

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

Université De Tissemsilt

Département des Sciences de la Matière

Cours

Mécanismes en Synthèse Organique

Master 1 Chimie Organique

Présenté par

Dr. CHAKER Yassine

Décembre 2025

Table des matières

CHAPITRE 1 : Introduction aux mécanismes réactionnels	8
I .1 Généralités.....	8
I .2 Nucléophile et nucléophilie	8
I .3 Substitutions nucléophiles.....	9
I .3.1 Définition	9
• I.3.2 Différents types de substitution nucleophile	10
• I.3.2.1 Type Sn1	10
I .3.2.2 Type Sn2.....	11
I .3.2.3 Type Sn2'	11
I .3.2.1 Systèmes vinyliques	12
I .1 Éliminations	12
I .1.1 Types de réactions d'éliminations.....	12
I .1.1.1 Type E1.....	12
I .1.1.2 Type E1cb	13
I .1.1.3 Type E2.....	13
I .1.2 Élimination sur les systèmes cycliques	13
I .1.2.1 Chloré cyclohexanique A.....	13
I .1.2.2 Chloré cyclohexanique E	14
I .1.3 Point de vue expérimental.....	14
I .1.3.1 Différence de proportions.....	15
I .1.3.2 Elimination régiosélective	15
I .1.1 Type de réaction en fonction du substrat halogéné et du nucléophile.....	15
II.4 Les additions électrophiles	16
II.4.1 Hydracide.....	16
I .4.2 Hydroboration	17
I .4.3 Hydratation	17
I .4.4 Une autre addition	17
CHAPITRE II : Réactions d'addition électrophiles et nucléophiles.....	20
II Réactions d'addition électrophile	20
II.1 INTRODUCTION.....	20
II .2. RÉACTIONS D'HYDRATATION SUR LES ALCÈNES.....	22
II .2.1 Mécanisme de la réaction.....	22
II.2.2 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :	23

II.3. RÉACTIONS D'HYDROHALOGÉRATION SUR LES ALCÈNES	23
II.3.1 Mécanisme de la réaction.....	23
II.3.1 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :	24
II.4. RÉACTIONS DE DIHALOGÉRATION SUR LES ALCÈNES	25
II.4.1 Mécanisme de la réaction.....	25
II.4.2 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :	26
II.5. ADDITION D'ACIDES HYPOHALOGÉNEUX SUR LES ALCÈNES	26
II.5.1 Mécanisme de la réaction.....	26
II.5.2 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :	28
II.6. Réactions de Substitution Nucléophile	28
II.6.1 Stéréochimie	30
II.6.2 Vitesse de réaction	31
II.6.3 Classe du substrat	31
II.6.4 Le nucléofuge (groupement partant)	31
II.7. SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE BIMOLÉCULAIRE (SN2)	32
II.7.1 STÉRÉOCHIMIE :	33
II.7.2 Vitesse de réaction	33
II.7.3 Facteurs influençant la SN2 :.....	33
II.7.2 Réactions d'Élimination	34
II.8. ÉLIMINATION UNIMOLÉCULAIRE (E1)	35
II.8.1. Mécanisme de la réaction	35
II.8.2. Stéréochimie	36
II.8.3. Vitesse de réaction	37
II.8.4. Facteurs influençant le mécanisme E1 :	37
II.8.5. Le nucléofuge : il faut un bon nucléofuge.....	37
II.8.6. La base	37
II.8.7. Le solvant	37
II.9. ÉLIMINATION BIMOLÉCULAIRE (E2)	38
II.9.1 Mécanisme de la réaction	38
II.9.2. STÉRÉOCHIMIE	38
II.8.3. Facteurs influençant le mécanisme E2 :	39
II.9. Addition nucléophile	39
II.9.1. MÉCANISME GÉNÉRAL d'une ADDITION NUCLÉOPHILE	40
II.10. Addition des amines :	41

II.10.1 Formation des imines (base de Schiff) :	41
II.10.2 Addition des alcools (acétalisation) :	42
II.10.3 Substitution Electrophile	43
II.10.4. Mécanisme de la Sulfonation.....	44
II.11. Réduction Catalytique	45
II.11.1 Réduction Chimique	45
II.11.2 Généralités.....	46
II.11.3 Réaction de Strecker.....	46
II.11.4 Réaction de Réformatski.....	47
II.11.5 Réaction de Wolf Kishner	47
II.11.6 Réaction de Wittig	47
II.11.7 Action de l'hydroxylamine (NH ₂ OH)	48
II.12 Réduction et Oxydation des carbonyles	48
II.12.1 Hydrure double	48
II.12.2 Réduction par les métaux	49
II.12.3 Réduction d'un système cyclique ponté	49
II.12.4 Réaction de Darzens	49
II.12.5 Oxydation de Baeyer Villiger.....	50
II.13 Alkylation Les Amines.....	50
II.13.1 L'élimination d'Hofmann	50
II.13.2 Acylation	51
II.13.3. Réaction de Schotten - Baumann :	51
II.13.4. Sulfonation.....	52
II.13.5. Nitrosation	52
II.13.6. Réactions sur les carbonyles	53
CHAPITRE III: Réactions de réduction des fonctions carbonyles	55
III.1: Réduction des carbonyles en alcools à l'aide d'hydrures métalliques	55
III.1.1.Mécanisme.....	56
Passer des réactifs aux produits simplifiés	57
III.1.2.Propriétés des sources d'hydrure	57
III.2. La méthode de Bouveault-Blanc.....	57
III.2.1. Principe et Réactifs.....	57
III.2.3.Mécanisme et Conditions.....	58
III.3. La réaction de Clemmensen	59

III.3.1 Principe et Réactifs	59
III.3.2. Mécanisme.....	60
III.3.3. Réduction de Clemmensen	60
III.4. la réduction de Wolff-Kishner.....	61
III.4.1.Mécanisme.....	61
CHAPITRE IV: Les hydrocarbures aromatiques	64
IV.1 Généralités sur les hydrocarbures aromatiques	64
IV.1.1 L'aromaticité	64
IV.1.2 Les composés non-aromatiques	65
IV.1.3 Les composés anti-aromatiques	65
IV.1.4 Les composés aromatiques	65
IV.1.4.1 Les composés aromatiques en général	65
IV.1.4.2 Autres composés aromatiques	66
IV.1.4.3 Composés aromatiques chargés	67
IV.1.4.4 Un exemple "amusant".....	67
IV.2 Les substitutions électrophiles aromatiques SEAr.....	68
IV.2.1 Le mécanisme général de la réaction de substitution électrophile	68
IV.2.2 La nitration.....	68
IV.2.3 La sulfonation	68
IV.2.4 L'alkylation.....	69
IV.2.5 L'halogénéation	69
IV.2.6 Le mécanisme général de la réaction de substitution électrophile	70
IV.2.7 L'acylation.....	70
IV.2.8. Les polysubstitutions.....	71
IV.5 Les substitutions Ipso	73
IV.3 Les substitutions nucléophiles SnAr	73
IV.3.1 Les substitutions nucléophiles aromatiques SnAr	73
IV.3.2 Les classements des groupes.....	74
IV.4 Les oxydations	75
IV.5 La protection de l'aniline.....	75
IV.6 Les réactions de Kolbe et Réaction de Reimer Teiman.....	75
• Réaction de Kolbe	75
• Réaction de Reimer Teiman.....	75
IV.7 La protection de la position para	76

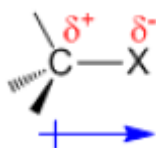
CHAPITRE V Réactions de réarrangement et de transposition	78
V.1. Caractéristiques Générales	78
• V.1.1 Transpositions polaires (ou ioniques).....	78
• V.1.2 Réarrangements sigmatropiques (ou concertés).....	78
V.1.3 Types de réarrangements.....	79
V.2. Réarrangement de Wagner-Meerwein.....	79
V.2.1. Mécanisme de Réaction	81
V.3. Réarrangement de Beckmann (oximes → amides).....	82
V.3.1. Mécanisme Stéréospécifique.....	82
V.3.3 Applications Industrielles	84
V.4. Réarrangement de Curtius	85
V.4.1. Mécanisme réactionnel.....	85
V.4.2. Variantes.....	86
V.5. Réarrangement de Hofmann.....	86
V.5.1. Mécanisme	86
V.5.2. Variations.....	87
V.6. Réarrangement de Schmidt.....	87
V.6.1. Mechanism of the Schmidt Reaction	88
V.7. Synthèse d'indole de Fischer	89
V.7.1. Mécanisme de la synthèse de Fischer	90
V.8. Amélioration de Buchwald	90
V.9. Réaction de Claisen et de Cope (réarrangements sigmatropiques).	91
V.9.1. Mécanisme	91
V.9.2. Réarrangement aromatique de Claisen	92
V.10. Réarrangement de Bellus-Claisen.....	92
V.11. Réarrangement de Eschenmoser-Claisen	92
V.12. Réarrangement de Ireland-Claisen	93
V.12.1. Réarrangement de Johnson-Claisen.....	93
V.13. Réarrangement de Baeyer-Villiger (cétone → ester).....	93
V.13.1. Mécanisme réactionnel	94
V.13.2. Oxydation biocatalytique	95
V.14. Réarrangement de Stevens et Sommelet-Hauser.	95
V.14.1. Mécanisme	95
V.14.2 Migration de groupes fonctionnels et réorganisations intramoléculaires.....	96

V.14.2. Occurrence.....	96
V.14.3. Réarrangements 1,2 radicalaires	97
Solutions des exercices	100
Solutions des exercices des CHAPITRE I.....	100
Solutions des exercices des CHAPITRE II.....	103
Solutions des exercices des CHAPITRE III.....	108
Solutions des exercices des CHAPITRE IV.....	110
Solutions des exercices des CHAPITRE V	113

CHAPITRE 1 : Introduction aux mécanismes réactionnels

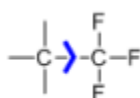
I.1 Généralités

- Les dérivés halogénés sont des composés qui possèdent une liaison carbone-halogène. L'halogène pouvant être le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Plus on descend dans la classification périodique et plus l'atome d'halogène est gros. Plus l'atome d'halogène est gros et plus la liaison carbone-halogène est faible et donc facile à rompre.
- La liaison carbone-halogène est polarisée selon :



Il est à noter que de façon générale, en chimie organique, la lettre X représente un halogène quelconque à savoir le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

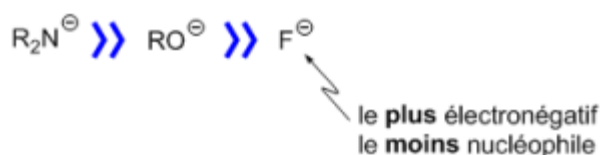
- Les composés bromés et chlorés sont largement utilisés pour préparer des magnésiens (voir le chapitre sur les organométalliques). Quand au fluor on l'utilise sous la forme du groupe -CF₃ qui présente des propriétés électroniques particulières. En effet dans le cas de -CF₃, on note un effet inductif attracteur particulièrement important.



Conséquence pratique sur l'acidité : CF₃SO₃H est plus acide que son homologue CH₃SO₃H à cause de cet effet inductif attracteur.

I.2 Nucléophile et nucléophilie

- La nucléophilie est liée à l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) d'une base. Ainsi, RSH est plus nucléophile que RNH₂, plus nucléophile que ROH. Cependant, RO⁻ est plus basique que RS⁻.
- La nucléophilie baisse suivant l'augmentation de l'électronégativité de l'atome qui attaque l'électrophile. Ainsi, on peut établir les règles suivantes :



- Dans une même colonne de la classification on a : (O est plus électronégatif que S [$XO = 3.5 > XS = 2.5$], il est donc moins nucléophile)



- La nucléophilie d'un hétéroatome augmente si il est attaché à un hétéroatome identique, c'est ce que l'on appelle l'effet α (du au chevauchement des orbitales autour du centre nucléophile et de l'atome voisin qui possède lui aussi des paires d'électrons libres) :

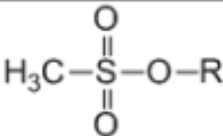
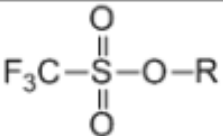
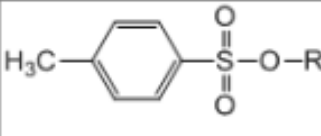


I.3 Substitutions nucléophiles

I.3.1 Définition

- Les dérivés halogénés sont des espèces capables de réagir avec des entités possédant une paire d'électrons non liants (un anion ou une molécule neutre possédant un doublet libre, comme un atome d'azote par exemple) de façon à éliminer l'halogène en le remplaçant par cette nouvelle entité. C'est ce que l'on appelle une substitution nucléophile, il en existe de plusieurs sortes qui sont décrites ci-après.
- En chimie organique, on note le nucléophile par l'abréviation 'Nu'. Un nucléophile est aussi une base de Lewis, c'est-à-dire une entité qui possède une paire libre d'électrons.
- La réaction de substitution nécessite quelques explications quand au vocabulaire utilisé, on a vu que le nucléophile est l'espèce entrante. L'halogène qui va partir est quand à lui appelé nucléofuge ou plus simplement groupe partant (Leaving Group, pour les anglo-saxons). Les nucléophiles sont classés par "force" et il en va de même pour les groupes partant. Ainsi, pour qu'une réaction de substitution ait lieu dans les meilleures conditions, il faut un très bon groupe partant et un très bon nucléophile.
- Pour qu'un groupe partant soit le meilleur possible, il faut que la liaison carbone-groupe partant soit la plus faible possible. Cette liaison est la plus faible pour $X = I > Br > Cl > F$ (Plus l'halogène est gros et plus la liaison est faible).

- Les halogènes ne sont pas les seuls bons groupes partant, d'autres groupes tels que les mésylates, tosylates et autres sulfonates sont de très bons groupes partant : Tableau 1

		
Le groupe mésylate que l'on représente souvent avec l'abréviation 'Ms'.	Le groupe triflate abrégé par 'Tf'. Dire que le groupe triflate est un bon groupe partant n'étonnera personne car on a dit, plus haut, qu'à cause de l'effet inductif attracteur lié au fluor, la liaison O-R est d'énergie plus faible.	Le groupe Tosylate abrégé par 'Ts'.

I.3.2 Différents types de substitution nucleophile

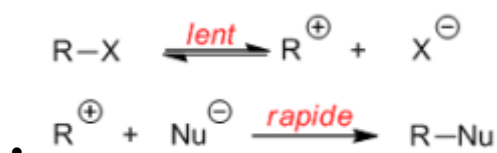
I.3.2.1 Type S_N1

- On peut donc classer les groupes partant de la façon suivante : OT_s > I > Br ~ H₂O > Cl >> F.

- Type S_N1 : Lors de cette substitution, il y a deux étapes successives. Dans un 1er temps, le dérivé halogéné est séparé en deux espèces. D'une part l'intermédiaire réactionnel : un carbocation, qui va réagir (dans un second temps) avec le nucléophile et d'autre part un ion halogène. Cette première étape est l'étape cinétiquement limitante du système.

- Dans ce type de réaction il n'y a pas de conservation de stéréochimie possible car on passe par un carbocation. Donc si on fait la substitution sur un carbone asymétrique, on forme un mélange racémique. La réaction S_N1 est donc qualifiée de réaction non stéréospécifique.

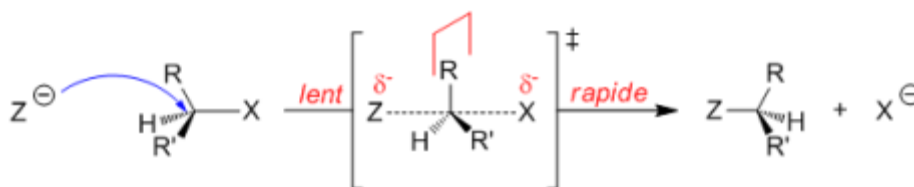
- Les meilleurs solvants sont protiques car ils permettent de solvater l'ion halogénure par liaisons hydrogènes et ainsi éviter qu'il ne revienne s'accrocher au carbocation formé lors de la 1ère étape.



- L'étude cinétique, nous montre que la réaction de S_N1 est d'ordre global 1 : $v = k [\text{RX}]$.
- Le solvant, en plus d'être protique, est également polaire, donc il aide à la rupture de la liaison R-X.

I.3.2.2 Type S_N2

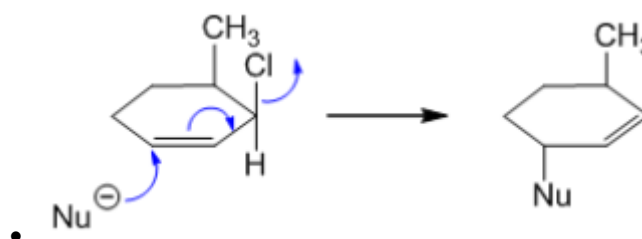
- Type S_N2 : Ce type de réaction présente un mécanisme concerté. Il n'y a aucun intermédiaire réactionnel. Dans ce cas le nucléophile approche du coté opposé au groupe partant et il se forme un état de transition comme représenté ci-dessous. Il y a alors ce que l'on appelle une inversion de Walden. Donc si d'après les règles de priorité de Cahn-Ingold-Prelog, la numérotation des groupements entrant et sortant est la même, alors on aura inversion de configuration. La réaction S_N2 est donc qualifiée de réaction stéréospécifique.
- La réaction de type S_N2 se fait le plus facilement sur un groupe méthyle (exemple : CH_3-I), que sur un dérivé halogéné primaire (exemple : CH_3CH_2-I), que sur un secondaire (exemple : $(CH_3)_2CH-I$). En revanche pour des raisons d'encombrement stérique, la réaction ne peut pas avoir lieu sur des dérivés halogénés tertiaires (exemple : $(CH_3)_3C-I$).



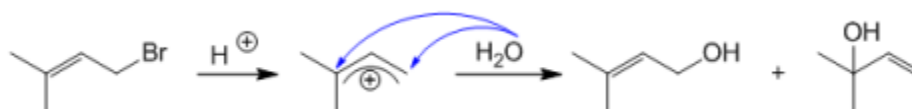
- Le solvant, en plus d'être polaire (moins que pour la S_N1), est également aprotique afin d'éviter de solvater le nucléophile entrant

I.3.2.3 Type S_N2'

- Type S_N2' : Substitution pour les systèmes allyliques



- Allylique : Lors de ces réactions il se forme un carbocation, qui va se réarranger grâce à la double liaison, on va donc obtenir un mélange de deux composés.



I.3.2.1 Systèmes vinyliques

- Sur les systèmes vinyliques, on remarque que la substitution de type S_N2 n'est pas possible. Quand à la S_N1 elle n'est elle aussi pas possible car elle nécessite le passage par un cation trop élevé en énergie.



Dans ce cas la S_N1 est impossible car elle impliquerait le passage par un carbocation pyramidal, or un carbocation, c'est plan.

La S_N2 n'est pas possible non plus car le substrat est trop encombré pour espérer une quelconque inversion de Walden.



I.1 Éliminations

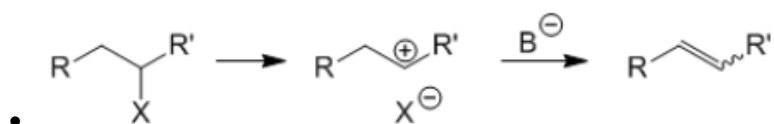
Les réactions d'éliminations et de substitutions sont compétitives. En règle générale, on obtient, en fonction des conditions opératoires, la réaction d'élimination (ou de substitution) avec en plus un produit issu de la réaction de substitution (ou d'élimination).

- Les bases fortes favorisent un mécanisme de type E_2 par rapport à un mécanisme de type E_1 , mais elles favorisent aussi l'élimination par rapport à la substitution.
- Dans un solvant non ionisant, avec une forte concentration en base forte les mécanismes bimoléculaires de type E_2 prédominent par rapport au mécanisme S_N2 .
- A faibles concentrations en bases ou en l'absence de base, et dans un solvant ionique c'est un mécanisme de type unimoléculaire qui est favorisé, la S_N1 prédomine par rapport à la E_1 .

I.1.1 Types de réactions d'éliminations

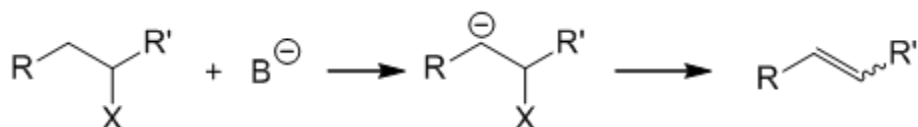
I.1.1.1 Type E_1

- Type E_1 : Passage par un carbocation, donc réarrangement possible.



I.1.1.2 Type E1cb

- Type E_{1cb} : Passage par un carbanion. Le meilleur exemple d'élimination selon un mécanisme E_{1cb} est la dernière étape lors de la réaction de Knoevenagel.

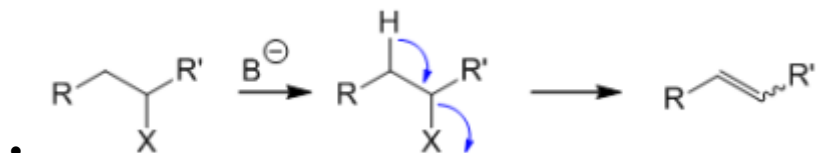


- Pour cette réaction deux mécanismes sont possibles : Tableau 2

Mécanisme uni-moléculaire	Mécanisme non uni-moléculaire

I.1.1.3 Type E2

- Type E₂ : Réaction concertée, avec approche de la base en anti du groupement partant X⁻.



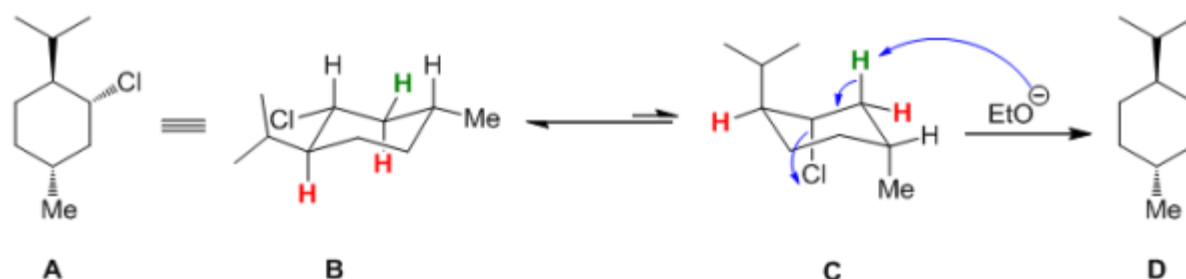
I.1.2 Élimination sur les systèmes cycliques

- Élimination sur les systèmes cycliques : On a vu que l'élimination E₂ se fait selon un mécanisme anti. C'est-à-dire que la base vient arracher un proton en position antipériplanaire par rapport au groupe partant. Ce qui veut dire que le proton arraché par la base doit se trouver dans le même plan que le groupe partant. Le cas des cyclohexanes illustre bien cette élimination.

I.1.2.1 Chloré cyclohexanique A

- Le chloré cyclohexanique A existe sous la forme de deux conformères chaise B et C. Le conformère B est le plus stable car c'est celui dans lequel les groupements les plus volumineux sont en positions équatoriales. Cependant, dans le conformère B les protons en rouge, ni même le proton en vert, ne sont pas en position antipériplanaire par rapport au groupement partant (l'atome de chlore), l'élimination ne peut donc pas avoir lieu directement.

- En revanche sur le conformère chaise inverse C, le proton en vert devient en position antipériplanaire par rapport au groupement partant, donc l'élimination peut avoir lieu pour donner l'alcène D.
- Le problème c'est que l'équilibre entre les deux conformères B et C est déplacé en faveur du conformère B dans lequel il n'y a pas d'interactions 1,3-diaxiales.
- Donc cette réaction d'élimination est très difficile.



I.1.2.2 Chloré cyclohexanique E

- Concernant le chloré cyclohexanique E la situation est quelque peu différente. En effet, dans ce composé, seul le conformère F est le plus stable (l'autre n'est pas représenté). Sur ce conformère deux protons en rouge sont en position antipériplanaire par rapport au groupement partant.
- La base peut venir au choix arracher l'un ou l'autre de ces deux protons. Dans un cas cela conduira au composé G (75%) et dans l'autre cas au composé H (25%).
- Il y a donc toujours un mélange d'alcènes. L'alcène G étant formé majoritairement et ceci en conformité avec la règle de Zaitsev, qui dit que l'on forme l'alcène le plus substitué.

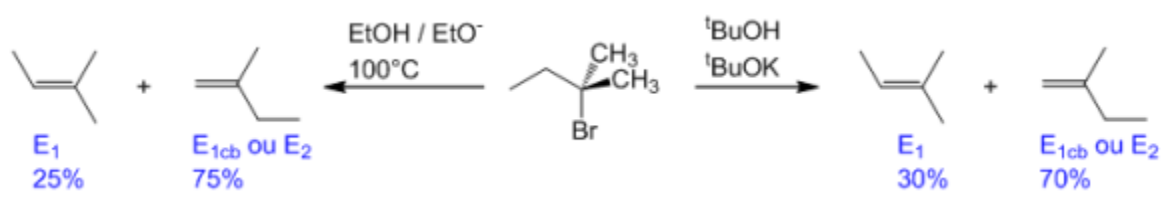
I.1.3 Point de vue expérimental

- Enfin, d'un point de vue expérimental, on constate que la réaction d'élimination sur le chloré E est 200 fois plus rapide que sur le chloré A et ceci simplement par ce que dans le cas de E, le conformère F possède deux protons en position antipériplanaire, alors que dans le cas du chloré A il faut passer par la forme chaise inverse afin de trouver un proton en position antipériplanaire.

- Dans ce cas on a le conformère D qui n'est pas favorisé pour des raisons d'interactions 1,3-diaxiales.

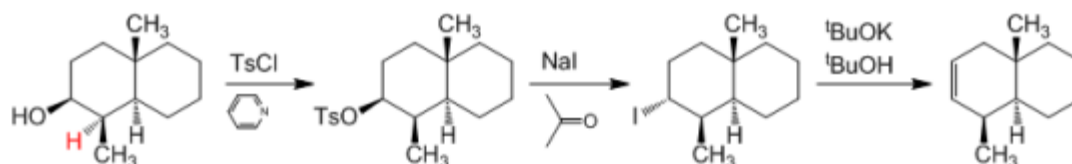
I.1.3.1 Différence de proportions

- Selon les conditions opératoires, on observe une différence de proportions. Car dans chaque cas la force de la base n'est pas la même.
- Donc le mécanisme de l'élimination n'est pas le même. Dans un cas on passe par un mécanisme E_1 (formation d'un carbocation et donc la réaction répond à la règle de Zaitsev), alors que dans l'autre c'est plus un mécanisme de type E_{1cb} ou E_2 .



I.1.3.2 Elimination régiosélective

- Une élimination se fait en anti. Or si on désire que l'élimination se fasse de façon régiosélective il faut contrôler la stéréochimie du groupe partant, pour cela il peut être nécessaire de faire quelques modifications sur la molécule avant de procéder à l'élimination proprement dite.



- Dans la première étape on transforme la fonction hydroxyle en groupe tosylate qui est un meilleur groupe partant. Puis on fait, dans la seconde étape, une S_N2 . Pour finir par une élimination en anti. Le proton (en rouge) au pied du groupe méthyle n'est plus en anti du groupe partant, on a donc fait une élimination régiosélective

I.1.1 Type de réaction en fonction du substrat halogéné et du nucléophile

Le tableau ci-dessous résume, en fonction du substrat halogéné et du nucléophile, le type de réaction qui va avoir lieu de façon privilégiée. Tableau 3

Halogénure	S _N 1	S _N 2	E ₁	E ₂
R-CH₂-X (primaire)	Pas de S _N 1 car on aurait un carbocation primaire, donc instable.	Très favorisée, car halogénure peu encombré. Nucléophiles : I ⁻ , Br ⁻ , RS ⁻ , NH ₃ , CN ⁻ .	Pas de E ₁ .	Seulement si on utilise une base forte comme RO ⁻ .
R₂CH-X (secondaire)	Peut avoir lieu.	Compétition entre S _N 2 et E ₂ . Favorisée si on a un bon nucléophile	Peut avoir lieu.	Compétition entre S _N 2 et E ₂ . Favorisée si on a une bonne base.
R₃C-X (tertiaire)	Favorisée dans les solvants protiques.	Pas de S _N 2.	Compétition entre E ₁ et S _N 1	Favorisée si on utilise une base forte.

- Les solvants protiques sont des solvants tels que l'acide acétique, le cyclohexanol, l'éthanol, l'eau, et autres alcools. Ces solvants sont capables de former des liaisons hydrogènes, de protoner des anions, mais surtout ils sont très ionisants ce qui convient bien à la réaction de S_N1.

- Les solvants protiques assistent le départ du nucléofuge par formation de ponts hydrogènes.

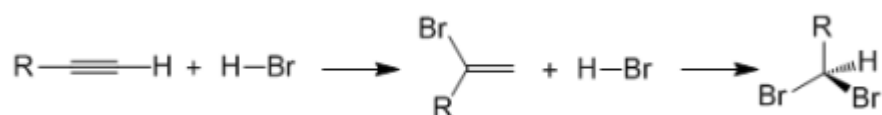
On constate qu'il y a toujours une compétition entre la réaction de substitution et la réaction d'élimination.

En effet, lors d'une élimination par un alcoolate, on a certes une base qui va permettre une élimination, mais on a aussi un bon nucléophile car il va pouvoir se substituer au nucléofuge.

II.4 Les additions électrophiles

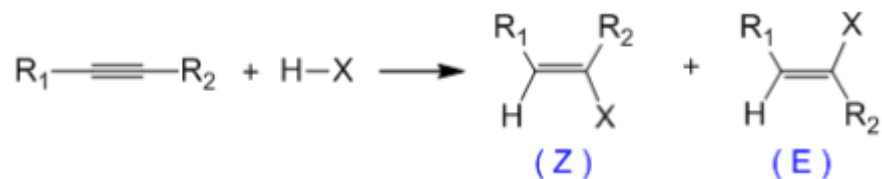
II.4.1 Hydracide

- Contrairement aux alcènes, sur les alcyne on peut ajouter deux équivalents d'hydracide, de façon à obtenir le produit gem-dibromé (le préfixe gem signifie que les atomes de Brome sont sur le même carbone). La réaction répond à la règle de Markovnikov.



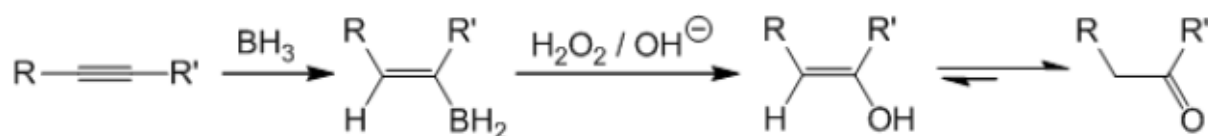
- Ici on a fait l'addition sur un alcyne vrai, mais en faisant la même réaction sur un alcyne disubstitué, et en additionnant qu'un seul équivalent d'hydracide, on aboutit à un mélange d'alcènes Z et E.

- Les proportions sont variables, le composé E est favorisé pour des raisons thermodynamiques.



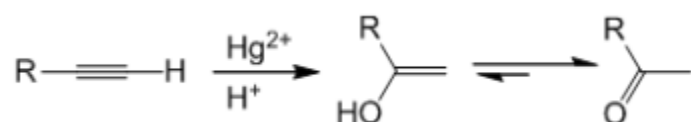
I.4.2 Hydroboration

- Là encore l'hydroboration se fait du côté le moins encombré, mais cette fois elle aboutit à la formation d'un énol dont la forme la plus stable est la forme cétone (voir la chimie des composés du Bore).



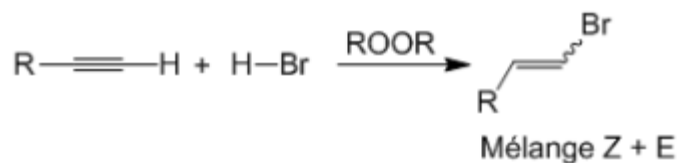
I.4.3 Hydratation

L'hydratation se fait en présence de sels de mercure et donne un composé dont la forme énol aboutit à la fonction cétone qui est la plus stable. L'hydratation de l'acétylène (éthyne en nomenclature officielle) donne l'éthanal.



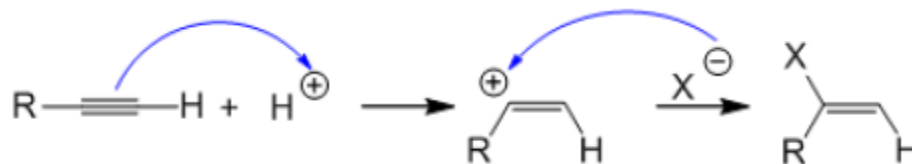
I.4.4 Une autre addition

- Comme nous l'avons vu pour les alcènes, il est possible de faire une addition sur la triple liaison de façon à ce que cette addition soit de type anti-Markovnikov. Pour cela comme précédemment il faut travailler en présence d'un peroxyde pour faire un radical :



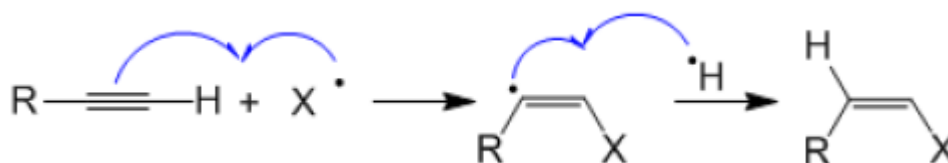
Si on fait une addition d'hydracide sur une triple liaison, ou une double, et que cette addition répond à la règle de Markovnikov alors :

- Dans un premier temps on additionne H^+ sur notre insaturation, il se forme donc un carbocation (qui bien sûr doit être le plus stable possible) ;
- Puis ensuite Br^- vient taper sur le carbocation de façon à donner le produit final.



Si on fait une addition d'hydracide sur une triple liaison, ou une double, et que cette addition est de type anti-Markovnikov alors :

- Dans un premier temps, avec le peroxyde on forme un radical $X^\cdot$, qui va venir taper sur l'insaturation ;
- Donc notre radical doit être lui aussi le plus stable possible. Puis $H^\cdot$ viendra se mettre sur notre radical de façon à donner le composé final.



Dans un cas l'halogène "arrive en dernier" sur le substrat, alors que dans l'autre cas il "arrive en premier". Cette "légère" différence suffit à elle seule à expliquer la régiosélectivité de l'addition.

Exercice 1

1) Prédire l'alcène le plus stable de chaque paire.

(a) hept-1-ène ou *cis*-hept-2-ène, (b) *cis*-hept-2-ène ou *trans*-hept-2-ène, (c) *trans*-hept-2-ène ou 2-méthyl hex-2-ène et (d) 2-méthyl hex-2-ène ou 2,3-diméthyl pent-2-ène.

2) Pour quelles paires pourrait-on utiliser les chaleurs d'hydrogénation pour déterminer leurs stabilités relatives? Pour quelles paires il est nécessaire d'utiliser des chaleurs de combustion?

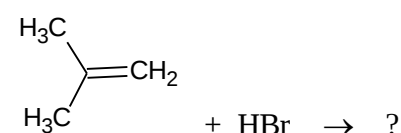
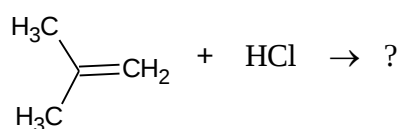
Exercice 2

Lister les alcènes qui pourraient être formés lorsque chacun des halogénures d'alkyle suivant serait soumis à une déshydrohalogénéation avec l'éthoxyde de potassium et utiliser la règle Zaitsev pour prédire le produit majoritaire de chaque réaction:

- (a) 2-chloro-3-méthyl pentane.
- (b) 2-bromo-2,3-diméthyl pentane.

Exercice 3

Donner la(es) structure(s) et le(s) nom(s) de(s) produit(s) formé(s) lors des réactions suivantes, en montrant le mécanisme réactionnel:



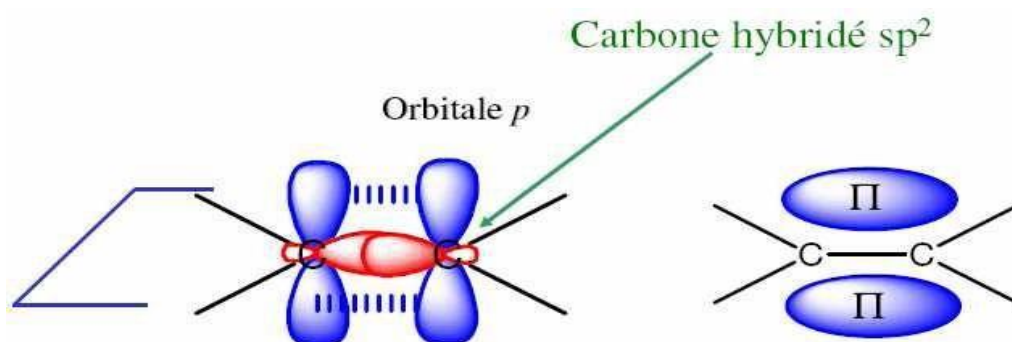
CHAPITRE II : Réactions d'addition électrophiles et nucléophiles

II Réactions d'addition électrophile

II.1 INTRODUCTION

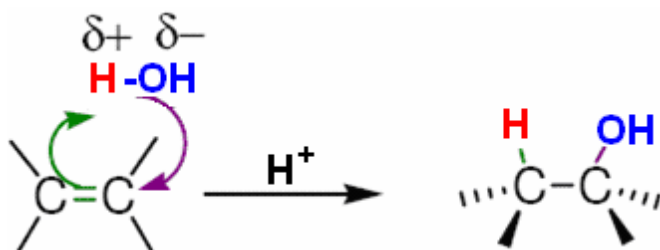
L'addition électrophile est une réaction dans laquelle un alcène (centre riche en électrons) réagit comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile (un cation ou une molécule présentant une lacune électronique)

Les alcènes peuvent subir des réactions d'addition (ouverture de la double liaison C=C par rupture de la liaison π). La liaison π est plus fragile que la liaison σ , c'est un site très réactif, de forte densité électronique. De plus, le nuage électronique de la liaison π , situé au-dessus et au-dessous du plan de la molécule est polarisable et peut réagir avec des espèces électrophiles.

