\cdot$ ,  $\text{Br}\cdot$ ), ou substitués (comme  $\text{HO}\cdot$ ,  $\text{H}_3\text{C}\cdot$ ,  $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}\cdot$ ,...), qui portent un électron célibataire. Les radicaux dits libres (peu stables) alkyles, comme les radicaux méthyles  $\text{H}_3\text{C}\cdot$ , *isopropyle*  $(\text{CH}_3)_2\text{HC}\cdot$ , ou *tertiobutyle*  $(\text{CH}_3)_3\text{C}\cdot$ .

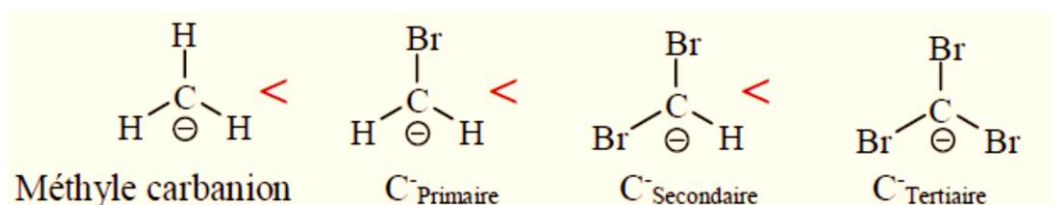




**Ordre de stabilité :** La stabilité des carbocations est fonction des effets inducteurs, et/ou mésomères des groupes liés au carbone chargé. Les groupes à effet inducteur donneur  $+I$ , comme les groupes alkyles stabilisent la charge positive du carbone. Les carbocations aliphatiques tertiaires (dont le  $C^+$  est lié à trois groupes alkyles) sont donc plus stables que les carbocations secondaires, eux-mêmes plus stables que les carbocations primaires, mais ces derniers sont toutefois plus stables que le carbocation méthyle.



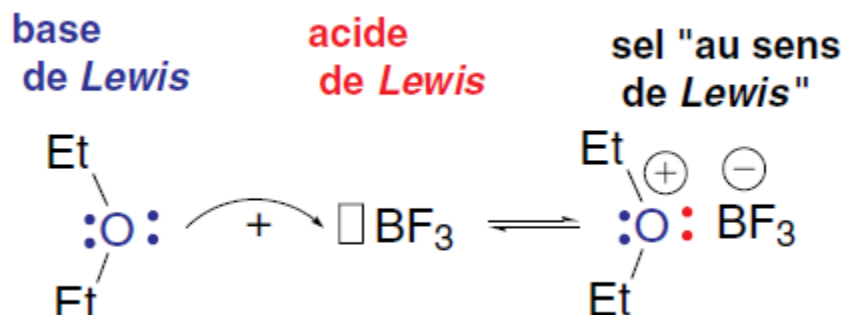
La stabilité des carbanions est particulièrement **favorisée** et augmentée par des **effets attracteurs** et comme pour les carbocations une stabilisation plus importante pourra être obtenue par **résonance**.



L'ordre de stabilité des radicaux carbonés est le même que pour les carbocations.

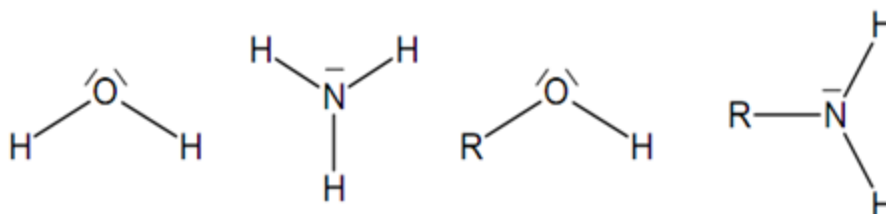
### 1.1.4. Réactifs électrophiles et nucléophiles :

Dans le modèle de Lewis des réactions, le réactif qui apporte un doublet d'électrons est appelé nucléophile est celui qui les reçoit est appelé électrophile.

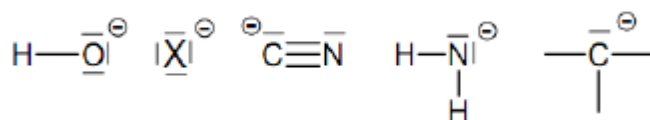


Un réactif est dit **nucléophile** s'il est capable d'apporter un doublet d'électrons pour créer une liaison covalente, soit avec un atome déficitaire en électrons comme le proton  $H^+$ , soit avec un atome d'un centre dit électrophile d'une molécule.

- Ils peuvent être électriquement neutres :

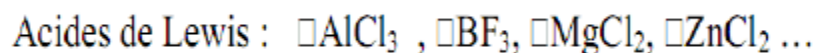


- Ou chargés, sous forme d'anions :

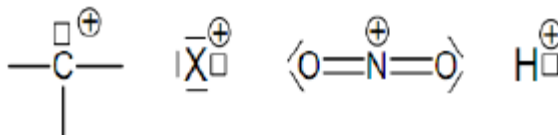


A l'inverse des réactifs nucléophiles, les réactifs **électrophiles** sont pauvres en électrons. Ils ont un déficit électronique. Ils acceptent un doublet d'électrons pour former une liaison covalente avec un atome à forte densité électronique, un centre nucléophile. Dans certains cas, il ne se forme qu'une liaison de coordination (dans le cas d'électrophiles dérivés de métaux ou du bore).

- Ils peuvent être électriquement neutres :



- Ou chargés, sous forme de cations :



## 1.2. Aspect cinétique et thermodynamique d'une réaction

### 1.2.1. Étude thermodynamique

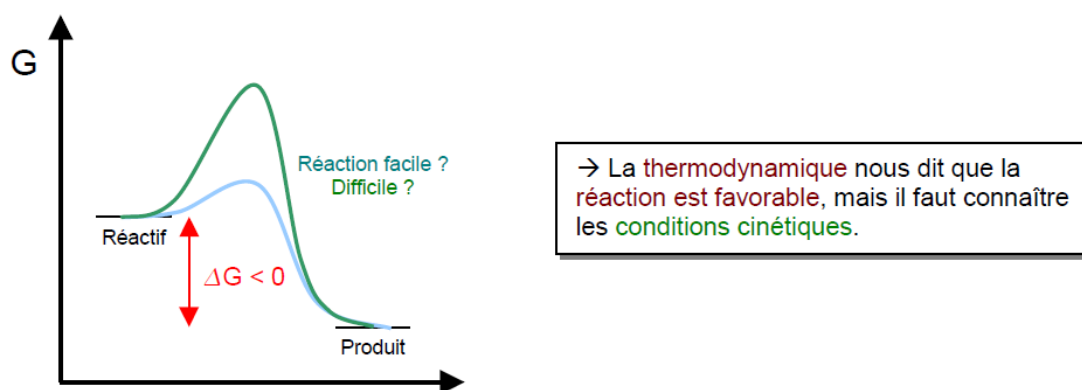
En thermodynamique, une réaction est dite *favorable* si la *variation d'enthalpie libre est négative*, et défavorable si elle est positive. Sa valeur est donnée par la **loi de Gibbs** :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \text{ ou encore } \Delta G = -RT \times \log k$$

De manière générale, le facteur  $\Delta H$  est *déterminant*, c'est-à-dire que l'on va *vers des molécules plus stables* ;  $\Delta S$  est déterminant lorsque l'on crée plus de désordre, lorsqu'un cycle est brisé par exemple.

Cependant la thermodynamique n'indique pas si la réaction s'effectue effectivement dans les conditions du milieu, notamment elle ne nous indique pas la vitesse de réaction.

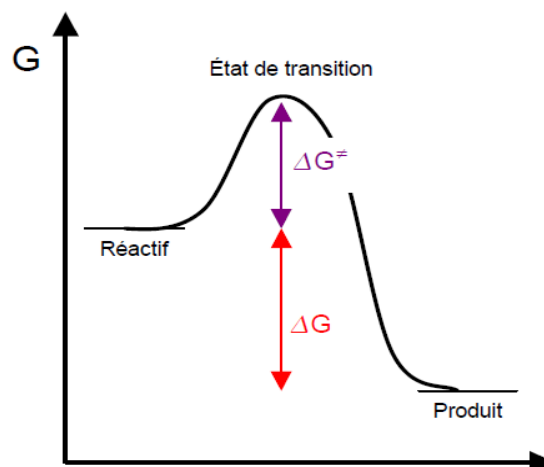
En effet  $\Delta G$  ne compare que les réactifs et les substrats, mais ne nous dit pas par quel chemin ils se transforment. Il faut alors observer les données **cinétiques**.



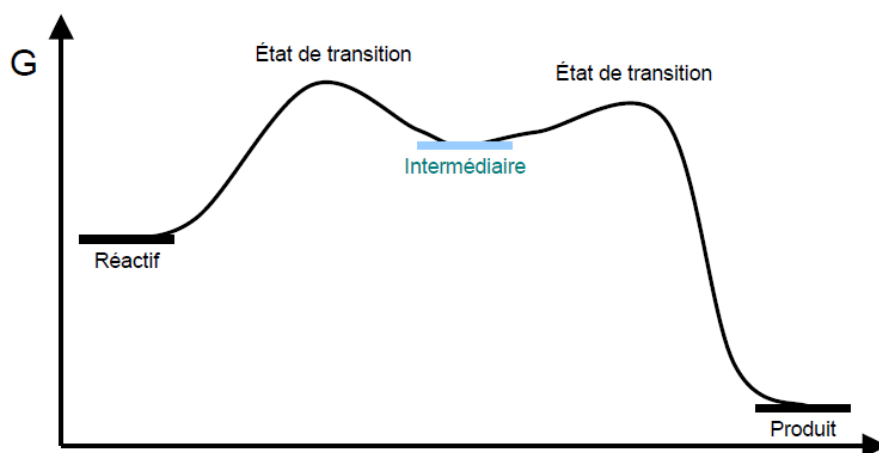
La cinétique nous informe sur la vitesse d'apparition et de disparition des réactifs et des produits.

### 1.2.2. Théorie de l'état de transition

L'état de transition est l'état le plus énergétique par lequel la molécule passe pour se transformer en produit. On ne peut pas observer un état de transition car il se transforme spontanément en produit. Pour atteindre l'état de transition, il faut fournir de l'énergie. On l'appelle l'énergie d'activation, que l'on note  $\Delta G^\ddagger$ .



- Un état de transition ne correspond pas à un **intermédiaire**. Un intermédiaire est un *état légèrement stable* entre le réactif et le produit et on peut l'observer.

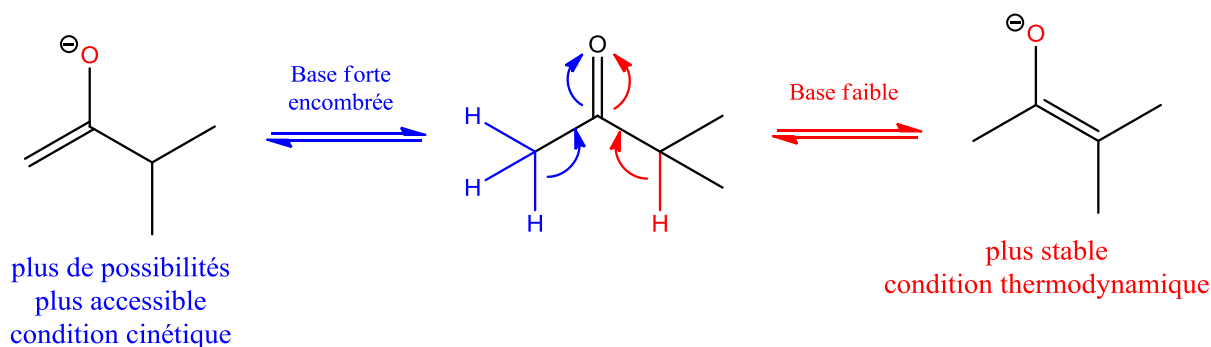


### 1.2.3. Contrôles thermodynamique et cinétique

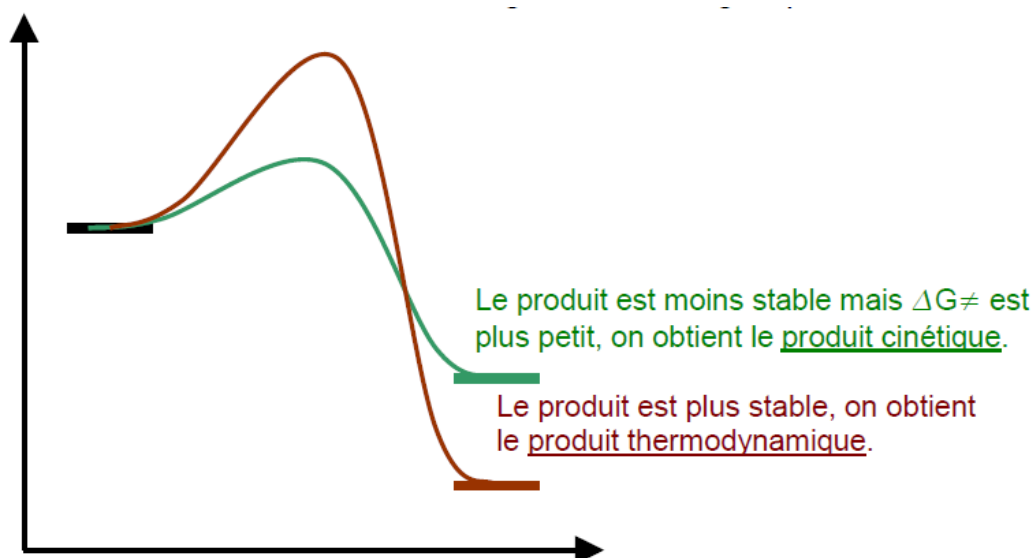
Le **contrôle thermodynamique** entraîne la réaction de manière à former les molécules les plus stables (G le plus petit possible).

Le **contrôle cinétique** entraîne la réaction de manière à former la molécule de la manière la plus facile ( $\Delta G^\ddagger$  le plus petit possible).

**Exemple de contrôle** : formation des énolates de cétone



Ainsi on observe sur le diagramme énergétique :



### 1.3. Aspect électronique

Les effets électroniques sont des effets de **polarisation** moléculaire qui consistent en le **déplacement d'électrons** sur le squelette moléculaire et qui sont responsables des **propriétés réactionnelles** des molécules.

Ces effets peuvent s'exercer suivant les deux voies et l'intensité de leur action et donc les modifications qu'ils introduisent sur un centre réactif, dépend à la fois du mode d'action et du type d'électrons ( $\sigma$  ou  $\pi$ ) qui est influencé. Il est bien évident que d'une façon générale, l'intensité d'une action est d'autant plus forte que le groupe qui la crée est plus proche du centre qui la subit. Le facteur de proximité est donc important et les interactions créées à travers des liaisons sont plus marquées que des interactions à longue distance.

On distingue quatre types d'effets électroniques :

- L'effet **inductif** qui agit sur les **électrons  $\sigma$** , il est lié à la **polarisation** d'une liaison,
- l'effet **mésomère** qui agit exclusivement sur les **électrons  $\pi$**  et les électrons **non partagés** (électron célibataire ou radical, doublet non liant) , il est donc due à la **délocalisation** des électrons.

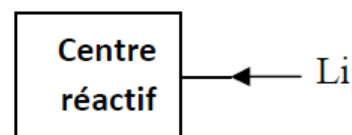
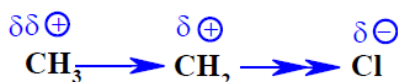
Les deux effets (inductif et mésomère) peuvent exister ensemble dans une même molécule. Si on doit les comparer, alors on notera qu'un effet mésomère est toujours plus important qu'un effet inductif.

### 1.3.1. L'effet inductif:

Cet effet s'exerce sur les électrons  $\sigma$  et a pour origine la polarisation des liaisons donc la **différence d'électronégativité** entre deux atomes liés entre eux. Il s'agit d'un effet relatif qui nécessite le choix d'un **atome de référence**. Par définition l'atome de référence est **l'hydrogène** pour lequel on considèrera qu'il n'y a **pas d'effet inductif**.

Les autres atomes ou groupes d'atomes seront considérés comme ayant un effet inductif **donneur (effet +I)** s'ils augmentent la densité électronique du centre réactif étudié, ou inductif **attracteur** dans le cas contraire (**effet -I**). On voit donc que tout atome **plus électronégatif** que **l'hydrogène** attirera davantage les électrons que H et aura un effet -I : c'est le cas de **N, O, X etc....** alors que les atomes **moins électronégatifs que H** (c'est le cas des **métaux, du bore**), auront un **effet +I**. *Exception : bien que le carbone soit plus électronégatif que l'hydrogène un groupe alkyl exerce un effet + I.*

**Exemple :** La polarisation de la liaison C-Cl induit la polarisation de la liaison C-C adjacente: C'est l'effet inductif.

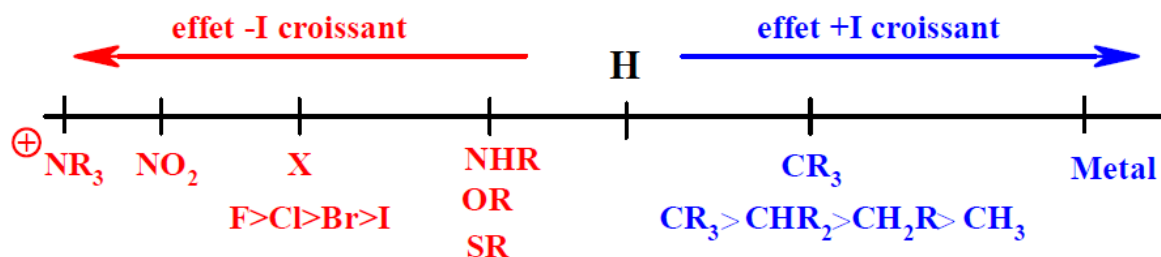


**Le chlore a un effet inductif attracteur: -I**

**Le lithium a un effet inductif donneur: +I**

Si on remplace **Cl** par un métal tel que **Li** le sens de polarisation des électrons **change**

Classement des effets inductifs:



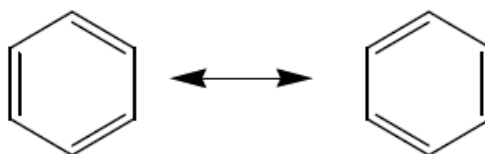
### 1.3.2. L'effet mésomère

**Mésomérie** et **résonance** sont deux termes **synonymes**, le premier étant plutôt français, le second anglais, mais de plus en plus on utilise indifféremment l'un ou l'autre. L'effet mésomère ne concerne que les **électrons  $\pi$** , les **doublets non partagés** et les **électrons célibataires** (radicaux). Il ne peut exister en dehors des liaisons. Pour qu'il existe il faut un système d'électrons **délocalisables**, contrairement à l'effet inductif. Il décrit la délocalisation des électrons dans les structures **conjuguées**.

Comme pour l'effet inductif, le sens de l'effet mésomère sera compté **positif (+M)** s'il **apporte des électrons** vers le centre étudié, **négatif** dans le **cas contraire (-M)**. Ne concernant que des électrons relativement mobiles, l'effet mésomère a une intensité et une influence beaucoup plus importantes que l'effet inductif. Toutefois on note que puisqu'il ne peut y avoir de liaison  $\pi$  sans liaison  $\sigma$ , l'effet mésomère se superpose à l'effet inductif. Si les deux effets sont de même signe, ils s'ajoutent, s'ils sont de signe contraire, c'est, dans presque tous les cas, l'effet mésomère qui impose son influence.

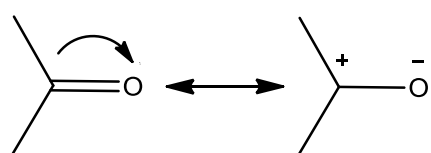
Pour décrire les effets mésomères, on a l'habitude de représenter les molécules avec les électrons positionnés sur différentes positions, chacune étant déductible de la précédente par transfert concerté de doublets électroniques. Les différentes formes mésomères sont reliées graphiquement entre elles par une flèche à double sens ( $\longleftrightarrow$ ).

**Exemple :** le benzène

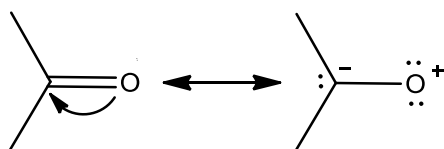


Il faut cependant se rappeler qu'il ne s'agit là que d'un artifice de dessin et que la structure réelle de la molécule ne correspond à aucune de ces représentations mais est une moyenne pondérée de chacune d'entre elles. Chaque représentation est une forme mésomère limite de la molécule.

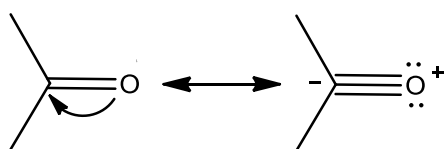
Pour représenter ces formes on tiendra compte impérativement de la **règle de l'octet** (*pas plus de 8 électrons autour d'un atome*) et on respectera dans la mesure du possible le **caractère électronégatif** des atomes. Ceci peut conduire à écrire des formes mésomères limites qui bien que graphiquement justes, ne participent en rien à la structure réelle moyenne de la molécule. Les excédents ou déficits électroniques qui apparaissent sur les atomes lors des déplacements concertés d'électrons seront compensés par des charges de signe opposé de façon qu'il y ait toujours conservation globale des charges entre les différentes représentations graphiques.



Respecte la règle de l'octet et l'électronégativité ;  
la forme correspond très majoritairement à la structure



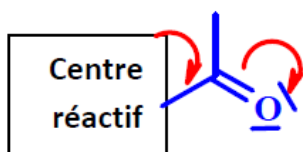
Respecte la règle de l'octet mais pas  
l'électronégativité ; la forme correspondante a un poids  
quasiment nul



Structure fautive car ne respecte pas la règle de l'octet ;  
10 électrons sur les atomes

Il est à noter que seuls les électrons  $\pi$ , **n** ou **impairs**, et des **cases vides**, peuvent être déplacés. Les **électrons  $\sigma$**  ne l'étant pas. Les **formes limites ne sont pas des isomères**. La **charge électronique globale** doit être la **même dans toute les formes limites**, le **nombre total d'électrons ne varie pas**.

Classement des effets mésomères :

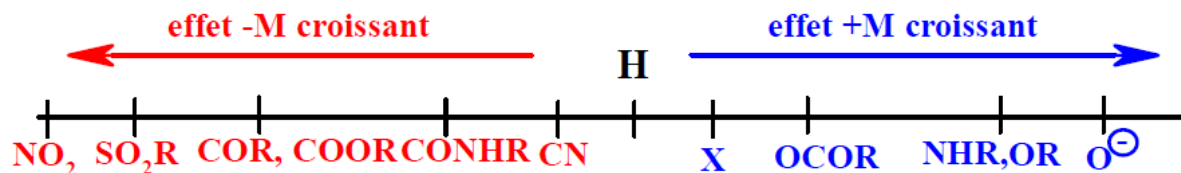


**Le groupe acétyle a un effet**  
**Mésomère donneur: +M**



**Le groupe amino a un effet**  
**Mésomère attracteur: -M**

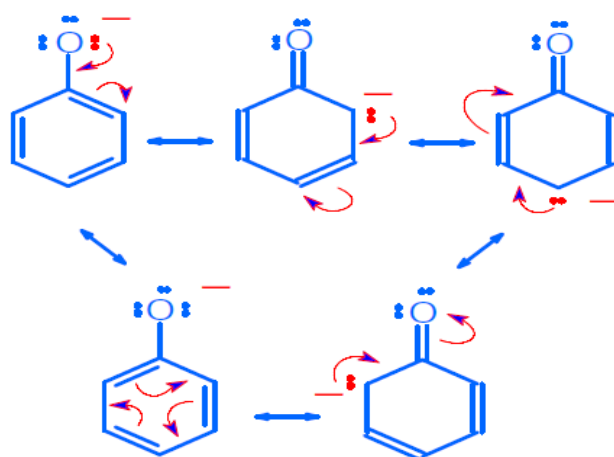




Exemples:

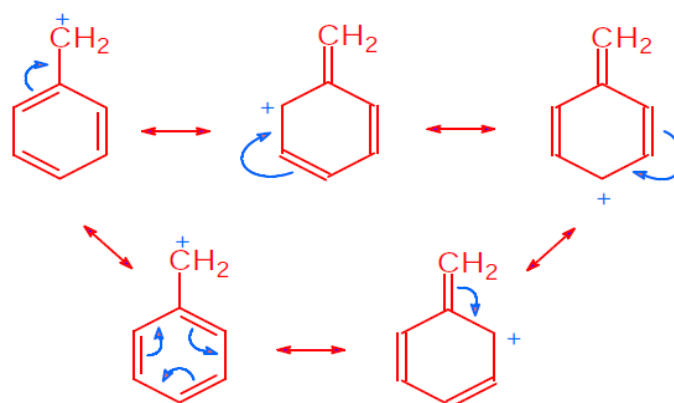
1) *Ecriture des formes mésomères de l'ion phénolate :*

La charge négative est délocalisée sur l'ensemble de la molécule (marqués par le signe - en rouge)



2) *Ecriture des formes mésomères du cation benzyle :*

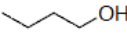
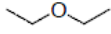
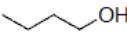

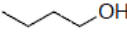
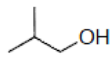
La charge positive est délocalisée sur l'ensemble de la molécule (atomes marqués en bleu)



#### 1.4. Aspect stéréochimique

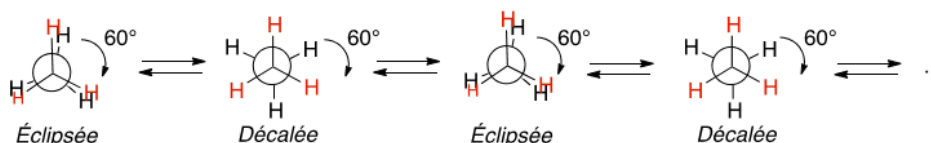
La **stéréochimie** étudie l'arrangement des atomes dans l'espace. L'isomérisie qui résulte d'un arrangement différent des atomes d'une molécule dans l'espace, porte le nom de **stéréoisomérisie**.

**1.4.1. Isomérisie de Constitution :** On parle d'isomérisie quand deux molécules possèdent la même formule brute mais ont des structures différentes. À partir d'une même formule brute plusieurs enchaînements d'atomes sont donc possibles en respectant la valence des atomes : on parle d'**isomérisie de constitution ou de structure**.

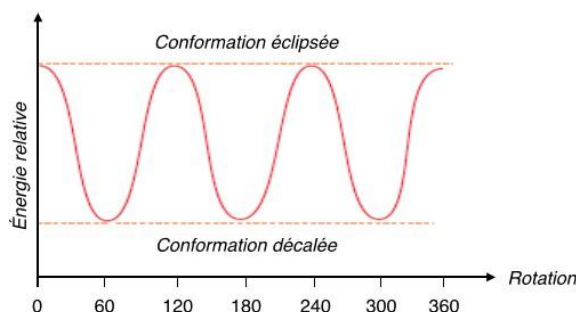
Isomérisie de fonction		Butan-1-ol
		Éther diéthylique
Isomérisie de position		Butan-1-ol
		Butan-2-ol
Isomérisie de squelette		Butan-1-ol
		2-Méthylpropan-1-ol

Pour passer de l'une à l'autre il faut casser des liaisons.

**Stéréoisomérisie de Conformation :** La libre rotation autour d'une liaison simple (C-C) entraîne une infinité de **conformations**. Une conformation représente donc une des positions relatives de la molécule lors de sa rotation autour de l'axe C-C. Par exemple l'éthane :



Les conformations éclipsées sont moins stables que les décalées.



**Stéréoisomérisie de configuration :** L'isomérisie de configuration correspond à un arrangement différent des atomes de la molécule ; les isomères configurationnels sont isolables et il n'est pas possible de passer d'un isomère à un autre sans réaliser la rupture d'au moins une liaison.

Il existe 2 types d'isomérisation de configuration : l'isomérisation géométrique (**Z/E** et **cis/trans**) et l'isomérisation optique (**S/R**). Pour nommer les différents isomères, il faut appliquer les règles de Cahn, Ingold et Prelog (**CIP**).

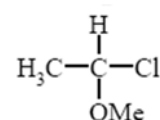
### Règles CIP

Il s'agit de classer par un ordre de priorité les groupes liés à un atome dit central. Le classement par priorité décroissante s'applique d'abord aux atomes liés à l'atome central, dit de rang 1. La **priorité des atomes diminue quand leur numéro atomique Z diminue**. Pour deux isotopes, l'atome de nombre de masse le plus élevé a priorité.

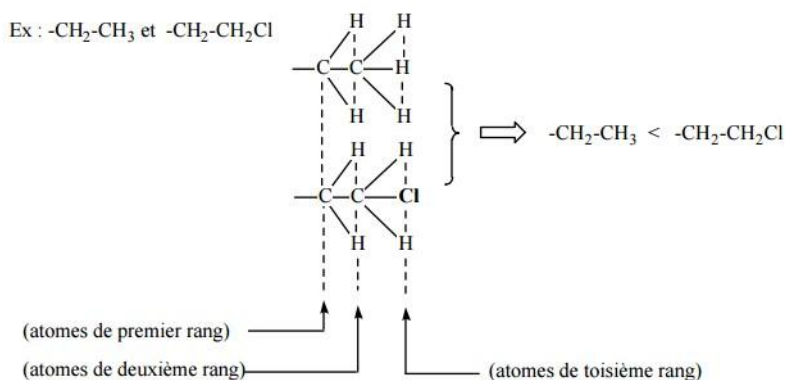
#### Exemple : 1-chloro-1-méthoxyéthane

Les atomes de rang 1 sont classés  $17\text{Cl} > 8\text{O} > 6\text{C} > 1\text{H}$

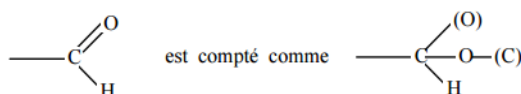
La priorité décroissante des groupes est alors :  $-\text{Cl} > -\text{OMe} > -\text{CH}_3 > -\text{H}$



Dans le cas de plusieurs atomes identiques au même rang, on recommence le classement sur les atomes de rang 2, puis si nécessaire de rang 3 jusqu'à ce que l'on atteigne un atome de nature différente qui permet alors une distinction de priorité.

