

Chimie générale avancée I: Introduction à la Chimie Organique

Mardi, 16h15 – 18h00, PO 01
Vendredi, 10h15-12h00, CM 4

Prof. Jérôme Waser

Laboratory of Catalysis and Organic Synthesis

BCH 1402 - jerome.waser@epfl.ch

Group Website: <http://lcsso.epfl.ch/>

Old Lectures, Exams and Exercises: <http://lcsso.epfl.ch/Teaching>

Chef Assistante:

Nina Declas
BCH 1414 – nina.declas@epfl.ch

1. Introduction

Bachelor

Chimie générale avancée I et II (Jerome Waser)

Principles, Acids and Bases, Structures, Addition, Elimination and Substitution reactions

BA1-2*Introduction Lab (2 days)***OBL****Fonctions/Réactions Organiques I** (Jieping Zhu)

Thermodynamic, Kinetics, Carbonyls, Rearrangements

BA3*OC Lab I (7 days)***OBL CHEM/ING****Organic Function/Reactions II** (Nicolai Cramer)

Aromatic Compounds, Heterocycles, Cycloadditions

BA5*OC Lab II (7 days)***OBL CHEM****Asymmetric Synthesis and Retrosynthesis**

(Stefano Nicolai, Sandrine Gerber)

Stereoselective methods and synthesis of building blocks

BA6**BLO****Medicinal Chemistry**

(Elena Goun)

Principles for drugs development

BA6**BLO**

Master

Physical/Computational**Org. Chemistry** (C. Corminboeuf)

Mechanisms and Calculations

BLO**Structure and Reactivity**

(Nicolai Cramer)

Rearrangement, cycloadditions, metals

BLO**Natural Product Synthesis**

(Jieping Zhu)

Complex synthesis

BLO**Asymmetric Catalysis**

(Jerome Waser)

Recent research, primary literature.

OPT**Research Projects (10, 28, 70 days), Catalysis Design for Synthesis, Chemistry of Small Biological Molecules, Pharmacological Chemistry, Supramolecular Chemistry, Organic Materials, Polymer Chemistry, Food Chemistry****OPT**

La Présentation

- Description des concepts
- Matière à mémoriser

Les compléments durant le cours

- Au tableau noir: exemples illustratifs
- Exemples d'erreurs fréquentes à l'examen
- Quizz et exercices techniques pour tester le niveau de compréhension

Moodle

- Informations générales et fichiers (cours + exercices)
- Forums News (pour tous) et Forums questions-réponses (sur inscription)

Séances d'exercices

- Temps estimé: 1 heure en classe avec l'aide du professeur et des assistants, + 1 heure à domicile
- Essentielles pour exercer les concepts vus au cours
- Excellente préparation pour l'examen
- Exercices sur moodle 2-3 jours à l'avance, solutions 2-3 jours après la séance d'exercices.
- Aide chez le professeur, les assistants ou via les forums questions-réponses sur moodle

Bibliographie et Support

- **Livre principal:** Vollhard/Schore, traité de chimie organique (De Boeck, 5^{ème} édition en Français, ou Freeman, 6th edition in English): Bon pour semestres 1-3 du bachelor, livre très soigné et facile à comprendre
- Autre livres conseillés:
 - Clayden, Greeves, Warren and Wothers: Organic Chemistry, Oxford: en Anglais, plus complet, bon pour la totalité du bachelor pour les chimistes
 - Bruckner, Organic Mechanisms: plus avancé, le meilleur livre pour les mécanismes en chimie organique
- Software: Chemdraw (tutorial sur moodle)

Examen

- Examen écrit de 60 min, en commun avec la partie du Prof. Corminboeuf (120 min) lors de l'une des deux séances
- Aide autorisée: modèle moléculaire et tableau périodique.
- exercices appliqués uniquement
- Examen similaire aux années passées, raccourci de 18% depuis 2018

- Une science nécessitant un vocabulaire particulier = apprendre
- Peu de principes de base, mais essentiels d'être bien compris = comprendre
- Apprendre uniquement par cœur conduit au succès à court terme, mais à l'échec à long terme
- Une science pragmatique, qualitative et procédant par analogie (difficile pour les puristes)
- Une science d'action: la vraie chimie organique se fait en laboratoire
- Une science à exercer, en théorie comme en pratique!

Pour les étudiants

- Augmenter la concentration en cours  = particulièrement important pour l'examen
- Beaucoup n'ont pas profité des conseils donnés en cours ou sur moodle!
- Prendre des notes est essentiel!



(Généreuse donation du Prof. Viktor Snieckus)

1. Introduction

- 1.1 Buts et structure du cours
- 1.2 Importance de la chimie organique

2. Notions de base exemplifiées par les acides et bases

- 2.1 Les groupes fonctionnels
- 2.2 La liaison chimique et la règle de l'octet
- 2.3 La réaction chimique: L'exemple des réactions acide-base
- 2.4 Electronégativité: polarité des molécules et influence sur l'acidité
- 2.5 Délocalisation et structures de résonance, influence sur l'acidité
- 2.6 Les solvants
- 2.7 Le modèle des orbitales en chimie organique
- 2.8 Les acides/bases de référence

3. Isomères et stéréochimie

3.1 Constitution, configuration et conformation

3.2 Chiralité: importance, mesure et séparation des énantiomères

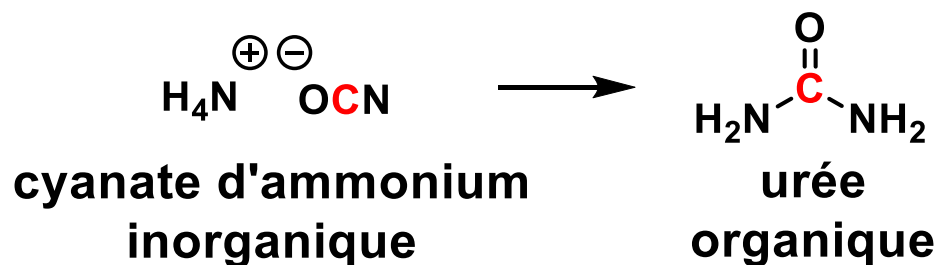
3.3 Eléments de chiralité, symétrie et nomenclature R et S

3.4 Diastéréoisomères et nomenclature de Fischer

Définition wikipédia: la chimie organique est le domaine de la chimie qui étudie les composés organiques, c'est-à-dire les composés du carbone.

Jusque vers 1830: Théorie du vitalisme: les êtres vivants sont faits de composés organiques naturels qui ne peuvent être synthétisés par l'homme

Découverte de Wöhler en 1828:¹ Synthèse de l'urée à partir d'un sel inorganique

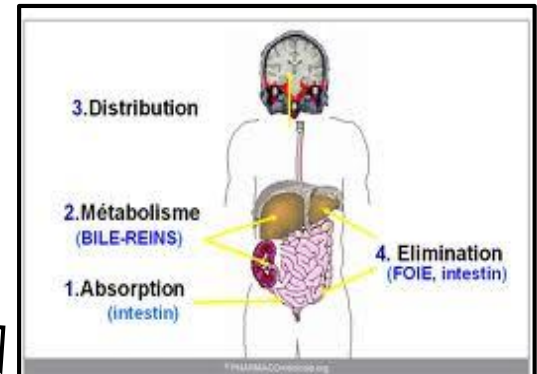
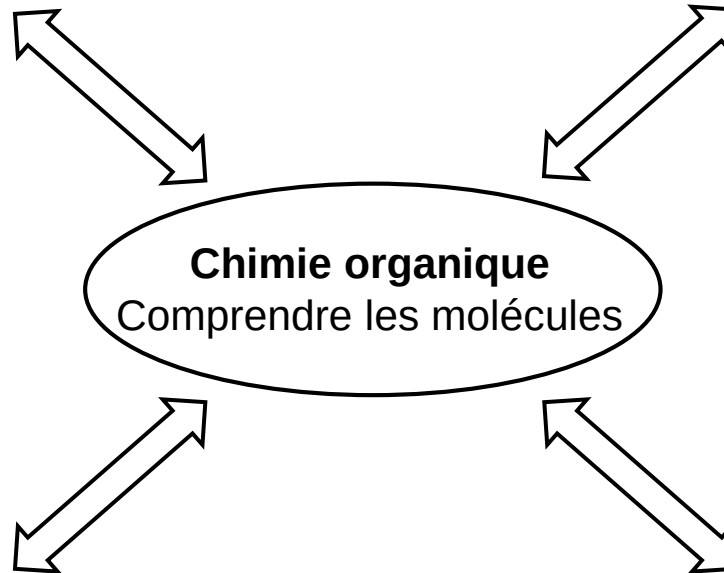


Une découverte accidentelle qui a lancé la chimie organique et qui indique que les molécules naturelles ne sont pas différentes!



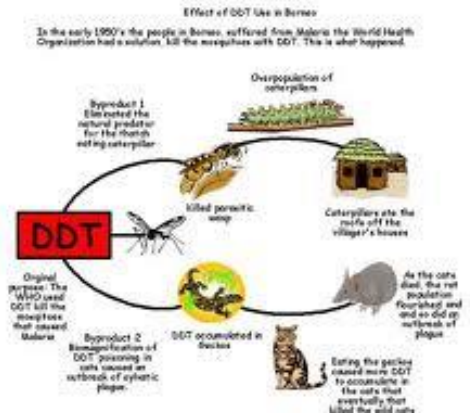
Biomolécules
Biologie, médecine

Traces organiques
Police scientifique



Interactions avec le corps
Pharmacie, médecine

Interactions avec l'environnement
Écologie, géologie



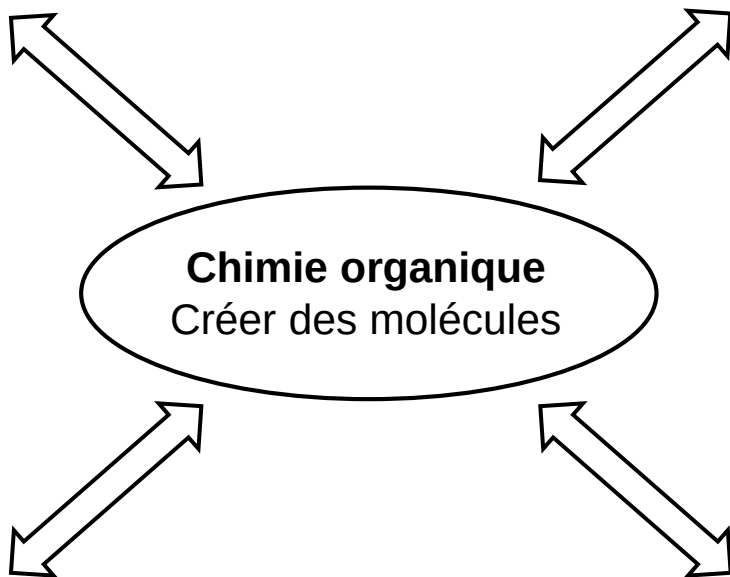


Médicaments

Industrie pharmaceutique

Matériaux

Polymères, électronique,
cellules solaires



Chimie organique

Créer des molécules

Toutes ces industries sont très
actives en Suisse!



Protection des cultures

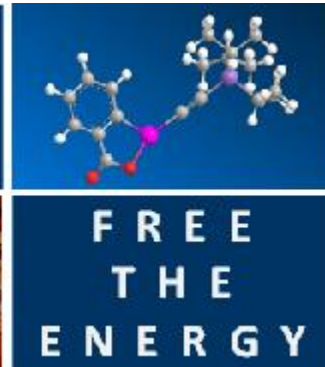
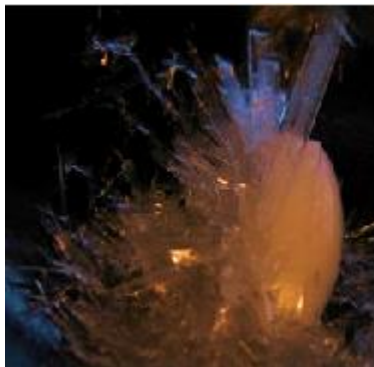
Agriculture, alimentation

Parfums, couleurs et arômes

Alimentation, cosmétique

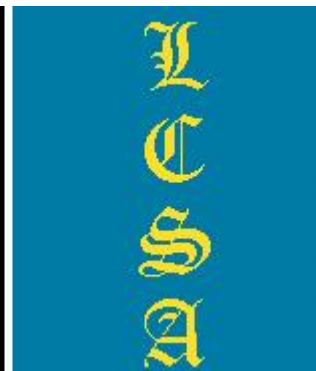
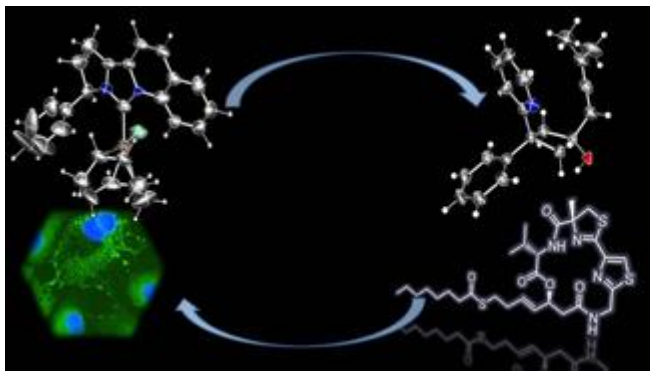


Prof. Jerome Waser: LCSO: Nouvelle réactivité en chimie organique



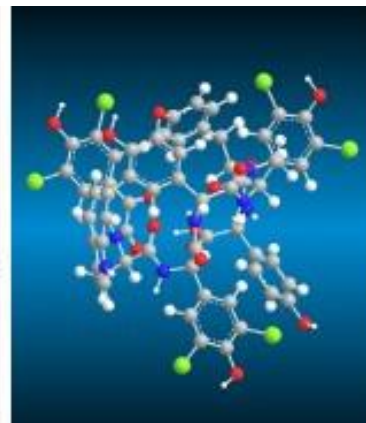
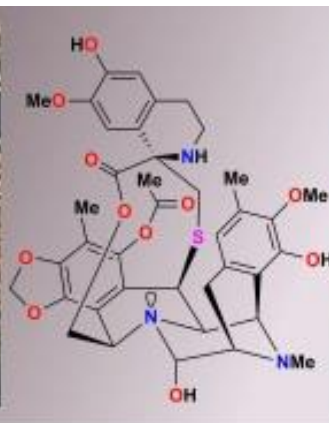
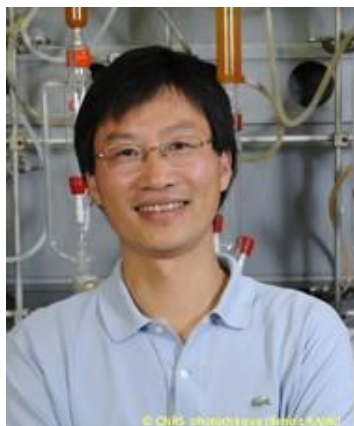
<https://lcsso.epfl.ch/>

Prof. Nicolai Cramer: LCSA: Catalyse et stéréochimie



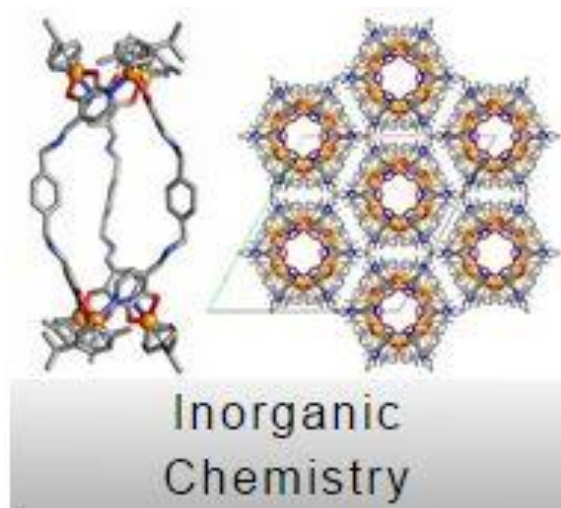
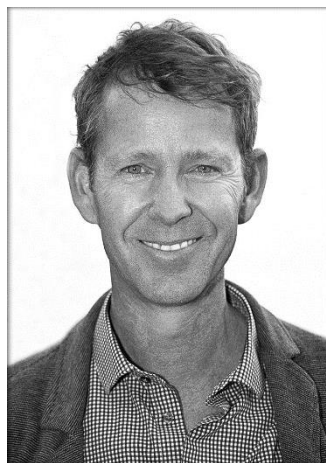
<https://lcsa.epfl.ch/>

Prof. Jieping Zhu: LSPN: Synthèse de produits naturels

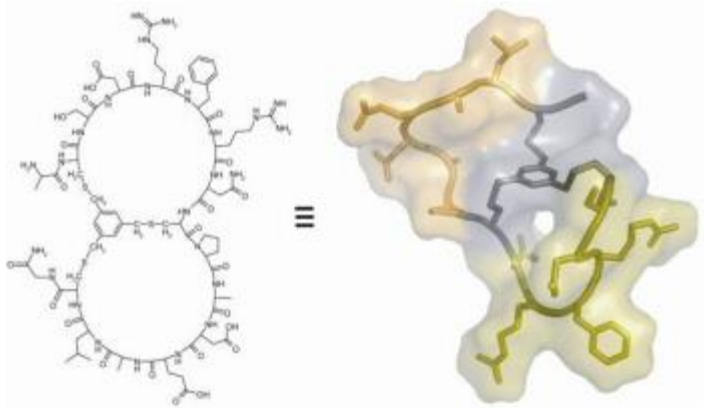


<https://lspn.epfl.ch/>

Applications en chimie inorganique

**Prof. Paul Dyson**<https://lcom.epfl.ch>**Prof. Xile Hu**<https://lsci.epfl.ch>**Prof. Kay Severin**<https://lcs.epfl.ch>**Prof. Marinella Mazzanti**<https://gcc.epfl.ch>

Applications en chimie biologique



Prof. Yimon Aye

<https://leago.epfl.ch>

Prof. Elena Goun

<https://lcbim.epfl.ch>

Prof. Sandrine Gerber

<https://gbf.epfl.ch>

Prof. Pablo Rivera-Fuentes

<https://www.epfl.ch/labs/locbp/>

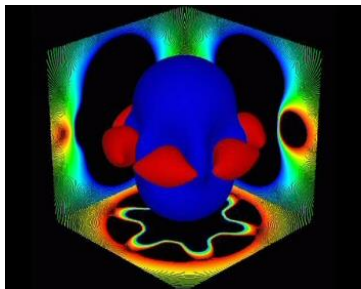
Prof. Beat Fierz

<https://lcbm.epfl.ch>

Prof. Christian Heinis

<https://lppt.epfl.ch>

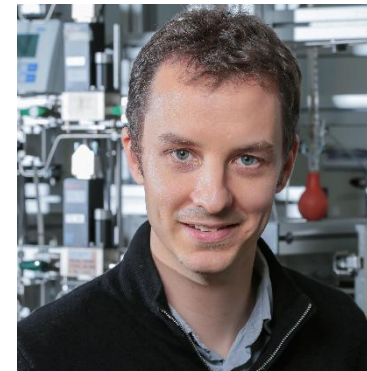
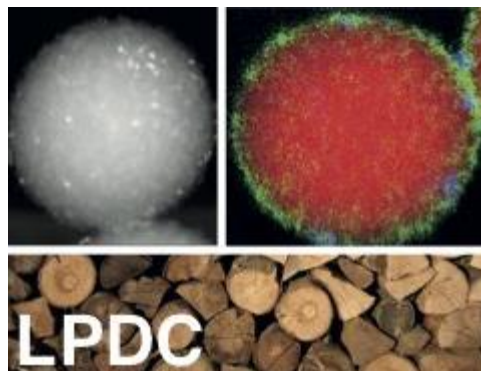
Applications en chimie théorique



Prof. Clemence Corminboeuf

<https://lcmd.epfl.ch>

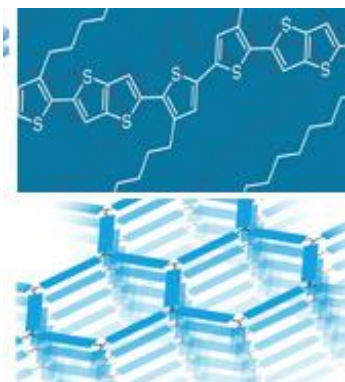
Applications pour l'utilisation des biomasses



Prof. Jeremy Luterbacher

<https://lpdc.epfl.ch>

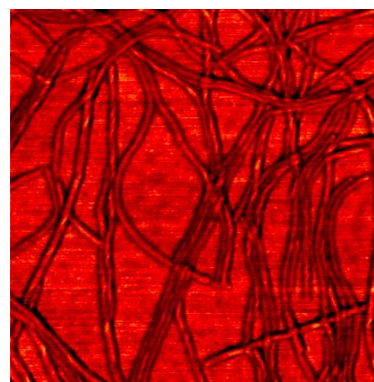
Applications en énergie renouvelable



Prof. Kevin Sivula

<https://limno.epfl.ch>

Applications pour les matériaux organiques



Prof. Holger Frauenrath

<http://lmom.epfl.ch>

Les puristes

PhD + Postdoc
Roche
Team leader process chemistry

PhD + Postdoc
Firmenich
New ingredients discovery

PhD
Givaudan
Development and Formulation

PhD + Postdoc
Novartis
Team leader medicinal chemistry

PhD + Postdoc
Syngenta
Team leader insecticide discovery

PhD
CABB
Process development

PhD + Postdoc
EPFL
Professor

PhD + Postdoc
EPFL
Senior scientist

Master
Givaudan
Senior research technician

Les reconversions

PhD + Postdoc
Syngenta
Global procurement manager

PhD
Syngenta
Regulatory Affairs

Master
Hôpital de Genève
Chimiste

PhD + Postdoc
Covance
Diagnostic study manager

Master
Enseignant gymnase
Chimie et math

Master
UCB
QA compliance specialist

Pour un travail de chercheur, une thèse (et souvent un postdoc) sont nécessaires!

2. Notions de base exemplifiées par les acides et bases

Bibliographie: Vollhardt, chapitres 1 et 2, p. 1-95.
Les pages/chapitres indiqués se réfèrent à la version 5 en Français

2. Notions de base exemplifiées par les acides et bases

2.1 Les groupes fonctionnels

2.2 La liaison chimique et la règle de l'octet

2.3 La réaction chimique: L'exemple des réactions acide-base

2.4 Electronégativité: polarité des molécules et influence sur l'acidité

2.5 Délocalisation et structures de résonance, influence sur l'acidité

2.6 Les solvants

2.7 Le modèle des orbitales en chimie organique

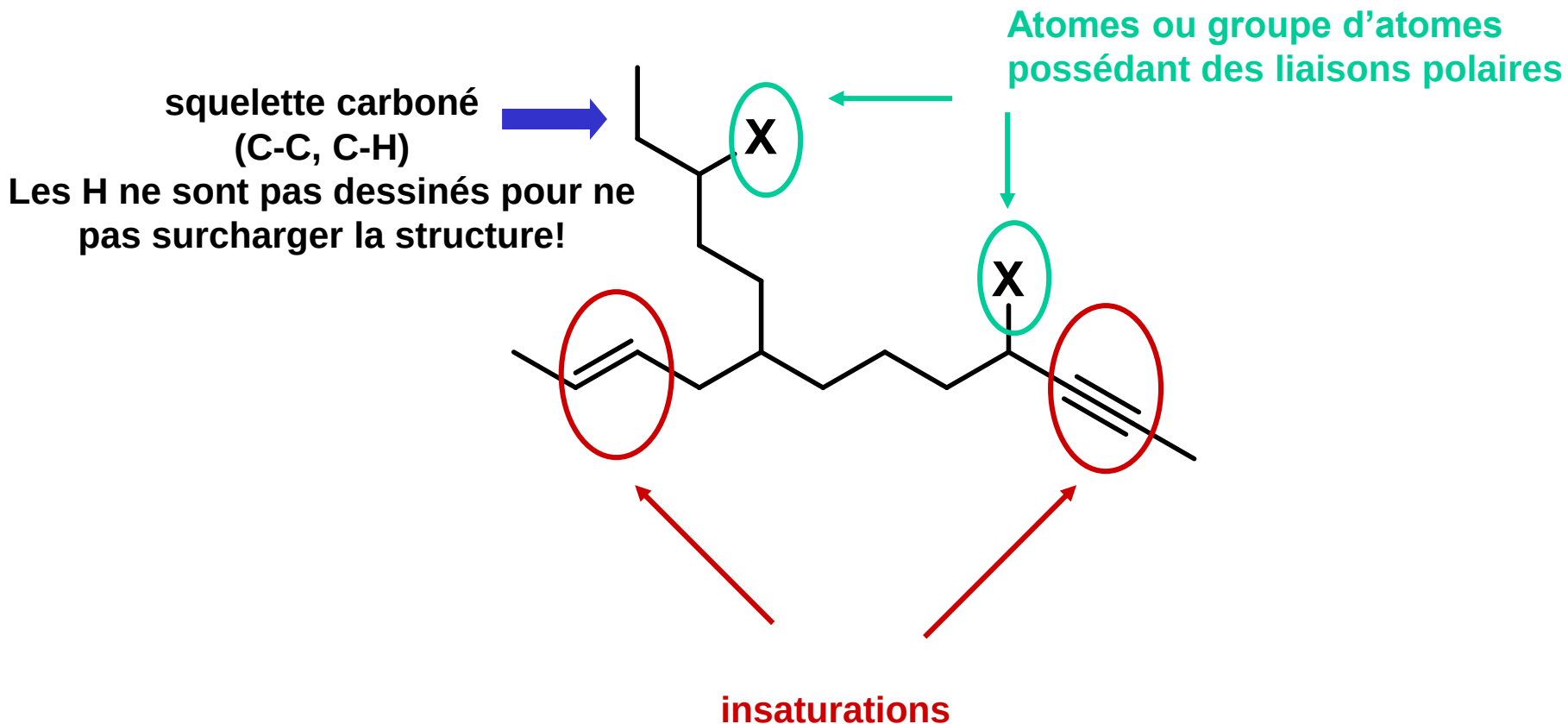
2.8 Les acides/bases de référence

2.1 Les groupes fonctionnels:

Le vocabulaire de la chimie organique

Vollhardt: Ch. 2.3, p. 66-69.

Groupes fonctionnels, fonctionnalités : atomes ou groupes d'atomes qui sont le site de la réactivité chimique; ils contrôlent la réactivité des molécules dans leur ensemble.