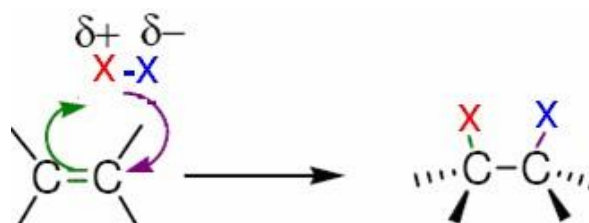
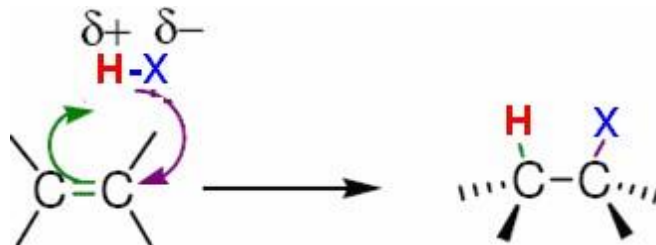


Les principales réactions d'addition électrophile sur les alcènes sont :

- Réactions d'hydratation :

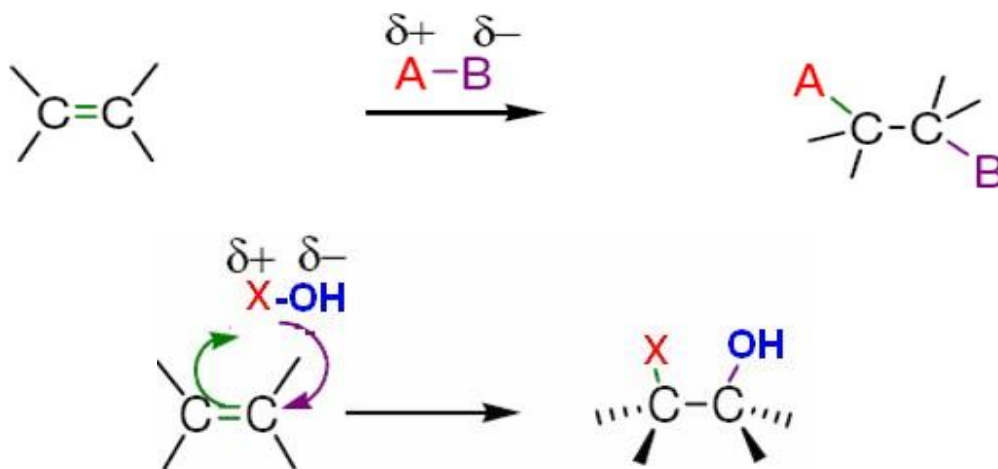


- Réactions d'hydrohalogénération :



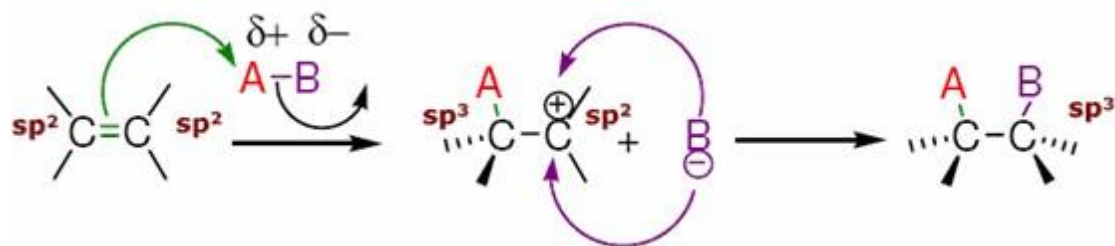
- Réactions de dihalogénéation :
- Réactions d'addition d'acides hypohalogénés :

D'une manière générale, le bilan d'une réaction d'addition électrophile s'écrit :



Cette réaction a lieu en 2 étapes :

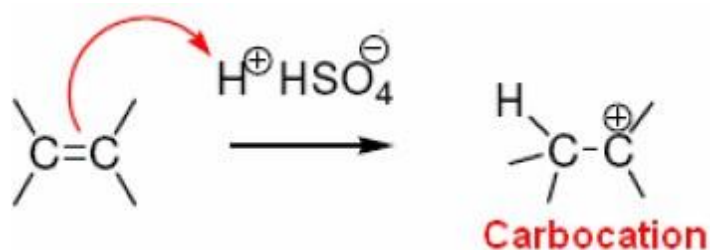
- ✓ Une étape lente qui correspond à l'attaque nucléophile de l'alcène sur le site électrophile du réactif (A-B) : ce qui conduit à la formation d'un intermédiaire réactionnel instable: un carbocation plan.
- ✓ Une étape rapide qui correspond à l'attaque du nucléophile B⁻ sur le carbocation.



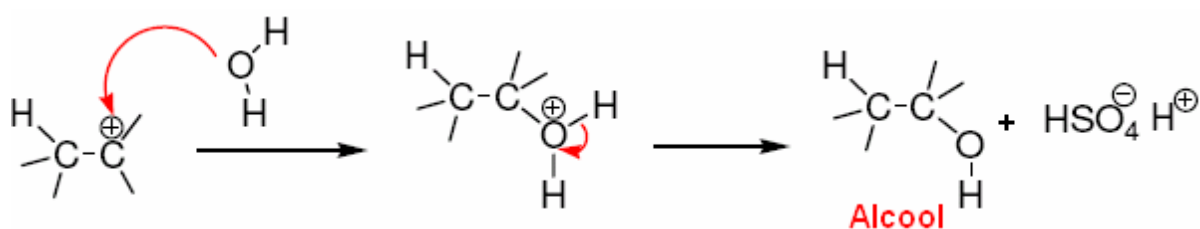
II.2. RÉACTIONS D'HYDRATATION SUR LES ALCÈNES

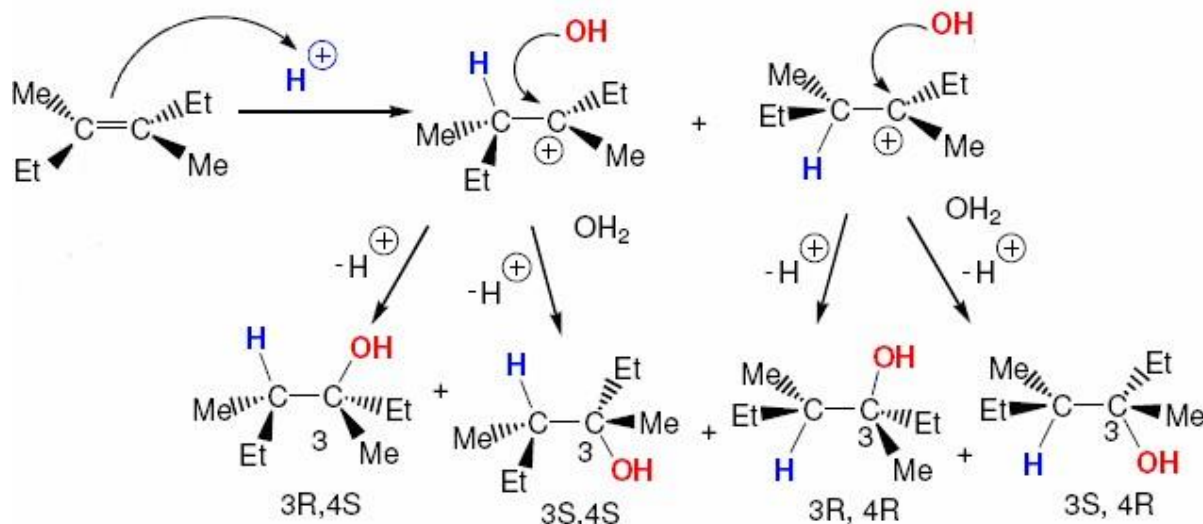
II .2.1 Mécanisme de la réaction : En présence de catalyseur acide, l'eau peut s'additionner sur les alcènes (hydratation) pour conduire à des alcools :

1^{ère} étape : Formation du carbocation (CC) intermédiaire :



2^{ème} étape : Le (CC) réagit avec l'eau. La régénération du catalyseur par déprotonation de l'intermédiaire formé, conduit à la formation de l'alcool :





Exemple : (E)-3,4-diméthylhex-3-ène

II.2.2 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :

○ La réaction d'hydratation d'un alcène dissymétrique est régiosélective; elle se fait préférentiellement avec fixation de H sur le carbone le moins substitué, de manière à former le carbocation le plus stable : les effets inductifs donneurs des groupements CH₃ stabilisent le carbocation (Règle de Markovnikov).

Règle de Markovnikov: lors de l'addition électrophile ionique d'un composé H⁺-A⁻ sur un alcène dissymétrique, H se fixe sur le carbone le moins substitué (le plus hydrogéné).

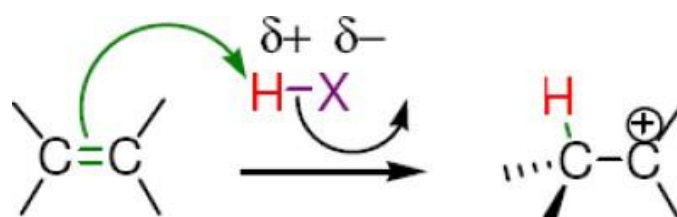
On n'observera aucune stéréosélectivité de la réaction car le carbocation pourra être attaqué d'un côté ou de l'autre du plan.

II.3. RÉACTIONS D'HYDROHALOGÉNATION SUR LES ALCÈNES

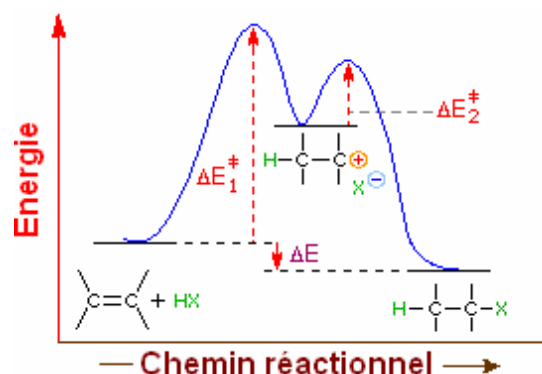
II.3.1 Mécanisme de la réaction

Les différents acides halohydriques HX (chlorhydrique, bromhydrique ou iodhydrique) s'additionnent sur les alcènes pour donner des dérivés monohalogénés.

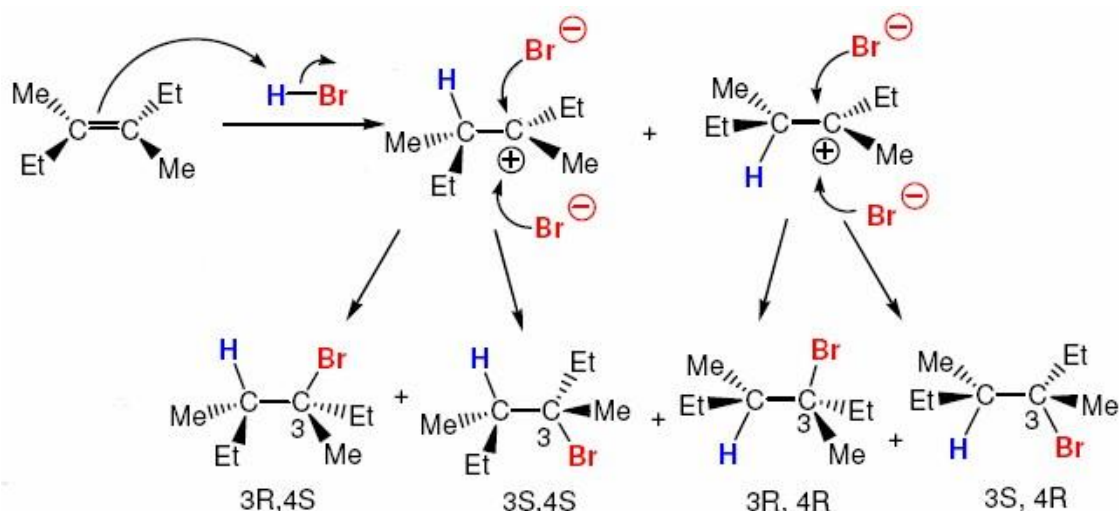
1^{ère} étape : L'électrophile H⁺ réagit sur les électrons π de la double liaison pour conduire à un carbocation (CC) intermédiaire :



2^{ème} étape : L'ion halogénure vient alors attaquer le carbocation pour finalement former la molécule halogénée :



Exemple : (E)-3,4-diméthylhex-3-ène



II.3.1 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :

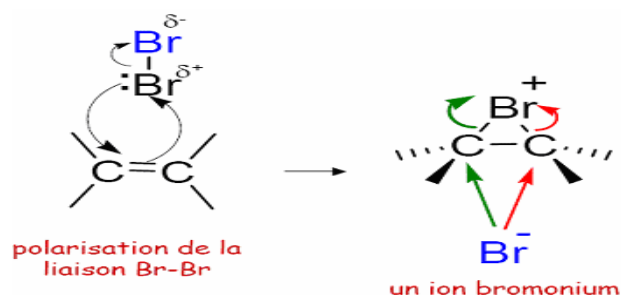
O L'hydrohalogénéation d'un alcène dissymétrique obéit à la règle de Markovnikov, le proton se fixe sur le carbone le moins substitué (le plus hydrogéné) de manière à former le carbocation le plus stable : les effets inductifs donneurs des méthyles stabilisent le carbocation). La réaction est régiosélective.

- On obtient tous les stéréoisomères possibles. La réaction est nonstéréosélective.
- On obtient les mêmes isomères de configuration à partir du (Z)-3,4-diméthylhex-3-ène : la réaction est non-stéréospécifique.

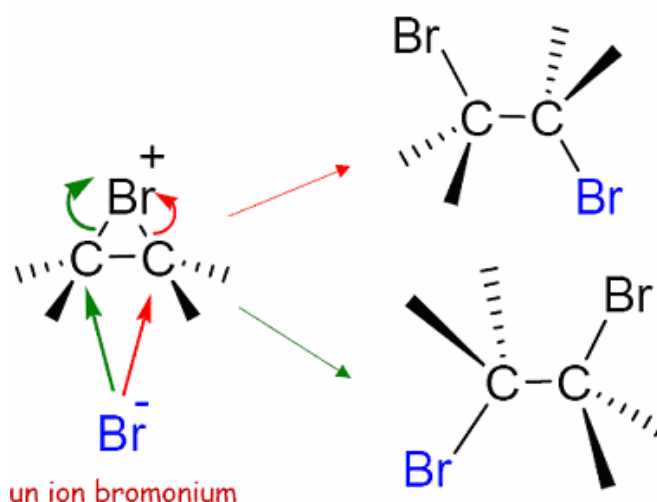
II.4. RÉACTIONS DE DIHALOGÉNATION SUR LES ALCÈNES

II.4.1 Mécanisme de la réaction : Lorsqu'un dihalogène X_2 (Cl_2 , Br_2 , I_2) est proche du champ des électrons π d'une double liaison, il se polarise ; ce qui explique l'apparition d'une extrémité électrophile de la molécule d'halogène.

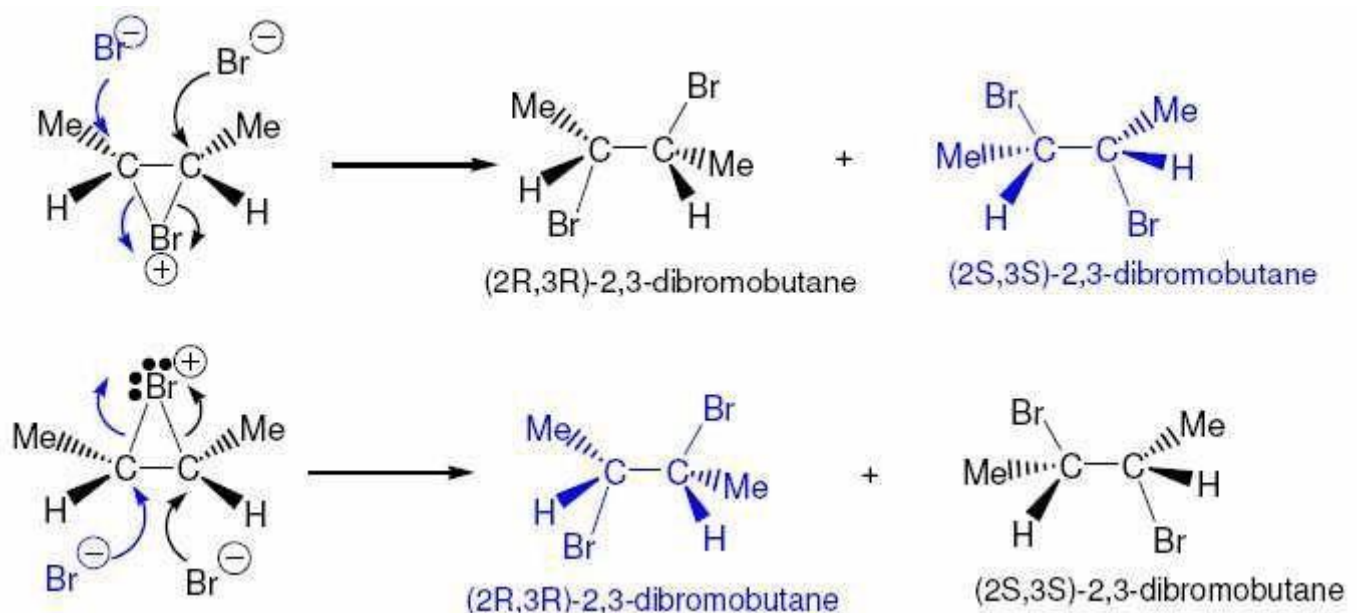
1^{ère} étape : L'atome de brome (X^+) vient former sur le substrat un pont halonium (bromonium) par dessus la liaison C-C :



2^{ème} étape : L'halogénure (X^-) libéré, attaque l'intermédiaire réactionnel en anti, générant ainsi un composé dihalogéné (dibromé) :



Exemple : Bromation stéréosélective du but-2-ène :



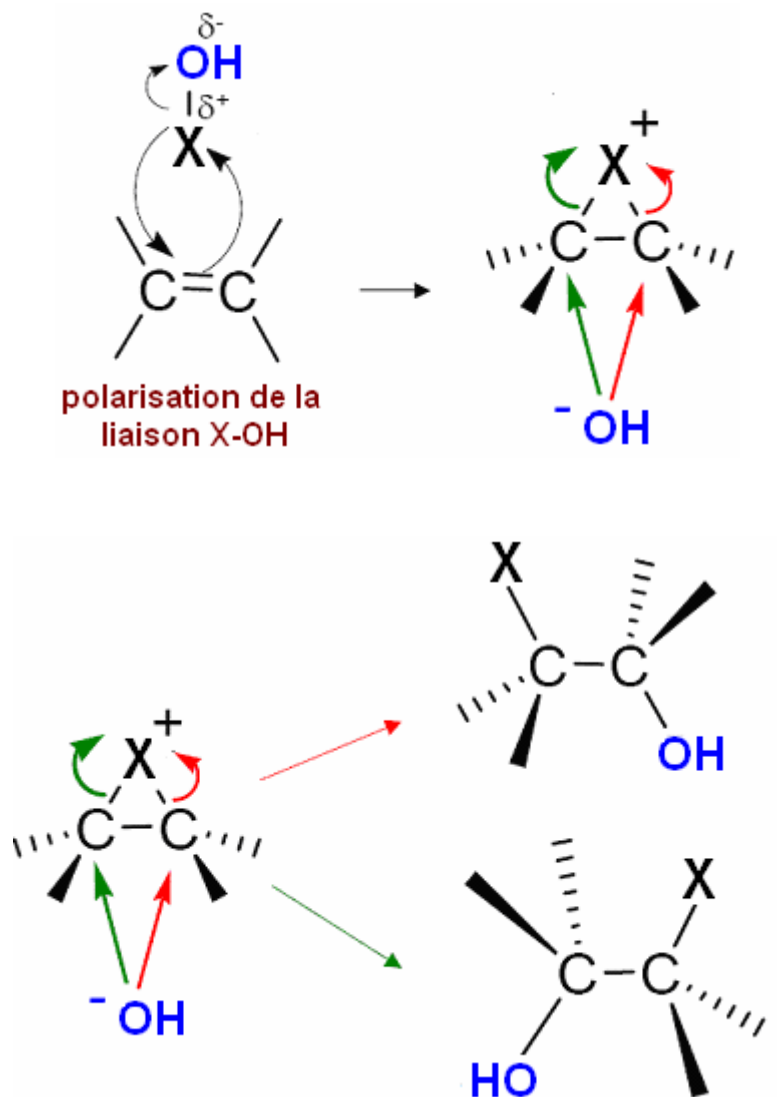
II.4.2 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :

- La dihalogénéation est une réaction non-régiosélective pour un alcène symétrique, qui peut être attaqué d'un côté ou de l'autre de la liaison C=C.
- Puisque la rotation autour de C-C est impossible à cause du pont halonium, le nucléophile ne peut attaquer que d'un seul côté de la double liaison : c'est-à-dire de façon antipériplanaire "anti" au pont. La dihalogénéation est donc une réaction stéréosélective.
- On obtient des produits différents à partir des deux diastéréoisomères de départ (Z et E): la réaction est stéréospécifique.

II.5. ADDITION D'ACIDES HYPOHALOGÉNEUX SUR LES ALCÈNES

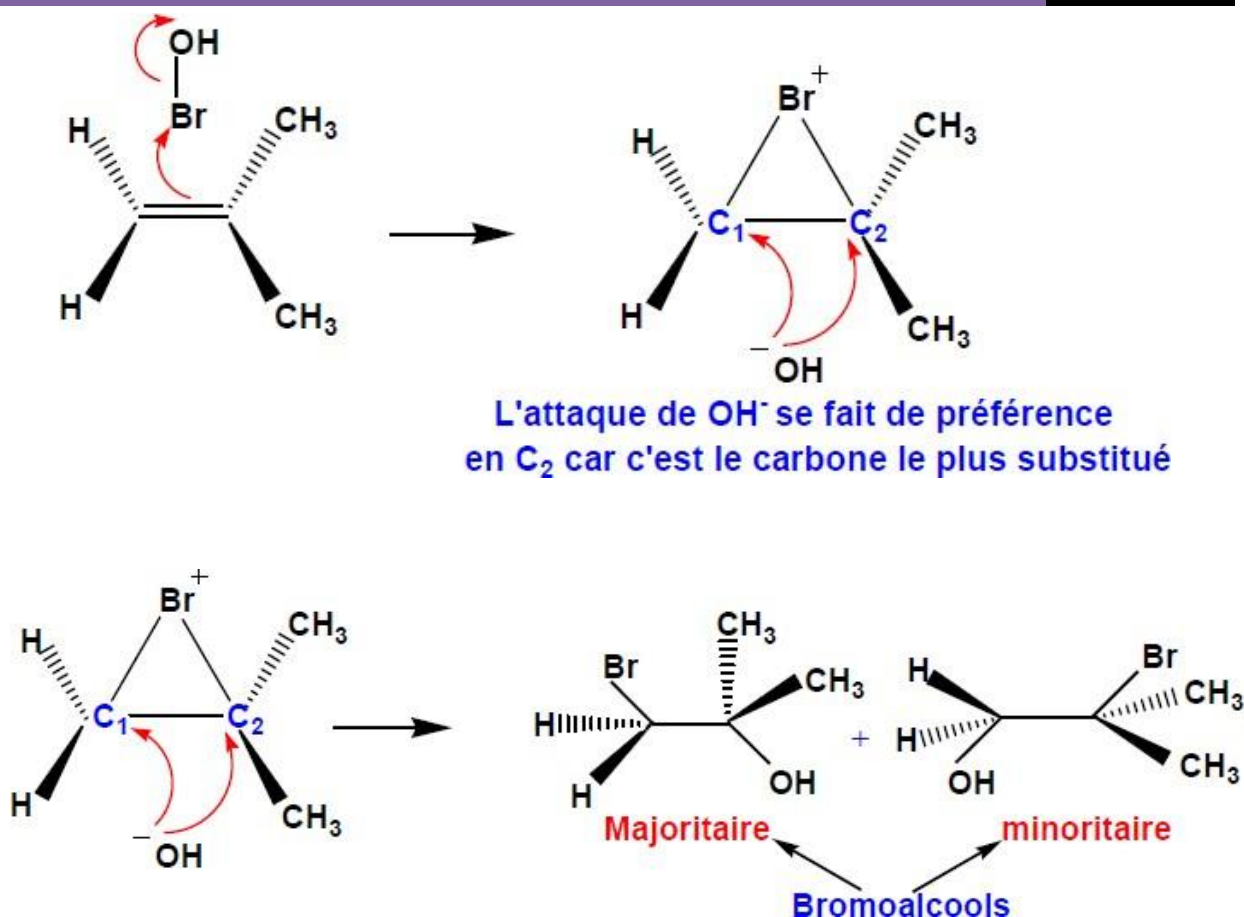
II.5.1 Mécanisme de la réaction : Selon le même principe que les dihalogènes X₂, les acides hypohalogéneux (HO-X) se polarisent et s'additionnent aux alcènes pour former des halogéno-alcools appelés : halohydrines.

1^{ère} étape : L'atome de brome (X^+) vient former sur le substrat un pont halonium par dessus la liaison C-C :



2^{ème} étape : L'ion (OH^-) attaque le pont halonium en anti, générant ainsi un halogéno-alcool

Exemple :

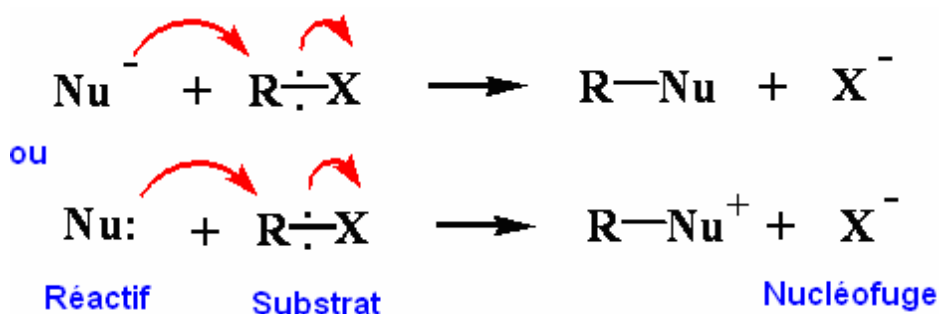


II.5.2 Régiosélectivité et Stéréosélectivité :

- L'addition des acides hypohalogénés est une réaction nonrégiosélective pour un alcène symétrique, qui peut être attaqué d'un côté ou de l'autre de la liaison $\text{C}=\text{C}$.
- Puisque la rotation autour de $\text{C}-\text{C}$ est impossible, le nucléophile ne peut attaquer que d'un seul côté de la double liaison : c'est-à-dire de façon antipériplanaire "anti" au pont halonium. La réaction est stéréosélective.

II.6. Réactions de Substitution Nucléophile

La substitution nucléophile résulte de l'attaque nucléophile sur un substrat par une espèce riche en électrons (molécule neutre ou anion) et du départ nucléofuge d'un groupement emportant un doublet d'électrons :



L'ouverture des liaisons est hétérolytique (ou ionique). Les dérivés halogénés et les alcools se prêtent bien à ce genre de réactions, du fait de la polarisation et de la polarisabilité des liaisons C-X et C-OH :

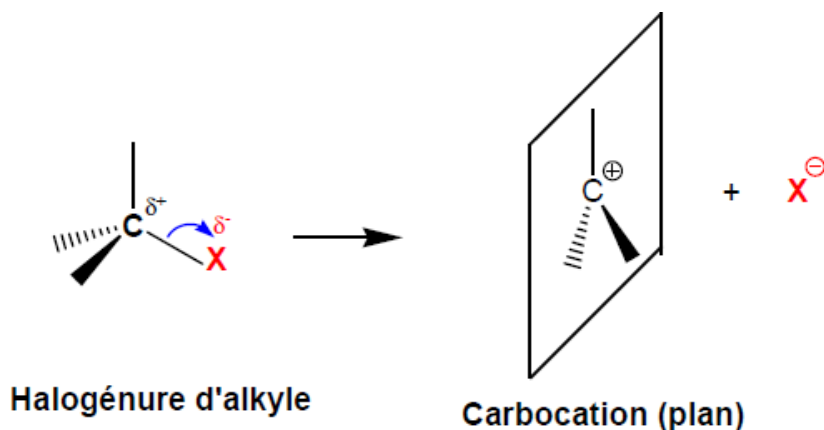
- La polarisation est due à la différence d'électronégativité.
- La polarisabilité qui est liée au volume de l'atome d'halogène caractérise la déformation du nuage électronique de la liaison sous l'action d'un champ électrique extérieur (solvant, réactifs...).

On distingue deux mécanismes différents de substitutions :

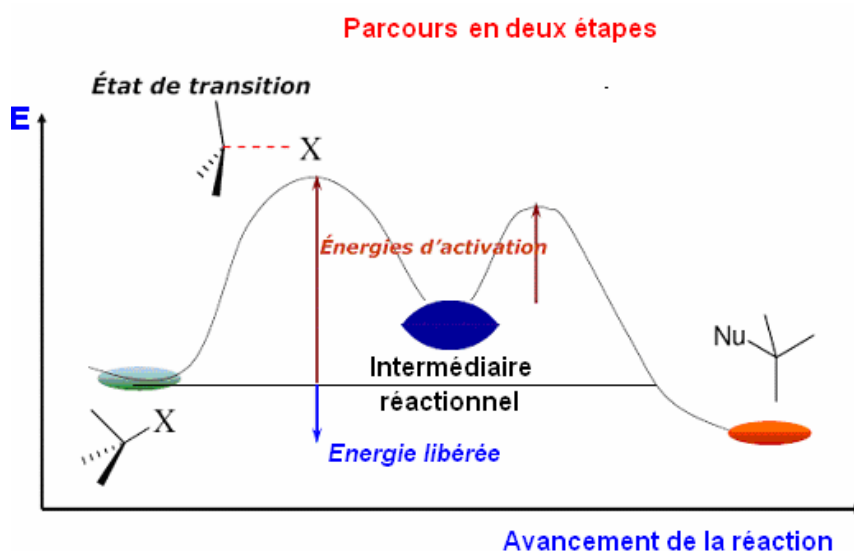
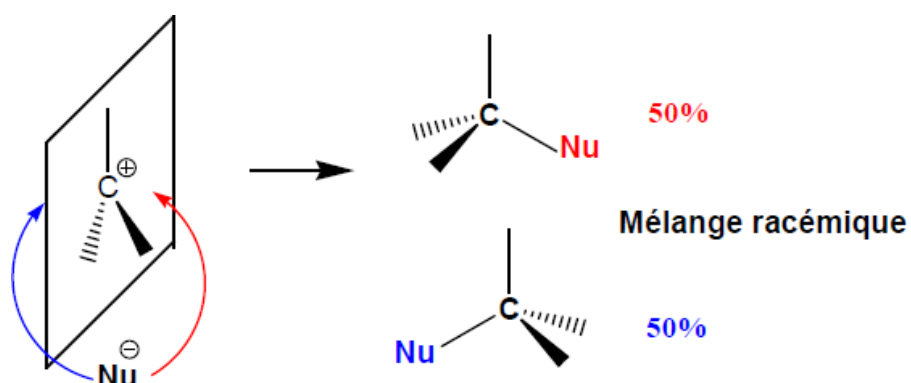
SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE MONOMOLÉCULAIRE (SN1)

Mécanisme de la réaction : réaction en deux étapes :

1^{ère} étape (lente et limitante par sa vitesse) : départ du nucléofuge et formation d'un carbocation plan

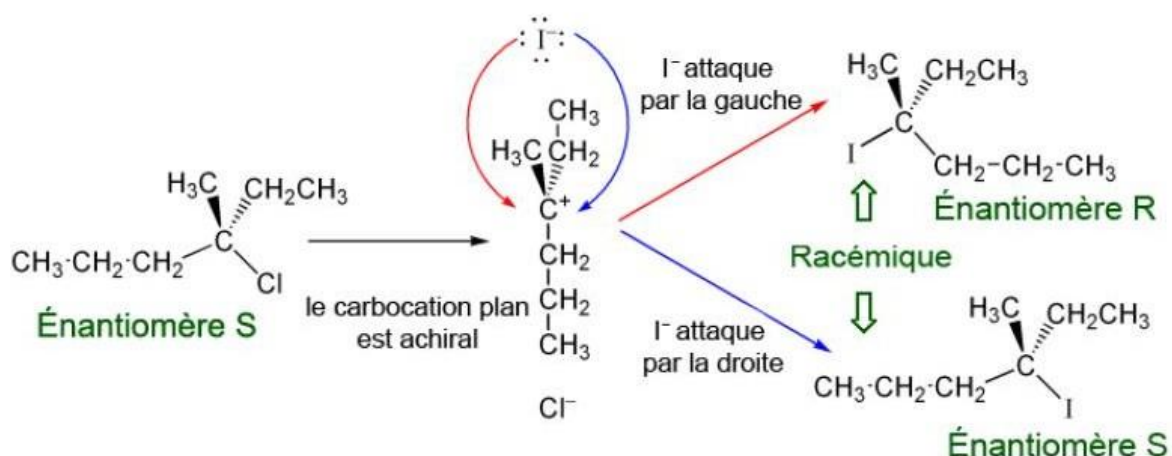


2^{ème} étape (rapide) : attaque du réactif nucléophile sur le carbocation, des deux cotes du plan



II.6.1 Stéréochimie : Le carbocation formé est plan, il peut être attaqué des deux côtés de

Exemple :



ce plan. Si le composé est optiquement actif, on aura formation d'un mélange d'énantiomères en quantités égales (perte de l'activité optique) : Réaction non stéréospécifique.

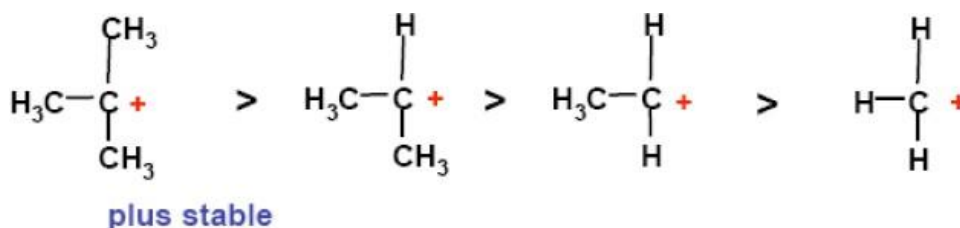
II.6.2 Vitesse de réaction : La substitution nucléophile SN1 est dite d'ordre 1 car elle obéit à une loi de vitesse de premier ordre : $v = k [R-X]$

Dans le cas d'une réaction d'ordre 1, la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration du substrat et indépendante de la concentration du réactif nucléophile.

Facteurs influençant la SN1 :

II.6.3 Classe du substrat : le mécanisme SN1 n'est possible que si le carbocation formé est stable. La stabilité du carbocation est favorisée par tout effet électronique permettant de diminuer la

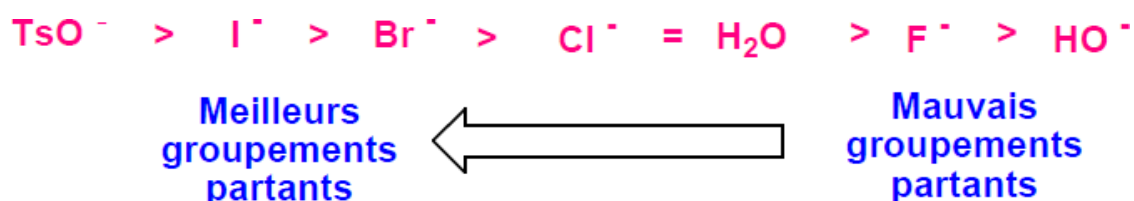
charge positive sur le carbone central : effet inductif (+I) et mésomère (+M) donneur.



La résonance (+M) stabilise également le carbocation donc favorise la SN1.

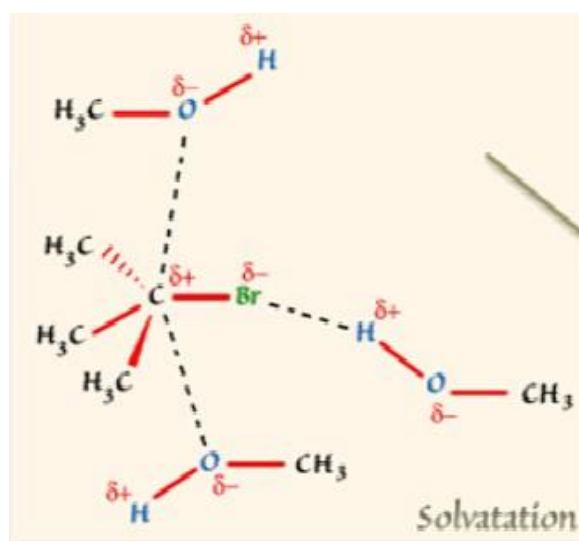
II.6.4 Le nucléofuge (groupement partant) : Plus la liaison est polarisable (et plus longue), plus sa rupture est facile et plus la réaction est rapide. La longueur de liaison croît quand le volume de X augmente.

La réactivité des halogénures d'alkyle, dans un mécanisme de substitution nucléophile, décroît selon la séquence :



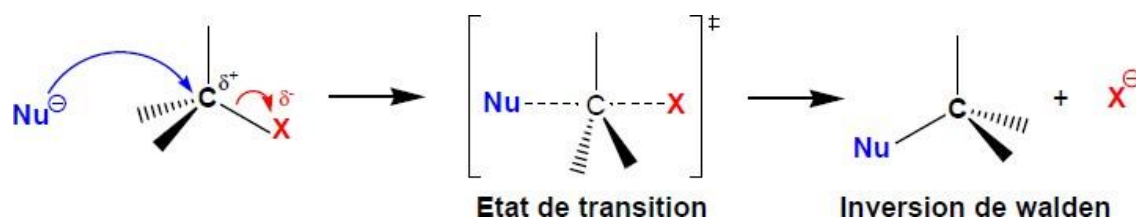
a) Le nucléophile : La vitesse de réaction est indépendante de la concentration du réactif nucléophile. Par conséquent, sa nature n'aura pas d'influence sur la vitesse de la réaction. Cependant, le nucléophile doit être plus réactif que le nucléofuge.

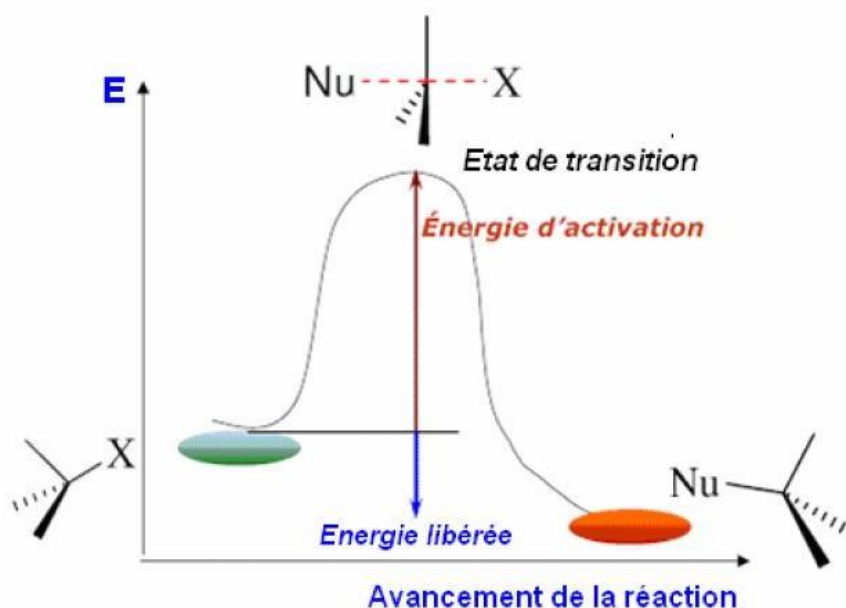
b) Le solvant : Un solvant polaire protique augmente la vitesse du mécanisme S_N1 , en formant des liaisons hydrogène avec le nucléofuge. Celles-ci vont polariser davantage la liaison $C-X$ et faciliter sa rupture, ce qui favorise la formation du carbocation.