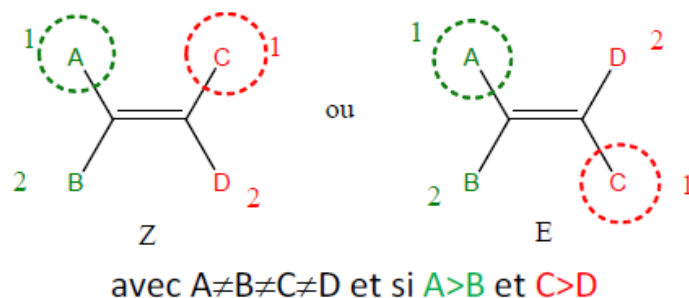


Enfin, une liaison multiple est comptée comme autant de liaisons simples, ainsi chaque atome engagé dans une liaison multiple est répété autant de fois qu'il est lié dans cette liaison (éléments fantômes). Par exemple, le cas de la fonction acide carboxylique :



### 1.4.2. Isomérisme géométrique éthylénique

La présence d'une double liaison introduit une rigidité dans la molécule et il n'y a plus de possibilité de libre rotation. Pour une molécule éthylénique ayant 4 substituants différents on constate l'existence de deux isomères distincts, isolables, non superposables :

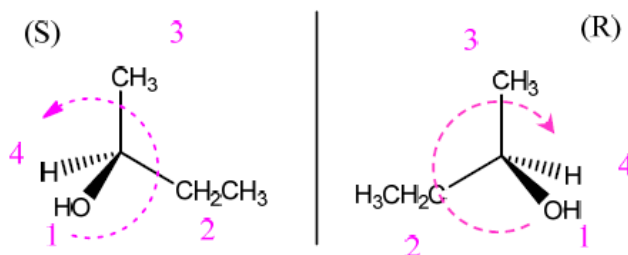


Pour les distinguer et leur attribuer une configuration, on utilise les règles CIP. On détermine la priorité sur chaque atome de carbone de la liaison double. Lorsque le composé possède une double liaison disubstituée (chaque atome de carbone de la double liaison porte un hydrogène) alors l'isomérisme est appelée **cis/trans**.

### 1.4.3. Isomérisme optique

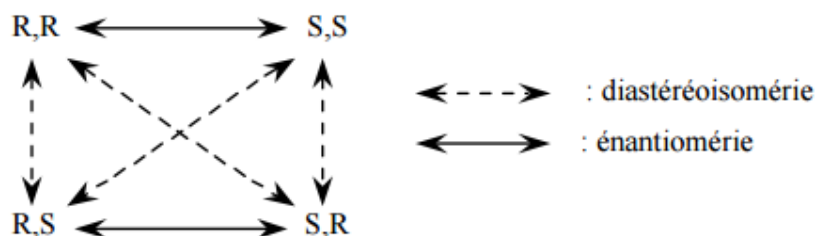
Une molécule est dite **chirale** si et seulement si elle n'est pas superposable à son image dans un miroir. Une condition suffisante de chiralité (mais non nécessaire) est une molécule possédant un seul centre asymétrique (atome « A » lié à 4 substituants tous différents), noté A\*. La configuration de ce centre asymétrique est réalisée par les règles CIP.

**L'énantiomère** est la relation entre deux structures images l'une de l'autre dans un miroir plan et non superposables. Chacune de ces structures est donc chirale. Ces deux structures sont énantiomères l'une de l'autre. Le passage d'un énantiomère à l'autre s'appelle inversion de configuration.



Des diastéréoisomères sont des isomères de configuration, non image l'un de l'autre dans un miroir. L'existence de diastéréoisomères est due à la présence d'une double liaison ou de plusieurs centres asymétriques. Une structure possédant  $n$  centres asymétriques comporte au maximum  $2^n$  stéréoisomères.

*Exemple pour  $n=2$  : 4 stéréoisomères au maximum*



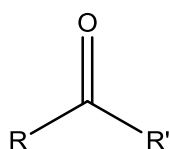
# **Chapitre 2**

## **Réactivité des Carbonyles**

## Chapitre 2 : Réactivité des Carbonyles

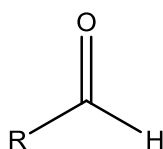
Dans ce chapitre nous présenteront la réactivité des carbonyles, le groupement carbonyle que l'on trouve dans les aldéhydes et les cétones et beaucoup d'autres composés, est sans aucun doute le groupement fonctionnel le plus important dans la chimie organique. Un dérivé carbonylé est caractérisé par le groupement fonctionnel  $>C=O$ . Le groupe carbonyle est plan avec les angles de liaison sont proches de  $120^\circ$ .

### Formule générale

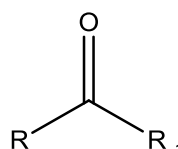


Avec : R=alkyl ou H  
R'=alkyl ou H

Les dérivés carbonyles peuvent être soit des aldéhydes soit des cétones :

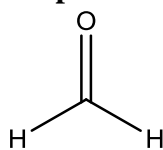


Un **H** lies au carbone du carbonyle

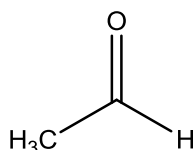


Pas de **H** lies au carbone du carbonyle

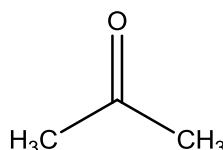
### Exemple :



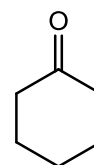
Méthaldéhyde  
(méthanal)



Acétaldéhyde  
éthanal



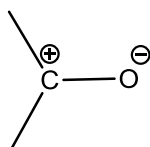
Propan-2-one  
Acétone



Cyclohexanone

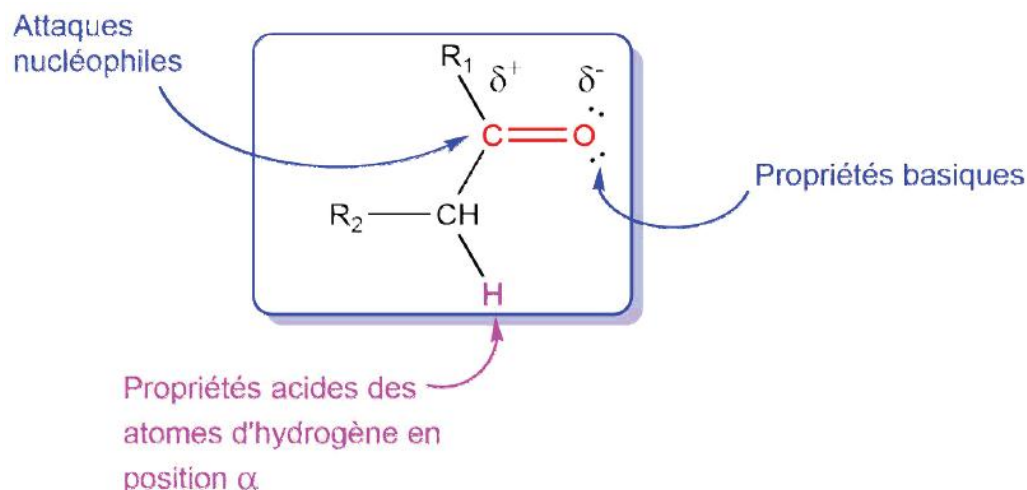
### 2.1. Aspects généraux de la réactivité, stéréochimie et activation

Les dérivés carbonylés sont des composés polaires (l'oxygène est plus électronégatif que le carbone alors la liaison C-O est polarisée).



Le carbone est un **électrophile** et l'oxygène est un **nucléophile**

Le schéma suivant donne les potentialités réactives d'un dérivé carbonyle :

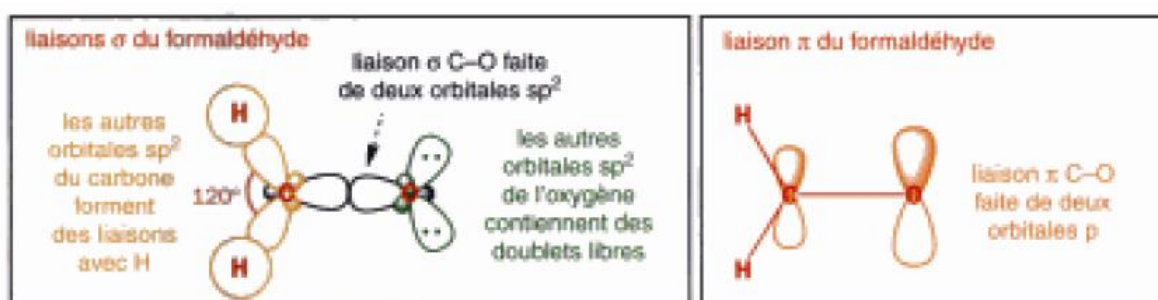


Trois sites particuliers :

- Le carbone du carbonyle présente une charge partielle positive, il sera donc sensible aux attaques de nucléophiles.
- Les doublets de l'oxygène sont basiques et pourront donc être facilement protonés.
- L'hydrogène en position  $\alpha$  du carbonyle possède un caractère acide son départ donne un carbanion stabilisé par mésomérie qui donne de nombreuses réactions auxquelles un chapitre sera dédié.

## 2.2. Description orbitale

La double liaison du carbonyle comporte deux parties : une liaison  $\sigma$  et une liaison  $\pi$ . la liaison  $\sigma$  entre les deux atomes (C et O) est formée par deux orbitales  $sp^2$ . Les autres orbitales  $sp^2$  du carbone forment les deux liaisons  $\sigma$  avec les substituants, alors que celles de l'oxygène sont remplies par deux doublets libres. L'hybridation  $sp^2$  signifie que le groupement carbonyle doit être plan, et que les angles entre les substituants est proche de  $120^\circ$ . Le schéma illustre tout cela pour le composé carbonyle le plus simple, le formaldéhyde (ou méthanal  $CH_2O$ ). La liaison  $\pi$  résulte alors du recouvrement des orbitales p restante comme le montre le schéma suivant :

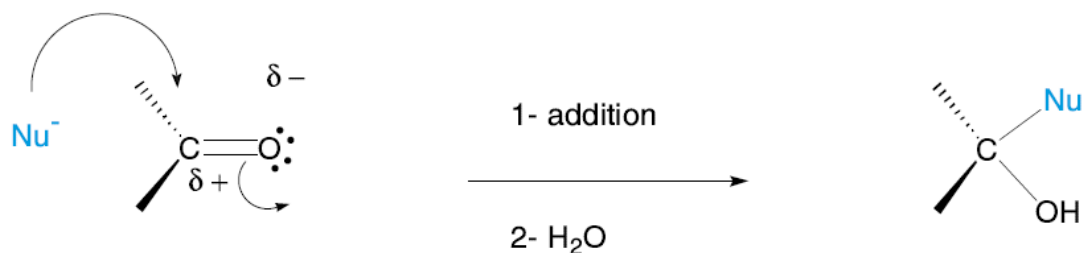
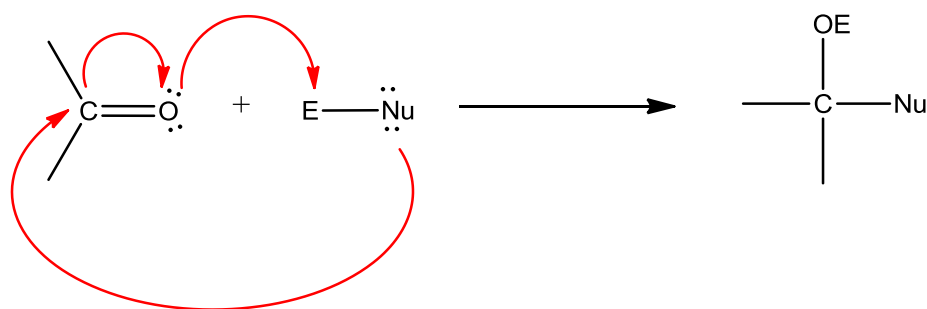




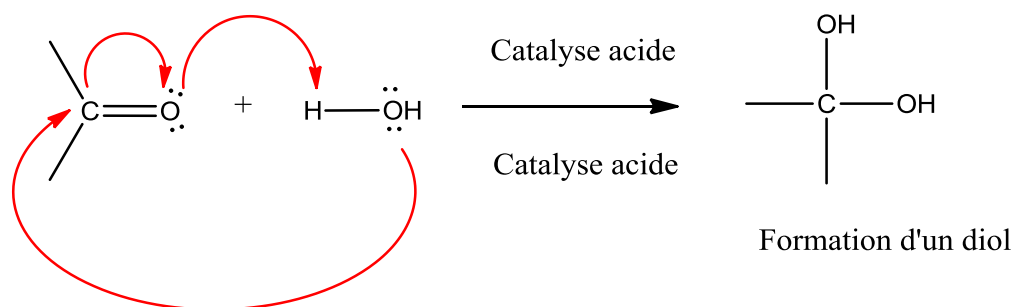
### 2.3. Action de nucléophiles

L'action de nucléophile c'est l'addition d'un nucléophile sur les aldéhydes et les cétones. Les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones, lors d'une addition nucléophile. La réactivité dépend aussi des groupements fixés sur le carbone du carbonyle. Ainsi tous les groupes attracteurs d'électrons (par effet mésomère, ou inductif) rendront le carbone encore plus électrophile et par conséquent plus réactif.

Il s'agit de la fixation d'une structure nucléophile sur le carbone, avec fixation de l'électrophile associé (souvent  $H^+$ ) sur l'oxygène. Schéma général d'une addition nucléophile sur le carbonyle :



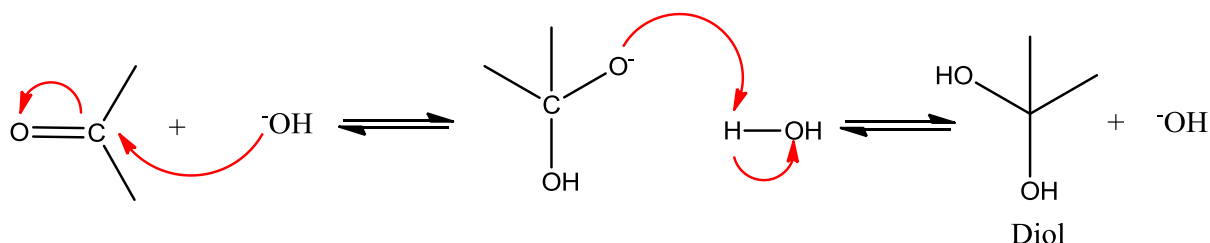
*Exemple sur l'addition de l'eau*



Cette réaction réalisée en milieu acide ou basique selon deux mécanismes essentiels :

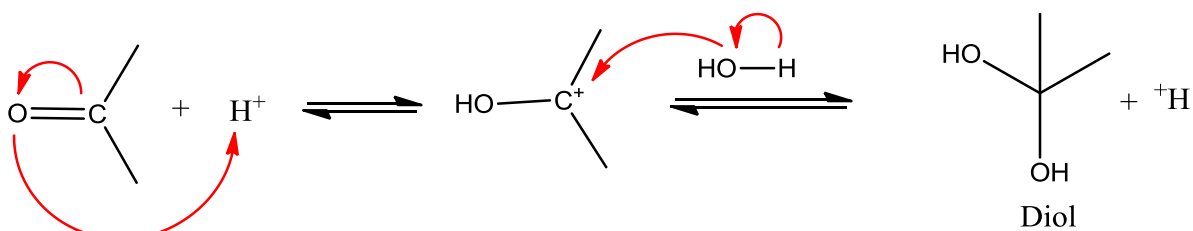
- **Mécanisme en milieu basique :**

La réaction se fait en présence de l'ion hydroxyde  $\text{OH}^-$  comme catalyseur basique, l'ion  $\text{OH}^-$  assez puissant pour attaquer le premier selon le schéma suivant :



- **Mécanisme en milieu acide :**

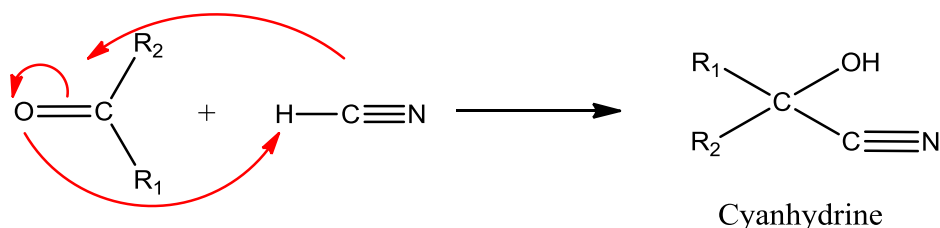
Dans le cas en présence de protons  $\text{H}^+$  comme acide qui sera par l'oxygène du carbonyle et le doublet  $\pi$  du carbonyle passe sur l'oxygène avec création d'un carbocation ; ensuite le doublet de l'oxygène de l'eau attaque immédiatement le carbocation pour donner un diol avec la présence du proton  $\text{H}^+$  a la fin de la réaction comme illustré dans le schéma suivant :



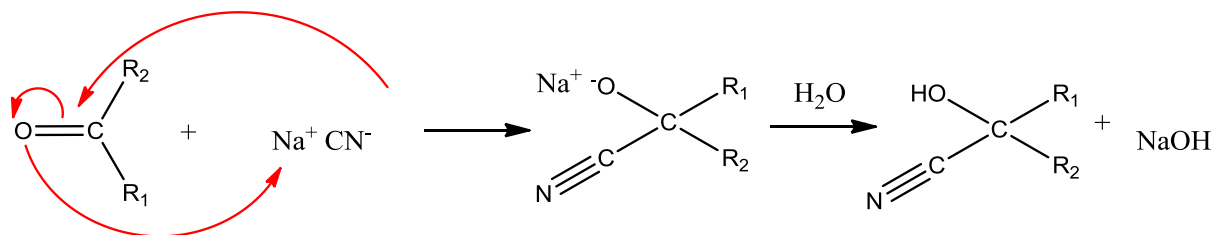
## 2.4. Addition de l'ion cyanure

La réaction d'addition nucléophile de l'ion  $\text{CN}^-$  sur un groupement carbonyle se fait habituellement en présence d'un acide qui protonne l'alcoolate obtenu pour donner le groupement hydroxyle du groupement fonctionnel composite appelé cyanhydrine. Cette réaction se produit aussi bien avec les cétones qu'avec les aldéhydes.

Le mécanisme d'addition est comme suite :

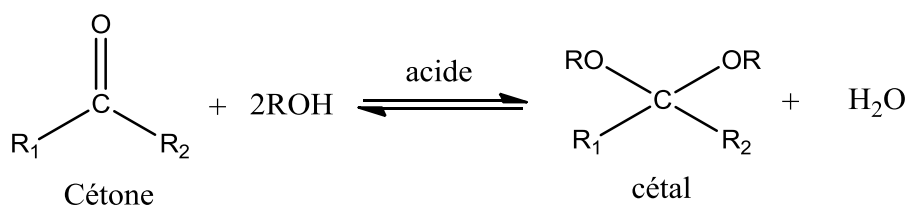
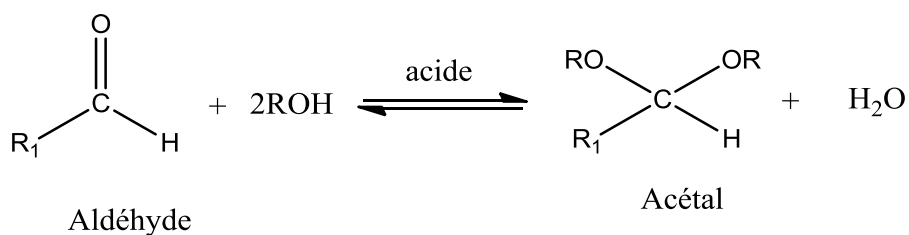
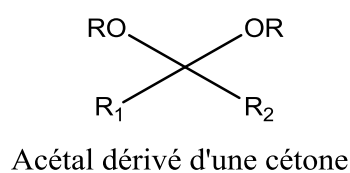
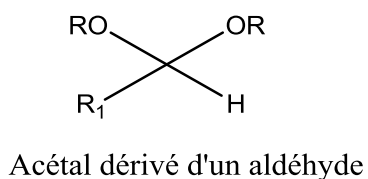


Autre mecanisme avec NaCN



### 2.5. addition d'un alcool (réaction d'acétalisation)

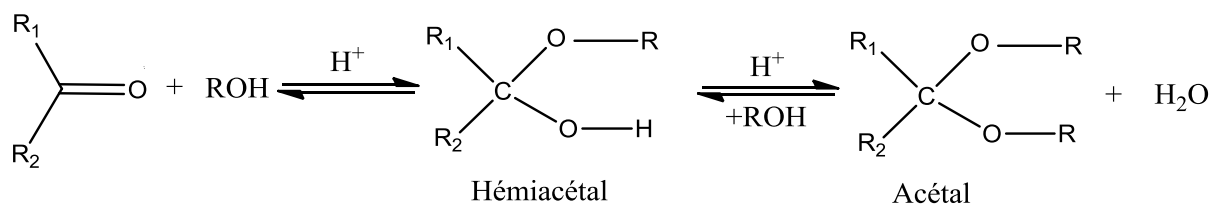
Il s'agit de l'action des alcools sur la fonction carbonyle, en catalyse acide pour former les **acétals**, elle est identique à celle de l'eau.



Les acides utilisés sont : HCl gazeux ou l'acide sulfurique concentré

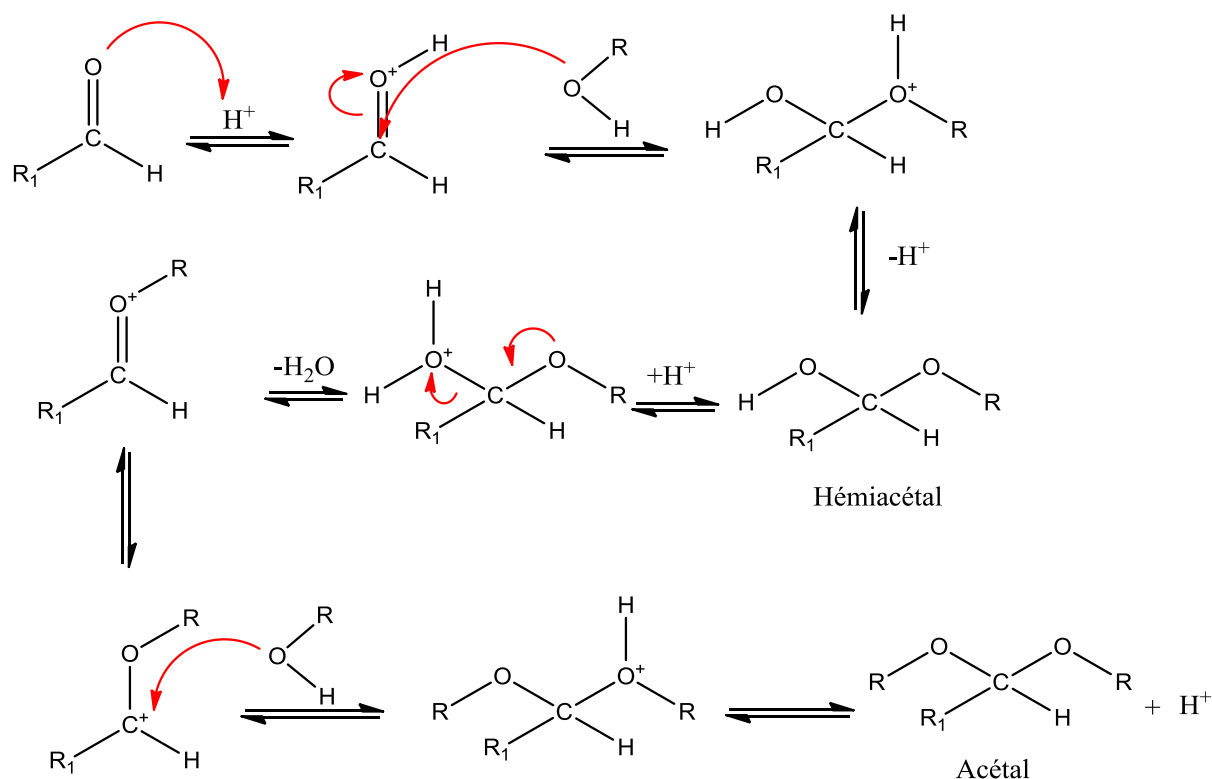
L'action d'un équivalent d'alcool conduit à un hémiacétal. Ces réactions sont régies par des équilibres qui, en général, sont en faveur du composé carbonyle de départ. On déplace

l'équilibre en se plaçant en excès d'alcool. La réaction se poursuit au-delà de l'hémiacétal. En éliminant l'eau au fur et à mesure de sa formation, on obtient l'acétal.



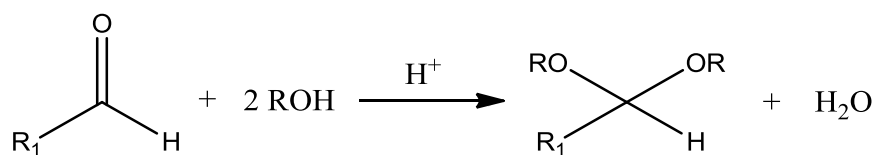
- Les acétals sont formés en milieu acide.
- Les acétals sont stables en milieu basique.
- Les acétals, contrairement aux hémiacétals, sont des composés isolables (stables).

Mécanisme de l'Acétalisation (en milieu acide) :

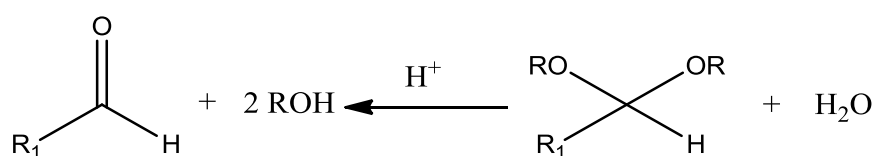


La formation de l'acétal s'effectue via la formation d'un hémiacétal. Un hémiacétal peut être formé en conditions basiques ou acides mais pour passer de l'hémiacétal à l'acétal il faut se trouver en milieu acide (car l'acétal ne peut se former qu'en conditions acides).

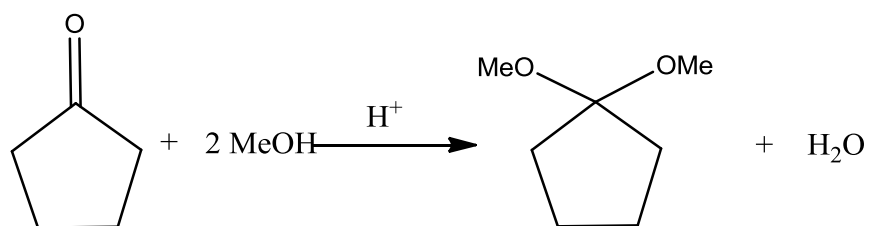
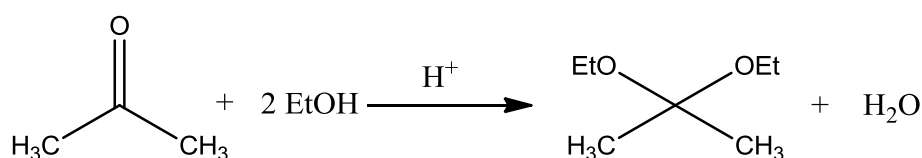
La formation de l'acétal s'effectue en présence de quantités catalytiques d'acide. La réaction est globalement équilibrée (toutes les étapes sont réversibles) mais l'équilibre pourra être déplacé du côté droit en ajoutant un excès d'alcool et/ou en enlevant l'eau.



Pour favoriser le sens inverse de la réaction il faut la quantité catalytique d'acide avec excès de  $\text{H}_2\text{O}$  et laissée dans le milieu réactionnel



**Exemple :**

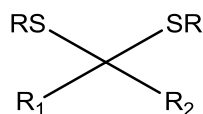


On peut additionner les thiols au groupement carbonyle pour former les thioacétals

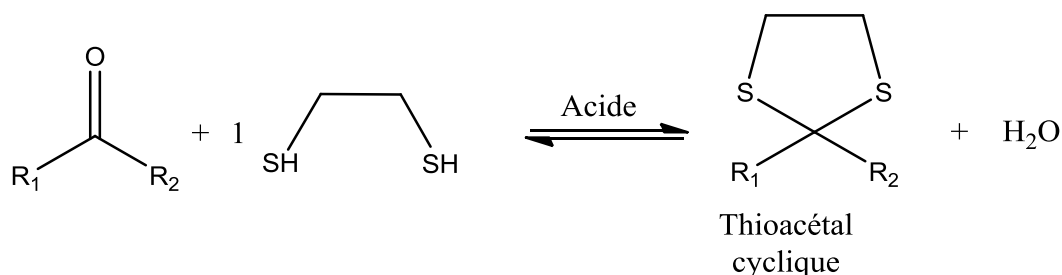
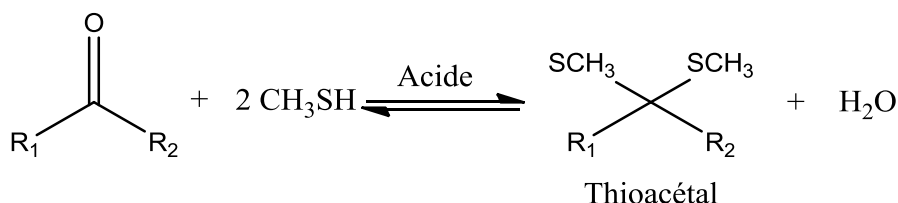
Les thioacétals sont les analogues soufrés des acétals. Ils sont formés par un mécanisme similaire (carbonyle activé préalablement par un acide).

La formation des thioacétals est catalysée par un acide (acide protique ou acide de Lewis comme  $\text{ZnCl}_2$  ou  $\text{BF}_3$ ).

Les thioacétals, tout comme les acétals, constituent souvent des groupements protecteurs du dérivé carbonyle de départ.



( $R_1$  et/ou  $R_2$  peuvent être un/des H)



Les thioacétals sont les analogues soufrés des acétals. Ils sont formés par un mécanisme similaire (carbonyle activé préalablement par un acide).

La formation des thioacétals est catalysée par un acide (acide protique ou acide de Lewis comme  $\text{ZnCl}_2$  ou  $\text{BF}_3$ ).

Les thioacétals, tout comme les acétals, constituent souvent des groupements protecteurs du dérivé carbonyle de départ.

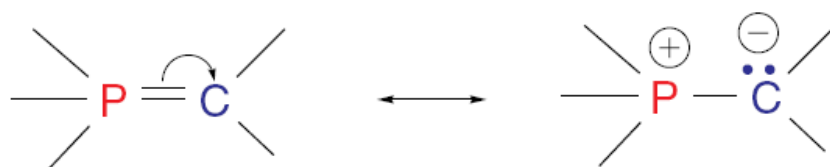
## 2.6. Les ylures : la Réaction de Wittig

Les ylures sont des composés non chargés mais dont la structure permet de les représenter comme des dipôles-1,2 dont l'atome chargé négativement est le carbone, et l'atome chargé positivement un hétéroatome. C'est ce dernier qui est indiqué pour désigner le type d'ylure, ylure de phosphore, d'azote, de soufre, pour les plus connus.

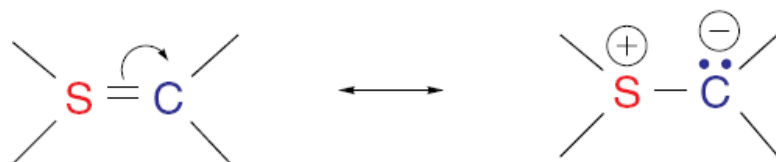
Cette écriture résulte en fait de la résonance de ces composés avec la forme limite présentant une double liaison entre le carbone et l'hétéroélément, sauf pour les ylures d'azote.