$R-H$ alcanes
(alkanes)

CH_4 méthane (methane)

C_2H_6 éthane (ethane)

C_3H_8 propane (propane)

C_4H_9 butane (butane)

PROPANE



Bleu gras = à connaître
Noir = exemples intéressants

$R-X$ (X = F, Cl, Br, I)
halogénoalcanes
(halogenoalkanes)

CH_2Cl_2 dichlorométhane (dichlormethane, DCM)

$CHCl_3$ chloroforme (chloroform)

CH_3I iodure de méthane (iodomethane)

$CHClF_2$ Chlorodifluoromethane (freon)



$(R)H$ $\quad$ $H(R)$

$\quad \quad \quad \quad \quad$

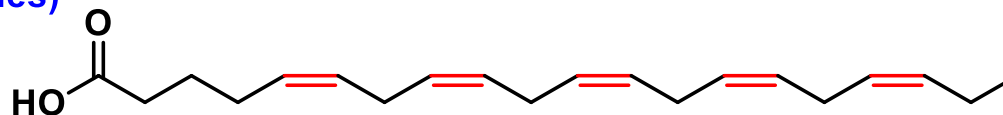
$(R)H$ $\quad$ $H(R)$

$\quad \quad \quad \quad \quad$

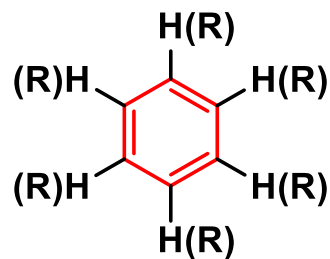
$(R)H$ $\equiv$ $H(R)$

alcènes
(alkenes) $\equiv$ éthylène (ethylene)

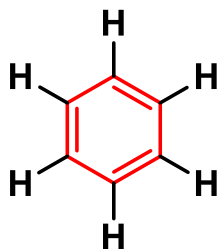
alcynes
(alkynes) $\equiv$ acétylène (acetylene)



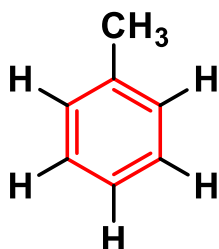
Docosahexaenoic acid (DHA, omega-3 fatty acid)



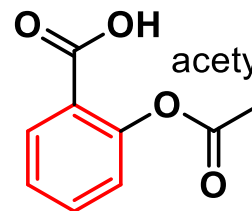
composés aromatiques
(aromatic compounds)



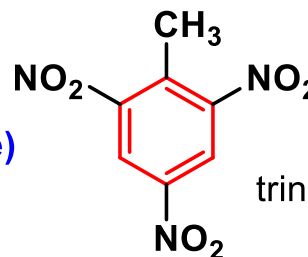
benzène (benzene)



toluène (toluene)



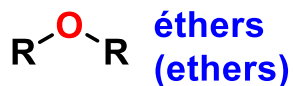
acetylsalicylic acid (Aspirin)



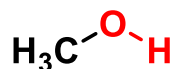
trinitrotoluène (TNT)



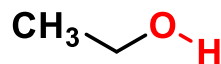
alcools
(alcohols)



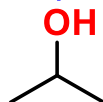
éthers
(ethers)



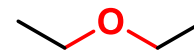
méthanol (methanol)



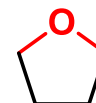
éthanol (ethanol)



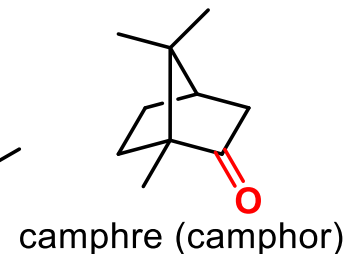
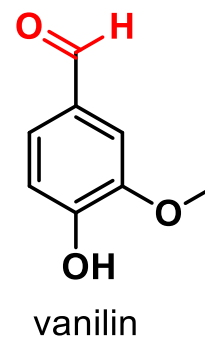
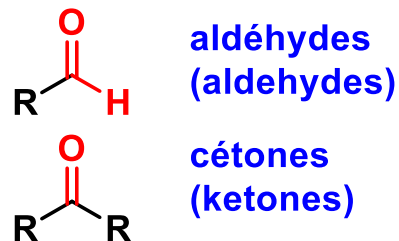
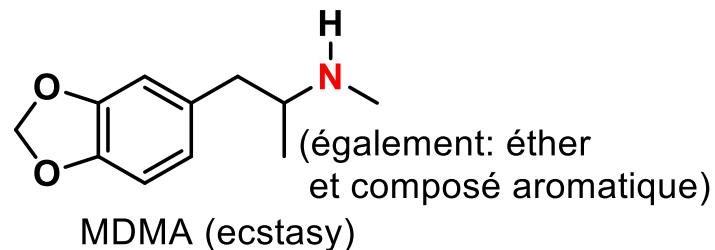
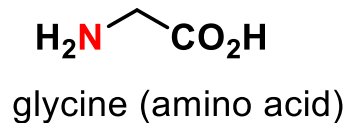
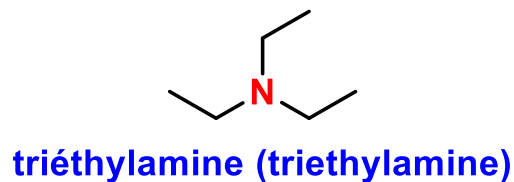
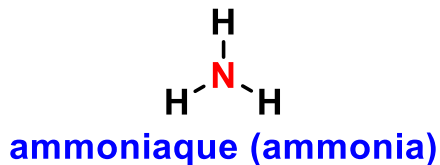
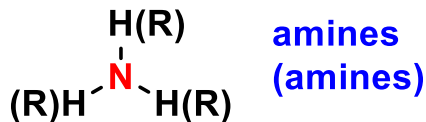
isopropanol (isopropanol)
(sterilium)

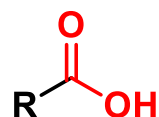


éther diéthylique (diethylether)

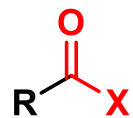


tétrahydrofuran (tetrahydrofuran, THF)

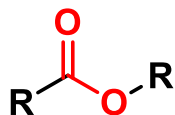




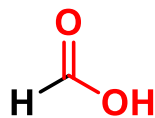
acides carboxyliques
(carboxylic acids)



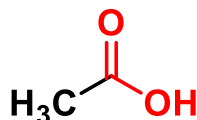
halogénures d'acide
(acid halogenides)
(X = F, Cl, Br, I)



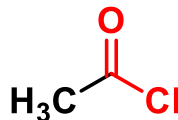
esters
(esters)



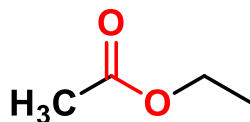
acid formique
(formic acid)



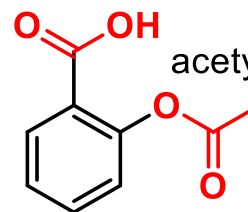
acid acétique
(acetic acid)



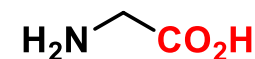
chlorure d'acétyle
(acetyl chloride)



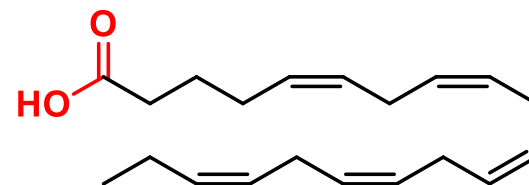
acétate d'éthyle
(ethyl acetate)



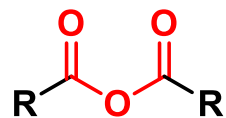
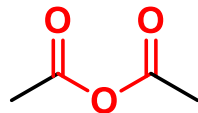
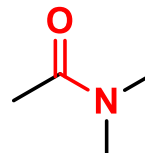
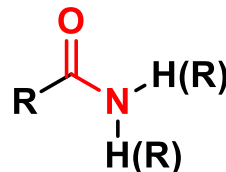
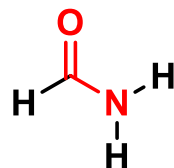
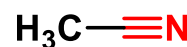
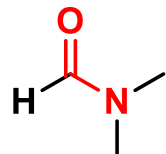
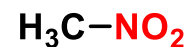
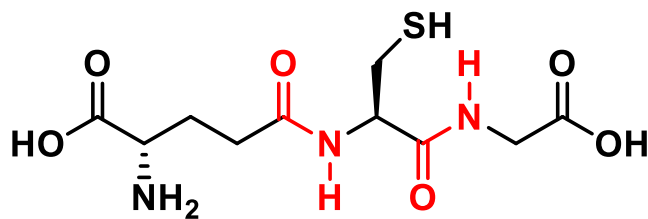
acetylsalicylic acid (Aspirin)



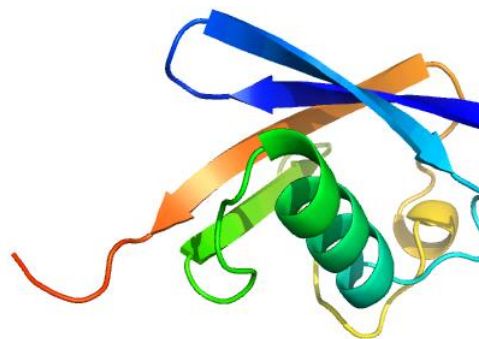
glycine (amino acid)



Docosahexaenoic acid
(DHA, omega-3 fatty acid)

anhydrides
(anhydrides)anhydride acétique
(acetic anhydride)diméthylacétamide
(dimethylacetamide, DMA)amides
(amides)formamide
(formamide)acétonitrile
(acetonitrile)nitriles
(nitriles)diméthylformamide
(dimethylformamide, DMF)nitrométhane
(nitromethane)nitro
(nitro)

glutathione (peptide)



proteins

Règles de IUPAC: nomenclature systématique des molécules organique

Marche à suivre:

1) Déterminer le groupe prioritaire, il sera utilisé comme suffixe.

Liste de priorité: acide carboxylique > anhydride > ester > halogénure d'acide > amide > nitrile > aldéhyde > cétone > alcool > amine.

Les halogénoalcanes ne sont représentés que par des préfixes.

2) Déterminer la chaîne de carbone prioritaire (voir semestre 2 pour les règles) et lui donner le nom correspondant au nombre de carbone.

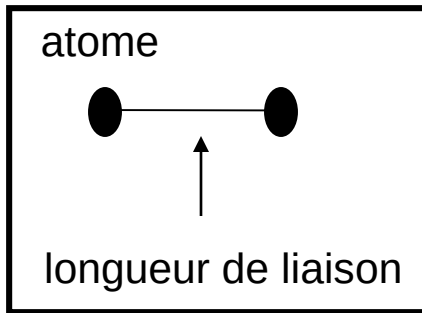
3) Numéroté la chaîne en partant du groupe prioritaire.

4) Ajouter au début du nom les groupes fonctionnels et leur position comme préfixes et les insaturations sous forme ène (double liaison) ou yne (triple liaison) immédiatement avant le suffixe.

Lors de l'examen du premier semestre, seule la connaissance du nom des groupes fonctionnels est exigée. La détermination du nom systématique des molécules sera demandée pour l'examen à la fin du deuxième semestre.

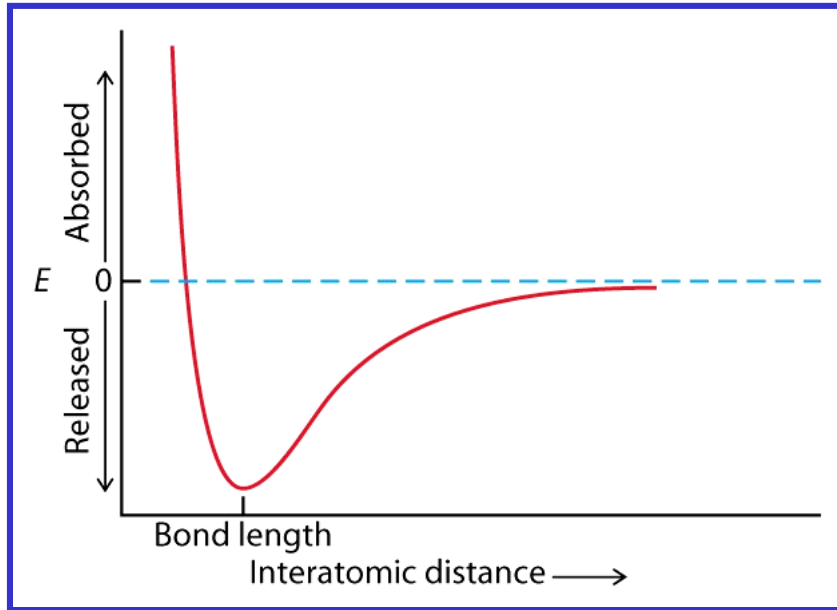
2.2 La liaison chimique et la règle de l'octet

Vollhardt: Ch. 1.2-1.4, p. 5-19.



→ Forces de répulsion : s'opposent au rapprochement des atomes

→ Forces d'attraction : s'opposent à leur éloignement



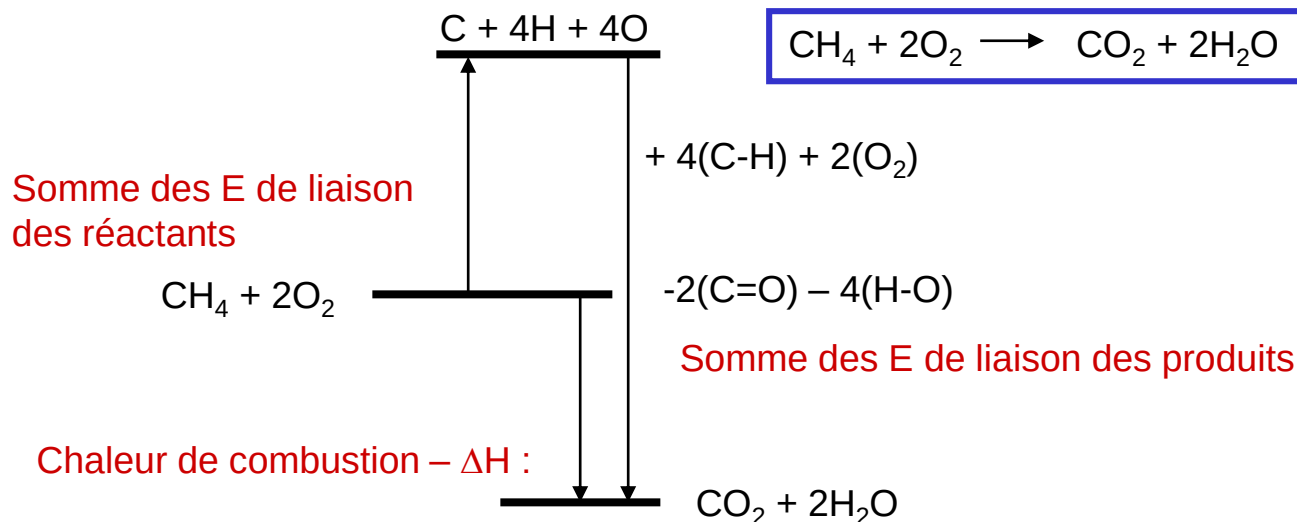
→ Formation de liaison : dégagement d'énergie

→ Pour $d = \text{longueur de liaison}$
minimum énergétique, situation la plus stable

Courbe d'énergie potentielle en fonction de la longueur de liaison

Energies de liaison

Expériences de combustion : mesure de la chaleur dégagée, on en déduit une valeur moyenne par type de liaison.



C-H	99	N-H	93	O-H	111	C-F	116
C-C	83	C-N	73	C-O	86	C-Cl	81
C=C	146	C=N	147	C=O	176-179	C-Br	68
C≡C	200	C≡N	213			C-I	51

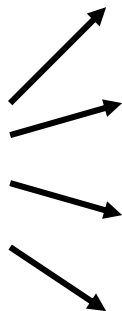
Energies moyennes de liaison en kcal / mol à 25°C

Energies de dissociation

Energies se rapportant à des liaisons bien précises : différencier l'E d'une liaison C-H pour un C primaire (98 kcal/mol), un C secondaire (95 kcal/mol) et un C tertiaire (92 kcal/mol)

Forces attractrices non-liantes

Interactions entre entités moléculaires

- 
- Fortes* : forces coulombiennes entre ions
charge – charge : **120-240 kcal/mol**
 - Moyennes* : solvation d'ions
charge – dipole : **30-100 kcal/mol**
 - Faibles* : molécules polaires ou liaison hydrogène
dipole – dipole : **10-30 kcal/mol**
 - Très faibles* : complexe de transfert de charge
attractions de van der Waals
dipole – dipole induit : **1-20 kcal/mol**

A mémoriser les valeurs approximatives suivantes:

Liaison hydrogène: **10 kcal/mol** Liaison C-C: **80 kcal/mol** Liaison C-H: **100 kcal/mol**

Energie à température ambiante: **21 kcal/mol**



Les concepts nécessaires pour cette partie du cours ont été présentés par le Prof. Corminboeuf (chapitre 4), il s'agit maintenant de les appliquer aux molécules organiques.

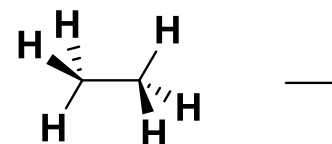
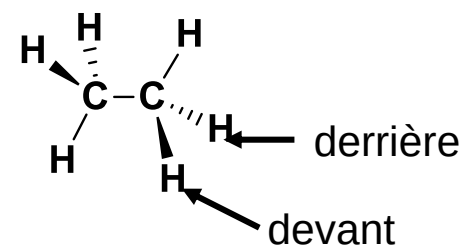
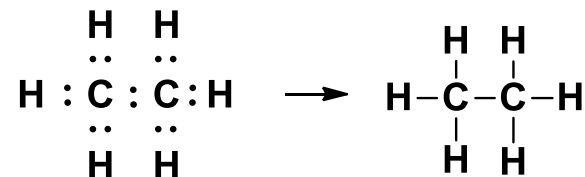
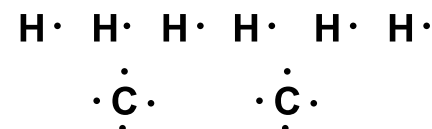
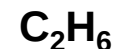
Formule brute

Etape 1: Attribuer les électrons de valence selon le tableau périodique

Etape 2: Former les liaisons en suivant la règle de l'octet (2 pour H, 8 pour C)

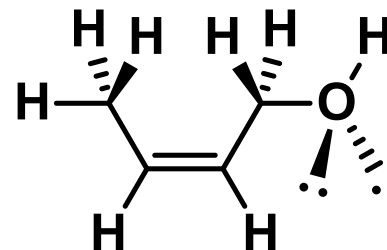
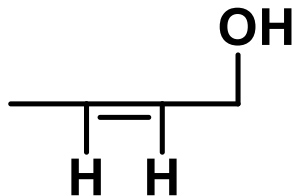
Etape 3: Appliquer le modèle VSEPR pour déterminer la géométrie des molécules

Etape 4: Simplifier la représentation (sans C, ou même sans dessiner les liaisons C-H)

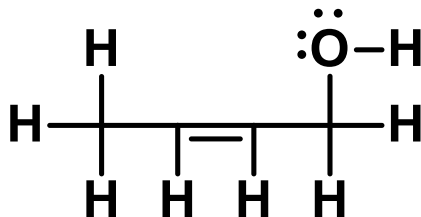




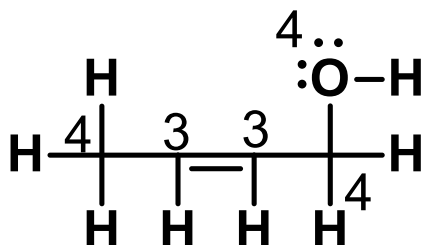
Dessiner la structure de cette molécule avec tous les atomes, paires d'électrons et les angles corrects.



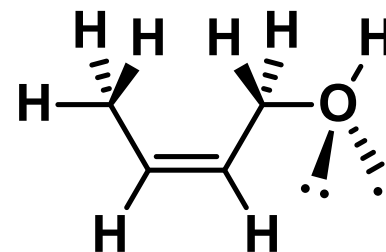
1) Ajouter les H



2) Compter les substituants



3) Attribuer la géométrie selon VSEPR



4 substituants = tétraédrique (109°)

3 substituants = trigonale (120°)

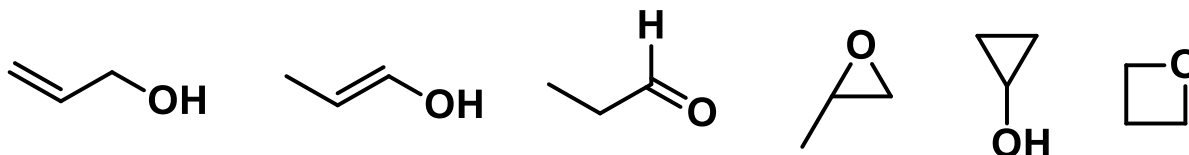


Formule brute: composition atomique des molécules

Constitution: connectivité des atomes entre eux

➔ **Isomérisme de constitution:** composés de même formule moléculaire mais qui diffèrent par la séquence selon laquelle les atomes sont connectés

Formule brute : C_3H_6O



Une aide pour passer de la formule brute aux constitutions possibles: **le degré d'insaturation**

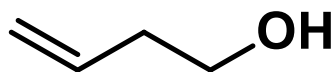
degré d'insaturation I: somme des liaisons pi et des cycles contenus dans une molécule

Il existe la relation suivante entre le degré d'insaturation et la formule brute

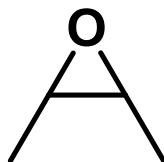
$$I = (2 + 2 \cdot N_4 + 1 \cdot N_3 - 1 \cdot N_1) / 2 \quad N_i = \text{nombre d'atomes de valence } i$$

Exemple: C_3H_6O : $I = (2 + 2 \cdot 3 - 6 \cdot 1) / 2 = 1$, donc la molécule contient un cycle ou une liaison pi

Laquelle de ces molécules n'est-elle pas un isomère de constitution des autres?



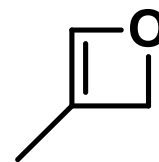
A



B

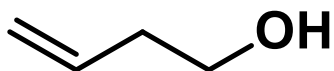


C

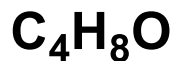


D

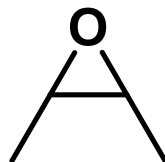
Solution: D.



A



$$I = 1$$



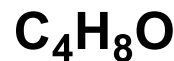
B



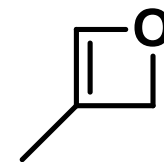
$$I = 1$$



C



$$I = 1$$



D



$$I = 2$$



Estimer la stabilité d'isomères de constitution peut être difficile et sera vu plus en détails en 2^{ème} année. Les constatations ci-dessous permettent cependant de s'en sortir pour les molécules les plus simples. Elles sont données par force décroissante.

Constatation 1 (Fondamentale pas d'exceptions)

La règle de l'octet doit être respectée pour les éléments de la seconde période (C, N, O, F)

Constatation 2 (Relative)

Les liaisons entre deux atomes identiques portant des paires d'électrons libres sont défavorisées

Constatation 3 (Relative)

La formation de petites structures cycliques à 3 ou 4 atomes est défavorisée.

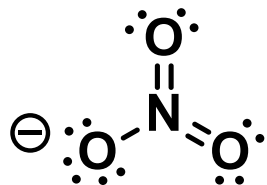
Constatation 4 (Relative)

Les liaisons multiples avec l'oxygène sont favorisées.

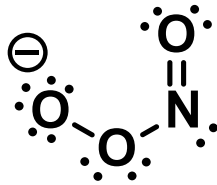
Constatation 5 (Relative)

Les charges doivent être minimisées. Cet effet domine sur l'octet à partir de la période 3. Si les charges sont nécessaires à cause de l'octet (période 2), les charges opposées doivent être aussi proches que possible.

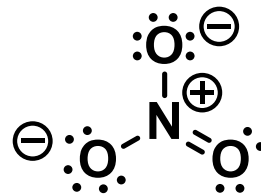
Laquelle des structures dessinées est la plus stable pour le ion NO_3^- ?



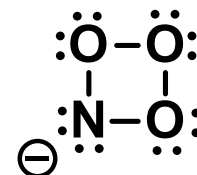
A



B

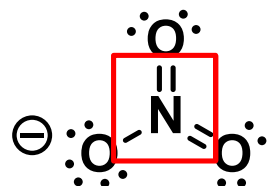


C



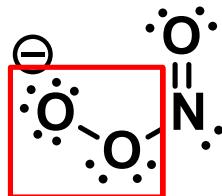
D

Solution: C.



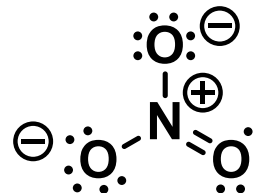
A

10 électrons
Impossible pour la
2ème rangée!



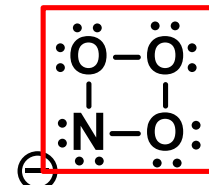
B

Liaison O-O
défavorable



C

OK

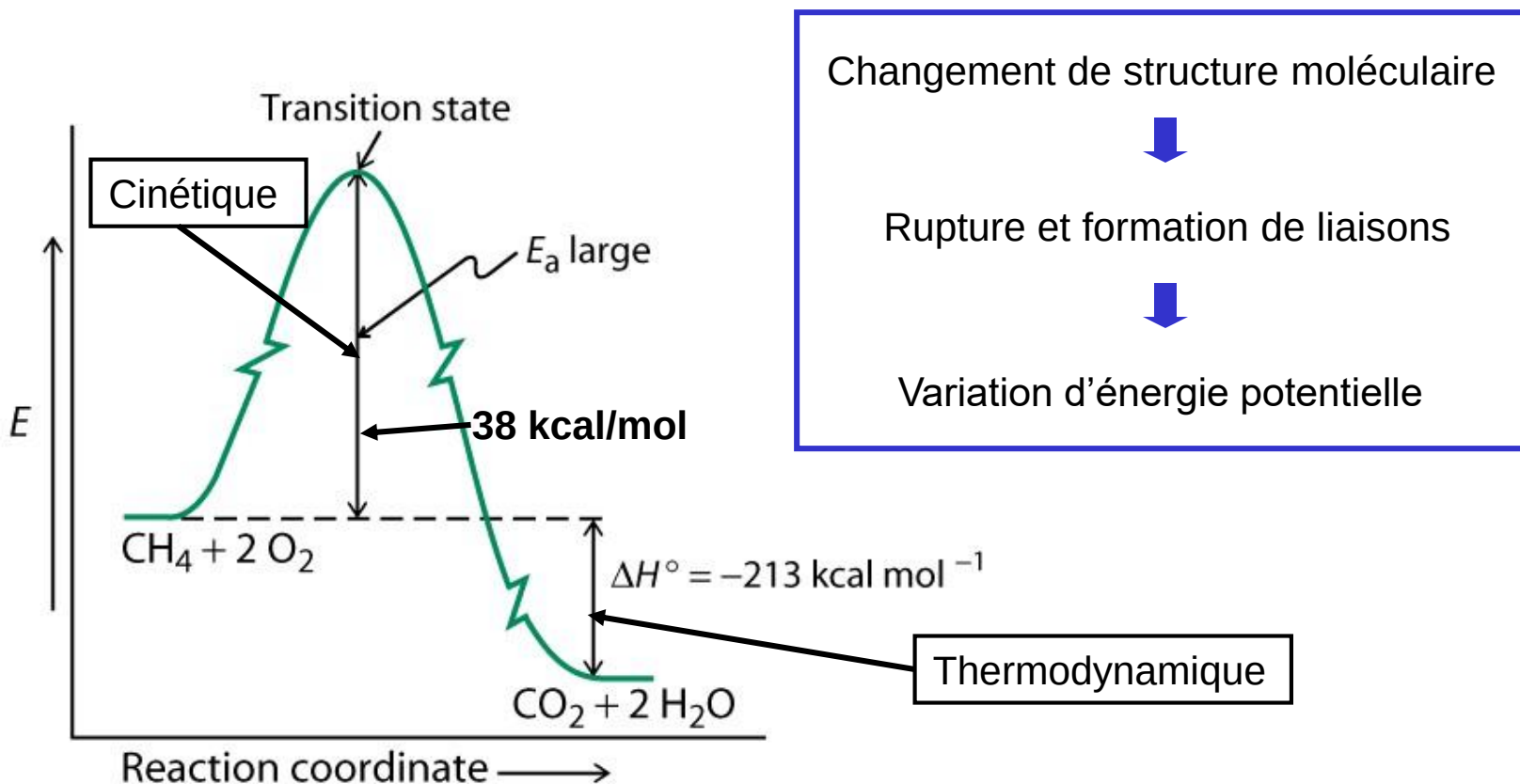


D

Liaison O-O
Petit cycle
défavorable

2.3 La réaction chimique

Vollhardt: Ch. 2.1-2.2, p. 51-66.

