

CLERMONT UNIVERSITE – UNIVERSITE BLAISE PASCAL

UFR de Psychologie, Sciences Sociales et Sciences de l'Éducation
École Doctorale des Lettres, Sciences Humaines et Sociales (ED 370)

THESE DE DOCTORAT

Didactique des Sciences Physiques et Chimiques

Analyse didactique de l'enseignement-apprentissage
de la chimie organique jusqu'à bac+2
pour envisager sa restructuration

Présentée et soutenue publiquement à Clermont-Ferrand le 10 décembre 2010 par

David Lafarge

Laboratoire PAEDI (EA n°4281) – Clermont Université

ANNEXES

Sommaire des annexes

Artefact

« Une introduction alternative à la chimie organique »

Version 1.0 du 02/06/09

CD-ROM : Annexes

Annexes de la partie 2 \ Le savoir à enseigner jusqu'à bac+2 : analyse et propositions

Programme du BTS Chimiste

Programme du DUT Chimie

Programme de CPGE – 1^{ère} année PCSI

Programme de CPGE – 2^{ème} année PC

Programme de CPGE – 1^{ère} année BCPST

Programme de CPGE – 2^{ème} année BCPST

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Bordeaux

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Clermont-Ferrand

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Grenoble

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Montpellier

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Paris-Est

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Paris 7

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Paris-Sud

Programme de la Licence Chimie de l'Université de Strasbourg

Énoncé d'examen de l'Université de Clermont-Ferrand - L2 2006 + *éléments d'analyse*

Énoncé d'examen de l'Université de Clermont-Ferrand - L2 2008 + *éléments d'analyse*

Énoncé d'examen de l'Université de Grenoble - L2 Mai 2007 + *éléments d'analyse*

Énoncé d'examen de l'Université de Grenoble - L2 Juillet 2007 + *éléments d'analyse*

Énoncé d'examen de l'Université de Paris-Sud - L2 Octobre 2008 + *éléments d'analyse*

Énoncé d'examen de l'Université de Paris-Sud - L2 Novembre 2009 + *éléments d'analyse*

Énoncé du BTS Chimiste 2007 + *éléments d'analyse*

Énoncé du BTS Chimiste 2008 + *éléments d'analyse*

Énoncé des Concours Communs Polytechniques - PC 2007 - Chimie 1 + *éléments d'analyse*

Énoncé des Concours Communs Polytechniques - PC 2007 - Chimie 2 + *éléments d'analyse*

Énoncé du Concours E3A - PC 2007 + *éléments d'analyse*

Énoncé du Concours ENS - PC 2007 + *éléments d'analyse*

Énoncé du Concours Mines-Ponts - PC 2007 + éléments d'analyse

Livre Amigoni, Fensterbank & al. (2004)
Livre Arnaud, Jamart & al. (2004)
Livre Clayden, Greeves & al. (2003)
Livre Depovere (2005)
Livre Descodts (1994)
Livre Durupthy (2003) - PCSI
Livre Durupthy (1997) - PC
Livre Grécias (2004)
Livre Hart & Conia (1997)
Livre Johnson (2003)
Livre Krausz, Benhaddou & al. (1999)
Livre Lacaze, Jouini & al. (2006)
Livre Lalande (1997)
Livre Le Corre, Moreau & al. (2000)
Livre McMurry (2003)
Livre Mercier & Godard (1995)
Livre Mesplède (2004)
Livre Milcent (2007)
Livre Rabasso (2006)
Livre Solomons & Fryhle (2000)
Livre Vollhardt & Schore (1999)

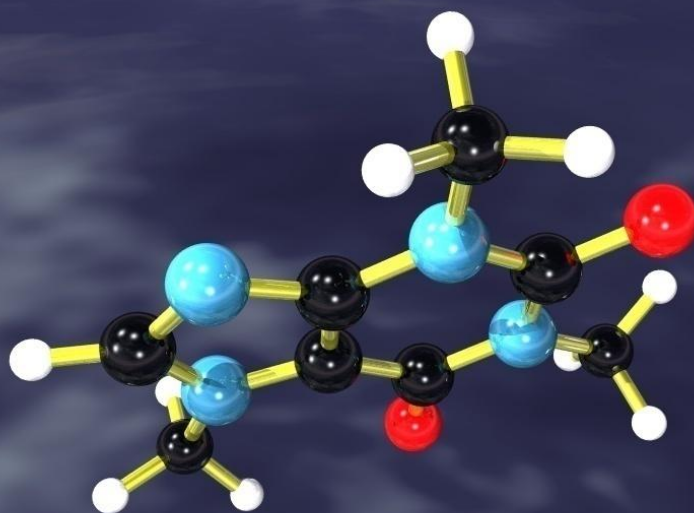
Annexes de la partie 3 \ Étude exploratoire de l'activité des enseignants

Guide d'entretien
Transcription de l'entretien avec Bertrand
Transcription de l'entretien avec Cathy
Transcription de l'entretien avec Danielle
Transcription de l'entretien avec Émilie
Transcription de l'entretien avec Franck
Transcription de l'entretien avec Gaëlle
Transcription de l'entretien avec Hélène
Transcription de l'entretien avec Isabelle
Transcription de l'entretien avec Jacques

Annexes de la partie 4 \ Conception d'un instrument didactique pour les enseignants

Document accompagnant l'artefact (objectifs de la journée de travail + questionnaire "premières impressions")
Consignes de travail pour la simulation de préparation de cours
Transcription pour le binôme Cathy & Noël
Transcription pour le binôme Danielle & Kristian
Transcription pour le binôme Muriel & Franck
Transcription pour le binôme Gaëlle & Hélène

Une introduction alternative à la chimie organique



*Ressources pour les enseignants
de chimie organique jusqu'à bac+2*

Version 1.0

(document de travail)

02/06/2009

David LAFARGE

"La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne.

La pratique, c'est quand tout fonctionne, et que personne ne sait pourquoi.

Mais ici nous avons réuni théorie et pratique : rien ne fonctionne et personne ne sait pourquoi."