La double liaison présente dans une forme limite de ces ylures, et dans certains autres composés, comme les oxydes de phosphines,  $R_3P=O$ , les sulfoxydes,  $(R)(R')S=O$ , l'acide sulfureux,  $RS=O(OH)_2$ , ou les sulfones,  $R-SO_2-R'$ , est constituée d'une liaison  $\sigma$  et d'une liaison  $\pi$ . Cette dernière présente une particularité par rapport à celles plus classiques des oléfines : en effet, elle correspond au recouvrement d'une orbitale « p » du carbone (ou de l'oxygène pour  $>S=O$ ) et d'une orbitale « d » vide de l'hétéroélément.

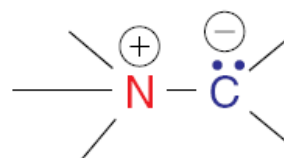
C'est donc le carbone qui fournit les électrons de liaison  $\pi$  dans les ylures. Ce type de liaison «  $\pi$  » est appelé liaison  $p\pi-d\pi$ . Le carbone garde une structure tétraédrique (trois liaisons + un doublet) dans ce type de liaison, contrairement au carbone éthylénique qui fait passer le carbone d'un tétraèdre à un système trigonal.



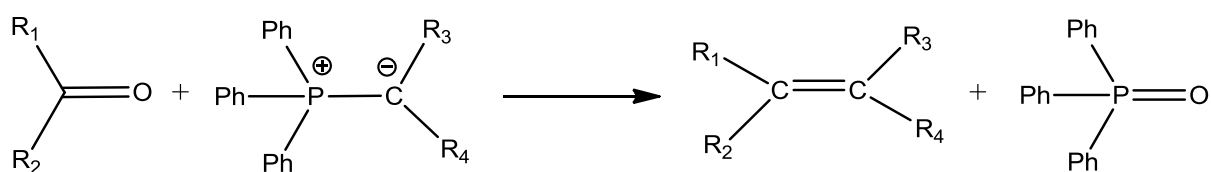
ylure de phosphore



ylure de soufre

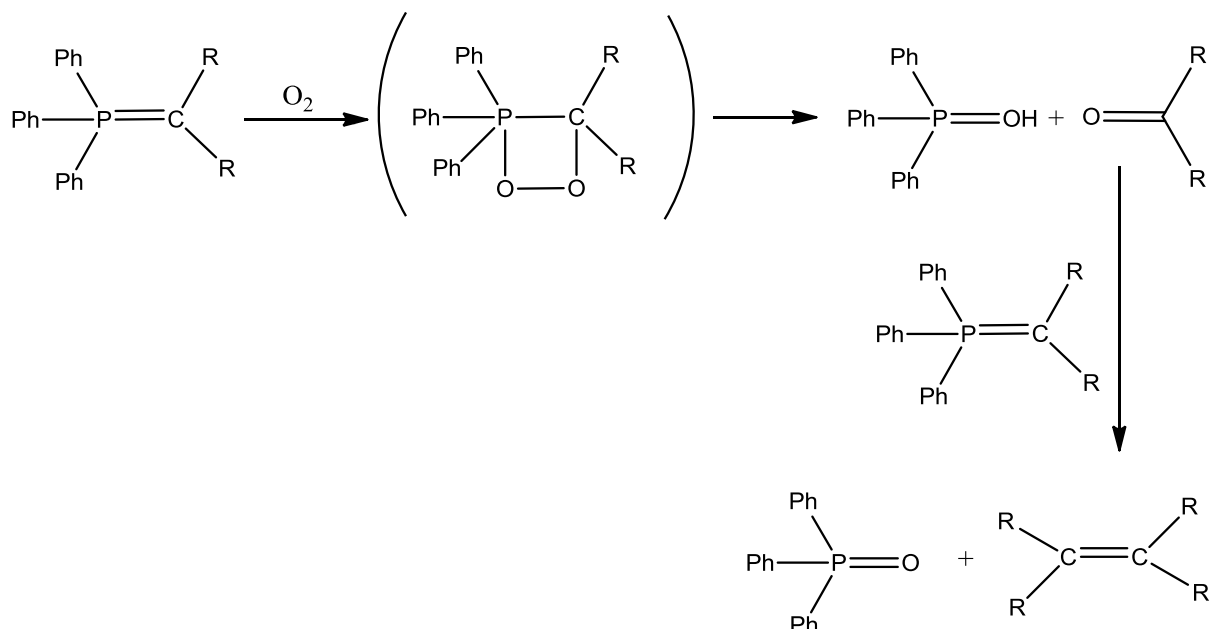


ylure d'azote

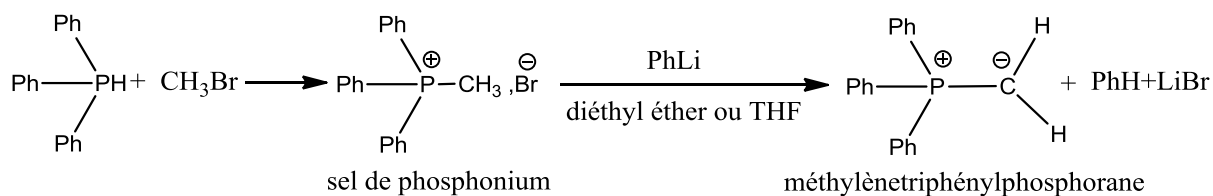


Réaction de Wittig

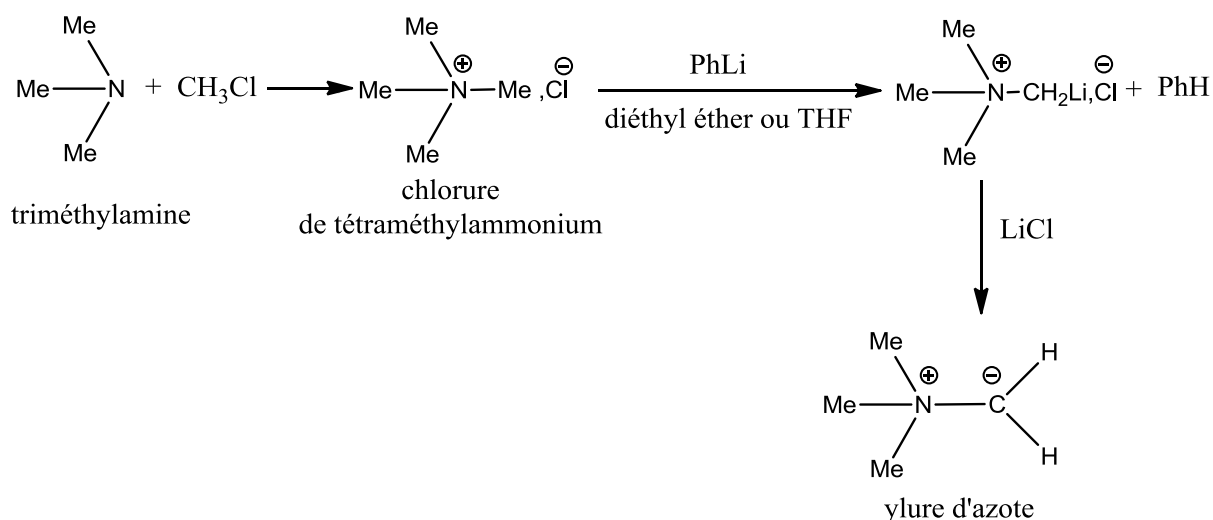
Les ylures de phosphore, dérivés de méthylènegphosphorane, (le plus souvent le triphénylméthylènegphosphorane,  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ ), sont les plus stables. Ils interviennent, en particulier, dans la **réaction de Wittig** qui permet de former avec une cétone, un composé éthylénique. Dans la mesure où ils réagissent avec l'oxygène en faible quantité, en formant un alcène symétrique, ou une cétone si l'oxygène est en excès, toutes les réactions avec ces composés sont effectuées sous atmosphère inerte, par exemple, sous azote.



Les ylures de phosphore ou d'azote résultent de l'action d'une base forte comme le phényllithium ou le butyllithium sur des sels quaternaires, comme dans les exemples suivants.

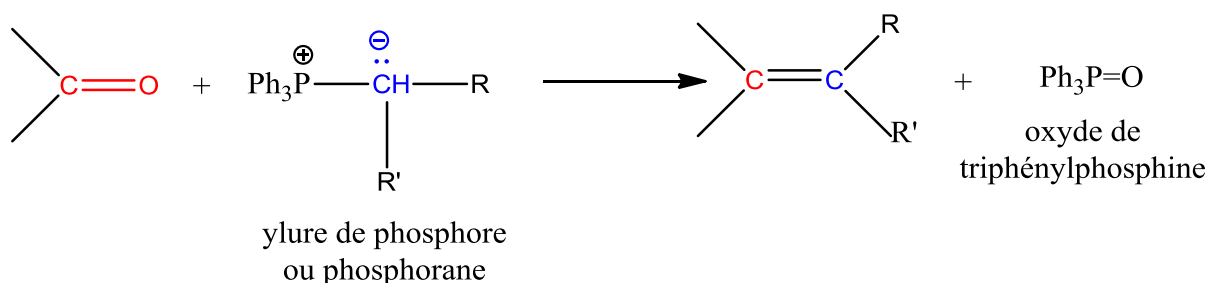






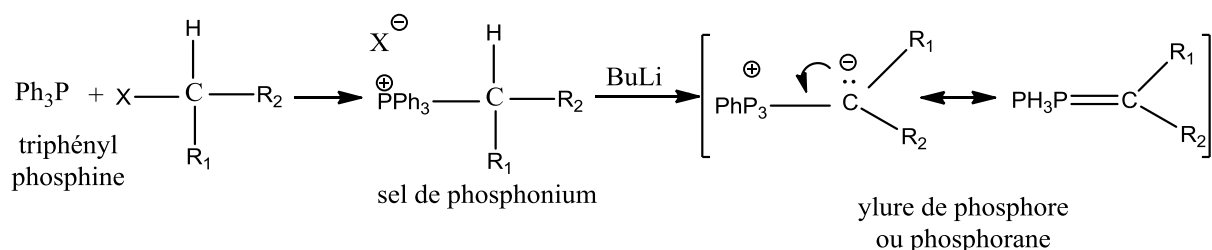
La **réaction de Wittig** (1949) est très importante, car elle permet la préparation d'oléfines à partir d'un choix important d'aldéhydes ou de cétones qui peuvent être aliphatiques, aromatiques, alicycliques, insaturés par des doubles ou triples liaisons (conjuguées ou non avec le groupe carbonyle), être fonctionnalisés par OH, OR, NR<sub>2</sub>, des groupes acétals, ou esters, et avoir des groupes nitroaryles, et/ou halogénoaryles. Les aldéhydes sont beaucoup plus réactifs que les cétones.

Elle présente de nombreuses variantes. L'avantage de cette méthode réside dans la possibilité de formation, dans des conditions relativement douces, d'oléfines avec une double liaison en position bien définie. C'est pourquoi elle est largement utilisée pour la synthèse de nombreux composés biologiques complexes.



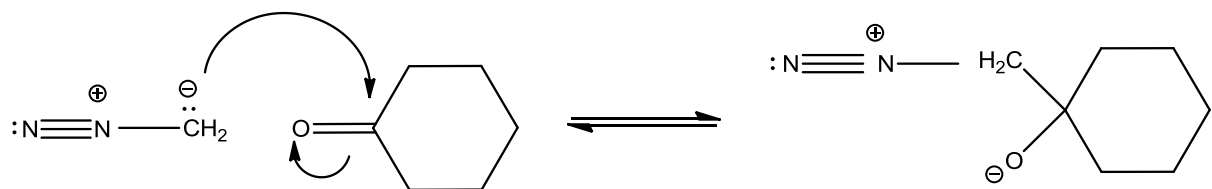
Elle nécessite la présence d'**ylures de phosphore**, ou **phosphoranes**, qui sont préparés à partir de sels de phosphonium, lesquels résultent, eux-mêmes, de l'action d'un halogénure de formule générale >CH-X sur une phosphine. L'ion phosphonium a un caractère très électroattracteur qui rend l'hydrogène de C<sub>α</sub>H très acide.

Il est extrait par des bases comme le butyllithium, le phényllithium, les alcoolates (surtout *t*-BuOK), les hydrures et amidures alcalins. Les solvants sont le plus souvent le diéthyléther, le tétrahydrofurane (THF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou l'éthanol (avec EtONa).

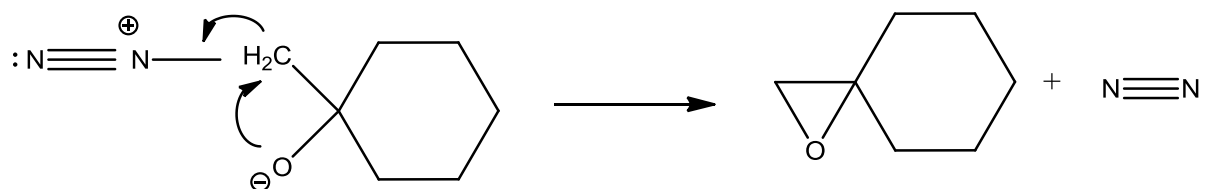


## 2.7. Addition du diazométhane

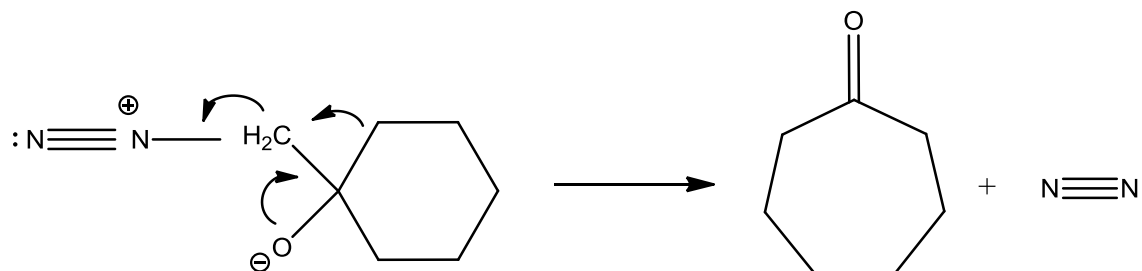
Réaction sur les cétones et les chlorures d'acides. Le diazométhane est un ylure de méthane diazonium. Leur addition donne généralement des "augmentations" de taille de cycle. Il y a insertion de  $\text{CH}_2$  à côté du  $\text{C}=\text{O}$ .



L'adduit obtenu peut évoluer pour a un époxyde (oxacyclopropane)



Ou à un agrandissement de cycle

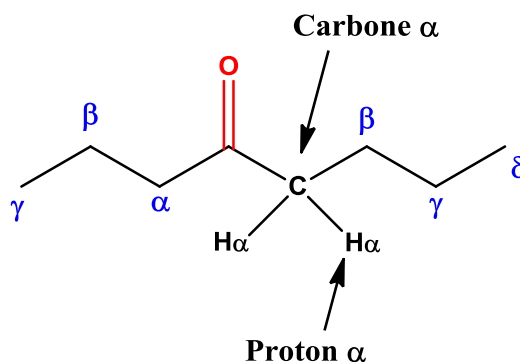


# **Chapitre 3**

## **Enols et Enolates**

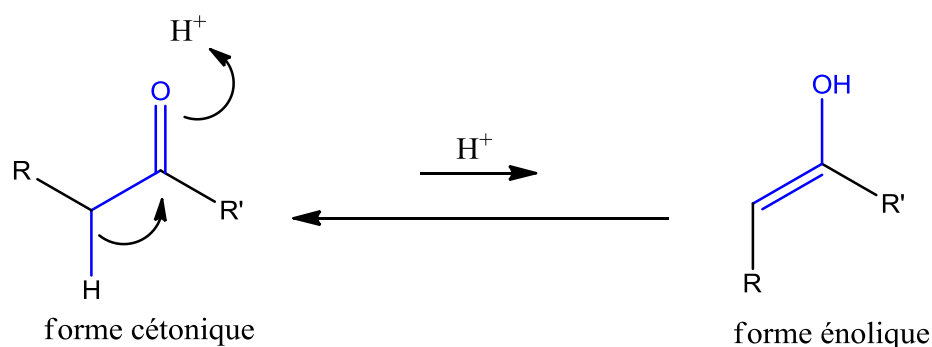
## Chapitre 3 : Enols et Enolates

Le but de ce chapitre est d'étudier les principales réactions qui ont lieu au niveau du carbone. Nous avons examiné dans le chapitre précédent les différents aspects de l'attaque nucléophile sur les composés carbonyles électrophiles mais les composés carbonyles possèdent deux caractéristiques opposées. Ils peuvent aussi être nucléophiles : l'attaque électrophile sur les aldéhydes et les cétones et les dérivés d'acides est également une réaction très utile. Dans ce chapitre nous verrons que la plupart des composés carbonyles existent sous deux formes « une forme électrophile (*le composé carbonyle lui-même*) et une forme nucléophile qui est appelée **énol**.

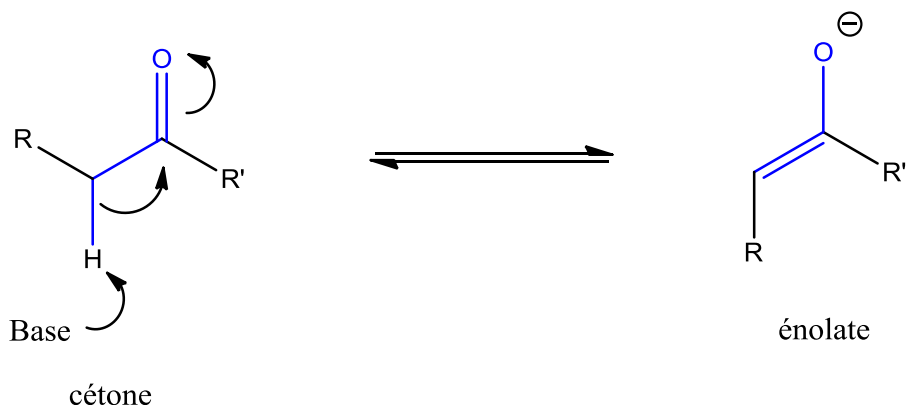


### 3.1. Les énols et les énolates

Les dérivés carbonyles (*ainsi que les dérivés d'acides carboxyliques*) présentent la capacité d'une migration d'un hydrogène en  $\alpha$  conduisant à une forme **énol** (*éne + ol*). Cette transformation s'appelle **tautomérie** et l'équilibre, catalysé en milieu acide est déplacé vers la forme cétonique :

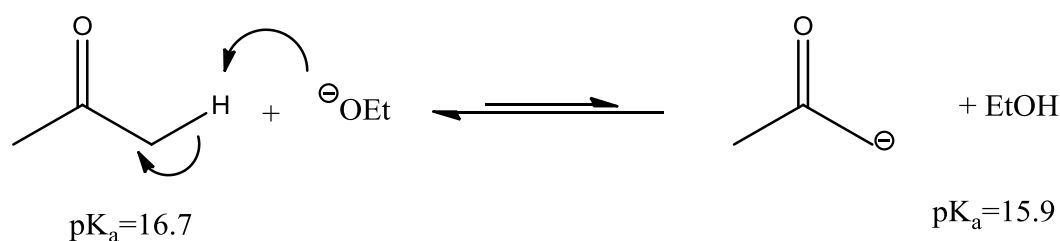


Lorsque la forme cétonique est traitée en milieu basique, il apparaît une forme équivalente, l'**énolate**, issu de la déprotonation en  $\alpha$  :



Les énolates sont impliqués dans beaucoup de réactions, et le choix de la base est d'une très grande importance. Par le passé les bases les plus fortes, habituellement, sont les alcoolates. Puisque leurs  $pK_a$  se situent dans la gamme de 15-19, alors que les protons en  $\alpha$  d'un groupe carbonyle ont des  $pK_a$  se situant entre 20 et 25.

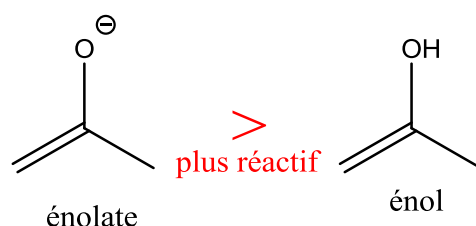
La réaction d'une base alcoolate avec un composé carbonyle produit très peu d'énolate à l'équilibre ; et elle est produite en présence du composé carbonyle (*un électrophile*) qui n'a pas encore réagi.



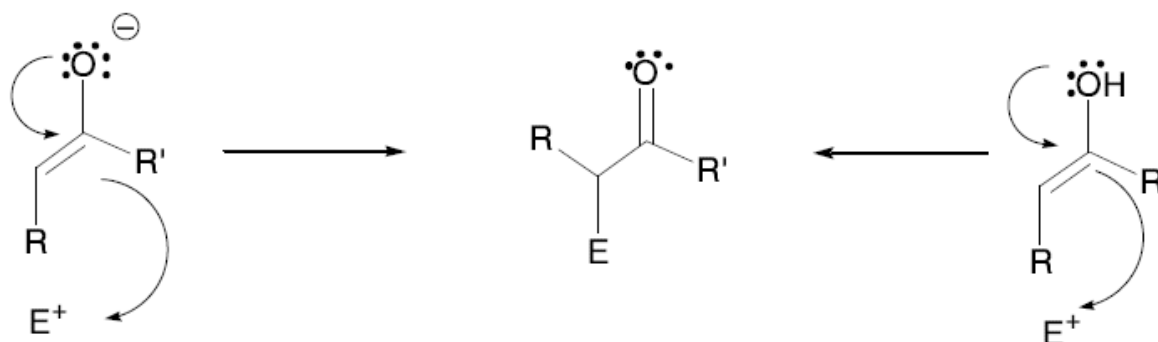
L'équilibre de cette réaction favorisé légèrement vers l'acétaldéhyde, plutôt que son énolate dans la déprotonation de l'acétaldéhyde par la base d'éthylate comme le montre la réaction ci-dessus. Il faut noter que les valeurs de  $pK_a$  de l'acétaldéhyde et de l'éthanol sont proches, alors que tous les deux soient présents.

En revanche, de nos jours les réactions des énolates sont habituellement effectuées très différemment en utilisant des bases très fortes et non nucléophiles pour produire des énolates nucléophiles. L'utilisation de ces bases fortes et non nucléophiles, tels que les hydrures de sodium ou potassium (**NaH** ou **KH**), le diisopropylamidure de lithium (**LDA**) et l'amidure de sodium (**NaNH<sub>2</sub>**), permettent aux composés carbonyles, possédant des hydrogènes en  $\alpha$  d'être converti complètement en anions énolates.

Les réactions en milieu acide se font via la forme énol alors que les réactions en milieu basique se passent via la forme énolate. D'un point de vue réactivité les énolates sont plus réactifs que les énols en raison de la présence de la charge négative sur les énolates.



Les énols et énolates sont des espèces nucléophiles ; on peut donc les fonctionnaliser par différentes électrophiles :

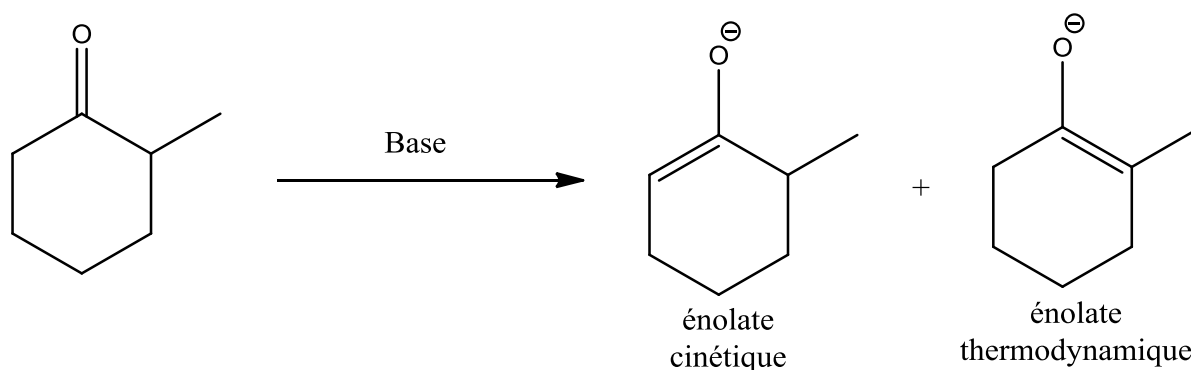


### 3.2. Conditions Cinétique et thermodynamique

Lors d'une réaction chimique pouvant conduire à deux produits différents selon deux chemins réactionnels concurrents, la composition des produits peut être régie :

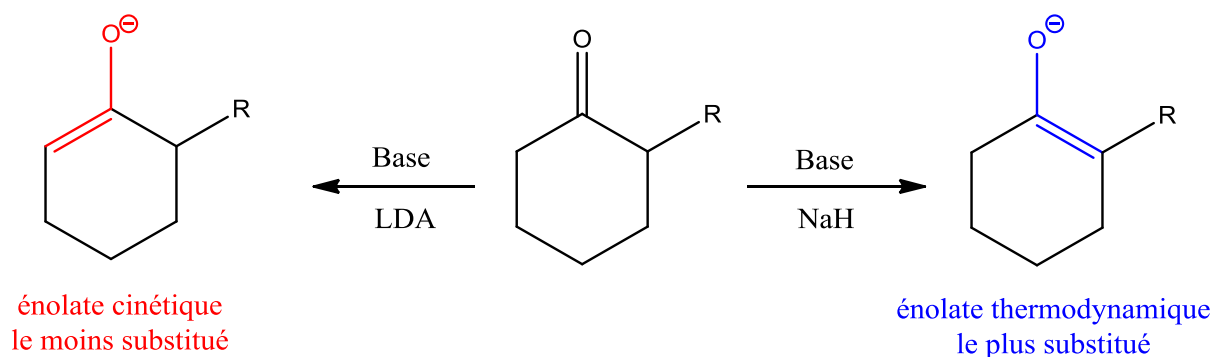
- Soit par l'équilibre du système ; on dit qu'elle résulte d'un **contrôle thermodynamique**,
- Soit par les vitesses concurrentes de formation des produits ; il s'agit d'un **contrôle cinétique**.

Dans le cas des cétones dissymétriques, deux énolates régioisomères peuvent être a priori obtenus par action d'une base.

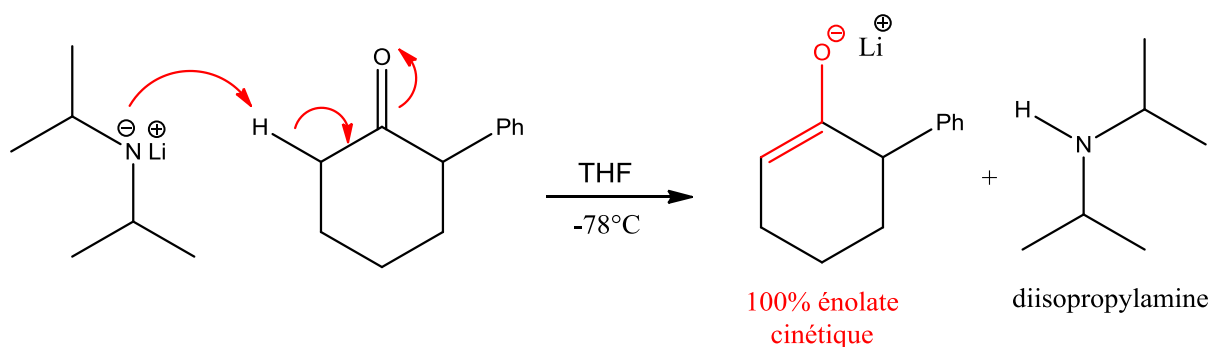


L'énolate **cinétique** est celui qui est obtenu le plus rapidement, en arrachant l'atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en  $\alpha$  le moins encombré.

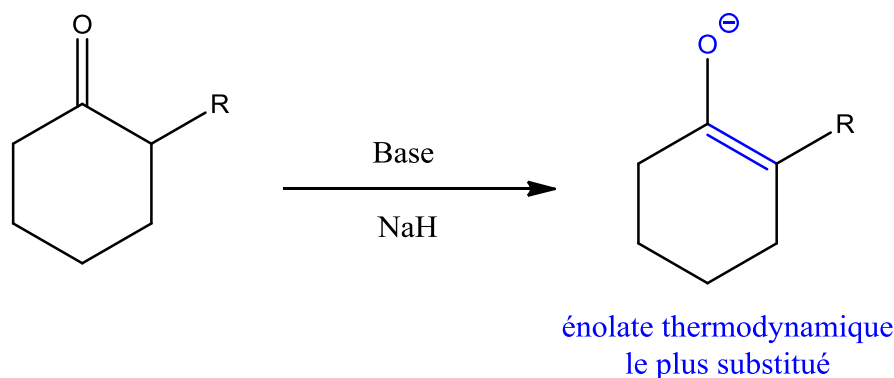
L'énolate **thermodynamique** est l'énolate le plus stable : c'est celui dont la liaison double C=C est la plus substituée ou conjuguée (comme les composés éthyléniques).



L'obtention de *l'énolate cinétique* est favorisée dans les conditions de contrôle cinétique c'est-à-dire à basse température, avec un temps de réaction court. Pour que la régiosélectivité de la réaction soit la meilleure possible, on utilise également une base très encombrée (comme le *LDA*), qui arrachera plus facilement un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en  $\alpha$  le moins encombré.



Pour *l'énolate thermodynamique* l'énolisation a une cinétique très lente en l'absence de catalyseurs. Par contre, l'équilibre est atteint rapidement en présence de quantités catalytiques d'acides ou de bases. L'étape cinétiquement déterminante correspond dans les deux cas à la rupture de la liaison C-H. La catalyse basique est souvent préférable car beaucoup plus efficace, l'anion énolate étant très réactif (*puissant nucléophile*).