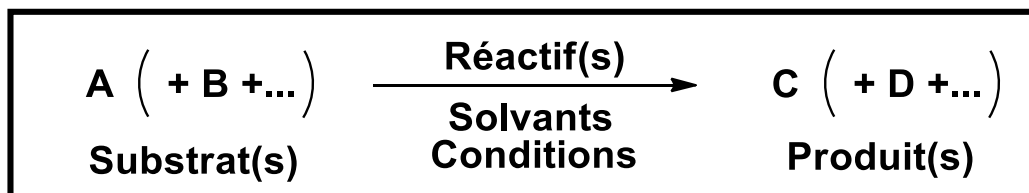


$$\Delta H^\circ = \sum E_{\text{dissociation}} (\text{liaisons rompues}) - \sum E_{\text{dissociation}} (\text{liaisons formées})$$

– $\Delta H^\circ < 0$, exothermique (énergie dégagée)

– $\Delta H^\circ > 0$, endothermique (énergie absorbée)

E_a : énergie d'activation (déterminée par des expériences cinétiques)



Réactif(s): Molécule nécessaire pour la réaction, en quantité stoechiométrique ou catalytique

Solvants: Milieu réactionnel essentiel pour la réaction

Conditions: température, temps de réaction, atmosphère, pression,...

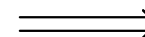
Signification des flèches réactionnelles



Réaction irréversible



Réaction réversible



Rétrosynthèse (direction inverse)

Dans une réaction, il faut toujours équilibrer:

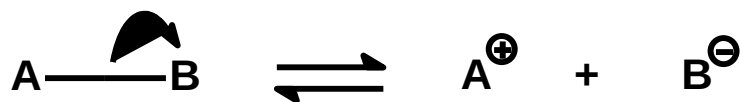
Les atomes avant et après la réaction

Les charges avant et après la réaction

**Homolytique**

- partage de la paire d'électrons liante
- formation de radicaux libres
- énergie de dissociation

Réactions radicalaires : engendrées par des radicaux libres (température, irradiation, initiateurs)

Hétérolytique

- prise en charge de la paire d'électrons liante par un seul partenaire; lacune électronique sur l'autre
- formation d'une entité anionique (base de Lewis) et d'une entité cationique (acide de Lewis)

Rupture hétérolytique : nécessite une force égale aux forces coulombiennes entre ions



Réactions acides-bases! (A = H)

Les radicaux, cations et anions ne sont souvent que des intermédiaires dans les réactions, et l'étude de leur stabilisation est essentielle pour comprendre la chimie organique.

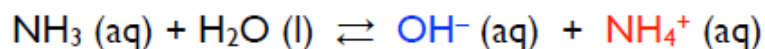
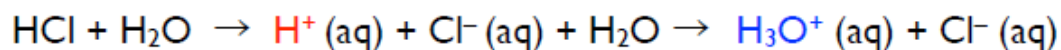
Théorie de Brønsted-Lowry

Les définitions d'un acide et d'une base ont été généralisées par Brønsted et Lowry (1923) : Les acides sont considérés comme des composés capables de libérer un ou plusieurs protons H^+ , qu'ils soient en solution dans l'eau ou non. Les bases sont vues comme des composés capables de capter un ou plusieurs ions H^+ .

La référence à l'eau comme solvant n'existe plus. On peut donc considérer des acides et des bases selon ces définitions en dehors du milieu aqueux.

Dans l'eau, les acides et les bases définis selon Arrhenius (voir §2) correspondent également à la définition de Brønsted-Lowry.

Exemples :



HCl libère un ion H^+ en solution aqueuse. Ce proton "réagit" avec l'eau pour former l'ion hydronium H_3O^+ : L'acide chlorhydrique est donc à la fois un acide de Brønsted et un acide d'Arrhenius. L'ammoniac NH_3 capte un proton H^+ de l'eau pour former NH_4^+ . De même, il réagit avec l'eau pour former un ion OH^- : L'ammoniac est donc à la fois une base de Brønsted et une base d'Arrhenius.



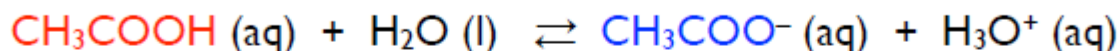
Johannes Brønsted
(1849-1947)



Thomas Lowry
(1874-1936)

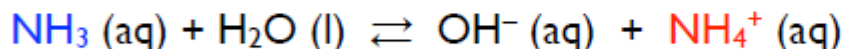
Acides et bases conjugués

Lorsqu'on dissout, par exemple, l'acide acétique CH_3COOH dans l'eau, on obtient des ions hydronium H_3O^+ et des ions acétate:



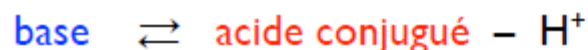
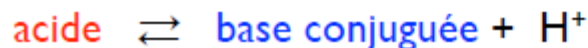
Dans la réaction en retour, l'ion acétate peut capter un proton H^+ pour reformer l'acide acétique. L'ion acétate est donc une base. Comme l'ion acétate dérive de l'acide acétique par perte d'un proton, on dit qu'il est la **base conjuguée** de l'acide acétique.

De même, lorsqu'on dissout, par exemple, de l'ammoniac NH_3 dans l'eau, on obtient des ions hydroxydes OH^- et des ions ammonium NH_4^+ :



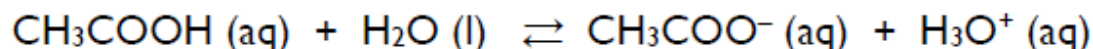
Dans la réaction en retour, l'ion ammonium peut libérer un proton H^+ pour reformer l'ammoniac. L'ion ammonium est donc un acide. Comme l'ion ammonium forme l'ammoniac par libération d'un proton, on dit qu'il est l'**acide conjugué** de l'ammoniac.

De manière générale, on a donc :



Constante d'acidité

Les équilibres de transfert de proton sont décrits par des constantes d'équilibre. Pour une solution diluée de l'acide acétique dans l'eau, par exemple :



$$K_c = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] \cdot [\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}$$

Pour des solutions suffisamment diluées, l'activité de H_2O est de 1 et on peut donc omettre $[\text{H}_2\text{O}]$ dans l'expression de la constante et l'exprimer en termes de concentrations. L'expression résultante, où toutes les concentrations sont divisées par $c^0 = 1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ est appelée la **constante d'acidité** (ou constante de dissociation de l'acide) et est notée K_a :

$$K_a = \frac{([\text{H}_3\text{O}^+] / c^0) \cdot ([\text{CH}_3\text{COO}^-] / c^0)}{[\text{CH}_3\text{COOH}] / c^0}$$

La valeur expérimentale de K_a pour l'acide acétique est de $1.8 \cdot 10^{-5}$. De manière générale, on a donc pour un acide AH et sa base conjuguée A^- dans l'eau :

$$K_a = \frac{([\text{H}_3\text{O}^+] / c^0) \cdot ([\text{A}^-] / c^0)}{[\text{AH}] / c^0} \quad (\text{adimensionnel})$$

L'échelle des pH

Il est en pratique très utile de pouvoir indiquer l'acidité d'une solution. Pour éviter de manipuler des puissances de 10, l'activité des ions H^+ , $a(H^+)$, est indiquée sur une échelle logarithmique en définissant le **pH** d'une solution par :

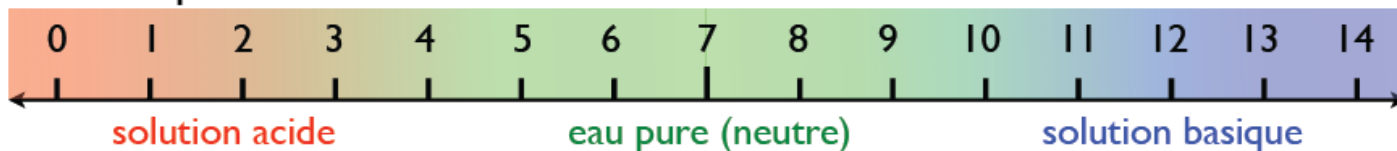
$$pH = -\log a(H^+) = -\log (\gamma \cdot [H^+] / c^0)$$

où $\gamma [-]$ est le coefficient d'activité des ions H^+ dans la solution. Dans des solutions suffisamment diluées, on peut admettre que $\gamma \approx 1$ et donc que :

$$pH \approx -\log ([H^+] \cdot 1 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1})$$

Le pH de l'eau pure, où $[H^+] = 1.00 \cdot 10^{-7} \text{ M}$, sera donc $pH = -\log (10^{-7}) = 7.00$.

Plus la solution sera acide, plus grande sera la concentration $[H^+]$ et plus basse sera la valeur du pH.

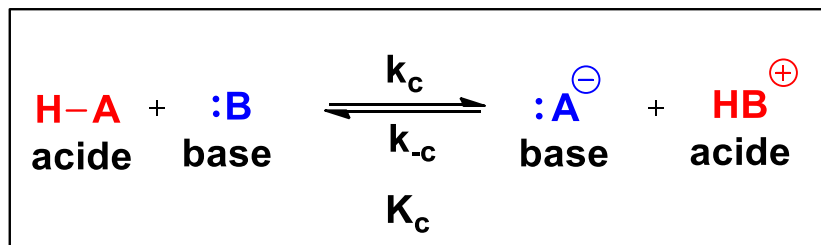


Une solution acide contiendra une concentration $[H^+]$ supérieure à celle de l'eau pure : $[H^+] > 1.0 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ et sera donc caractérisée par un pH < 7.0. Une solution basique contiendra elle une concentration $[H^+]$ inférieure à celle de l'eau pure : $[H^+] < 1.0 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ et sera donc caractérisée par un pH > 7.0.



Acide de Brønsted (- Lowry): molécule qui agit comme un donneur de proton(s)

Base de Brønsted (- Lowry): molécule qui agit comme un accepteur de proton(s)



$$K_c = \frac{[\text{HB}^+] \times [\text{A}^-]}{[\text{HA}] \times [\text{B}]}$$

$$\text{p}K_c = -\log K_c$$

A^- = base conjuguée de HA

HB^+ = acide conjugué de B

k_c = vitesse de réaction
= acidité cinétique

Constante K_c : répartition de l'équilibre entre un acide et une base. Il y a 2 cas limites:

1) Excès de base: Typiquement le solvant, par exemple l'eau, joue le rôle de base. Dans ce cas, la concentration de B est constante, et l'on définit la constante de dissociation de l'acide K_a et le $\text{p}K_a$.

$$K_a = K_c \times [\text{B}] \quad \text{p}K_a = -\log K_a$$

2) Excès d'acide: Typiquement le solvant, par exemple l'eau, joue le rôle d'acide. Dans ce cas, la concentration de HA est constante, et l'on définit la constante d'association de la base K_b et le $\text{p}K_b$.

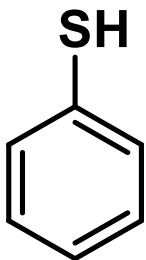
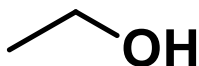
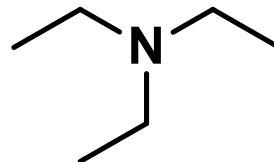
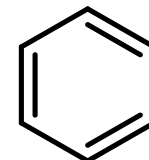
$$K_b = K_c \times [\text{HA}] \quad \text{p}K_b = -\log K_b$$

Pour pouvoir plus facilement déterminer la position d'un équilibre, on compare en générale les formes acides des molécules entre elles en introduisant la valeur $\text{p}K_{\text{aH}}$:

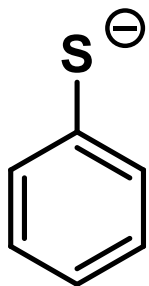
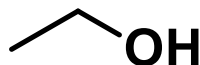
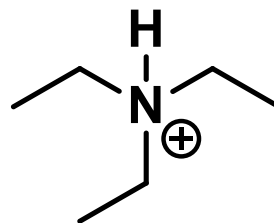
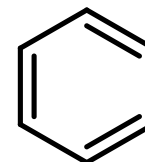
$$\text{p}K_{\text{aH}} (\text{A}^-) = \text{p}K_a (\text{HA}) \quad \text{p}K_{\text{aH}} (\text{B}) = \text{p}K_a (\text{HB}^+)$$

Attention, ne pas confondre avec le pH, qui donne l'acidité moyenne du milieu!

Laquelle des molécules suivantes est majoritairement déprotonée à pH = 10?

**A** $pK_a = 8$ **B** $pK_a = 17$ **C** $pK_{aH} = 11$ **D** $pK_a = 43$

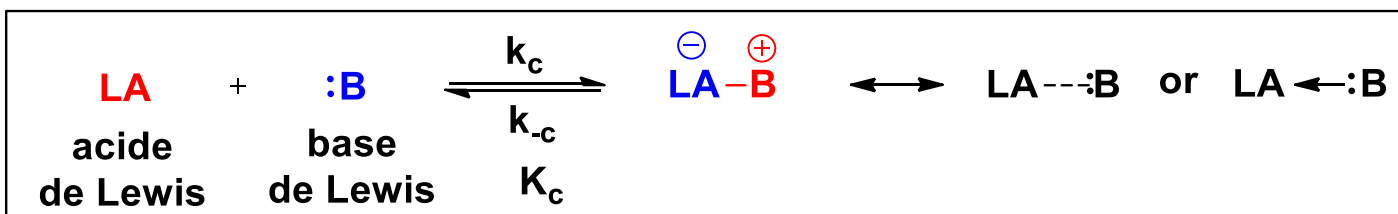
Solution: A.

**A** $pK_{aH} = 8$ **B** $pK_a = 17$ **C** $pK_a = 11$ **D** $pK_a = 43$

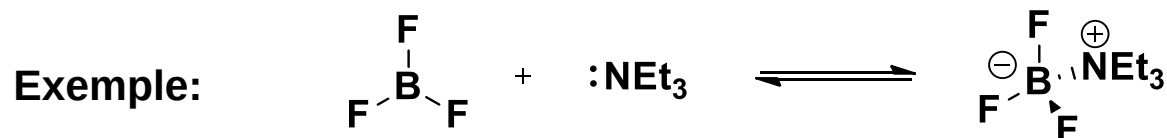
Structures majoritaires à pH = 10 selon les définitions de pK_a et pK_{aH} .

Acide de Lewis: molécule qui agit comme un accepteur d'électrons

Base de Lewis: molécule qui agit comme un donneur d'électrons



Le concept d'acide et de base de Lewis est donc très similaire à celui de nucléophiles et électrophiles. La différence majeure est que l'interaction entre un acide et une base de Lewis ne résulte pas en une autre réaction qu'une association.

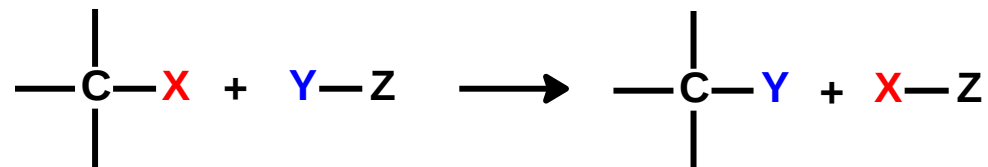
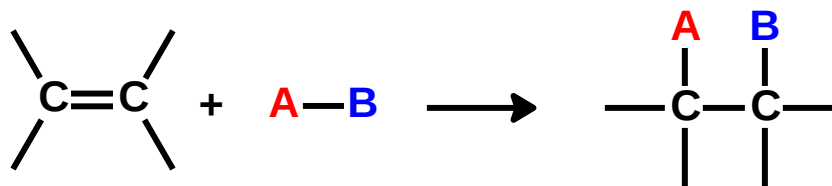
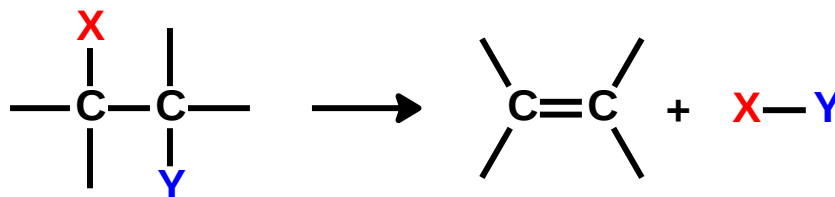
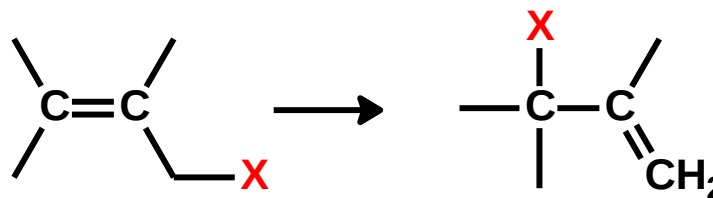


Classification des acides et bases de Lewis (également pour nucléophiles/électrophiles):

Dur: Forte charge partielle, non délocalisée, contrôlé par l'électrostatique

Mou: Faible charge partielle, délocalisée, contrôlé par les orbitales (LUMO ou HOMO)

Règle: Les interactions entre acides et bases de même catégorie sont favorisées.

Substitution**Addition****Elimination****Transposition**

2.4 L'électronégativité (selon Pauling)

Vollhardt: Ch. 1.3, p. 11-13.



Polarisation des liaisons covalentes



Linus Pauling

H						
2.1						
Li		B	C	N	O	F
1.0		2.0	2.5	3.0	3.5	4
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl
0.9	1.3	1.6	1.9	2.1	2.5	3.2
K						Br
0.8						3.0
						I
						2.5

Electronégativités relatives selon Pauling

$\delta+$ = atome le moins électronégatif

$\delta-$ = atome le plus électronégatif

charge partielle

A Mémoriser: l'électronégativité relative des atomes.

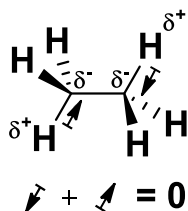
Aide:

- 1) L'électronégativité est élevée si l'acquisition d'électrons conduit rapidement à l'octet et vice-versa.
- 2) L'électronégativité diminue avec la taille des atomes.



- Classification des liaisons covalentes: non polarisée ($\Delta EN = 0$), faiblement polarisée ($\Delta EN < 0.5$) et polarisée ($\Delta EN > 0.5$) (valeur approximative!).
- La polarisation des liaisons est représentée par des charges partielles et dipôles vectoriels.
- La polarité de la molécule peut être estimée par la somme vectorielle des dipôles.
- La différence d'électronégativité permet d'attribuer les états d'oxydations formels aux atomes

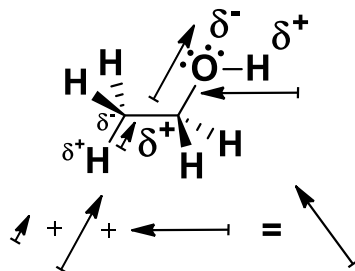
éthane



$$\Delta EN(C/H) = 0.4$$

$$\Delta EN(C/C) = 0.0$$

éthanol



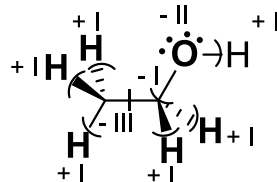
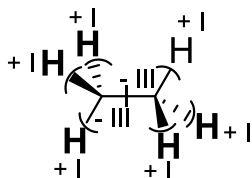
$$\Delta EN(C/O) = -1.0$$

$$\Delta EN(H/O) = -1.4$$

Comparaison éthane-éthanol

- Ethane: liaisons faiblement polarisées. Les vecteurs s'annulent.
- Ethanol: liaisons polarisées, dipôle global, possibilité de pont hydrogène.
- Le carbone adjacent à l'oxygène est oxydé dans l'éthanol.

Etats d'oxydation



Le résultat: l'éthane est un gaz inerte, et l'éthanol un liquide qui peut réagir!

Quel est l'état d'oxidation des deux atomes de carbone dans l'acide acétique?



+I/+I

A

-III/+III

B

+I/+III

C

+I/+I

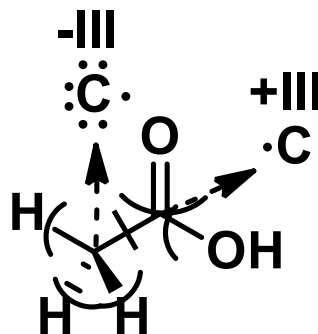
D

Solution: B.

EN(H) = 2.1

EN(C) = 2.5

EN(O) = 3.5



+I/+I

A

-III/+III

B

+I/+III

C

+I/+I

D



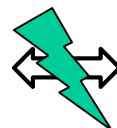
Electrophile (El): molécule qui aime les électrons.

Nucléophile (Nu) : molécule qui aime donner des électrons.

La paire d'électrons la plus haute en énergie du nucléophile va attaquer la position la plus pauvre en électrons de l'électrophile lors des réactions chimiques!

Comment identifier les positions nucléophiles et électrophiles?

Nucléophile $\longleftrightarrow$ Forte charge partielle négative



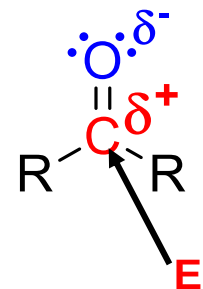
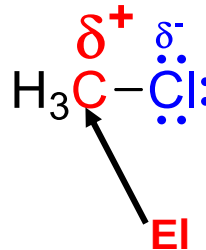
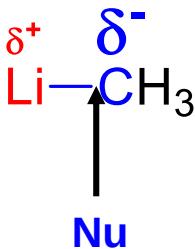
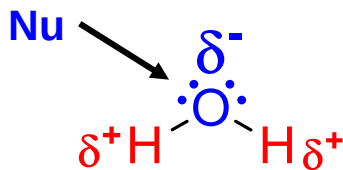
Electronégativité faible

Important: Les paires non-liantes sont en général plus accessibles que les électrons des liaisons.

Electrophile $\longleftrightarrow$ **Forte charge partielle positive**



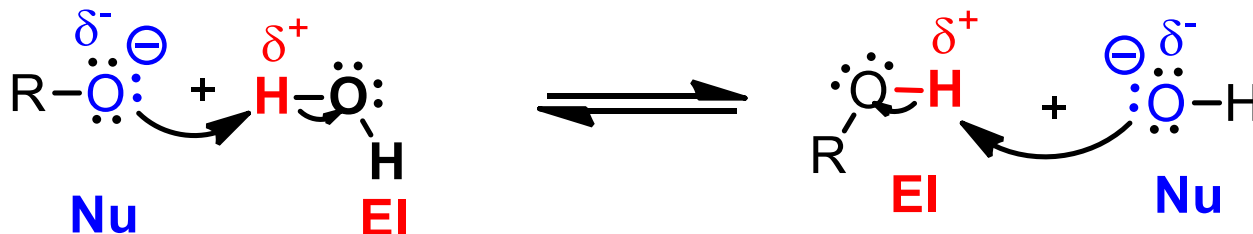
Electronégativité forte



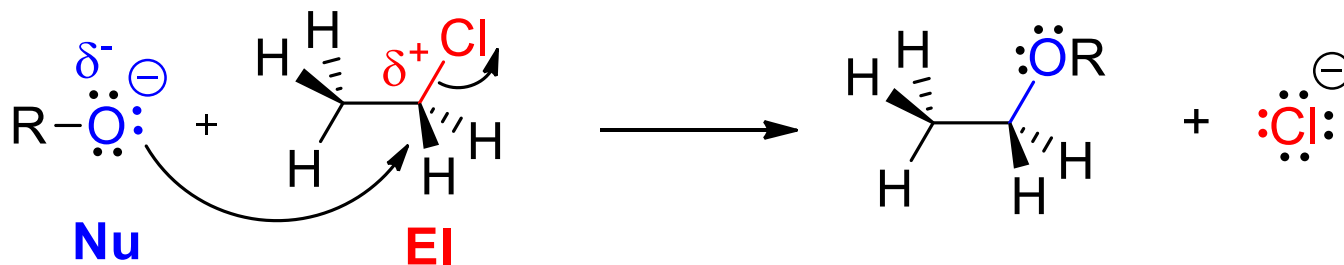
Electrophile (EI): molécule qui aime les électrons.

Nucléophile (Nu): molécule qui aime donner des électrons.

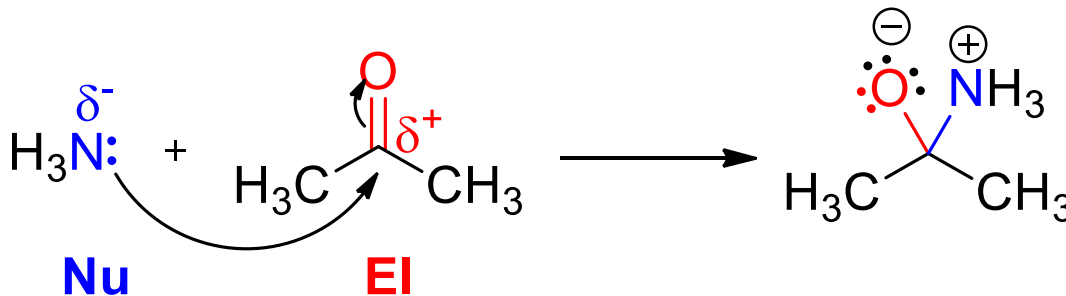
Réaction Acide-Base



Substitution



Addition

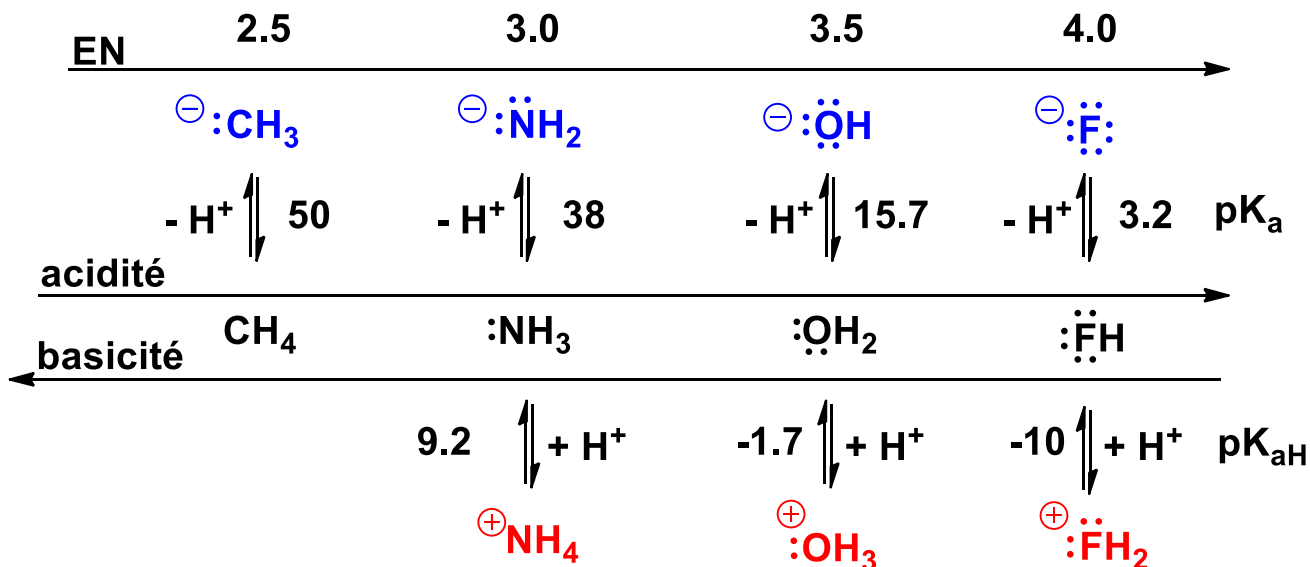




Règle générale pour comparer deux acides ou bases:

Comparer la stabilisation relatives des acides/bases et de leurs acides/bases conjugués!