Albert Einstein

Sommaire

INTRODUCTION	3
POURQUOI UNE APPROCHE ALTERNATIVE ?.....	4
LA CHIMIE ORGANIQUE EST JUGÉE DIFFICILE ET DOIT ÊTRE MÉMORISÉE	4
LE CAS DE PARKER, UN TRÈS BON ÉTUDIANT QUI ÉCHOUE EN CHIMIE ORGANIQUE	4
LA STRUCTURATION ACTUELLE EST ANCRÉE DANS L'HISTOIRE	5
LA STRUCTURATION ACTUELLE FAIT PEU APPARAÎTRE LES PROFONDES AVANCÉES DU XXIÈ SIÈCLE	7
LA STRUCTURATION ACTUELLE N'EST PAS PROGRESSIVE PAR RAPPORT AUX CONCEPTS THÉORIQUES UTILISÉS	9
CONSTRUIRE UNE STRUCTURATION PAR RAPPORT AUX QUESTIONS DES CHIMISTES CONTEMPORAINS	11
LES RÉPONSES PARTIELLES MAIS EFFICACES DES CHIMISTES ORGANICIENS	12
LES AXES DE RECONSTRUCTION D'UN ENSEIGNEMENT DE LA CHIMIE ORGANIQUE	13
UN EXEMPLE DE PROGRESSION SUR DEUX ANS.....	14
PARTIE 1 : COMMENT SÉPARER ET IDENTIFIER DES ESPÈCES CHIMIQUES ORGANIQUES ? RELATIONS STRUCTURES - PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.	14
PARTIE 2 : QU'EST-CE QU'UNE STRATÉGIE DE SYNTHÈSE ORGANIQUE ?	15
PARTIE 3 : QUE SE PASSE-T-IL PENDANT UNE RÉACTION DE CHIMIE ORGANIQUE ? NOTION DE MÉCANISME RÉACTIONNEL.	16
PARTIE 4 : COMMENT CONCEVOIR UNE STRATÉGIE DE SYNTHÈSE ORGANIQUE ? NOTIONS DE RÉTROSYNTHÈSE ET DE CHIMIOSÉLECTIVITÉ.	17
PARTIE 5 : COMMENT PRÉVOIR ET MODIFIER L'EFFICACITÉ D'UNE TRANSFORMATION D'ESPÈCE CHIMIQUE ? APPROCHES THERMODYNAMIQUE ET CINÉTIQUE.	18
PARTIE 6 : COMMENT CONTRÔLER LA STÉRÉOCHIMIE D'UNE TRANSFORMATION D'ESPÈCE CHIMIQUE ? NOTIONS DE STÉRÉOSÉLECTIVITÉ ET STÉRÉOSPÉCIFICITÉ.	19
EXEMPLE DE SÉQUENCE N°1 – UNE SYNTHÈSE DE LA JUVABIONE.....	20
PLAN DE LA SÉQUENCE	20
TÂCHE N°1 : SCHÉMATISER UNE SYNTHÈSE ORGANIQUE	21
TÂCHE N°2 : ANALYSER LA NATURE DES AMÉNAGEMENTS	23
TÂCHE N°3 : CHOISIR LA MEILLEURE STRATÉGIE DE SYNTHÈSE ORGANIQUE	25
ÉVALUATION FINALE DE LA SÉQUENCE : DEUX SYNTHÈSES DU GRANDISOL.....	28
DOCUMENT 1 : EXTRAITS D'UNE SYNTHÈSE DE LA JUVABIONE (FICINI ET AL., 1974)	30
DOCUMENT 2 : CODE DE SCHÉMATISATION D'UNE SYNTHÈSE ORGANIQUE.....	31
DOCUMENT 3 : SCHÉMA DE LA SYNTHÈSE DE LA JUVABIONE (FICINI ET AL., 1974; SCHULTZ & DITTAMI, 1984)	32
EXEMPLE DE SÉQUENCE N°2 - CONCEPTION DE SYNTHÈSES ORGANIQUES SIMPLES	33
PLAN DE LA SÉQUENCE	33
TÂCHE N°1 : CONCEVOIR UN PROTOCOLE À PARTIR D'UN PLAN DE SYNTHÈSE SUCCINCT	34
TÂCHE N°2 : RECONSTITUER UN PLAN DE SYNTHÈSE	35
TÂCHE N°3 : CONCEVOIR DES SYNTHÈSES SIMPLES	36
ÉVALUATION FINALE DE LA SÉQUENCE : SYNTHÈSE D'UNE NAPHTHOQUINONE	37
DOCUMENT 4 : UNE BASE DE DONNÉES - LA RÉACTIOTHÈQUE	38
DOCUMENT 5 : PLAN DE SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR DU PATCHOULOL.....	40
DOCUMENT 6 : PRINCIPAUX AMÉNAGEMENTS FONCTIONNELS ET STRUCTURELS	41
EXEMPLE DE SÉQUENCE N°3 - UN MÉCANISME RÉACTIONNEL DE L'HYDROLYSE BASIQUE DES ESTERS.....	43
PLAN DE LA SÉQUENCE	43
TÂCHE N°1 : ANALYSER LA TRANSFORMATION DE L'ESPÈCE CHIMIQUE PRINCIPALE.....	44
TÂCHE N°2 : DÉCRIRE UN MÉCANISME RÉACTIONNEL EN TERMES DE DISSOCIATION ET ASSOCIATION	46
TÂCHE N°3 : CHOISIR LE MÉCANISME LE PLUS EN ACCORD AVEC LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES	47
TÂCHE N°4 : INTERPRÉTER ET REPRÉSENTER LA RÉACTIVITÉ CHIMIQUE ORGANIQUE	50
ÉVALUATION FINALE DE LA SÉQUENCE : MÉCANISME D'HYDROLYSE D'UNE LACTONE	53

DOCUMENT 7 : DÉTERMINATION DE LA CLASSE D'UNE TRANSFORMATION D'ESPÈCE CHIMIQUE	55
DOCUMENT 8 – PROPOSITIONS DE MÉCANISMES POUR L'HYDROLYSE BASIQUE DE L'ÉTHANOATE DE PENTYLE	56
DOCUMENT 9 : MARQUAGE ISOTOPIQUE DANS L'HYDROLYSE BASIQUE D'UN ESTER (POLANYI & SZABO 1934)	57
DOCUMENT 10 : UN AUTRE MARQUAGE ISOTOPIQUE DANS L'HYDROLYSE D'ESTERS (BENDER 1951)	58

EXEMPLE DE SÉQUENCE N°4 - PRÉVISION DE QUELQUES RÉACTIONS CHIMIQUES.....59

PLAN DE LA SÉQUENCE.....	59
TÂCHE N°1 : PRÉVOIR UNE RÉACTION CHIMIQUE PROCHE D'UNE RÉACTION CONNUE	60
TÂCHE N°2 : VÉRIFIER LA COHÉRENCE D'UNE PRÉVISION DE RÉACTION CHIMIQUE	60
TÂCHE N°3 : COMPLÉTER UNE PRÉVISION DE RÉACTION CHIMIQUE	61
TÂCHE N°4 : PRÉVOIR UN MÉCANISME RÉACTIONNEL.....	62
EVALUATION FINALE DE LA SÉQUENCE	63

ANNEXES.....64

ARTICLE : FICINI ET AL. (1974) – UNE SYNTHÈSE DE LA JUVABIONE	64
ARTICLE : SCHULTZ & DITTAMI (1984) – UNE SYNTHÈSE DE LA JUVABIONE	66
ARTICLE : TROST & KEELEY (1975) - UNE SYNTHÈSE DU GRANDISOL	70
ARTICLE : GUELDNER <i>ET AL.</i> (1972) - UNE SYNTHÈSE DU GRANDISOL	71
ARTICLE : YAMADA & AL. (1978) – UNE SYNTHÈSE DU PATCHOULOL.....	74
ARTICLE : SMITH (1990) – UN GUIDE DE LA SYNTHÈSE ORGANIQUE POUR DÉBUTANT	79
ARTICLE : MENTING & AL. (1983) – SYNTHÈSE ORGANIQUE D'UNE NAPTHOQUINONE.....	88
ARTICLE : POLANYI & SZABO (1934) – MARQUAGE ISOTOPIQUE DANS L'HYDROLYSE BASIQUE D'UN ESTER	95
ARTICLE : BENDER (1951) – INTERMÉDIAIRE DE L'HYDROLYSE D'UN ESTER ET MARQUAGE ISOTOPIQUE	100
ARTICLE : LONG & FRIEDMAN (1950) - MÉCANISME D'HYDROLYSE D'UNE LACTONE	104
ARTICLE : SCUDDER (1997) – MÉCANISMES RÉACTIONNELS ET DÉCISIONS.....	108

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....113

Introduction

Le présent document est issu d'une réflexion menée lors d'un travail de thèse sur l'enseignement et l'apprentissage de la chimie organique jusqu'à bac+2.