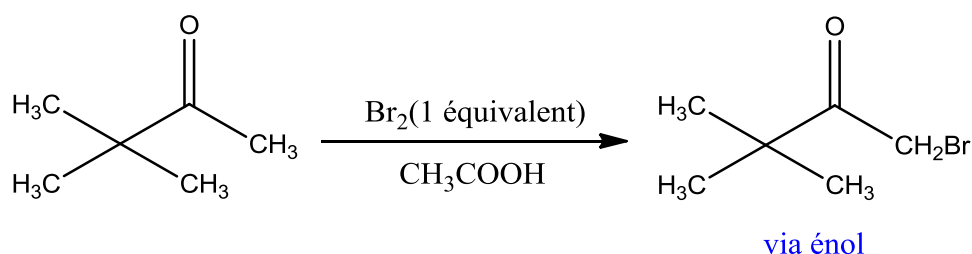


Les conditions de la sélectivité de l'énolisation sont résumées dans le tableau suivant :

	<i>Conditions thermodynamiques ou cinétiques</i>
<b>Énolate cinétique :</b> <i>le moins encombré</i> <i>(le moins stable)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- base forte et encombrée : LDA dans le THF ou l'éther</li> <li>- basse température</li> <li>- temps de réaction court</li> </ul>
<b>Énolate thermodynamique :</b> <i>le plus encombré</i> <i>(le plus stable)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- base moyenne : MeONa dans le MeOH</li> <li>- chauffage</li> <li>- temps de réaction long</li> <li>- cétone en excès</li> </ul>

### 3.3. Halogénéation en $\alpha$ des Enols Et Enolates

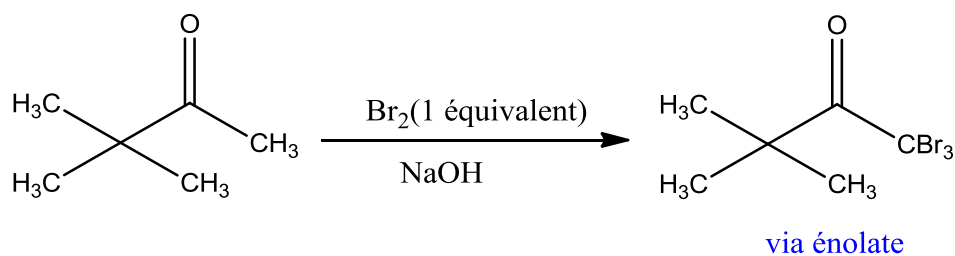
La réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$  ou  $\text{I}_2$ , dans des conditions acides conduit au remplacement d'un hydrogène sur le carbone en  $\alpha$  par un halogène.



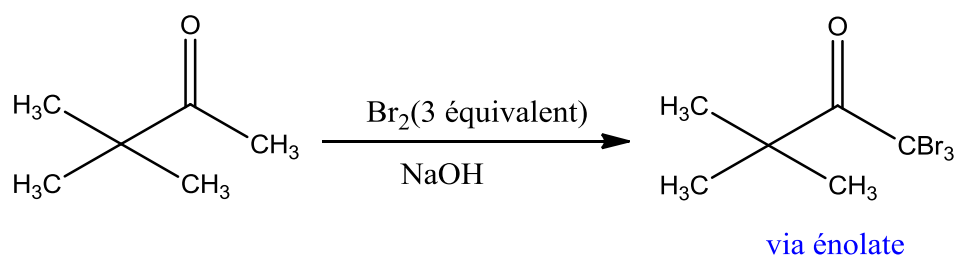
La présence de l'halogène retarde l'énolisation, ainsi il est possible d'arrêter la réaction après l'addition d'un seul halogène. Cette réaction fournit une voie utile pour fixer un halogène au carbone en  $\alpha$  d'une cétone, tant que la cétone est symétrique ou elle possède un seul site réactif.



Par contre dans des conditions basiques, la première halogénéation, facilite la formation d'un deuxième énolate alors conduit à la polyhalogénéation.



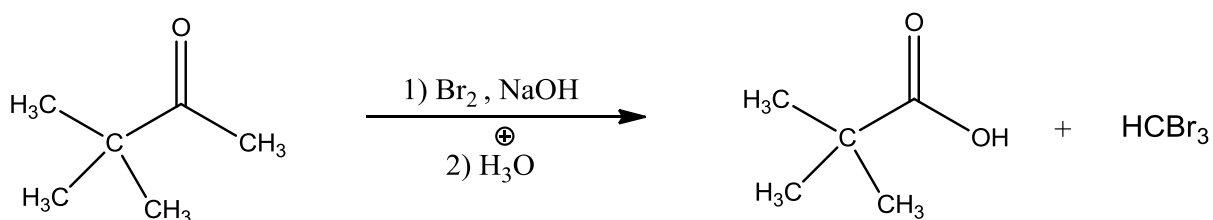
En milieu basique il est difficile de s'arrêter à la monohalogénéation



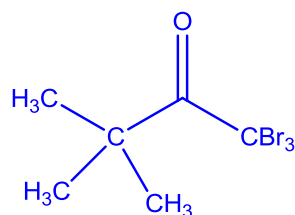
### 3.4. Réaction d'Halofome

La réaction haloforme est une réaction organique dans laquelle les composés méthylcétones, c'est-à-dire les composés contenant des groupes acétyle ( $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_3$ , R- peut être hydrogène, hydrocarbyle ou aryle) sont halogénés dans des conditions alcalines et génèrent des haloformes.

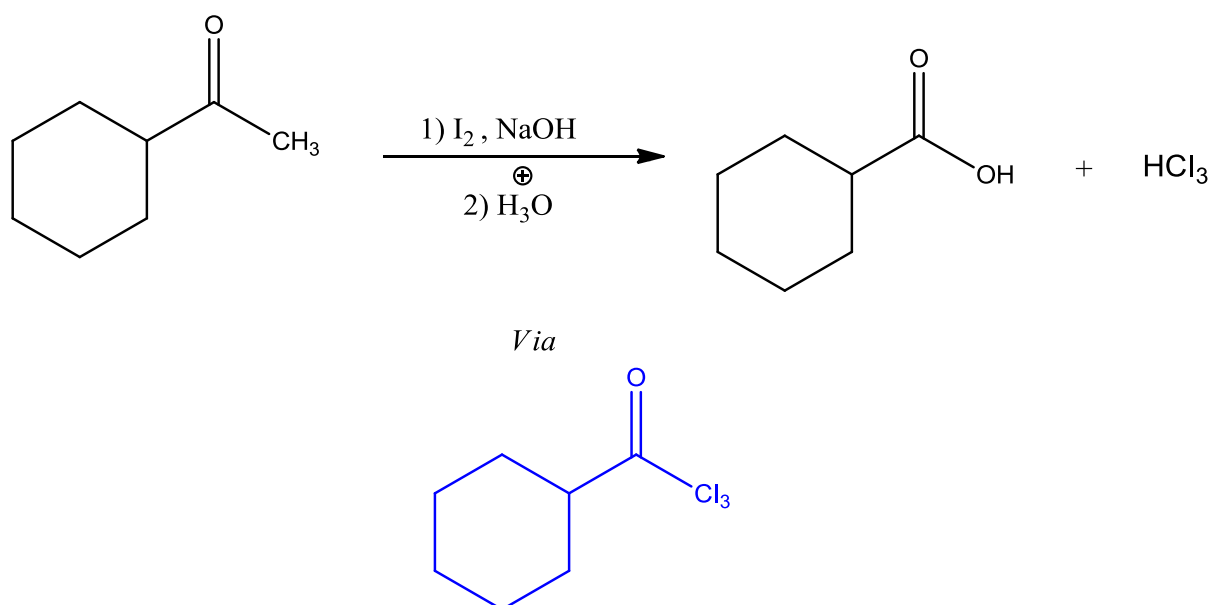
*Exemple :*



Via

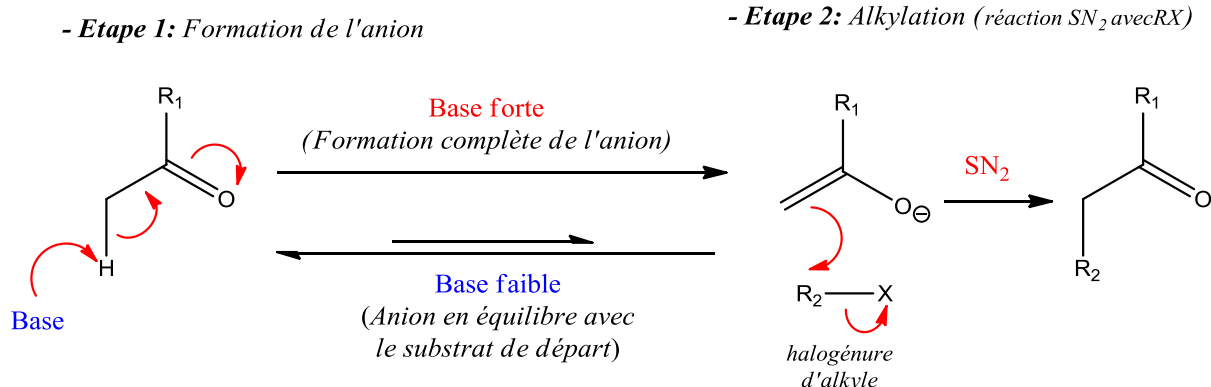


Autre exemple :



### 3.5. Alkylation des énolates

Les énolates peuvent être alkylés en position  $\alpha$  par une réaction de Substitution nucléophile d'ordre 2 avec des halogénures d'alkyle. Au cours de cette réaction, un hydrogène  $\alpha$  est remplacé par un groupe alkyle et une nouvelle liaison C-C est formée.



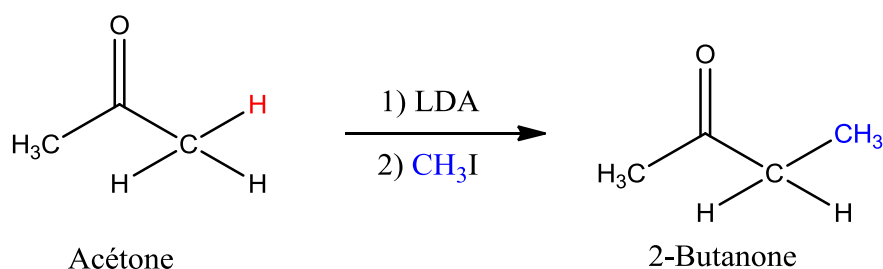
La réaction d'alkylation se fait en deux étapes :

La 1<sup>ère</sup> étape est la formation de l'anion (énolate) par déprotonation à l'aide d'une base.

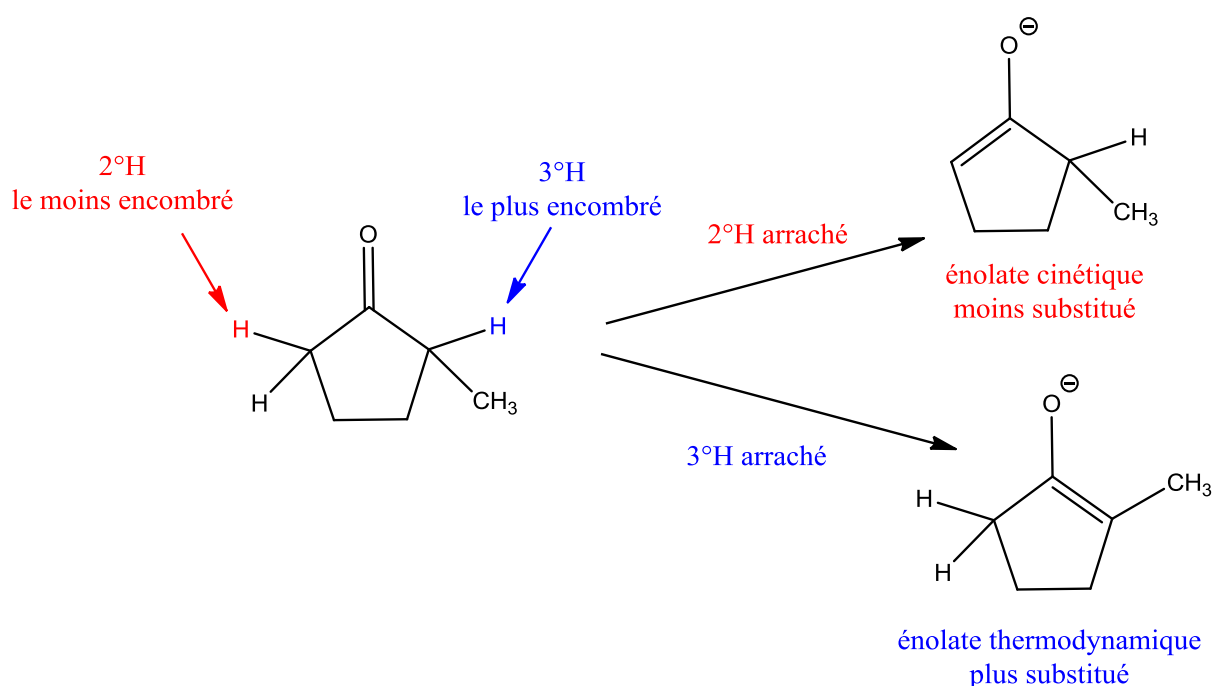
La 2<sup>ème</sup> étape est une réaction de Substitution (attaque de l'anion) Nucléophile sur un halogénure d'alkyle électrophile.

Une base très forte, telle que la **LDA**, est souvent utilisée en raison de sa capacité à former complètement l'énolate.

*Exemple :*



Lorsqu'une cétone asymétrique avec deux ensembles d'hydrogènes  $\alpha$  non équivalents est traitée avec une base, deux énolates possibles peuvent se former.



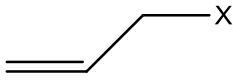
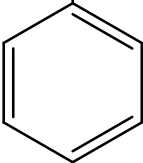
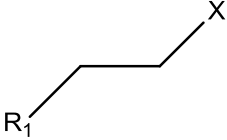
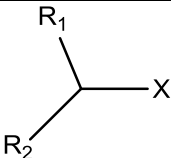
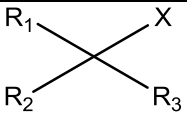
### 3.5.1. Choix de l'électrophile pour l'alkylation

Les alkylations des énolates sont des réactions  $\text{S}_{\text{N}}2$  (solvants polaires, bon nucléophile chargé), et l'électrophile doit donc pouvoir réagir selon  $\text{S}_{\text{N}}2$  pour que l'alkylation réussisse :

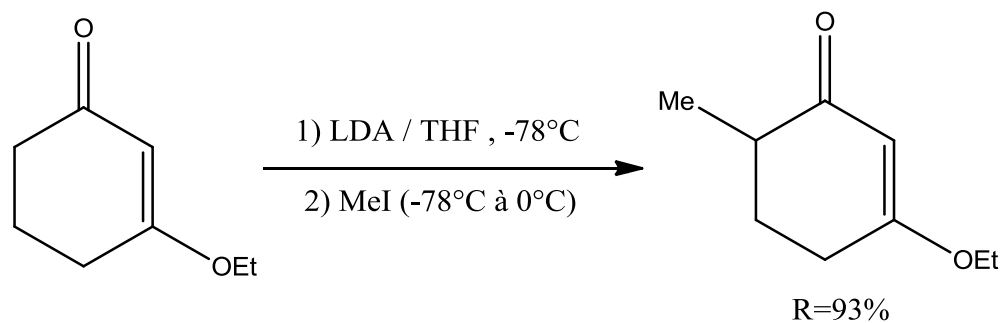
Les halogénures primaires et les halogénures benzyliques figurent parmi les meilleurs agents alkylants

Les halogénures plus ramifiés ont tendance à subir des réactions d'élimination  $\text{E}_2$  indéfrisables parce que les anions eux-mêmes sont assez basiques.

Les halogénures tertiaires sont donc inutilisables pour l'alkylation des énolates.

Type d'alkyles	Résultats d'alkylation
méthyle $\text{H}_3\text{C}-\text{X}$ allyle  benzyle 	<b>Très bonne alkylation</b>
 alkyles primaires	<b>Bonne alkylation</b>
 alkyles secondaires	<b>Alkylation lente</b>
 alkyles tertiaires	<b>Pas d'alkylation</b>

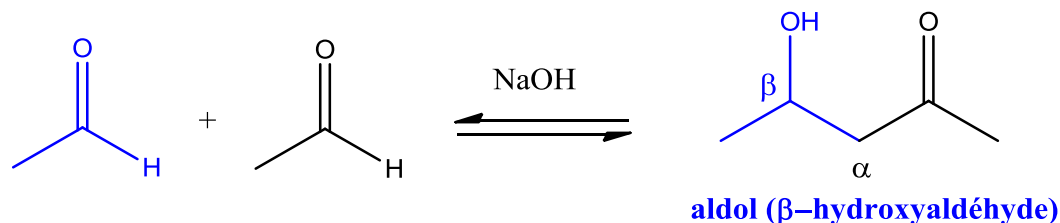
*Exemple :*



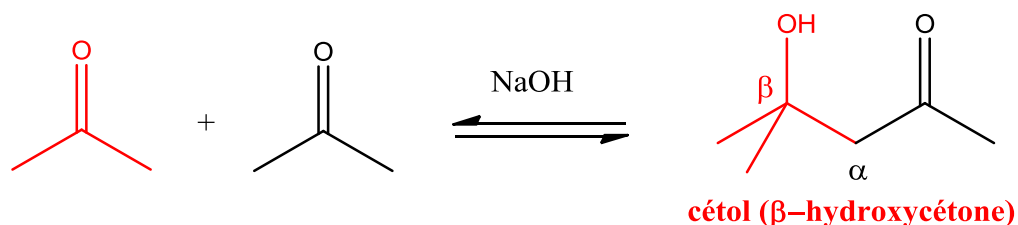
### 3.6. Réaction d'Aldolisation et Condensation aldolique

L'Aldolisation (ou Cétolisation selon le cas) est la réaction de duplication d'un aldéhyde (respectivement cétone) énalisable, dont l'un joue le rôle de nucléophile et l'autre d'électrophile. Ces réactions aboutissent à des composés  $\beta$ -hydroxycarbonylés, respectivement un aldol ( $\beta$ -hydroxyaldéhyde) ou un cétole ( $\beta$ -hydroxycétone) selon que l'on utilise un aldéhyde ou une cétone.

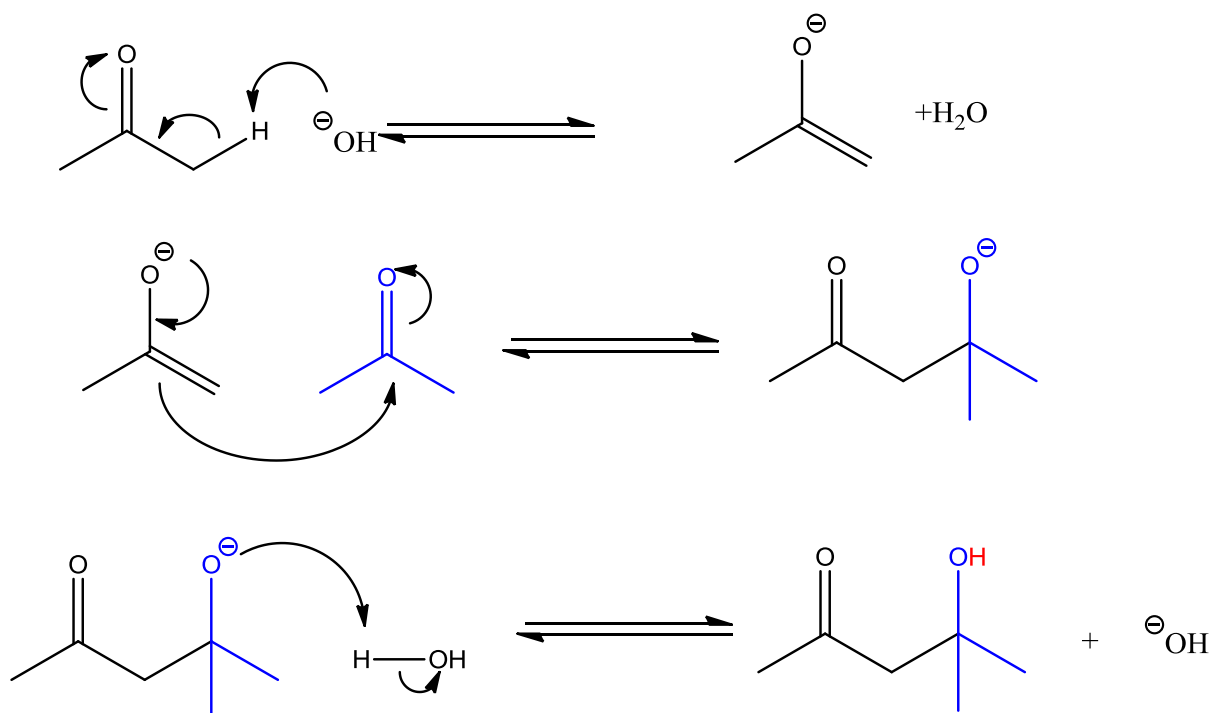
**Cas d'un aldol :**



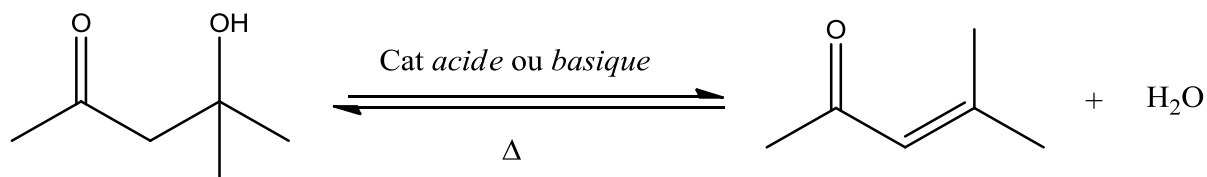
**Cas d'un cétole:**



**Mécanisme :**

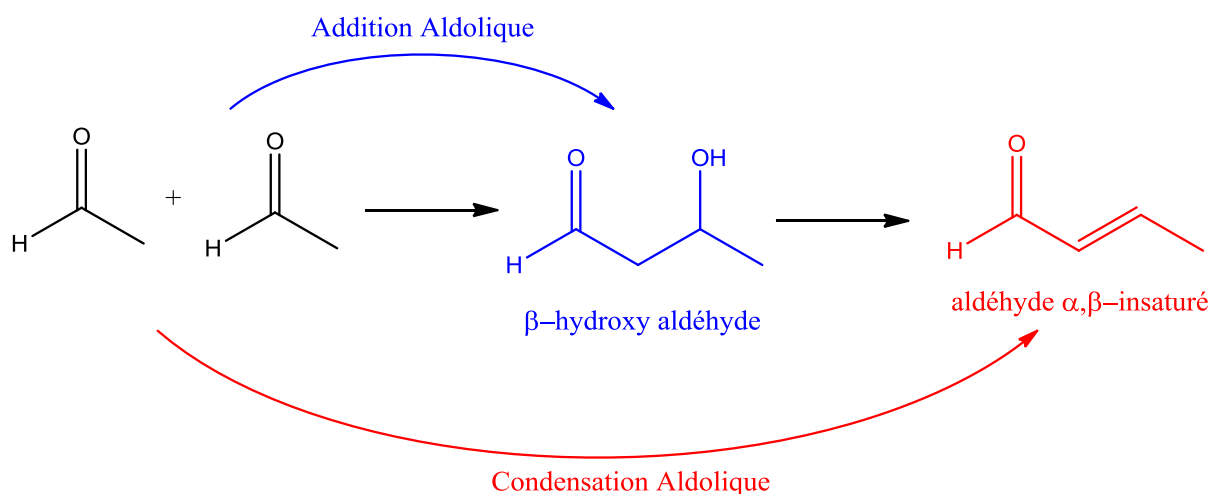


Une réaction secondaire accompagne l'aldolisation et la cétolisation, c'est la **crotonisation**. Le chauffage en milieu basique ou acide conduit à une déshydratation de l'aldol ou du cétol pour produire une insaturation entre les positions  $\alpha$  et  $\beta$ .



**Mécanisme :**

Ce processus en deux étapes (Aldolisation et Crotonisation) s'appelle une **condensation aldolique**. Le terme condensation est employé pour désigner n'importe quelle réaction dans laquelle deux molécules subissent une addition accompagnée par la perte d'une petite molécule telle que l'eau, l'anhydride carbonique, ou l'azote.



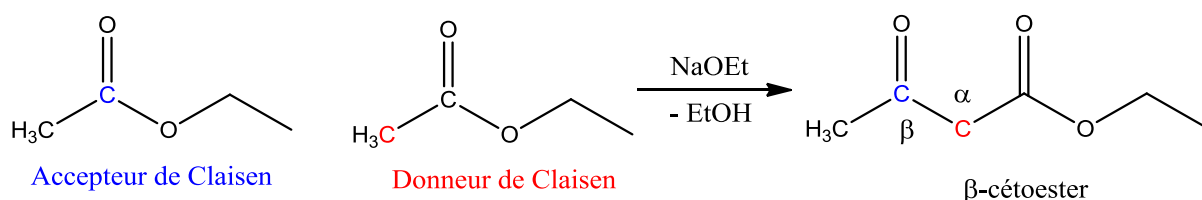
Cette réaction peut également avoir lieu entre deux composés carbonylés différents, il s'agit alors de condensation aldolique mixte.

### 3.7. Réactions des énolates avec les esters et réactions apparentées

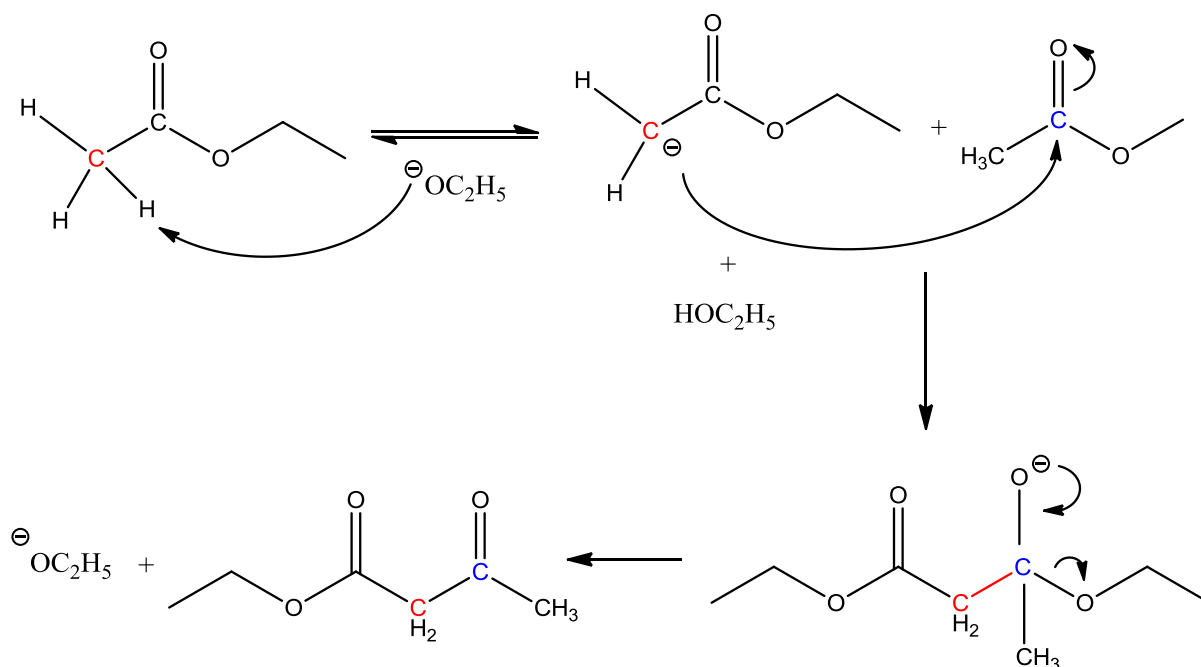
#### 3.7.1. Condensation de Claisen

Les esters contiennent généralement à la fois des hydrogènes  $\alpha$  et une liaison carbonyle, ils peuvent subir une condensation réversible similaire à la réaction aldolique appelée *condensation de Claisen*. D'une manière similaire à la réaction aldolique, un ester agit comme un donneur d'énolate de Claisen (*nucléophile*) tandis qu'un deuxième ester agit comme un accepteur de Claisen (*électrophile*). Au cours de la réaction, un nouveau carbone-carbone est formé pour produire un produit  $\beta$ -cétoester. Cette réaction est considérée comme une condensation car elle élimine un petit alcool comme produit secondaire indésirable.

#### Réaction globale :

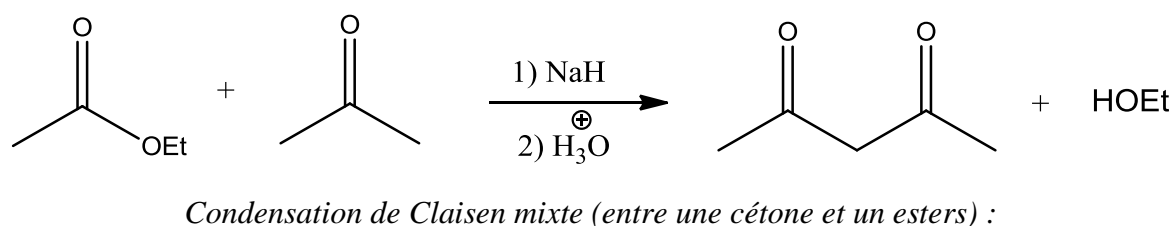
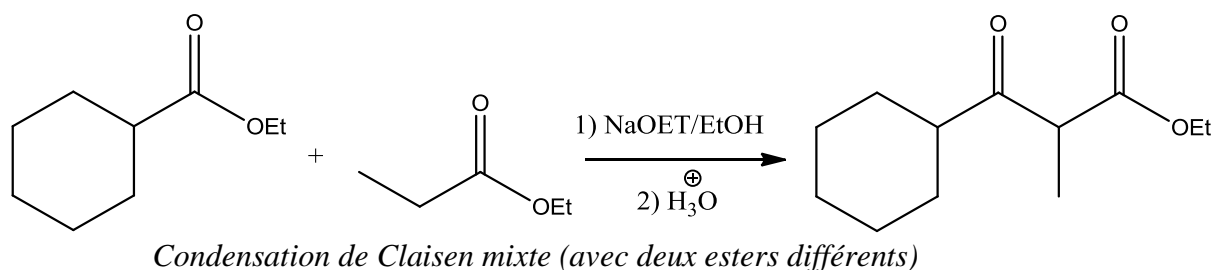


#### Mécanisme :



### 3.7.2. Condensation de Claisen mixte (avec deux esters différents) :

Les condensations de Claisen entre différents réactifs esters ou bien entre une cétone et ester sont appelées réactions de Claisen croisées. Les réactions croisées de Claisen dans lesquelles les deux réactifs peuvent servir de donneurs de Claisen et d'accepteurs de Claisen donnent généralement des mélanges complexes difficiles à séparer.

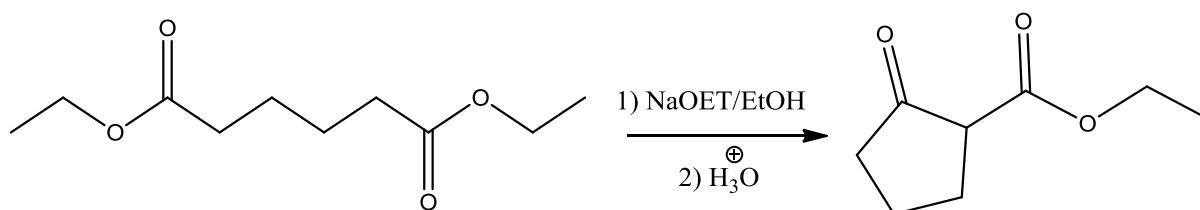


La cétone est plus acide que l'ester alors elle est donc convertie en Énolate avant la auto condensation de l'ester sur lui-même.