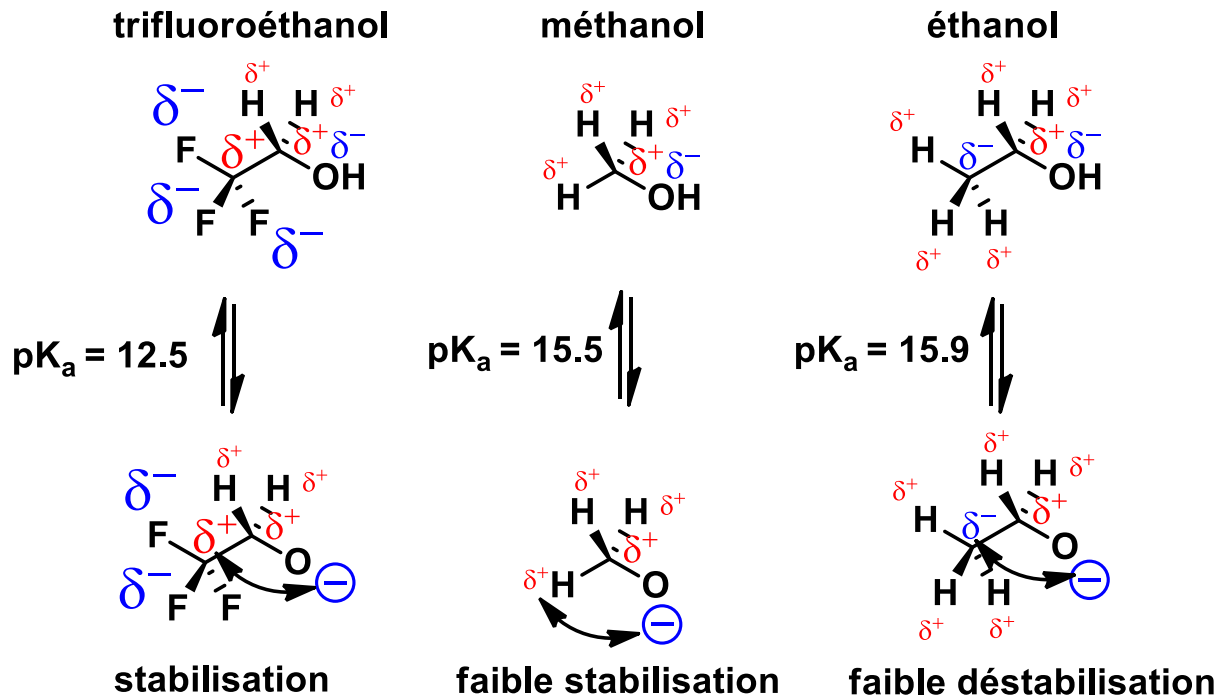
Effet de l'électronégativité



Les électrons sont plus stables sur les atomes électronégatifs. Donc plus l'électronégativité est haute, plus la basicité est basse et plus l'acide conjugué est fort!



L'effet inductif = électronégativité indirecte: l'influence des charges partielles induites est transmise à travers les liaisons et diminue avec la distance.

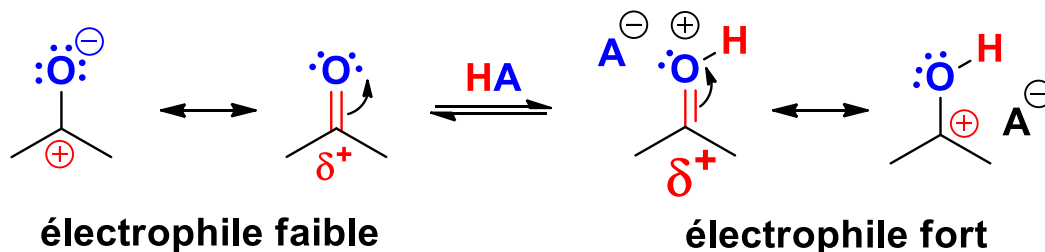


Une charge positive induite peut mieux stabiliser la base conjuguée plus riche en électron. L'acide devient donc plus fort.

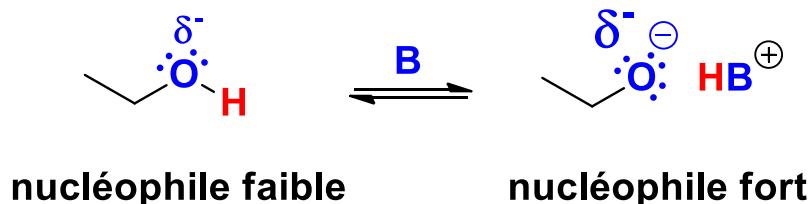
La force de l'effet inductif diminue avec la distance et augmente avec la force des charges partielles.

Pourquoi les acides et les bases sont-ils si importants en chimie organique? C'est parce qu'ils jouent un rôle essentiel pour initier les réactions par la formation de nucléophiles et électrophiles plus forts!

La protonation d'une molécule diminue sa densité électronique et la rend plus électrophile

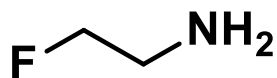


La déprotonation d'une molécule augmente sa densité électronique et la rend plus nucléophile

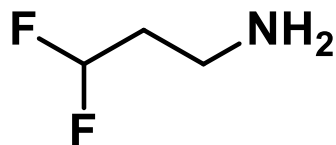


En fait, les acides et les bases sont juste des cas particuliers d'électrophiles ou nucléophiles!

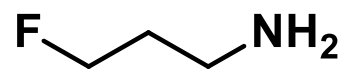
Laquelle des molécules dessinées est la plus basique?



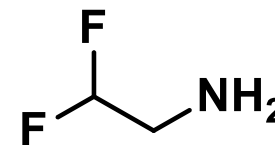
A



B

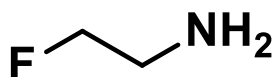


C

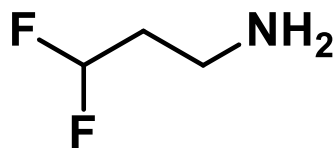


D

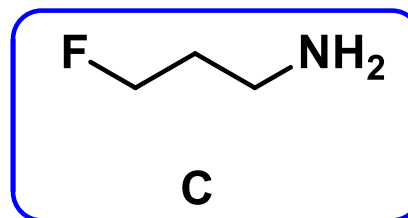
Solution: C.



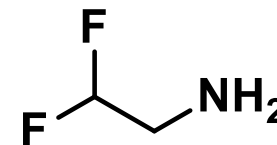
A



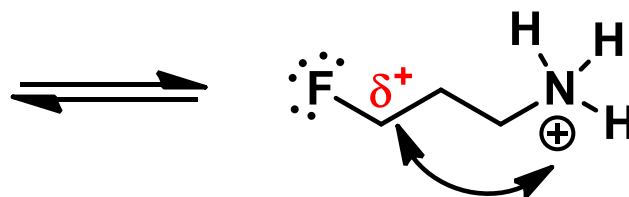
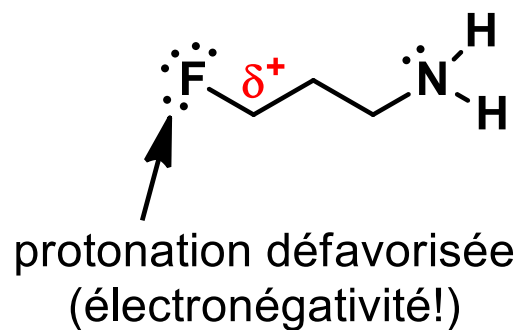
B



C



D



⇒ protonation défavorable, moins basique
minimale pour : moins de F, F plus loin

2.5 Délocalisation et structures de résonance

Vollhardt: Ch. 1.5, p.19-23.



Une vue très primitive de la stabilisation des électrons:

- 1) **L'électronégativité est corrélée avec la stabilisation des électrons par les noyaux pour la deuxième période.**
- 2) **Les électrons délocalisés dans un espace plus grand sont plus stables.**

➡ Une charge négative sur un grand atome (iode) peut être mieux stabilisée. Les répulsions entre électrons diminuent.

➡ Si les électrons peuvent être délocalisés sur plusieurs liaisons, une plus grande stabilité peut être atteinte.

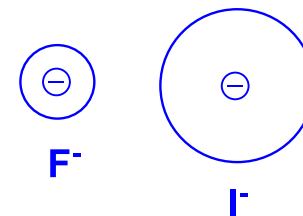
Il y a deux possibilités majeures pour analyser cette délocalisation supplémentaire:

- 1) Les **structures de résonance** en utilisant la représentation de Lewis.
- 2) Faire **interagir les orbitales** pour trouver des orbitales moléculaires plus basses en énergie (plus tard dans les études).



Effet de la taille des atomes:

	HI	HBr	HCl	HF
EN	2.5	3.0	3.2	4.0
rayon des atomes (pm)	134	114	99	68
rayon H: 37 pm				
pK _a	-11	-9	-7	3.2



La charge négative est mieux stabilisée sur les gros atomes. Par conséquent, l'acidité augmente avec la taille des atomes. **Cet effet est plus fort que l'électronégativité à condition que les atomes soit dans la même colonne.** De plus, la superposition des orbitales entre 2 atomes de tailles très différentes est faible, donc la liaison covalente est plus faible.

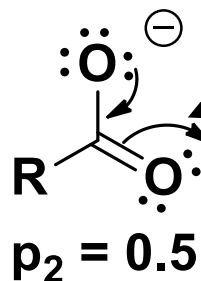
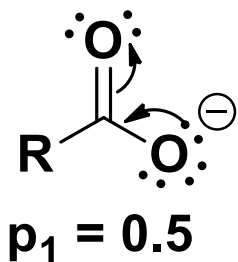
**Définition des structures de résonance:**

Ensemble des représentations de Lewis d'une molécule obtenues en déplaçant les électrons sans changer la connectivité ou la position des atomes et la charge globale.

A quoi correspond réellement la molécule?

On peut s'imaginer les structures de résonance comme une suite mathématique d'approximations qui contribuent avec leur poids relatif p_i à la « solution exacte »

$$\text{Molécule} = p_1 * \text{Résonance1} + p_2 * \text{Résonance2} + p_3 * \text{Résonance3} + \dots$$



Flèche pour mouvement d'électrons:
Départ **toujours** d'une paire d'électrons!

Flèche à 2 pointes:
Réservée pour résonance, pas équilibre!

Ion carboxylate:

Les 2 structures de résonance sont identiques. La délocalisation est optimale et les deux liaisons C-O ont la même longueur!

Attention: les structures de résonance ne sont pas des isomères! Il s'agit de descriptions différentes d'une même molécule!



Déterminer l'importance relative des différentes structures de résonance est essentiel pour comprendre les propriétés physiques et la réactivité des molécules!

Règle 1: Octet et Liaisons

Les structures de résonances avec un nombre maximal d'octets et de liaisons sont favorisées. Les structures contenant des liaisons plus fortes sont favorisées.

Violer l'octet n'est pas possible pour les éléments de la deuxième période. Ne pas atteindre l'octet est possible, mais pas favorable.

Violer l'octet devient possible à partir de la troisième période.

Règle 2: Charges

Les structures de résonance avec un nombre minimum de séparation de charges sont favorisées. Les structures avec des charges en accord avec l'électronégativité des atomes sont favorisées.

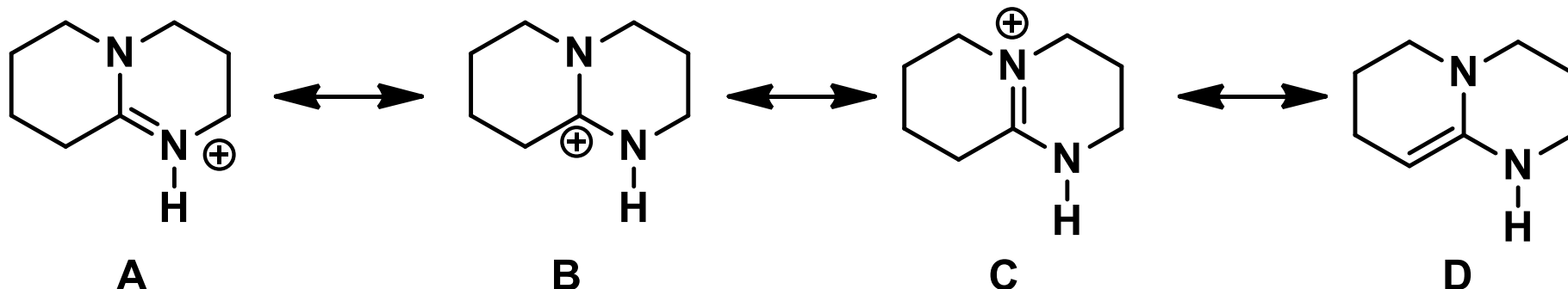
Règle 3: Stéréo (Géométrie)

Une structure de résonance est favorable seulement si la géométrie nécessaire peut être atteinte sans difficulté. Les systèmes de liaisons multiples doivent être planaires.

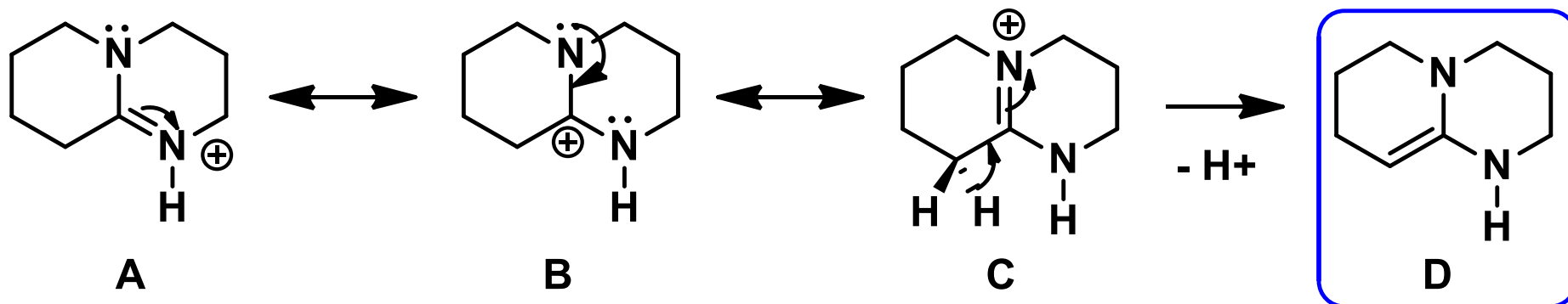
Règle 4: Aromaticité

Pour un système de double liaisons en résonance, $4n+2$ électrons sont favorables et $4n$ électrons sont défavorables ($n = 0, 1, 2, \dots$).

Structure de résonances (dessinées lors de l'examen 2013): quelle structure est incorrecte?



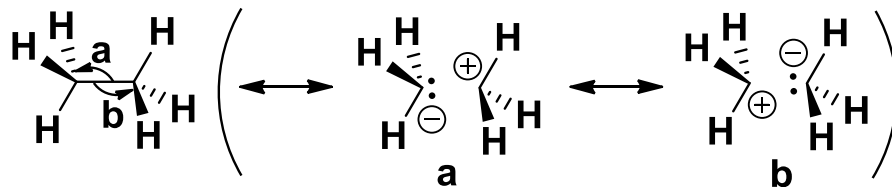
Solution: D.



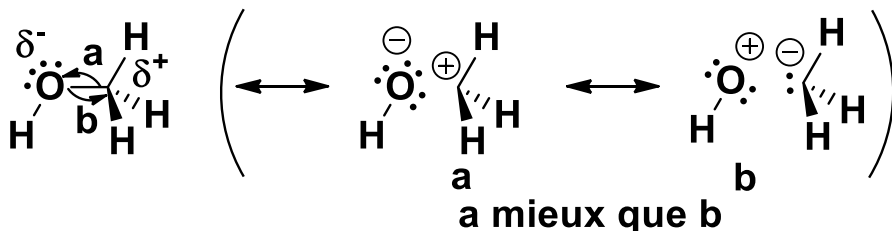
La dernière structure n'est pas une structure de résonance, car elle nécessite la perte d'un proton!

Les structures de résonance générées en bougeant des électrons à partir des liaisons simples sont souvent négligeables (liaisons fortes), sauf pour les liaisons très polarisées.

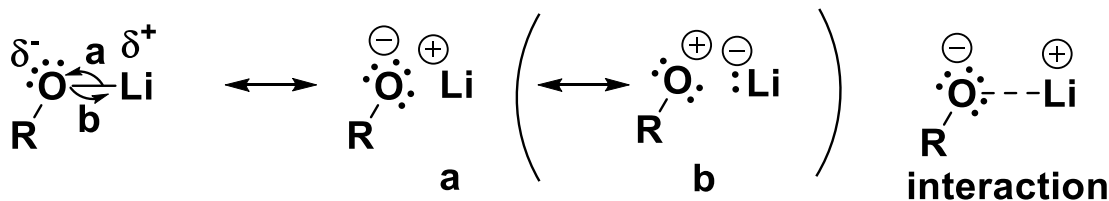
Liaison covalente non polarisée: les structures de résonance peuvent être négligées.



Liaison covalente faiblement polarisée: Alternative aux charges partielles pour comprendre la réactivité.



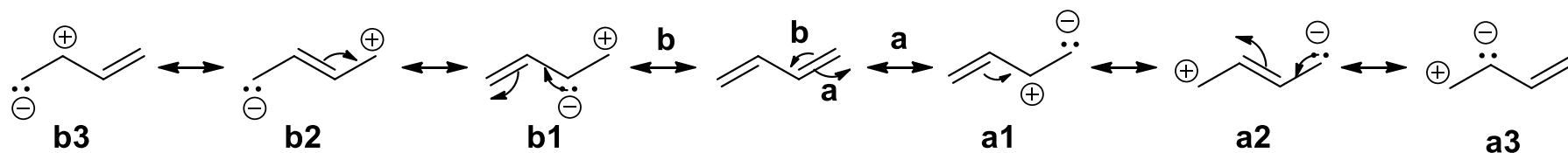
Liaison «covalente-ionique»: Les deux structures sont maintenant importantes et sont souvent utilisées en chimie organique. En addition, on utilise également l'interaction non définie (traitillé, à ne pas confondre avec la stéréochimie derrière).



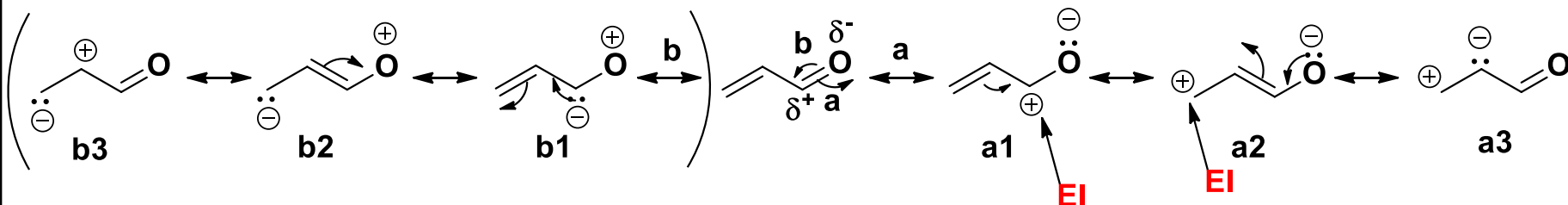
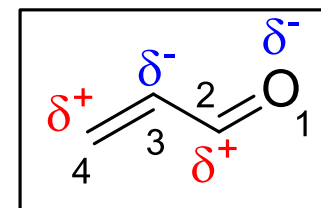


Les liaisons doubles sont plus faibles et les structures de résonance sont plus faciles à atteindre.

Liaisons pi non polarisées: 6 structures peuvent être utilisées pour le butadiène. Au total, les charges s'annulent, mais les structures a2 et b2 indiquent une double liaison au centre. Cette liaison est en effet plus courte que la normale!



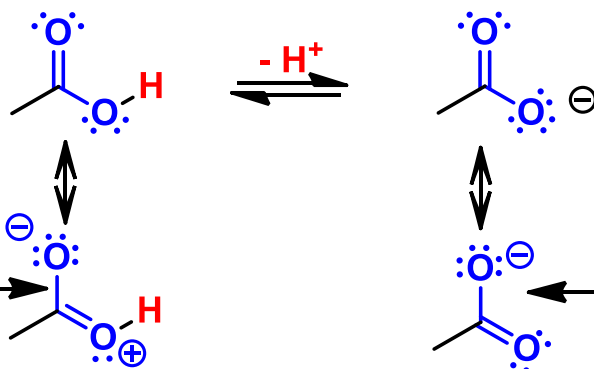
Liaisons pi polarisées: L'introduction d'un hétéroatome change la situation. Les structures a sont favorisées à cause de l'électronégativité. La structure a2 en particulier nous permet de prédire que la molécule est électrophile également en position 4. C'est le principe de **vinyllogie**.





Structures de résonance: il faut toujours considérer les possibilités pour l'acide et sa base conjuguée pour voir où la stabilisation est la plus forte.

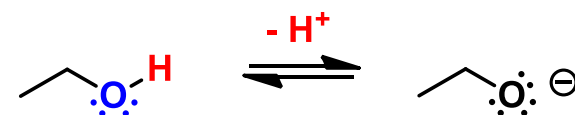
acide acétique $pK_a = 4.7$



faible stabilisation stabilisation maximale

Base fortement stabilisée par rapport à l'acide!

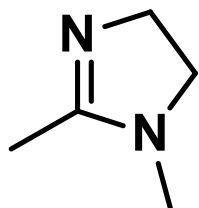
éthanol $pK_a = 16$



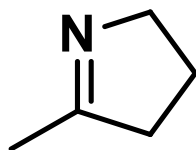
Pas de stabilisation par résonance!

Pour l'acide acétique, la base conjuguée est beaucoup plus stabilisée que l'acide, ce qui explique l'acidité fortement augmentée par rapport à l'éthanol

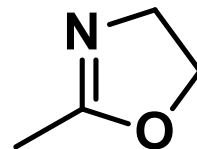
Quelle molécule est la plus basique?



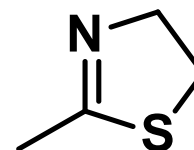
A



B

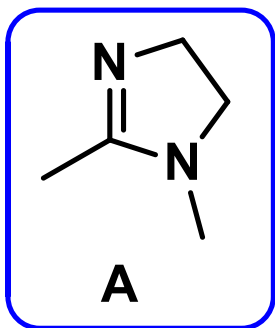


C

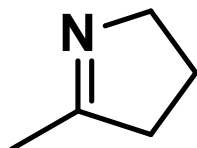


D

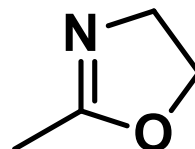
Solution: A.



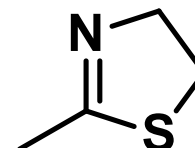
A



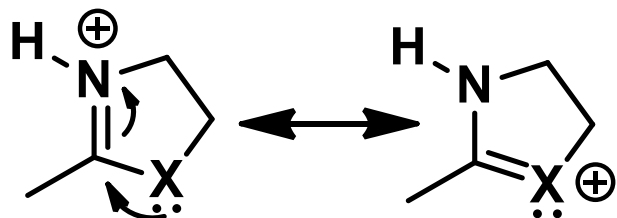
B



C



D



plus stable si X moins électronégatif

$EN(N) < EN(O)$, donc X = N plus basique

Pour S: atome trop grand, mauvaise résonance

2.6 Les Solvants

Solvants

➡ Propriétés physiques : T_b , moment dipolaire, constante diélectrique

➡ Propriétés chimiques : neutralité, caractère protique / aprotique, caractère basique / acide



Influence déterminante sur le cours des réactions chimiques :

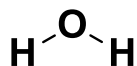
- orientation (régiosélectivité)
- stéréosélectivité
- vitesses de réaction
- chimiosélectivité

Constante diélectrique : propriété macroscopique

- $\epsilon > 12$: solvant polaire
- $\epsilon < 12$: solvant non polaire

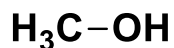
Solvants protiques

Solvants possédant des protons mobiles capables de former des liaisons hydrogène avec des molécules portant des doublets libres ou des charges négatives.



eau

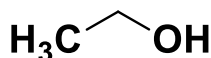
$\epsilon = 78$



méthanol

$\epsilon = 32.7$

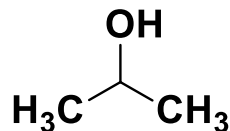
MeOH



éthanol

$\epsilon = 24.5$

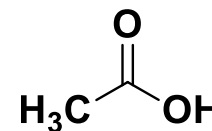
EtOH



isopropanol

$\epsilon = 17.9$

*i*PrOH



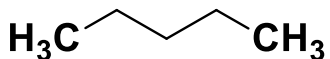
acide acétique

$\epsilon = 6.2$

CH₃CO₂H

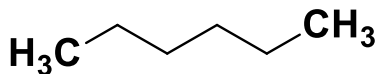
Solvants non protiques

Solvants neutres: pas ou peu d'interactions dipolaires.



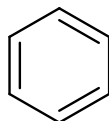
pentane

$\epsilon = 1.84$



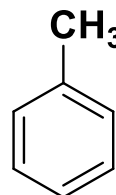
hexane

$\epsilon = 1.88$



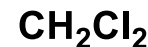
benzene

$\epsilon = 2.27$



toluene

$\epsilon = 2.38$



dichlorométhane

$\epsilon = 8.93$

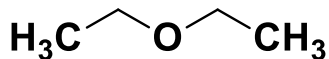
DCM



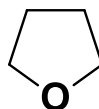
chloroforme

$\epsilon = 4.81$

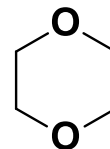
- solvant basique non polaire : accepteur de protons et d'acides de Lewis (doublet libre)
(solvants de choix pour les synthèses d'organomagnésiens)



diéthylether
 $\epsilon = 4.33$

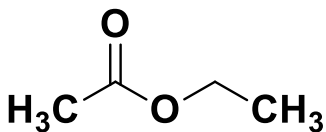


tétrahydrofuran
 $\epsilon = 7.58$
THF

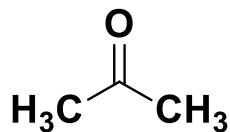


1,4-dioxane
 $\epsilon = 2.25$

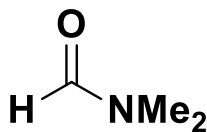
- solvant basique polaire : dissoudre de nombreux sels, solvater fortement les cations



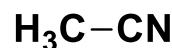
acétate d'éthyle
 $\epsilon = 6.02$
AcOEt



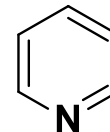
acétone
 $\epsilon = 20.7$



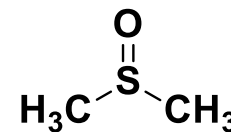
N,N-Dimethylformamide
 $\epsilon = 36.7$
DMF



Acétonitrile
 $\epsilon = 37.5$



pyridine
 $\epsilon = 12.4$



Dimethylsulfoxyde
 $\epsilon = 46.7$
DMSO

La structure et le nom des solvants doivent être connus. Leurs propriétés peuvent être déduites à partir de leurs structures. Il n'est naturellement pas nécessaire de connaître la valeur des constantes diélectrique.