II.7. SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE BIMOLÉCULAIRE (S_N2)

Ce mécanisme se déroule en une seule étape :





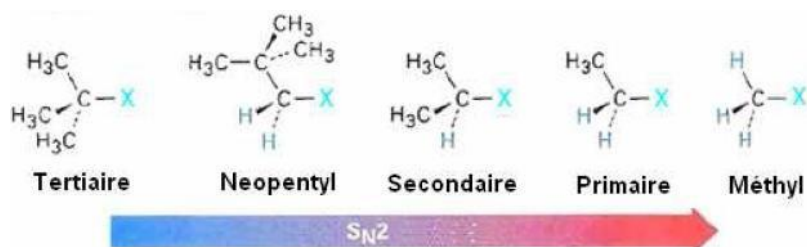
II.7.1 STÉRÉOCHIMIE : la réaction se fait en une seule étape. Si le carbone est asymétrique, la réaction conduit à une inversion de la configuration (Inversion de Walden). On obtient un seul énantiomère : Réaction stéréospécifique.

II.7.2 Vitesse de réaction : La substitution nucléophile SN2 est dite d'ordre 2 car elle obéit à une loi de vitesse de second ordre : $v = k [R-X] [Nu]$

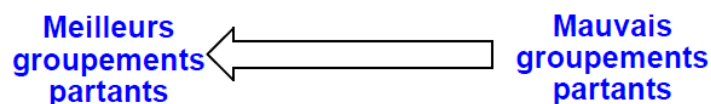
Dans le cas d'une réaction bimoléculaire (d'ordre 2), la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration du substrat et du réactif nucléophile.

II.7.3 Facteurs influençant la SN2 :

a) Classe du substrat : l'encombrement stérique sur le substrat gêne l'approche du nucléophile. L'encombrement croît avec la classe du substrat. L'ordre de réactivité pour la SN2 est inverse de celui observé pour la SN1 :



b) Nature du nucléofuge (groupement partant): de même que pour la SN1, plus une liaison est polarisable et plus sa rupture est facile :



c) Le nucléophile : La réactivité de la SN2 croît avec la nucléophilie du réactif :

- Dans les solvants polaires aprotiques, les anions sont moins solvatés et leur nucléophilie est l'inverse de celle observée en solvants polaires protiques :

Dans H_2O : $\text{I}^- >$

$\text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$ Dans

DMF : $\text{F}^- > \text{Cl}^- >$

$\text{Br}^- > \text{I}^-$

- Les nucléophiles chargés (anions : RO^- , HO^- , CN^- , X^- ...) sont plus forts que les nucléophiles neutres (NH_3 , H_2O , ROH ...).
- Les petits nucléophiles sont plus réactifs que les anions volumineux : moins d'encombrement stérique.

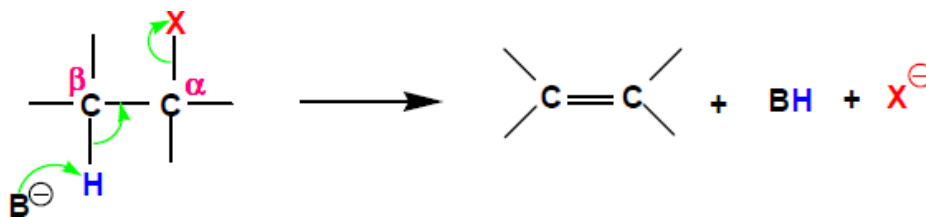
d) Le solvant : un solvant polaire protique diminue la vitesse de la SN2 en solvatant le nucléophile par liaison hydrogène, diminuant ainsi sa nucléophilie.

Par contre, un solvant polaire aprotique favorise la SN2 en solvatant le cation associé au nucléophile mais pas celui-ci : la charge positive étant à l'intérieur de la molécule de solvant et par conséquent, moins accessible pour solvater le nucléophile. Ce dernier restera alors libre dans le milieu, donc très réactif.

II.7.2 Réactions d'Élimination

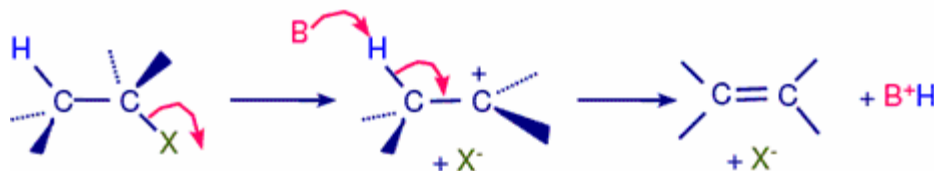
En chimie organique, une élimination est une réaction qui transforme un alcane substitué (halogénoalcane, alcool...) en alcène.

Le bilan d'une élimination sur un substrat saturé correspond au remplacement de deux liaisons σ par une liaison :



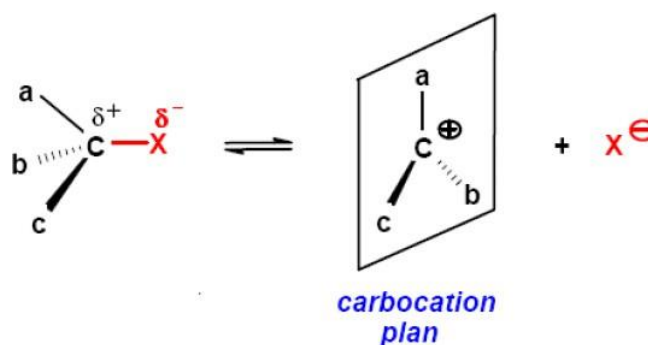
Comme pour la substitution nucléophile il existe une élimination unimoléculaire et une élimination bimoléculaire que l'on note respectivement E1 et E2.

II.8. ELIMINATION UNIMOLECULAIRE (E1)



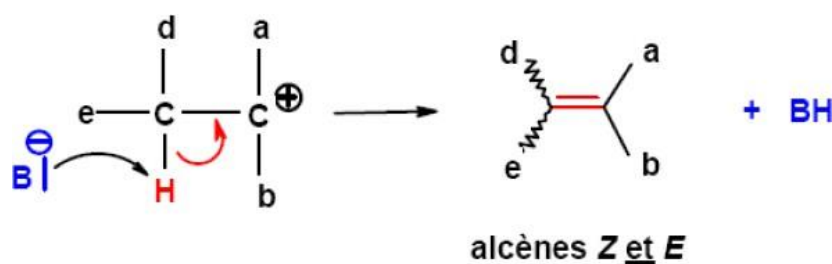
II.8.1. Mécanisme de la réaction : réaction en deux étapes :

1^{ère} étape (lente et limitante par sa vitesse) : la liaison C-X se rompt sous l'influence d'un



solvant polaire protique et un carbocation plan se forme :

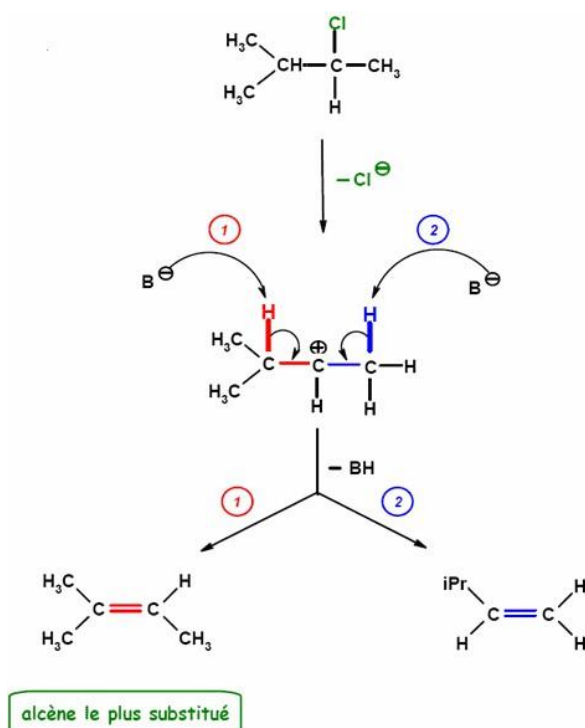
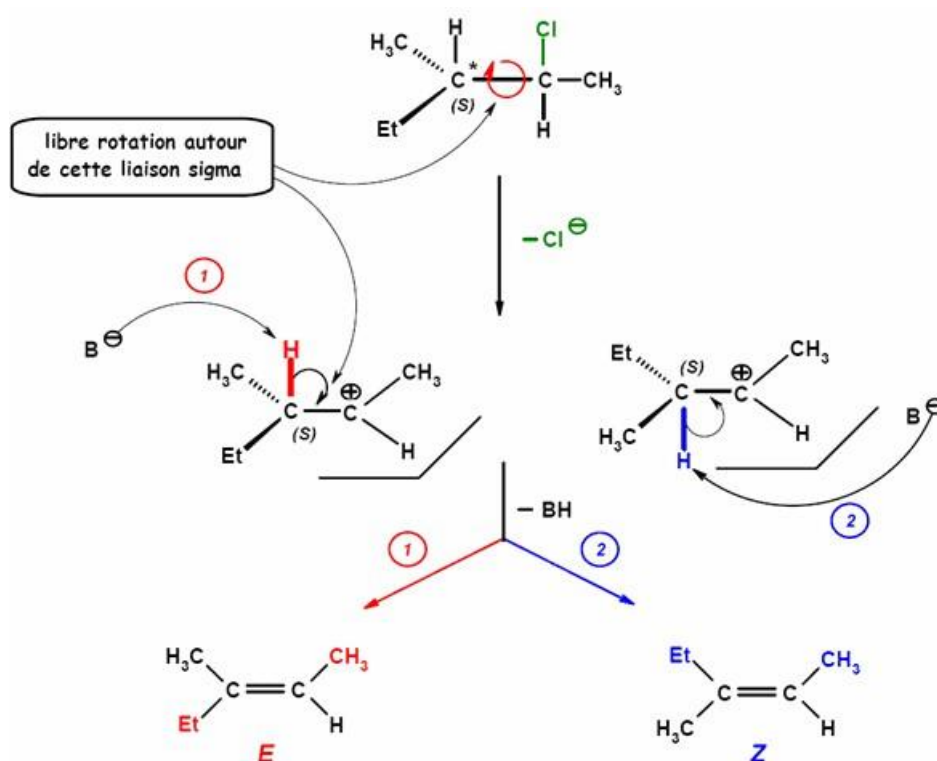
2^{ème} étape (rapide) : la base arrache un proton porté par un carbone adjacent à la liaison C-X,



pour conduire à un alcène :

II.8.2. Stéréochimie : La réaction est une β -élimination : le H arraché est en β de l'atome de carbone portant l'halogène.

La réaction conduit à un mélange de stéréoisomères Z et E, à cause de la libre rotation autour de la liaison C-C : Réaction non



stéréospécifique. Exemple :

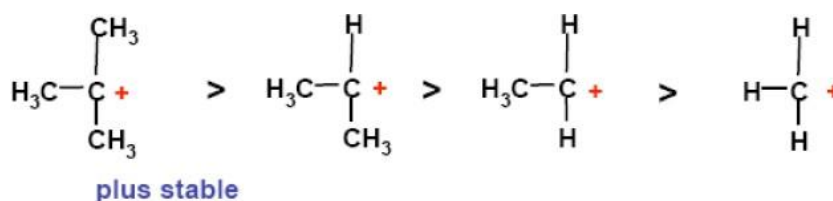
Règle de Zaitsev: Lors d'une réaction d'élimination, le proton part préférentiellement du le plus stable) : Réaction régiosélective. carbone le moins hydrogéné pour donner l'alcène le plus substitué (thermodynamiquement

Exemple :

II.8.3. Vitesse de réaction : La réaction est dite d'ordre 1 ou unimoléculaire, car elle obéit à une loi de vitesse de premier ordre : $v = k [R-X]$

La vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration du substrat et indépendante de la concentration de la base.

II.8.4. Facteurs influençant le mécanisme E1 :



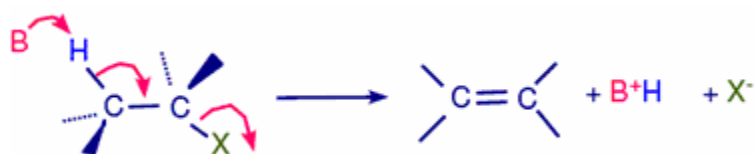
1. Classe du substrat : comme pour les $\text{S}_{\text{N}}1$,

II.8.5. Le nucléofuge : il faut un bon nucléofuge.

II.8.6. La base : La vitesse de réaction est indépendante de la concentration de la base. Cependant, la base doit être faible et peu nucléophile : pour éviter l'arrachement du proton pendant la 1^{ère} étape du mécanisme (NH_3 , R-NH_2 , R-OH ...).

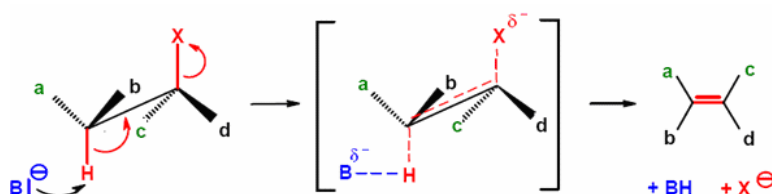
II.8.7. Le solvant : les solvants utilisés pour les réactions E_1 sont polaires et protiques.

II.9. ELIMINATION BIMOLECULAIRE (E2)

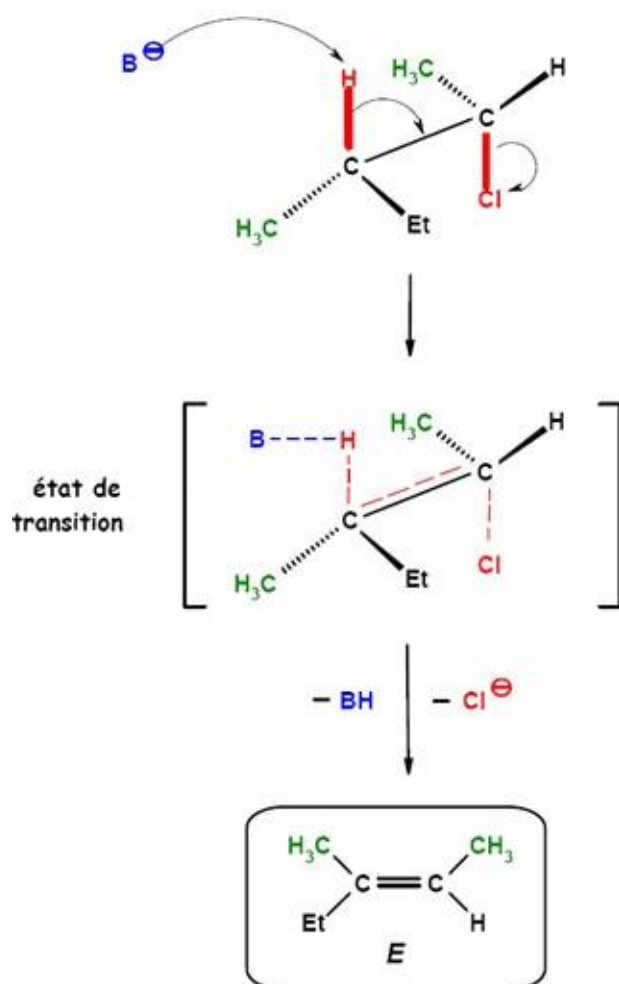


II.9.1 Mécanisme de la réaction : le mécanisme est concerté : passage par un état de transition.

Les liaisons C-X et C-H doivent être antipériplanaires (même plan), X et H doivent se trouver sur deux cotes opposés (en position anti).



II.9.2. STEREOCHIMIE : la réaction se fait en une seule étape. L'élimination se fait exclusivement quand H et X sont dans un même plan, en position antiparallèle. Obtention



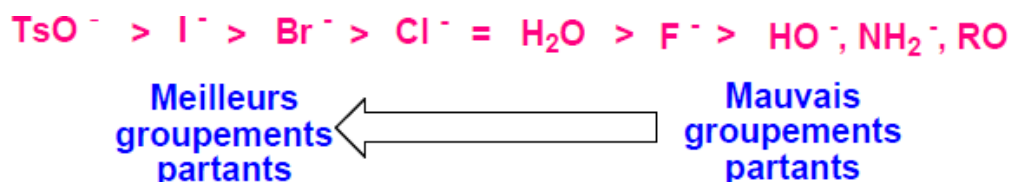
SEUL le stéréoisomère E de l'alcène est obtenu

d'un seul alcène de configuration Z ou E : Réaction stéréospécifique.

Règle de Zaitsev: Lors d'une réaction d'élimination, le proton part préférentiellement du carbone le moins hydrogéné pour donner l'alcène le plus substitué (thermodynamiquement le plus stable) : Réaction régiosélective.

II.8.3. Facteurs influençant le mécanisme E2 :

- a) Classe du substrat : plus la classe du substrat est élevée et plus le mécanisme E2 est facile : la formation de l'alcène correspond à une décompression stérique.
- b) Nature du nucléofuge (groupement partant): de même que pour le mécanisme E1, plus une



liaison est polarisable et plus sa rupture est facile :

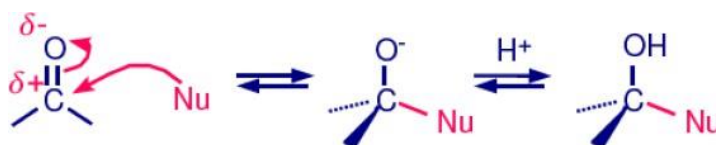
Le nucléophile : Pour un substrat donné, plus la base est concentrée et forte : OH^- (soude, potasse), RO^- (alcoolates), NH_2^- (amidures), plus la réaction E2 est favorisée.

- c) Le solvant : un solvant polaire aprotique accélère le mécanisme E2, en solvatant le cation associé à la base forte mais pas celle-ci : la charge positive étant à l'intérieur de la molécule de solvant et par conséquent, moins accessible pour solvater la base. Cette dernière restera alors libre dans le milieu, donc très réactive.

II.9. Addition nucléophile

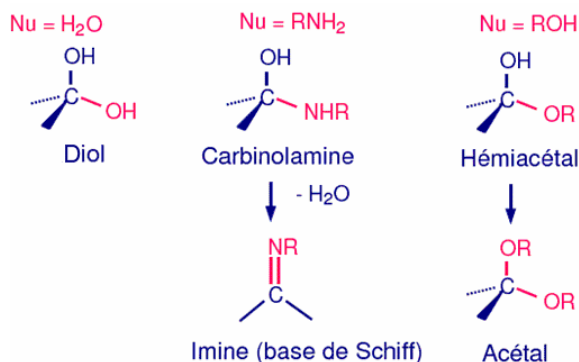
Comme tous les composés à liaisons multiples, les composés carbonyles peuvent subir des réactions d'addition.

Les aldéhydes et cétones peuvent subir des additions nucléophiles, grâce à la forte polarisation de la double liaison qui rend l'atome de carbone très réactif vis-à-vis des nucléophiles.



II.9.1. MÉCANISME GÉNÉRAL d'une ADDITION NUCLÉOPHILE

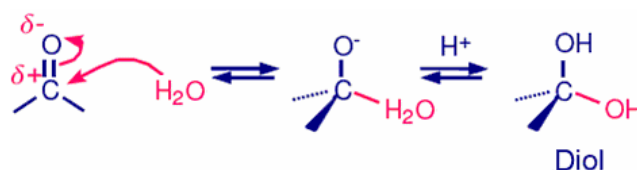
Les réactions d'addition nucléophile que subit le groupement carbonyle sont nombreuses,



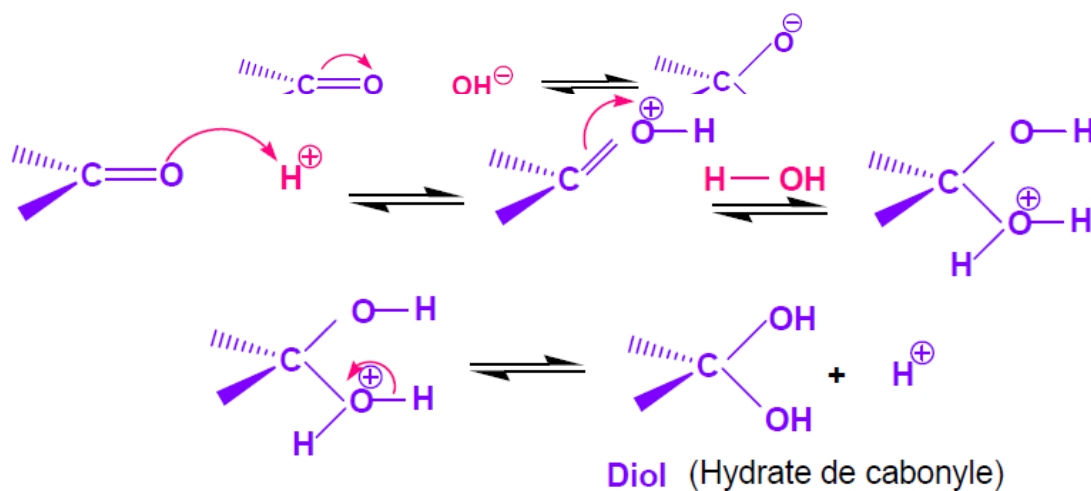
nous n'aborderons que les 3 types suivants :

1) Addition d'eau (Hydratation) :

L'eau s'additionne aux aldéhydes et cétones pour former des diols :



Cette réaction sera catalysée :

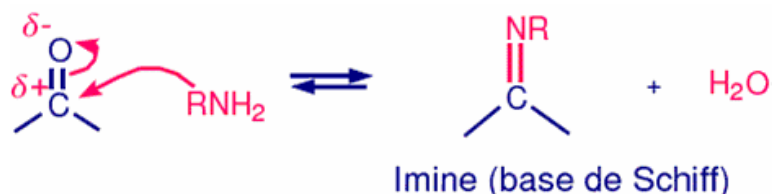
1^{er} cas : Catalyse basique2^{ème} cas : Catalyse acide

Remarque: L'hydrate de carbonyle est instable: l'hydratation est réversible.

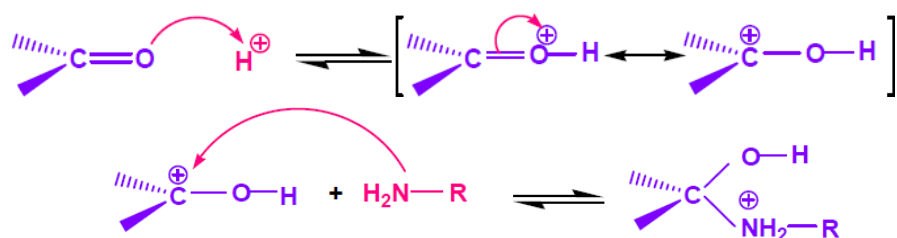
II.10. Addition des amines :

II.10.1 Formation des imines (base de Schiff) :

L'addition d'amines primaires sur la fonction carbonyle conduit à la formation d'imines (bases de Schiff) :

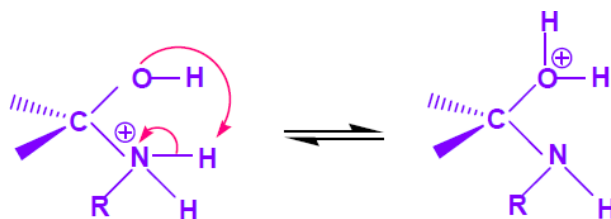


1^{ère} étape : Activation de la cétone avec H^+ :

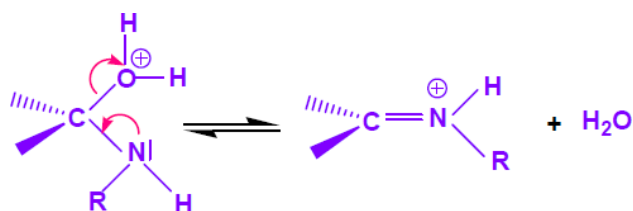


2^{ème} étape : Attaque nucléophile de l'amine :

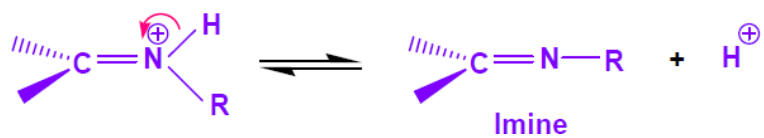
3^{ème} étape : Transfert du proton de l'azote vers l'oxygène :



4^{ème} étape : Déshydratation :



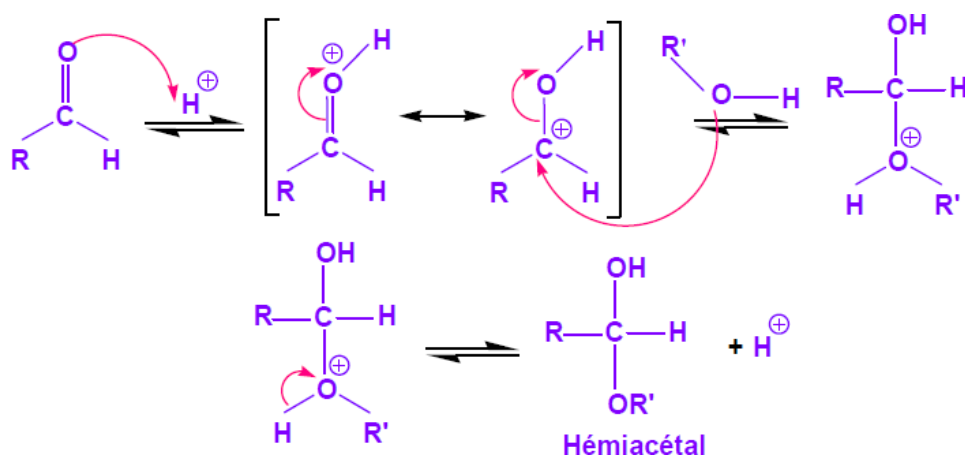
5^{ème} étape : Régénération du catalyseur :



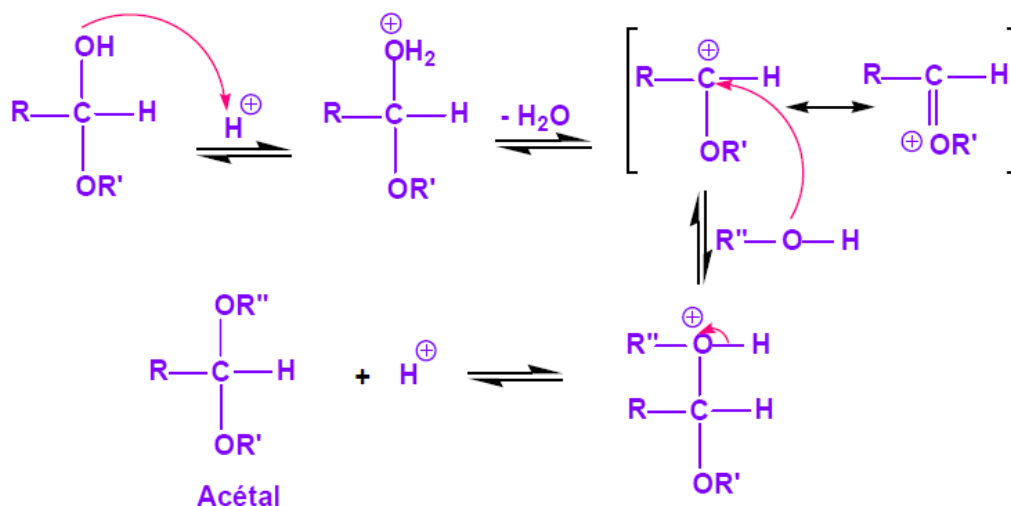
II.10.2 Addition des alcools (acétalisation) :

L'addition d'alcools à la fonction carbonyle est une réaction réversible qui conduit à la formation d'acétals, en milieu acide :

1^{ère} étape : Formation d'un hémiacétal :

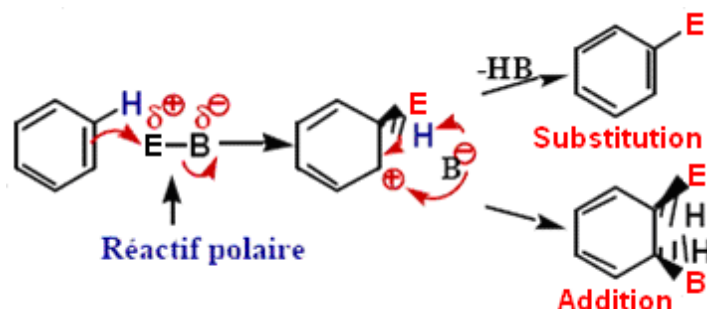


2^{ème} étape : Formation de l'acétal:



II.10.3 Substitution Electrophile

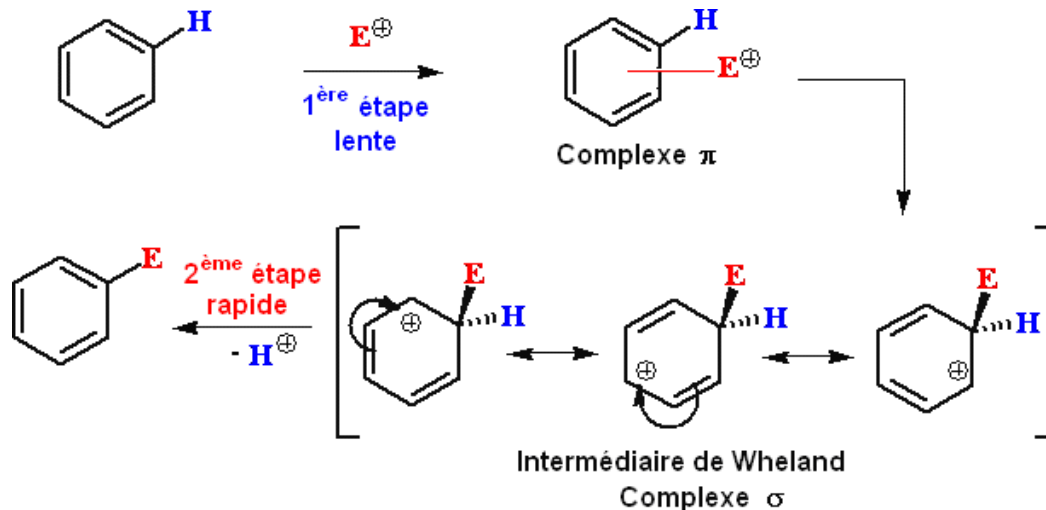
Bien que le benzène soit un composé insaturé, il donne difficilement des réactions d'addition



(les arènes sont moins réactifs que les alcènes). Par contre, les réactions de substitution y sont faciles.

Les réactions d'addition sont défavorisées car le produit d'addition n'est plus aromatique (destruction d'une double liaison). De plus, dans la deuxième étape, l'élimination de H^+ (réaction 1) qui rétablit l'aromaticité est plus rapide que l'addition de B^- sur le carbocation (réaction 2).

1) Mécanisme général de la substitution électrophile : le mécanisme se déroule en 2 étapes

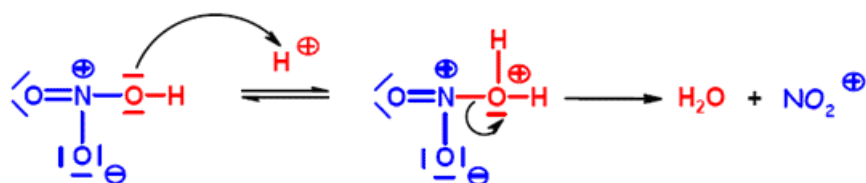


principales, il se résume comme suit :

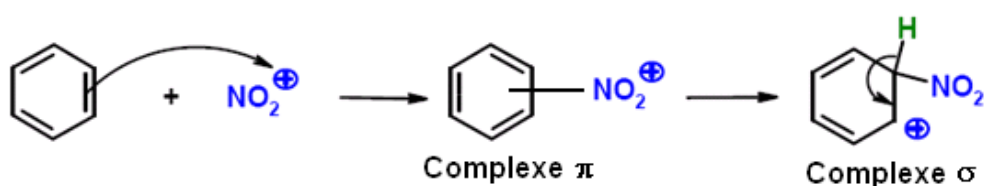
Remarque : Les différentes formes mésomères de l'ion intermédiaire formé, contribuent à la stabilité de l'espèce.

2) Mécanisme de la Nitration : introduction d'un groupement nitro (NO_2) sur le noyau aromatique :

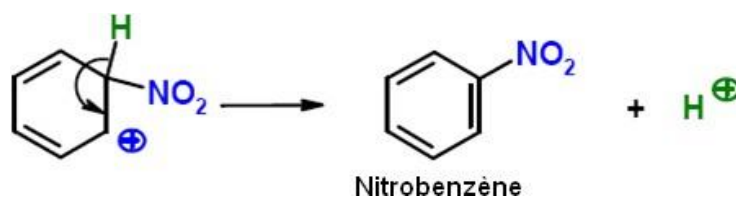
1^{ère} étape : formation du réactif électrophile : l'ion nitronium NO_2^+ à partir de l'acide nitrique fumant HNO_3 ou par action de H_2SO_4 concentré sur HNO_3 concentré.



2^{ème} étape (lente) : formation de l'intermédiaire de Wheland : Une fois l'électrophile NO_2^+ formé, il attaque le noyau aromatique pour conduire à un "complexe π ", peu stable.



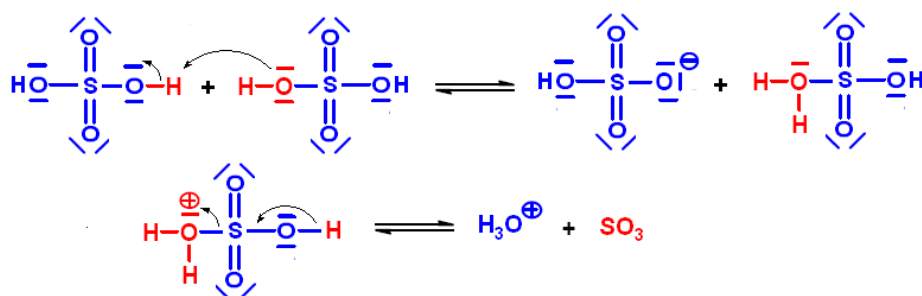
3^{ème} étape (rapide): obtention des produits de substitution : L'élimination rapide d'un proton



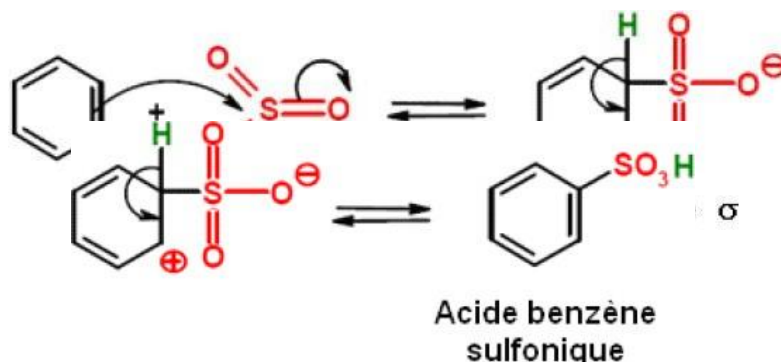
permet de reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons $\square$.

II.10.4. Mécanisme de la Sulfonation : introduction d'un groupement (SO_3) sur le noyau aromatique :

1^{ère} étape : formation du réactif électrophile neutre SO_3 : l'électrophile SO_3 est formé en milieu acide sulfurique (H_2SO_4) concentré.



2^{ème} étape (lente) : formation de l'intermédiaire de Wheland :



3^{ème} étape (rapide): obtention des produits de substitution

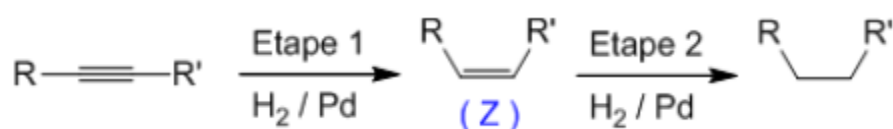
II.11. Réduction Catalytique

Lors d'une telle réduction, si on veut s'arrêter à l'alcène, il faut empoisonner le catalyseur. Pour cela, il existe plusieurs méthodes telles que l'addition dans le milieu de quinoléine, de sulfate de baryum, ou bien encore d'acétate de plomb.

- L'étape 1 de cette réaction se fait avec de l'hydrogène et du Palladium.

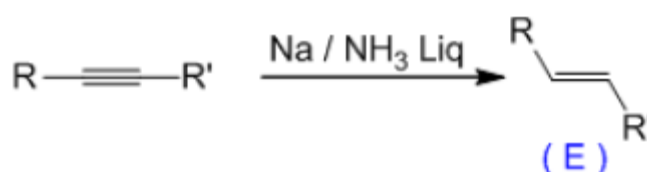
Lors d'une réaction catalytique, on forme l'alcène Z (cf. le chapitre 1).

- L'étape 2 est celle que l'on cherche à éviter en empoisonnant le catalyseur.



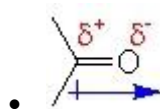
II.11.1 Réduction Chimique

- La réduction chimique permet quant à elle de s'arrêter à l'alcène de configuration E.
- On peut la faire soit avec du Sodium dans l'ammoniaque (Na/NH₃ Liquide), soit avec du Lithium dans l'ammoniaque (Li/NH₃ Liquide). Ce qui nécessite de travailler à basse température, c'est-à-dire vers -40°C, de façon à ce que NH₃ qui est un gaz à température ambiante, se liquéfie.

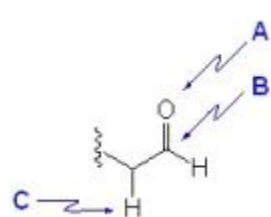


II.11.2 Généralités

- Sous le nom de dérivés carbonylés sont regroupés les aldéhydes et les cétones. Comme les dérivés halogénés, les dérivés carbonylés possèdent un moment dipolaire, représenté ci-dessous :



- Pour les aldéhydes, on note trois types d'attaques possibles dues à la fonction carbonyle :



A : Attaque d'électrophile.

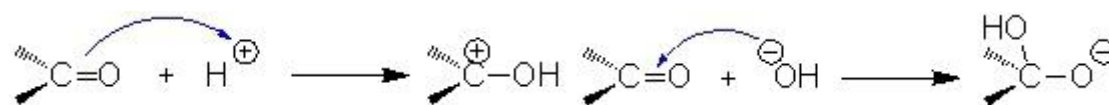
B : Attaque de nucléophile, celle d'un magnésien par exemple.

C : Attaque d'une base.