### 3.7.3. Condensation de Dieckmann (Claisen intramoléculaire) :

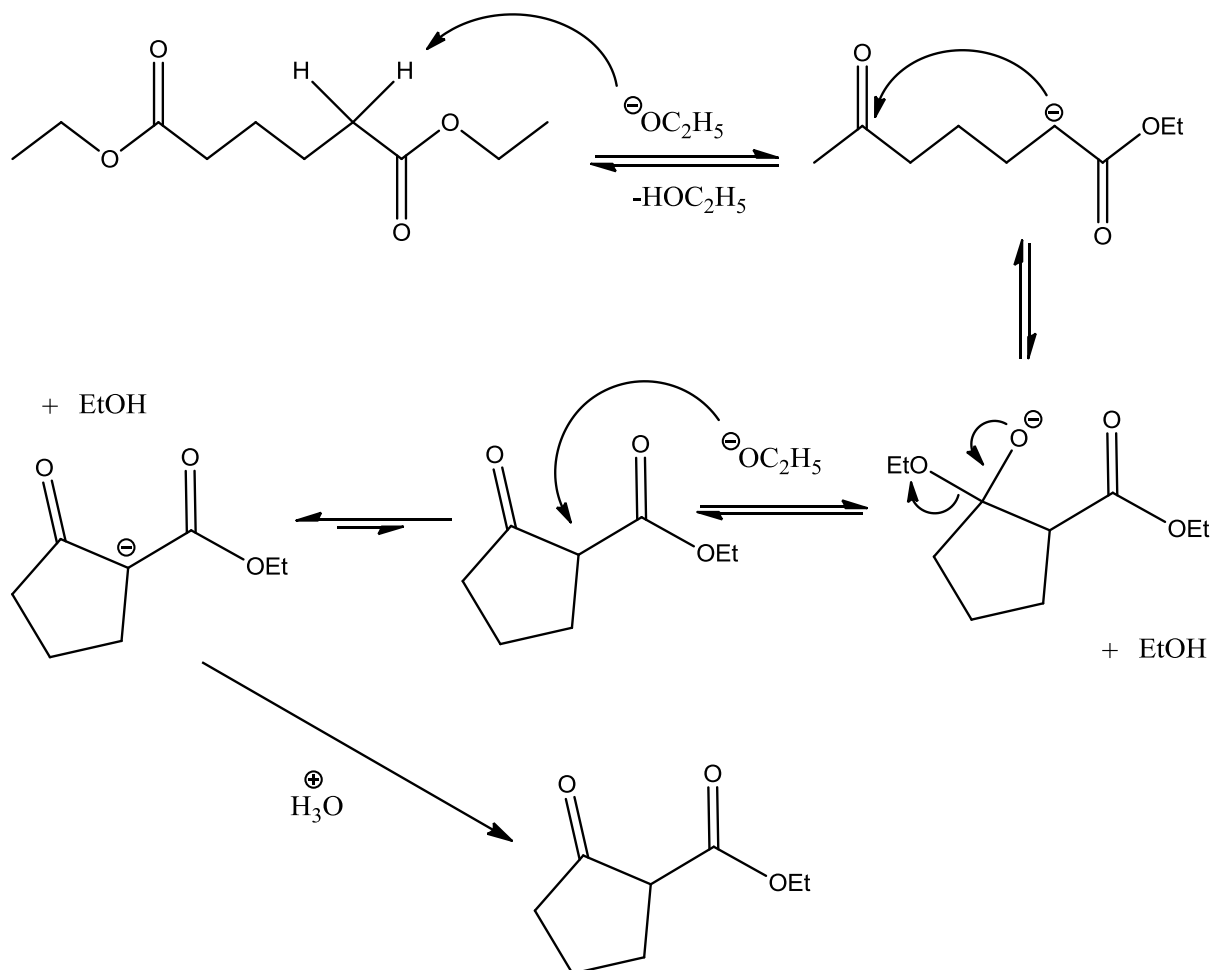
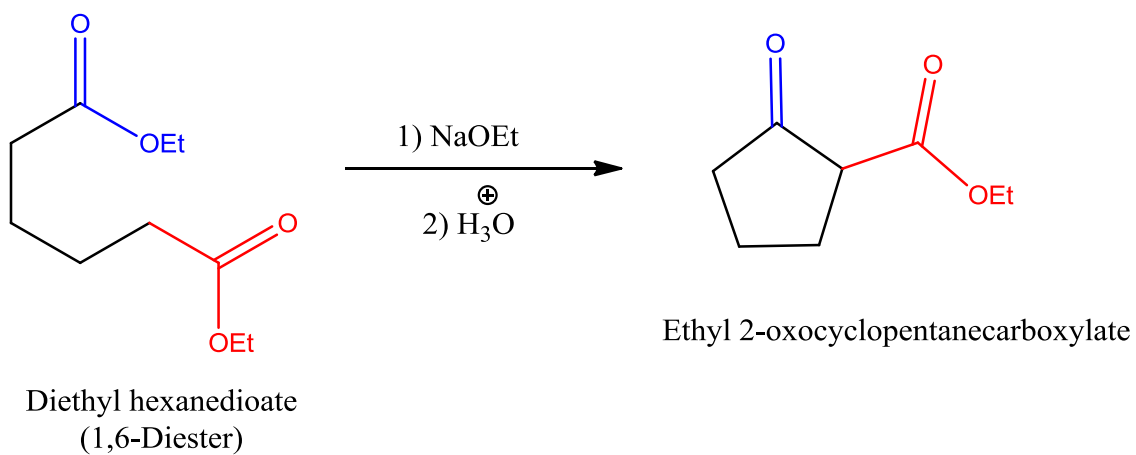
Les diesters peuvent subir une réaction intramoléculaire, appelée condensation de *Dieckmann*, pour produire des esters bêta-céto cycliques. Cette réaction fonctionne mieux avec les 1,6-diester, qui produisent des cycles à cinq chaînons, et les 1,7-diester, qui produisent des cycles à six chaînons.

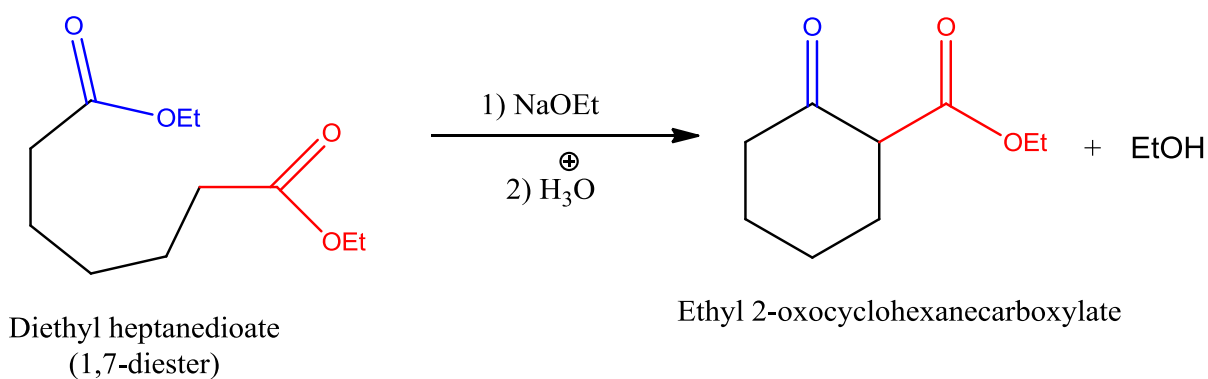
**Réaction globale :**



Réaction souvent utilisée pour faire des cycles à 5 ou à 6



*Mécanisme :**Exemples :*

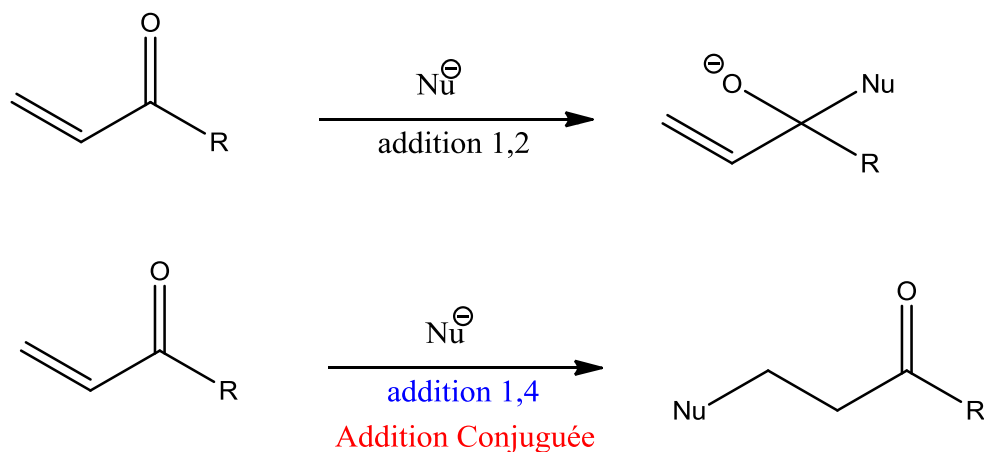


### 3.8. Réaction d'addition de Michaël et l'addition conjuguée :

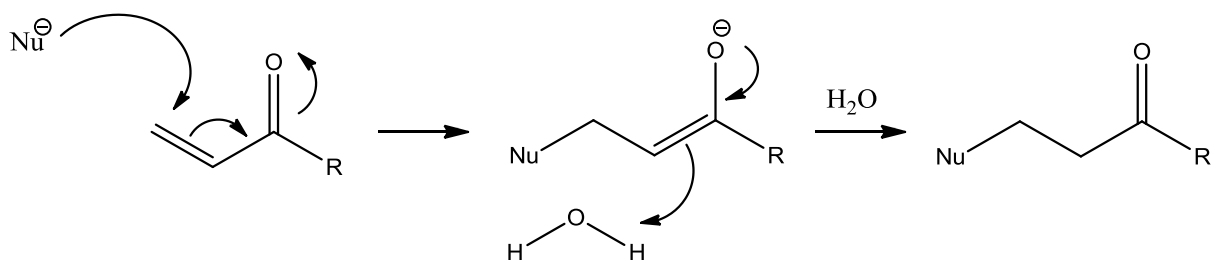
L'addition de Michael est une réaction très importante, elle se fait entre une cétone conjuguée ( $\alpha, \beta$  - insaturé), et une forme énol obtenue par EtONa par exemple ; C'est une addition nucléophile 1,4 d'un énolate (donneur de Michael) sur un  $\alpha$ -éanal ou une  $\alpha$ -énone. (Accepteur de Michael) conduisant à une dicétone.

#### Rappel sur l'addition 1,4 :

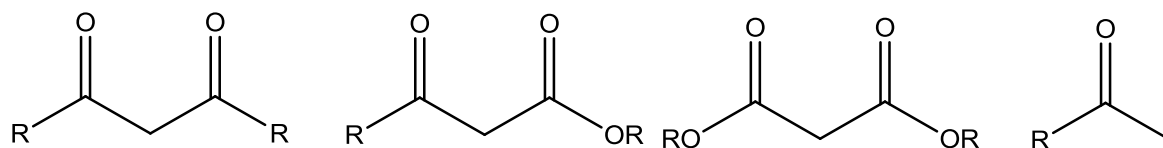
L'addition nucléophile sur un alcène est placée en conjugaison avec un carbonyle (carbonyles  $\alpha, \beta$ -insaturés) donne deux modes de réaction sont appelés respectivement addition 1,2 et **addition 1,4**. Une addition 1,4 est également appelée **addition conjuguée**.



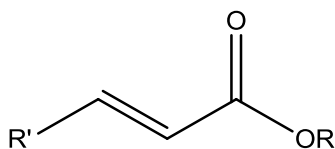
#### Mécanisme de l'addition 1,4 :



La réaction d'addition de Michael se fait entre un dérivé nucléophile de type :

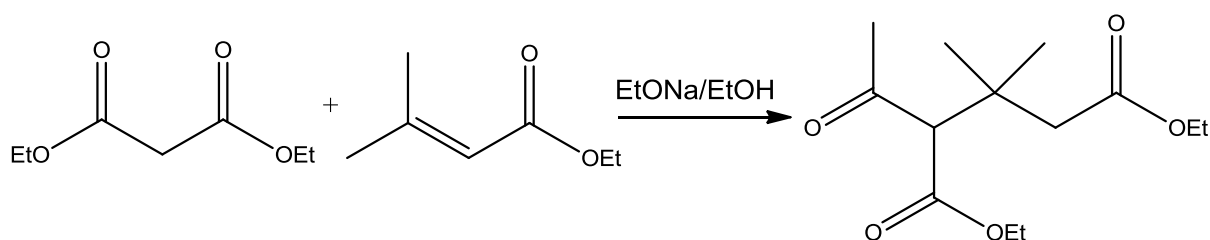


Sur un dérivé carbonyle conjugué (*accepteurs de Michaël*) en addition 1,4 (*addition conjuguée*)

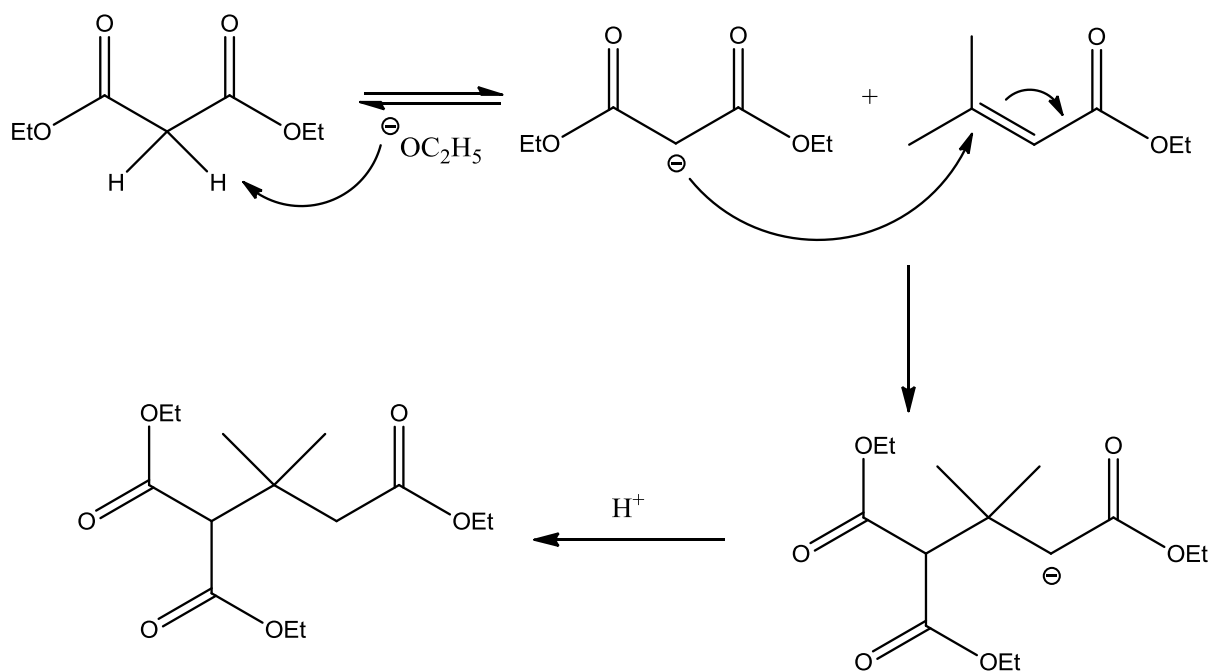


Accepteur de Michaël

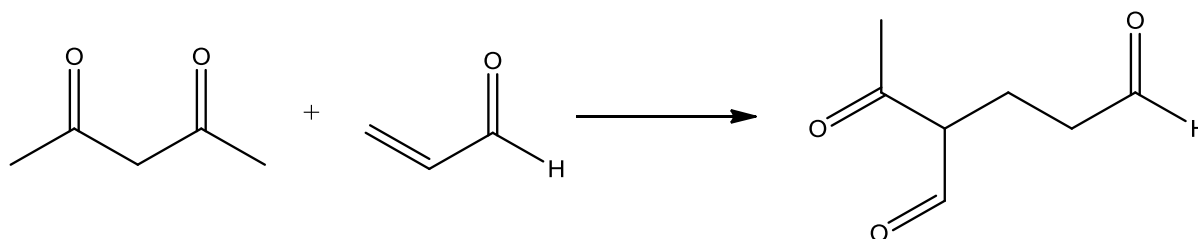
**Exemple :**



**Mécanisme :**

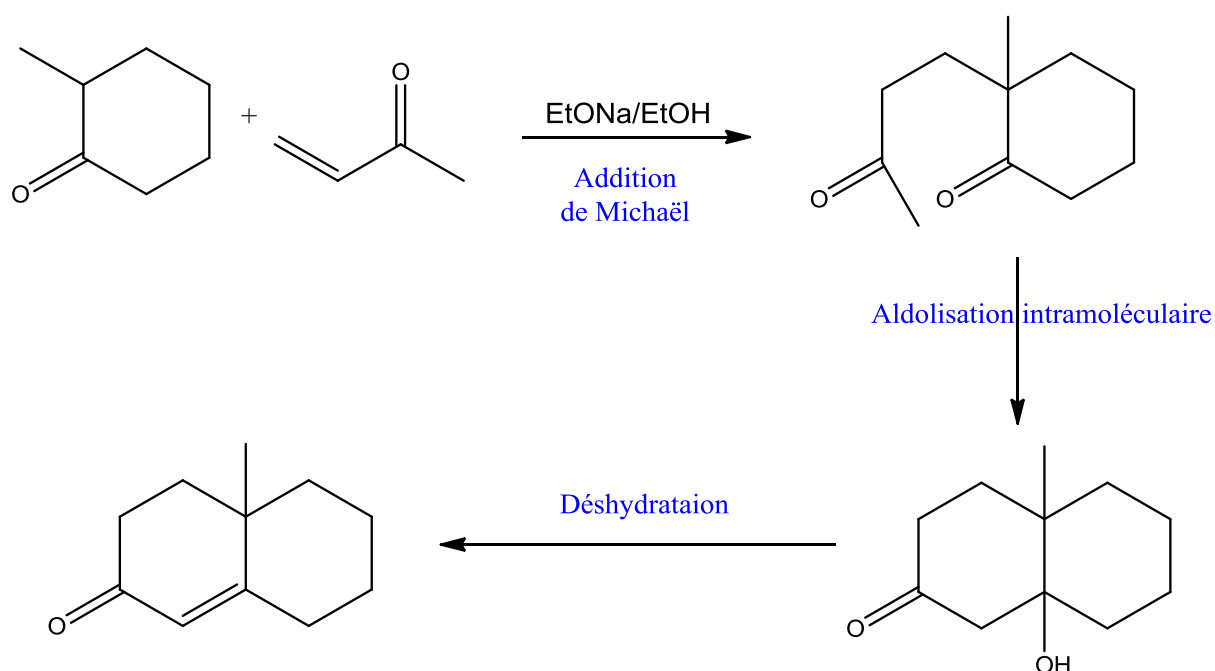


Autre exemple :



### 3.9. Annélation de Robinson et réactions apparentées

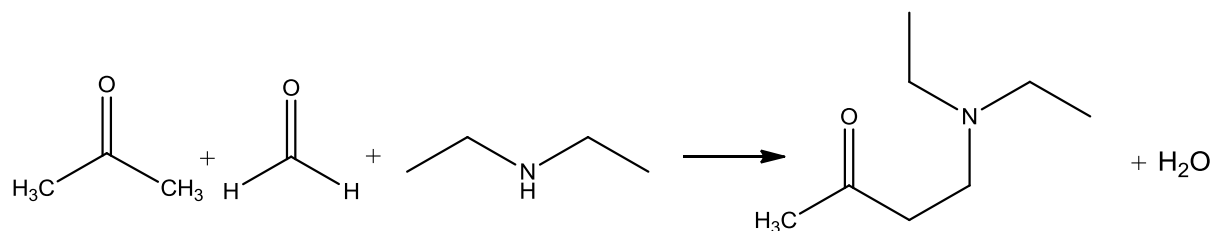
L'annélation de Robinson est une variante de la réaction de Michael qui permet de former un cycle. La réaction commence par une réaction d'addition de Michael, suivie d'une condensation aldolique intramoléculaire pour donner un nouveau cycle à six chaînons contenant une cétone alpha, bêta insaturée, comme montre la réaction suivante :



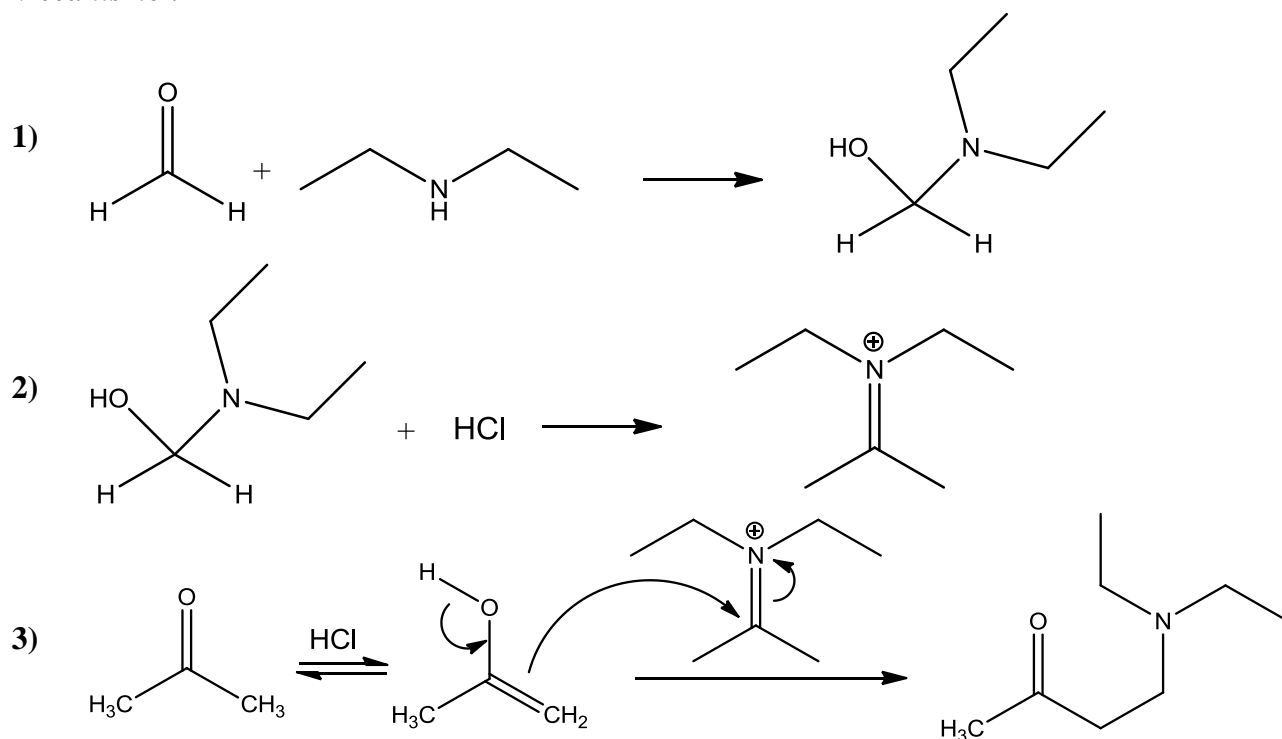
### 3.10. Réaction de Mannich

La réaction de Mannich est une méthode classique pour la préparation de bêta aminocétone et aldéhyde (*base de Mannich*). C'est une étape clé dans la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques et naturels.

La réaction de Mannich fait intervenir un aldéhyde ou une cétone énolisable, une amine secondaire, du formaldéhyde, en solution aqueuse d'acide chlorhydrique comme catalyseur.



*Mécanisme :*



# **Chapitre 4**

## **Réactions péricycliques**

## Chapitre 4 : réactions péricycliques

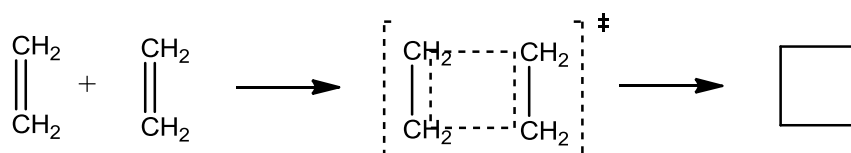
Une réaction péricyclique se définit comme une réaction concertée (rupture et formation simultanées de liaisons) au cours de laquelle à l'état de transition un cycle est formé, ces réactions étaient connues sous le nom de « réactions sans mécanisme ». Les réactions péricycliques recouvrent les réactions **électrocycliques**, **sigmatropiques (migration d'une liaison  $\sigma$  allylique)** et les **cycloadditions**. Ces réactions s'activent par voie thermique ou photochimique. Le processus de **[m+n] cycloaddition** d'un système de **m  $\pi$ -e-** à un système de **n  $\pi$ -e-** avec formation d'un nouveau cycle.

### 4.1. Réactions de cycloaddition

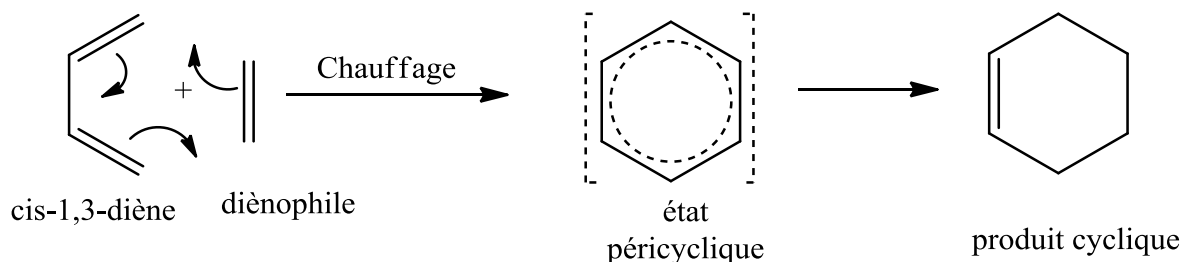
Les réactions de cycloaddition peuvent être inter ou intramoléculaires et impliquent deux systèmes  $\pi$  différents se combinant pour former deux nouvelles liaisons  $\sigma$ . (Les cycloadditions sont les seules réactions péricycliques pouvant impliquer des réactions intermoléculaires. L'inverse d'une cycloaddition est une cycloréversion) Ce sont les réactions péricycliques les plus convergentes et les plus utiles sur le plan synthétique.

Les cycloadditions sont habituellement caractérisées par le nombre d'électrons impliqués pour chacun des réactifs, indiqués entre crochets **[m+n]** des exemples courants de cycloadditions incluent la réaction de Diels-Alder pour former des cycles à 6 chaînons, les cycloadditions dipolaires pour former des cycles à 5 chaînons et les cycloadditions photo [2+2] pour former des cycles à 4 chaînons.

- **une réaction cycloaddition [2+2] :**

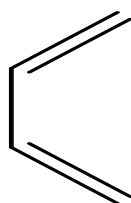


- **une réaction de cycloaddition [4+2] : c'est la réaction de Diels-Alder**

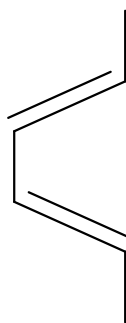


La réaction de *Diels-Alder* (1928) est une cycloaddition [4+2] qui conduit à la formation d'un composé cyclique appelé cycloadduit. Elle s'effectue, sans catalyseur, par chauffage, à sec ou dans un solvant non polaire comme le benzène, entre un composé diénique (qui intervient par 4 électrons  $\pi$ ) qui peut être un simple diène conjugué (1,3), un composé polyénique conjugué, un ényne ( $C=C-C\equiv C$ ) ou un diyne ( $C\equiv C-C\equiv C$ ), et un composé éthylénique ou acétylénique appelé diènophile (qui intervient par 2 électrons  $\pi$ ).