Le solvant joue deux rôles essentiels:

- 1) Il agit comme base ou acide dans l'équilibre:** Un «proton libre» n'existe en principe pas. Il va toujours se lier au solvant pour former l'acide conjugué de celui-ci. Pour une base, il doit y avoir une source de proton dans le solvant. En conséquence les pK_a changent énormément en dépendance du solvant.
- 2) Il stabilise la base ou l'acide conjugué:** Les solvants ont un rôle très important pour stabiliser les molécules par interactions intermoléculaires. La stabilisations des cations et anions est particulièrement importante dans les solvants polaires.

Le solvant impose également une limite aux pK_a pouvant être mesurés. Par exemple de -1.7 à 15.7 pour l'eau. Les autres valeurs sont donc obtenues par extrapolation.

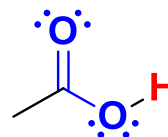
Rapport entre la constante diélectrique ϵ et l'acidité:

ϵ augmente $\longrightarrow$ pK_a diminue = acidité augmente

En effet la base conjuguée et le proton sont mieux stabilisés dans un solvant polaire!

H_2O : $\epsilon = 78$
DMSO: $\epsilon = 47$

H_2O in H_2O $pK_a = 15.7$
in DMSO $pK_a = 32$



in H_2O $pK_a = 4.7$
in DMSO $pK_a = 12.3$

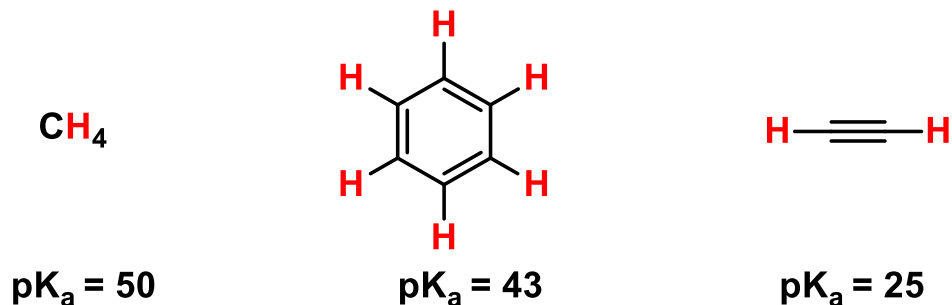
2.7 Le modèle des orbitales

Vollhardt: Ch. 1.6-1.9, p. 23-41.

!Attention: la description des phases manque souvent!

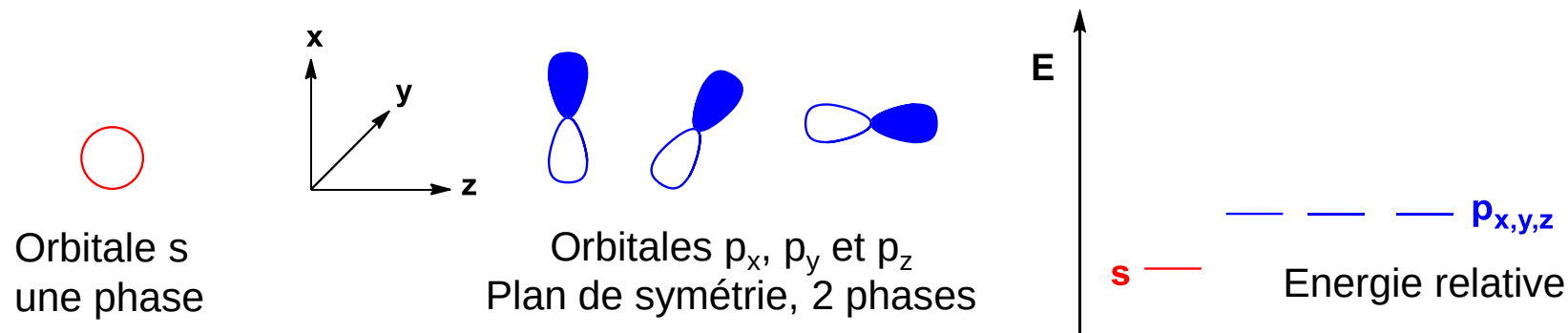
Certains phénomènes ne peuvent pas être expliqués avec la notation de Lewis:

- 1) Pourquoi les électrons des paires libres, des liaisons simples et des liaisons doubles se comportent-ils de manière différentes?
- 2) Pourquoi les structures de résonance avec des doubles liaisons doivent-elles être planaires?
- 3) La différence d'acidité de certaines liaisons C-H est difficile à comprendre:



Ces phénomènes peuvent être rationalisés à l'aide des orbitales moléculaires. En chimie organique, une analyse qualitative de l'énergie et la forme des orbitales autour des atomes de carbone est généralement suffisante.

La chimie organique se concentre sur les orbitales s et p et leur représentation qualitative.



Chaque orbitale contient au maximum deux électrons. Plus le niveau d'énergie est bas, plus les électrons sont stabilisés.

Le recouvrement des orbitales de deux atomes conduit aux orbitales moléculaires et aux liaisons covalentes.

La force de la liaison covalente dépend surtout de deux critères:

1) Le niveau d'énergie des orbitales atomiques

Plus le niveau d'énergie des orbitales atomiques est proche, plus la liaison covalente est forte.

2) Le recouvrement des orbitales

Le recouvrement (overlap) géométrique des orbitales est essentiel pour la liaison.

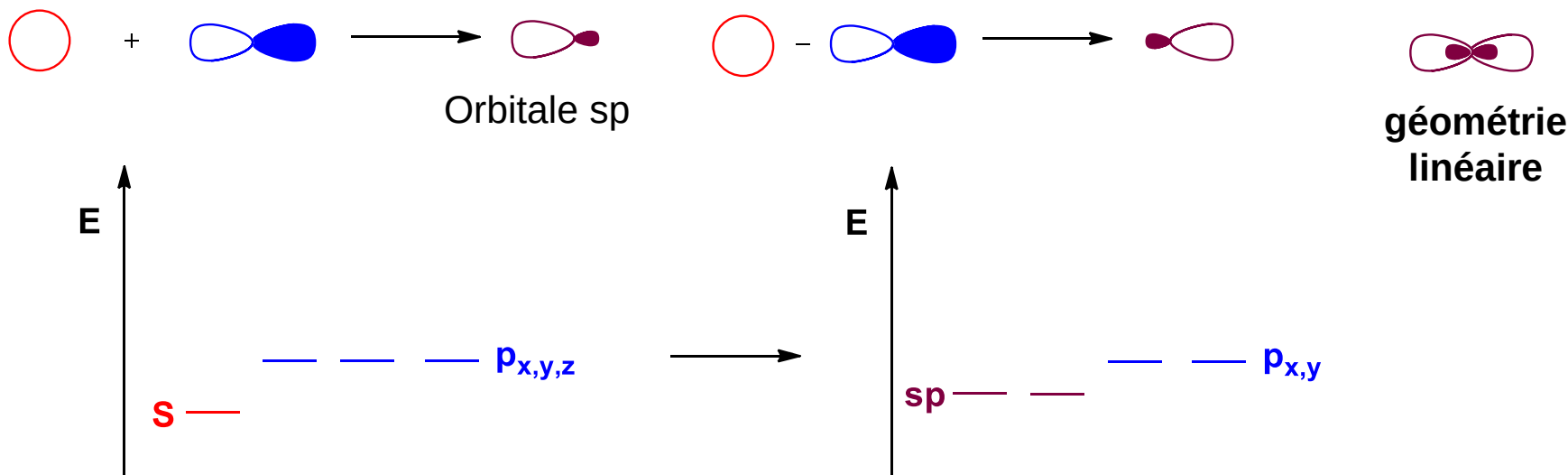


Pour rationaliser les modes de coordination observés dans les liaisons avec le carbone, il est utile de mélanger les orbitales s et p pour obtenir de nouvelles orbitales hybrides, qui auront une énergie intermédiaire. **Attention cette hybridation n'est pas utilisée pour des molécules diatomiques sans carbone** (voir partie Corminboeuf). La géométrie des molécules est obtenue avec le modèle VSEPR.

2 substituants = linéaire = sp
3 substituants = trigonal = sp^2
4 substituants = tétraédrique = sp^3

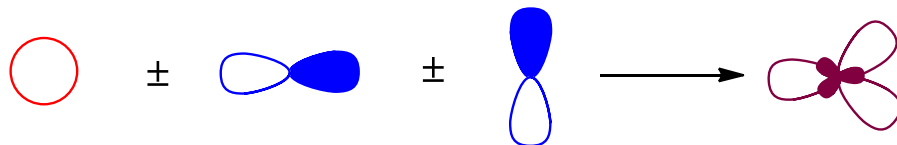
Attention: les paires d'électrons libres comptent également comme substituants!

Hybridation: les orbitales sp .

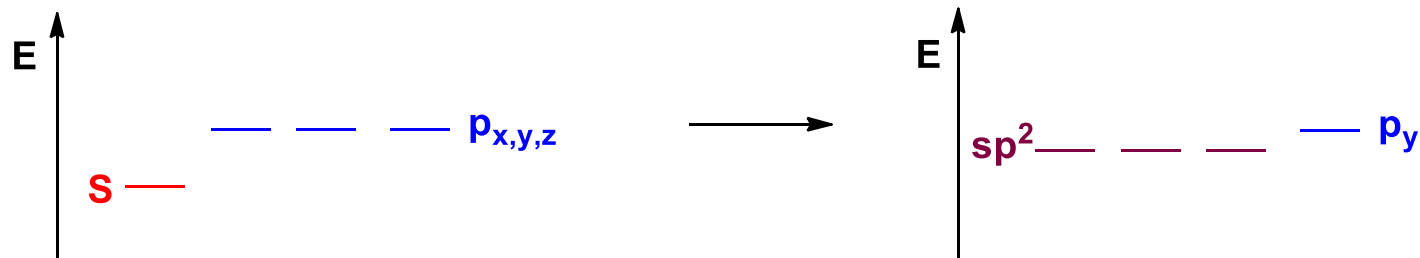




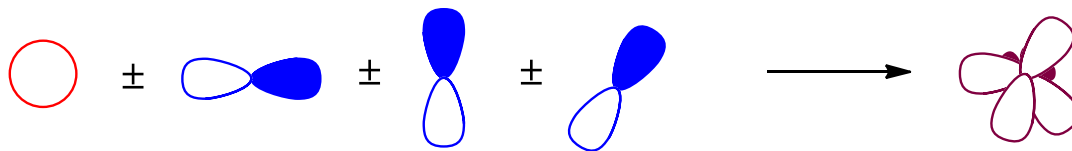
Hybridation: les orbitales sp^2 .



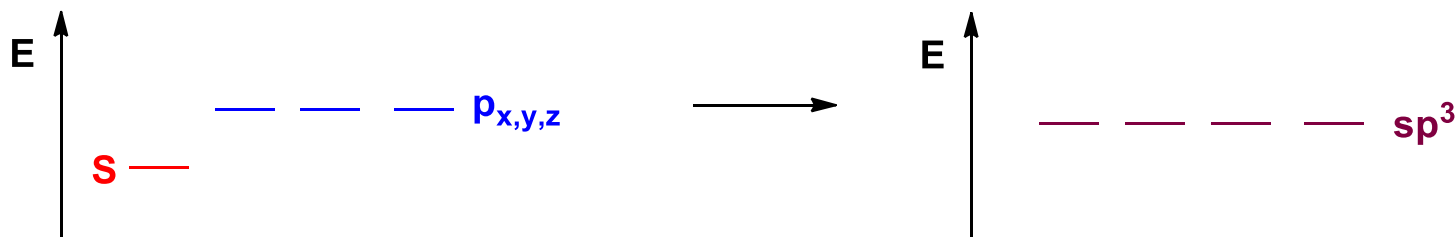
Orbitale sp^2
Géométrie trigonale planaire



Hybridation: les orbitales sp^3 .



Orbitale sp^3
Géométrie tétraédrique



Les orbitales moléculaires s'obtiennent par combinaison des orbitales atomiques hybridées.

L'énergie des liaisons résulte de la stabilisation des électrons concernés ($\Delta E1 + \Delta E2$).

Marche à suivre

1) Dessiner les orbitales atomiques hybridées

L'hybridation est déterminée par la géométrie

2) Estimer l'énergie relative des orbitales

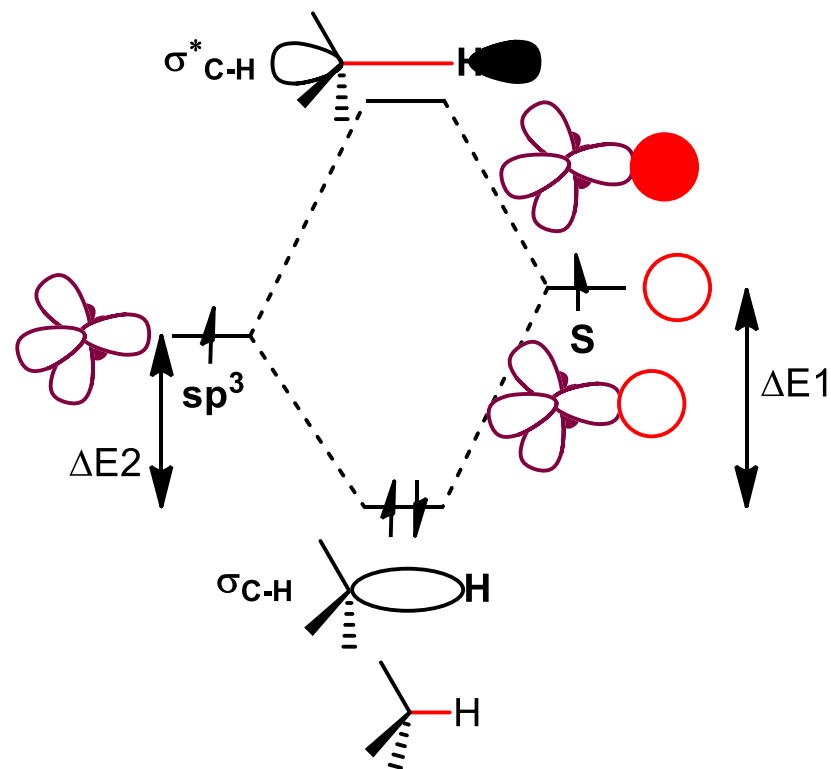
1) Électronégativité 2) s plus bas que p

3) Faire interagir les orbitales

- Superposition dans l'espace nécessaire
- Mêmes phases: liante
- Phases opposées: anti-liante

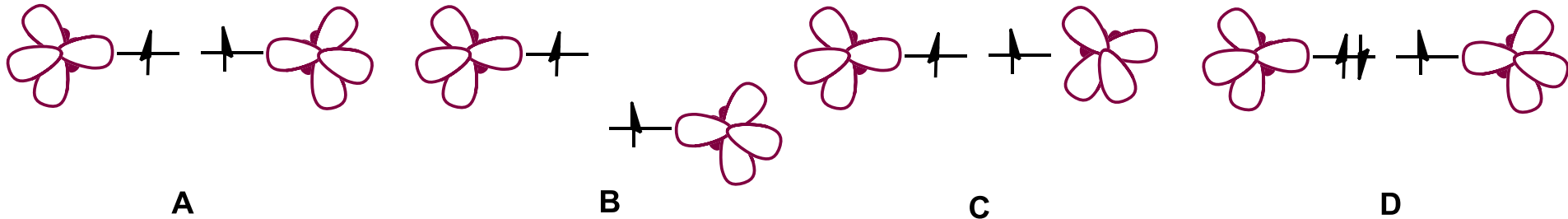
4) Ajouter les électrons

Dans l'orbitale la plus basse, au maximum 2 par orbitale de spins opposés.

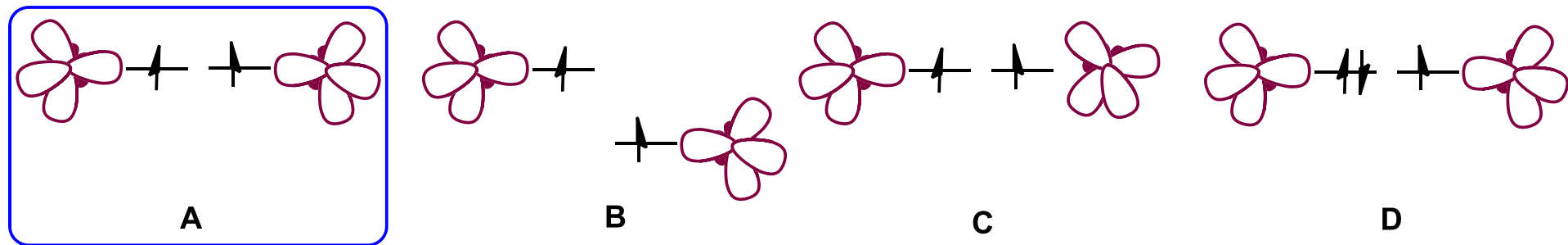


Liaison sigma $C(sp^3)$ -H (une seule des 4 orbitales sp^3 est utilisée pour la liaison)

Quelle interaction entre les orbitales atomiques dessinée est-elle la plus favorable?



Solution: A.



- Même énergie
- Bonne superposition

- Energie différente

- Mauvaise superposition

- Trop d'électrons!

Liaison σ (sigma): pas d'inversion de phase le long de la liaison.

Interactions liantes, même phases

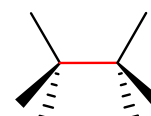
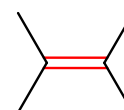
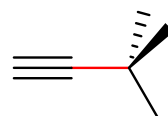
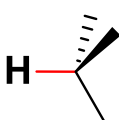
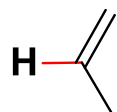


s-s

sp-s

sp²-ssp³-ssp³-spsp²-sp²sp³-sp³

H-H

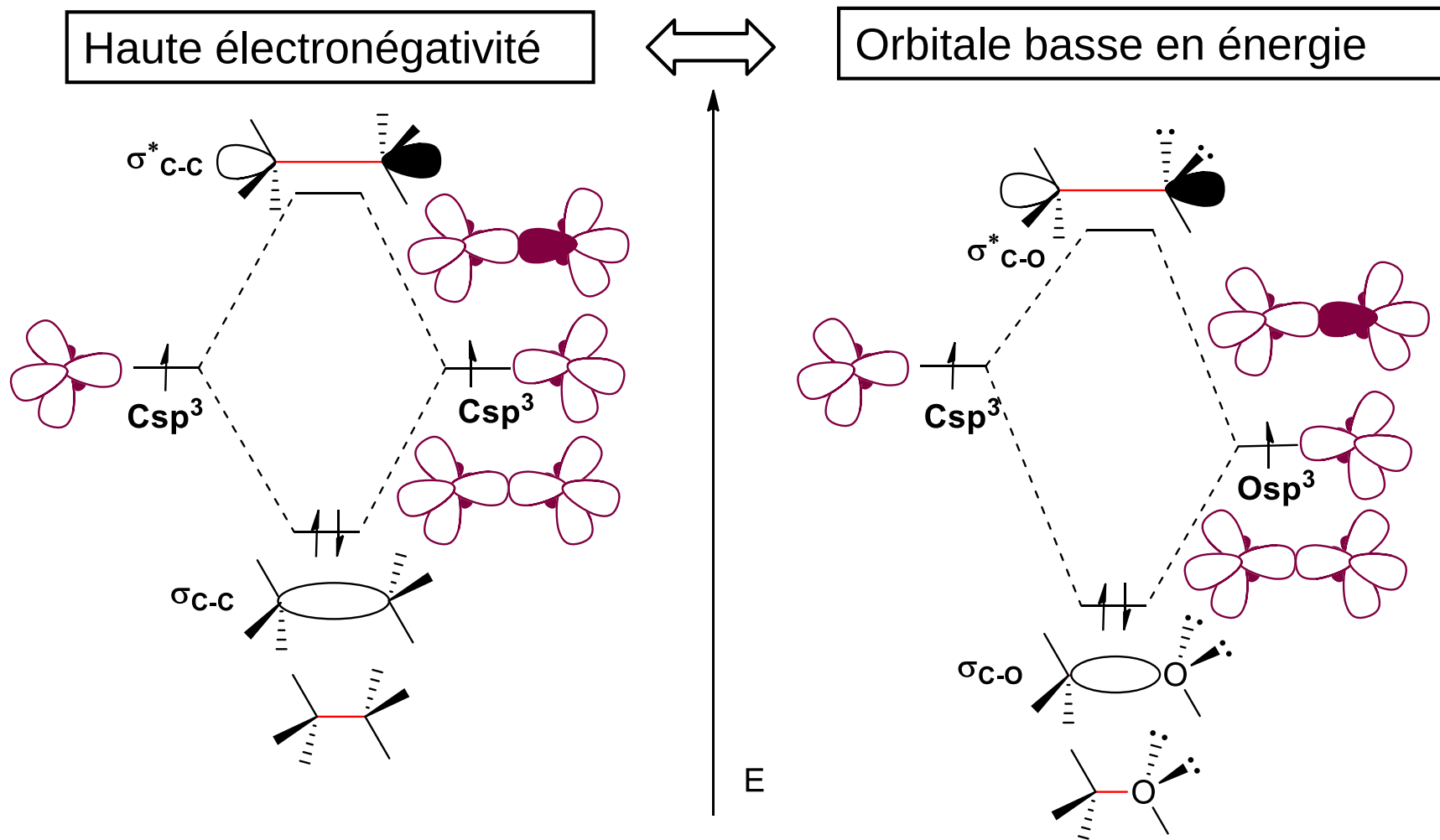
H $\equiv$ 

s-s

sp-s

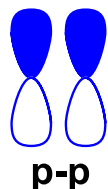
sp²-ssp³-ssp³-spsp²-sp²sp³-sp³

Interactions anti liantes, phases opposées

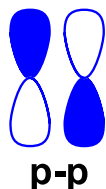


L'effet de l'électronégativité est représentée par l'énergie relative des orbitales. Les orbitales des atomes électronégatifs sont plus bas en énergie, ce qui influence aussi l'énergie des orbitales dans les liaisons. Par exemple, lors du remplacement d'un carbone par un oxygène.

Les orbitales p peuvent former un second type de liaison: la liaison π (pi).



Interaction liante



Interaction anti-liante

Plan de symétrie avec inversion des phases le long de la liaison!

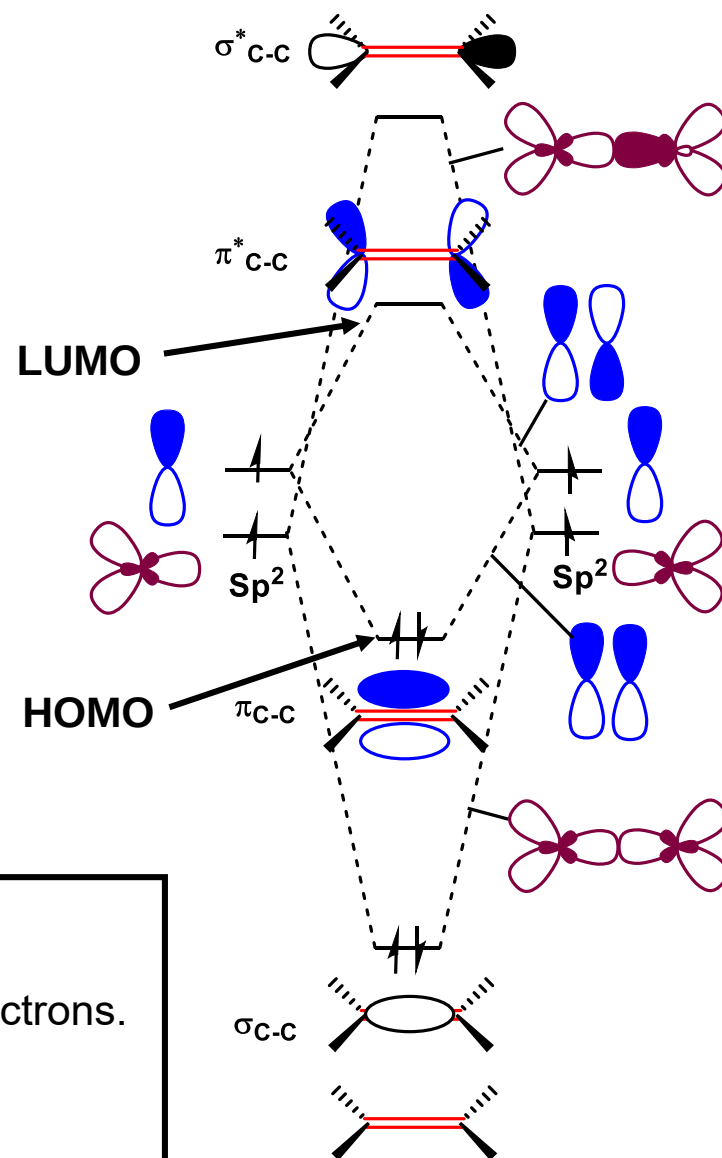
Conséquence très importante: les deux paires d'électrons d'une double liaison ont des propriétés et des énergies différentes! Ceci est difficile à expliquer avec la représentation de Lewis.

En règle général, la liaison pi est plus faible et donc plus réactive que la liaison sigma.

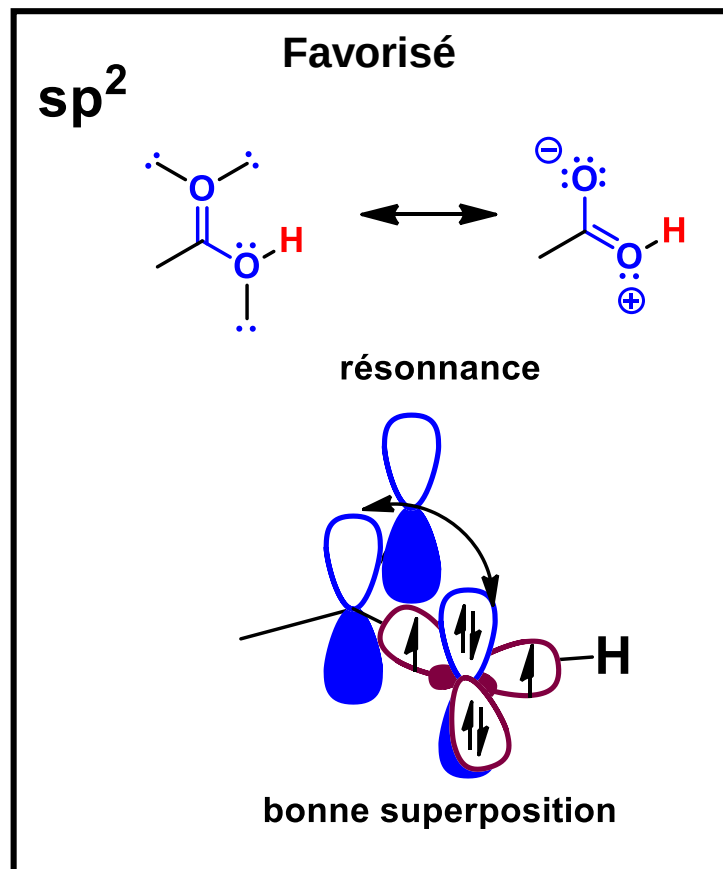
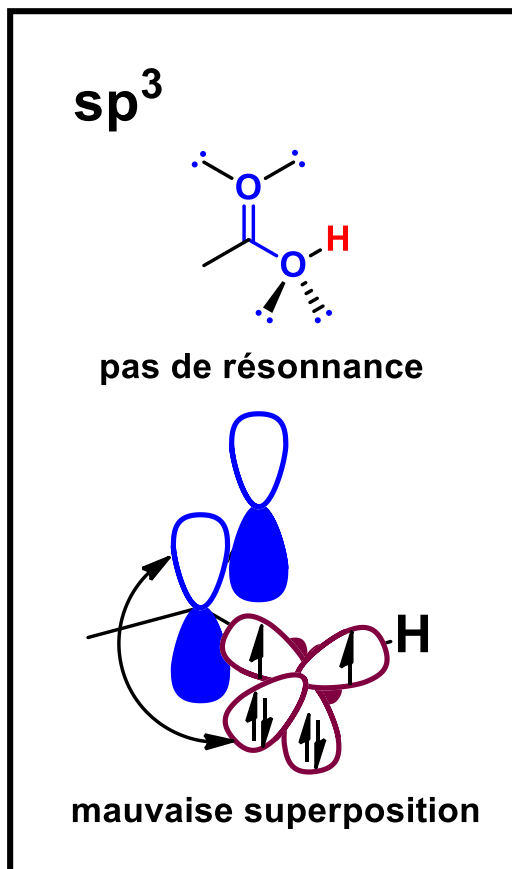
Définitions importantes:

HOMO (Higher Occupied Molecular Orbital):
L'orbitale la plus haute en énergie qui contient des électrons.