Les recherches en didactique et les informations disponibles indiquent qu'il semble exister un malaise dans l'enseignement de la chimie organique : une discipline reconnue comme difficile, des démarches d'enseignement dogmatiques et cumulatives, des réponses de circonstance aux problèmes qui se posent, des étudiants qui mémorisent plus qu'ils ne comprennent et qui ont du mal à mettre en relation les différents éléments théoriques, une utilisation problématique du symbolisme, et une certaine insatisfaction des enseignants.

Notre travail a d'abord consisté en une analyse du contenu disciplinaire à enseigner, sous l'éclairage du fonctionnement de la chimie organique contemporaine. Nous pensons que la structuration actuelle de cet enseignement ne permet pas aux étudiants de gérer efficacement la complexité actuelle de cette discipline ; notre projet est donc de tenter de garder le même contenu mais d'en modifier la structuration. En outre il nous semble important de proposer aux étudiants des activités qui se rapprocheraient de celles des métiers de la chimie organique (synthèse de molécules organiques, modélisation de la matière et de ses transformations) ; par conséquent des outils théoriques et méthodologiques complémentaires sont sans doute nécessaires.

Nous avons aussi cherché à mieux comprendre l'activité professionnelle des enseignants de chimie organique jusqu'à bac+2. Nous considérons leur activité comme la réponse donnée par ceux-ci après leur interprétation des prescriptions officielles, en fonction des moyens et des ressources dont ils disposent, et des contraintes qu'ils se fixent ou qu'on leur fixe. Les enseignants sont donc dans une délicate position d'équilibre entre ce qu'ils souhaitent pour leurs étudiants, les contraintes diverses et les ressources mises à disposition par la communauté des enseignants de chimie organique (livres, documents de cours, articles de revues, sites Internet, annales des sujets d'examens et concours, etc.).

Tout ceci nous a conduit à proposer un document ressource pour les enseignants, tâchant de présenter et de mettre en pratique une approche alternative du cours de chimie organique. La version présentée ici n'est qu'une première version provisoire, une version de travail qui sera soumise à différents enseignants, afin d'enrichir notre réflexion sur l'enseignement et l'apprentissage de la chimie organique, et de faire évoluer nos propositions et ce document. Il ouvre des pistes de réflexions et des voies possibles, il n'est ni exhaustif ni parfait : toutes les remarques et suggestions seront accueillies avec reconnaissance.

Même si les travaux pratiques sont certainement un lieu privilégié des apprentissages en sciences, le présent document se focalise surtout sur l'entrée par le cours de chimie organique, articulant lui aussi le registre expérimental avec le registre théorique. Les ressources sont présentées à travers deux axes principaux. Le premier concerne la progression sur les deux premières années post-bac, en lien avec la progressivité des apprentissages des étudiants. Le deuxième s'intéresse à quelques séquences d'enseignement, décrites du point de vue des contenus disciplinaires, en laissant l'organisation pédagogique à la charge des enseignants. Ce ne sont pas des chapitres tels qu'ils seraient présentés dans un cours ou dans un livre de chimie organique, mais des exemples de tâches assignées aux étudiants, sur lesquelles fonder la construction du cours.

Pourquoi une approche alternative ?

La chimie organique est jugée difficile et doit être mémorisée

Une enquête¹ a été réalisée auprès de 201 étudiants de 1^{er} cycle (CPGE, DEUG), 193 étudiants du 2^{ème} cycle (licence, maîtrise), et 23 enseignants. Elle a permis de constater que le degré d'**intérêt** des étudiants pour la chimie organique est plutôt élevé. Elle est perçue comme **rigoureuse** et **logique**, mais la chimie organique reste une science **difficile** qui nécessite beaucoup de travail.

La chimie organique "est sans doute **passionnante**, mais il faudrait la comprendre. Je la pense logique, mais je ne la trouve **pas logique**. Effectivement, à l'oral, le prof nous a montré qu'elle était logique. Mais moi, je ne la trouve pas ainsi. On ne sait pas souvent **quels concepts choisir**."

Sophie

Lorsque les étudiants et enseignants doivent classer les capacités que requiert l'apprentissage de la chimie organique, parmi une liste de plusieurs items, les enseignants insistent sur les capacités "**comprendre**", "**raisonner**" et "**structurer**", alors que pour les étudiants il faut avant tout "**comprendre**", "**apprendre**" et "**mémoriser**".

"En chimie organique on fait beaucoup plus appel à la **mémoire**. Il y a toujours des concepts qui sont en **contradiction**, au même pied d'égalité, et lorsqu'il faut choisir on a l'impression de jouer à pile ou face."

Delphine

Des entretiens² avec des étudiants de 2^{ème} cycle ont permis de compléter les résultats de l'enquête précédente (*voir les 3 citations encadrées*). Les étudiants ont montré des difficultés dans la gestion des concepts nécessaires en chimie organique.

"Le prof met sa réaction et n'explique rien, au départ **je ne comprenais rien**, les δ^+ et δ^- réagissaient comme ça. C'est en redoublant comme Emma, en faisant des petites notes au crayon que j'ai commencé à comprendre. Tout ce qu'il disait **oralement c'était l'essentiel** et il n'y avait **rien dans son écrit**. Mais on ne pouvait pas écouter et écrire en même temps."

Lise

Ces difficultés sont-elles spécifiques à la chimie organique ou à la nature des concepts empruntés à d'autres disciplines ?

Le cas de Parker, un très bon étudiant qui échoue en chimie organique

Des chercheurs³ se sont intéressés à des étudiants découvrant la chimie organique, et en particulier au cas de Parker, un des meilleurs étudiants en chimie générale, dont il maîtrise les concepts. S'il est enthousiaste lors de la découverte du cours de chimie organique, il s'est montré de plus en plus insatisfait de ne pas parvenir à l'apprendre ; il a chuté dans le classement pour ce cours et il a décidé ensuite d'abandonner le cursus de chimie organique.

Comme pour d'autres étudiants, Parker montre une **incapacité à visualiser les molécules et les réactions**.

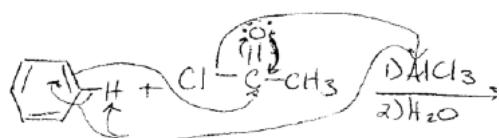
¹ Loumouamou, 1998

² Loumouamou, 1998, p.318

³ Anderson & Bodner, 2008

Il a beaucoup de mal avec le **symbolisme**, qui signifie pour lui des choses différentes que pour le chimiste organicien. Il montre un inconfort dans la lecture des **formules topologiques**. Si Parker maîtrise les concepts pour évaluer la déstabilisation des stéréoisomères de conformation des cyclohexanes substitués, il est cependant bloqué par sa **vision 3D**. Il **ne considère pas la molécule dans son ensemble** mais se focalise sur un ou deux atomes. Il ne comprend pas l'utilisation des **flèches courbes dans les mécanismes réactionnels**, qui servent seulement selon lui à obtenir une présentation plus claire.

Fig. 1. Une production d'étudiant (Anderson & Bodner, 2008, p.96)



Parker veut comprendre le "pourquoi" pour prédire ce qui va se passer dans d'autres situations, mais il a l'impression que **l'enseignant ne donne pas les "pourquoi" mais montre seulement "comment" cela se passe** dans certaines situations. Et pour lui, sans les pourquoi, la plupart des étudiants sont contraints de "*patauger lamentablement et de mémoriser*"¹.