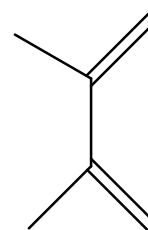
**Exemple sur les Diènes classiques**



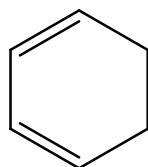
buta-1,3-diène



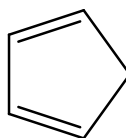
trans,trans-hexa-2,4-diène



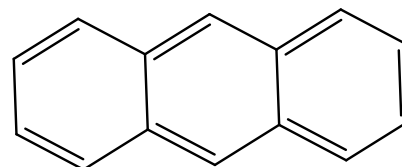
2,3-diméthylbuta-1,3-diène



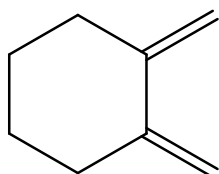
cyclohexa-1,3-diene



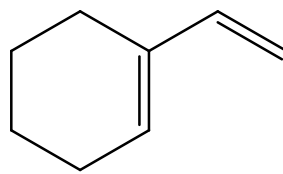
cyclopent-1,3-diene



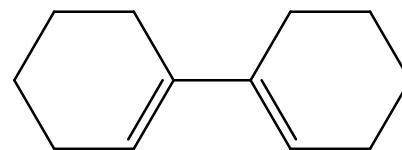
anthracène



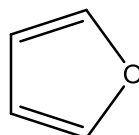
1,2-diméthylcyclohexane



1-vinyl-cyclohexane



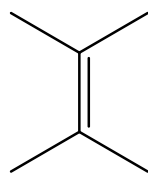
Bicyclohexyl-1,1-diène



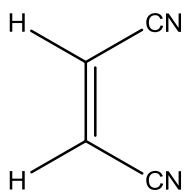
furane



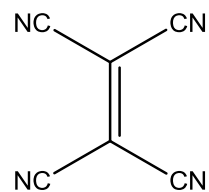
Quelques diénophiles classiques :



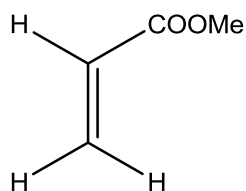
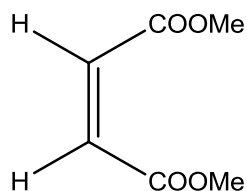
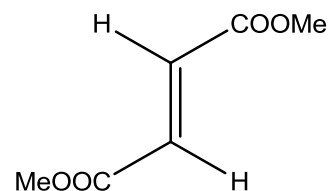
éthylène



cis-1,2-dicyanoéthylène



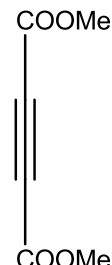
tétracyanoéthylène

propèneoate de méthyle  
ou acrylate de méthylecis-but-2-èneodioate de  
méthyle  
ou maléate de méthyletrans-but-2-èneodioate de  
méthyle ou fumarate de  
méthyle

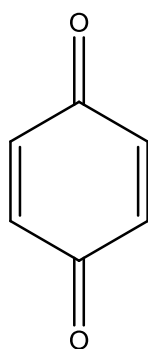
acétylène (faible diénophile)



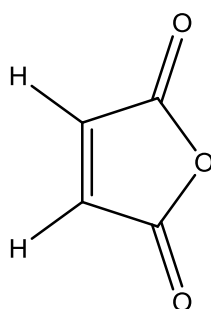
propioate de méthyle



butynedioate de méthyle

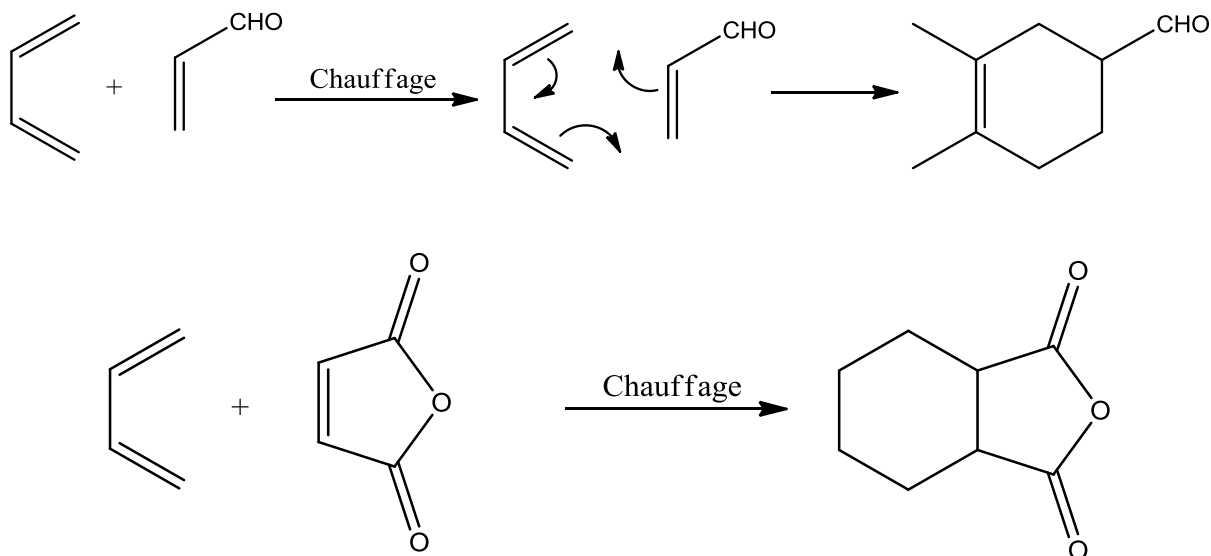


quinone



anhydride maléique

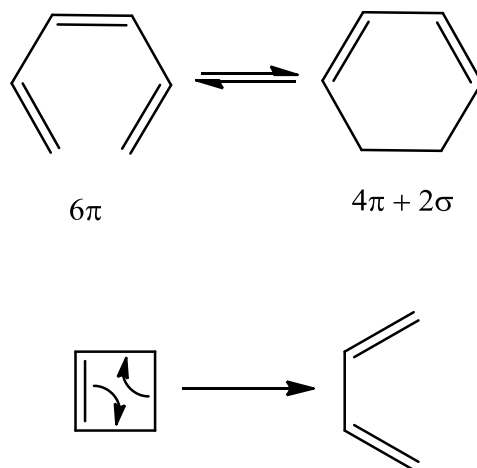
Exemples :



#### 4.2. Réactions électrocycliques (ou réarrangements électrocycliques)

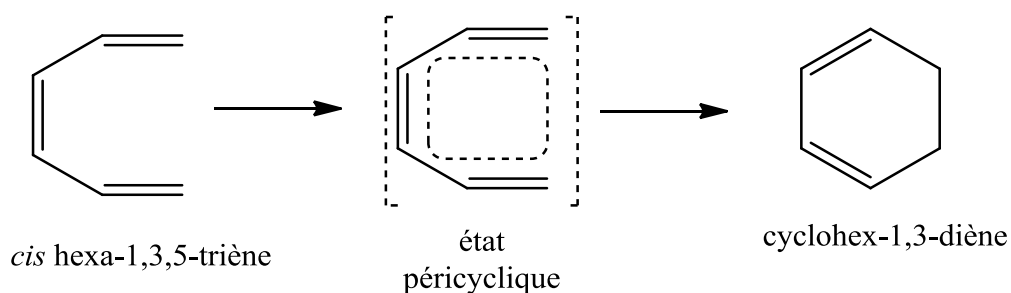
La réaction électrocyclique est un processus unimoléculaire au cours duquel un système cyclique se forme à partir d'un polyène conjugué, dans lequel le nombre d' $e-\pi$  diminue de 2 et une nouvelle liaison  $\sigma$  apparaît entre les atomes terminaux.

Il se produit toujours La rupture ou la formation d'un cycle on peut évidemment former des cycles par cycloaddition mais la différence avec les réactions électrocycliques c'est qu'une seule Liaison  $\sigma$  se forme (ou se rompt) entre les extrémités d'un système  $\pi$  conjugué unique.

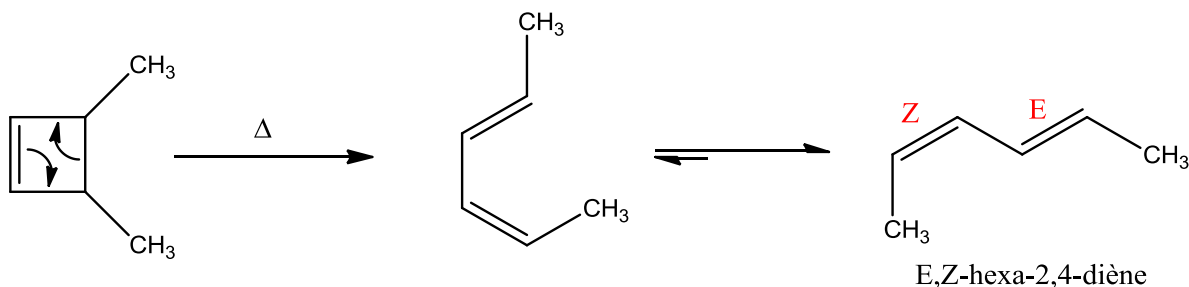


**Exemples :**

- Transformation du fragment hexatriénique dans les molécules organiques en fragment cyclohexadiénique

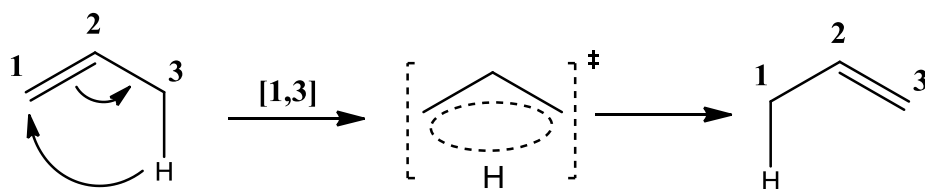


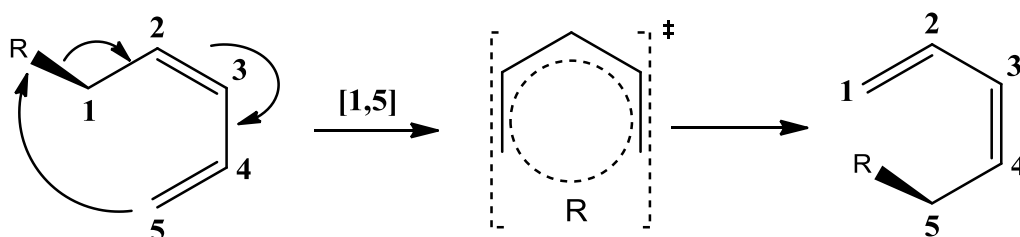
- Ouverture thermique du *cis*-3,4-diméthylcyclobutène.

**4.3. Réactions (migrations) sigmatropiques (ou réarrangements sigmatropiques)**

Les réarrangements sigmatropiques sont des réactions apparentées aux réactions électrocycliques, qui entraînent la migration d'une liaison  $\sigma$  vers une nouvelle position dans un système conjugué. Le système est numéroté à partir des atomes auxquels la liaison en migration est attachée.

Le plus simple réarrangement [1,3] : la migration d'un hydrogène ou d'un groupe d'atome (**R**) le long d'un système d'électron  $\pi$ .

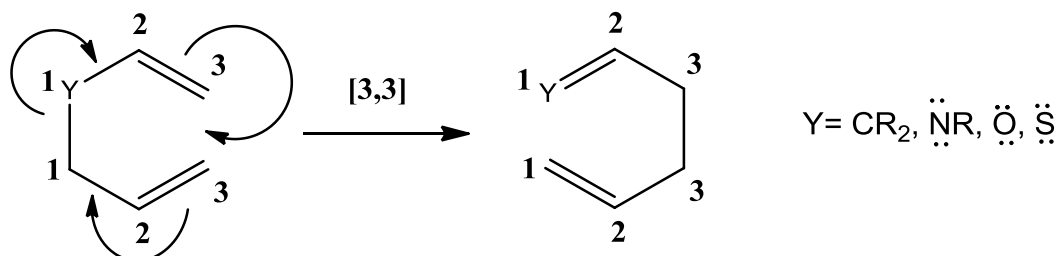
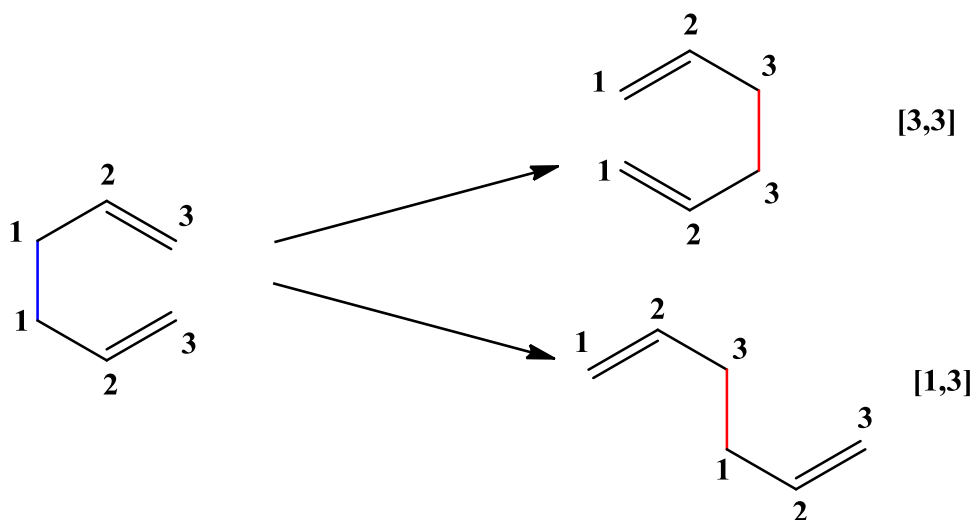




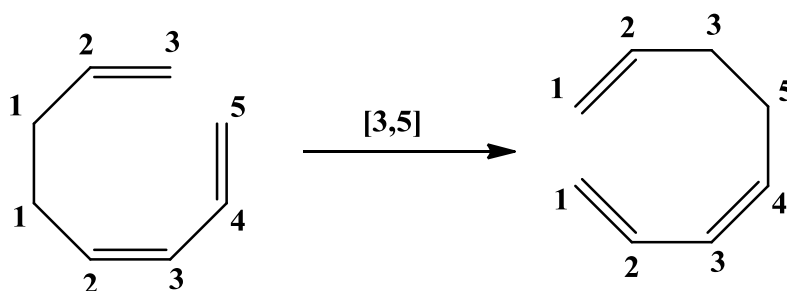
Le réarrangement sigmatropique  $[i, j]$  c'est la migration d'une liaison  $\sigma$  entre deux systèmes d'électron  $\pi$ .

$[i, j]$  est le numéro des atomes sur lesquels la nouvelle liaison se forme, la numérotation commence à partir de la liaison qu'est rompue.

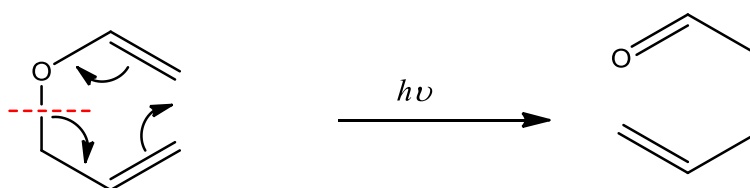
- Réarrangement sigmatropique  $[1,3]$  et  $[3,3]$



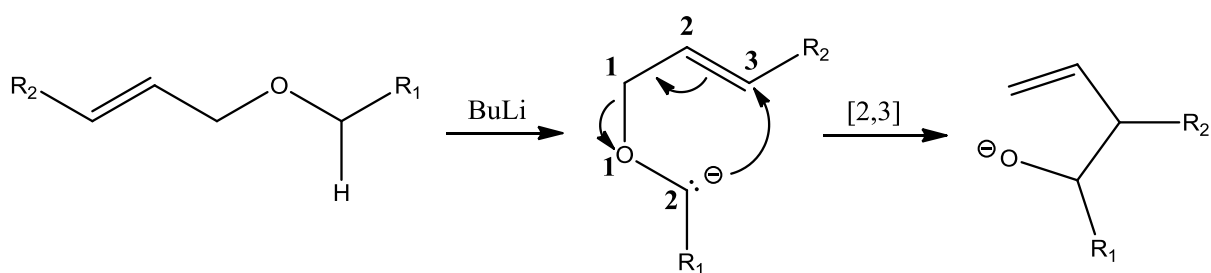
- Réarrangement sigmatropique [3,5]



- Réarrangement sigmatropique [3,3] : réarrangement de Claisen



- Réarrangement sigmatropique [2,3] : réarrangement de Wittig



## **Chapitre 5**

# **Les réactions d'oxydation en synthèse organique**

## Chapitre 5 : Les réactions d'oxydation en synthèse organique

### 5.1. Généralités

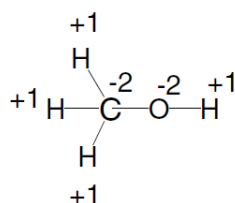
Le degré d'oxydation ou le nombre d'oxydation, désigne le nombre d'électrons de valence acquis ou cédés par un élément lorsqu'il forme une ou plusieurs liaison(s) avec un ou plusieurs autre(s) élément(s), sachant que les électrons sont attribués aux partenaires les plus électronégatifs. Par exemple, en chimie minérale, le fer à l'état métallique a un degré d'oxydation de 0, mais aussitôt qu'il forme des liaisons avec des halogènes, plus électronégatifs que lui, il peut prendre les degrés d'oxydation +2 dans  $\text{Fe(II)Cl}_2$ , chlorure ferreux, ou +3 dans  $\text{Fe(III)Cl}_3$ , chlorure ferrique.

En chimie organique, la majorité des liaisons sont des liaisons covalentes. Dans ce cas, les électrons de liaison sont « affectés » au partenaire le plus électronégatif (celui qui prend une charge partielle induite  $(-\delta)$ ). Par exemple, dans une liaison C-H, le carbone est le partenaire le plus électronégatif et « gagne » un électron, une charge partielle négative lui est affectée, tandis que l'hydrogène est affecté d'une charge partielle positive. Le carbone dans le méthane,  $\text{CH}_4$ , aura donc un degré d'oxydation de  $-4$ . Par contre, dans le radical de méthyle, le carbone ne forme que trois liaisons avec l'hydrogène et son degré d'oxydation devient  $-3$ .

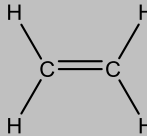
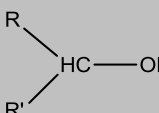
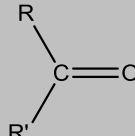
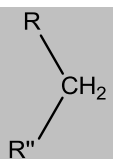
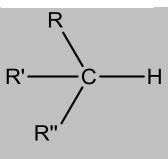
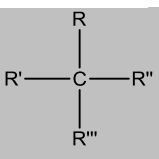
Si l'on considère la molécule de chlorure de méthyle,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , le carbone a un degré d'oxydation de 2, car il « gagne » 3 électrons par ses liaisons avec trois hydrogènes, mais en « perd » un dans sa liaison avec le chlore, car cet élément, plus électronégatif que le carbone, a un degré d'oxydation de  $-1$ .

Si un carbone est lié à un autre carbone, on considère que les deux carbones ne perdent ni ne gagnent d'électron. Ainsi, dans  $\text{R-CH}_3$  où R représente un groupe carboné, le carbone du groupe méthyle a un nombre d'oxydation de  $-3$  résultant des seules liaisons qu'il forme avec les hydrogènes.

Dans une molécule neutre, la somme algébrique des degrés d'oxydations des différents atomes qui la compose est égale à zéro.



Le carbone a un degré d'oxydation qui varie de  $-4$  (le méthane  $\text{CH}_4$ ) à  $+4$  ( $\text{CO}_2$  ou  $\text{CS}_2$ ). Entre ces extrêmes, 7 autres possibilités existent avec des exemples qui sont donnés dans le tableau suivant :

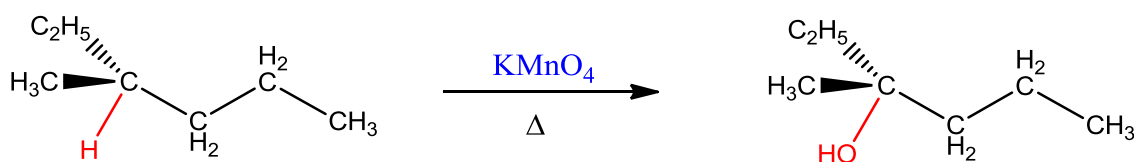
Degrés d'oxydation du carbone								
-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
$\text{CH}_4$	$\bullet\text{CH}_3$			$\text{C}_{\text{solide}}$		$\text{C}=\text{O}$		$\text{CO}_2$
		$\text{CH}_3\text{-O-H}$		$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$		$\text{HCOOH}$		$\text{CS}_2$
			$\text{RCH}_2\text{OH}$		$\text{RHC}=\text{O}$		$\text{RCOOH}$	
			$\text{H-C}\equiv\text{C-H}$					
$\text{R-CH}_3$								
	$\text{CH}_3\text{Cl}$	$\text{RCH}_2\text{Cl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$		$\text{HCCl}_3$		$\text{CCl}_4$	
$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{RCH}_2\text{NH}_2$			$\text{RCH}=\text{NH}$		$\text{RCN}$		
	$\text{CH}_3\text{SH}$							

Il existe un nombre très important d'oxydations possibles en chimie organique qui font appel à une très grande variété d'oxydants. Dans ce chapitre on va présenter les réactions d'oxydation les plus importantes pour les grandes classes de composés.

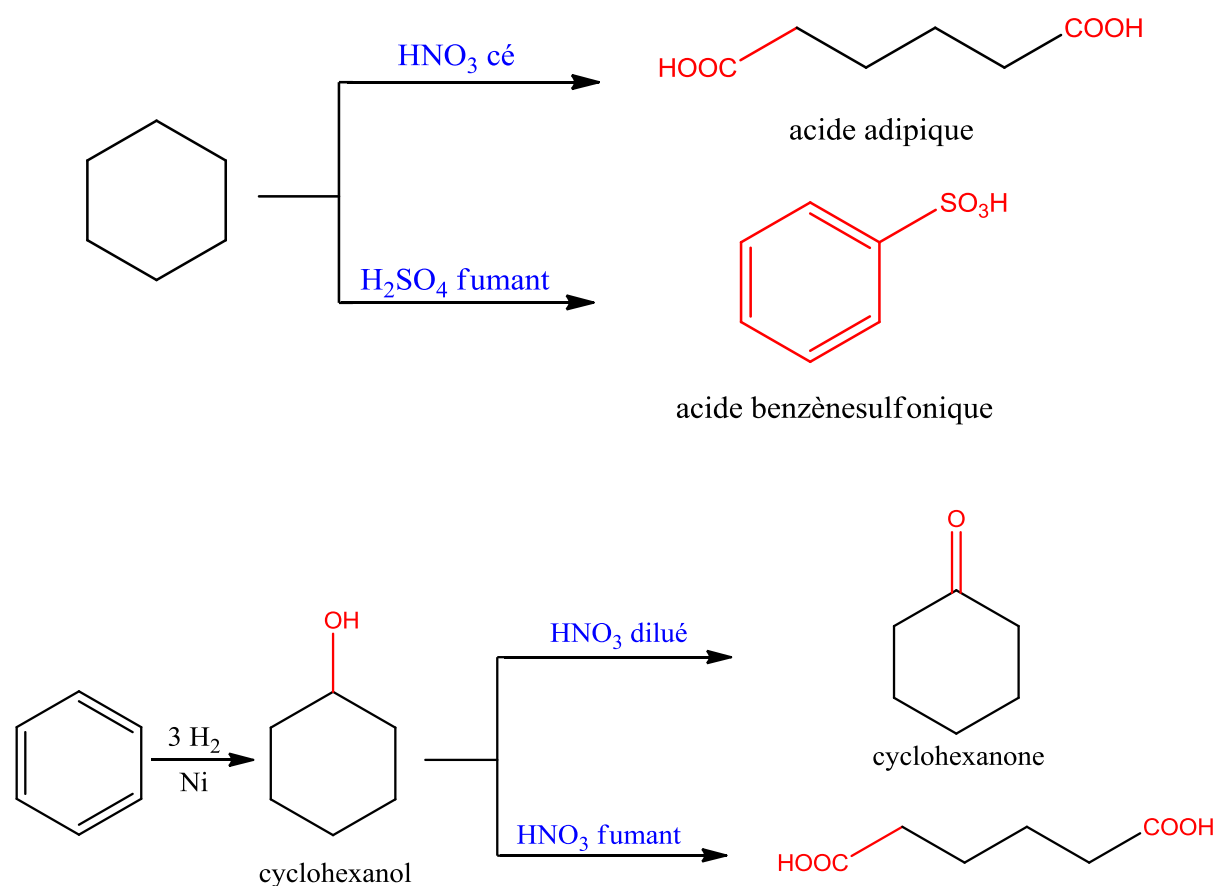
### 5.2. Réaction d'oxydation des alcanes et cyclohexane :

Le permanganate de potassium alcalin et l'acide chromique sont sans effet sur les alcanes à froid. À chaud, ils attaquent les carbures insaturés possédant un carbone tertiaire pour donner d'abord un alcool (l'*isobutane*  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$  fournit le *t*-butanol  $(\text{CH}_3)_3\text{C-OH}$ ) puis un mélange d'acides. Ces oxydations se font avec rétention de configuration. La même réaction de formation d'alcools tertiaires peut être effectuée avec l'ozone en présence de silicagel.





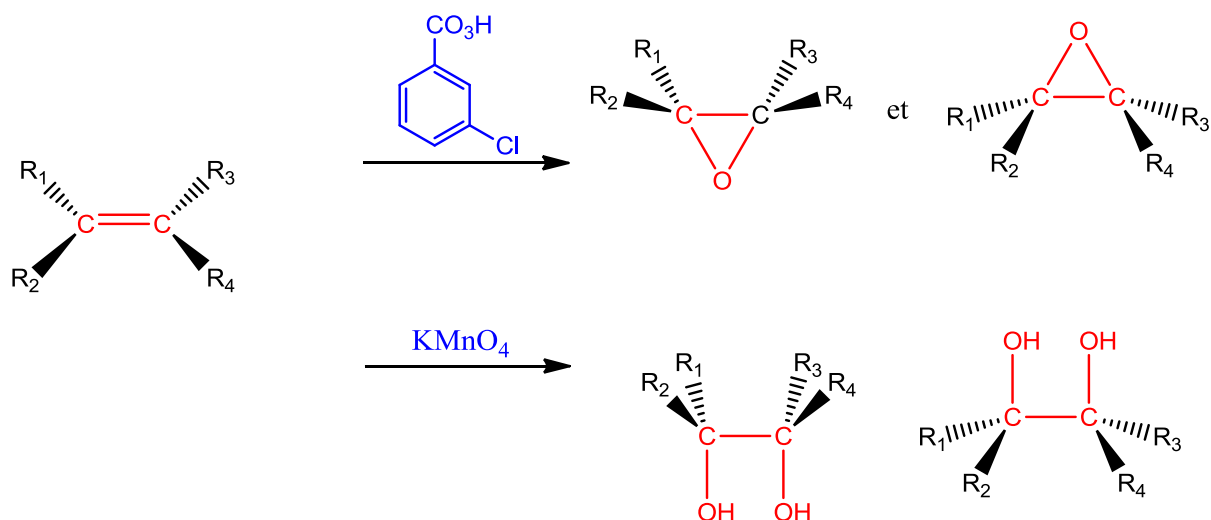
Le cyclohexane est oxydé en acide adipique par l'acide nitrique concentré tandis que l'acide sulfurique fumant le transforme en acide benzène-sulfonique. Le cyclohexanol, qui est obtenu par hydrogénation catalytique du phénol en présence de nickel de *Raney*, est oxydé par l'acide nitrique dilué en cyclohexanone. Si l'oxydation est vigoureuse (acide nitrique fumant), on obtient l'acide adipique.



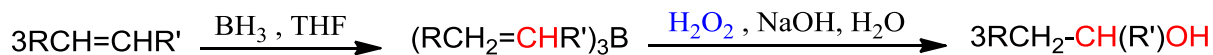
### 5.3. Réaction d'oxydation des alcènes

#### 5.3.1. Oxydations sans rupture de la double liaison

L'éthylène fixe directement l'oxygène gazeux à 300 °C en présence d'Ag<sup>+</sup> pour former un oxirane ou époxyde (*réaction d'époxydation*). Avec les composés homologues, cette réaction n'a lieu que par action d'acide peroxybenzoïque à 0 °C dans l'éther, ou mieux, par celle de l'acide méta-chloroperoxybenzoïque.

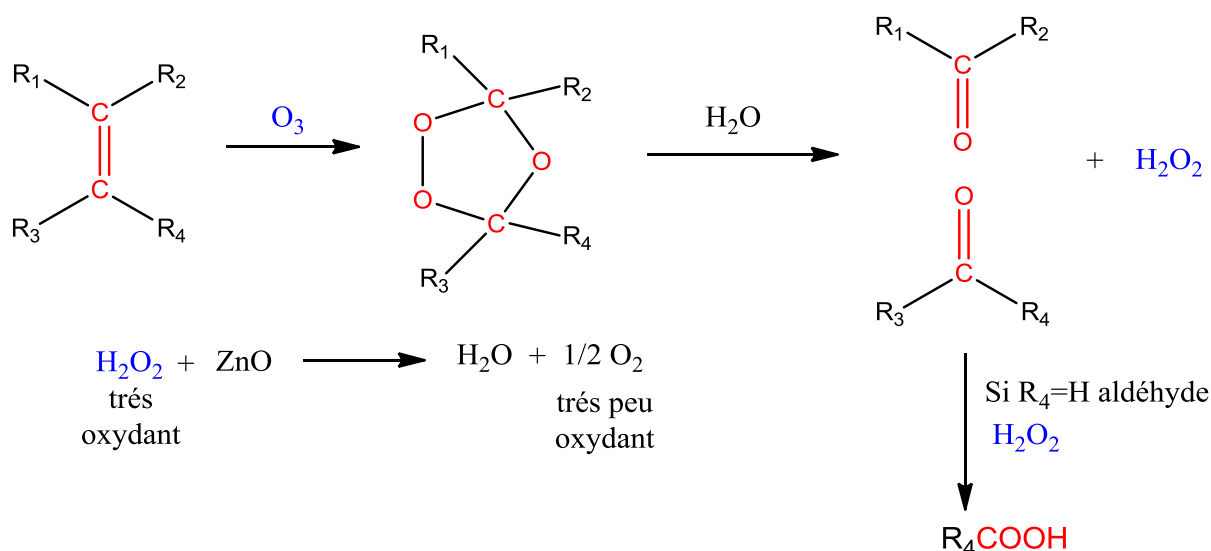


L'hydroboration-oxydation permet d'obtenir un alcool à partir des alcènes.



### 5.3.2. Oxydations avec rupture de la double liaison

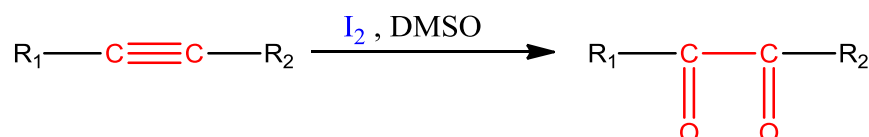
Les oxydations avec rupture de la double liaison ont lieu, d'une part, avec l'ozone, et, d'autre part, avec l'anhydride chromique ou le permanganate en milieu acide. L'addition d'ozone sur un alcène donne tout d'abord un ozonide. Son hydrolyse conduit à deux composés carbonylés : deux cétones si l'alcène est substitué par quatre groupes alkyles, une cétone et un aldéhyde si l'alcène est substitué par seulement trois groupes alkyles, à côté de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier oxyde immédiatement l'aldéhyde en acide, composé réellement obtenu dans cette réaction. Dans la mesure où de la poudre de zinc est ajoutée au moment de l'hydrolyse de l'ozonide, le peroxyde d'hydrogène est décomposé en dioxygène, peu oxydant, et eau, ce qui évite alors l'oxydation de l'aldéhyde en acide.



## 5.4. Réaction d'oxydation des alcynes

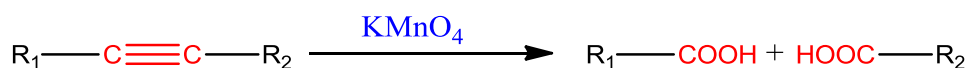
### 5.4.1. Oxydations sans rupture de la triple liaison

Le tétroxyde de ruthénium, l'oxyde de sélénium,  $\text{SeO}_2$ , en présence de quantités catalytiques d'acide sulfurique, le permanganate de potassium en milieu neutre, l'iode dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), ou le nitrate de thallium(III) en conditions douces, oxydent les alcynes internes en  $\alpha$ -dicétones.

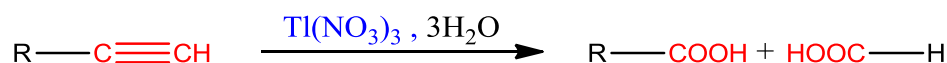


### 5.4.2. Oxydations avec rupture de la triple liaison

Les alcynes sont généralement plus résistants à l'oxydation que les alcènes correspondants. Le permanganate de potassium à chaud ou l'ozone en milieu aqueux oxyde les alcynes en fournissant deux acides.