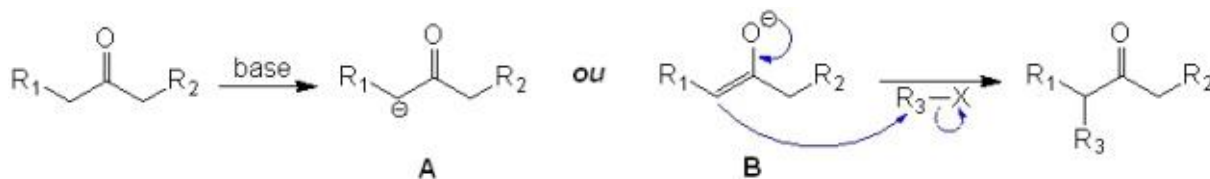
- De même pour les cétones on à :

Attaque électrophile

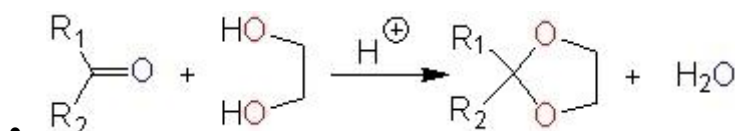
Attaque nucléophile



- Lorsque l'on déprotonne en α d'un carbonyle, il existe deux façons de représenter l'anion formé :



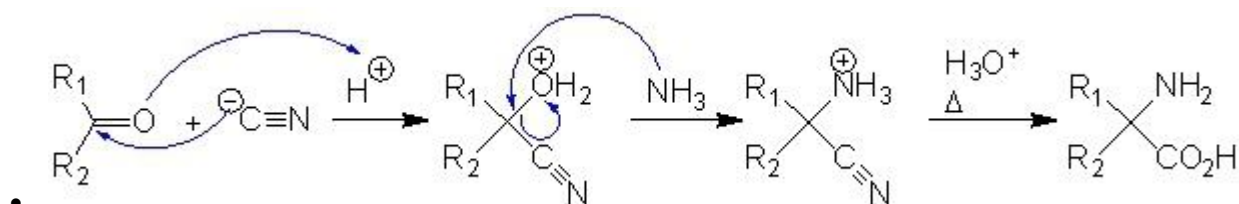
- De ces deux façons possible de représenter l'anion, la forme B est la forme privilégiée, c'est-à-dire la forme sur laquelle la charge négative est présente sur l'atome d'oxygène et non l'atome de carbone.



II.11.3 Réaction de Strecker

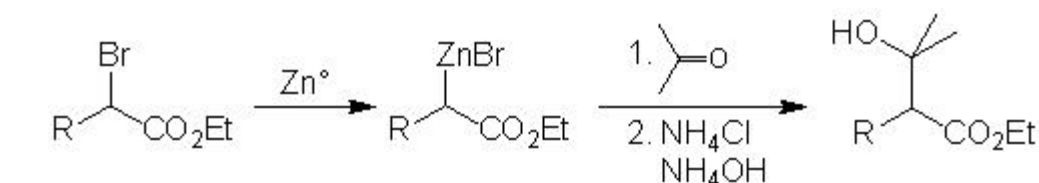
- Cette réaction permet de former un α -aminoacide à partir d'un dérivé carbonylé. La réaction peut être faite à partir de $\text{HCN} + \text{NH}_3$ ou bien $\text{NaCN} + \text{NH}_4\text{Cl}$. Les sels d'amines

primaire RNH_3^+ et d'amines secondaires R_2NH^+ peuvent être utilisés à la place de NH_4^+ ainsi on obtiendra des produits N-substitués ou N,N-disubstitués.



II.11.4 Réaction de Reformatski

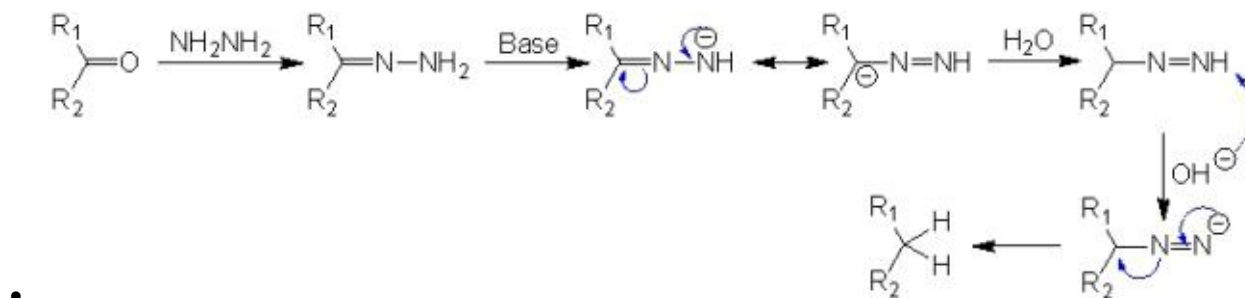
• La première étape de la réaction consiste à former un organozincique (une sorte d'organomagnésien). Les organozinciques sont en général moins réactifs que leurs homologues organomagnésiens et lithiens. La préparation de cet organozincique demande d'utiliser du zinc activé.



II.11.5 Réaction de Wolf Kishner

• La réaction suivante permet de passer d'un dérivé carbonylé, à l'alcane. La base employée peut être : ($\text{KOH} / \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ou ($t\text{BuOK} / \text{DMSO} / \text{H}_2\text{O}$).

• La première étape de la réaction permet de former une hydrazone.



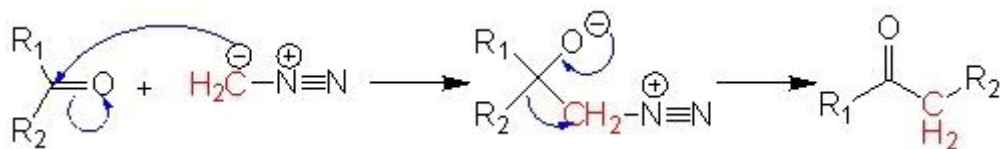
II.11.6 Réaction de Wittig

Cette réaction permet de transformer un dérivé carbonylé en un alcène, pour cela on utilise le réactif de Wittig ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{R}$).



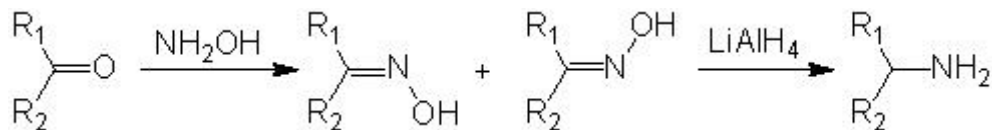
- Action du Diazométhane : Permet d'insérer un $-\text{CH}_2-$ sur une cétone, cette réaction est particulièrement intéressante dans le cas de cétones cycliques, où l'on peut agrandir le cycle d'un carbone. Le groupement qui migre est celui qui est le plus riche en électrons.

Dans notre exemple, on va considérer que R_2 est plus riche en électrons que R_1 , donc un groupe tertiaire doit migrer plus facilement qu'un secondaire, qui migre lui-même plus facilement qu'un groupement primaire.

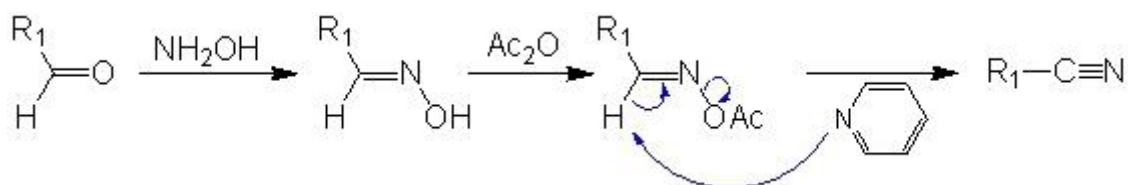


II.11.7 Action de l'hydroxylamine (NH_2OH)

- Permet de transformer une fonction cétone en amine :



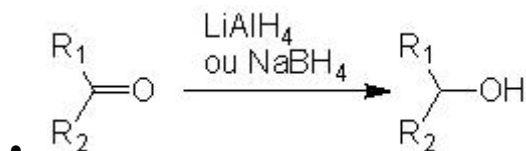
- Permet de transformer une fonction aldéhyde en nitrile :



II.12 Réduction et Oxydation des carbonylés

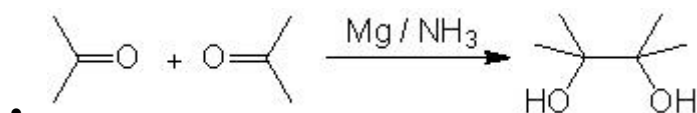
II.12.1 Hydruure double

- Dans un premier temps, on utilise un hydruure que l'on peut noter H^- , puis ensuite quel que soit l'hydruure, on utilise de l'eau de façon à faire une hydrolyse et donc à récupérer un substrat neutre.



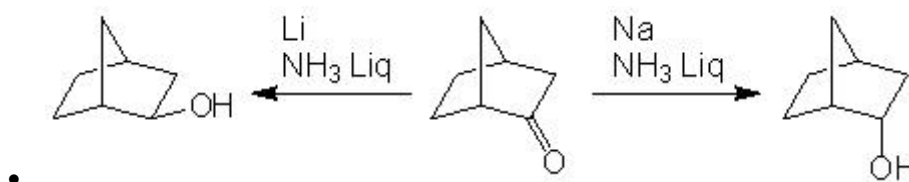
II.12.2 Réduction par les métaux

- C'est une réaction de duplication, avec formation d'un diol.



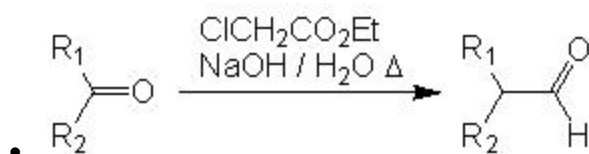
II.12.3 Réduction d'un système cyclique ponté

- On sait que les métaux dissout peuvent réduire les fonctions carbonyles, mais il est intéressant de noter que suivant le métal utilisé le résultat obtenu n'est pas le même.
- Ainsi dans l'exemple suivant, en utilisant du calcium dans l'ammoniaque liquide on obtient l'alcool en position endo alors qu'en utilisant du lithium, on obtient l'alcool en position exo.

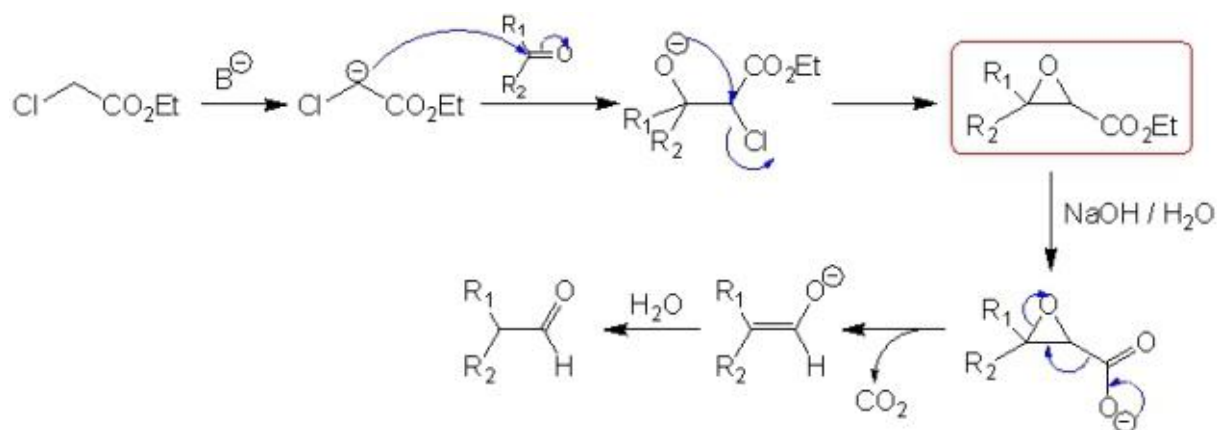


II.12.4 Réaction de Darzens

- Cette réaction permet de transformer une cétone en un aldéhyde contenant un carbone en plus. Dans un premier temps, on forme un ester glycidique qui va réagir avec la soude pour donner l'aldéhyde.

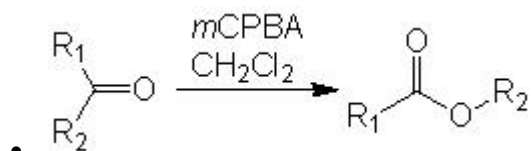


- Le Mécanisme de la réaction :

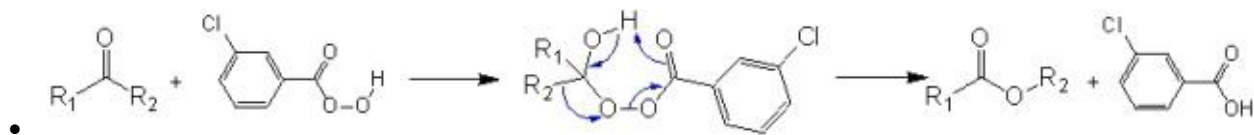


II.12.5 Oxydation de Baeyer Villiger

- Cette Réaction forme un ester et c'est le groupement le plus riche en électrons qui migre (tertiaire > cyclohexyle > secondaire > phényle > primaire > méthyle).

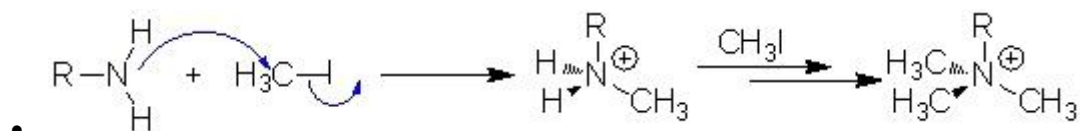


- Le mécanisme de la réaction :



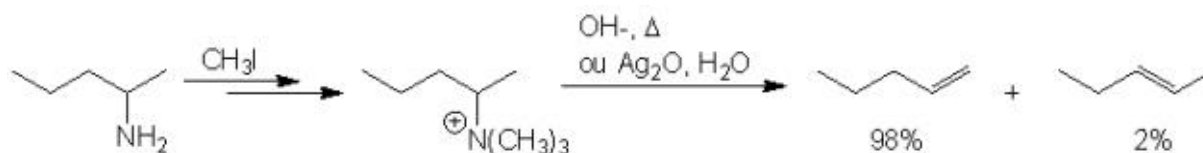
II.13 Alkylation Les Amines

- L'alkylation consiste à faire agir un dérivé halogéné avec une amine, l'inconvénient majeur de cette réaction c'est qu'elle se poursuit jusqu'à obtenir l'ion ammonium quaternaire.



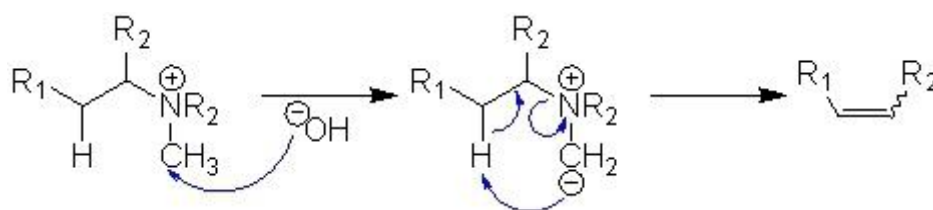
II.13.1 L'élimination d'Hofmann

- L'élimination d'Hofmann, permet d'obtenir le produit le moins encombré. En général, lorsqu'on fait une élimination on aboutit au produit le plus substitué, c'est la règle de Zaitsev. Or ici on fait une élimination anti Zaitsev.

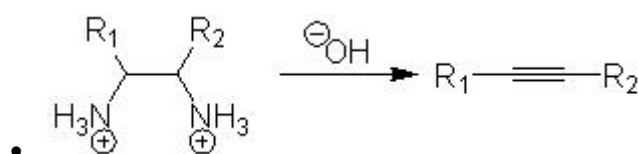


- Le mécanisme de la réaction est de type E2. La première réaction consiste à traiter une amine primaire, secondaire ou tertiaire par de l'iodure de méthyle de façon à convertir la fonction amine en ion ammonium quaternaire qui sera un bon nucléofuge.

- Puis le groupe hydroxyle va permettre l'élimination selon le mécanisme suivant :

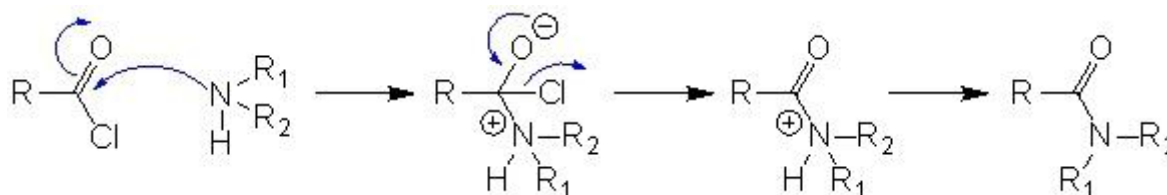


- Suivant la même méthodologie, il est possible d'obtenir une triple liaison en faisant une élimination à partir d'un 1,2 bis ammonium :



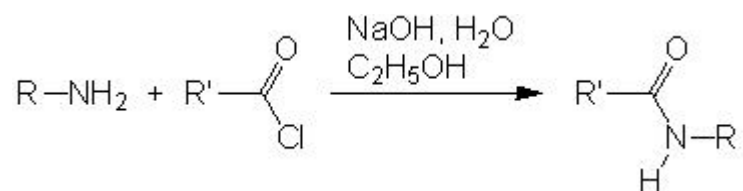
II.13.2 Acylation

- Il est possible d'acyler les amines primaires et secondaires par des chlorures d'acyles ou même des anhydrides d'acides. En revanche ce n'est pas possible pour les amines tertiaires et cela se comprend bien au vu du mécanisme :



II.13.3. Réaction de Schotten - Baumann :

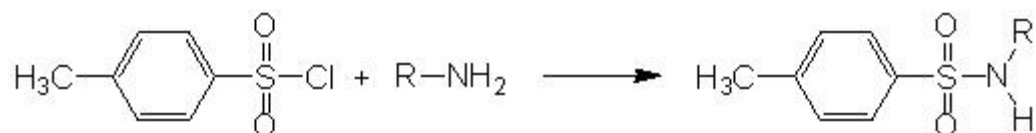
- Méthode qui permet de former une fonction amide à partir d'une fonction amine et d'un chlorure d'acyle. La même réaction entre une amine et un acide carboxylique n'a pas lieu.



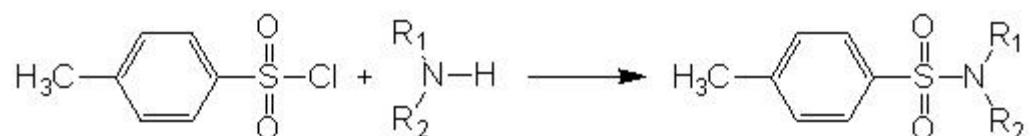
II.13.4. Sulfonation

La sulfonation est une méthode (chimique) qui permet d'identifier le type d'amine auquel on a à faire. Une méthode spectroscopique, comme les infrarouges, nous permettrait aussi de savoir si l'on a à faire à une amine primaire ou secondaire.

- Amines I : Le produit de sulfonation est insoluble dans l'eau

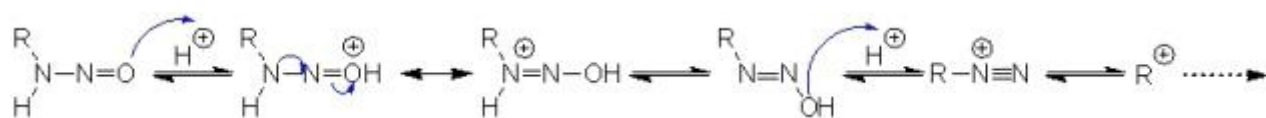


- Amines II : Le produit de sulfonation est soluble dans l'eau

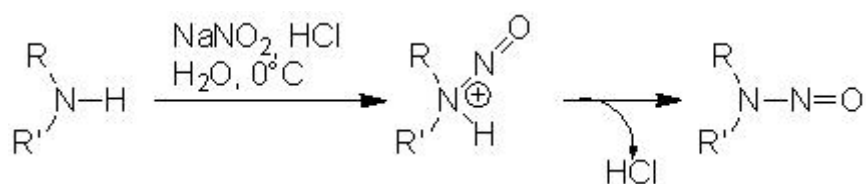


II.13.5. Nitrosation

- Amines I : On forme un carbocation, qui va pouvoir se réarranger de façon à être le plus stable possible. Puis il réagira avec un anion.

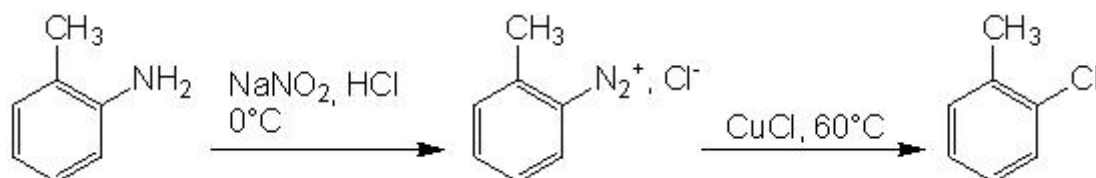


- Amines II :



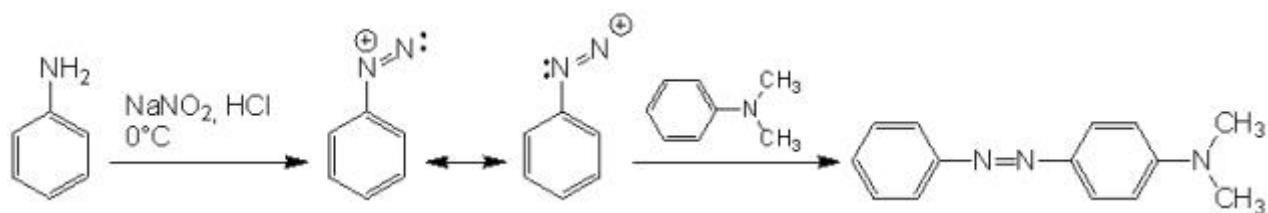
- Amines III : pas de réaction à froid, décomposition à température ambiante.

- Réaction de Sandmeyer : Le mécanisme invoqué pour cette réaction est de type radicalaire, au cours duquel le cuivre change de degrés d'oxydation ($\text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$). La diazonium est réduit par le cuivre, il se forme alors un radical aryle (aryle : cycle aromatique mono ou polysubstitué).



- Diazotation : La diazotation permet entre autre de faire des couplages, cette réaction est utilisée notamment pour la préparation de colorants. Le rouge de paranitroaniline est préparé à partir d'une réaction de diazotation.

L'énorme inconvénient de ces réactions, réside dans les conditions opératoires. En effet, il ne faut pas dépasser les 5°C , car au-dessus de 5°C le produit se dégrade et libère de l'azote.



II.13.6. Réactions sur les carbonylés

- Amines I : Formation d'une imine intermédiaire, qui peut être réduite en amine secondaire.

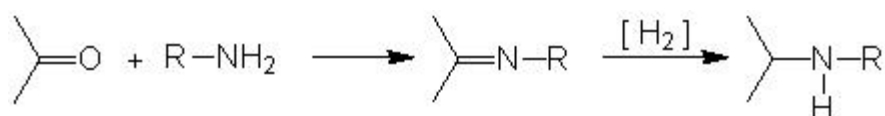
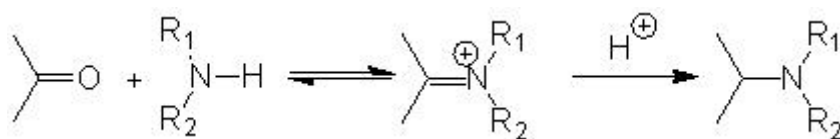


Fig. 75

- Amines II : Formation d'un ion iminium, qui conduit à une amine tertiaire.



Remarque:

- Les réactions présentées ne sont possibles qu'en catalyse acide. La présence de protons doit donc être indiquée.
- Traditionnellement, la réaction d'une amine secondaire sur un dérivé carbonyle est présentée comme conduisant à une énamine ce qui n'est pas indiqué sur le schéma présenté.

Exercice 1

1. En présence d' AlCl_3 , le 1-chloropropane (noté A) et le 2-chloropropane (noté B) donnent le même réactif. Expliquer sa formation.
2. En présence d' H_2SO_4 le propan-2-ol (noté C) et le propène (noté D) donne le même réactif. Expliquer sa formation.
3. L'action sur le benzène de A, B, C ou D en présence d'un catalyseur conduit au même composé. Expliquer sa formation.

Exercice 2

1. On soumet le benzène à l'action du brome en présence d' AlBr_3 anhydre. On obtient le composé A. Ce dernier est traité par le mélange sulfonitrique. Quels sont les produits formés ?
2. On soumet d'abord le benzène au mélange sulfonitrique puis le produit obtenu est traité par le brome en présence de AlBr_3 . Qu'obtient-on ?

Exercice 3

L'oxydation d'un carbure aromatique A (C_9H_{12}) conduit à un triacide (B) $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_6$.

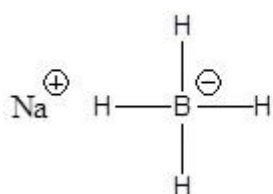
Quelle formule doit-on attribuer à A dans les 3 cas suivants :

1. A donne un seul dérivé mononitré
 2. A donne deux dérivés mononitrés
- A donne trois dérivés mononitrés

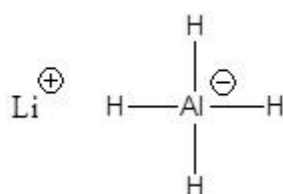
CHAPITRE III: Réactions de réduction des fonctions carbonyles

III.1: Réduction des carbonyles en alcools à l'aide d'hydrures métalliques

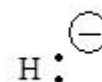
Les sources les plus communes de l'hydrure Nucleophile sont l'hydrure de lithium aluminium (LiAlH_4) et le borohydrure de sodium (NaBH_4). Note ! L'anion hydrure n'est pas présent pendant cette réaction ; ces réactifs servent plutôt de source d'hydrure en raison de la présence d'une liaison métal-hydrogène polaire. Comme l'aluminium est moins électronégatif que le bore, la liaison Al-H du LiAlH_4 est plus polaire, ce qui fait du LiAlH_4 un agent réducteur plus fort.



Sodium Borohydride

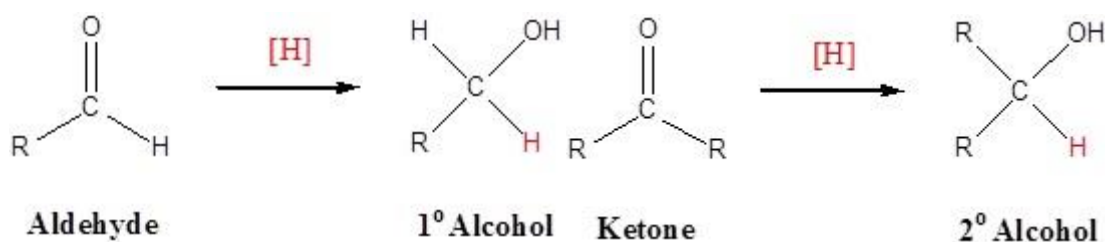


Lithium Aluminum Hydride



Hydride Nucleophile

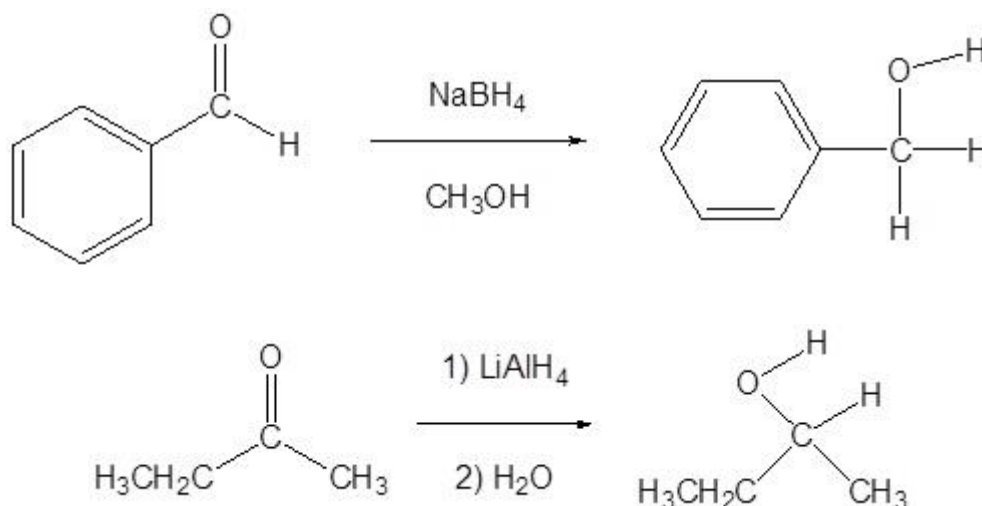
L'addition d'un anion hydrure (H^-) à un aldéhyde ou à une cétone donne un anion alcoxyde qui, par protonation, donne l'alcool correspondant. Les aldéhydes produisent 1°-alcools et les cétones 2°-alcools.



Dans les réductions d'hydrures métalliques, les sels d'alcoxyde obtenus sont insolubles et doivent être hydrolysés (avec précaution) avant que le produit alcoolique puisse être isolé. Dans la réduction du borohydrure de sodium, le système de solvant méthanol réalise automatiquement cette hydrolyse. Dans la réduction de l'hydrure de lithium-aluminium, l'eau est généralement ajoutée dans une deuxième étape. Le lithium, le sodium, le bore et l'aluminium finissent sous forme de sels inorganiques solubles à la fin des deux réactions.

Note ! LiAlH_4 et NaBH_4 sont tous deux capables de réduire les aldéhydes et les cétones en alcool correspondant.

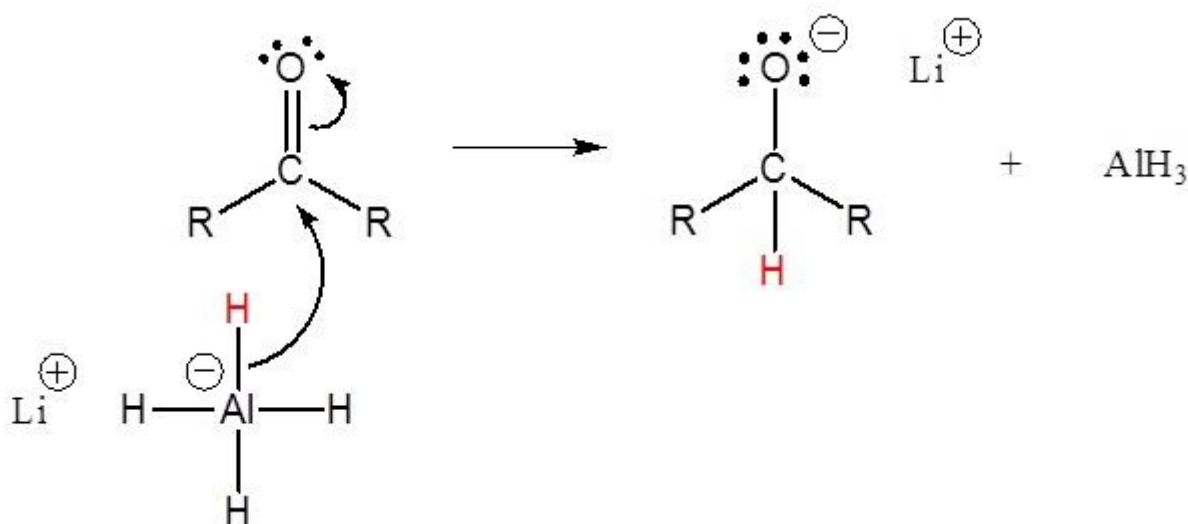
EXEMPLE



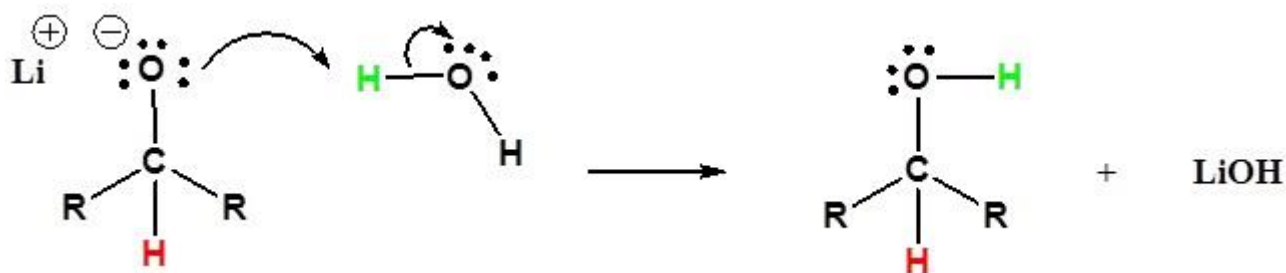
III.1.1.Mécanisme

Ce mécanisme est pour une réduction de LiAlH_4 . Le mécanisme de réduction du NaBH_4 est le même, sauf que le méthanol est la source de protons utilisée dans la deuxième étape.

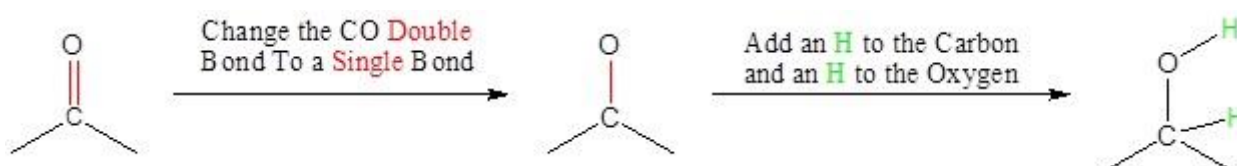
1) Attaque nucléophile par l'anion hydrure



2) L'alkoxyde est protoné



Passer des réactifs aux produits simplifiés



III.1.2. Propriétés des sources d'hydrure

Deux sources pratiques de réactivité de type hydrure sont les hydrures métalliques complexes hydrure de lithium-aluminium (LiAlH_4) et borohydrure de sodium (NaBH_4). Ce sont des solides blancs (ou presque blancs) qui sont préparés à partir d'hydrures de lithium ou de sodium par réaction avec des halogénures et esters d'aluminium ou de bore. L'hydrure de lithium-aluminium est de loin le plus réactif des deux composés, réagissant violemment avec l'eau, les alcools et autres groupes acides avec l'évolution de l'hydrogène gazeux.

III.2. La méthode de Bouveault-Blanc

La méthode de Bouveault-Blanc est une méthode historique et spécifique de réduction des esters en alcools primaires, utilisant du sodium métallique dans un alcool.

III.2.1. Principe et Réactifs

Cette méthode est particulièrement remarquable car elle utilise un réducteur différent des hydrures ou de l'hydrogène gazeux.

Réactifs : L'agent réducteur est le sodium métallique (Na), généralement en présence d'éthanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Fonction réduite : Elle est spécifiquement adaptée à la réduction des esters (RCOOR'). Chaque molécule d'ester est réduite en deux molécules d'alcool : un alcool primaire issu de la partie acyle (RCH_2OH) et l'alcool provenant du groupe alkoxyle ($\text{R}'\text{OH}$).

III.2.3.Mécanisme et Conditions

Le mécanisme de la Bouveault-Blanc est fondamentalement différent de ceux impliquant les hydrures.

- Mécanisme : C'est une réaction par transfert d'électrons (plutôt que par transfert d'hydrure). Le sodium métallique cède un électron à la molécule d'ester, créant un intermédiaire radicalaire anionique, qui subit ensuite une série d'étapes de protonation par l'alcool et de réduction.
- Conditions : La réaction nécessite un chauffage à reflux vigoureux, souvent dans un grand excès d'éthanol, pour permettre au sodium de réagir efficacement.

Importance et Limites

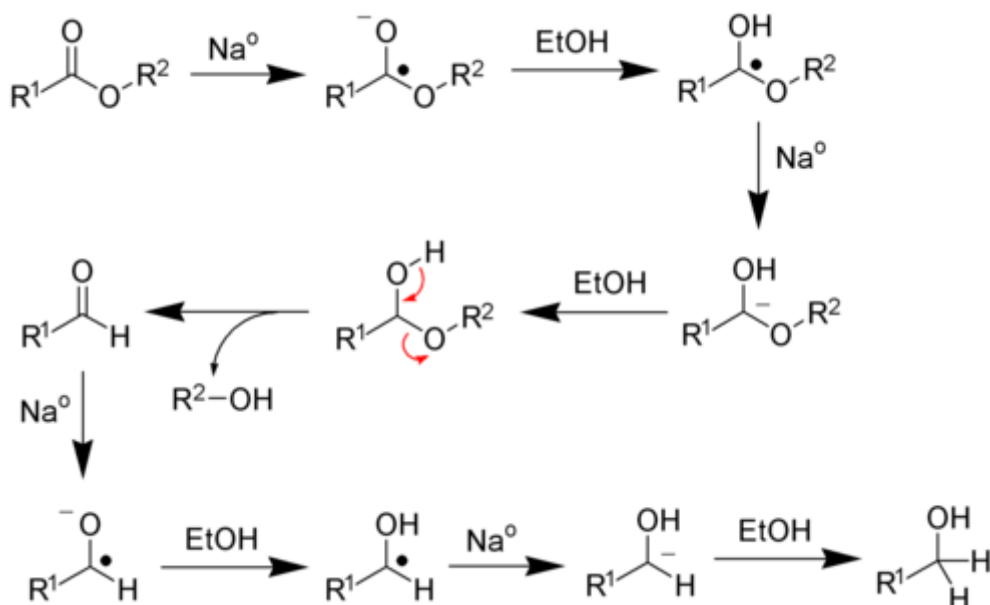
Bien qu'efficace, la méthode de Bouveault-Blanc est aujourd'hui largement supplantée par des méthodes plus modernes et plus pratiques.

Avantages : Elle était historiquement importante car elle offrait une voie de synthèse avant la découverte des hydrures métalliques (comme le LiAlH_4), et elle utilise des réactifs relativement bon marché.

- Inconvénients : Son utilisation est délicate en laboratoire en raison de la dangerosité du sodium métallique (réaction violente avec l'eau et l'humidité de l'air). De plus, elle produit des sous-produits inorganiques difficiles à éliminer.

Aujourd'hui, la réduction des esters est presque exclusivement réalisée à l'aide d'hydrures métalliques, en particulier le LiAlH_4 , qui est plus sûr et plus efficace.

La réaction passe par une succession de transferts monoélectroniques du sodium vers le substrat. L'éthanol joue le rôle de donneur de protons, ce qui empêche le système d'évoluer vers le produit de la condensation acyloïne^[2].



La nécessité de disposer de sodium métallique dissous dans l'éthanol et non d'éthanoate impose la dissolution du métal au cours de la réaction^[4].

III.3. La réaction de Clemmensen

La réaction de Clemmensen est une méthode spécifique de réduction des fonctions carbonyles (aldéhydes ou cétones) en groupes méthylène (-CH₂-) correspondants, c'est-à-dire en alcanes. Contrairement aux méthodes précédentes qui produisent des alcools, cette réaction réalise une désoxygénation complète.

III.3.1 Principe et Réactifs

La réaction de Clemmensen utilise des conditions fortement acides.