D'après les auteurs de cette étude, l'enseignant aborde les "pourquoi" mais à travers les représentations et les symboles, ces derniers n'ayant pas de sens pour Parker.

Parmi les sources possibles des difficultés des étudiants, nous nous interrogeons sur la pertinence de la structuration actuelle de l'enseignement de chimie organique jusqu'à bac+2.

La structuration actuelle est ancrée dans l'histoire

"La chimie organique a de quoi vous rendre fou. Elle me donne l'impression d'une **forêt tropicale primitive**, pleine de choses les plus remarquables, un hallier monstrueux et sans limites, sans voie de sortie, dans lequel on a peur de pénétrer".

Wöhler, 1835.²

Le nombre de substances organiques connues s'accroît considérablement au cours du XIXe siècle. Jusque dans les années 1840, les livres traitent la chimie organique selon une approche descriptive qui se focalise sur l'origine biologique ou l'usage médical.³

C'est "*une sorte de coutume généralement adoptée, et de convention devenue presque une loi, que de suivre dans les ouvrages de chimie la méthode des naturalistes ; de partager ces ouvrages en règnes...*"

Fourcroy, début du XIXe siècle.³

Les chimistes organiciens évoluent ensuite d'une classification des substances par rapport à leurs propriétés les plus apparentes vers une classification plus précise basée sur l'expérimentation.

¹ Anderson & Bodner, 2008, p.97

² Lettre de Wöhler à Berzélius, 1835 ; cité par Trong Anh, 1994, p.411.

³ Terrien, 1998, p.503.

"Au début, alors qu'ils ne connaissaient pas encore les métaphores, les chimistes durent naturellement classer les corps d'après leurs caractères extérieurs les plus apparents : ils furent ainsi conduits à distinguer des huiles essentielles, des corps gras, des résines, des matières colorantes, suivant que les composés organiques les impressionnaient le plus par leur consistance, leur odeur, leur couleur, leur action sur le toucher. Plus tard, quand à ces notions vagues et incomplètes, ils eurent joint des connaissances plus précises sur certaines fonctions chimiques, quand ils eurent appris à définir les acides, les alcalis, les éthers, les amides, la classification prit déjà un caractère plus scientifique."

Gerhardt, 1853.¹

Gerhardt manifeste une volonté d'aller plus loin dans la rationalisation et l'unification afin que les composés organiques "n'effraient plus par leur nombre et leur variété."²

"En comparant entre eux les corps qui présentent quelque similitude sous le rapport de la composition et des propriétés chimiques, je suis parvenu à établir des séries homologues, et ces séries elles-mêmes m'ont conduit à des formules, à des lois générales. [...] Elle a l'avantage de signaler les lacunes à combler, et d'assigner d'avance une place à tous les corps qui sont encore à découvrir ; elle en prévoit même la manière d'être, pourvu qu'on connaisse déjà les réactions propres à quelques substances de la même série homologue. [...] Outre ces généralités, ce volume contient la description des six premières familles divisées en genres et espèces ; je m'occupe en ce moment d'en rédiger les autres ; elles formeront la matière d'un second volume."

Gerhardt, 1844.³

Ainsi il classe les espèces chimiques en séries, en faisant un lien entre leur structure et leurs propriétés. C'est de l'un des ouvrages de Gerhardt⁴, qu'est extraite une classification liée à la précédente, d'après les fonctions chimiques (Fig.2).

Fig. 2. Extrait du Précis de chimie organique, tome second, de Gerhardt (1845) :

CLASSIFICATION DES SUBSTANCES ORGANIQUES
D'APRÈS LEURS FONCTIONS CHIMIQUES.

HYDROCARBURS.	{ A. HYPERHALIGÈN. { a. simples. b. copulés. V. nitrides, thionides.
HALIDES.	{ B. HALHYDRIGÈNES. C. HYPERHYDRIDES. C. HALHYDRIDES. D. ALCALISELS.
MÉTALLIDES. . .	{ A. SALINS. B. NON SALINS.
OXYGÉNIDES. . .	{ A. ALCOOLIDES { a. simples ou alcools. b. copulés { α. acides vinniques. β. éthers neutres. γ. anhydrides étherés. δ. amides étherés. ε. pseudéthers. B. ALDÉHYDES. { a. simples. b. copulés. V. ammonides. C. ACIDES. { a. simples { α. unibasiques. β. bibasiques. γ. tribasiques. b. copulés. V. alcoolides, nitrides, ammonides, thionides. D. CORPS-LIMITES. { a. simples. b. copulés. V. nitrides, thionides. E. ANHYDRIDES. { a. simples. b. copulés. V. alcoolides, ammonides, nitrides. F. CAMPHORIDES. G. ACÉTONIDES. H. HYDRIDES. I. GLYCÉRIDES. K. POLYOXYGÉNIDES.
AZOTIDES.	{ A. NITRIDES. { a. simples. b. copulés. a. alcaloïdes. b. acides. c. alcalisels. B. AMMONIDES. { d. amides { α. neutres. β. acides amidés. γ. anhydrides amidés. δ. hydramides ou aldéhyd. amid. ε. améthanes. e. alcalamides { α. cyanides. β. anilides. f. hydrides. g. hydrigènes.
ARSÉNIDES.	
PHOSPHORIDES.	
THIONIDES.	{ A. SULFURES. B. SULFATES. { a. simples. b. copulés. C. SULFITES.

¹ Gerhardt, 1853 ; cité par Terrien, 1998, p.506.

² Gerhardt, 1853 ; cité par Terrien, 1998, p.448.

³ Gerhardt, 1844, p.x-xi

⁴ Gerhardt, 1845, pp.500-501

Les livres de chimie organique qui sont publiés ensuite tentent de **concilier les deux approches** : celle de Gerhardt et ses **séries**, avec celle plus ancienne fondée sur l'étude des **principes immédiats** (c'est-à-dire des substances particulières comme la bile chez les animaux, les résines chez les végétaux, etc.). Nous pouvons l'observer dans l'ouvrage de Troost et Péchard ¹(Fig. 3).

La structuration actuelle fait peu apparaître les profondes avancées du XXe siècle

La **théorie de Lewis** au début du XXe siècle constitue une véritable rupture avec les modes de raisonnement des chimistes d'avant 1900 ². La prise en compte du **milieu** vient ensuite compléter l'approche électronique et intègre les **phénomènes "sociomoléculaires"** dans l'étude de la

Fig. 3. Titre des chapitres de la partie "Chimie organique" du livre de Troost et Péchard (1910)