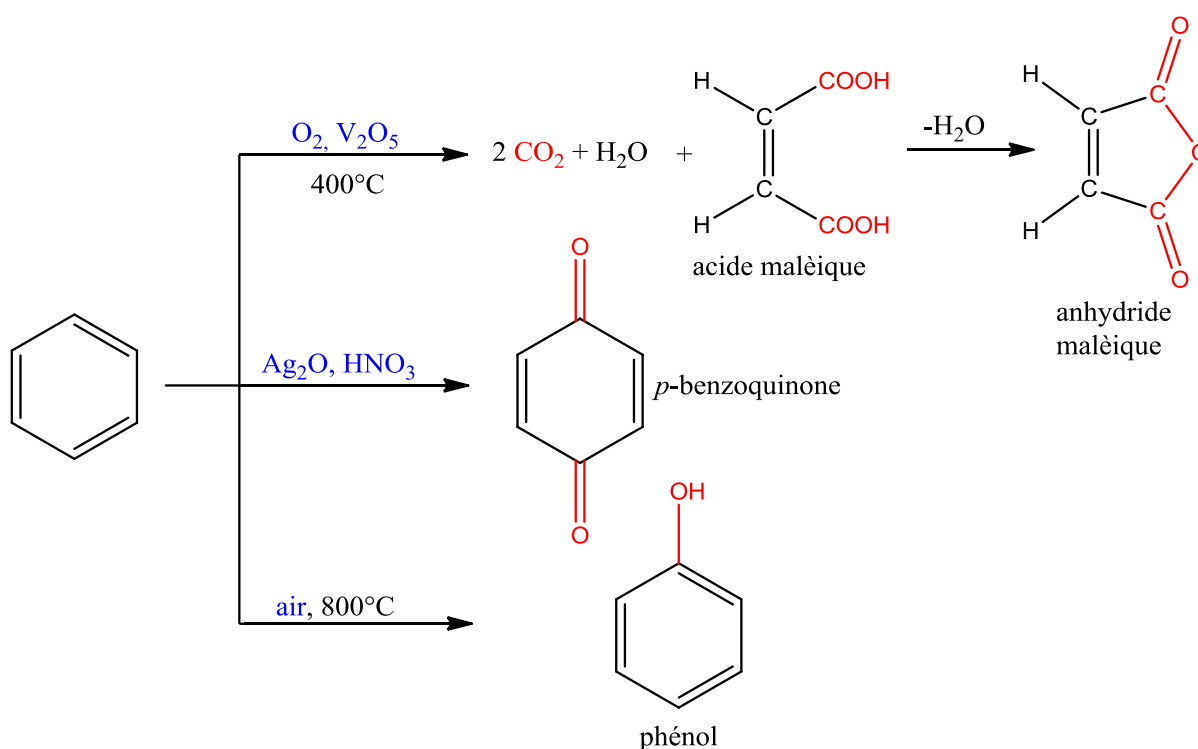


Les alcynes terminaux sont oxydés en acides aliphatiques par l'action du nitrate de Thallium (III) en conditions douces.

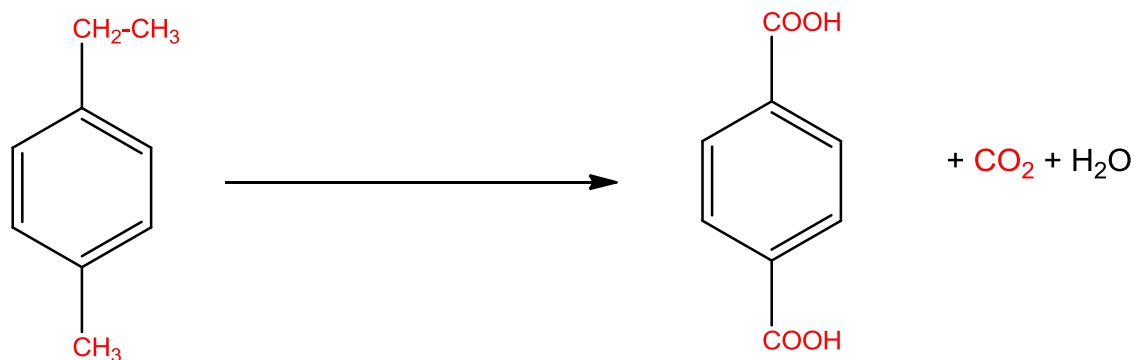


### 5.5. Réaction d'oxydation des composés aromatiques

Le benzène résiste d'une façon remarquable à l'action des oxydants ordinaires (mais moins bien que la pyridine qui est le solvant idéal pour les oxydations) : le permanganate de potassium et le bichromate de potassium dans l'acide sulfurique ne l'attaquent pratiquement pas à chaud. En revanche, l'oxygène, à 400 °C, en présence d'oxyde de vanadium,  $V_2O_5$ , l'oxyde en anhydride carbonique et acide maléique. Ce dernier est déshydraté rapidement à cette température en anhydride maléique. L'oxyde d'argent,  $Ag_2O$ , en présence d'acide nitrique, l'oxyde en *para*-quinone. L'oxygène de l'air, sans catalyseur, oxyde le benzène en phénol à 800 °C.



Lorsque le benzène est substitué par un groupe alkyle, ce dernier est oxydé par le permanganate de potassium, l'acide nitrique ou l'anhydride chromique en conditions douces pour donner un acide aromatique. Dans le cas du toluène, l'acide benzoïque est obtenu.



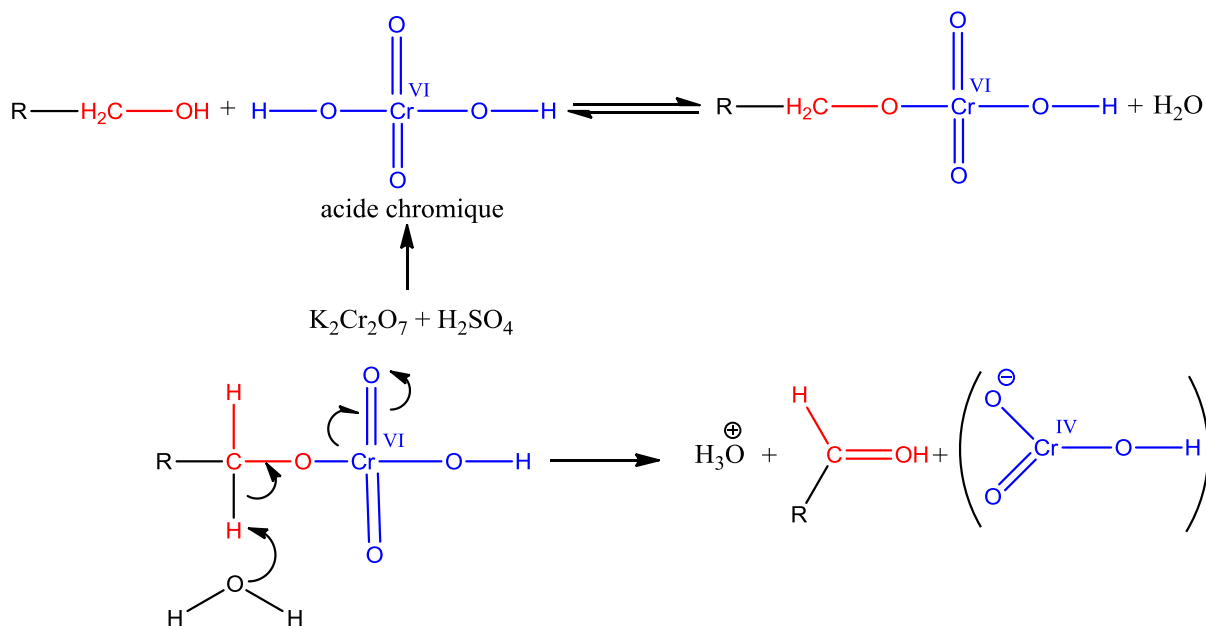
1-éthyl-3-méthylbenzène

acide téréphtalique

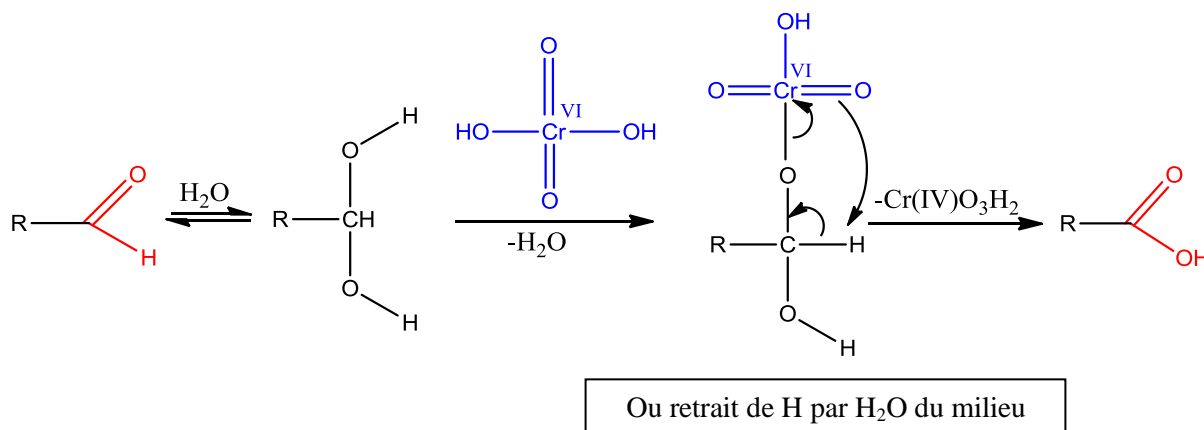
### 5.6. Réaction d'oxydation des alcools

Les alcools primaires aliphatiques sont oxydés en aldéhydes et les alcools secondaires en cétones par un nombre important d'oxydants. Les plus classiques sont le bichromate de potassium en milieu acide sulfurique dilué, le permanganate de potassium en milieu alcalin ou acide, ou bien l'acide nitrique dilué.

Dans le cas de l'oxydation par le bichromate acide, il se forme un ester de l'acide chromique ( $\text{Cr}^{\text{VI}}$ ). L'eau présente joue alors le rôle de base faible. Le composé  $\text{Cr}^{\text{IV}}\text{O}_3\text{H}^-$  se dismute ensuite en deux dérivés de chromes  $\text{Cr}^{\text{III}}$  et  $\text{Cr}^{\text{V}}$ . Ce dernier peut encore effectuer des oxydations ce qui le réduit en  $\text{Cr}^{\text{III}}$ . Tout  $\text{Cr}^{\text{VI}}$  est donc finalement réduit en  $\text{Cr}^{\text{III}}$ .

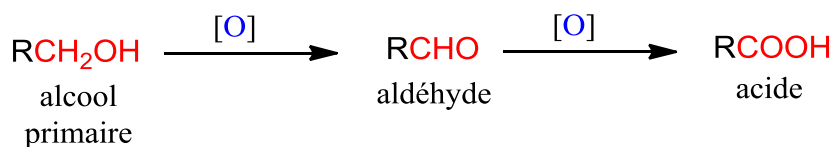


La présence dans le milieu d'un excès d'acide chromique et d'eau permet d'oxyder l'aldéhyde en acide. Les dérivés de  $\text{Cr}^{\text{VI}}$  ne peuvent oxyder l'aldéhyde qu'en présence d'eau. En effet, dans ce cas, l'aldéhyde est sous forme d'hydrate, et les réactifs  $\text{Cr}^{\text{VI}}$  réagissent alors comme s'il s'agissait d'un alcool.



### 5.7. Réaction d'oxydation des aldéhydes et cétones

Les aldéhydes sont des réducteurs puissants, leur oxydation est donc très facile : ainsi, l'oxydation des alcools primaires si elle n'est pas ménagée, peut conduire aux acides, produits d'oxydation des aldéhydes.



Seuls, les aldéhydes aliphatiques (y compris les sucres, aldoses) réduisent la liqueur de *Fehling*. Tous les aldéhydes aliphatiques et aromatiques réduisent le réactif de *Tollens* (solution ammoniacale de nitrate d'argent) en produisant de l'argent métallique qui se dépose sur le verre du récipient dans lequel se fait la réaction (formation d'un miroir d'argent).

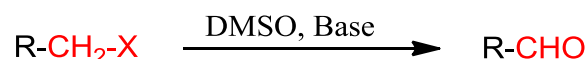


Les aldéhydes sont très facilement oxydés par l'acide nitrique (méthode industrielle), le permanganate, ou le bichromate de potassium, en acides correspondants.

Les cétones aliphatiques sont moins réductrices que les aldéhydes. Elles ne réduisent pas la liqueur de *Fehling*, ni le réactif de *Tollens*, à l'exception des  $\alpha$ -hydroxycétones.

### 5.8. Réaction d'oxydation des halogénures

Les halogénures d'alkyles primaires, sauf les fluorures, sont oxydés en aldéhydes correspondants par le diméthylsulfoxyde, par chauffage.



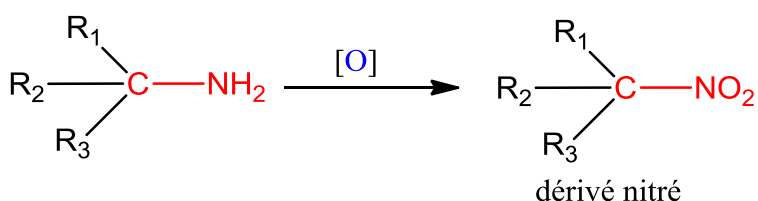
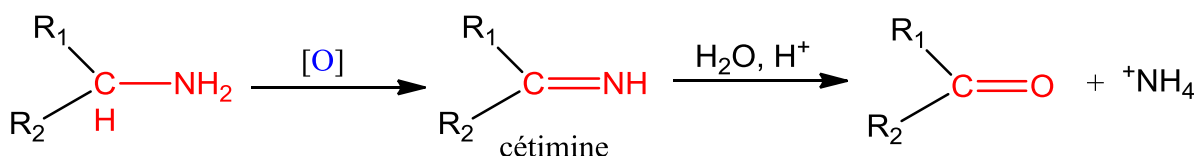
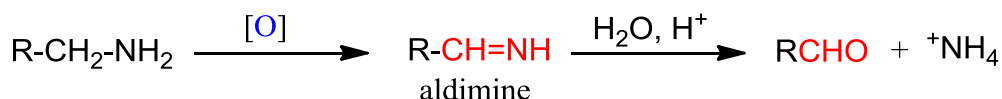
### 5.9. Réaction d'oxydation des amines

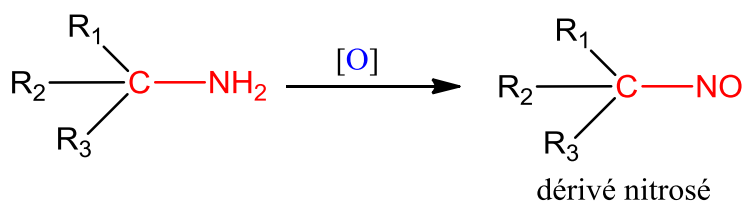
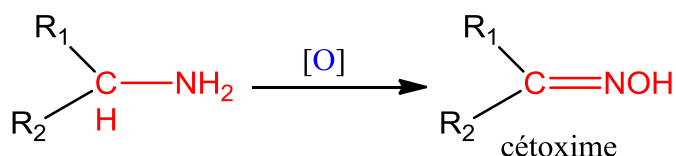
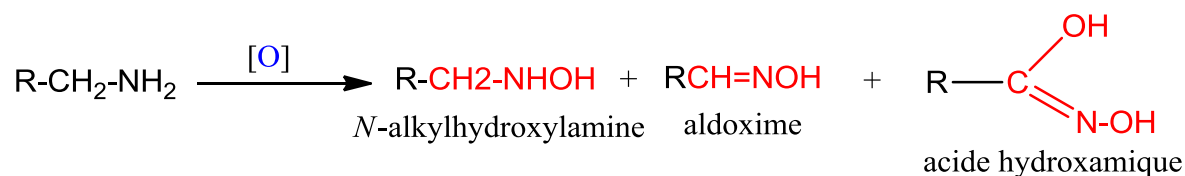
L'oxydation des amines, qu'elles soient primaires, secondaires ou tertiaires, conduit à divers composés dont la nature dépend pour chacune des trois classes, de l'oxydant et des groupes substituants.

Les amines primaires aliphatiques dont le groupe amino est lié à un carbone primaire ou secondaire sont oxydées respectivement par le permanganate de potassium en aldimines et cétimines, lesquelles, par hydrolyse, fournissent des aldéhydes et des cétones.

Avec l'acide de *Caro* ou acide persulfurique,  $\text{H}_2\text{SO}_5$ , l'oxydation, dans le premier cas, fournit un mélange de *N*-alkylhydroxylamine, d'aldoxime, et d'acide hydroxamique, et dans le second cas, un cétoxime.

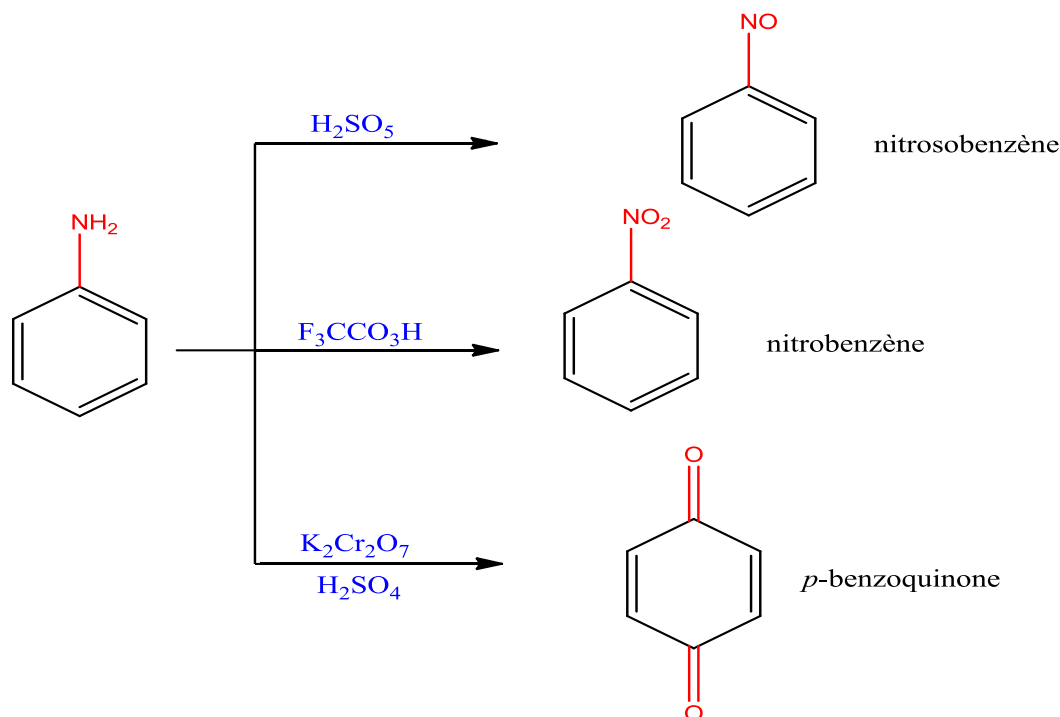
#### 5.9.1. Oxydant : permanganate de potassium



5.9.2. Oxydant : acide persulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_5$ 

Lorsque le groupe amino est lié à un carbone tertiaire, l'oxydation par le permanganate de potassium conduit à un composé nitré, et avec l'acide de *Caro*, à un dérivé nitrosé.

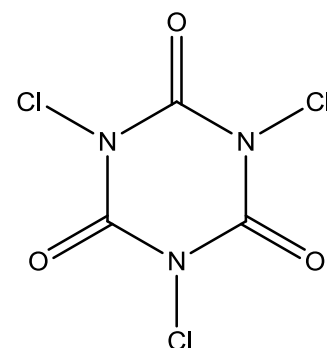
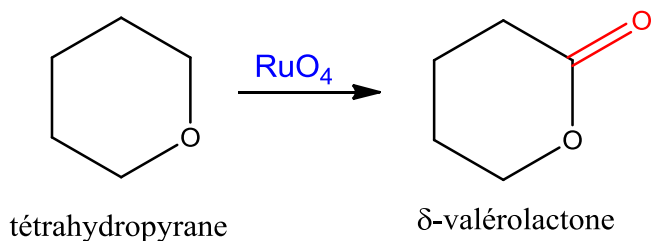
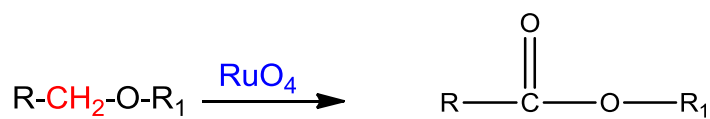
L'aniline fournit divers composés d'oxydation suivant le l'oxydant utilisé. L'acide de *Caro* fournit le nitrosobenzène, l'acide peroxytrifluoroacétique, le nitrobenzène, l'acide chromique, la *p*-benzoquinone et l'hypochlorite de sodium, une coloration pourpre typique de l'aniline.





### 5.10. Réaction des oxydations des éthers en esters

Les éthers qui possèdent au moins un groupe primaire aliphatique de la forme,  $RCH_2-O-R'$ , sont oxydés directement en esters,  $R-CO-O-R'$ , par le tétroxyde de ruthénium.



acide trichloroisocyanurique

D'autres oxydants comme l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique, ou l'acide trichloroisocyanurique permettent aussi cette réaction. Si l'éther est cyclique, l'oxydation conduit à une lactone.

## **Chapitre 6**

# **Les réactions de réduction en synthèse organique**

## Chapitre 6 : Les réactions de réduction en synthèse organique

### 6.1. Généralités

La réduction étant l'inverse de l'oxydation, on peut la définir comme une diminution du degré d'oxydation pour un élément donné. Ainsi, il y a réduction lorsqu'un alcool aliphatique,  $R-CH_2OH$ , est converti en alcane correspondant,  $R-CH_3$  (degrés d'oxydation du carbone :  $-2$  puis  $-3$ ).

En chimie minérale, la réduction correspond à un gain d'électron(s) : par exemple si  $Fe^{3+}$  gagne un électron, il est réduit en  $Fe^{2+}$ .

En chimie organique, la réduction d'une fonction s'accompagne le plus souvent de l'addition d'atomes d'hydrogènes (par exemple, alcyne réduit en alcène puis en alcane, cétone réduite en alcool puis en alcane...), du retrait d'un ou plusieurs atomes d'oxygènes (acide réduit en alcool, alcool réduit en alcane, oxyde d'amine réduit en amine...) ou d'un autre hétéroélément (halogénures réduits en alcanes).

On peut effectuer des réductions par différentes méthodes tel que :

### 6.2. Transfert de deux radicaux « hydrogènes » par hydrogénation catalytique

Le mécanisme de l'hydrogénation catalytique (*Ni, Pd, Pt, Ru, Rh*) s'effectue par un transfert de deux radicaux  $H\cdot$ .

Le nickel de Raney (qui résulte de l'action de la soude sur l'alliage de Raney Al-Ni), le palladium ou le platine sont plutôt utilisés pour réduire les doubles et triples liaisons isolées. Le platine, la chromite de cuivre,  $CuCr_2O_4$ , ou le ruthénium servent pour la réduction des groupes carbonyles. Le nickel de Raney, le platine ou le rhodium sont indiqués pour la réduction des cycles aromatiques.

La facilité de la réduction dépend de la nature de la fonction, de son environnement et de son encombrement, du catalyseur utilisé, et des conditions expérimentales.

Les solvants utilisés sont fonctions de la nature du composé traité, de la température de la réaction et de la pression d'hydrogène. À basse pression (*quelques bars*), il s'agit généralement de l'acétate d'éthyle, de l'éthanol, de l'eau, du dioxane, de l'acide acétique (*parfois additionné d'acide perchlorique*). Le milieu acide est évidemment déconseillé pour les catalyseurs déposés sur carbonates. À hautes pressions, les solvants sont, l'éthanol, le cyclohexane ou le méthylcyclohexane et parfois l'eau. Les réactions se font dans des cylindres en aciers, ou autoclaves, agités, chauffés si cela est nécessaire, et reliés via un manomètre, à une bouteille d'hydrogène sous haute pression.

### 6.3. Transfert d'un ion hydrure suivi de l'addition d'un proton

Les réductions de nombreux composés résultent de l'addition d'ions hydrures fournis par les hydrures métalliques comme l'hydrure de lithium aluminium,  $\text{AlLiH}_4$ , le borohydrure de sodium,  $\text{NaBH}_4$ , l'hydrure de diisobutylaluminium, DIBAL (ou DIBAL-H),  $\text{AlH}(\text{iso-Bu})_2$ , ou les trialkoxyalanes de lithium  $\text{AlLiH}(\text{RO})_3$ , entre autres.

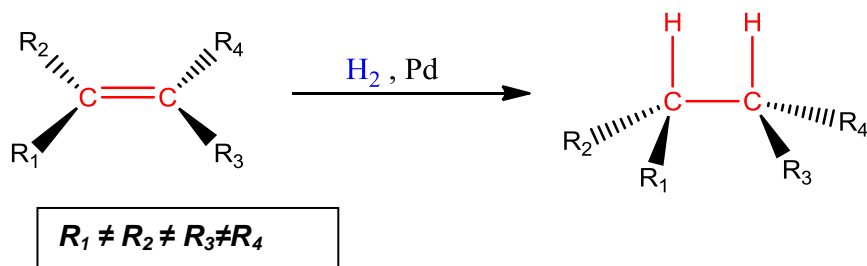
L'hydrure de lithium aluminium,  $\text{AlLiH}_4$ , est l'un des plus utilisés dans les réductions classiques. Les solvants sont le diéthyléther, le diméthoxyéthane,  $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$  (ou DME), le tétrahydrofurane (THF) et le diglyme,  $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ , tous étant des solvants aprotiques, contrairement au borohydrure de sodium,  $\text{NaBH}_4$ , qui réagit dans les solvants protiques, l'eau, les alcools (méthanol, éthanol, i-propanol), avec une exception pour le diglyme. Cet hydrure est décomposé par les solvants protiques indiqués mais suffisamment lentement par rapport aux réactions avec les substrats réductibles. Toutefois, en raison de sa faible réactivité avec l'isopropanol, c'est le solvant qui est conseillé si la réduction doit être longue et à une haute température.

Les hydrures  $\text{AlLiH}_4$  et  $\text{NaBH}_4$  parmi d'autres, sont des réactifs nucléophiles qui réduisent en additionnant directement un ion hydrure sur le substrat.

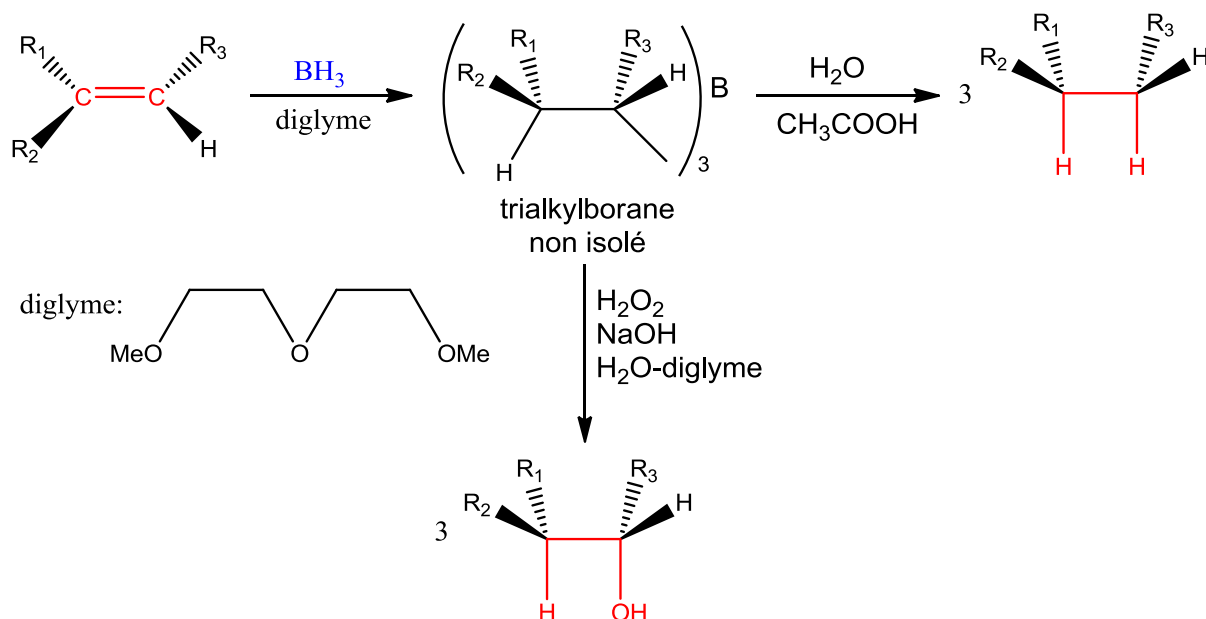
Le diborane  $\text{B}_2\text{H}_6$  (équivalent à  $2 \times \text{BH}_3$ ), permet en particulier d'effectuer des réductions d'alcènes en alcanes ou de cétones en alcools secondaires, réactions appelées **hydroborations**. Avec un équivalent de  $\text{BH}_3$ , trois molécules d'alcènes sont réduites, en formant d'abord un trialkylborane qui, en présence d'acide organique comme l'acide acétique, libère trois molécules d'alcènes, et en présence de soude et de peroxyde d'hydrogène, trois molécules d'alcools. C'est un acide de Lewis qui se complexe avec des bases de Lewis, le tétrahydrofurane, THF, ou le diglyme, solvants les plus souvent utilisés dans ces réactions, avant de réagir avec son substrat.

### 6.4. Réaction de réduction des alcènes :

L'activité des catalyseurs métalliques pour les réductions par hydrogénations catalytique et chimique des alcènes décroît dans l'ordre suivant :  $\text{Pd} > \text{Rh} > \text{Pt} > \text{Ni} > \text{Ru}$ . Le plus souvent, pour des alcènes pas ou peu encombrés, la réaction se fait à  $25^\circ\text{C}$  ou avec un faible chauffage. Si l'alcène est encombré, la température est plus élevée et peut atteindre  $200^\circ\text{C}$ , la pression peut dépasser 100 bars. Plus un alcène est encombré, plus son hydrogénation est lente et difficile.

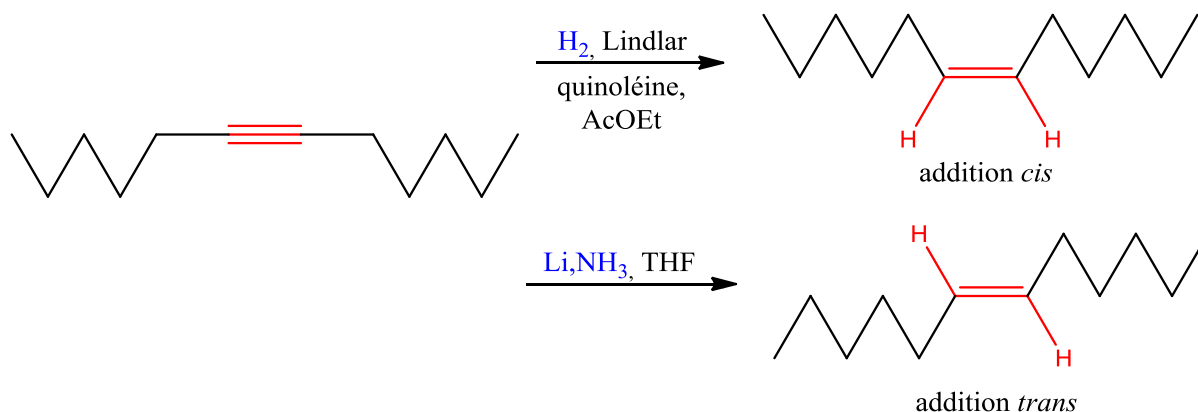


L'addition de borane suivie d'une hydrolyse conduit à un alcane. Le bore se lie au carbone éthylénique le moins substitué. Cette addition suit la règle de *Markownikov*. L'addition est stéréospécifique et *syn*. Lorsque le trialkylborane intermédiaire est traité par la soude et l'eau oxygénée, trois molécules d'alcools sont formées.