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital):
L'orbitale vide la plus basse en énergie.



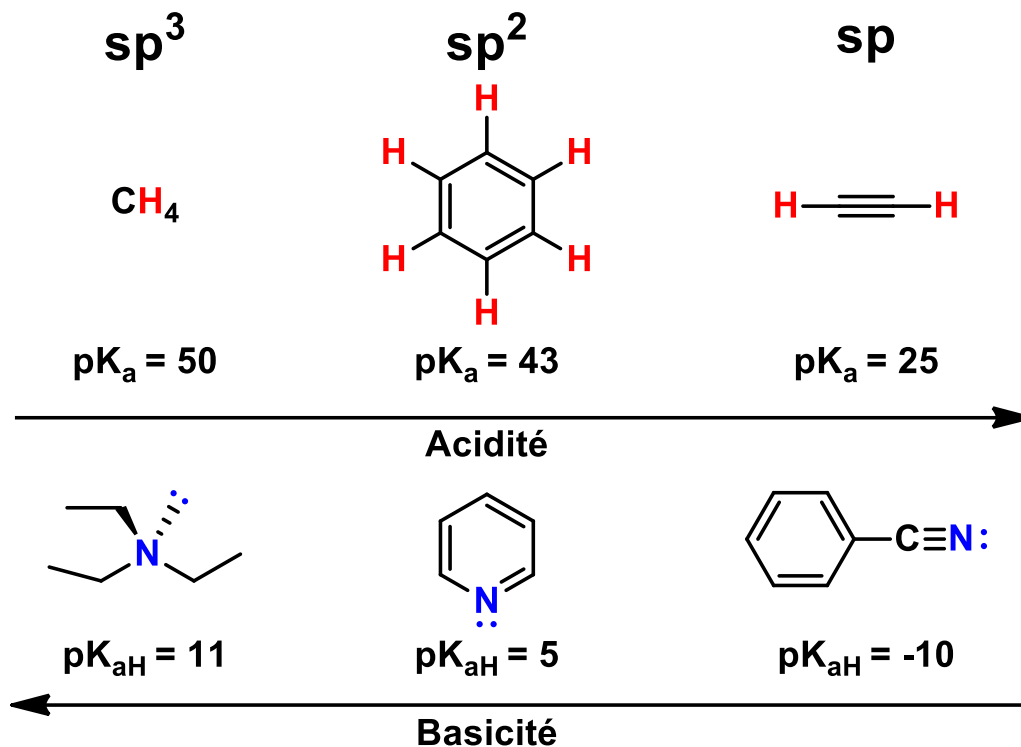
Exception importante à la relation VSEPR-hybridation: Les paires d'électrons sont mises dans des orbitales p si elles peuvent interagir avec un système pi.



L'oxygène dans le groupe OH d'un acide carboxylique est hybridé sp^2 , car la stabilisation par résonance nécessite un changement de géométrie!

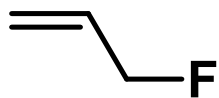


Electronégativité et hybridation: les orbitales s sont plus électronégatives et stabilisent mieux les électrons!

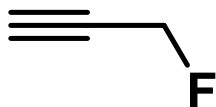


- L'acidité augmente avec la proportion d'orbitale s
- La basicité diminue avec la proportion d'orbitale s

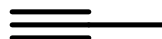
Quelle molécule est la plus acide?



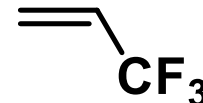
A



B

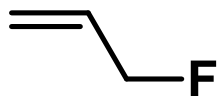


C

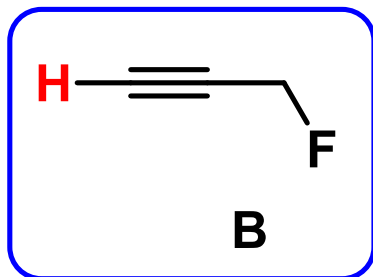


D

Solution: B.



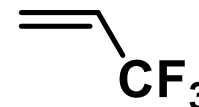
A



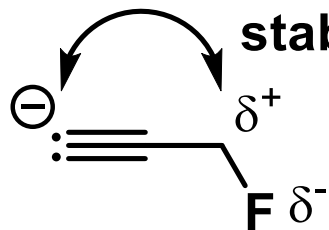
B



C



D



sp plus électronégatif, base plus stable, domine

2.8 Les acides/bases de référence



L'analyse de tous les effets discutés nous permet d'estimer l'acidité/basicité d'une molécule.
Il est cependant essentiel de connaître les pK_a suivants pour se calibrer:

Acide

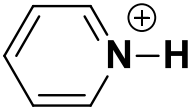
Base conjuguée

fort

CF₃SO₃H	HCl	H₂SO₄	H₃O⁺	CF₃CO₂H
-14	-8	-3	-1.7	0

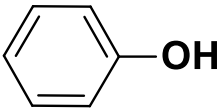
Très faible

moyen

H₃PO₄	CH₃CO₂H		H₂PO₄⁻
2	4.7	5	7

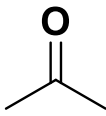
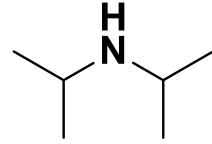
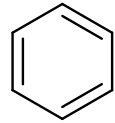
faible

faible

NH₄⁺		HCO₃⁻	HNEt₃⁺	HPO₄⁻	H₂O	EtOH
9	10	10	11	12	15.7	16

moyen

Très faible

	CH₃CN	H—C≡C—H	H₂			CH₄
20	25	25	36	36	43	50

fort

faible = 1-2 unités pK_a fort = 10 unités pK_a et plus**Electronégativité**

Indirecte (effet inductif)



Direct: H sur l'atome

Taille de l'atome (uniquement celui lié au H ou à la paire d'électrons considérés)

A l'intérieur d'une période



En changeant de période

Résonance

Faible résonance

Forte résonance (par exemple structures identiques)

Hybridation de l'atome (uniquement celui lié au H ou à la paire d'électrons considérés)De sp^3 à sp^2 De sp^2 à sp **Solvant**

Faible différence de polarité

Forte différence de polarité

Attention: s'il s'agit de comparer des molécules, il faut se concentrer uniquement sur les différences entre elles

3. Isomères et Stéréochimie

Bibliographie: Vollhardt, chapitre 5

3. Isomères et stéréochimie

3.1 Constitution, configuration et conformation

3.2 Chiralité: importance, mesure et séparation des énantiomères

3.3 Eléments de chiralité, symétrie et nomenclature R et S

3.4 Diastéréoisomères et nomenclature de Fischer

3.1 Constitution, configuration et conformation

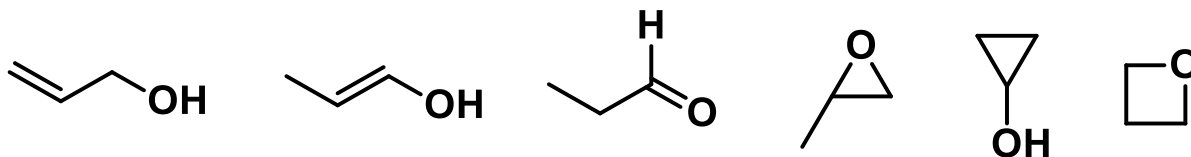


Formule brute: composition atomique des molécules

Constitution: connectivité des atomes entre eux

➔ **Isomérisie de constitution:** composés de même formule moléculaire mais qui diffèrent par la séquence selon laquelle les atomes sont connectés

Formule brute : C_3H_6O



Une aide pour passer de la formule brute aux constitutions possibles: **le degré d'insaturation**

degré d'insaturation I: somme des liaisons pi et des cycles contenus dans une molécule

Il existe la relation suivante entre le degré d'insaturation et la formule brute

$$I = (2 + 2 \cdot N_4 + 1 \cdot N_3 - 1 \cdot N_1) / 2 \quad N_i = \text{nombre d'atomes de valence } i$$

Exemple: C_3H_6O : $I = (2 + 2 \cdot 3 - 6 \cdot 1) / 2 = 1$, donc la molécule contient un cycle ou une liaison pi



Configuration: disposition des atomes dans l'espace, non interchangeable par rotation le long des liaisons

➔ **Stéréoisomérisation** : décrit des structures de même constitution qui diffèrent par leur arrangement spatial. Les stéréoisomères diffèrent par leur configuration.

Classes de stéréoisomères

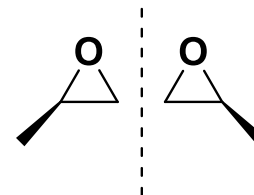
Isomères géométriques: Composés contenant des doubles liaisons qui diffèrent par la disposition des substituants sur la double liaison.



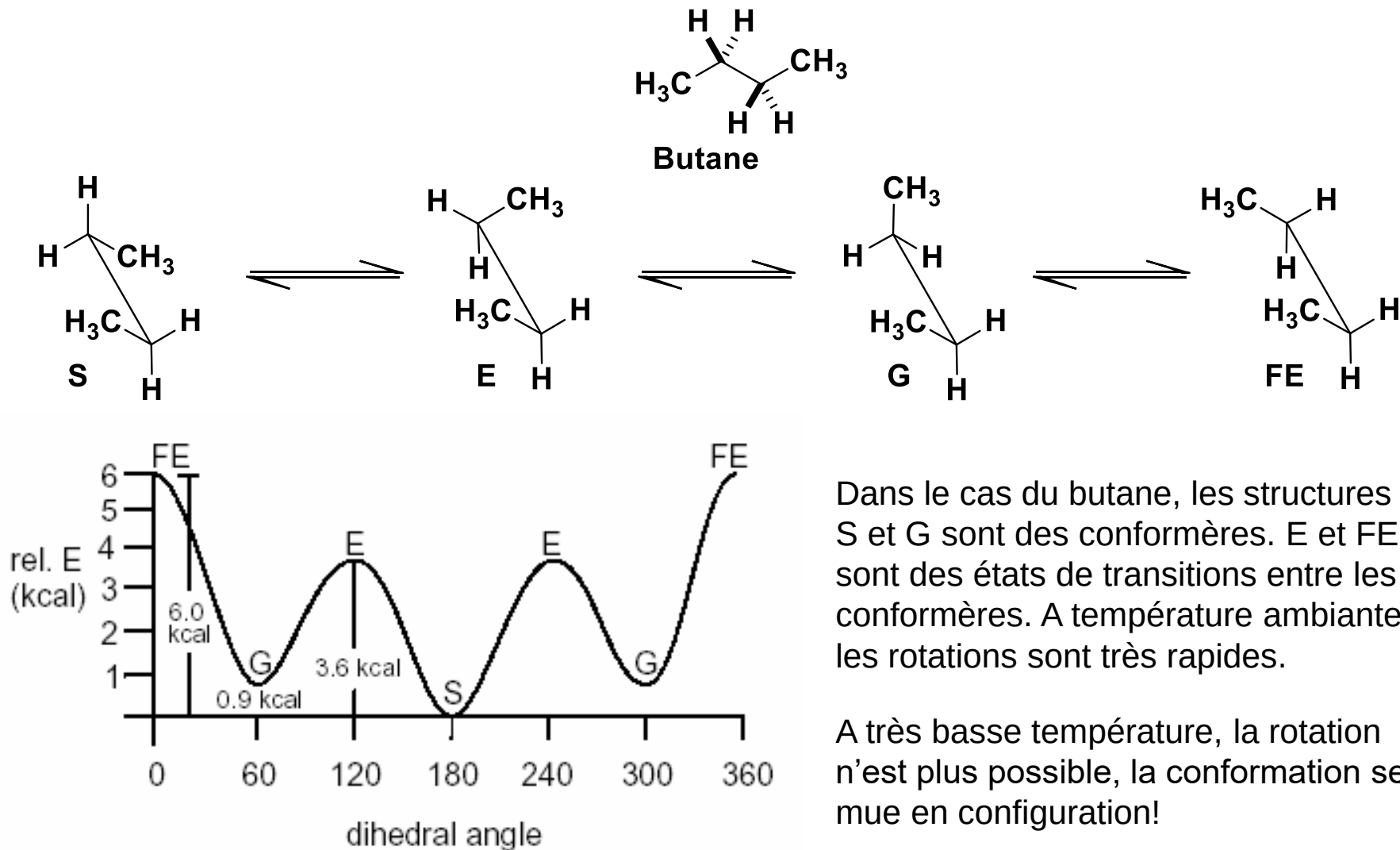
Diastéréoisomères: Composés qui diffèrent uniquement par la disposition des atomes dans l'espace et qui ne sont pas images miroir entre eux.



Enantiomères: Composés qui diffèrent uniquement par la disposition des atomes dans l'espace et qui sont images miroir l'un de l'autre.

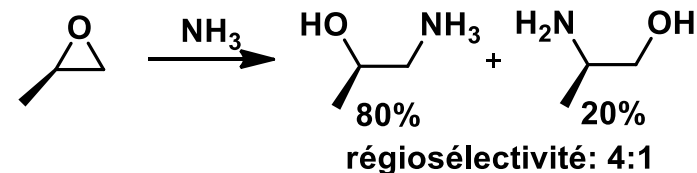


Conformation: disposition des atomes dans l'espace, interchangeable par rotation le long des liaisons.



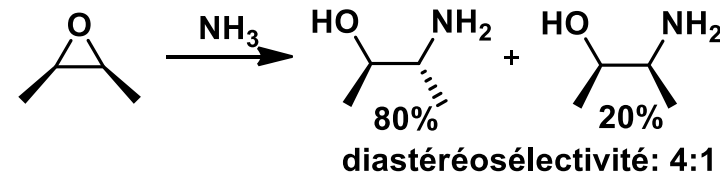
Une réaction est **sélective** si elle ne donne qu'un seul produit. La **sélectivité** d'une réaction peut être donnée sous forme de ratio ou de pourcentage.

Régiosélectivité (ou chimiosélectivité): Sélectivité entre différents produits qui sont isomères de constitution.

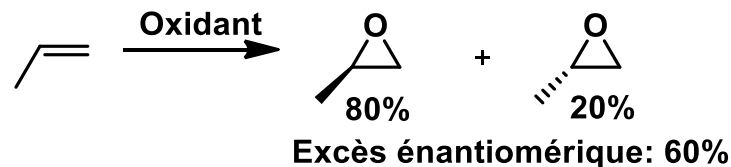


Stéréosélectivité: Sélectivité entre stéréoisomères.

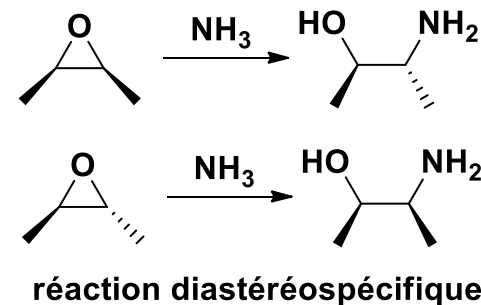
Diastéréosélectivité: Sélectivité entre diastéréoisomères.



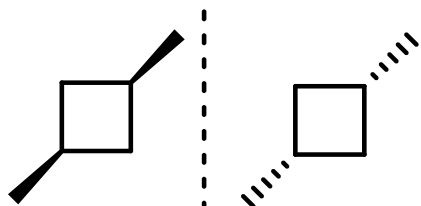
Enantiosélectivité: Sélectivité entre énantiomères.



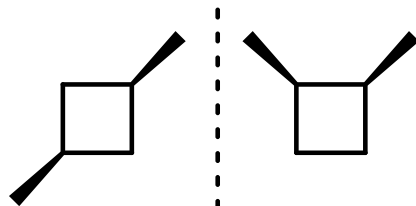
Stéréospécificité: Une réaction est stéréospécifique si chaque stéréoisomère du produit de départ donne un stéréoisomère du produit d'arrivée sélectivement. On distingue à nouveau les réactions diastéréospécifiques et énantiospécifiques.



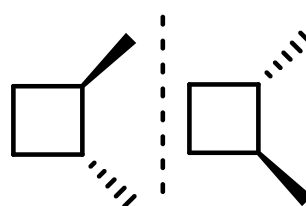
Quelle paire de molécules ci-dessous n'est pas une paire d'isomères?



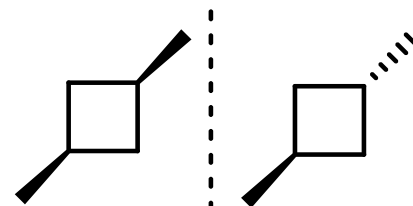
A



B

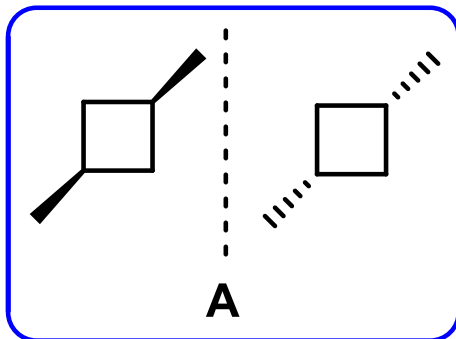


C



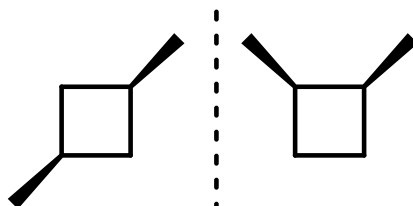
D

Solution: A.



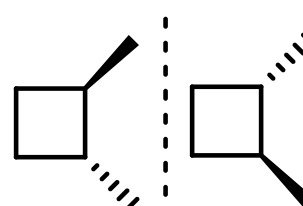
A

identiques



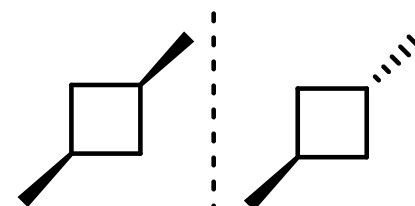
B

isomères de
constitution



C

énantiomères



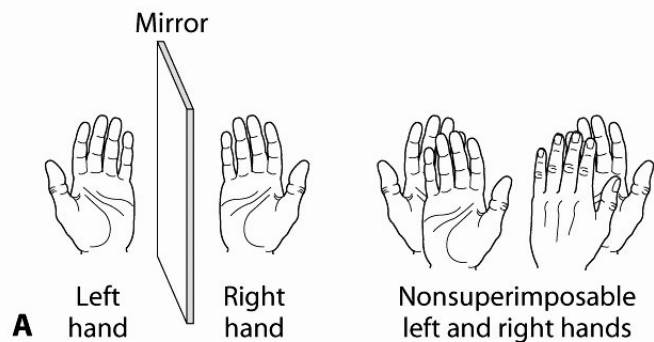
D

diastéréoisomères

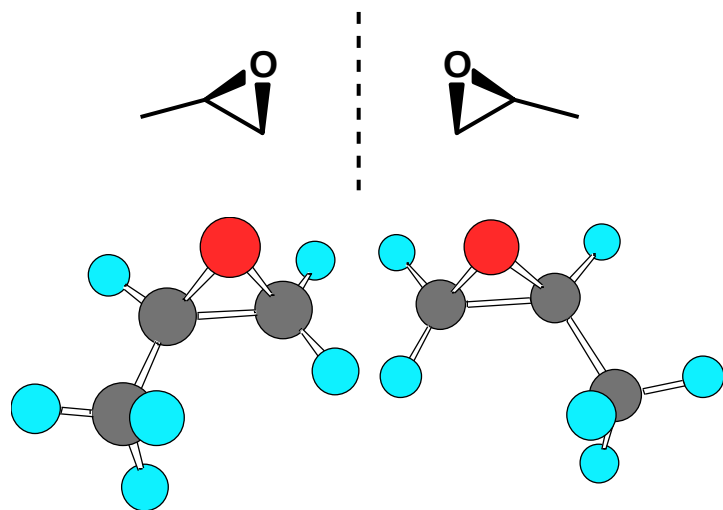
3.2 Chiralité: Importance, Mesure et Séparation des Enantiomères

Définition

La chiralité décrit la propriété de toute molécule (ou tout autre objet) de ne pas être superposable à son image spéculaire



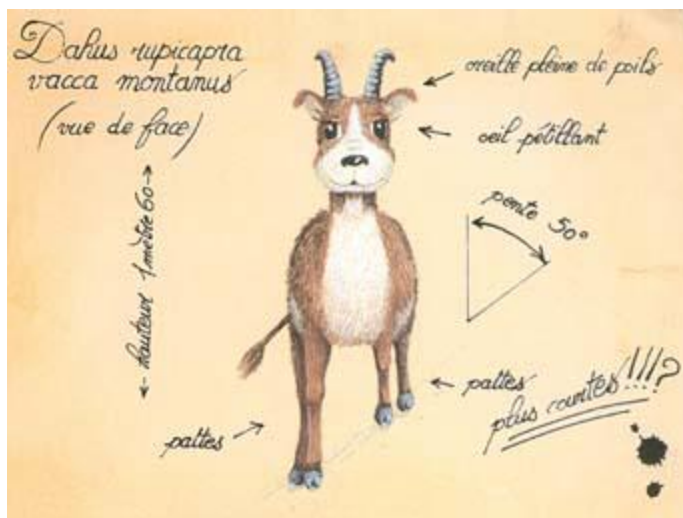
Chaussures, oreilles,
escaliers en colimaçon
.....



Enantiomères : deux molécules images
L'une de l'autre dans un miroir, **non superposables**

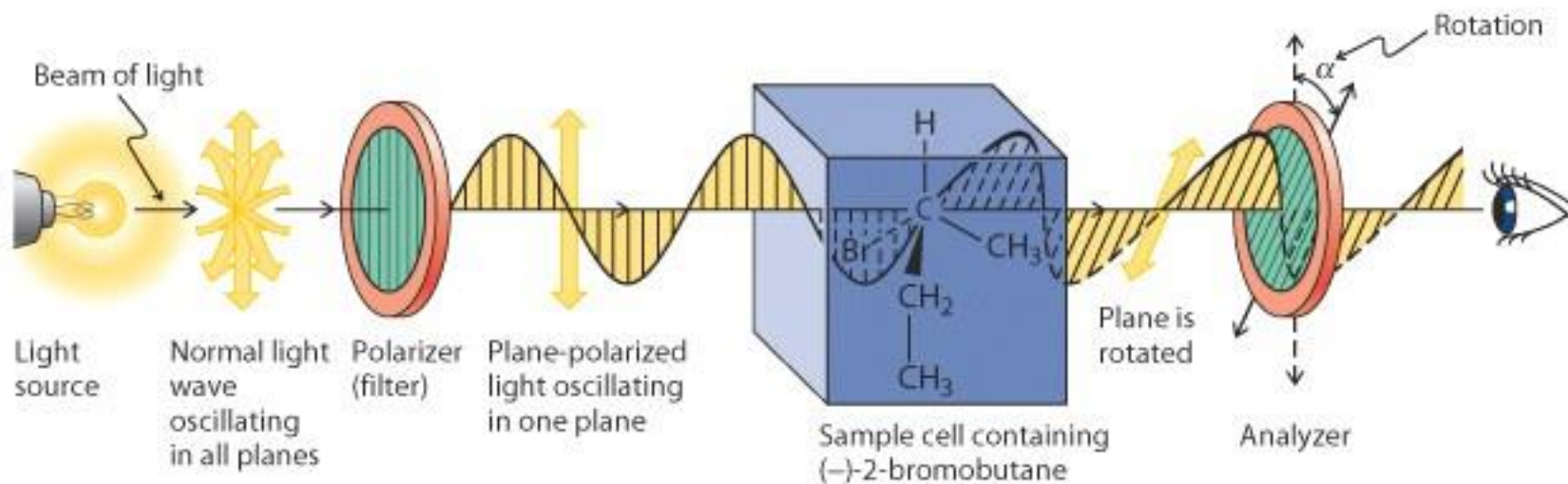
Pour savoir si une molécule est chirale ou non, on recherche les plans de symétrie. Une molécule chirale n'en possède pas.

La légende du dahu



Comment peut-on distinguer un énantiomère de l'autre?

- ➔ La plupart des propriétés physiques sont identiques : T_b , PF, masse volumique, longueurs et énergies de liaisons, spectroscopie (IR, UV, masse, RMN).
- ➔ Une exception : interaction avec la lumière polarisée plane



Deux énantiomères purs font dévier le plan de la lumière polarisée d'une valeur égale mais en sens opposé : **dextrogyre** ((+)- sens des aiguilles d'une montre) ou **lévogyre** ((-)- sens inverse des aiguilles d'une montre)

Pouvoir rotatoire spécifique:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

T = température en °C

λ = longueur d'onde de la lumière incidente

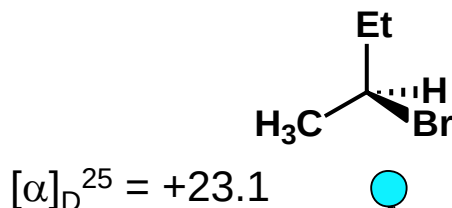
α = rotation optique observée en degrés

l = longueur de la cuve en cm

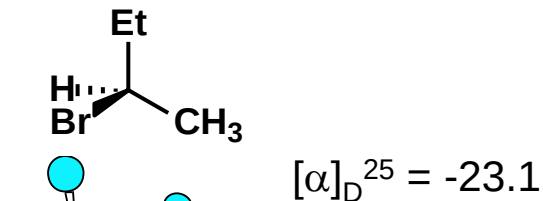
c = concentration en g par ml de solution

α = rotation optique observée,

dépend de la concentration c, de la longueur de la cuve l, de la longueur d'onde λ , de la température T et du solvant.