- I. *Matières organiques. - Analyse immédiate. - Analyse élémentaire et détermination de la formule des composés organiques. - Loi des substitutions. - Formules développées. Fonctions chimiques, groupements fonctionnels.*
SÉRIE GRASSE
- II. *Généralités sur les carbures d'hydrogène. Hydrocarbures saturés. Hydrocarbures éthyléniques. Hydrocarbures acétyléniques.*
- III. *Alcools. - Isomérisation dans les alcools : Alcools primaires, Alcools secondaires, Alcools tertiaires. - Alcool éthylique. Ses éthers.*
- IV. *Alcools homologues de l'alcool éthylique.*
- V. *Alcools dérivés des carbures non saturés C^nH^{2n} et C_nH^{2n-2} . - Alcool allylique, etc. - Alcool propargylique.*
- VI. *Alcools polyatomiques ou polyalcools - Dialcools : Glycols.*
- VII. *Trialcool : Glycérine. Tétraalcool : érythrite. Hexaalcools. Heptaalcools.*
- VIII. *Aldéhydes. - Cétones. - Aldéhydes et cétones mixtes : Sucres. Glucoses. - Glucosides.*
- IX. *Acides organiques. - Acides monobasiques. - Acides gras. - Acides de la série acrylique.*
- X. *Acides polybasiques. - Acides à fonction mixte.*
- XI. *Composés azotés basiques correspondant aux alcools. - Amines, phosphines, arsines. - Amines-Alcools. Diamines. Amines-Acides.*
- XII. *Composés azotés neutres. Amides. Nitriles. Carbylamines.*
SÉRIE AROMATIQUE
- XIII. *Carbures aromatiques : Carbures benzéniques. Carbures de la famille du triphénylméthane. Carbures pyrogénés.*
- XIV. *Phénols et leurs dérivés. Monophénols : Acide phénique. Acide picrique. Crésols. Naphtols. Diphénols : Pyrocathéchine. Résorcine. Hydroquinone. Orcine. Triphénols : Pyrogallol. Phloroglucine. Quercite. - Alcools aromatiques : Alcool benzylique. Alcool cinnamique. Cholestérine. Inosite. Phénols à fonction mixte : Saligénine. Alcool anisique. Eugénole. Alcool vanillique.*
- XV. *Aldéhydes aromatiques. Aldéhydes à fonction mixte. Cétones aromatiques. Quinones. Cétones à fonction mixte.*
- XVI. *Acides aromatiques à fonction simple. Acides à fonction mixte.*
- XVII. *Amines aromatiques. Dérivés du triphénylméthane. Rosanilines. Phtaléines.*
- XVIII. *Amides. Imides. Nitriles. Carbylamines aromatiques.*
- XIX. *Composés azoïques. Hydrazoïques, diazoïques. Hydrazines.*
- XX. *Série terpénique. Essence de térébenthine et ses isomères. Pinène. Limonène. Dipentène. Camphène. Camphres et leurs dérivés. Caoutchouc. Gutta-percha.*
- XXI. *Furfurane. Furfurol. Thiophène. Pyrrol. Indol. Indigo.*
- XXII. *Bases pyridiques et quinoléiques.*
- XXIII. *Alcalis organiques végétaux ou alcaloïdes. Des quinquinas : quinine et cinchonine. Des strychnées : Strychnine, brucine. Alcaloïdes de l'opium : Morphine, codéine, etc. Des tabacs : Nicotine. Des ombellifères : Cicutine. De la belladone : Atropine. De l'érythroxyton coca : Cocaine.*
- XXIV. *Albumine. - Caséine. - Lait. - Fibrine. - Myosine. - Osséine. Gélatine. - Sang. Hémoglobine.*
- XXV. *Fermentations. - ferments organisés. - Ferments solubles. - Fermentation alcoolique. - Boissons fermentées. - Vin. - Bière. - Cidre. - Alcools d'industrie. - fermentation acétique. - Fermentation lactique. - fermentation butyrique. Fermentation visqueuses. Fermentation gallique. Fermentations ammoniacale. - Fermentation putride. - Conservation des matières animales.*

¹ Troost & Péchard, 1910

² Loumouamou, 1998, p.83

réactivité ; son volet macroscopique est la thermodynamique. Enfin la **théorie quantique** constitue une seconde rupture par rapport aux raisonnements découlant de la théorie de Lewis. Ainsi nous pourrions légitimement envisager une modification majeure dans la structure des livres de chimie organique au cours du XXe siècle, ce qui n'est visiblement pas le cas si nous nous référons au sommaire des livres de Grignard, Grignard & Colonge¹(1958) et de Arnaud²

Fig. 4. Sommaire du « Précis de chimie organique » de Grignard, Grignard & Collonge (1958)

Généralités

Analyse
Etablissement de la formule
Classification des corps organiques
Nature des réactions chimiques
Plan adopté

Hydrocarbures

Hydrocarbures aliphatiques
Hydrocarbures cycliques

Dérivés halogénés des hydrocarbures

Composés organométalliques

Fonction alcool

Fonction phénol

Thioalcools et thiophénols

Fonction aldéhyde

Fonction cétone

Fonction cétène

Glucides

Fonction acide

Fonction amine

Enchainements carbone-azote non saturés

Fonction amide

Hydrocarbures oxy azotés

Enchainements azotés

Silicones

Cycles hétérogènes

Appendice : méthodes générales de la chimie organique

Oxydation. Déshydrogénation. Réduction.
Halogénéation. Nitration. Nitrosation.
Sulfonation. Acylation. Alcoylation. Hydratation.
Saponification. Déshydratation. Condensation.
Emploi du chlorure d'aluminium en chimie organique. Emploi du sodium comme agent de condensation. Emploi du fluorure de bore en chimie organique.

(2004) (Fig. 4 et Fig. 5).

Ainsi, l'essentiel du contenu disciplinaire est organisé en fonction des familles d'espèces chimiques par **complexité de structure croissante**. Et une partie préliminaire introduit tous les concepts sur la structure des espèces chimiques organiques et la réactivité chimique organique. Avec l'évolution des concepts scientifiques, **cette partie introductive s'est peu à peu enrichie et alourdie**, sans incidence notable sur la structuration par familles.

Fig. 5. Sommaire de « Chimie organique » de P. Arnaud (2004)

Partie I – Chimie organique générale

1. La structure des molécules organiques
2. La géométrie des molécules organiques
3. La stéréoisomérisation
4. La structure électronique des molécules
5. Les réactions et leur mécanisme
6. La détermination des structures
7. La nomenclature

Partie II – Chimie organique descriptive

8. Les alcanes
9. Les alcènes
10. Les alcynes
11. Hydrocarbures cycliques
12. Les arènes
13. Les dérivés halogénés
14. Les composés organométalliques
15. Les alcools
16. Les phénols
17. Les amines
18. Les aldéhydes et les cétones
19. Les acides carboxyliques et leurs dérivés
20. Composés à fonctions multiples et mixtes
21. Composés hétérocycliques
22. Les glucides
23. Les acides aminés
24. Les lipides – les terpènes – les stéroïdes
25. La chimie organique industrielle
26. Les grandes classes de réactions

¹ Grignard, Grignard & Colonge, 1958, pp.897-901 ; quatrième édition entièrement mise à jour et publiée après le décès de Victor Grignard en 1935.

² P. Arnaud, 2004, pp.VII-XVIII

"L'importante intégration des mécanismes réactionnels a changé l'orientation de la majorité des discussions de cours, mais dans la majorité des cas l'organisation des cours n'a que peu changé. En général le matériau est organisé afin d'augmenter la complexité de la structure moléculaire. C'était logique il y a 20 ou 30 ans quand les réactions étaient traitées comme des faits reliés à la structure du groupe fonctionnel et il y avait une faible considération des explications théoriques de la réactivité individuelle des groupes fonctionnels. Maintenant, essentiellement tous les livres, en faisant abstraction de leur organisation, utilisent les mécanismes réactionnels pour relier la structure des molécules organiques à leur comportement chimique."