Réactifs : Les réactifs clés sont l'amalgame de zinc ($\text{Zn(Hg)Zn(Hg)Zn(Hg)}$) et l'acide chlorhydrique concentré (HClHCl HCl).

- Fonctions réduites : Elle est efficace pour les aldéhydes et les cétones, en particulier pour les aryl-alkylcétones (cétones liées à un cycle aromatique).

Conditions et Sélectivité

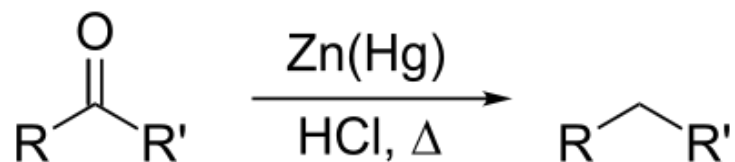
Le principal facteur limitant de cette réaction est sa forte acidité.

- Conditions : La réaction se déroule en milieu acide concentré, souvent à ébullition.

- Sélectivité : Elle est utilisée pour les composés qui sont stables en milieu acide. Elle est complémentaire de la réduction de Wolff-Kishner, qui, elle, s'effectue en milieu basique. Les molécules contenant des groupes fonctionnels sensibles aux acides (comme les alcools tertiaires ou les groupes phénoliques) ne conviennent pas à cette méthode.

III.3.2. Mécanisme

Le mécanisme de la réduction de Clemmensen n'est pas complètement élucidé en raison de la nature hétérogène de la réaction (solide-liquide). On pense qu'elle se produit à la surface du catalyseur de zinc et implique des intermédiaires organozinciques, plutôt que des alcools comme intermédiaires.

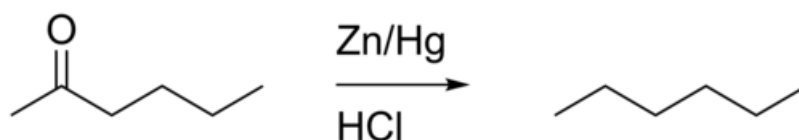


III.3.3. Réduction de Clemmensen

□ En chimie organique, la réduction de Clemmensen permet la réduction de la fonction carbonyle des composés carbonylés aliphatiques ou aromatiques en hydrocarbures saturés en présence de zinc (Zn) amalgamé à du mercure (Hg) dans l'acide chlorhydrique (HCl) bouillant^[1].

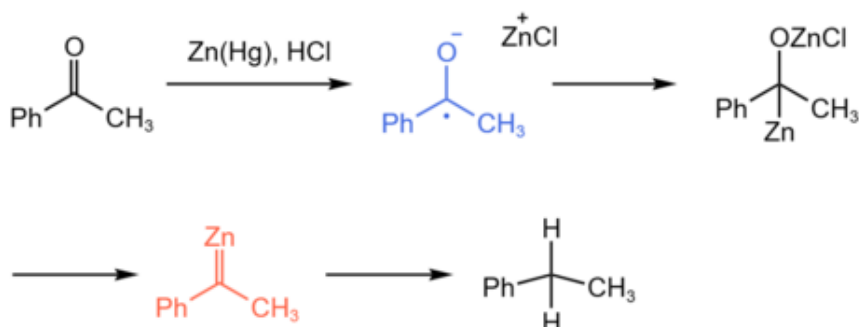
Lorsqu'il s'agit de substances peu solubles dans l'eau, on ajoute au milieu réactionnel un co-solvant miscible avec l'eau, comme l'éthanol.

La réduction de Clemmensen est particulièrement utile pour la synthèse d'hydrocarbures à nombre de carbones impairs où la réaction de Wurtz est difficilement utilisable (car cette réaction donne des mélanges quand on l'utilise avec deux réactifs différents).



Il est cependant bon de noter que la réduction de Clemmensen est en pratique de moins en moins utilisée, car elle nécessite l'usage de métaux toxiques. Des méthodes de réduction alternatives existent, comme la Réduction de Wolff-Kishner.

Mechanism



III.4. La réduction de Wolff-Kishner

En chimie organique, la réduction de Wolff-Kishner permet la réduction d'un groupement carbonyle en hydrocarbure saturé en deux étapes. La condensation du groupement carbonyle avec de l'hydrazine permet la formation d'une hydrazone intermédiaire, qui est ensuite déprotonée sous l'action d'une base forte (NaOH, KOH, NaOEt...) pour conduire à l'hydrocarbure saturé attendu.

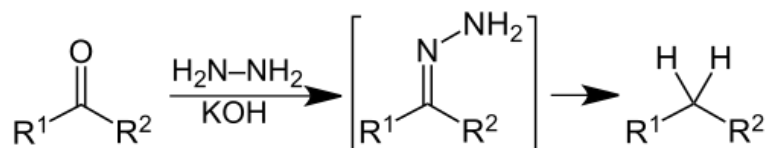
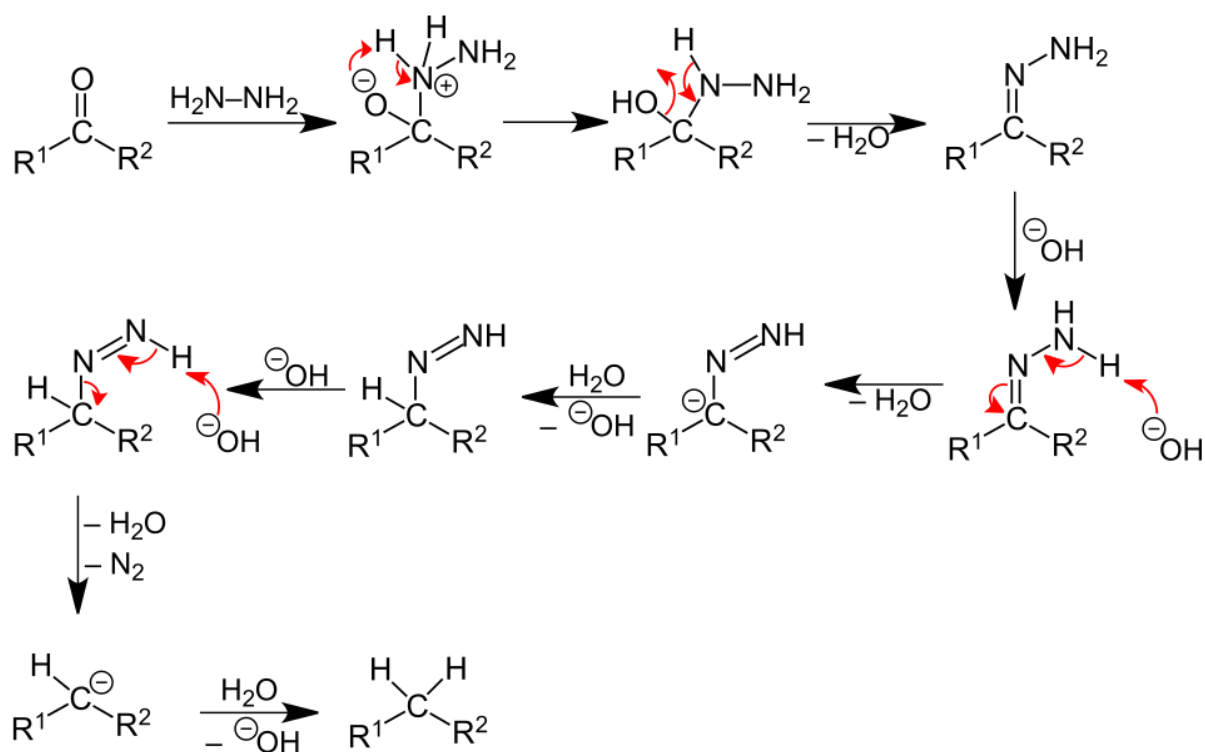


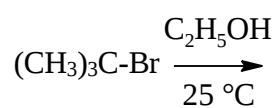
Fig. 105 : Wolff-Kishner : équation bilan

III.4.1. Mécanisme

En présence d'ions H^+ , la cétone est convertie en hydrazone, il se forme une imine. Le traitement à l'aide d'une base forte (ici la potasse) va alors permettre la déprotonation de l'hydrazone, suivie de la protonation du carbone en présence d'une molécule d'eau. La répétition de cette séquence va conduire à la génération de l'hydrocarbure attendu (CH_2) et à la libération d'une molécule de diazote, rendant cette réaction irréversible.



a- Donner le(s) produit(s) de réaction lorsqu'on traite le 2-bromo-2-méthyl propane par l'alcool à 25°C:



CHAPITRE IV : Les hydrocarbures aromatiques

IV.1 Généralités sur les hydrocarbures aromatiques

IV.1.1 L'aromaticité

On parle de composés aromatiques lorsqu'une molécule répond à certains critères. Chaque critère étant nécessaire mais pas suffisant. En effet, pour qu'un composé soit dit aromatique, il faut :

- Qu'il possède $4n + 2$ électrons π (π) ($n=0, 1, 2, \dots$). C'est la règle de Hückel ;
- Que tous les électrons π soient dans un même plan.

Si ces deux conditions sont respectées alors le composé est aromatique. Si un composé ne possède que $4n$ électrons π alors on dit qu'il est anti-aromatique. Il existe donc trois catégories de composés :

- Les aromatiques qui possèdent $4n + 2$ électrons π ;
- Les anti-aromatiques qui ne possèdent que $4n$ électrons π ;
- Les composés non aromatiques qui ne sont ni anti-aromatiques, ni aromatiques.

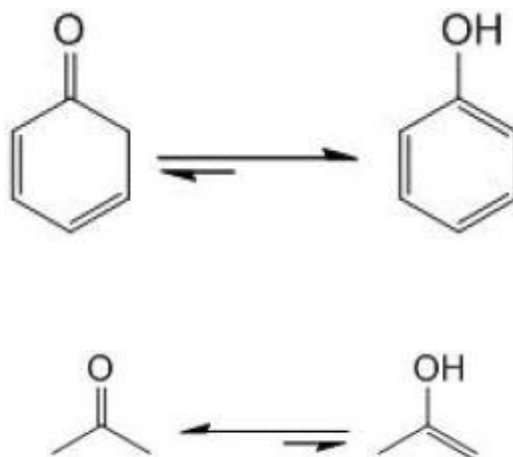
Avant de voir plus en détail la réactivité des composés aromatiques, nous allons apprendre à les reconnaître.

Il faut voir l'aromaticité comme une énergie de stabilisation. Si un composé a la possibilité, par une forme tautomère, de devenir aromatique alors c'est cette forme qui sera privilégiée car c'est celle qui donne la plus grande stabilité.

Exemple :

Une cétone existe sous deux formes, la forme cétone (la plus abondante) et la forme énol (forme minoritaire). On a alors un équilibre entre les deux formes même si cet équilibre est fortement déplacé dans le sens de la forme cétone.

Sur le second cas (voir ci-dessous), on a toujours une cétone, mais la forme majoritaire est la forme énol car dans ce cas on forme un dérivé aromatique donc il y a stabilisation par formation de l'aromaticité, la forme cétone est quasi-inexistante.



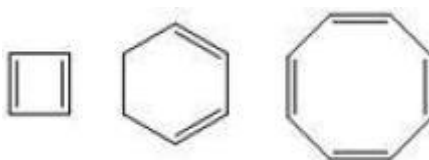
IV.1.2 Les composés non-aromatiques

- Ce composé n'est pas aromatique, c'est un triène (trois doubles liaisons) conjugué qui possède $4n+2$ électrons π mais qui malheureusement ne sont pas dans un même plan.



IV.1.3 Les composés anti-aromatiques

Tous les composés représentés ci-dessous sont anti-aromatiques, ils possèdent tous $4n$ électrons π .

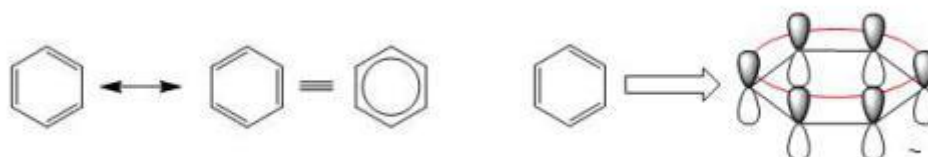


IV.1.4 Les composés aromatiques

IV.1.4.1 Les composés aromatiques en général

- Le chef de file des composés aromatiques n'est autre que le benzène. Il possède bien $4n+2$ électrons π avec $n=1$ et de plus tous ses électrons π sont bien dans un même plan. Pour représenter le benzène il existe plusieurs notations.
- La première est la notation de kékulé, cette notation permet de représenter les électrons π à l'aide de double-liaisons. Il existe donc deux formes tautomères pour le benzène de kékulé, tout dépend de la position des insaturations.

- Une autre notation consiste à représenter les électrons π à l'aide d'un 'cercle', ce qui met peut-être mieux en évidence le fait que les électrons π sont délocalisés sur tous les carbones.

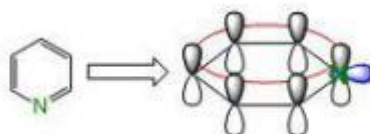


IV.1.4.2 Autres composés aromatiques

- Prenons l'exemple de la pyridine :

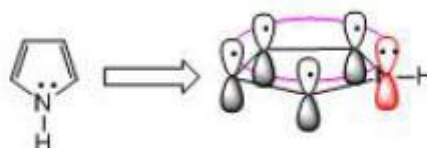
C'est exactement le même cas qu'avec le benzène, enfin presque car ici l'atome d'azote possède un doublet libre (en bleu), c'est-à-dire deux électrons.

Mais ce doublet n'est pas dans le même plan que les électrons π . Donc la règle des $4n+2$ électrons π est respectée.



Les cycles à 5 chaînons L'homologue inférieur de la pyridine à savoir le pyrrole Toujours la même chose, c'est-à-dire $4n+2$ électrons π . Mais cette fois ci le doublet libre de l'azote (en rouge) participe à l'aromaticité.

Conséquence directe de cette participation, le pyrrole est moins basique que la pyridine car dans le pyrrole le doublet libre de l'azote n'est plus libre, mais engagé dans l'aromaticité alors que dans la pyridine il est libre.



- Le thiofène et la furanne présentent eux aussi un caractère aromatique pour les

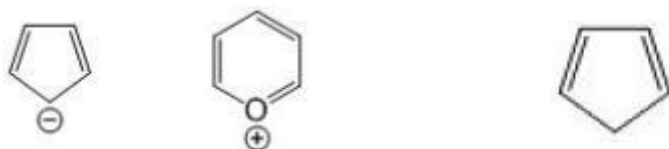
mêmes raisons que celles invoqués pour le pyrrole.



IV.1.4.3 Composés aromatiques chargés

Les composés chargés peuvent eux aussi être aromatiques, alors que leurs homologues non chargés ne sont pas aromatiques.

Composés chargés aromatiques Composé neutre non aromatique



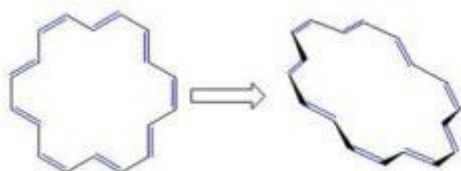
IV.1.4.4 Un exemple "amusant"

Pour en finir avec ce sujet, voici un exemple "amusant", sauf le jour d'un examen ! Voici donc le [18]-annulène qui comporte 9 doubles liaisons soit au total 18 électrons π . Donc le [18]-annulène répond à la règle de Hückel des $4n+2$ électrons π avec $n=4$.

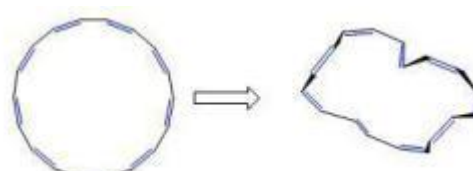
Ça n'est pas suffisant pour dire que le composé est aromatique. Pour cela il faut représenter la molécule en 3D et regarder si tous les électrons sont dans un même plan.

trans-trans-cis-trans-trans-cis-trans-trans-cis-[18]-annulène

cis-cis-cis-cis-cis-cis-cis-cis-cis-cis-[18]-annulène



Cet isomère est aromatique car tous ces électrons π sont dans un même plan.

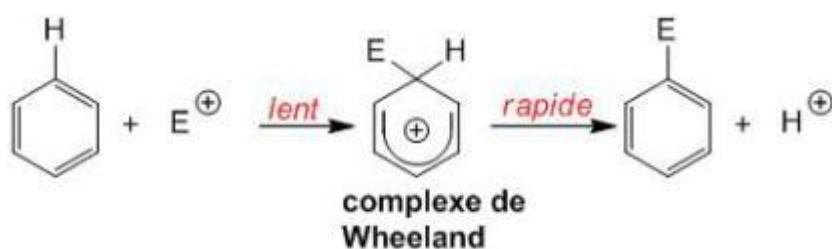


Ici l'isomère n'est pas aromatique car la représentation en 3D nous montre que les électrons π ne sont pas dans un même plan.

IV.2 Les substitutions électrophiles aromatiques SEAr

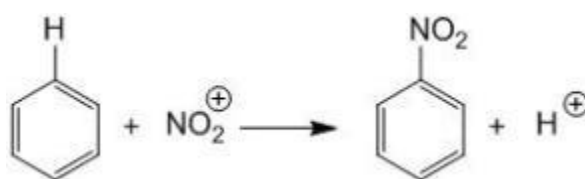
IV.2.1 Le mécanisme général de la réaction de substitution électrophile

- Ici l'électrophile est noté E. La première étape est lente, alors que la seconde étape est rapide, l'intermédiaire réactionnel est appelé complexe de Wheeland. Lors de la seconde étape on regagne l'aromaticité.



IV.2.2 La nitration

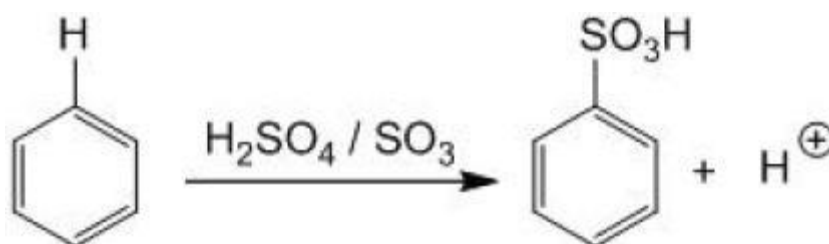
- La réaction de nitration permet d'introduire le groupement NO_2 sur un cycle aromatique. Pour cela on utilise un mélange $HNO_3 + H_2SO_4$, ce qui permet de former l'entité électrophile NO_2^+ .



IV.2.3 La sulfonation

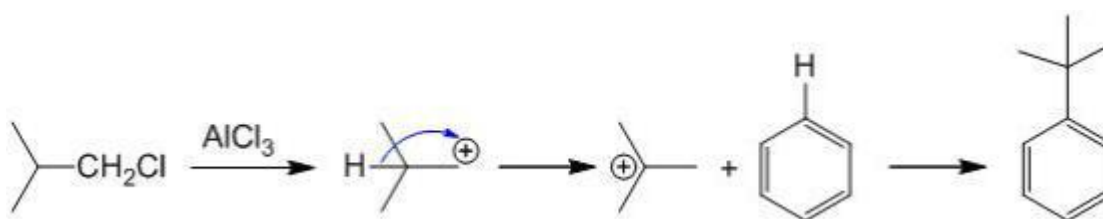
Pour faire une sulfonation, on a besoin de former l'entité électrophile HSO_3^+ , obtenue par le mélange de H_2SO_4 et de SO_3 .

Cette réaction est réversible (H_2O , H^+ catalytique, $100^\circ C$). L'utilité d'une telle réaction réversible est détaillée plus loin.



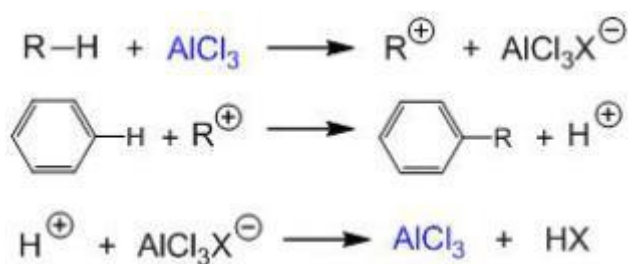
IV.2.4 L'alkylation

- La réaction d'alkylation sur un noyau aromatique est plus connue sous le nom de réaction de Friedel et Crafts.
- Cette réaction présente quelques désavantages. D'une part, lors de cette réaction l'entité électrophile formée est un carbocation, qui peut donc se réarranger afin d'augmenter sa stabilité. C'est le cas ci-dessous, le carbocation primaire se réarrange en un carbocation tertiaire. D'autre part, il est très difficile de s'arrêter à la monoalkylation et bien souvent la réaction conduit à un mélange de produits polyalkylés.
- Exemple:



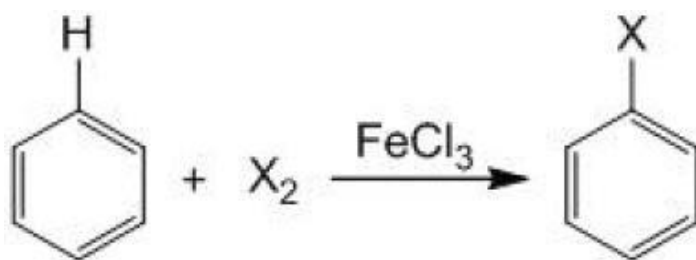
Mécanisme général de la réaction de Friedel et Crafts

- L'acide de Lewis (en bleu) est introduit en quantité catalytique car comme on le voit il est régénéré au cours de la réaction. Cet acide permet de générer le carbocation. Ici on a pris le cas de AlCl_3 mais il existe bon nombre d'autres acides de Lewis qui permettent eux aussi de faire des réactions de Friedel et Crafts.



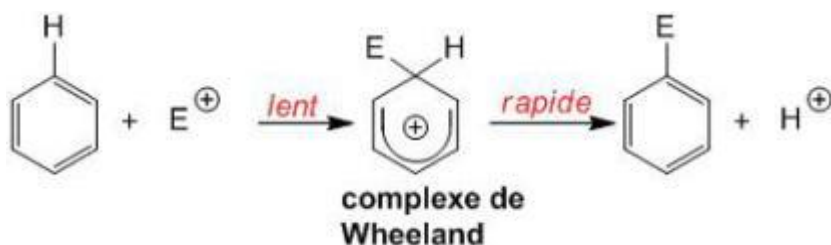
IV.2.5 L'halogénéation

- Les halogènes ne sont pas assez électrophiles pour pouvoir "rompre" l'aromaticité (voir le mécanisme général de la substitution électrophile). On rajoute donc dans le milieu un acide de Lewis (FeCl_3 , AlCl_3 , ...) qui rend l'halogène plus électrophile.



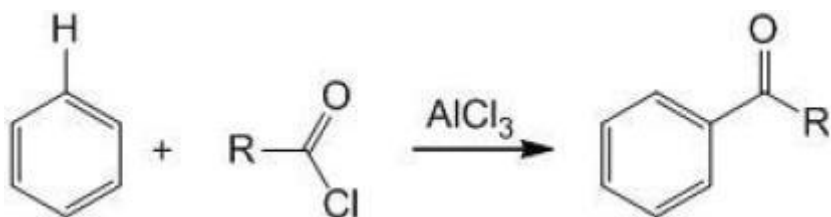
IV.2.6 Le mécanisme général de la réaction de substitution électrophile

• Ici l'électrophile est noté E. La première étape est lente, alors que la seconde étape est rapide, l'intermédiaire réactionnel est appelé complexe de Wheeland. Lors de la seconde étape on regagne l'aromaticité.



IV.2.7 L'acylation

- Cette réaction permet d'introduire un groupement acyle. Dans toutes ces réactions, on introduit un composé en quantité catalytique (AlCl_3).
- Ici c'est différent, on doit introduire AlCl_3 en quantité stœchiométrique car il va se complexer avec le produit formé et ne réagira plus. D'où l'obligation d'introduire une quantité stœchiométrique.
- L'avantage de cette réaction p/r à l'akylation du même nom est qu'elle ne conduit donc pas à des mélanges de produits polyacylés. De plus comme elle ne présente pas d'intermédiaire réactionnel de type carbocation, il n'y a pas de réarrangement possible.



IV.2.8. Les polysubstitutions

La polysubstitution respecte les règles de Holleman, ces règles sont empiriques. D'après ces règles, on sait que lorsque l'on désire substituer un groupement R sur un noyau aromatique contenant déjà des groupements, ce sont ces derniers qui définissent l'orientation de R.

Groupements ortho et para directeurs :

- Activants forts : $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$;
- Activants faibles : Alkyl, phényle;
- Désactivants faibles : $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$.

Les halogènes sont des désactivants faibles, car ils présentent un effet inductif attracteur fort qui est compensé par un effet mésomère donneur moyen. Donc au global ils désactivent le cycle aromatique mais orientent les substitutions comme des groupements activants.

Groupements méta directeurs

- Désactivants forts : $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}_3^+$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{COR}$ (cétone), $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CN}$.

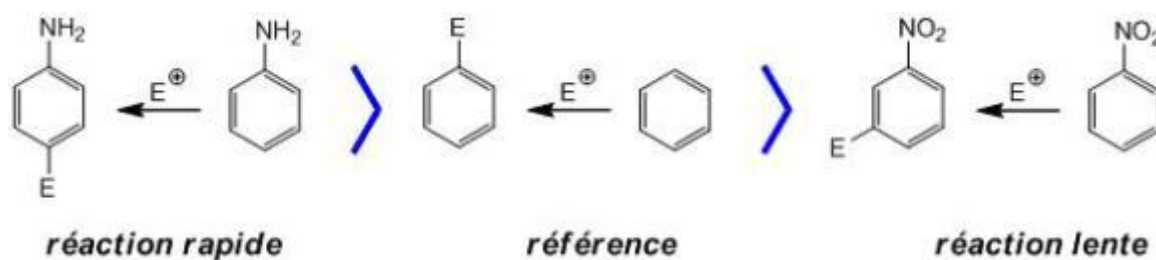
Remarque: Que signifient les termes "activant" et "désactivant" ?

Ces termes permettent de comparer la réactivité entre le benzène et un composé monosubstitué, vis-à-vis d'une substitution électrophile aromatique. Ainsi NH_2 , un activant fort, et NO_2 , un désactivant fort vont réagir de façon différente vis-à-vis d'une SEAr.

L'aniline sera plus réactive que le benzène qui sera lui-même plus réactif que le nitrobenzène.

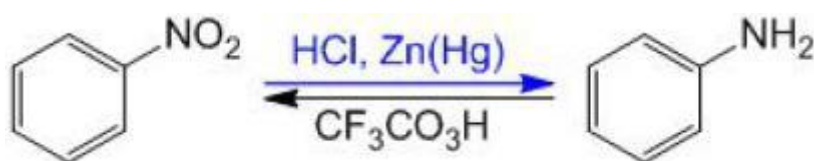
Un groupement activant est un groupement qui apporte des électrons au cycle aromatique par effet inductif/mésomère donneur

Un groupement désactivant est un groupement qui prend des électrons au cycle aromatique par effet inductif/mésomère accepteur.



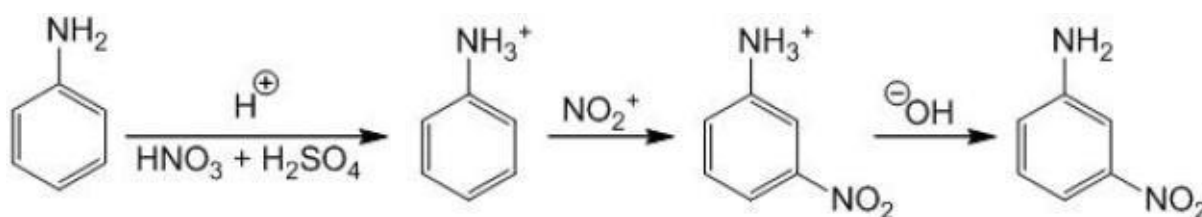
La modification du "pouvoir directeur"

- La réaction suivante montre comment il est possible de modifier le pouvoir directeur d'un groupement fonctionnel afin de diriger la seconde substitution sur un cycle aromatique.

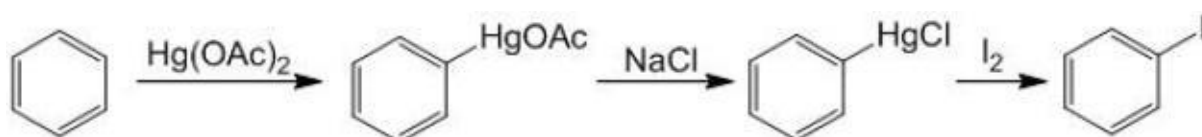


Un cas particulier

- Le cas suivant est celui de la nitration de l'aniline par substitution électrophile aromatique S_{EAr} . Dans ce cas on va introduire NO_2^+ comme électrophile. Or pour cela on va générer cet électrophile à l'aide du mélange $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$, bref un mélange bien acide.
- Ceci va donc conduire à la protonation de l'aniline qui une fois protonée n'est plus ortho et para directeur, mais devient méta directeur (NH_2 est ortho et para directeur, alors que NH_3^+ est méta directeur).
- En fin de réaction on fait un traitement basique ce qui conduit à l'obtention NH_2 .



- Action des sels de mercure :

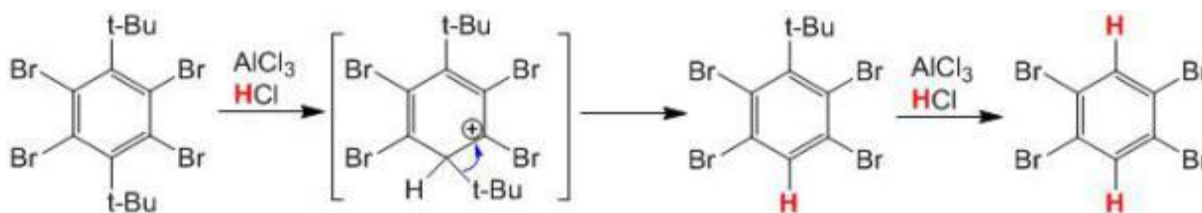


IV.5 Les substitutions Ipsos

- On a vu dans les substitutions électrophiles S_EAr que celles-ci pouvaient avoir lieu en ortho, méta, ou para d'un groupement déjà présent sur le cycle aromatique. Cependant, la substitution ipso est possible, c'est-à-dire là où il y a déjà un groupement sur l'aromatique. L'exemple suivant illustre bien cette réaction :



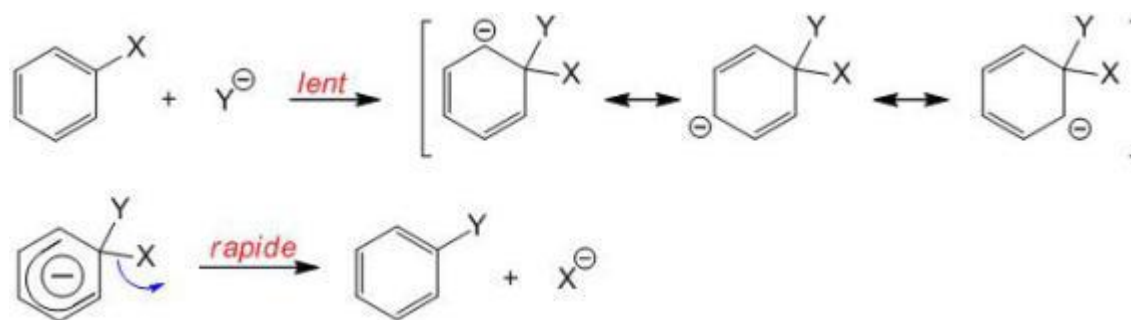
- La substitution ipso est donc une S_EAr . Bien sûr, cet exemple ne fait qu'illustrer cette réaction, mais il se forme aussi d'autres produits aromatiques disubstitués par Z et NO_2 . Ces substitutions ipso sont particulièrement favorisées lorsque $Z = tBu$, SO_3H .

IV.3 Les substitutions nucléophiles S_NAr IV.3.1 Les substitutions nucléophiles aromatiques S_NAr

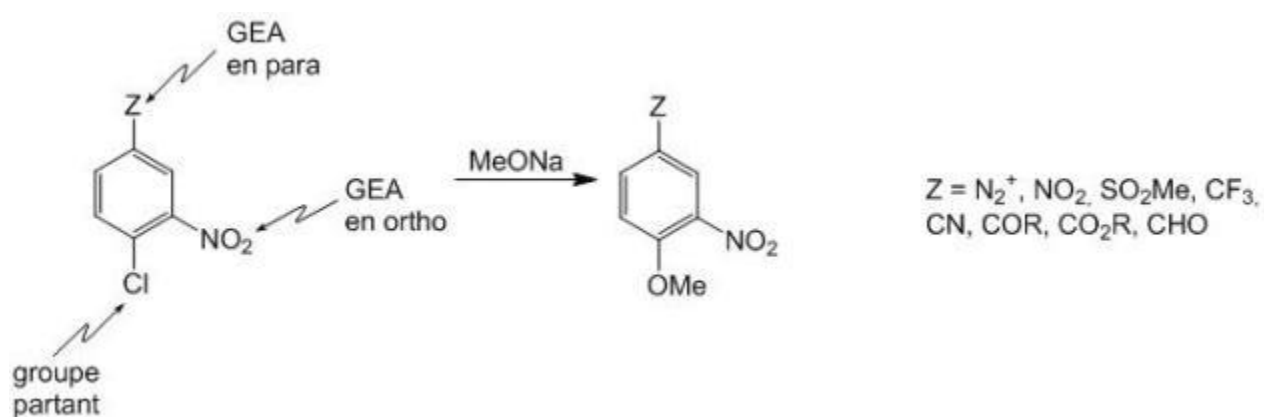
La réaction de substitution nucléophile aromatique S_NAr est moins répandue que la S_EAr et nécessite des conditions particulières :

- Réaction activée par la présence d'un groupement électroattracteur en positions ortho et para, par rapport au groupe partant.
- Réaction catalysée par action d'une base très forte et qui se produit via le passage par un aryne intermédiaire.
- Réaction initiée par un donneur d'électrons.
- Réaction dans laquelle l'azote d'un sel de diazonium est remplacé par un nucléophile.

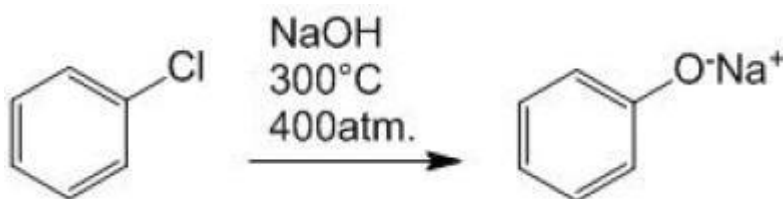
Le mécanisme envisagé est en deux étapes :



Exemple:



- Plus concrètement l'exemple suivant illustre cette réaction en synthèse. Le nucléophile est ici OH⁻, c'est donc lui que l'on va introduire sur le cycle aromatique. Cependant, comme on travaille en milieu basique (NaOH à 300°C, sous 400 atmosphères) il y a donc réaction acido-basique entre le phénol et la soude.



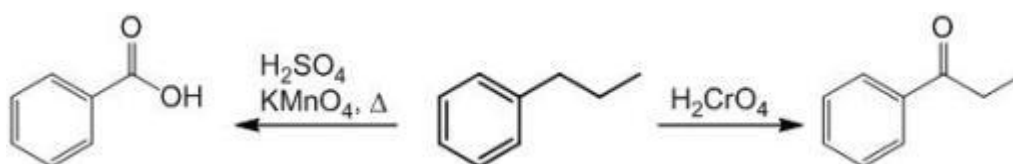
IV.3.2 Les classements des groupes

- Concernant les groupes partants, on peut établir le classement suivant : F > NO₂ > OTs > SO₂Ph > Cl, Br, I > N₃ > NR₃⁺ > OAr, OR, SR, NH₂. alors qu'en série aliphatique NO₂, OR, OR, SO₂R, SR, sont de très mauvais groupes partants, lorsqu'ils sont liés à un aromatique, ils deviennent de très bons nucléophiles.

- Concernant les nucléophiles, on peut établir le classement suivant : $\text{NH}_2^- > \text{Ph}_3\text{C}^- > \text{PhNH}^- > \text{ArS}^- > \text{RO}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{OH}^- > \text{ArNH}_2 > \text{NH}_3 > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ROH}$. Curieusement CN^- qui est un bon nucléophile en version aliphatique devient un très mauvais nucléophile en série aromatique.

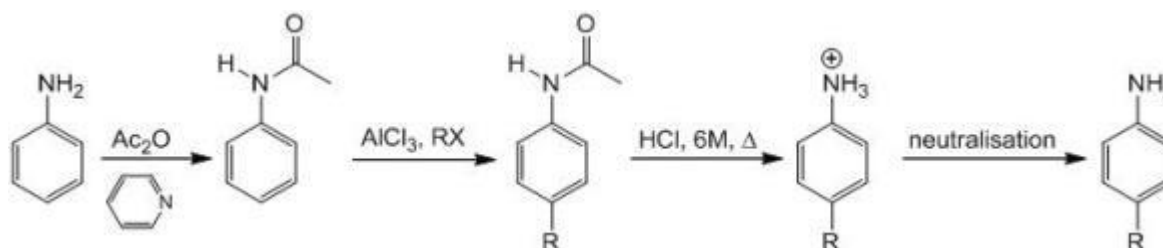
IV.4 Les oxydations

- Oxydation d'une chaîne latérale : Une méthode douce oxyde en alpha du cycle, une méthode plus brutale fait une coupure oxydante.



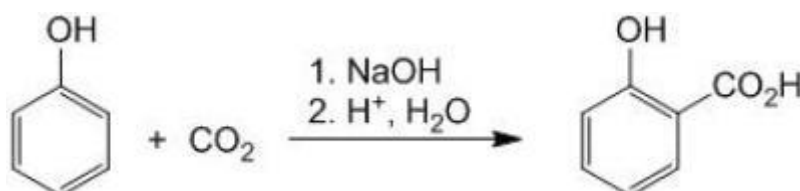
IV.5 La protection de l'aniline

- La protection de l'aniline est nécessaire quand on travaille en milieu acide, car on forme l'entité $-\text{NH}_3^+$ qui est méta directeur alors que $-\text{NH}_2$ est ortho et para directeur.

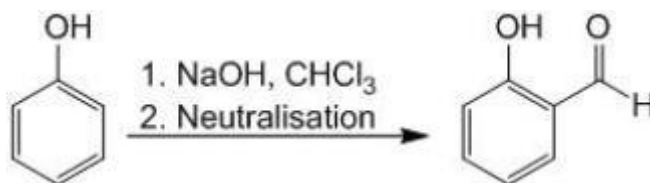


IV.6 Les réactions de Kolbe et Réaction de Reimer Teiman

- Réaction de Kolbe
- Réaction typique du phénol qui permet d'aboutir à la formation de l'acide salicylique.