(+)-2-bromobutane



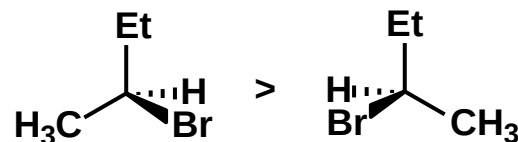
(-)-2-bromobutane

longueur d'onde particulière: $\lambda = D = 589 \text{ nm}$ (ligne D de l'émission du sodium)



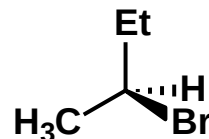
Optiquement actif

Lorsque l'un des énantiomères est en excès par rapport à l'autre, l'échantillon présente un pouvoir rotatoire net et est dit **optiquement actif**



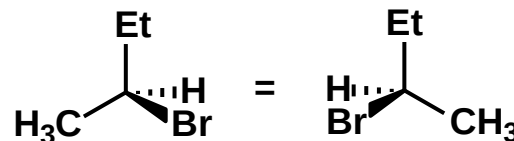
Optiquement pur

Un échantillon contenant un seul des énantiomères est dit optiquement pur ou énantiomériquement pur



Mélange racémique

Un échantillon contenant les deux énantiomères en quantité équimolaire a un pouvoir rotatoire nul et est appelé **mélange racémique**



Pureté optique

$$\text{Pureté optique} = \frac{[\alpha]_{\text{observé}}}{[\alpha]_{\text{pur}}} \times 100$$

Excès énantiomérique

$$\begin{aligned} ee &= \frac{[\text{énant(major)}] - [\text{énant(minor)}]}{[\text{énant(major)}] + [\text{énant(minor)}]} \times 100 \\ &= \% \text{major} - \% \text{minor} \end{aligned}$$

Pour des composés idéaux: Pureté optique = ee

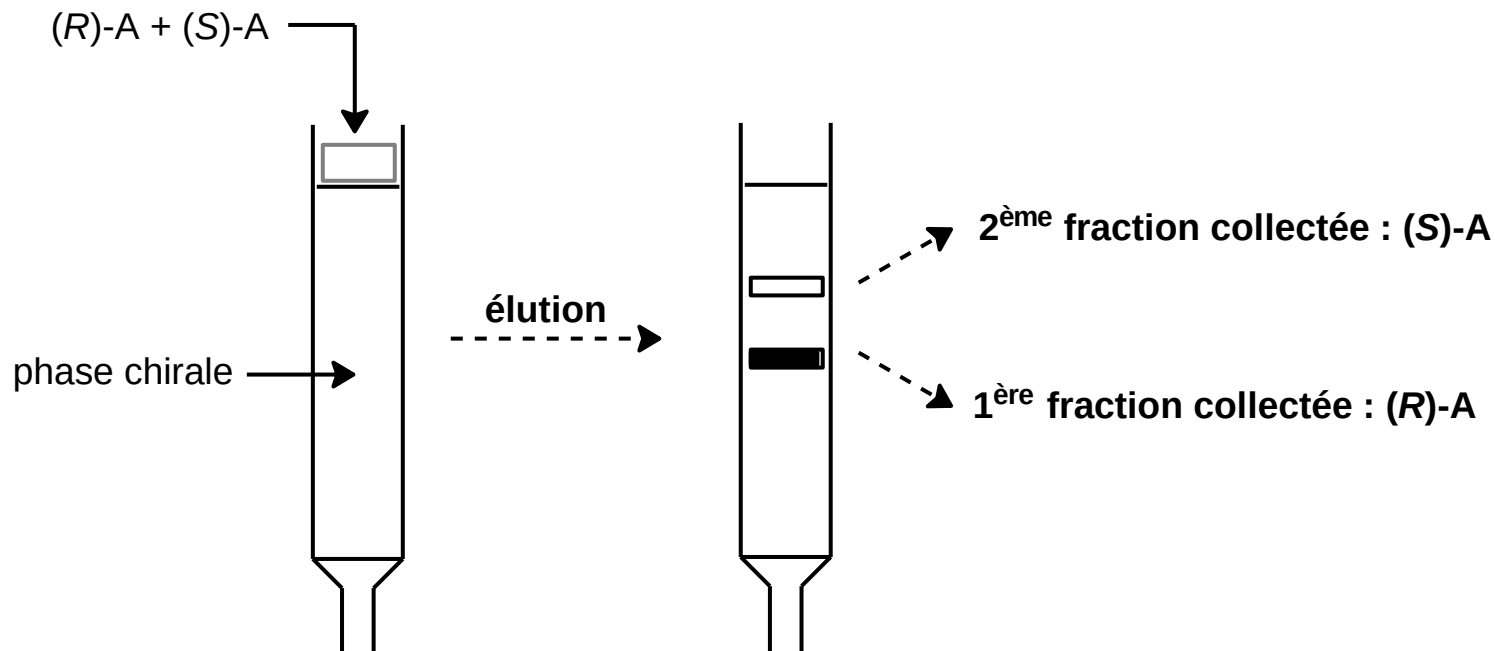
Mesure du pouvoir rotatoire

Méthode peu fiable même si le pouvoir rotatoire du composé énantiomériquement pur est connu avec précision.

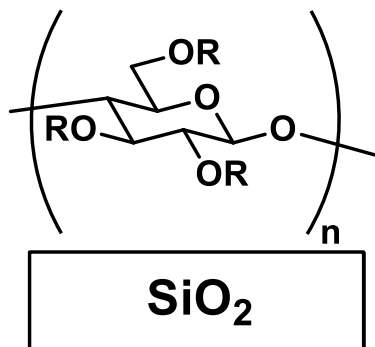
$$\text{Pureté optique} = \frac{[\alpha]_{\text{observé}}}{[\alpha]_{\text{pur}}} \times 100$$

Chromatographie sur phase chirale

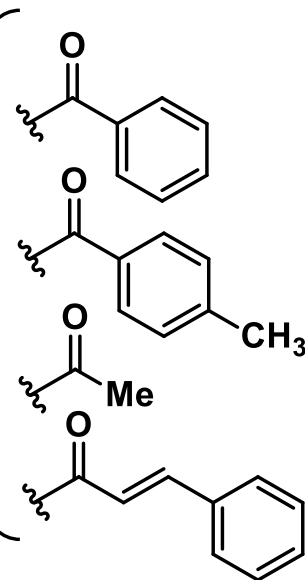
Les énantiomères du substrat forment des liaisons non covalentes avec l'adsorbant chiral de la chromatographie pour donner des complexes diastéréoisomères qui ont des affinités de liaison différentes **→** séparation le long de la colonne



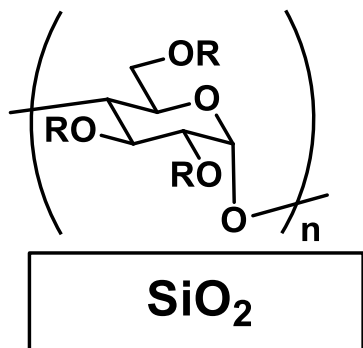
Dérivés de cellulose



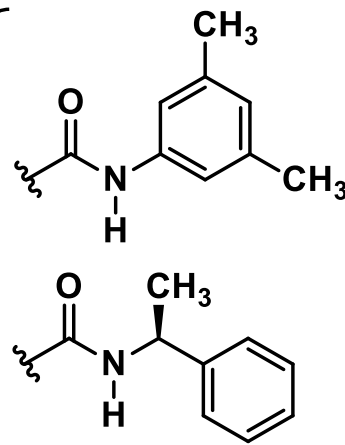
R =



Dérivés d'amylose



R =



Support :

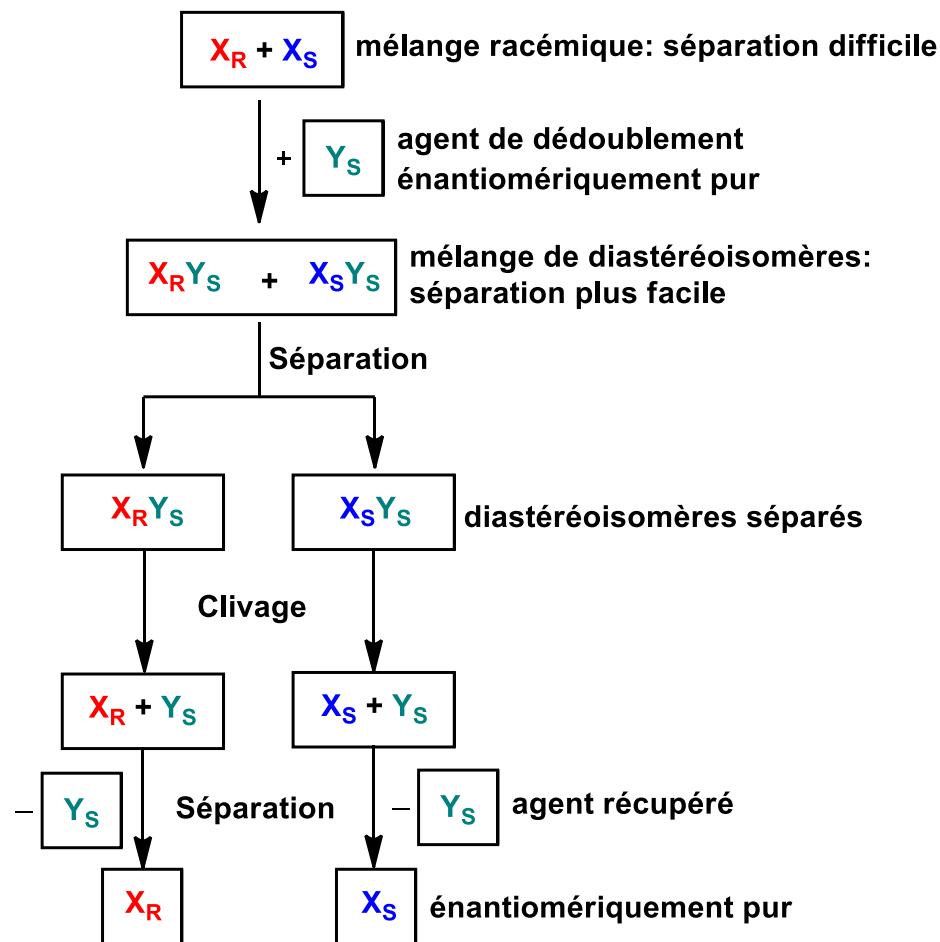
Gel de silice greffé de dérivés de la cellulose ou de l'amylose

La séparation d'un mélange contenant une quantité égales des deux énantiomères (mélange racémique) est appelé un dédoublément ou résolution.

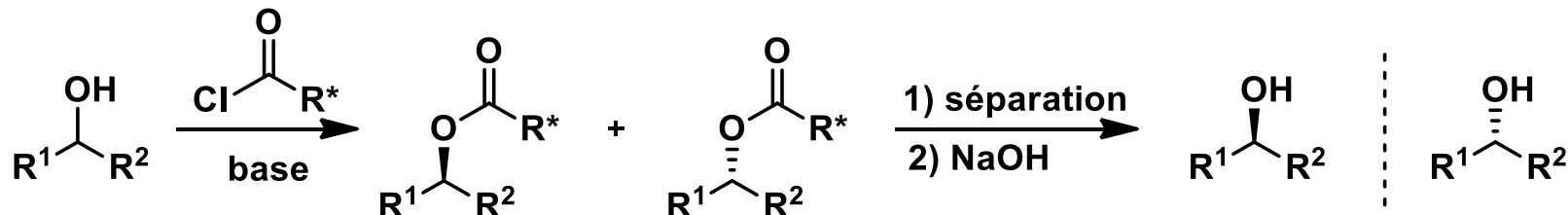
Conversion d'un mélange d'énantiomères en diastéréoisomères

Le mélange d'énantiomères réagit avec un réactif énantiomériquement pur, appelé **agent de dédoublément**, pour conduire à 2 diastéréoisomères séparables par différentes techniques: distillation, cristallisation fractionnée, chromatographie.

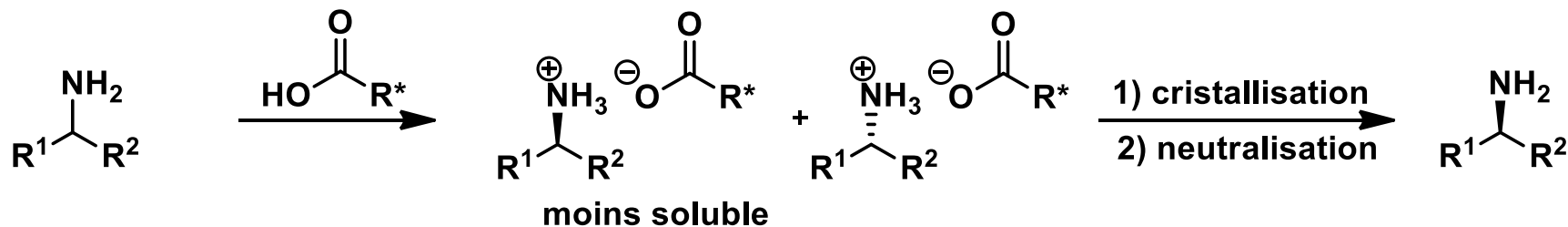
Les agents de dédoublément sont souvent des produits naturels



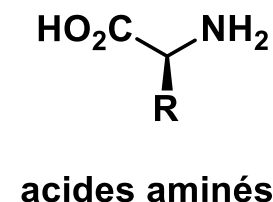
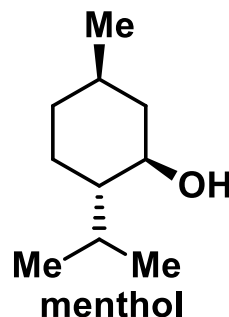
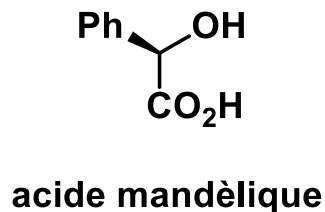
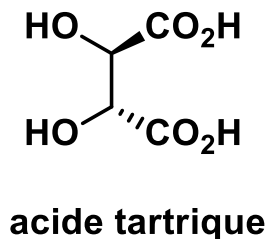
Résolution par formation de liaisons covalentes



Résolution par formation de liaisons ioniques (sels diastéréoisomériques)



Exemples d'agents de dédoublement

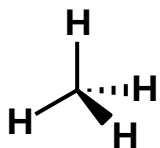


3.3 Elements de chiralité, symétrie et nomenclature R et S

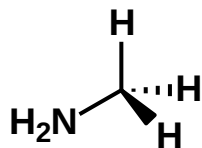


Critères de chiralité

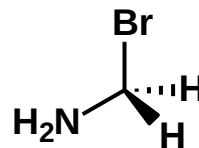
Pour la plupart des molécules organiques, il suffit de rechercher la présence ou l'absence de plan de symétrie (plan miroir).



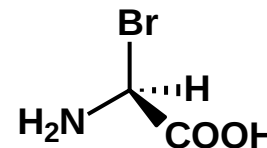
6 plans de symétrie



3 plans de symétrie



1 plan de symétrie



Aucun plan de symétrie

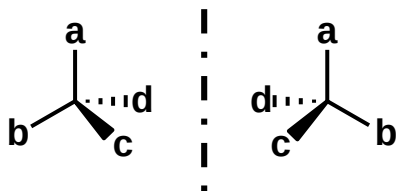
chirale

achirales

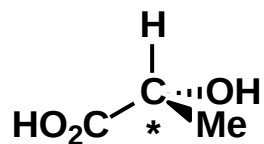
Les molécules chirales ne peuvent pas posséder de plan de symétrie

Le carbone asymétrique

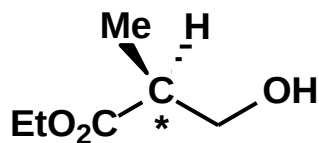
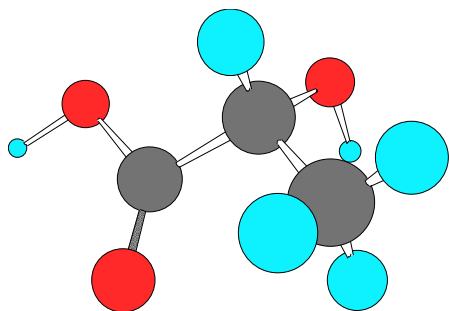
Un carbone d'hybridation sp^3 substitué par 4 groupements différents n'est pas superposable à son image-miroir. On l'appelle carbone asymétrique ou stéréocentre.



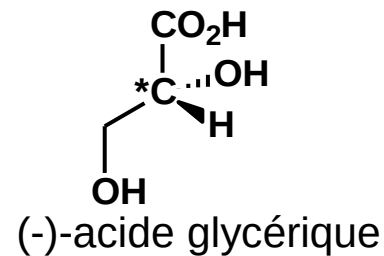
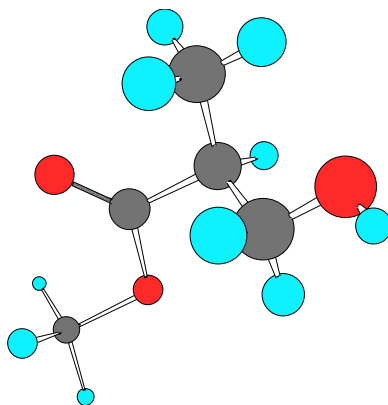
Les molécules possédant **un seul** stéréocentre sont toujours chirales. Ce n'est pas nécessairement vrai pour les molécules possédant plusieurs stéréocentres.



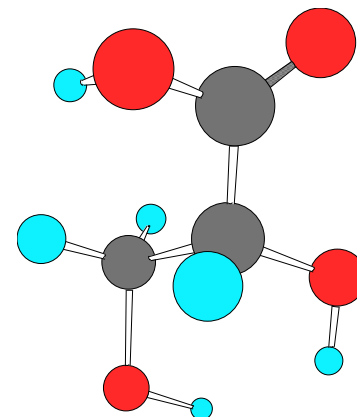
(-)-acide lactique



(+) -hydroxyisobutyrate de méthyle

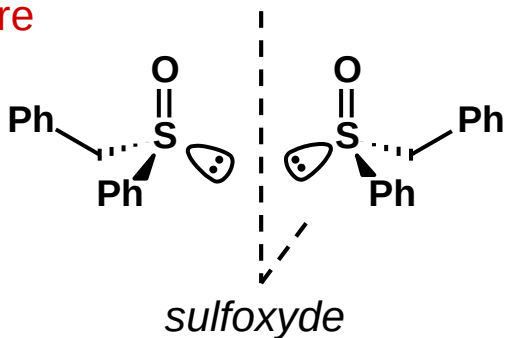


(-)-acide glycérique

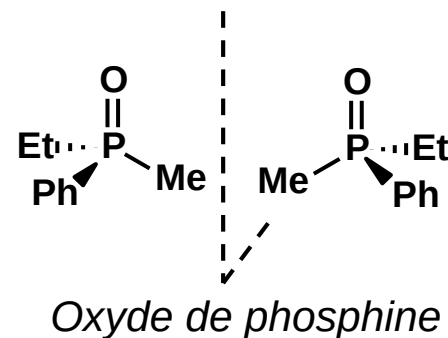


Il existe également des hétéroatomes asymétriques

Soufre



Phosphore





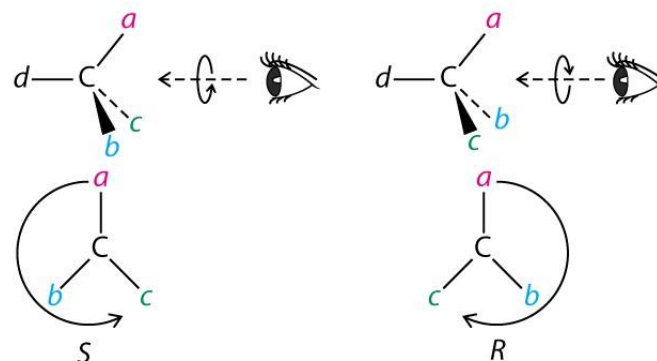
La configuration absolue d'une molécule est le véritable arrangement spatial des atomes ou groupes d'atomes d'une entité moléculaire chirale, qui distingue cette entité de son image miroir. Il n'existe aucune corrélation directe entre le signe du pouvoir rotatoire et la structure de l'énantiomère en question.

Détermination de la configuration absolue :

- ➡ Analyse par diffraction aux rayons X d'un unique cristal
- ➡ Corrélation chimique avec une molécule dont la configuration absolue est déjà connue

Nomenclature : règles séquentielles de Cahn-Ingold-Prelog – **descripteurs R et S**

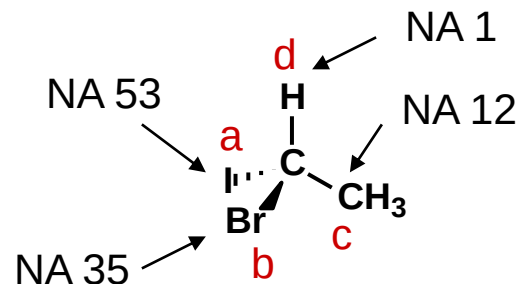
1. On classe les groupes par « priorité » décroissante ($a > b > c > d$)
2. On place le substituant de plus faible priorité (d) le plus loin possible de l'œil de l'observateur
3. On observe la séquence a puis b puis c.
Si le défilé est dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration est R (rectus).
Dans le sens contraire, la configuration est S (sinister).



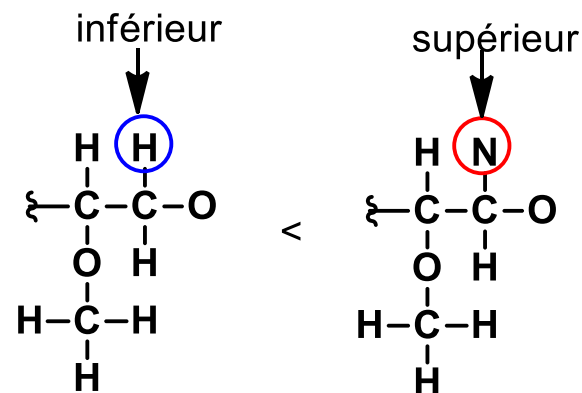
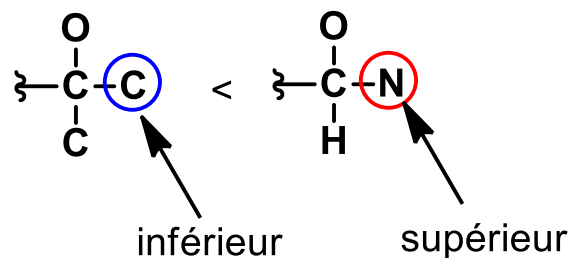
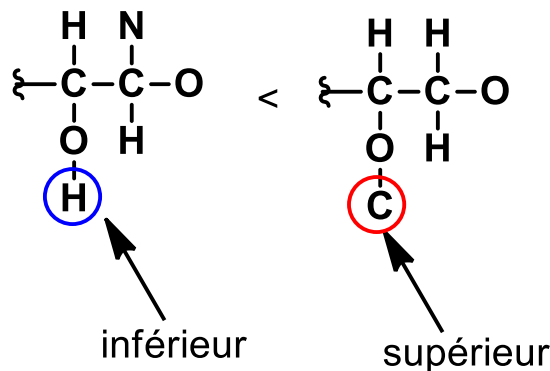
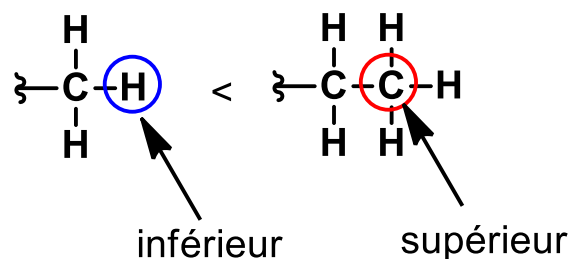


Règles de classement

Règle 1 : on examine la nature des atomes directement liés au stéréocentre. Un atome de numéro atomique plus élevé a la priorité sur un atome de numéro atomique plus faible. Le poids moléculaire décide ensuite de la priorité des isotopes. Une paire d'électrons reçoit la plus basse priorité.

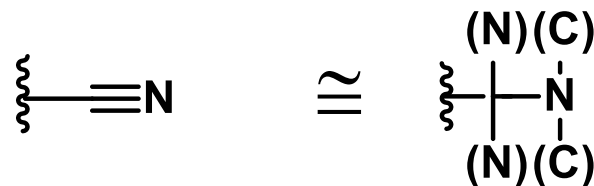
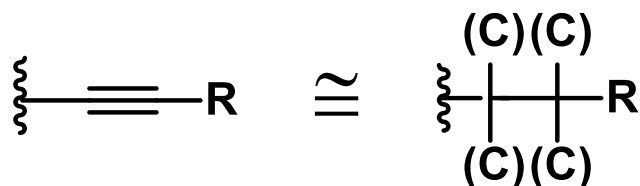
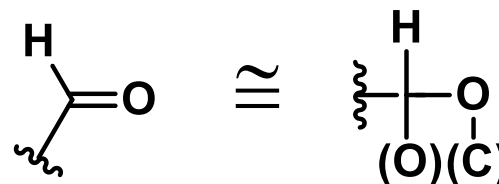
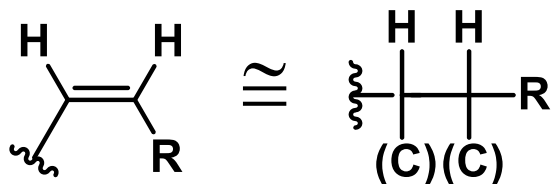


Règle 2 : Lorsque deux atomes ont des substituants identiques, on compare le NA et la masse des atomes directement attachés. La première différence décide, pas la somme des NA/masse. Si une décision n'est pas possible, on continue d'abord sur la chaîne de l'atome avec le plus haut NA/masse, si il n'y a pas de différence, on revient aux autres chaînes.

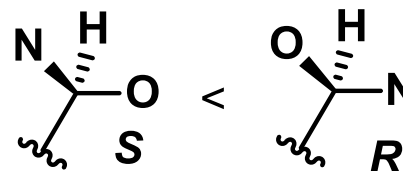
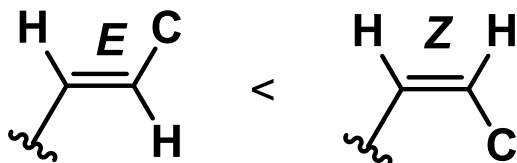




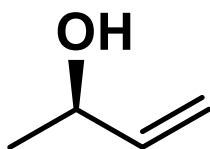
Règle 3 : les liaisons doubles ou triples sont traitées comme des liaisons simples, mais on duplique ou triplique les atomes aux extrémités. Les atomes fictifs ajoutés sont considérés comme non substitués.



Règle 4 : R a la priorité sur S. Z à la priorité sur E.

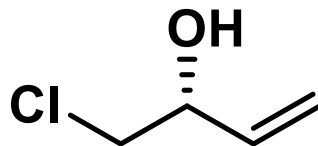


Quelle configuration est-elle incorrecte?



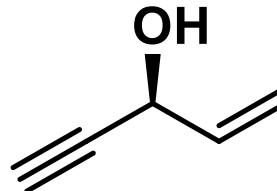
R

A



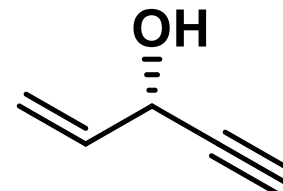
R

B



S

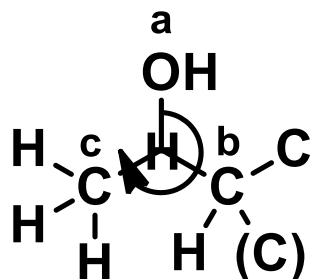
C



R

D

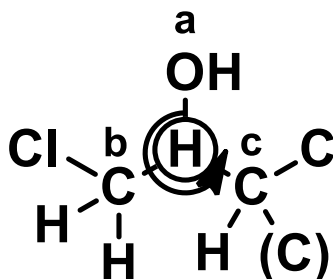
Solution: D.