Libby, 1991. ¹

La structuration actuelle n'est pas progressive par rapport aux concepts théoriques utilisés

Nous pouvons estimer une conséquence possible de cette structuration sur les apprentissages des étudiants, en considérant le cas de l'une des familles d'espèces chimiques souvent traitée parmi les premières : **les alcènes**.

Nous introduisons dans ce chapitre différents mécanismes réactionnels associés à différents éléments théoriques plus ou moins complexes :

- le mécanisme d'hydrogénation d'un alcène aborde les phénomènes d'adsorption sur un catalyseur solide et la stéréochimie ;
- le mécanisme ionique d'hydrohalogénéation doit utiliser le postulat de Hammond pour comprendre le paradoxe apparent de la "règle de Markovnikov" qui privilégie le passage

- par le carbocation le plus stable (s'il est plus stable, pourquoi réagit-il mieux ?) ;
- le mécanisme radicalaire d'hydrohalogénéation impose de s'intéresser au contrôle cinétique et aux réactions homolytiques ;
 - le mécanisme de bromation implique de comprendre la polarisabilité de la liaison brome-brome, de maîtriser la stéréochimie, et pour éventuellement faire face au problème de l'ion bromonium ponté qui peut se former d'un côté ou de l'autre du plan de l'alcène il est nécessaire d'inclure la régiosélectivité de la réaction entre l'ion bromure et l'ion ponté (ce qui permet aussi un parallèle avec l'ouverture des époxydes dans un autre chapitre).

*"Les organisations et les présentations du matériau dans tous les livres actuels sont logiques et claires pour quiconque est familier avec les réactions organiques et les relations entre elles. Cependant **ces textes semblent oublier l'expérience limitée de l'étudiant moyen en chimie organique**. Ainsi les étudiants, qui dans leurs précédents cours de chimie ont dû maîtriser les concepts d'équilibre, sont immédiatement propulsés dans le monde des énergies d'activation, des états de transition, des structures approchant les états de transitions, de la prédiction de la stabilité des états de transition, du choix des étapes cinétiquement déterminantes, et de la compréhension de la différence entre états de transition et intermédiaires. Ainsi, **en commençant avec nos étudiants par les plus simples classes de composés organiques, nous les abasourdissent avec des théories complexes sur les réactions.**"*

Libby, 1991. ²

Les éléments théoriques sont donc diversifiés (électronique, cinétique, thermodynamique, stéréochimie...) et nécessaires dès les premiers chapitres

¹ Libby, 1991, pp.634 ; après traduction

² Libby, 1991, pp.634-635 ; après traduction

fonctionnels. Ceci expliquerait la nécessité d'aborder tous ces éléments théoriques quasiment à la même période, dans une partie préliminaire de chimie organique générale qui s'est alourdie au fur et à mesure des avancées théoriques de ces dernières décennies.

Des adaptations mineures de la progression ont parfois été réalisées, en scindant par exemple le chapitre des alcènes (une moitié en 1^{ère} année et l'autre en 2^{ème} année) ou celui des dérivés carbonylés afin

d'insister sur les deux types de réactivité principale (les dérivés carbonylés comme électrophiles ou comme nucléophiles), ou en inversant l'ordre de présentation de certaines fonctions (les amines avant ou après les acides carboxyliques)...

Pouvons-nous structurer autrement cet enseignement ?

Le regard des chimistes organiciens sur les espèces chimiques et leurs réactions ayant considérablement évolué en deux

Fig. 6. Extrait des titres d'articles de *The Journal of Organic Chemistry* (2009), 74 (10)

1. Electron Relay Race in Peptides
2. Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of Primary Alkyltrifluoroborates with Aryl Chlorides
3. Synthesis of Carbocyclic Aromatic Compounds Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Enyne Metathesis
4. Phenol-Based Lipophilic Fluorescent Antioxidant Indicators: A Rational Approach
5. Synthesis of a Carboxylate Functionalized Bis-Amino Acid Monomer
6. Disparate Behavior of Carbonyl and Thiocarbonyl Compounds: Acyl Chlorides vs Thiocarbonyl Chlorides and Isocyanates vs Isothiocyanates
7. Molecular Dynamics and Docking Studies of Single Site Esterase Peptide Dendrimers
8. General, Mild, and Intermolecular Ullmann-Type Synthesis of Diaryl and Alkyl Aryl Ethers Catalyzed by Diol–Copper(I) Complex†
9. The Scope and Limitations of Intramolecular Nicholas and Pauson–Khand Reactions for the Synthesis of Tricyclic Oxygen- and Nitrogen-Containing Heterocycles
10. α -Fluorovinyl Weinreb Amides and α -Fluoroenones from a Common Fluorinated Building Block
11. Thionation of Mesoionics with Isothiocyanates: Evidence Supporting a Four-Step Domino Process and Ruling Out a [2 + 2] Mechanism
12. Fluorous Effects in Amide-Based Receptors for Anions
13. V-Shaped 4,6-Bis(arylvinyl)pyrimidine Oligomers: Synthesis and Optical Properties
14. Stable Right- and Left-Handed Peptide Helices containing C α -Tetrasubstituted α -Amino Acids
15. Lack of Visible Chromophore Development in the Pulse Radiolysis Oxidation of 5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylic Acid Oligomers: DFT Investigation and Implications for Eumelanin Absorption Properties
16. Intramolecular Hydrogen Bond-Controlled Prolyl Amide Isomerization in Glucosyl 3'(S)-Hydroxy-5'-hydroxymethylproline Hybrids: Influence of a C-5'-Hydroxymethyl Substituent on the Thermodynamics and Kinetics of Prolyl Amide Cis/Trans Isomerization
17. Toward Asymmetric Aldol-Tishchenko Reactions with Enolizable Aldehydes: Access to Defined Configured Stereotriads, Tetrads, and Stereopentads
18. Reaction of Glycidyl Methacrylate at the Hydroxyl and Carboxylic Groups of Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid): Is This Reaction Mechanism Still Unclear?

siècles, il nous semble intéressant d'explorer la voie d'un enseignement structuré explicitement par rapport aux questions que se posent actuellement les chimistes organiciens et aux réponses qu'ils proposent, et tenter d'articuler ces questions et réponses par complexité croissante.

Construire une structuration par rapport aux questions des chimistes contemporains

Si nous parcourons le sommaire d'un des derniers numéros de la revue internationale The Journal of Organic Chemistry (Fig. 6), nous pouvons nous faire une idée de ce qui constitue actuellement la chimie organique : les articles très divers portent sur la **synthèse d'espèces chimiques, l'étude de paramètres et l'amélioration de réactions d'importance stratégique en synthèse organique, l'étude de mécanismes réactionnels, la mise au point de techniques modernes adaptées aux problèmes de la chimie organique, etc..**

"Le chimiste organicien est plus qu'un logicien et un stratège ; il est un explorateur fortement poussé à s'interroger, imaginer, et même créer. Ces éléments additionnels fournissent une touche artistique qui peut être intégrée à un répertoire parmi d'autres principes de base de la synthèse mais ils sont effectifs et extrêmement importants."

E. J. Corey ¹, prix Nobel de Chimie (1990)

La chimie organique est souvent décrite comme **"une science, un art et une industrie"**², et la synthèse organique en est l'une des composantes essentielles. Nous

pensons que l'enseignement doit permettre de **montrer aux étudiants une des principales finalités des métiers de la chimie organique**, c'est-à-dire la synthèse d'espèces chimiques organiques.