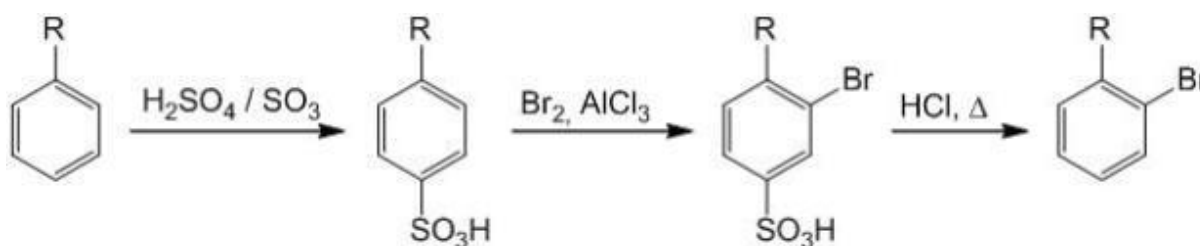


- Réaction de Reimer Teiman
- Réaction typique du phénol qui permet d'aboutir à la formation de l'aldéhyde salicylique.



IV.7 La protection de la position para

- On protège la position para pour pouvoir faire une substitution en ortho qui n'est pas favorisée lorsque la position para est libre car en para il n'y a pas de gêne stérique, alors qu'il y en a en ortho.

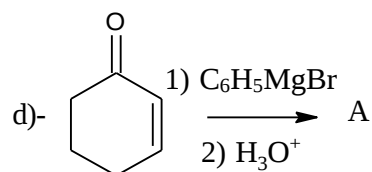
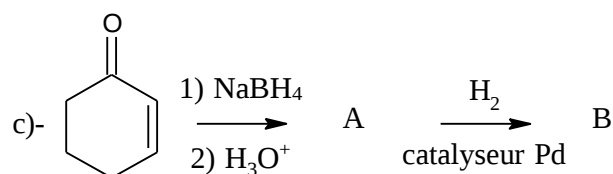
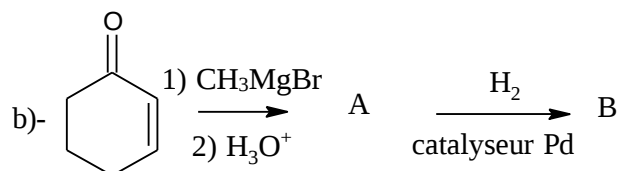
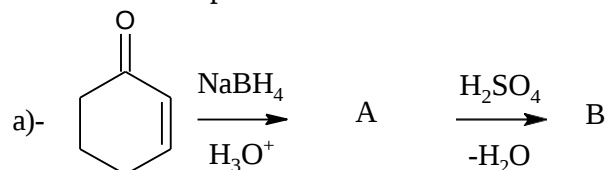


Effet du pH

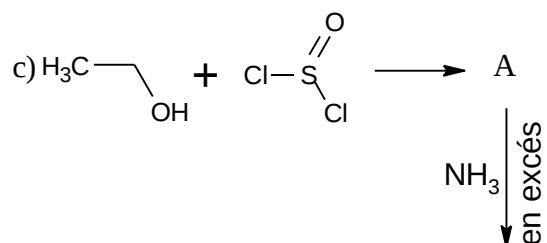
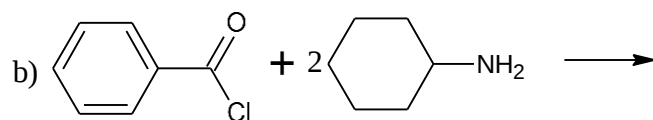
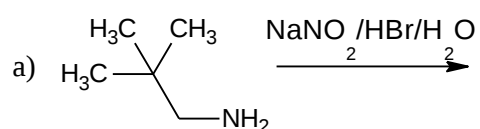
- Stabilité des composés : Le pH a un impact direct sur la stabilité de certains composés aromatiques. Par exemple, les anthocyanes sont très instables et leur couleur varie du bleu au rouge en fonction du pH. Elles ne sont stables qu'à des pH acides.
- Solubilité : Le pH peut affecter la solubilité des composés aromatiques. Par exemple, les anthocyanes sont peu solubles dans l'eau froide, ce qui peut entraîner leur précipitation dans des solutions aqueuses.
- Activité enzymatique : Le pH est un autre facteur crucial pour l'activité enzymatique. Chaque enzyme a une gamme de pH optimale. Des valeurs de pH en dehors de cette gamme peuvent ralentir ou inhiber l'activité enzymatique.

Exercice 1

Donnez tous les produits des réactions suivantes à partir de cyclohex-2-énone:

**Exercice 2**

Donnez les produits possibles des réactions suivantes :



CHAPITRE V : Réactions de réarrangement et de transposition

Les réactions de réarrangement (ou transpositions) sont une classe de réactions organiques dans lesquelles le squelette carboné d'une molécule se réorganise pour donner un isomère de structure de la molécule originale. Contrairement aux réactions de substitution ou d'addition classiques, le déplacement d'un atome ou d'un groupe d'atomes se produit au sein de la même molécule.

V.1. Caractéristiques Générales

Ces réactions impliquent généralement la migration d'un substituant (un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, etc.) d'un atome à un autre atome de la même molécule. Le résultat est une nouvelle molécule qui possède la même formule brute, mais une connectivité atomique différente.

Les transpositions sont souvent classées selon leur mécanisme réactionnel:

- **V.1.1 Transpositions polaires (ou ioniques)** : Elles sont provoquées par l'existence d'un excès ou d'un défaut d'électrons sur un atome, impliquant souvent des intermédiaires réactionnels comme les carbocations. La migration se fait généralement sur un atome adjacent (déplacement 1,2) pour former un intermédiaire plus stable.
 - Exemples : Réarrangement de Wagner-Meerwein, de Pinacol, de Beckmann, ou de Baeyer-Villiger.
- **V.1.2 Réarrangements sigmatropiques (ou concertés)** : Ce sont des processus concertés, ce qui signifie que la rupture et la formation de liaisons se produisent simultanément via un état de transition cyclique, sans formation d'intermédiaires ioniques.
 - Exemples : Réarrangements de Claisen, de Cope, ou oxy-Cope.

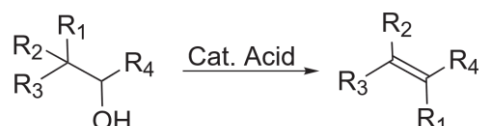
En résumé, le terme réarrangement est souvent utilisé comme synonyme de transposition dans la littérature chimique francophone, bien que "réarrangement" soit un anglicisme (de rearrangement). Les deux termes désignent le même phénomène fondamental : la réorganisation interne d'un squelette moléculaire.

V.1.3 Types de réarrangements

1. Réarrangement carbocationique
2. Réarrangements sigmatropiques
3. Réarrangement intramoléculaire
4. Réarrangement isomérique

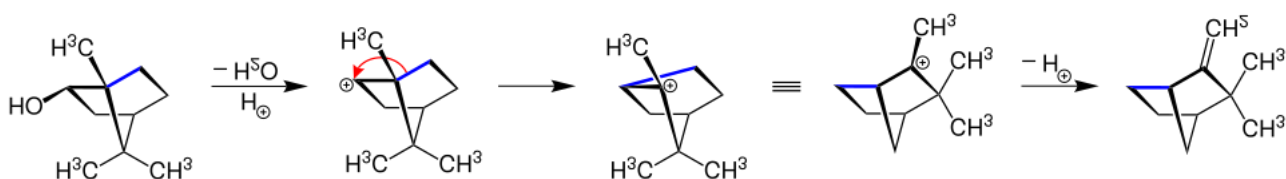
Réarrangements d'alkyles, d'aryles (réarrangement de Wagner-Meerwein Pndorff, réarrangement de Pinacol).

V.2. Réarrangement de Wagner-Meerwein

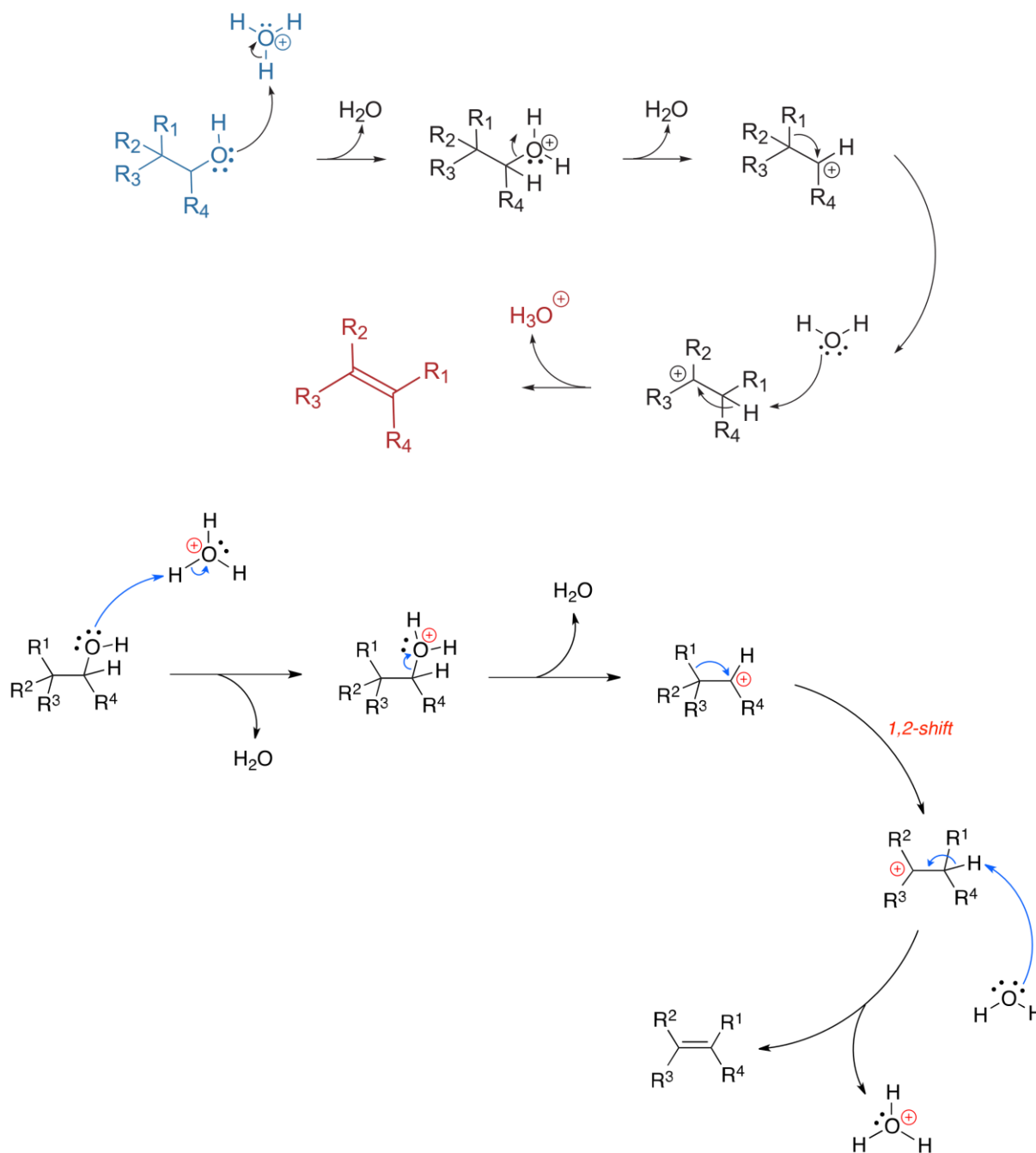


Un réarrangement de Wagner-Meerwein est un réarrangement 1,2 sur un carbocation au cours duquel un groupe alkyle ou aryle (ou un atome d'hydrogène) migre d'un carbone à un carbone voisin^{[1],[2]}. Cette réaction tient son nom de Georg Wagner et Hans Meerwein.

Ce type de réarrangement a été mis en évidence pour la première fois sur des terpènes bicycliques, comme la transformation de l'isobornéol en camphène^[3].



Le réarrangement de Wagner-Meerwein utilise un acide catalytique pour convertir un alcool en oléfine. L'alcool est protoné et libéré sous forme d'eau pour former un carbocation. Un réarrangement [1,2] d'une double liaison carbone-carbone génère un carbocation plus stable, suivi de la perte d'un proton pour former l'alcène. Les deux produits E et Z sont possibles dans certains cas.

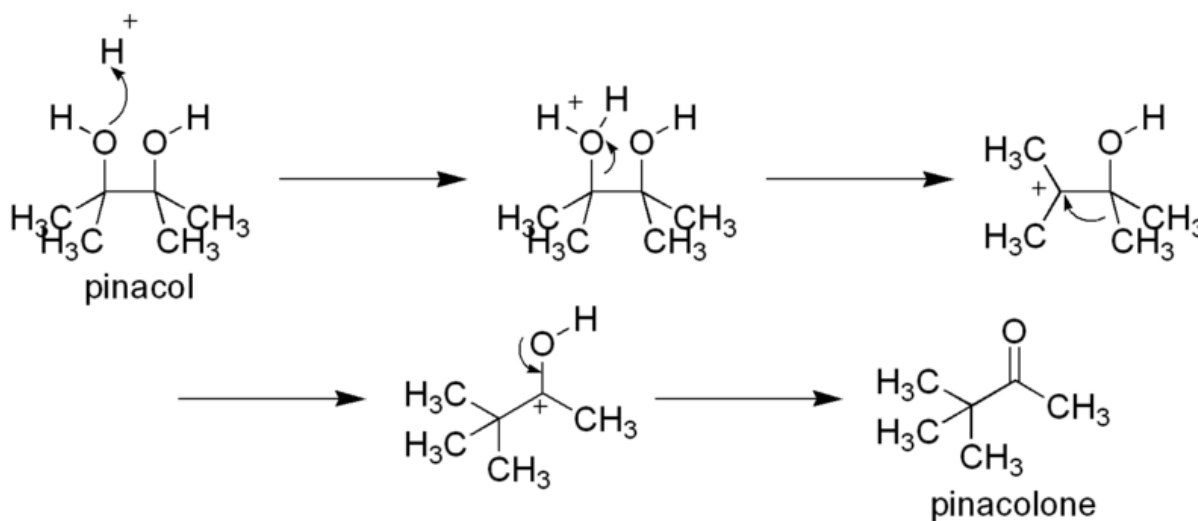


Le réarrangement de Pinacol est une réaction de chimie organique catalysée par un acide qui transforme un diol vicinal (pinacol) en un composé carbonylé, généralement une cétone ou un aldéhyde, par une migration 1,2 d'un groupe d'atomes. Le nom de la réaction vient de la conversion spécifique du 2,3-diméthyl-2,3-butanediol (pinacol) en 3,3-diméthylbutan-2-one (pinacolone)

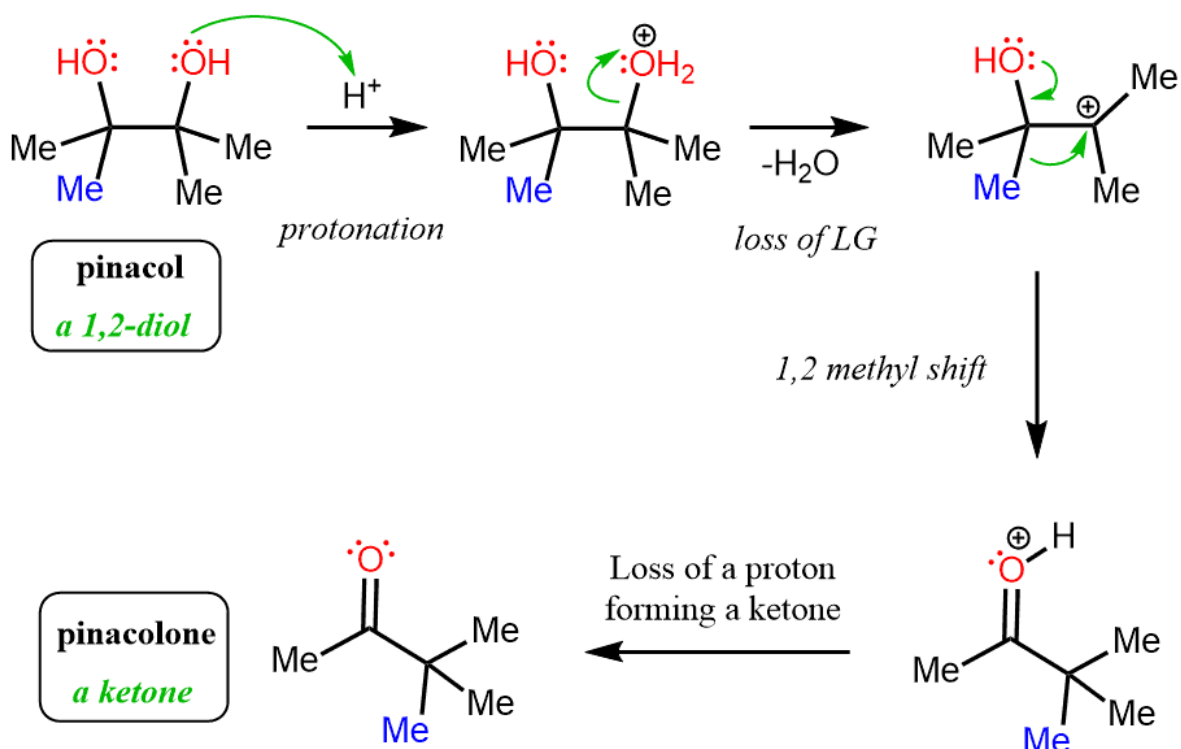
V.2.1. Mécanisme de Réaction

Le processus se déroule en plusieurs étapes clés sous conditions acides:

- Protonation d'un groupe hydroxyle : Un des groupes hydroxyle (-OH) du diol est protoné par l'acide. Cela le transforme en un meilleur groupe partant (une molécule d'eau).
- Formation du carbocation : La molécule d'eau se détache, créant un intermédiaire carbocation sur le carbone adjacent. Cette étape, la formation du carbocation, est l'étape limitante de la vitesse de la réaction.
- Réarrangement (migration 1,2) : Un groupe alkyle ou hydrogène sur le carbone adjacent migre vers le centre carbocationique. Simultanément, la paire d'électrons libres de l'oxygène restant se déplace pour former une double liaison carbone-oxygène (groupe carbonyle).
- Déprotonation : Le composé carbonyle protoné perd un proton pour donner le produit final stable, la cétone ou l'aldéhyde



The Mechanism of Pinacol Rearrangement



V.3. Réarrangement de Beckmann (oximes $\rightarrow$ amides).

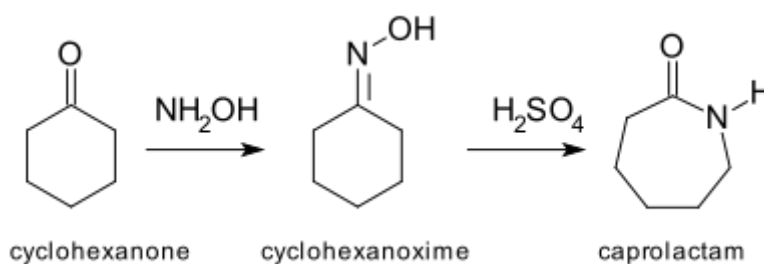
Le réarrangement de Beckmann est une réaction de chimie organique catalysée par un acide qui convertit une oxime en un amide N-substitué. Cette transposition est d'une grande importance industrielle, notamment pour la production du caprolactame, le monomère du Nylon-6

V.3.1. Mécanisme Stéréospécifique

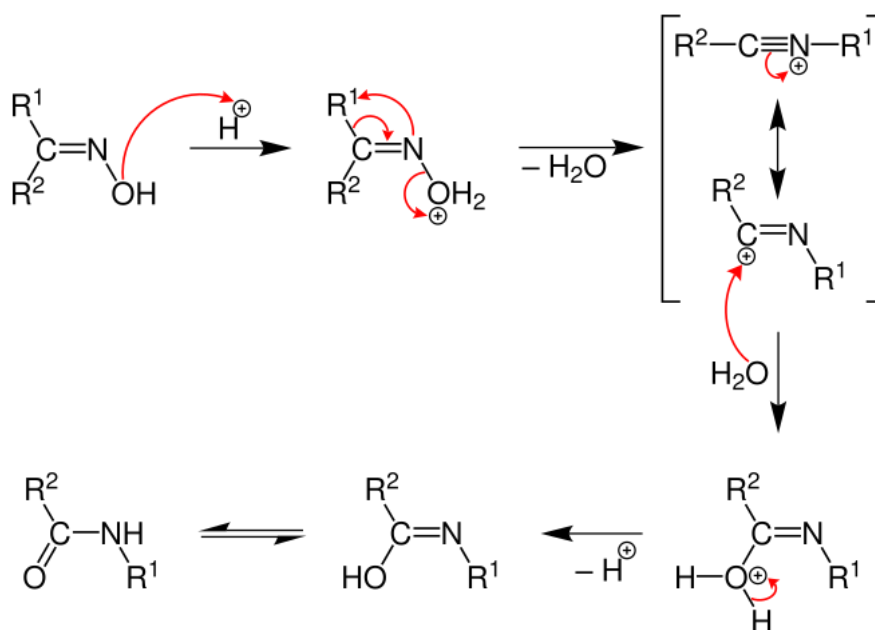
Le réarrangement de Beckmann se produit en plusieurs étapes clés et est remarquable pour sa stéréospécificité : le groupe (alkyle ou aryle) qui migre est toujours celui qui est anti-périplanaire (trans) par rapport au groupe partant ($-OH$, ou son dérivé activé) sur l'atome d'azote.

- **Activation du groupe hydroxyle** : Le catalyseur acide (comme l'acide sulfurique concentré, PCl_5 , ou $SOCl_2$) protone le groupe hydroxyle ($-OH$) de l'oxime, le transformant en un excellent groupe partant (H_2O).

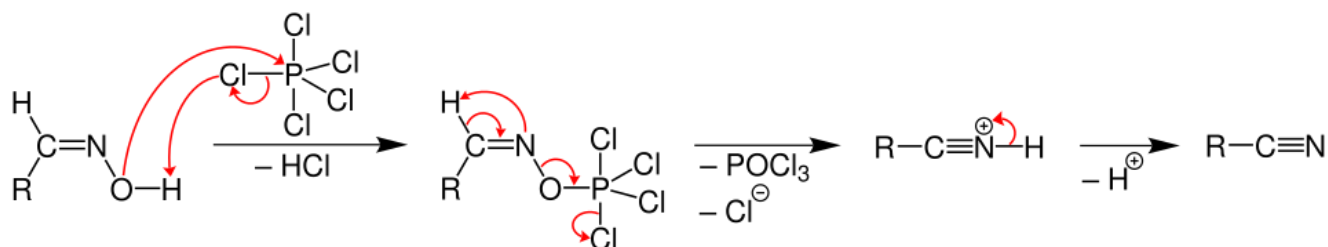
- Migration concertée : Simultanément au départ de la molécule d'eau, le groupe alkyle ou aryle situé en position anti migre de l'atome de carbone vers l'atome d'azote adjacent, qui devient déficient en électrons. Cela forme un intermédiaire ion nitrilium chargé positivement.
- Attaque nucléophile de l'eau : Une molécule d'eau attaque l'atome de carbone électrophile de l'ion nitrilium.
- Tautomérisation : L'intermédiaire résultant subit une déprotonation et une tautomérisation (un réarrangement de type céto-énol) pour donner l'amide final stable.



La formation d'un amide secondaire R^2CONHR^1 par réarrangement d'une cétoxime $\text{R}^1(\text{CNOH})\text{R}^2$ commence généralement par la protonation de cette dernière sur l'hydroxyle. Une molécule d'eau est éliminée et le groupe R^1 , en position E (anti) par rapport à l'hydroxyle, migre vers l'atome d'azote pour former un ion nitrilium. L'attaque nucléophile d'une molécule d'eau par solvolysé donne un imidate par déprotonation, lequel conduit à l'amide par tautomérisation¹



La formation d'un nitrile RCN par « déshydratation » d'une aldoxime R(CNOH)H, par exemple sous l'effet du pentachlorure de phosphore PCl₅, se déroule selon un mécanisme analogue :



« Déshydratation » d'une aldoxime R(CNOH)H en nitrile RCN.

V.3.3 Applications Industrielles

L'application la plus célèbre est la synthèse du ϵ -caprolactame à partir de l'oxime de la cyclohexanone. Ce lactame cyclique est ensuite polymérisé pour produire le Nylon-6. La réaction peut également être utilisée pour produire des amides primaires à partir d'aldoximes, bien que la fragmentation soit parfois une réaction concurrente.

Le réarrangement de Beckmann est un exemple classique de la manière dont la stéréochimie peut dicter le résultat d'une réaction de réarrangement.

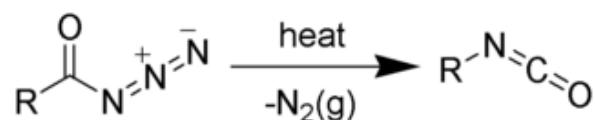
Réarrangement de Curtius, Hofmann, Schmidt.

Ces trois réactions — les réarrangements de Curtius, de Hofmann, et de Schmidt — sont des transpositions classiques en chimie organique qui partagent un mécanisme fondamental similaire : elles impliquent toutes la formation d'un intermédiaire hautement réactif et déficient en électrons, l'isocyanat, et aboutissent généralement à la synthèse d'une amine primaire (ou d'un dérivé d'urée/carbamate) contenant un atome de carbone de moins que le réactif de départ.

Le point commun mécanistique central est la migration 1,2 d'un groupe alkyle ou aryle vers un atome d'azote déficient en électrons, suivie de l'hydrolyse de l'isocyanat intermédiaire.

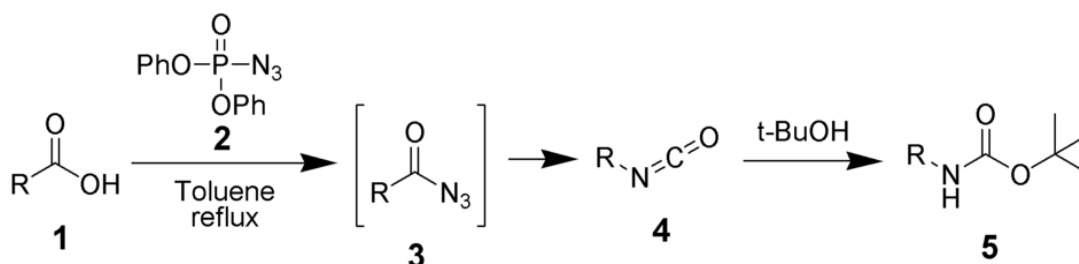
V.4. Réarrangement de Curtius

Le réarrangement de Curtius (ou réaction de Curtius ou dégradation de Curtius) est une réaction chimique dans laquelle un azoture d'acyle se réarrange en isocyanate^{[1],[2],[3],[4]}. Elle tient son nom du chimiste allemand Theodor Curtius qui l'a décrite en 1890.



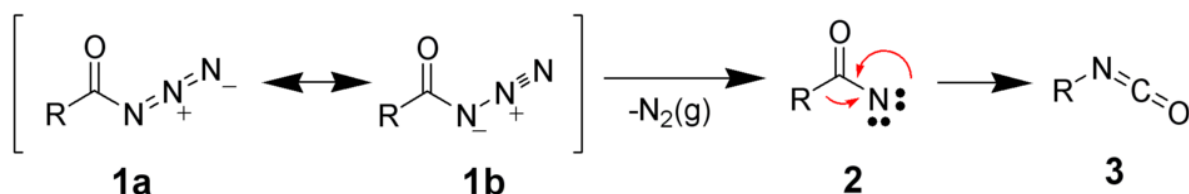
Les acides carboxyliques (1) peuvent facilement être convertis en azotures d'acyles (3) sous l'action de l'azoture de diphenylphosphoryle — DPPA — (2)^{[5],[6],[7]}.

L'isocyanate issu du réarrangement peut alors être piégé par une grande variété de nucléophiles. De l'eau est souvent ajoutée afin d'hydrolyser l'isocyanate en une amine^[8]. Lorsqu'elle est effectuée en présence de tert-butanol, la réaction produit une amine protégée par un groupe Boc, un intermédiaire utile utilisé en synthèse organique^{[9],[10]}.



De façon similaire, lorsque la réaction de Curtius est effectuée en présence d'alcool benzylique, une amine protégée par un groupe Boc est formée^[11].

V.4.1. Mécanisme réactionnel

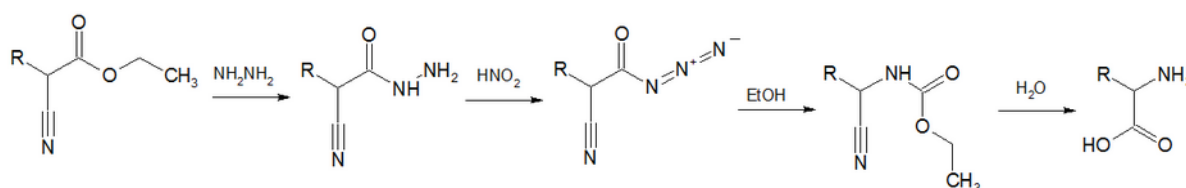


Le réarrangement de Curtius peut être décrit comme un processus à deux étapes, la première étant la perte de diazote gazeux formant un nitrène d'acyle (2), la seconde un réarrangement du nitrène d'acyle par migration du groupe R pour former l'isocyanate désiré (3). Cependant,

des éléments récents tendraient à prouver que les deux étapes sont concertées, aucun intermédiaire nitrène libre ne se formant^[12].

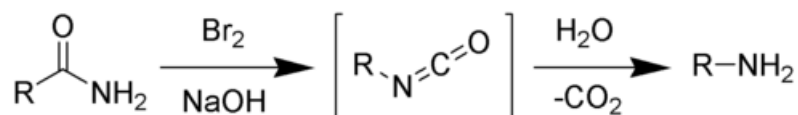
V.4.2. Variantes

Une variante de cette réaction, appelée dégradation de Darapsky (A. Darapsky, 1936), contient un réarrangement de Curtius dans son processus de dégradation d'un α -cyanoester en acide aminé^[13] :



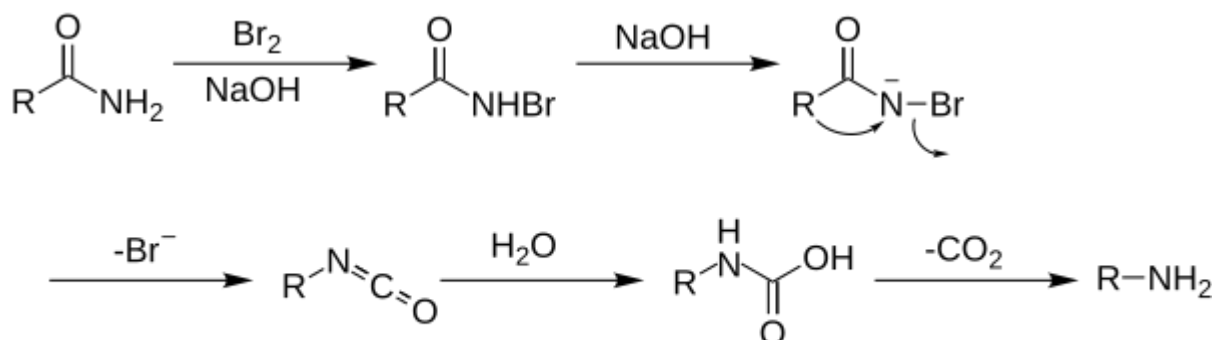
V.5. Réarrangement de Hofmann

Le réarrangement de Hofmann est une réaction organique qui transforme un amide primaire non substitué, par action d'ion hypobromite ou hypochlorite, en amine primaire avec une chaîne carbonée plus courte d'un atome^{[1],[2],[3]}.



Cette réaction est nommée d'après son découvreur, le chimiste allemand August Wilhelm von Hofmann. Elle est parfois aussi nommée « dégradation de Hofmann », mais ne doit pas être confondue avec l'élimination de Hofmann.

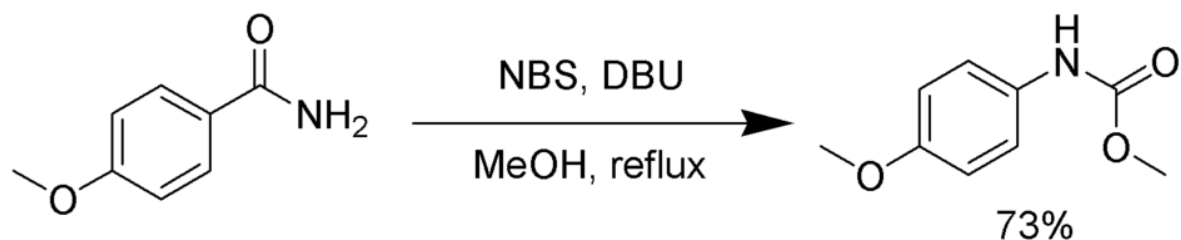
V.5.1. Mécanisme



En milieu alcalin, le dibrome forme une l'espèce hypobromite, et l'azote de la fonction amide non substitué perd l'un de ses hydrogènes et devient porteur d'une charge négative. Le brome de l'hypobromite, porteur d'une charge partielle positive attaque ce dernier et forme un N-bromoamide. L'atome d'azote subit alors une seconde perte d'hydrogène. Contrairement aux réactions proches comme le réarrangement de Curtius, le réarrangement de Lossen ou encore la réaction de Schmidt (en), on n'observe pas après le départ du brome à la formation d'un intermédiaire qui serait ici un nitrène qui se réarrangerait ensuite en isocyanate, mais plutôt directement à un réarrangement concerté pour former immédiatement l'isocyanate. Ce dernier n'est pas stable en milieux aqueux et réagit immédiatement pour former un carbamate, qui se décarboxyle pour former l'amine et du dioxyde de carbone. (Nota Bene : cette réaction fonctionne aussi avec d'autres ions hypohalites comme l'ion hypochlorite .)

V.5.2. Variations

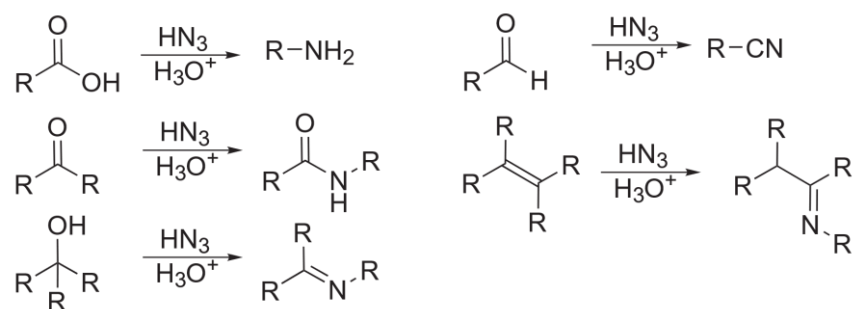
D'autres réactifs peuvent jouer le rôle du dibrome pour provoquer un réarrangement de Hofmann, comme le N-bromosuccinimide (NBS) ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). dans l'exemple suivant, l'intermédiaire isocyanate est piégé par le méthanol pour former un carbamate^[4] :



De façon similaire, l'intermédiaire isocyanate peut être piégé par le tert-butanol. Une alternative plus douce au dibrome peut aussi être le (bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène^[5].

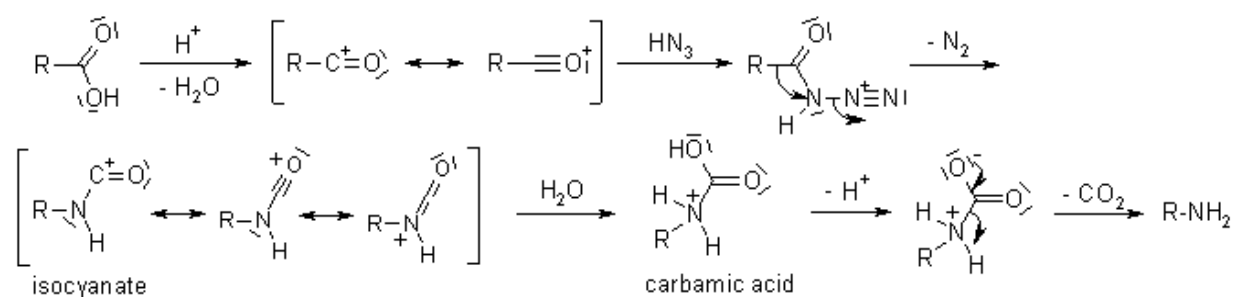
V.6. Réarrangement de Schmidt

Le réarrangement de Schmidt est une réaction chimique où un azide (tel que l'acide hydrazoïque) réagit avec un composé carbonylé (comme un acide carboxylique, une cétone ou un aldéhyde) en milieu acide pour former une amine ou un amide avec un dégagement d'azote. Il s'agit d'une méthode polyvalente pour synthétiser des amines primaires à partir d'acides carboxyliques et des amides à partir de cétones ou d'aldéhydes.

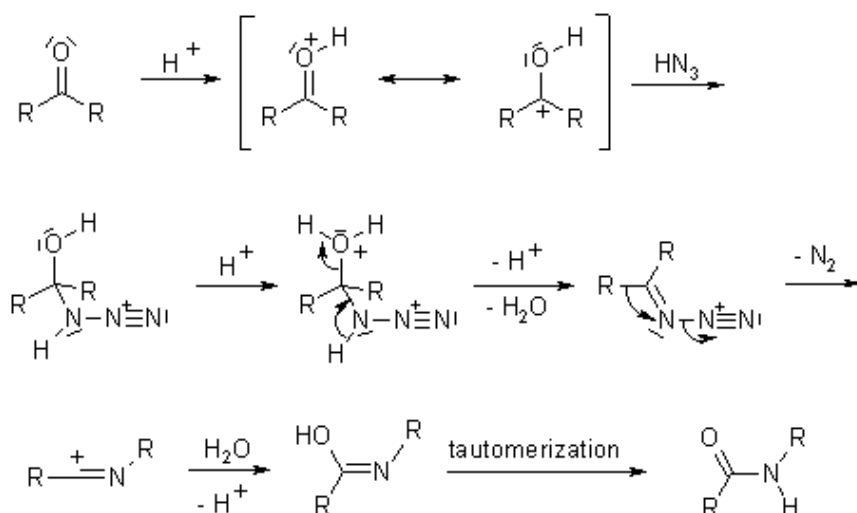


V.6.1. Mechanism of the Schmidt Reaction

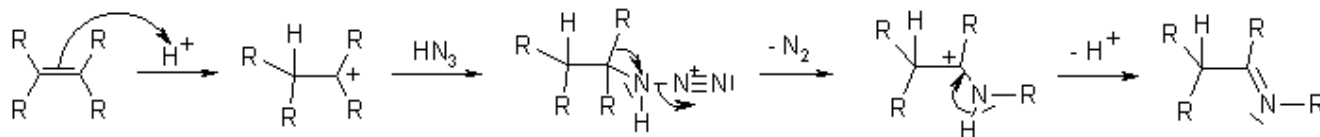
La réaction des acides carboxyliques donne des azides d'acyle, qui se réarrangent en isocyanates. Ces derniers peuvent être hydrolysés en acide carbamique ou solvolysés en carbamates. La décarboxylation conduit à des amines.