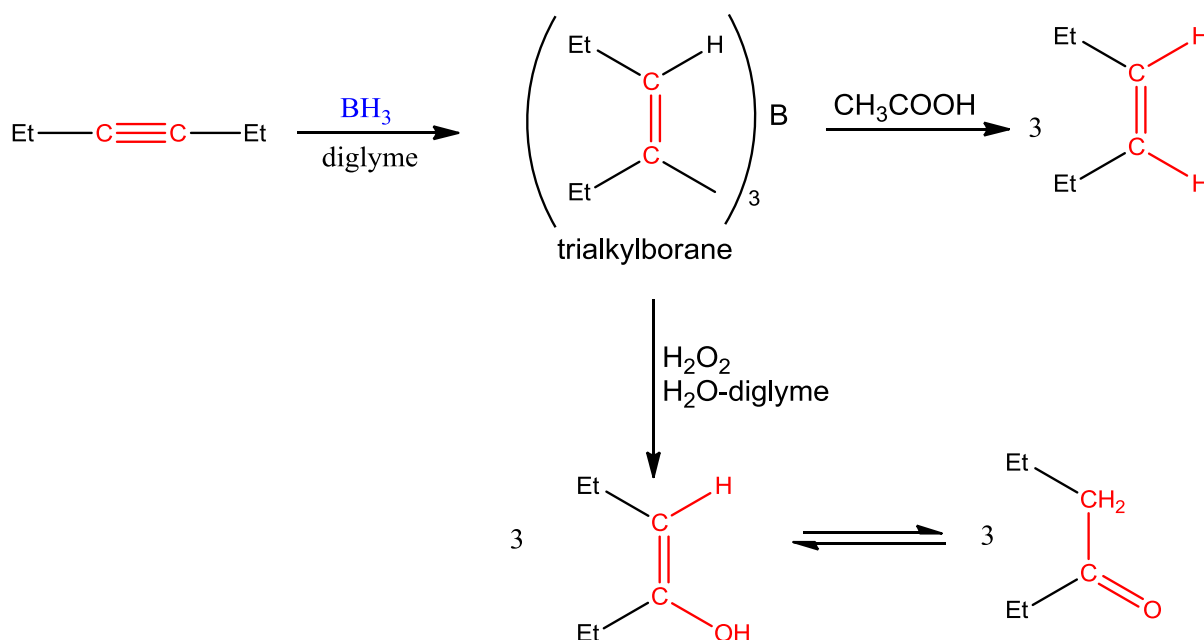


### 6.5. Réaction de réduction des alcynes

Les alcynes sont généralement plus facilement réduits que les alcènes. Dans le cas d'alcynes peu encombrés, le passage à un alcène *cis* résulte d'une hydrogénation en présence d'un catalyseur de Lindlar (*1 à 2 % Pd déposé sur du carbonate de calcium ou du sulfate de baryum, partiellement inhibé par de la quinoléine ou de l'acétate de plomb(II)*), ou par le DIBAL (hydrure de diisobutylaluminium). Dans la mesure où l'alcène souhaité n'est pas trop encombré et ne contient pas de groupes fonctionnels très polarisés (*sauf COOH*), l'alcène *trans* résulte de l'action du lithium ou du sodium dans l'ammoniac liquide ou une amine.



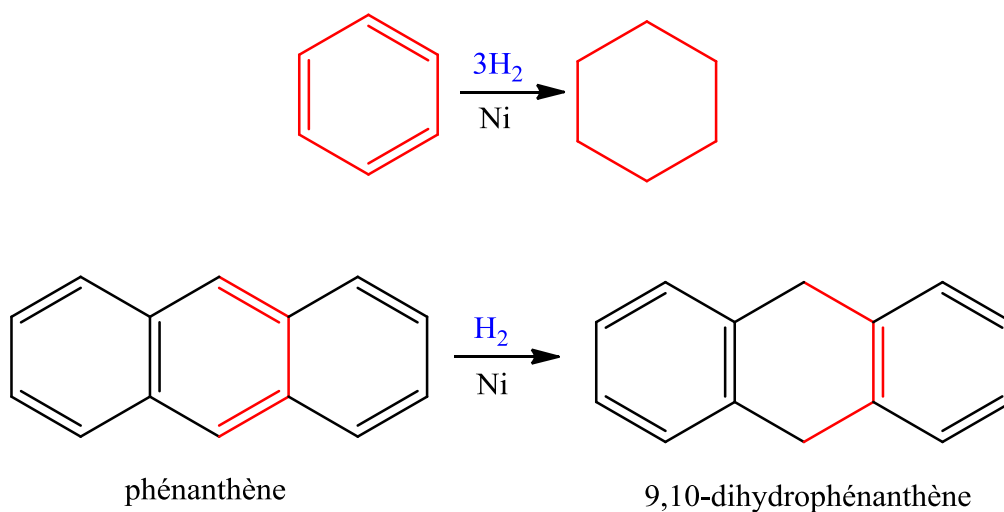
L'action du diborane sur les alcynes conduit à des trivinylboranes, qui, en présence d'acides faibles, libèrent trois molécules d'alcènes *cis*. La réduction par l'hydrazine produit aussi des alcènes *cis*. Les trivinylboranes traités par la soude et le peroxyde d'hydrogène fournissent trois molécules de cétones.



### 6.6. Réaction de réduction des composés aromatiques

L'hydrogénation catalytique du benzène en cyclohexane nécessite des conditions plus drastiques que celle des alcènes. En effet, l'hydrogénation conduit par une première étape au cyclohexadiène ce qui correspond à la disparition du caractère aromatique et la perte de  $123,7 \text{ kJ mol}^{-1}$  d'énergie de résonance. C'est donc une étape endothermique ce qui la rend différente d'une hydrogénation d'alcène, laquelle est exothermique. Les réductions successives des deux doubles liaisons du cyclohexadiène sont, par contre,

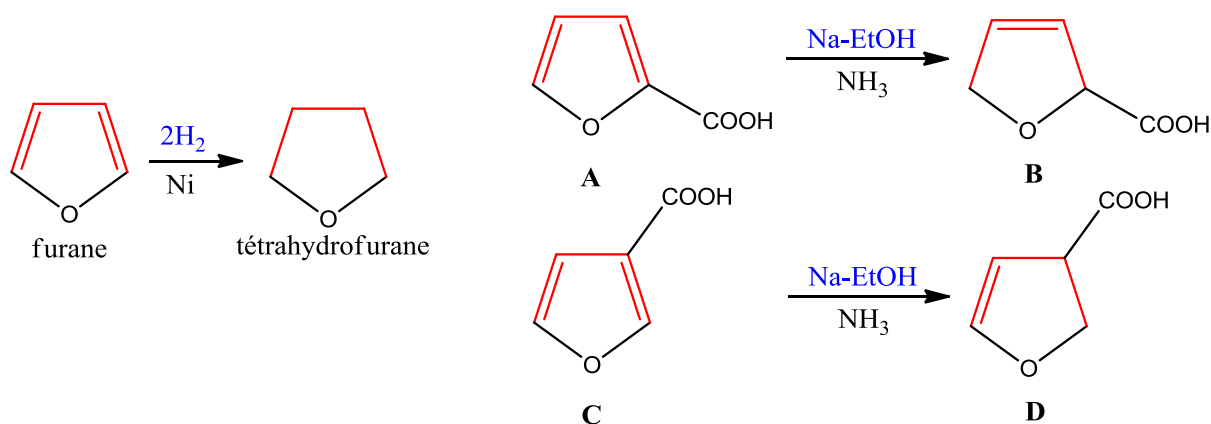
exothermiques et sont aisées. La réduction ne peut pas être arrêtée à l'une des étapes mentionnées : le produit obtenu est toujours le cyclohexane. Dans le cas du phénanthrène, l'hydrogénation peut être arrêtée après addition d'un équivalent d'hydrogène.



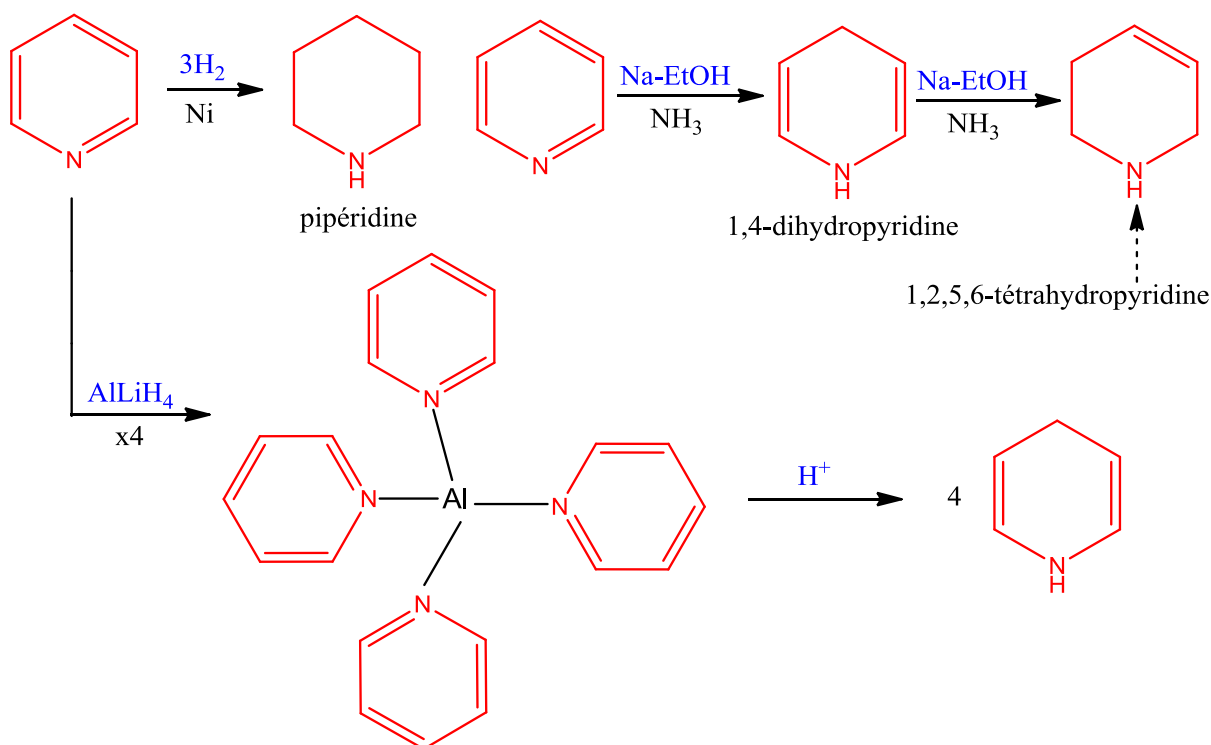
L'hydrogénation peut être effectuée avec le palladium déposé sur du carbone (*Pd/C*), le nickel de *Raney*, le platine, le rhodium sur alumine. L'hydrogène est sous pression de 90 à 200 bars selon le catalyseur, et la température de 25 °C (Ni) à 150 °C (*Pd/C*). La présence de fonctions alcool secondaire, acide, ester ou amine des chaînes latérales ne gênent pas cette réduction. Par contre, les alcools primaires des substituants sont réduits en groupes méthyles.

Le chromite de cuivre, Cr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cu<sub>2</sub>, est un catalyseur spécifique d'hydrogénation des chaînes latérales insaturées du benzène, sans réduction du cycle.

Parmi les hétérocycles aromatiques, le furane est hydrogéné en présence de nickel de *Raney* pour former le tétrahydrofurane (THF). La réduction de *Birch* des acides furane-2-, et -3-carboxyliques (**A** et **B**) conduit respectivement aux acides 2,4-dihydrofurane-2-carboxylique et 2,3-dihydrofurane-3-carboxylique (**C** et **D**).



Contrairement au benzène, la pyridine est très facilement réduite, soit par hydrogénation catalytique avec le nickel de *Raney* en milieu faiblement acide à 25 °C, soit avec l'alliage de *Raney* (Ni-Al) en milieu faiblement basique, pour former dans les deux cas la pipéridine, soit par action du sodium sur l'éthanol avec l'obtention d'abord de 1,4-dihydropyridine, puis de 1,2,5,6-tétrahydropyridine, et enfin de pipéridine.

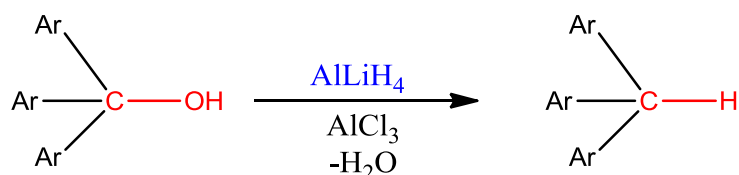


L'hydrure de lithium aluminium additionne quatre ions hydrures sur quatre molécules de pyridine ce qui conduit à un aluminate constitué d'anions 1,3-dihydro-1-pyridyles et 1,2-dihydro-1-pyridyles. Ce composé est utilisé comme agent réducteur. L'addition d'acide à ce dernier libère quatre molécules de 1,4-dihydropyridines.

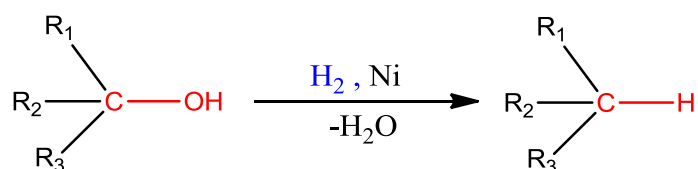


### 6.7. Réaction de réduction des alcools

Les alcools sont, pour leur majorité, peu sensibles à l'hydrogénation catalytique ce qui en fait des solvants de choix (méthanol, éthanol, propanol) pour la réduction d'autres fonctions par ce procédé. Les exceptions sont liées à la présence de cycles aromatiques comme les alcools benzyliques, diaryl et triarylcarbinols qui sont aisément réduits par le  $\text{NaBH}_4$  en présence d'acide trifluoroacétique, ou par  $\text{AlLiH}_4$  en présence de chlorure d'aluminium, entre autres.



Les alcools tertiaires sont réduits en alcanes correspondants par hydrogénolyse en présence de nickel de *Raney*.



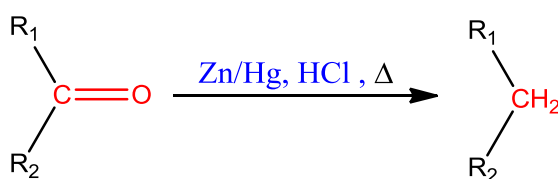
### 6.8. Réaction de réduction des Aldéhydes et cétones

Certaines réactions comme la réaction de dismutation des aldéhydes de *Cannizzaro*, ou celle de *Tischenko*.

#### 6.8.1. Réductions de $>\text{C}=\text{O}$ en $>\text{CH}$

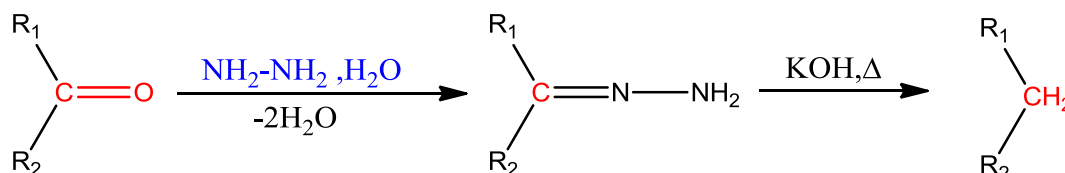
La réduction du groupe carbonyle en groupe méthylène est effectuée par deux réactions principales : la réaction de *Clemmensen* et celle de *Wolff-Kishner*. En fonction des conditions expérimentales de ces deux réactions, acides.

##### La réaction de *Clemmensen*



La réaction de *Clemmensen* (1913) permet la réduction du groupe carbonyle des cétones, et plus rarement des aldéhydes, par action de zinc amalgamé ( $Zn / Hg$ ) et de l'acide chlorhydrique, par chauffage. L'utilisation de zinc amalgamé est préférée à celle du zinc pur car elle diminue les réactions secondaires liées à la formation d'hydrogène à partir de zinc et d'acide dilué.

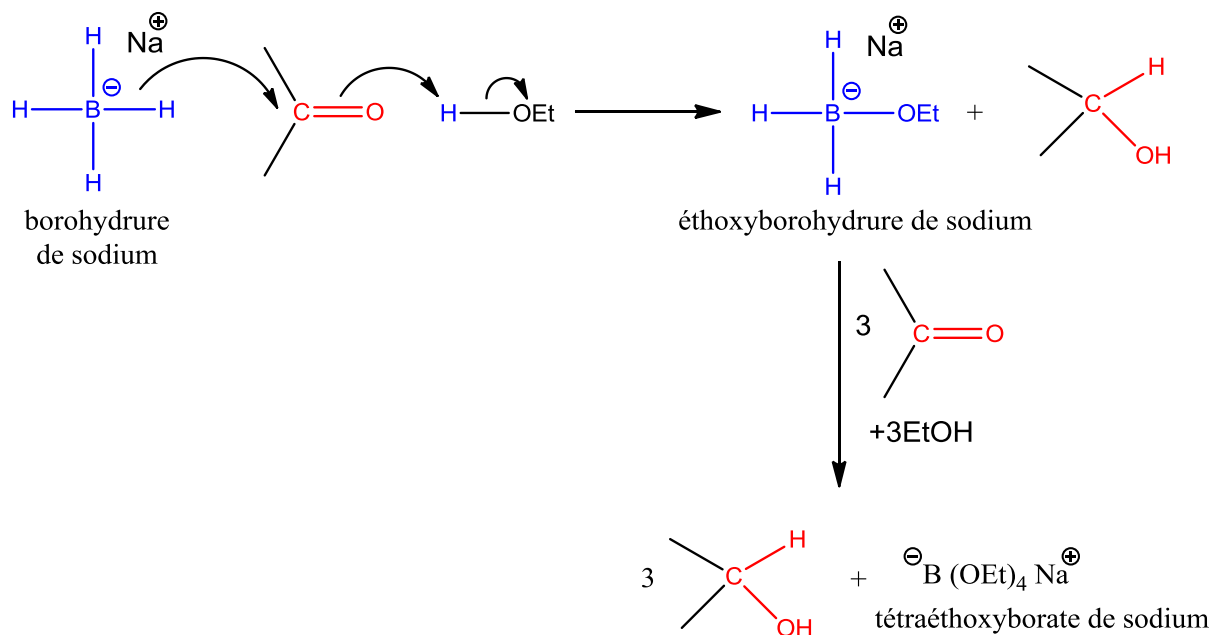
#### La réaction de *Wolff-Kishner*



La réaction de *Wolff-Kishner* (1912) est la réduction du groupe carbonyle des cétones et aldéhyde par chauffage de leurs hydrazones, jusqu'à 200 °C, en présence de bases fortes (NaOH, EtONa, KOH + Pt, ...) dans un alcool, en tube scellé. En pratique, l'hydrazone n'est pas isolée.

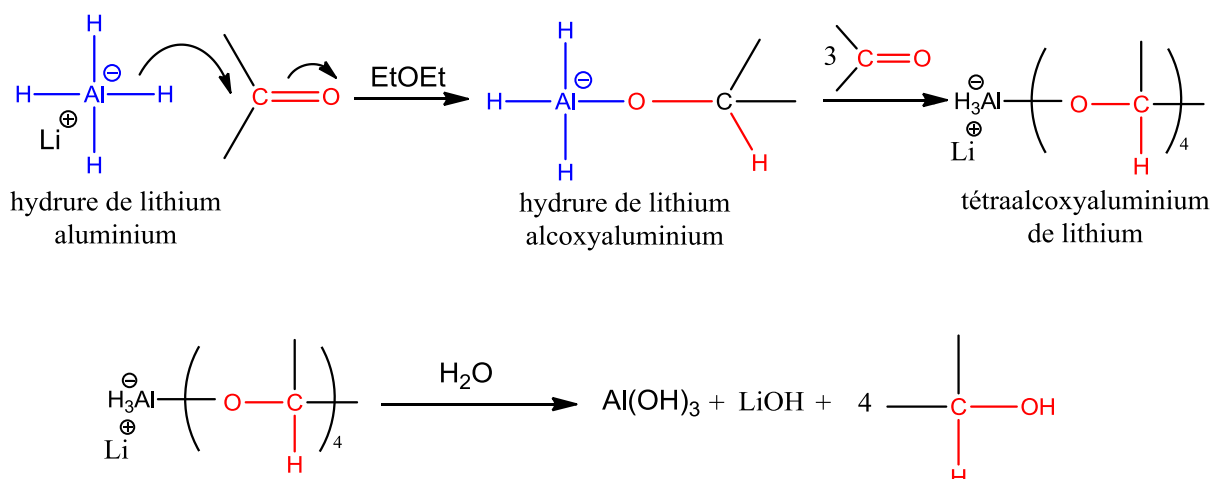
#### 6.8.2. Réduction en alcools

La réduction des cétones et aldéhydes, respectivement en alcools secondaires et primaires. Le borohydure de sodium et l'hydruure de lithium aluminium sont les plus utilisés. La réduction des cétones et aldéhydes, respectivement en alcools secondaires et primaires, mais on peut y ajouter la réduction par le borane  $BH_3$ .



L'hydruure de lithium aluminium  $AlLiH_4$  est plus réactif que  $NaBH_4$  en raison d'une plus forte polarisation des liaisons Al-H, car H est moins lié à l'aluminium qu'au bore dans

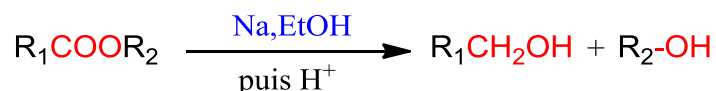
$\text{NaBH}_4$ . Ce réactif,  $\text{AlLiH}_4$ , réagit donc très violemment avec l'eau et les alcools, et plus généralement les solvants protiques, en libérant de l'hydrogène. Ses réactions ont donc lieu dans un solvant anhydre aprotique qui est le diéthyléther ou le THF anhydre dans la majorité des cas.



## 6.9. Réaction de réduction des esters

### 6.9.1. Réduction en deux alcools

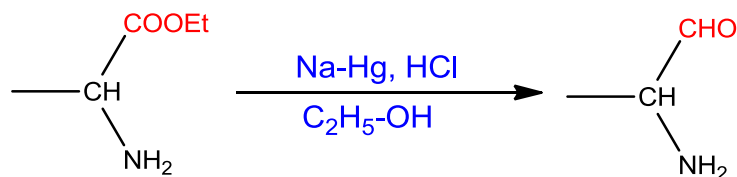
Elle consiste à traiter les carboxylates aliphatiques par le sodium dans l'alcool éthylique (ou butylique).



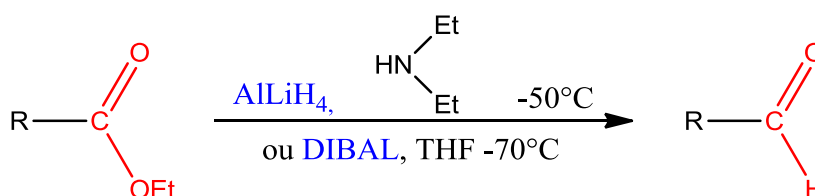
Les esters d'acides aromatiques sont difficilement réduits. La double liaison des esters insaturés non conjugués n'est pas affectée. La réduction par hydrogénation catalytique en série aromatique des esters sous haute pression et par chauffage en présence de chromite de cuivre fournit aussi deux alcools. Le platine et le palladium ne catalysent pas cette hydrogénation. La meilleure méthode est l'emploi des hydrures et plus particulièrement  $\text{AlLiH}_4$ , le DIBALH,  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ , dans le THF au reflux, le triéthylborohydruure de lithium,  $(\text{Et})_3\text{BHLi}$ .

### 6.9.2. Réduction en aldéhydes

Les esters d'acides  $\alpha$ -aminés sont réduits en  $\alpha$ -amino-aldéhydes par l'amalgame de sodium, Na/Hg, dans l'éthanol à 20 °C, en milieu acide (réaction de *Akabori*).

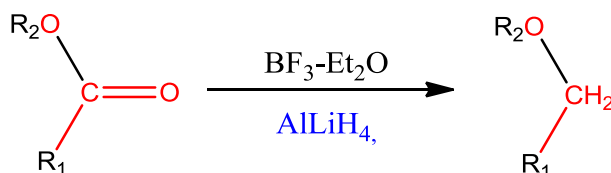


Généralement, il est difficile de réduire les esters carboxyliques en aldéhydes, toutefois, en effectuant les réactions à basses températures avec  $\text{AlLiH}_4$  dans la diéthylamine vers  $-50$  °C, ou avec le DIBAL à  $-70$  °C, dans le THF, la réaction est possible.



### 6.9.3. Réduction en éthers

La réaction la plus classique utilise le trifluorure de bore-éthérate et  $\text{AlLiH}_4$ . On peut remplacer cet hydruure par  $\text{NaBH}_4$ , dans le diglyme. Si l'ester est de formule  $\text{R}_1\text{COOR}_2$ ,  $\text{R}_2$  doit être secondaire ou tertiaire. Si  $\text{R}_2$  est primaire, la réaction s'oriente vers la formation de deux alcools.

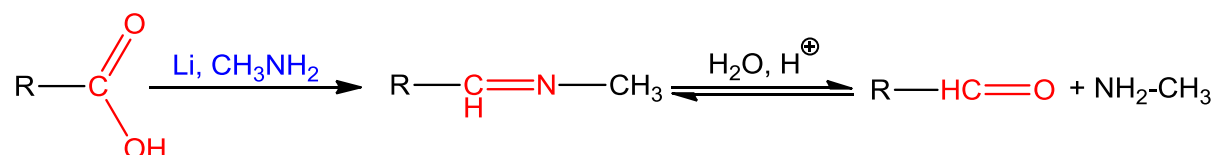


$\text{R}_2$  = alkyl secondaire ou tertiaire

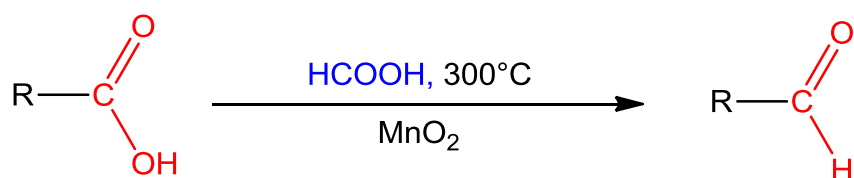
## 6.10. Réaction de réduction des acides

### 6.10.1. Réduction en aldéhydes

L'action du lithium dans la méthylamine fournit avec les acides carboxyliques de faibles masses, une imine, qui, par hydrolyse, libère l'aldéhyde. Avec les autres acides, les alcools correspondants sont obtenus.

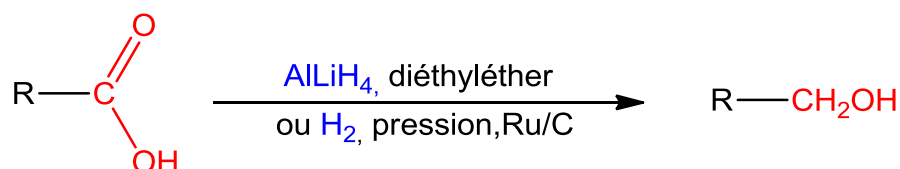


Les acides aliphatiques, aromatiques et  $\beta,\gamma$ -insaturés sont aussi réduits par l'acide formique à 300–350 °C (il se décompose en hydrogène et anhydride carbonique), en présence d'un oxydant comme le bioxyde de manganèse ou le trioxyde de titane,  $\text{Ti}_2\text{O}_3$ .



### 6.10.2. Réduction en alcools

Les acides sont réduits en alcools à 25 °C par  $\text{AlLiH}_4$  dans le diéthyléther, et parfois dans le THF, ou par l'hydrogénation catalytique en présence de ruthénium / carbone.

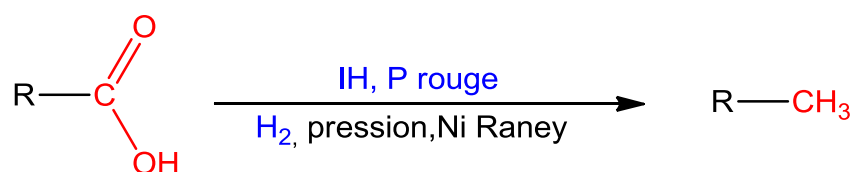


L'emploi de  $\text{NaBH}_4$ , seul, ne permet pas cette réduction. En présence de chlorure d'aluminium dans le diglyme, elle devient possible.

Le borane dans le THF conduit aussi aux alcools.

### 6.10.3. Réduction en alcanes

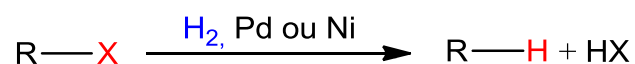
Le chauffage des acides carboxyliques avec de l'acide iodhydrique et du phosphore rouge sous pression, ou l'hydrogénation sous haute pression en présence de nickel de *Raney* réduit les acides aliphatiques en alcanes.



### 6.11. Réaction de réduction des halogénures

L'hydrogénation catalytique en présence de nickel de *Raney* réduit en alcanes correspondants les iodures d'alkyles primaires, secondaires et tertiaires, les chlorures et bromures d'alkyles tertiaires. Par contre, les chlorures et bromures d'alkyles primaires et secondaires ne sont pas réduits.

L'hydrogénation en présence de palladium fournit le benzène à partir des halogénures benzéniques.



# **Références Bibliographiques**

## **Références bibliographiques**

- Chimie Organique (René MILCENT) EDP Sciences 2007.
- Aide-Mémoire de Chimie Organique (Paul Depovere) DUNOD 2006.
- Chimie Organique en 25 Fiches (Nadège LUBIN-GERMAIN, Jacques UZIEL) DUNOD 2008.
- Chimie Organique (CLAYDEN, GREEVES, WARREN, WOTHERS) de boeck 2001.
- Organic Chemistry (Francis A. Carey) McGraw-Hill Higher Education 2000.
- Cours de Chimie organique III (Abdelkrim ATHMANI) 2016-2017.