"La synthèse organique est certainement le domaine clé de la chimie organique, et le plus envoûtant par ses perspectives sans fin de création. Son nom est en fait équivoque aujourd'hui, car si le but ultime est de créer une molécule organique, la démarche implique toutes les facettes de la chimie : théorique, physique, analytique, inorganique... Toutes concourent à l'élaboration d'un enchaînement carbone-carbone, fonctionnalisé, avec toutes les géométries locales souhaitées par l'artiste. [...] La "synthèse" est toujours en pleine évolution comme elle l'était au lendemain de la deuxième guerre mondiale, mais selon des axes qui ont été profondément modifiés : par exemple, l'emploi de nouveaux solvants et milieux réactionnels, de supports solides menant à la chimie combinatoire, le développement exponentiel des organométalliques, la catalyse homogène, en particulier énantiosélective, l'élaboration d'auxiliaires chiraux, l'accès aux matériaux conducteurs, la synthèse ou l'hémisynthèse de médicaments."

Normant, 2003. ³

La touche artistique de l'activité du chimiste organicien provient sans doute du fait que tout problème de synthèse organique est **complexe et multi-factoriel**. Et **la grande valeur du chimiste organicien est sa capacité à appréhender le complexe**, gérer la multitude d'informations dont il dispose dans des bases de données, estimer les paramètres directeurs, se montrer créatif dans la gestion de mécanismes sélectifs, afin de proposer des solutions efficaces et valides.

¹ Cité par Nicolaou & Sorensen, 1996 ; après traduction

² Compain, 2003, p.129

³ Normant, 2003, p.5

"La Chimie pourrait être un bon apprentissage pour les **sciences du complexe** comme les Mathématiques pour les sciences "dures". Et c'est sans doute pourquoi les services financiers britanniques ont recruté des chimistes, au point de créer un début de pénurie dans l'industrie !

"The Chemical Industry Association has launched a campaign to persuade more of the better qualified chemistry graduates to consider jobs in the industry, rather than in the financial services industry, where their analytical skills are also in demand." The Sunday Telegraph, 6-11-88. "

Trong Anh, 1994. ¹

La résolution de problèmes de synthèse organique nécessite à un moment ou un autre de **répondre à diverses questions** parmi lesquelles :

Comment isoler et identifier une espèce chimique organique ? Comment combiner les espèces chimiques disponibles et les réactions connues afin de fabriquer une molécule organique cible ? Comment choisir la stratégie de synthèse organique la plus efficace ?

Les premières questions conduisent les chimistes organiciens à se poser de nouvelles questions, plus précises et délicates :

Pourquoi une réaction ou une séquence de réactions est (in)efficace ? Comment améliorer leur efficacité ? Comment rendre une réaction possible ? Plus rapide ? Comment prévoir la faisabilité d'une réaction ? Sa vitesse ? Comment prévoir la sélectivité d'un plan de synthèse ? Comment sélectionner une voie réactionnelle plutôt qu'une autre ?

¹ Trong Anh, 1994, p.417

Les réponses partielles mais efficaces des chimistes organiciens

Toutes ces questions appellent une diversité de réponses **issues soit du registre empirique** (la nature des espèces chimiques et leurs propriétés physiques et chimiques, des règles empiriques issues d'observations récurrentes), **soit du registre des modèles et des concepts théoriques** permettant d'interpréter et/ou de prévoir des phénomènes expérimentaux.

*"Aucune des méthodes actuelles de la chimie théorique ne permet de calculer directement un plan de synthèse pour une molécule donnée, pas plus qu'il n'existe de solution algorithmique à un problème de synthèse. [...] L'espace du problème est d'une taille considérable car les multiples combinaisons des dizaines de milliers de molécules disponibles constituent autant d'ensembles d'états initiaux possibles et toutes les réactions connues ou à découvrir sont des opérateurs potentiels, [...] le parcours de l'espace **doit être guidé par des heuristiques** ² afin d'éviter l'explosion combinatoire qui résulterait d'une recherche exhaustive des solutions."*

Laurenço, 1998. ³

Cependant, ce qui pose problème aux étudiants est de **ne pas disposer d'une démarche bien balisée, algorithmique ou mathématique, où tout découle de déductions.**

² Ce sont des règles qui régissent la recherche scientifique et la découverte

³ Laurenço, 1998, p.23-24

"Certes, la Chimie n'a pas la rigueur des Mathématiques et ses problèmes ne peuvent pas être résolus exactement, même en mécanique classique. Cela ne veut pas dire qu'elle manque d'efficacité (une synthèse telle que celle de la palytoxine ne peut pas être le fruit du hasard) ou de logique. Seulement sa logique n'est pas une logique manichéenne mais plutôt la logique du flou. Pour être jugée à sa juste valeur, la démarche du chimiste ne doit pas être comparée à celle du mathématicien mais plutôt à celle du joueur d'échecs. L'analyse d'une position fait intervenir plusieurs facteurs : squelette de pions, occupation du centre, mobilité des pièces, concentration des forces, sécurité du roi... Il faut une certaine expérience pour les pondérer correctement."

Trong Anh, 1994. ¹

Ainsi deux difficultés majeures dans l'enseignement de la chimie organique seront d'une part de **rendre ces réponses les plus accessibles et opérationnelles possibles**, afin que les étudiants puissent progressivement se les approprier et résoudre **eux-mêmes** d'autres problèmes de chimie organique, et d'autre part de **montrer qu'elles ne sont qu'hypothétiques, modifiables et surtout pertinentes pour certains problèmes dans certains contextes**. ²

Les axes de reconstruction d'un enseignement de la chimie organique

Dans la suite de ce document, nous tâchons de mettre en pratique l'approche alternative visée, et en particulier de :

- Introduire des **premières notions de synthèse organique dès la première année** de cet enseignement, grâce à des activités adaptées à ce niveau, afin que les étudiants se fassent rapidement une vision plus juste de ce qu'est la chimie organique contemporaine ;
- **Articuler explicitement le contenu à enseigner par rapport aux questions** que se pose le scientifique lorsqu'il doit résoudre un problème de chimie organique, **en privilégiant une progressivité dans les questions posées et les réponses apportées (modèles et concepts théoriques)** ;
- Montrer que **les modèles scientifiques** ne sont pas des évidences (dogmes) non remises en question et non rattachées à des problèmes, mais plutôt qu'ils sont **hypothétiques, évolutifs, et pertinents pour certains problèmes**.
- Placer le plus possible les étudiants en position de **pouvoir valider par eux-mêmes, en fonction des critères et des connaissances disponibles**, les stratégies de synthèse organique ou les mécanismes réactionnels qu'ils proposent.

Les quelques exemples proposés ici (progression sur deux ans, séquences d'enseignement) ne sont que des exemples possibles parmi d'autres pour tenter de répondre au cahier des charges précédent.

¹ Trong Anh, 1994, p.416

² Martinand, 2002, p.48

Un exemple de progression sur deux ans

Partie 1 : Comment séparer et identifier des espèces chimiques organiques ? Relations structures - propriétés physiques.

Le choix de cette première partie est de permettre aux étudiants d'approfondir leur connaissance de la structure des espèces chimiques organiques (notamment son caractère dynamique) avant d'envisager leurs transformations chimiques.