La réaction avec une cétone donne un intermédiaire azidohydrine, qui se réarrange pour former un amide :



Les alcènes peuvent subir une addition de HN₃ comme avec n'importe quel réactif HX, et l'azide d'alkyle résultant peut se réarranger pour former une imine :



Les alcools tertiaires subissent une substitution par l'azide via un ion carbénium, et l'azide d'alkyle résultant peut se réarranger pour former une imine.

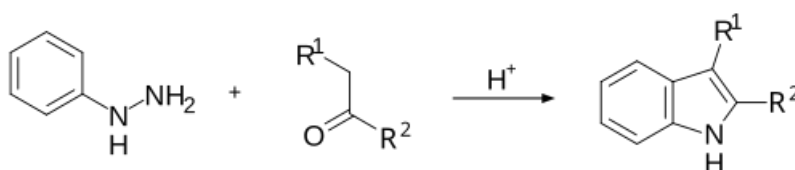
Réaction	Réactif de départ principal	Intermédiaire Clé	Produit principal (après hydrolyse)
Curtius	Azoture d'acyle (RCON_3)	Nitrène / Isocyanat	Amine primaire + CO_2
Hofmann	Amide primaire (RCONH_2)	Nitrène / Isocyanat	Amine primaire + CO_2
Schmidt	Acide carboxylique (RCOOH) ou Cétone (RCOR')	Azoture d'acyle <i>in situ</i> / Isocyanat	Amine primaire ou Amide

V.7. Synthèse d'indole de Fischer

En chimie organique, le terme "réarrangement de Fischer" fait généralement référence au réarrangement d'indole de Fischer (ou synthèse d'indole de Fischer), une méthode célèbre pour la synthèse de noyaux indoles. Il existe également le réarrangement de Fischer-Hepp, qui est moins connu.

La synthèse d'indole de Fischer est une réaction découverte en 1883 par Hermann Emil Fischer (prix Nobel en 1902). La synthèse indolique de Fischer consiste à une addition de phénylhydrazine sur une cétone ou aldéhyde en milieu acide.

C'est l'une des plus anciennes techniques de synthèse substitué d'indole. Bien que cette technique ne permette que difficilement de préparer de l'indole, elle est souvent utilisée pour fabriquer des dérivés d'indole substitués aux positions 2 et/ou 3, notamment pour les médicaments antimigraineux de type triptan.

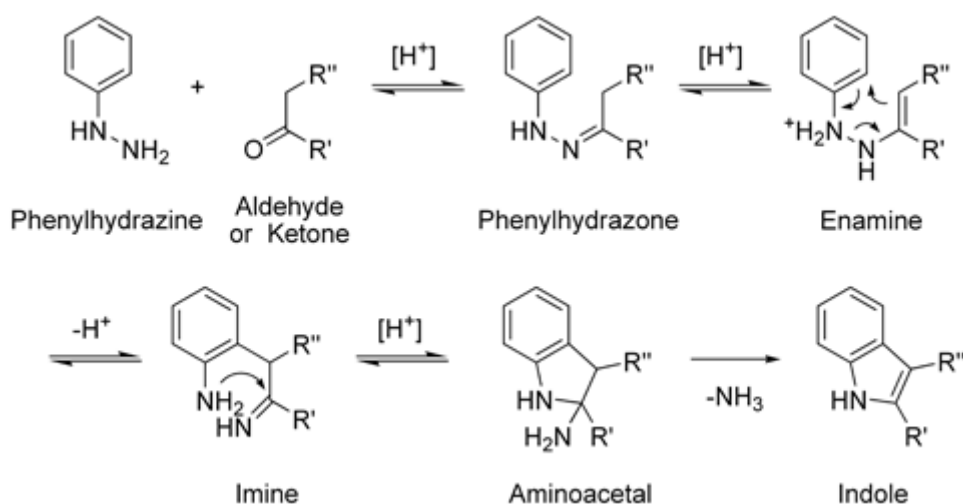


Les réactifs mis en jeu au cours de la réaction sont la phénylhydrazine ainsi qu'un aldéhyde ou une cétone.

V.7.1. Mécanisme de la synthèse de Fischer

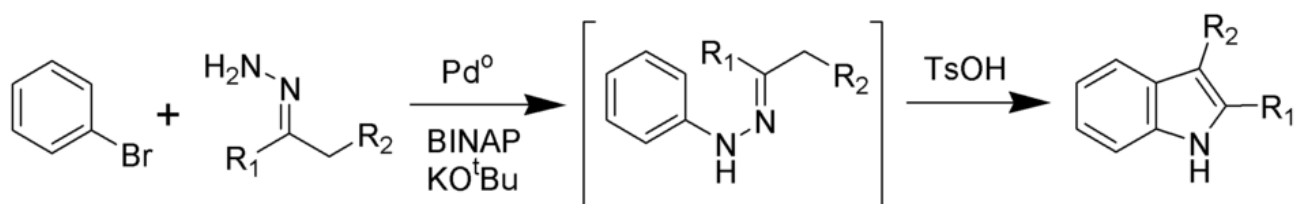
Au cours de la première étape du mécanisme, la phénylhydrazine réagit avec l'aldéhyde ou la cétone pour former une phénylhydrazone, qui s'isomérisé ensuite pour former l'énamine correspondante. Après protonation, un réarrangement a lieu mettant en jeu une attaque nucléophile. L'amine résultant du réarrangement forme l'indole par catalyse acide avec élimination d'une molécule d'ammoniaque.

Le choix du catalyseur est très important pour obtenir un bon rendement. Les catalyseurs qui peuvent être utilisés sont des acides de Bronsted comme HCl ou H₂SO₄, ou des acides de Lewis comme le chlorure de zinc ou le chlorure d'aluminium.



V.8. Amélioration de Buchwald

En utilisant du palladium, la synthèse de Fisher de l'indole peut être complète en utilisant des bromures d'aryle comme réactifs de départ.



L'acide méthane sulfonique peut être utilisé comme catalyseur acide de cette réaction.

Réaction de Claisen et de Cope (réarrangements sigmatropiques).

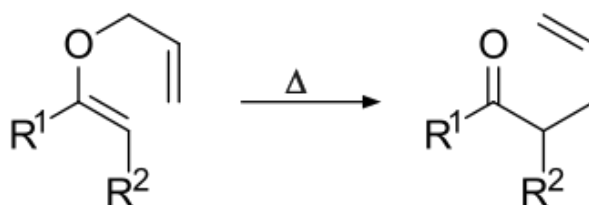
Réarrangement de Baeyer-Villiger (cétone $\rightarrow$ ester).

Réarrangement de Stevens et Sommelet-Hauser.

Migration de groupes fonctionnels et réorganisations intramoléculaires.

V.9. Réaction de Claisen et de Cope (réarrangements sigmatropiques).

Le réarrangement de Claisen (à ne pas confondre avec la condensation du même nom) est une réaction chimique formant une liaison carbone carbone, découverte par Rainer Ludwig Claisen. Lorsqu'on chauffe un vinyle éther allylique, une transposition sigmatropique-[3,3] a lieu et donne un composé carbonylé γ,δ insaturé.



Découvert en 1912, le réarrangement de Claisen est le premier exemple relevé de réarrangement sigmatropique-[3,3]^{[1],[2],[3]}. De nombreuses études ont été publiées sur le sujet^{[4],[5],[6],[7]}.

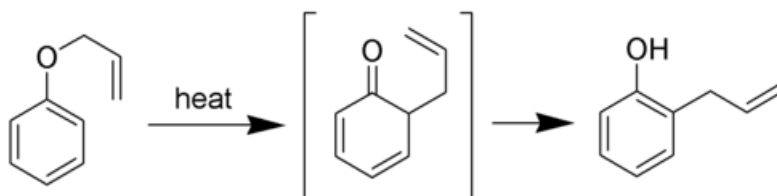
V.9.1. Mécanisme

Le réarrangement de Claisen (et ses variantes) sont exothermiques (~84 kJ/mol), il s'agit de réactions péricycliques concertées avec approche suprafaciale selon les règles de Woodward-Hoffmann. Les effets de solvant jouent un rôle important dans ces réactions. Un solvant plus polaire tend à accélérer la réaction. Ceux permettant de créer des liaisons hydrogène permettent d'obtenir les constantes de vitesses les plus grandes. Par exemple un mélange éthanol/eau donne une constante de vitesse dix fois plus grande que pour le sulfolane.

Il a été montré que les réactifs organoaluminium comme le triméthylaluminium accélèrent cette réaction^{[8],[9]}.

V.9.2. Réarrangement aromatique de Claisen

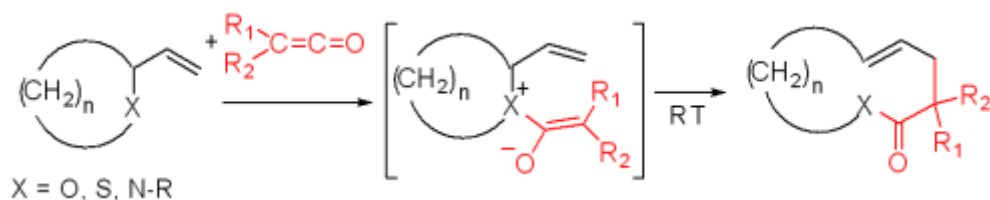
La variante aromatique du réarrangement de Claisen est le réarrangement [3,3]-sigmatropique d'un phényl éther allylique en un intermédiaire qui tautomérise rapidement pour donner un phénol substitué en ortho.



Si la position ortho est substituée, il y a déplacement vers la position para avec rétection de configuration.

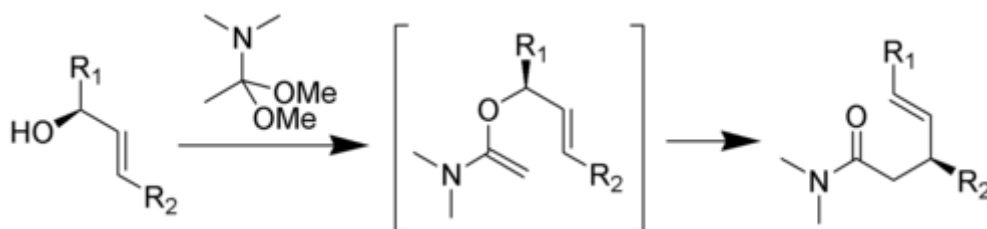
V.10. Réarrangement de Bellus-Claisen

Le réarrangement de Bellus-Claisen consiste en la réaction d'éther allyliques, amines ou thioéthers sur des cétènes pour former des esters, amides, thioesters γ,δ -insaturés^{[10],[11],[12]}.



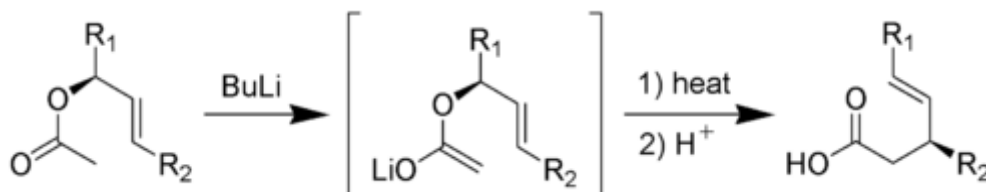
V.11. Réarrangement de Eschenmoser-Claisen

Le réarrangement de Eschenmoser-Claisen convertit un alcool allylique en un amide γ,δ -insaturée et a été mis au point par Albert Eschenmoser en 1964^{[13],[14]}.



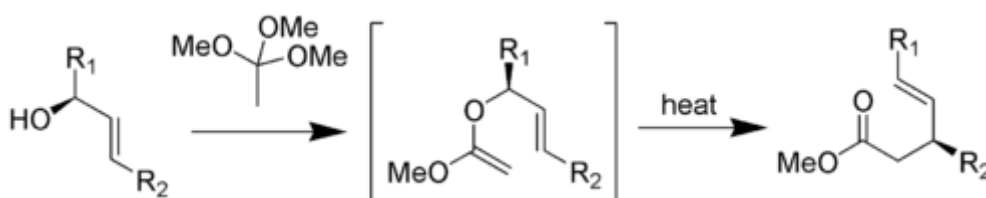
V.12. Réarrangement de Ireland-Claisen

C'est la réaction d'un acétate allylique avec une base forte (comme), elle forme un acide carboxylique γ,δ -insaturé^{[15],[16],[17]}.



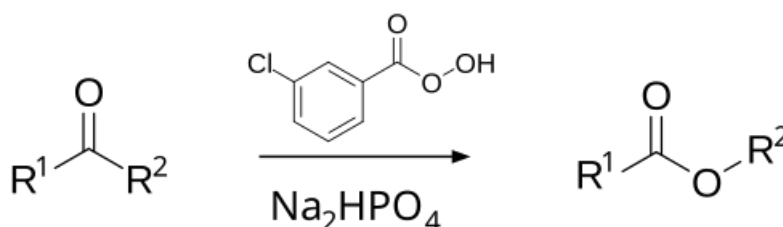
V.12.1. Réarrangement de Johnson-Claisen

Ce réarrangement consiste en la réaction d'un alcool allylique avec le orthoacétate de triéthyle ou de triméthyle pour former un ester γ,δ -insaturé^[18].



V.13. Réarrangement de Baeyer-Villiger (cétone $\rightarrow$ ester).

Le réarrangement de Baeyer-Villiger ou oxydation de Baeyer-Villiger est une réaction de réarrangement utilisée en chimie organique dans laquelle une cétone est oxydée en ester par réaction avec un peracide ou avec l'eau oxygénée^{[1],[2]}. La réaction est stéréospécifique et régiosélective^[3]. Elle doit son nom au chimiste allemand Adolf von Baeyer et au chimiste suisse Victor Villiger.

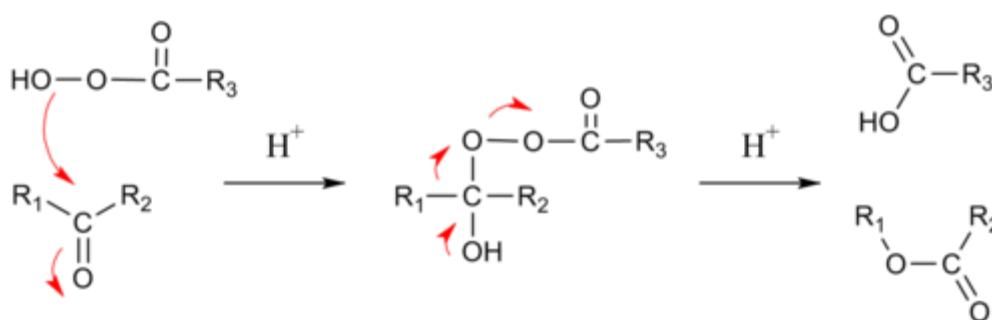


On utilise typiquement comme réactifs l'acide méta-chloroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, ou l'acide peroxytrifluoroacétique^[4]. Les cétones réactives ou cycliques à cycle tendu (cyclobutanones, norbornanones) réagissent avec le peroxyde d'hydrogène ou

des hydroperoxydes pour former des lactones. Le réactif original utilisé pour la publication de 1899 est l'acide de Caro, découvert un an auparavant^[5]. De l'hydrogénophosphate de sodium ou du bicarbonate de sodium est souvent ajouté comme agent tampon pour empêcher une transestérification ou une hydrolyse.

V.13.1. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel du clivage oxydatif implique une première addition de peroxyacide au carbonyle formant un intermédiaire tétraédrique appelé aussi intermédiaire de Criegee pour sa similarité avec l'intermédiaire réactionnel du réarrangement du même nom. L'état de transition de cette étape est vu comme un relai hydrogène impliquant trois molécules de peroxyacide avec des interactions linéaires O-H-O^[6]. Puis, il y a migration concertée de l'un des carbones adjacents sur l'oxygène, avec la perte d'un acide carboxylique. Si le carbone migrant est chiral, son orientation est maintenue.



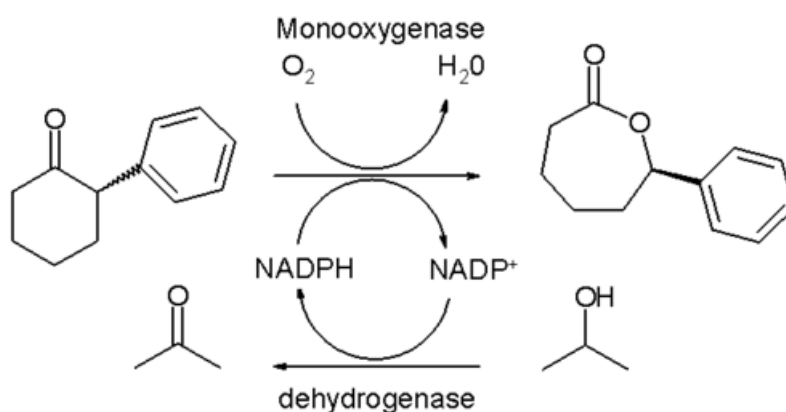
Aptitude migratoire^[7] : H > alkyle tertiaire > cyclohexyle > alkyle secondaire, aryle > alkyle primaire > méthyle

Dans l'état de transition de la phase de migration, l'angle diédrique du R-C-O-O doit être de 180° afin de maximiser l'interaction entre la liaison sigma R-C pleine et la liaison sigma anti-liante O-O. Cette étape est aussi (du moins in silico) assistée par deux ou trois unités de peroxyacide permettant au proton hydroxyle de transiter vers sa nouvelle position^[6].

Pour les cétones asymétriques, le groupe migrant est généralement celui qui stabilise le mieux sa charge positive. Ainsi, les cétones cycliques produisent par cette réaction des lactones et les aldéhydes des acides carboxyliques, même si des formiates peuvent être aussi formés si le groupe migrant est tertiaire ou est un groupe riche en électrons, comme un groupe vinylique ou un cycle aromatique (réaction de Dakin). Parfois, un alcool (chimie) est formé si le formate est hydrolytiquement instable.

V.13.2. Oxydation biocatalytique

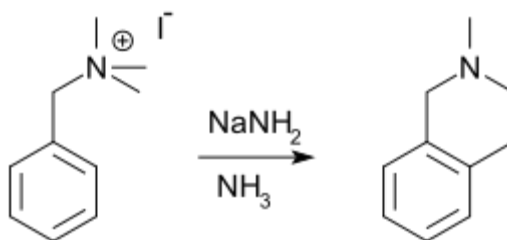
L'oxydation de Baeyer-Villiger peut aussi être effectuée sous biocatalyse, utilisant une enzyme appelée Baeyer-Villiger monooxygénase ou BVMO. Bien que largement expérimentale, cette technique semble pleine de promesse concernant l'énantiosélectivité et son potentiel dans le cadre de la chimie verte.



V.14. Réarrangement de Stevens et Sommelet-Hauser.

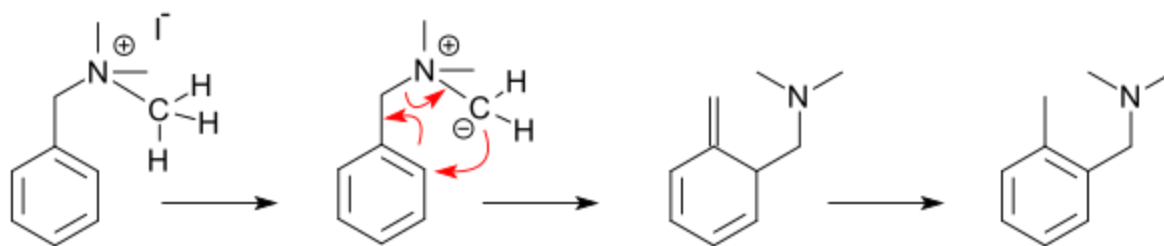
Le réarrangement de Sommelet-Hauser, nommé d'après Marcel Sommelet (de)^{[1],[notes 1]} et Charles R. Hauser^[2], est une réaction de réarrangement de certains sels d'ammonium quaternaires benzyliques^{[3],[4]}.

On utilise comme réactif l'amidure de sodium ou l'amidure d'un autre métal alcalin. La réaction produit une N-dialkylbenzylamine avec un nouveau groupe alkyle en position ortho.



V.14.1. Mécanisme

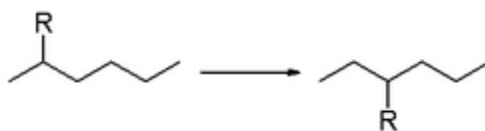
Les protons des groupes méthyle de l'ammonium quaternaire sont acides ; l'un de ces groupes subit une déprotonation formant un ylure. La seconde étape est un réarrangement sigmatropique 2,3.



Cette réaction est en compétition avec le réarrangement de Stevens (en).

V.14.2 Migration de groupes fonctionnels et réorganisations intramoléculaires.

Un réarrangement 1,2 ou déplacement 1,2 est une réaction de réarrangement, c'est-à-dire une réaction organique où un substituant est déplacé d'un atome à un autre atome sur un composé chimique, et dans ce cas particulier, le substituant est déplacé sur un atome adjacent. Dans l'exemple ci-dessous, le substituant R est déplacé du carbone C² au C³ :



Ce réarrangement est intramoléculaire, et le réactif et le produit sont des isomères de constitution. Un réarrangement impliquant un atome d'hydrogène est appelé déplacement d'hydrure 1,2. Si le substituant réarrangé est un groupe alkyle le nom de la réaction prend le nom de l'anion alkyle : déplacement de méthanure 1,2, déplacement d'éthanure 1,2, etc.

V.14.2. Occurrence

Un réarrangement 1,2 est souvent initié par la formation d'un intermédiaire réactionnel comme :

- un carbocation par hétérolyse dans un réarrangement nucléophile ou réarrangement anionotrope
- un carbanion dans un réarrangement électrophile ou réarrangement cationotrope
- un radical libre par homolyse
- un nitrène.

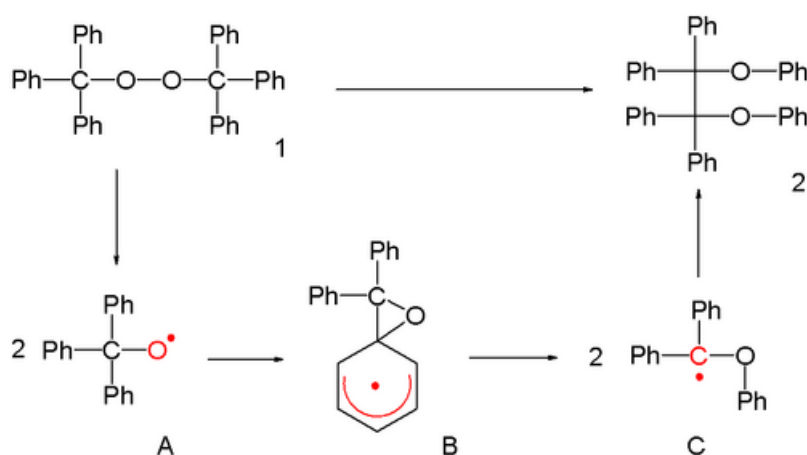
Le moteur de cette migration du substituant dans l'étape deux du réarrangement est la formation d'un intermédiaire plus stable. Par exemple, un carbocation tertiaire est plus stable qu'une carbocation secondaire, et ainsi une S_N1 du bromure de néopentyle avec l'éthanol donne l'éther de tert-pentyléthyle.

Les réarrangements de carbocations sont plus communs que ceux des carbanions ou des radicaux.

Le plus important réarrangement 1,2 de carbocation est le réarrangement de Wagner-Meerwein. On observe également un réarrangement 1,2 carbanionique dans le réarrangement de l'acide benzilique.

V.14.3. Réarrangements 1,2 radicalaires

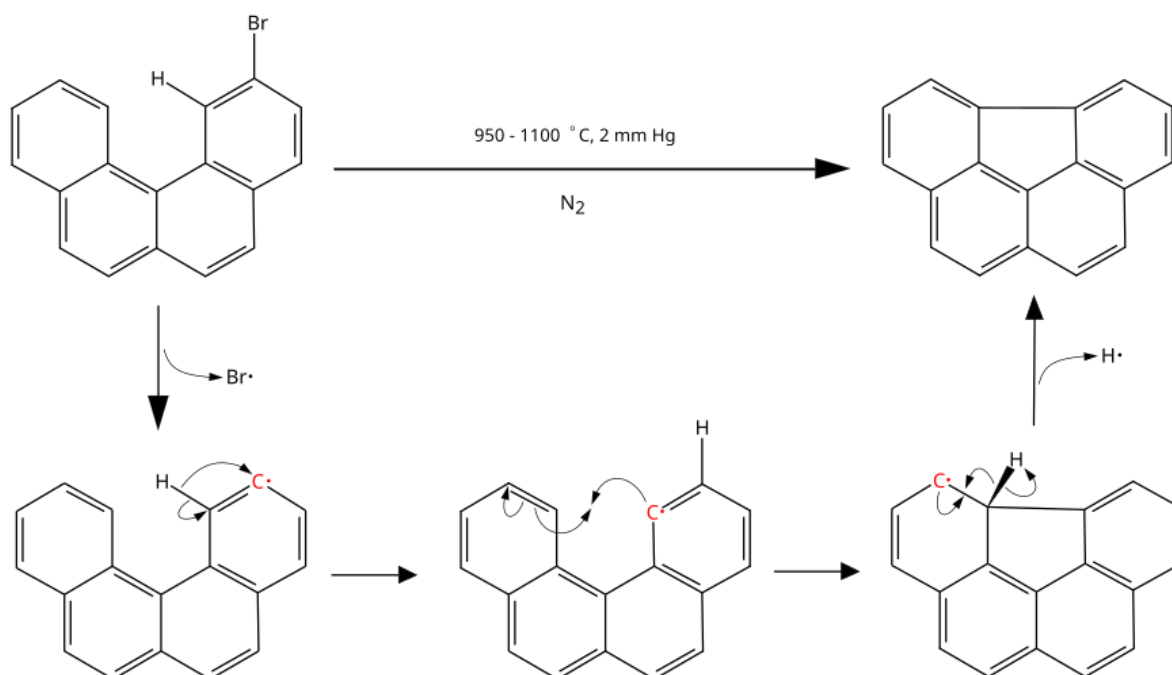
le premier réarrangement 1,2 radicalaire rapporté par Heinrich Otto Wieland en 1911 ^[1] est la conversion du bis(triphénylméthyl)peroxyde (1) en tétraphénylthane (2) :



Cette réaction se fait via un radical triphénylméthoxyle (A), qui se réarrange en diphénylphénoxyméthyl (C) qui ensuite se dimérise. Il n'est pas certain, à ce jour, si lors ce réarrangement l'intermédiaire radical cyclohexadiényle (B) est un état de transition ou un intermédiaire réactionnel car il (ou toute autre espèce similaire) a jusqu'à présent échappé à la détection par spectroscopie RPE^[2].

Un exemple moins commun de réarrangement 1,2 radicalaire peut être trouvé dans la pyrolyse en phase gazeuse de certains composés aromatique polycycliques^[3]. L'énergie requise avec radical aryle pour un réarrangement 1,2 peut être haute (jusqu'à 60 kcal/mol ou 250 kJ/mol), mais bien moins élevée que celle requise pour une abstraction de proton

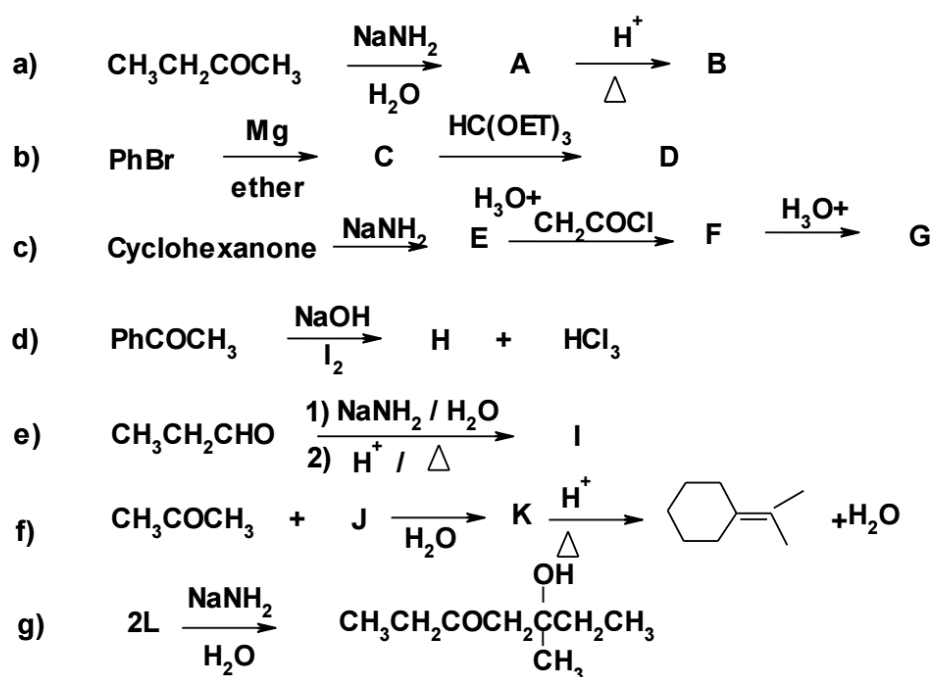
d'un aryne (82 kcal/mol ou 340 kJ/mol). En revanche chez les radicaux alcène, l'abstraction de proton en alcyne est favorisée.



Réarrangements 1,2

Exercice 1 :

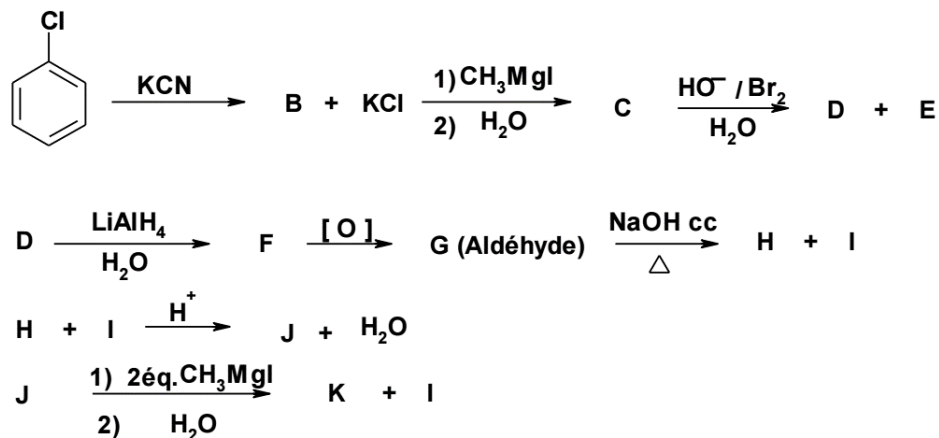
Compléter les réactions suivantes :



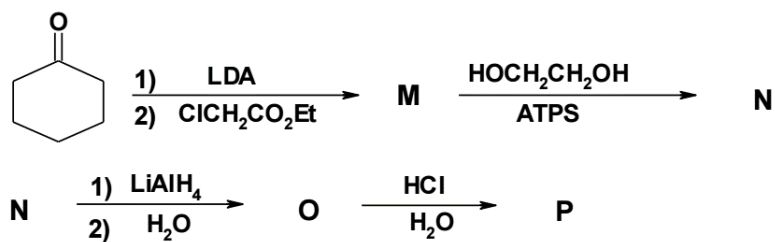
Exercice 2

Identifier les composés désignés par des lettres dans la série des réactions suivantes :

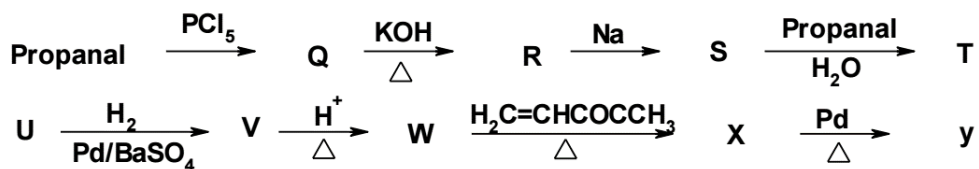
1)



2)

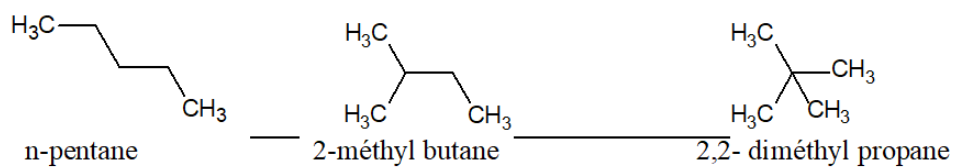
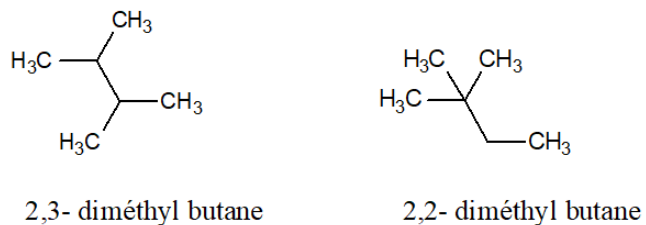
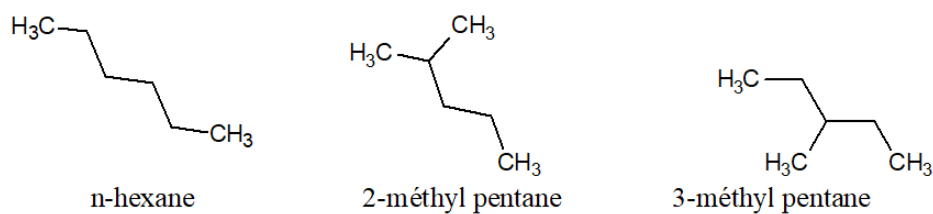


3)



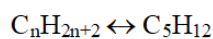
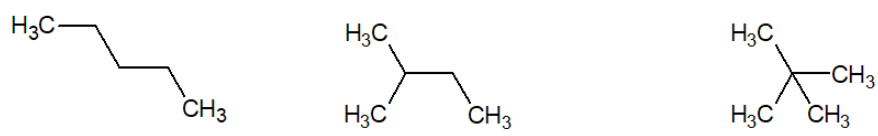
Solutions des exercices

Solutions des exercices des CHAPITRE I

Exercice 11- C_5H_{12} 2- C_6H_{14} **Exercice 2**1- Alcane C_nH_{2n+2}

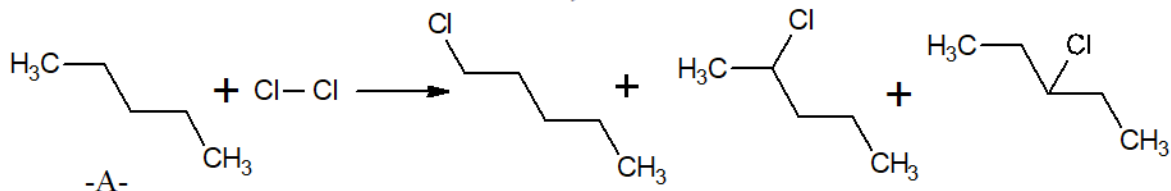
$$M_{C_nH_{2n+2}} = 72 \text{ g mol}^{-1}$$

$$12n + 2n + 2 = 72 \Rightarrow n = 5$$

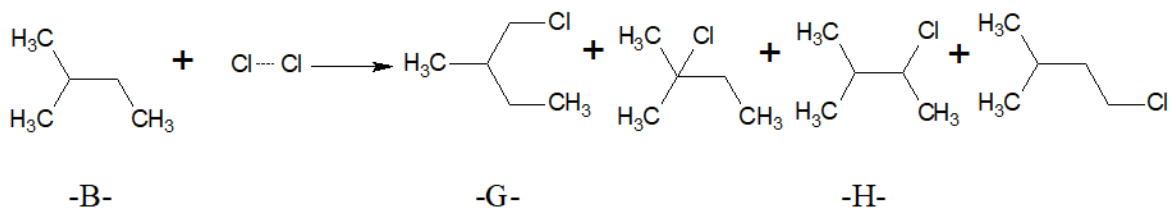
2- Les structures chimiques possibles de l'alcane C_5H_{12} :

- Pour attribuer ces structures aux composés A, B et C, on doit écrire les réactions de substitution radicalaire de C_5H_{12} avec Cl_2 en présence de la lumière ou d'un peroxyde (ROOR):

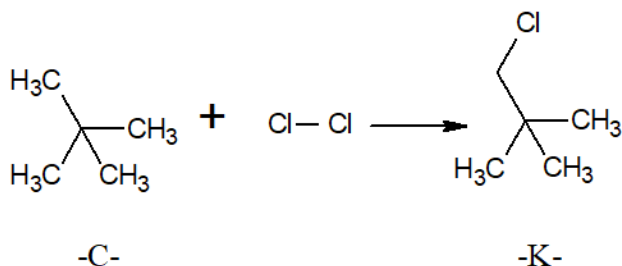
➤ A donne 3 dérivés monochlorés D, E et F



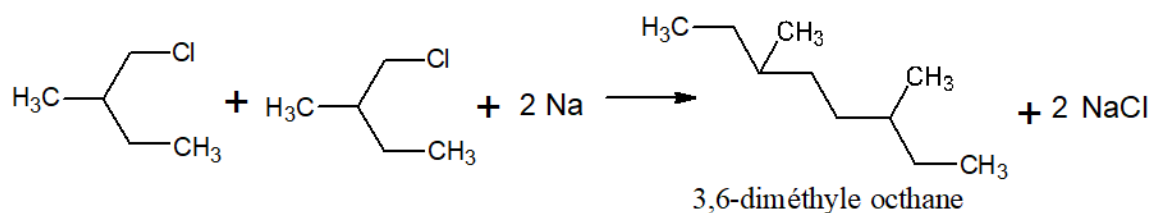
➤ B donne 4 dérivés monochlorés G, H, I et J



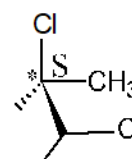
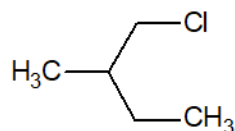
➤ C donne 1 dérivé monochloré K



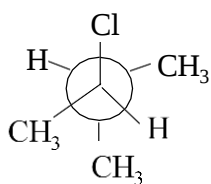
- La réaction de Wurtz sur G conduit au 3,6-diméthyl octane.