H derrière

R

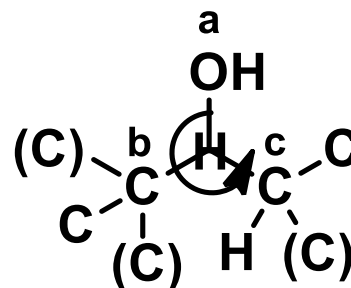
A



H devant

R

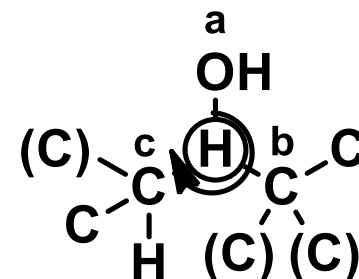
B



H derrière

S

C



H devant

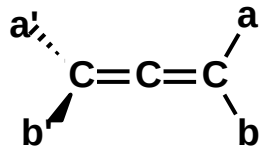
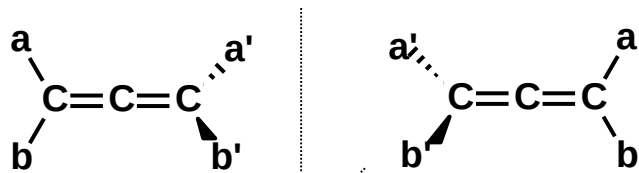
S

D



Chiralité axiale

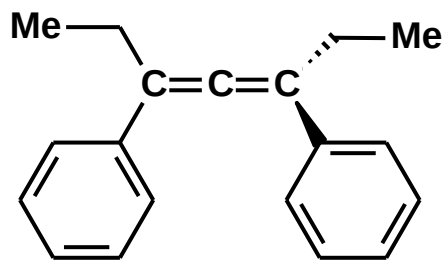
Les allènes



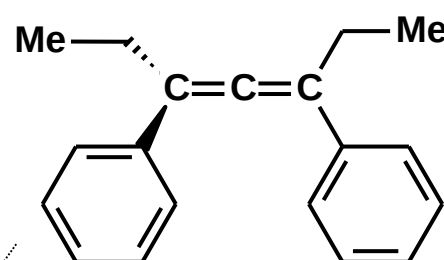
Si a différent de b et a' différent de b'



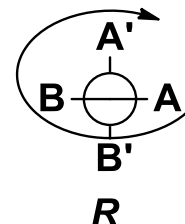
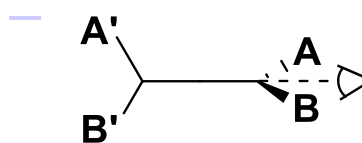
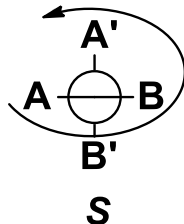
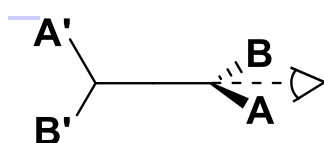
molécule chirale



R



S

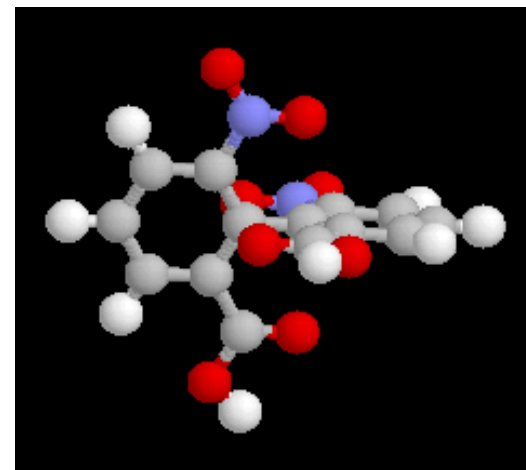
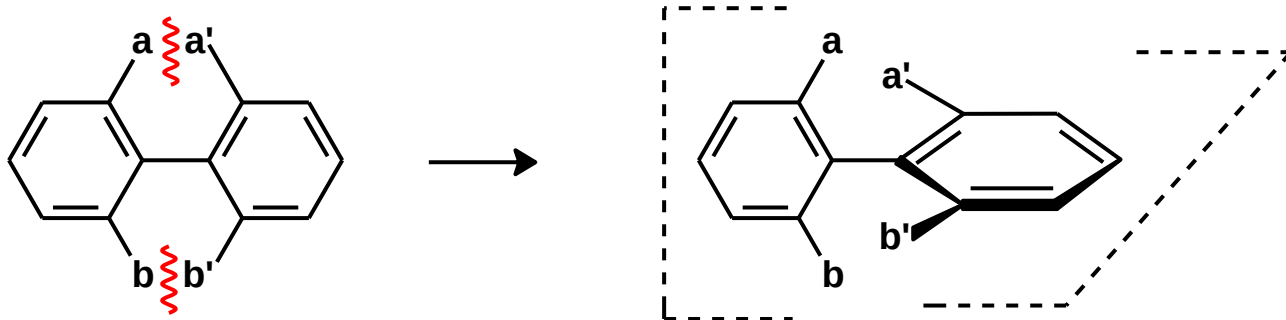


1) Déterminer les ordres de priorité selon CIP. $A > B$, $A' > B'$, $A > A'$.

2) Mettre A/B devant, la direction de rotation A,B,A' détermine R ou S.



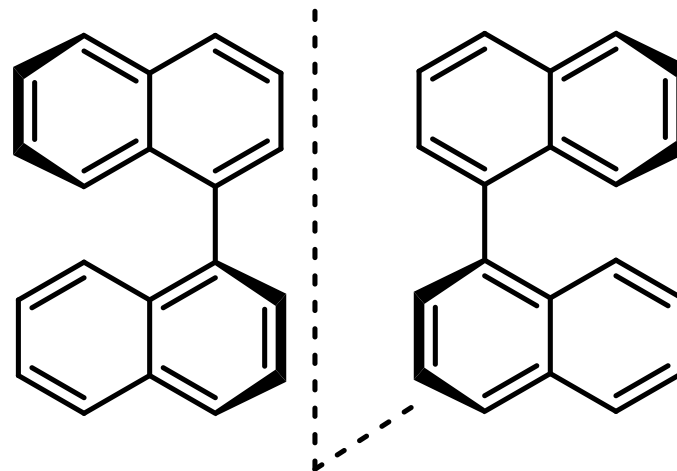
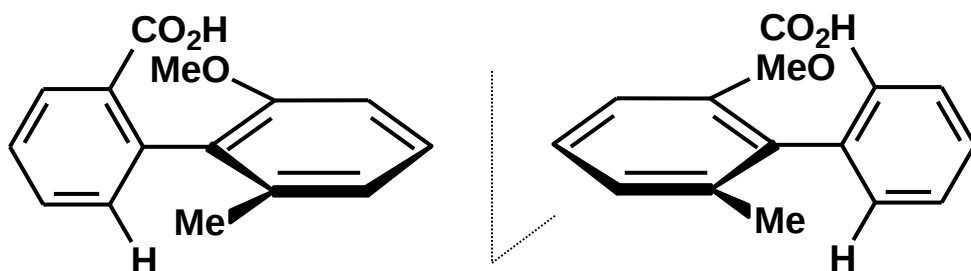
Chiralité conformationnelle - atropoisomérisation



Acide 6,6'-dinitro-2,2'-dibenzoïque

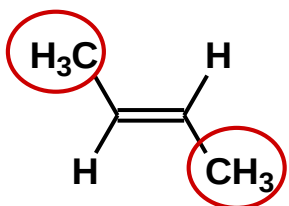
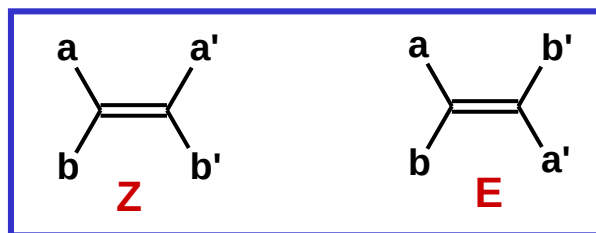


La barrière énergétique de rotation doit être suffisamment élevée pour bloquer le système

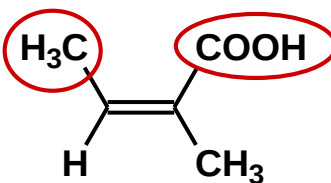




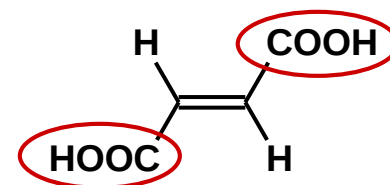
- ➔ Les quatre substituants de la double liaison sont considérés par paires
- ➔ Les règles séquentielles permettent de déterminer les groupes prioritaires : $a > b$ et $a' > b'$
- ➔ Si les groupes prioritaires sont du même côté de la double liaison : *Z* (zusammen)
Si les groupes prioritaires sont de part et d'autre de la double liaison : *E* (entgegen)



(E)-but-2-ène



acide (Z)-2-méthylbut-2-énoïque



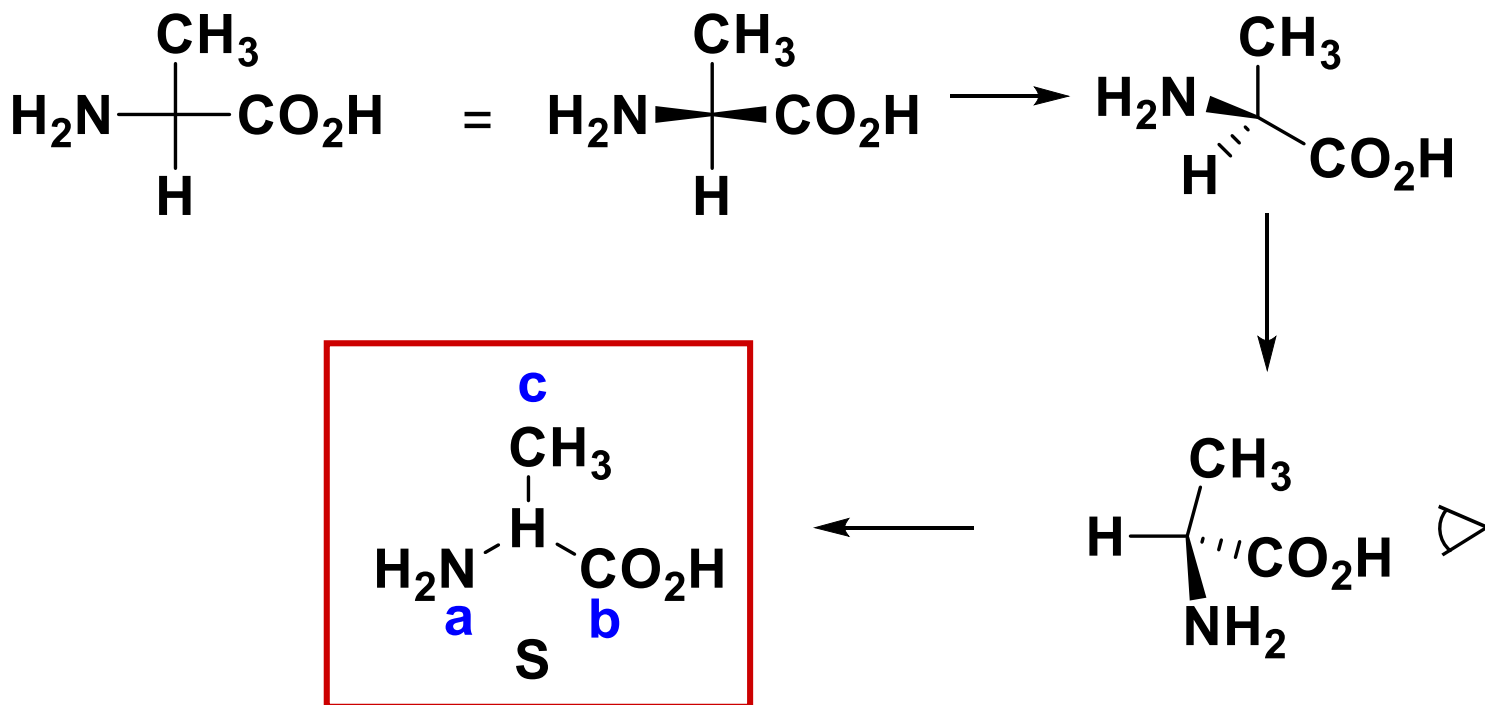
acide (E)-but-2-ènedioïque

- ➔ Si il n'y a qu'une seule possibilité, la géométrie n'est pas indiquée (par exemple dans le benzène)

3.4 Diastéréoisomères et Nomenclature de Fischer



Mode standardisé de représentation de carbones asymétriques et de leur substituants en 2 dimensions : **croix** avec le C au point d'intersection, lignes horizontales = liaisons dirigées vers le lecteur, lignes verticales = liaisons dirigées vers l'arrière

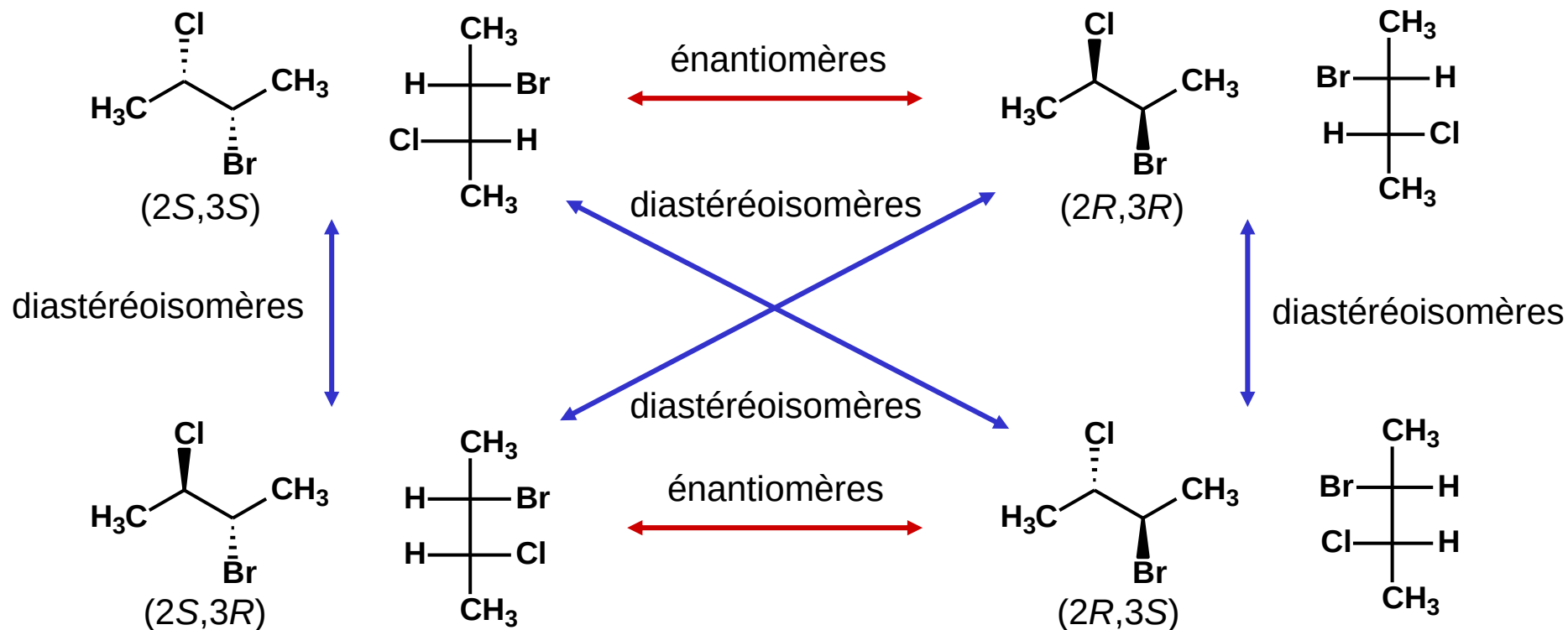




Molécules possédant deux stéréocentres



Le cas du 2-bromo-3-chlorobutane



- 2 paires de composés en relation d'énantioméris
- les membres d'une paire qui ne sont pas image spéculaire d'un composé de l'autre paire sont des **diastéréoisomères**



propriétés physiques et chimiques différentes



Molécules avec plus de 2 stéréocentres

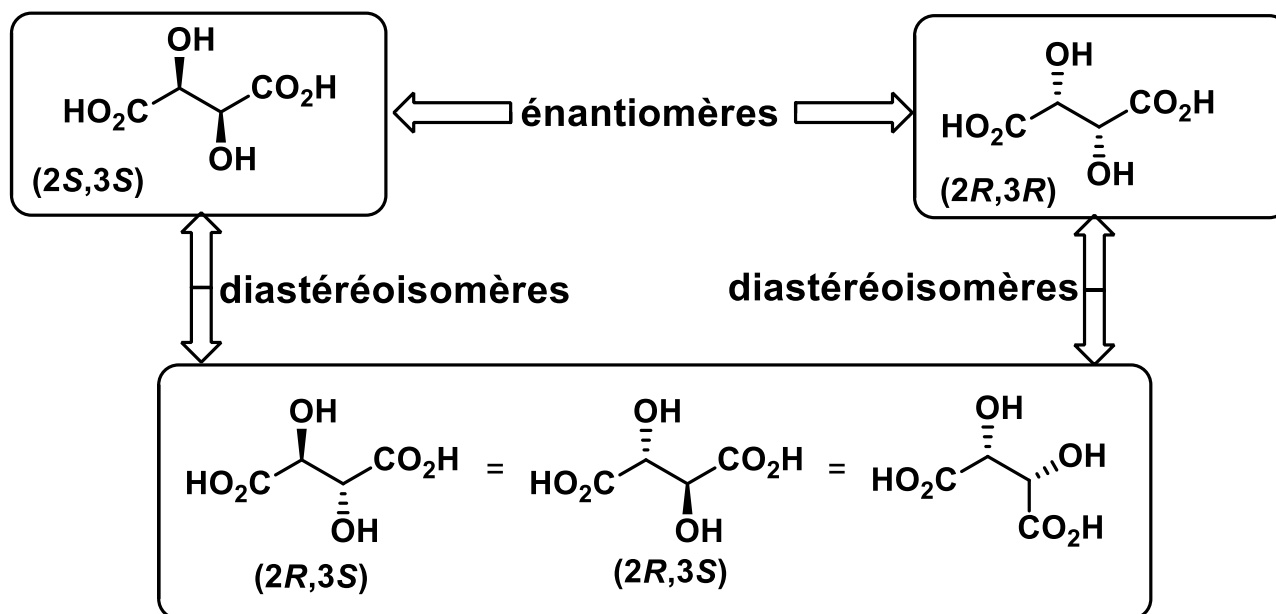
➔ Lorsque le nombre de stéréocentres augmente, le nombre de combinaisons possibles augmente aussi

Molécule	<i>RRR</i>	<i>RRS</i>	<i>RSS</i>	<i>SRS</i>	8 combinaisons possibles
Image miroir	<i>SSS</i>	<i>SSR</i>	<i>SRR</i>	<i>RSR</i>	

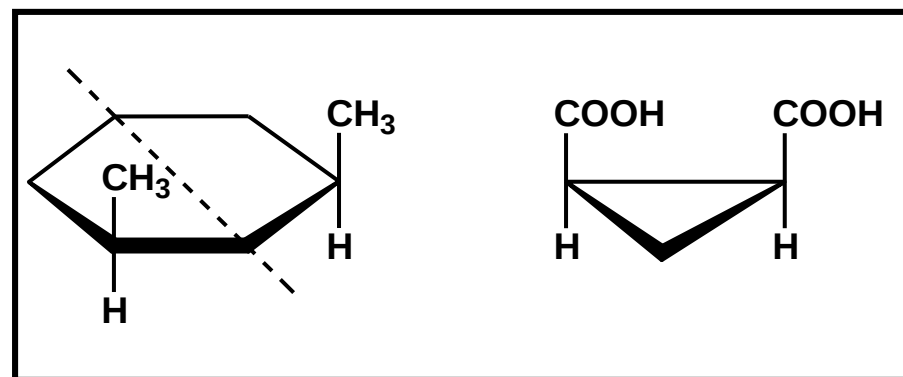
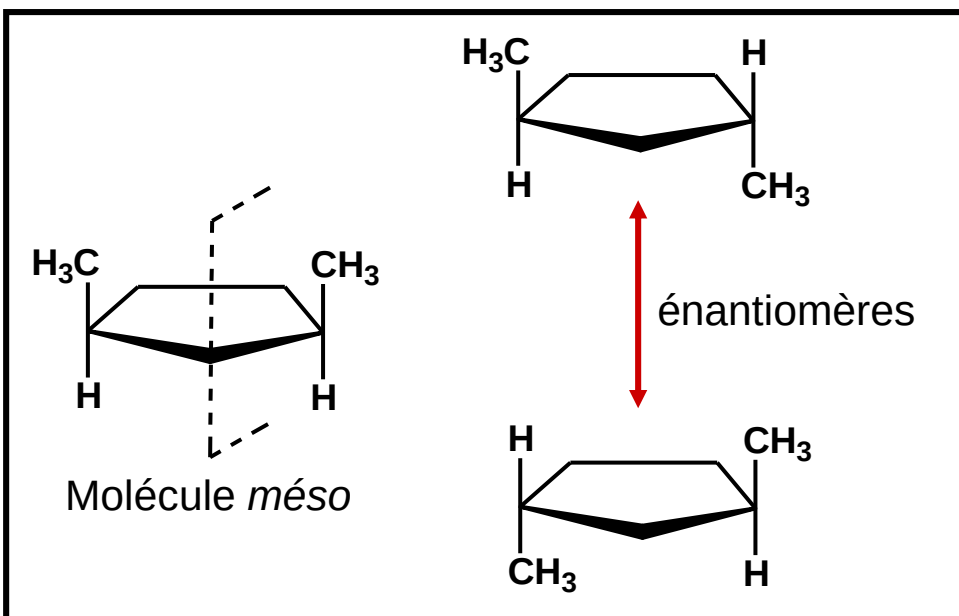
Un composé comportant n stéréocentres peut avoir au maximum 2^n stéréoisomères

Composés *méso*

➔ molécules possédant des stéréocentres identiquement substitués

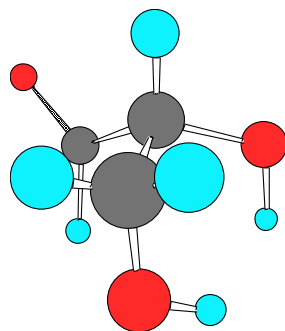
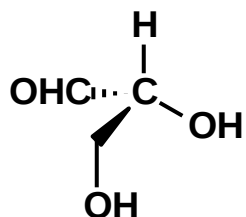


Composé Méso: Achiral!



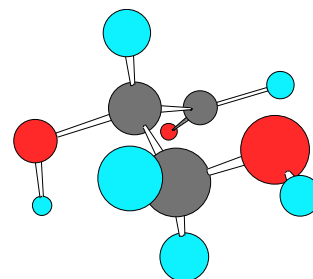
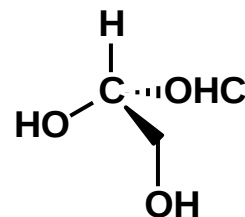
glycéraldéhyde dextrogyre
 $[\alpha]_D^{25} = +8.7$

arbitrairement



D-glycéraldéhyde

glycéraldéhyde levogyre
 $[\alpha]_D^{25} = -8.7$

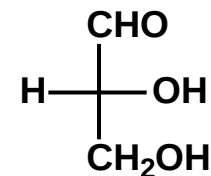
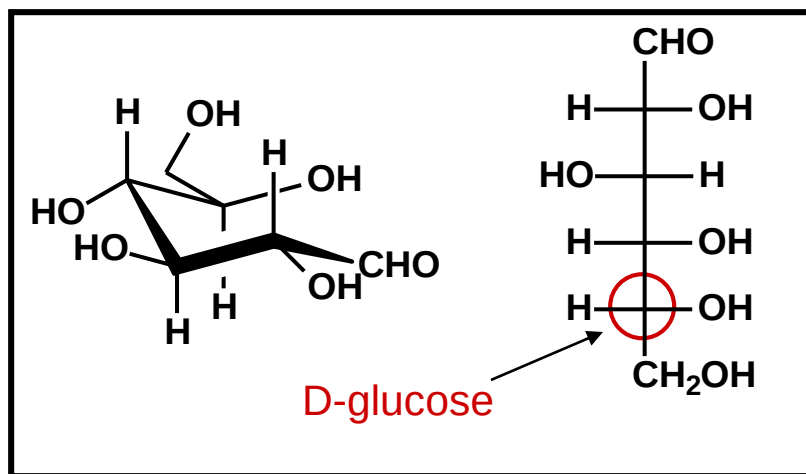


L-glycéraldéhyde

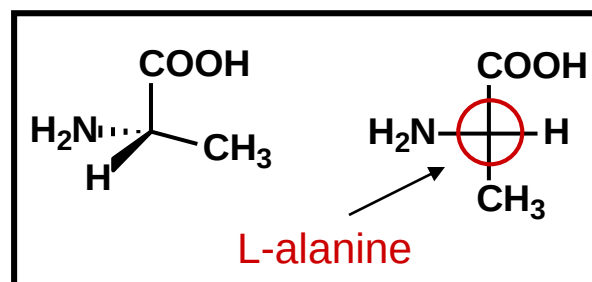
En 1951, la configuration absolue de ces deux composés a été établie par diffraction aux rayons X et l'attribution arbitraire qui avait été faite s'est révélée être correcte. Tous les composés chiraux qui pouvaient être convertis en D-(+)-glycéraldéhyde par des réactions qui n'affectent pas les stéréocentres étaient notés de configuration D. Leur image miroir était notée de configuration L.

Référence = glycéraldéhyde

- ➔ La plus longue chaîne carbonée est alignée verticalement et en plaçant en haut le carbone terminal le plus oxydé
- ➔ Sur chaque C, les liaisons verticales sont dirigées vers l'arrière et les liaisons horizontales sont dirigées vers l'avant, selon la projection de Fischer.
- ➔ Le centre chiral affecté de l'indice le plus élevé (en bas de la représentation) est comparé au C(2) du glycéraldéhyde

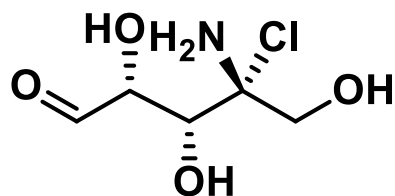
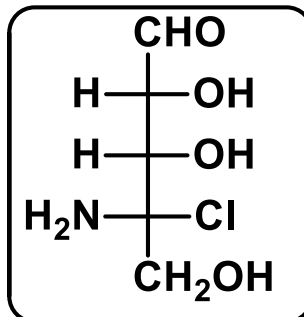


D-glycéraldéhyde

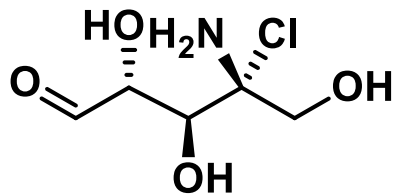


Ne pas confondre D,L = conformation
et d,l = dextrogyre, lévogyre

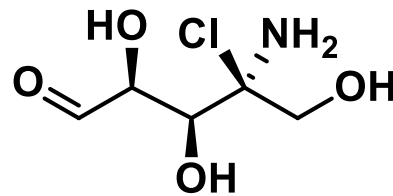
Quelle structure en «zigzag» correspond à la projection de Fischer?



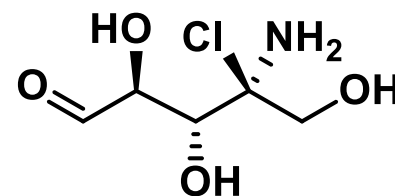
A



B

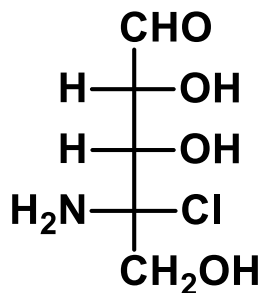


C

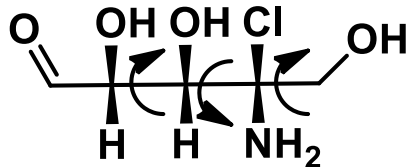


D

Solution: B.



=



=