Donc la structure de G est:



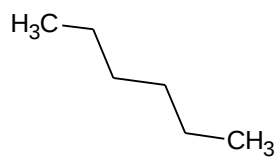
Projection Newmann du composé (H) la plus stable:



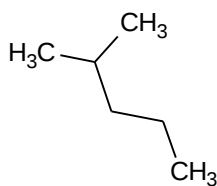
Conformation décalée
plus stable

Exercice 3

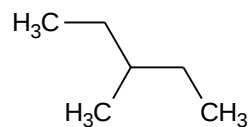
Les structures possibles de l'alcane de la formule chimique C_6H_{14}



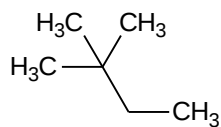
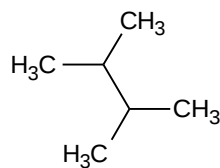
(A): n-hexane



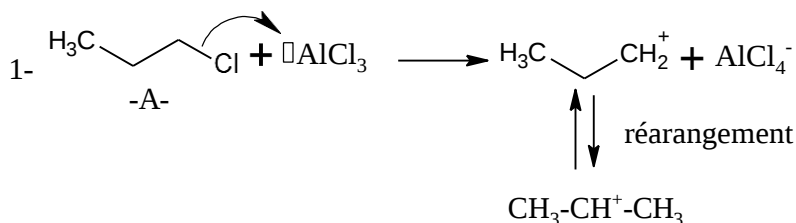
(B): 2-méthyl pentane



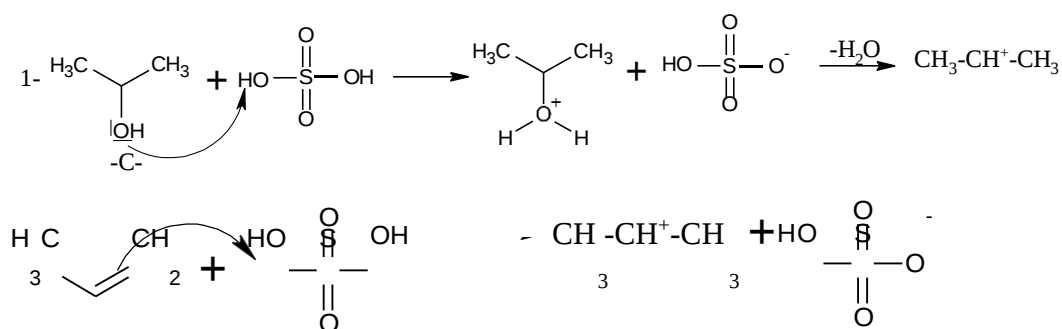
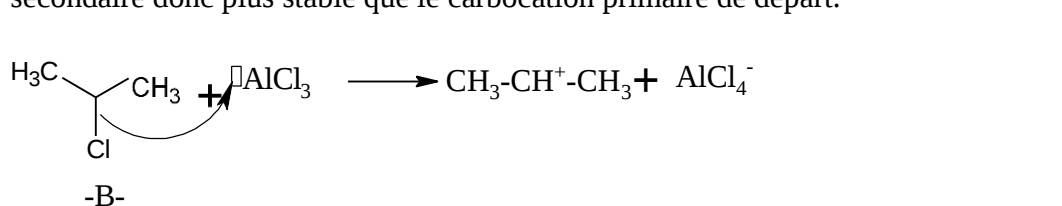
(C): 3-méthyl pentane



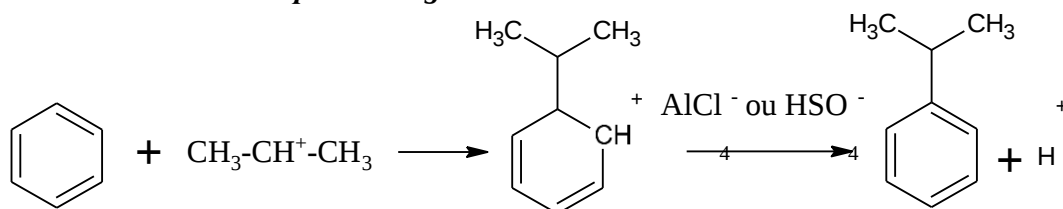
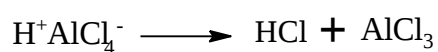
Solutions des exercices des CHAPITRE II

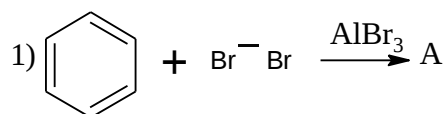
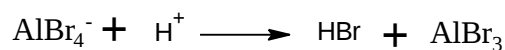
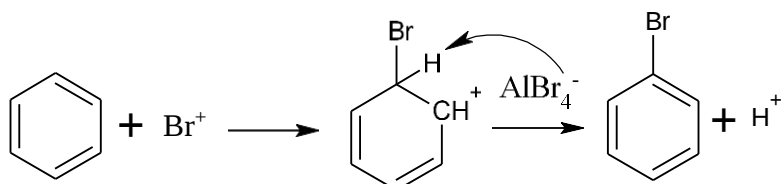
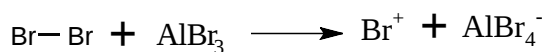
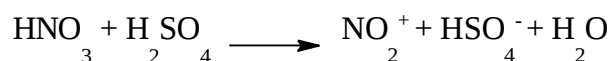
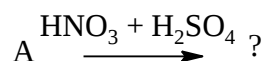
Exercice 1**A- Préparation de l'électrophile**

Le carbocation isopropyle qui se forme après réarrangement est un carbocation secondaire donc plus stable que le carbocation primaire de départ.

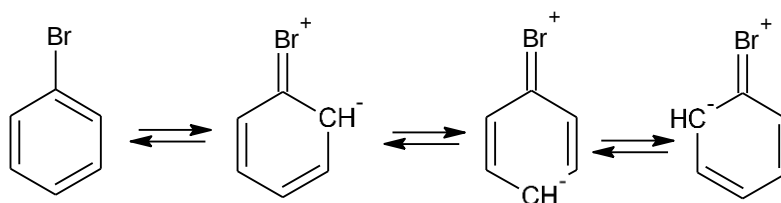


2- L'intermédiaire réactionnel est le carbocation isopropyle ($\text{CH}_3-\text{CH}^+-\text{CH}_3$). Elle conduit à la fixation d'une chaîne latérale sur le benzène (réaction de Friedel et Craft).

B-Réaction de l'électrophile et régénération de l'aromaticité**C-Régénération du catalyseur**

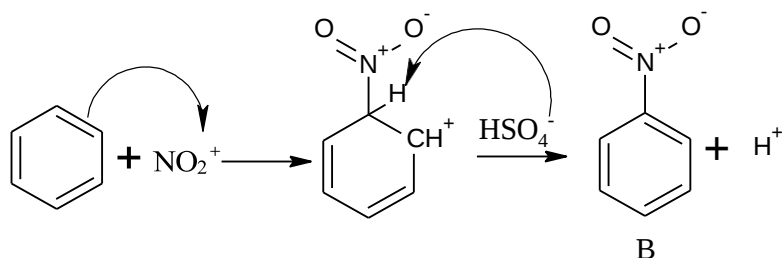
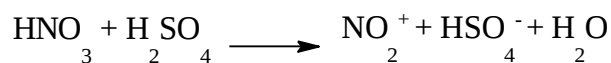
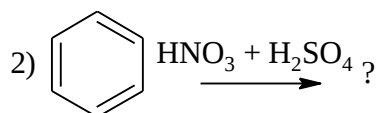
Exercice 2**Mécanisme de la réaction:****Réaction du composé A avec le mélange sulfonitrique**

Le brome a un effet mésomère donneur, il conduit aux formes limites suivantes:

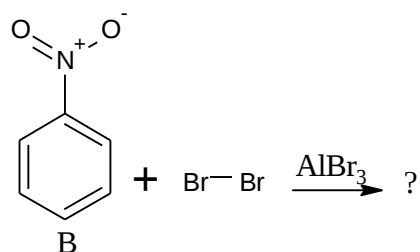


La présence du brome Br oriente la substitution électrophile en position ortho et para.

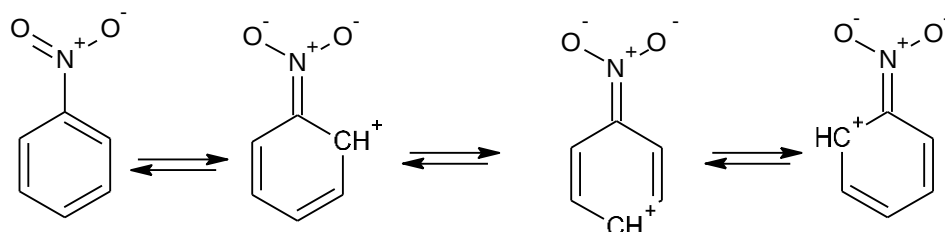
La position para est plus favorisée. La position ortho est défavorisée à cause de l'encombrement stérique.



Le composé B obtenu est traité par le brome en présence de AlBr_3

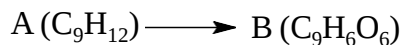


NO_2 a un effet mésomère attracteur, il conduit aux formes limites suivantes:



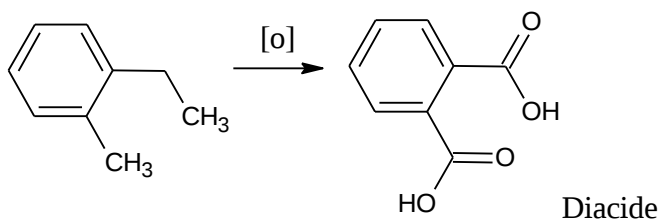
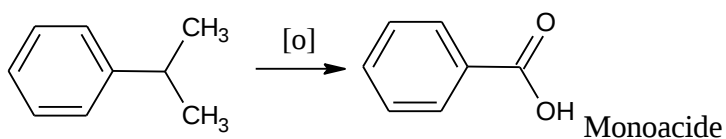
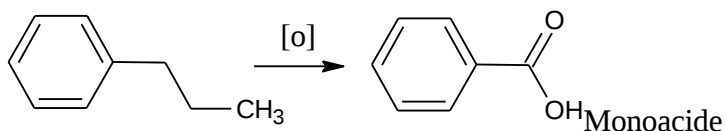
Le site de fixation du second substituant dépend du substituant déjà fixé. NO_2^+ fait apparaître des charges positives sur les positions ortho et para, le second substituant ne peut se fixer sur ces positions (chargés positivement). Donc, NO_2 oriente la substitution électrophile en méta.



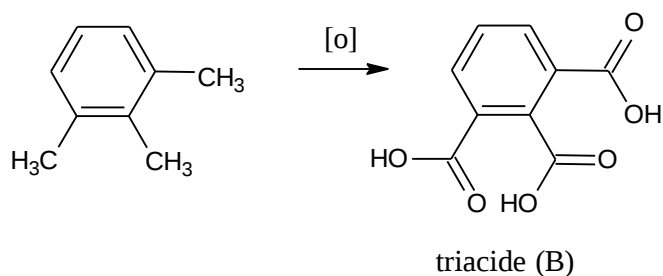
Exercice 3

A est un carbure aromatique $\Rightarrow \exists$ cycle aromatique du benzène

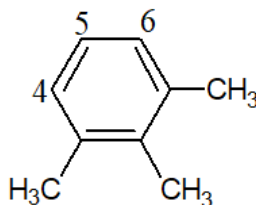
Formules possibles de C_9H_{12}



Ces trois possibilités ne conduisent pas après oxydation à un triacide donc la seule possibilité est d'avoir les trois groupes méthyles séparés.



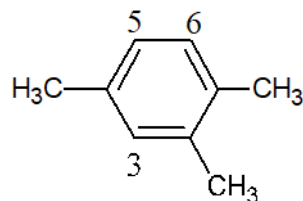
1. A donne deux dérivés mononitrés.



Les positions 4 et 6 sont équivalentes et donnent un seul dérivé mononitré.

La position 5 donne un second dérivé mononitré.

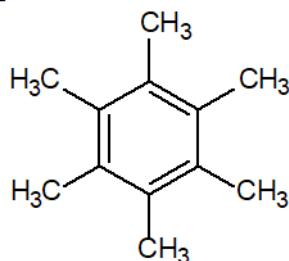
2. A donne trois dérivés mononitrés.



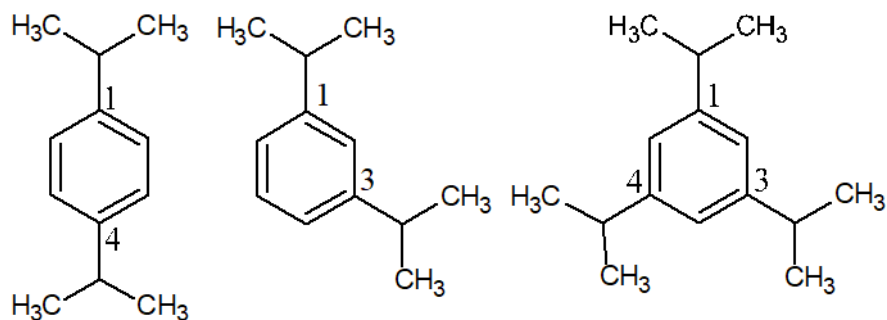
Les carbones 3, 5 et 6 sont différents et donnent trois dérivés mononitrés.

Exercice 4

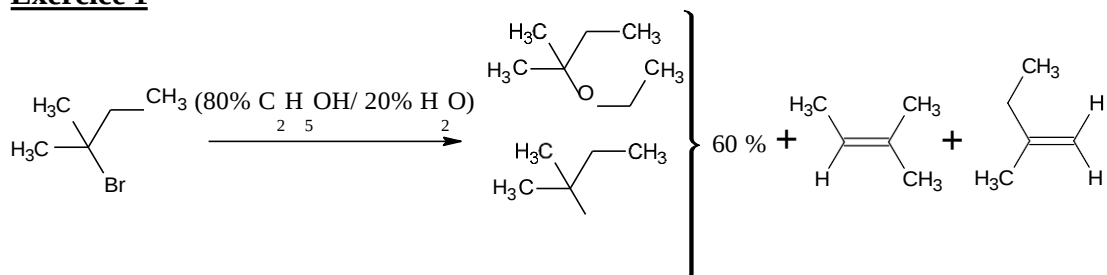
Avec le chlorure de méthyle on peut obtenir aisément $C_6(CH_3)_6$



Par contre le groupe ter-butyle est très encombrant et seuls les dérivés di-substitués et tri-substitués en para et méta sont obtenus aisément.



Solutions des exercices des CHAPITRE III

Exercice 1

Le (2- bromo 2- méthyl butane) est un dérivé bromé tertiaire encombré qui conduit à la formation d'un carbocation tertiaire stable $\Rightarrow$ mécanisme d'ordre 1.

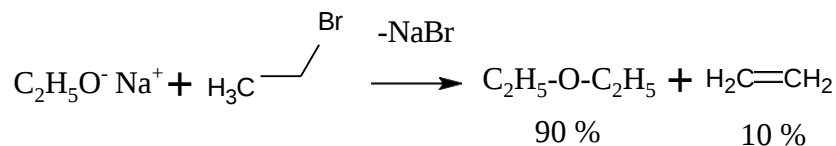
Comme les réactions S_N1 et E₁ mettent en jeu le même ion carbenium (carbocation trivalent), la structure aura le même effet sur la vitesse des réactions E₁ et S_N1. En général, le groupement partant n'intervient pas dans la quantité relative des produits E₁ et S_N1 car ces réactions ont lieu après le départ de groupement libéral. Donc, c'est la température qui détermine essentiellement les quantités relative en produits d'élimination et de substitution. En général, l'élimination est favorisée par une élévation de la température. Donc les réactions S_N1 se font plus rapidement que les réactions E₁ dans les mêmes conditions (solvant nucléophile polaire, absence de bases fortes) et les produits principaux proviennent de la substitution et non de l'élimination.

Pour les produits A, ce sont les produits de substitutions.

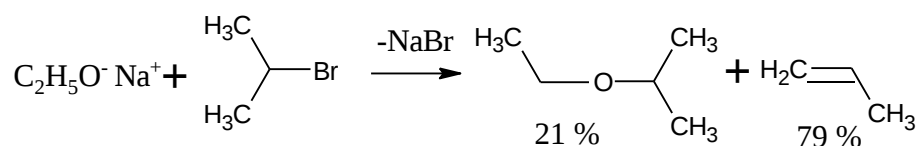
Pour les produits B, ce sont les produits de l'élimination, l'alcène le plus substitué (plus stable) est majoritaire ou prépondérant (règle de Saytzev).

Exercice 2

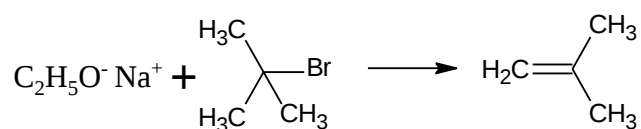
D'après l'expression de la vitesse $v=k [C_2H_5O^-][RBr]$, il s'agit des réactions de substitution et d'élimination d'ordre 2 (SN_2 et E_2).



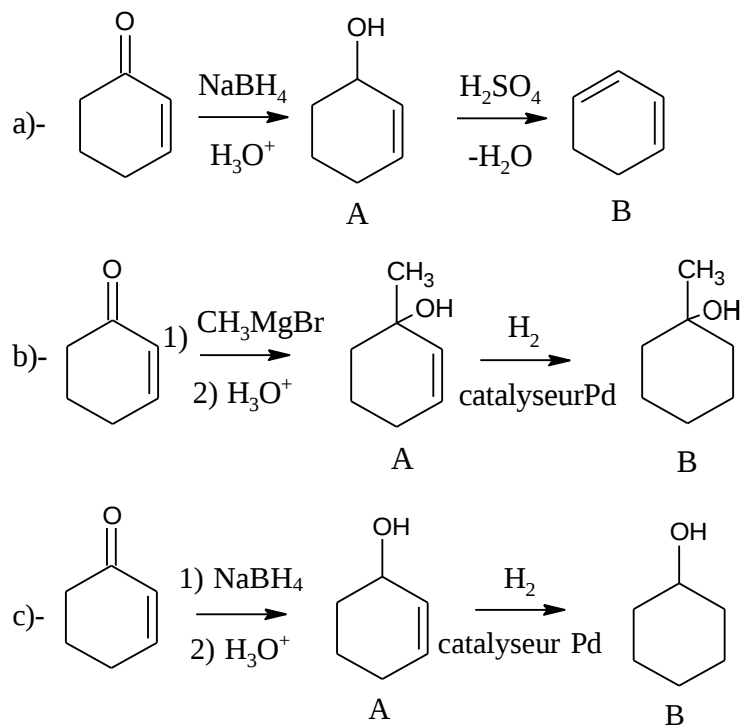
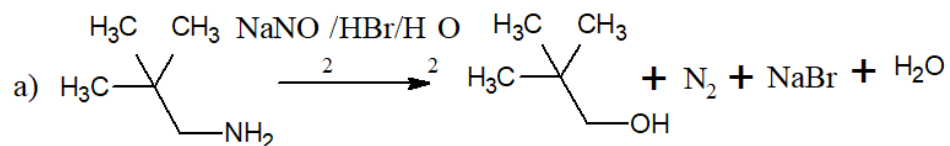
Lorsque le dérivé halogéné est primaire et la base est forte et non encombré comme l'ion éthoxy ($C_2H_5O^-$), la réaction de substitution est plus favorisée car la base peut facilement se rapprocher du carbone qui porte l'halogène $\Rightarrow SN_2$ est plus favorable que E_2 .

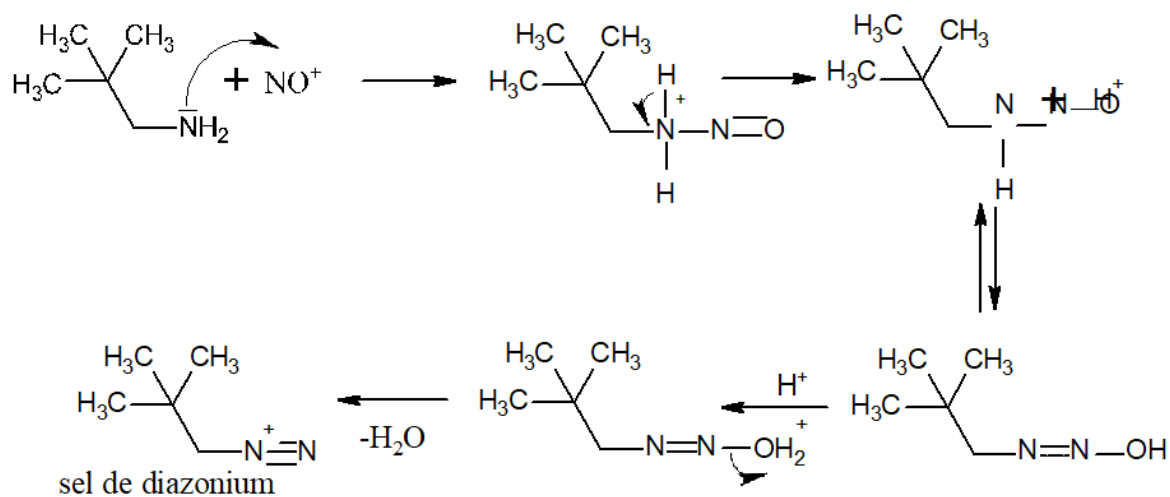
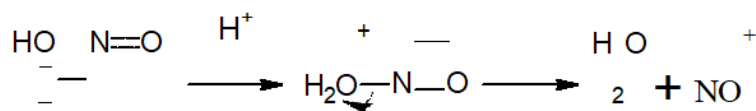
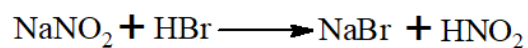


Un halogénure secondaire et en présence d'une base forte ($C_2H_5O^-$), la réaction d'élimination est favorisée à cause de l'encombrement stérique $\Rightarrow E_2$ est plus favorable que SN_2 .

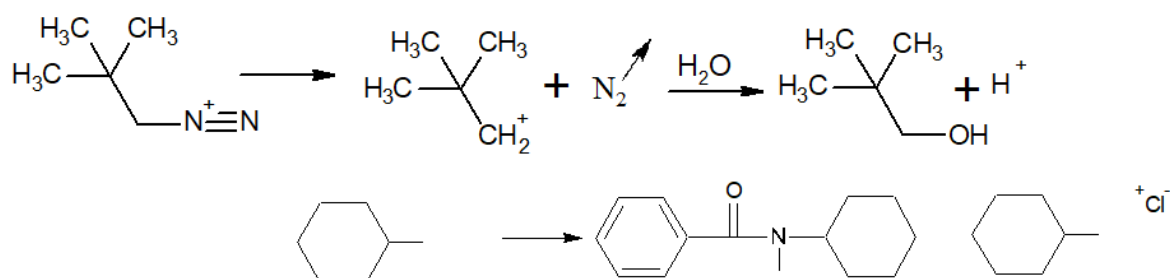


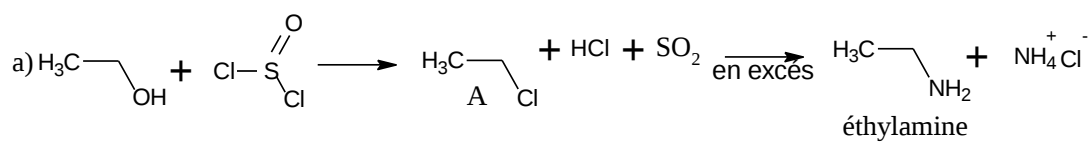
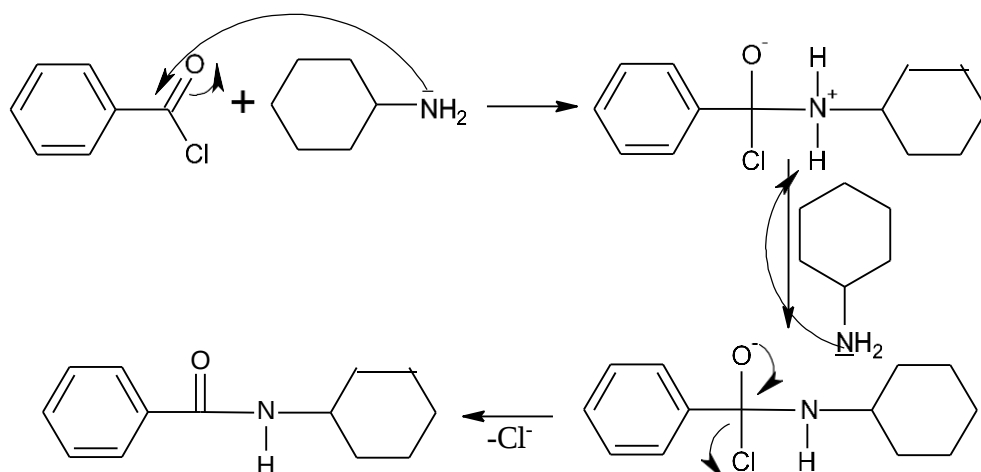
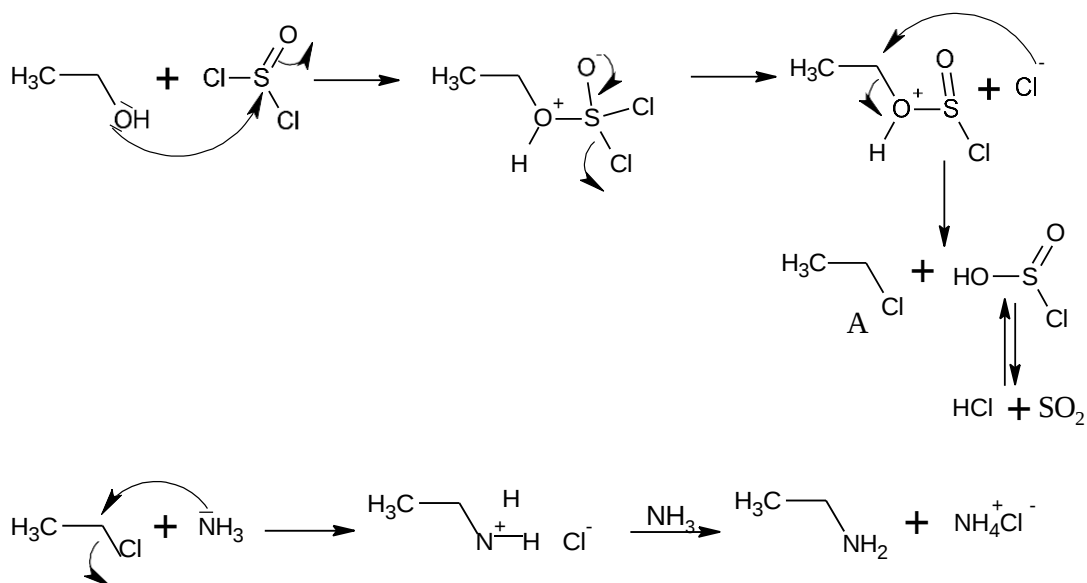
Solutions des exercices des CHAPITRE IV

Exercice 1Exercice 2

Mécanisme:

Le sel de diazonium obtenu n'est pas stable, il y a perte de l'azote et la formation d'un carbocation qui va réagir avec l'eau pour donner un alcool.

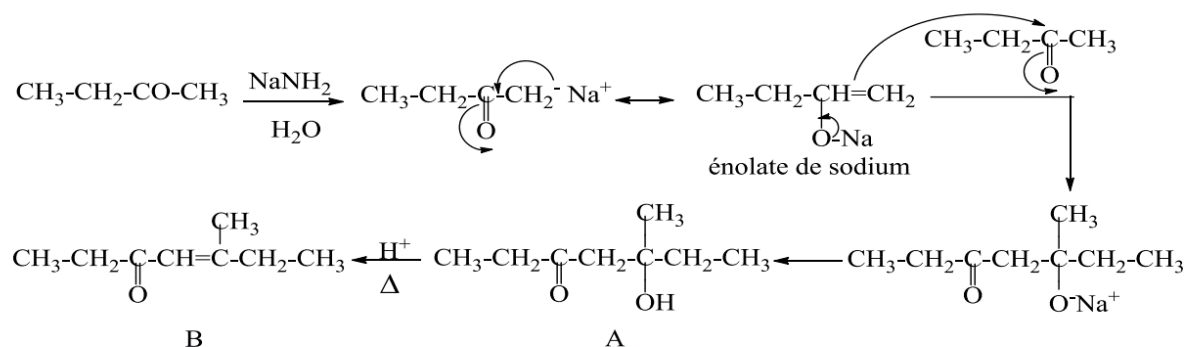


Mécanisme:**Mécanisme:**

Solutions des exercices des CHAPITRE V

Exercice 1

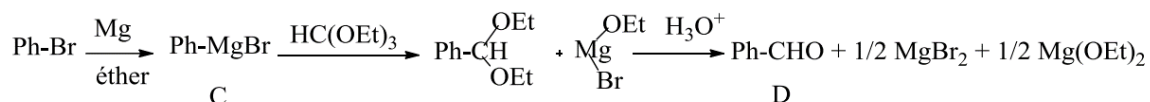
a)



La première étape est la formation de l'énoate de sodium qui présente un caractère nucléophile. L'étape suivante est une condensation de l'énoate sur une cétone : c'est une

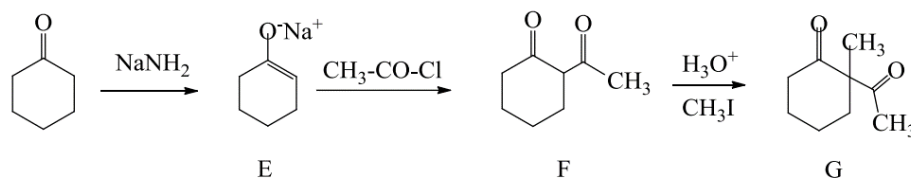
cétolisation. La dernière étape est une déshydratation qui permet d'obtenir une cétone α,β -insaturée stable par conjugaison de la double liaison avec le groupe carbonyle.

b)

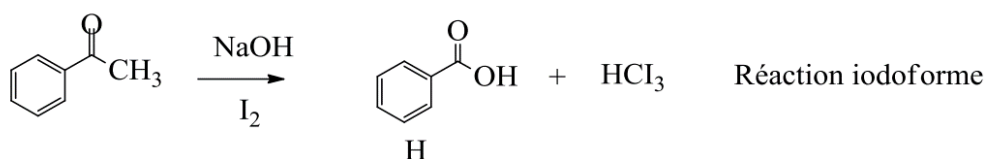


L'action de l'organomagnésien sur le triéthoxyméthane conduit à un acétal. Le traitement de ce dernier par un acide fournit le benzaldéhyde D.

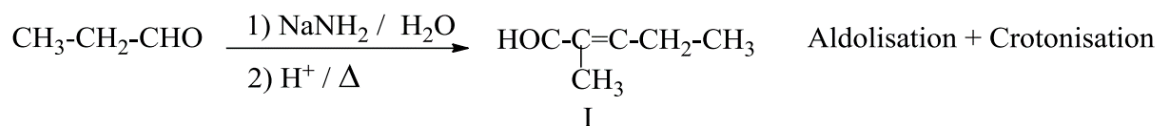
c)



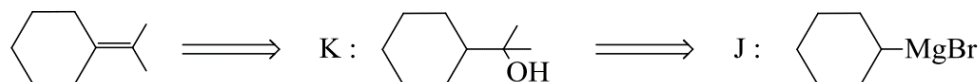
d)



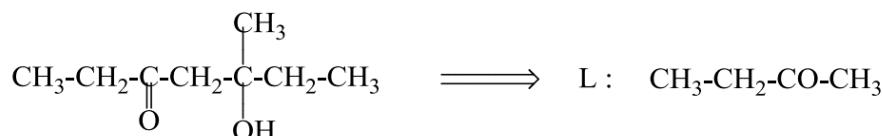
e)



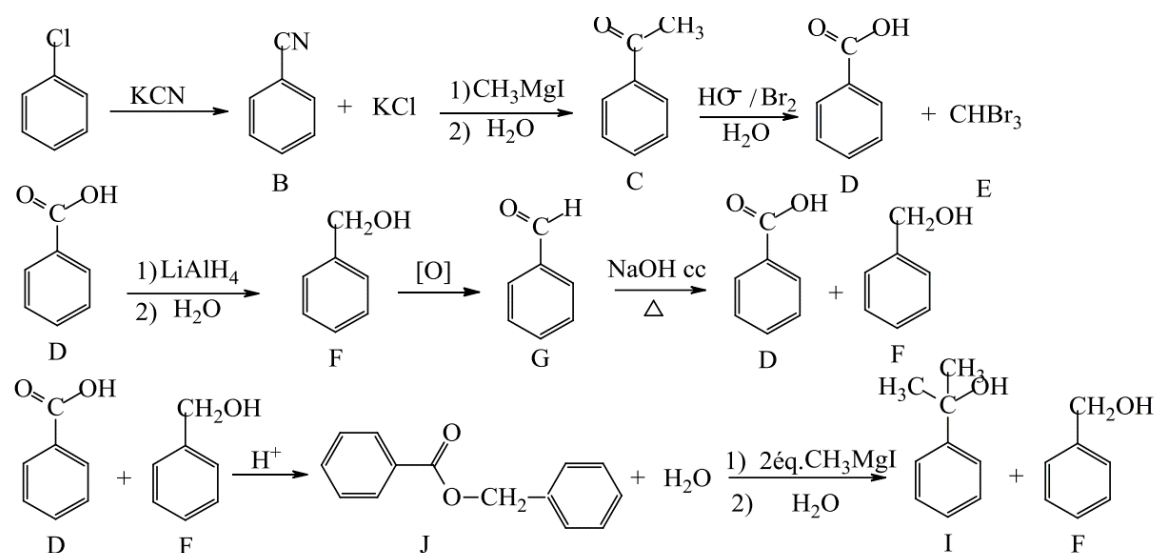
f)



g)



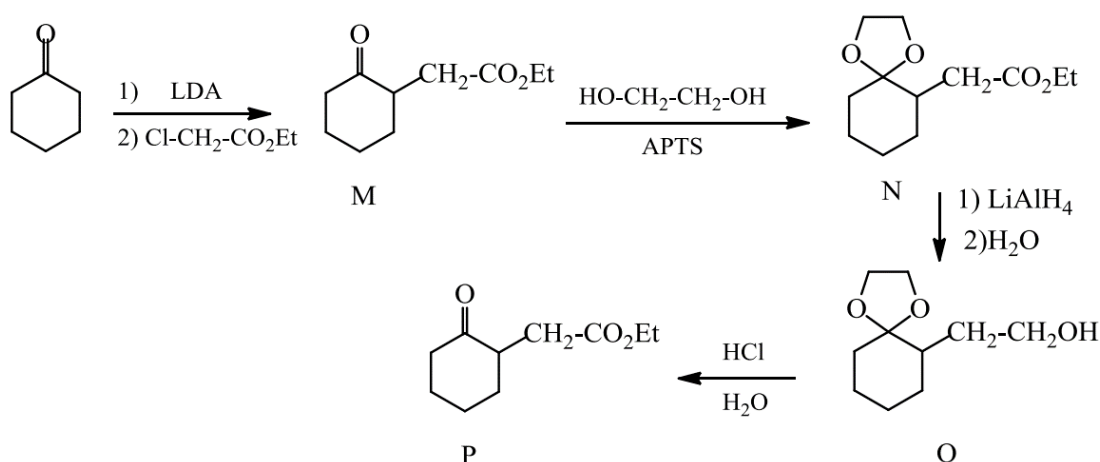
Exercices 2



Le passage de B à C consiste en une attaque de l'organomagnésien sur l'atome de carbone du groupe nitrile. La réaction conduit à un intermédiaire imine qui à son tour s'hydrolyse en cétone C.

Le traitement de C par une solution de brome en milieu basique donne le composé D par une réaction haloforme (bromoforme). La réduction de D en F suivie d'une oxydation aménagée conduit au benzaldéhyde G. la réaction de Cannizzaro sur G suivie d'une estérification de l'acide et l'alcool formés conduit à l'ester J. la condensation de deux équivalents de CH_3MgI sur l'ester J entraîne, après hydrolyse, à la formation de K et F.

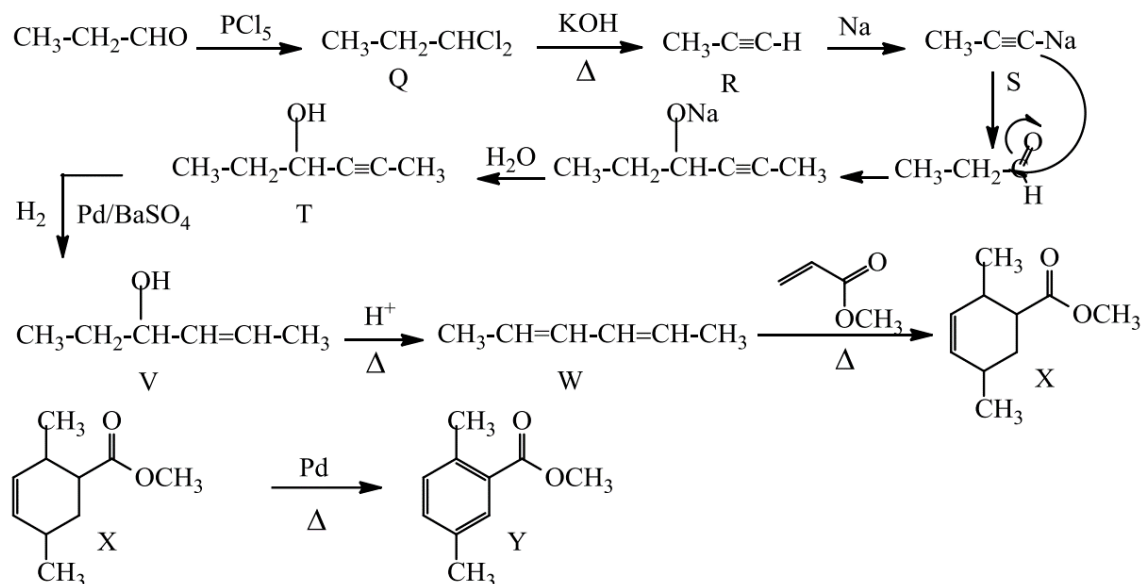
2)



Le passage de M à N est une réaction de protection de la fonction cétone, elle conduit à un acétal cyclique. L'intérêt de protéger la fonction cétone est de pouvoir réduire

la fonction ester sans toucher à la fonction cétone. La dernière étape est la déprotection de la fonction cétone en milieu acide.

3)



Le sulfate de baryum empoisonne le catalyseur Pd et le rend moins actif, la réduction de l'alcyne permet d'obtenir l'alcène correspondant. Le passage de W à X est une cyclisation entre un diène W et un diénophile ($\text{CH}_2=\text{CH-COOCH}_3$) : c'est la réaction de Diels –Alder. Le Pd fixe l'hydrogène, le chauffage de X en présence du Pd permet son aromatisation.

Références bibliographiques

- Boumaza, Souhila. *Rappel de cours, exercices avec le corrigé de Chimie Organique II: Destinés aux étudiants de 2ème année Chimie Science de la Matière*. Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, Faculté de Chimie. Proposed by Akila Belhadi.
- Career Point. CP Tower, Road No. 1, IPIA, Kota, Rajasthan. publication@cpil.in.
- Spiro Academy. *Alkyne, Aromatic Hydrocarbons or Arenes*. Spiro Academy, www.spiroacademy.com.
- Uttarakhand Open University, School of Sciences, Department of Chemistry. <http://uou.ac.in>.
- Bruice, Paula Yurkanis. *Organic Chemistry*. 7th ed., University of California, Santa Barbara.
- Klein, David. *Organic Chemistry as a Second Language*. 4th ed., First Semester Topics, Johns Hopkins University.
- "Chimie organique." Wikipedia, https://fr.wikipedia.org/wiki/Chimie_organique. Accessed 12 Dec. 2025.
- Chemistry LibreTexts. LibreTexts, <https://chem.libretexts.org>. Accessed 12 Dec. 2025.
- *Organic Chemistry II (Chem2042)*. Course material.