Principaux apprentissages visés	Principaux prérequis et réinvestissements
<p>Comment déterminer la structure d'une espèce chimique organique ?</p> <p><i>Approche expérimentale des analyses spectroscopiques des espèces chimiques organiques (RMN, IR, UV-visible, SM) ; influence qualitative du milieu.</i></p> <p>Relation entre propriétés spectroscopiques et structure des espèces chimiques organiques. Liaison covalente, formule de Lewis, mésomérie. Isoméries, groupes fonctionnels. Nomenclature.</p> <p>Comment isoler et identifier une espèce chimique organique ?</p> <p><i>Mesures de température de changement d'état, de densité et d'indice de réfraction. Extraction par un solvant et relargage, chromatographies.</i></p> <p>Modèle des liaisons intermoléculaires (liaisons polarisées et polarisables, interactions de Van der Waals, liaison hydrogène) pour expliquer et prévoir les différences de propriétés physiques entre espèces chimiques organiques</p>	<p>Formule de Lewis des espèces chimiques ; liaison covalente [Lyc]</p> <p>Quelques espèces chimiques organiques (amine, composé halogéné, alcool, aldéhyde, cétone, acide carboxylique, ester et anhydride d'acide) ; isomérie [Lyc]</p> <p>Spectroscopie UV-visible [Lyc] [Chimie générale]</p> <p>Techniques de séparation et d'identification (extractions et relargage, chromatographie, point de fusion, distillation) [Lyc][TP chimie organique]</p> <p>Energie de cohésion de la matière (solides, liquides, gaz) [Lyc]</p> <p>VSEPR [Lyc] [Chimie générale]</p> <p>Liaisons intermoléculaires ? [Chimie générale]</p>

Dans cette colonne figurent les principales questions qui se posent, le matériau empirique sur lesquelles portent les questions (en italique), et les notions donnant des éléments de réponse.

Dans cette colonne sont précisées les principales notions nécessaires à cette partie et/ou qui peuvent être réinvesties, approfondies à l'occasion du cours de chimie organique. Entre crochets est précisée l'origine de chaque notion : [Lyc] pour le lycée (filiale S), [Chimie générale] pour le cours de chimie générale post-bac, etc..

Partie 2 : Qu'est-ce qu'une stratégie de synthèse organique ?

<i>Principaux apprentissages visés</i>	<i>Principaux prérequis et réinvestissements</i>
<p>Comment choisir la meilleure stratégie de synthèse organique ?</p> <p><i>Exemples de synthèses multi-étapes. Rendement, masse totale mise en œuvre. Coût et risque des espèces chimiques.</i></p> <p>Finalité, description et schématisation d'une synthèse multi-étapes. Faisabilité économique (coût, impact sur l'homme et l'environnement) et conséquences sur le choix des réactions et de leur organisation.</p> <p>Comment élaborer des stratégies de synthèse organiques simples ?</p> <p><i>Bases de données, panorama des principales transformations.</i></p> <p>Transformations de l'espèce chimique principale, par des aménagements fonctionnels et structuraux. Problèmes de sélectivité. Limites de la démarche pour des synthèses complexes.</p>	<p>Structure des espèces chimiques organiques [Partie 1]</p> <p>Notions de réactions chimiques [Lyc]</p> <p>Calculs de quantité de matière [Lyc]</p>

L'élaboration de stratégies de synthèses consiste essentiellement ici à choisir et organiser entre elles quelques réactions, en fonction des problèmes posés. Ce "bricolage" de réactions issues d'une base de données, certes régulé par les critères de choix d'une bonne stratégie de synthèse organique vus précédemment, montre rapidement la nécessité de mieux connaître la réactivité des espèces chimiques organiques et l'utilisation d'une méthode plus rationnelle.

*Les **exemples de séquence n°1 et n°2** disponibles dans ce document, sont conçues dans l'esprit de cette partie.*

Partie 3 : Que se passe-t-il pendant une réaction de chimie organique ? Notion de mécanisme réactionnel.

<i>Principaux apprentissages visés</i>	<i>Principaux prérequis et réinvestissements</i>
<p>Comment évaluer le rôle des réactions acido-basiques en chimie organique ?</p> <p><i>Propriétés acido-basiques des principales espèces chimiques rencontrées en chimie organique.</i></p> <p>Critère de prise en compte des réactions acido-basiques en chimie organique. Principe de réversibilité microscopique.</p> <p>En l'absence de données de pKa, prévision de l'acidité relative de deux couples acido-basiques, avec le modèle des effets électroniques. Limites du modèle : influences du milieu.</p> <p>Comment expliquer ou prévoir une réaction de chimie organique ?</p> <p><i>Exemples de synthèses organiques. Quelques transformations des dérivés carbonylés, des dérivés d'acides, des dérivés halogénés ou des alcools et époxydes.</i></p> <p>Modifications de liaisons au niveau du site réactif de l'espèce chimique principale. Classe d'une transformation : addition, élimination, substitution, transposition.</p> <p>Modèle d'une réaction ionique par une interaction donneur-accepteur, qualité du groupe partant (critère du ΔpK_a). Symbolisme de la flèche courbe.</p> <p>Choix d'un mécanisme réactionnel cohérent avec les données expérimentales. Prévision d'une réaction chimique cohérente avec les connaissances et les critères disponibles.</p>	<p>Réactions acido-basiques. Constante d'équilibre K_a [Lyc] [Chimie générale]</p> <p>Modèle de Lewis et mésomérie. Liaisons polarisées et polarisables [Partie 1]</p> <p>Les exemples de séquence n°3 et n°4 disponibles dans ce document, sont conçues dans l'esprit de cette partie.</p> <p>Modifications dans l'espèce chimique principale. Aménagements fonctionnels et structuraux [Partie 2]</p> <p>Réactions inverses d'estérification et d'hydrolyse. Réaction de saponification [Lyc]</p> <p>Isotope [Lyc]</p> <p>Interactions favorables entre deux charges électriques opposées [Clg-Lyc], entre deux dipôles [Partie 1]</p> <p>Ce critère est ajouté explicitement au contenu à enseigner, afin de permettre des prévisions de réaction chimique. Voir les exemples de séquence n°3 et n°4.</p>

Partie 4 : Comment concevoir une stratégie de synthèse organique ? Notions de rétrosynthèse et de chimiosélectivité.

<i>Principaux apprentissages visés</i>	<i>Principaux prérequis et réinvestissements</i>
<p>Comment partir de l'espèce chimique organique cible ?</p> <p><i>Exemples d'espèces chimiques à synthétiser et de synthèses multi-étapes. Base de données.</i></p> <p>Rétrosynthèse et schématisation. Simplification de la complexité moléculaire. Critères de choix de liaisons stratégiques. Notions de synthons donneurs et accepteurs. Equivalents synthétiques, et propositions de stratégies.</p> <p>Comment gérer les problèmes de sélectivité des aménagements fonctionnels ?</p> <p><i>Sélectivité de quelques réactifs usuels (oxydants, réducteurs...). Synthèses organiques multi-étapes.</i></p> <p>Conséquences en synthèse organique de l'absence de chimiosélectivité.</p> <p>Modification de la réactivité d'un groupe fonctionnel : protection-déprotection d'un groupe fonctionnel (carbonyle, alcool...), modification de la qualité d'un groupe partant (tosylates...).</p>	<p>Modifications des liaisons au niveau des sites réactifs [Partie 3]</p> <p>Modèle d'une réaction ionique par une interaction donneur-accepteur [Partie 3]</p> <p>Aménagements fonctionnels et structurels, base de données [Partie 2]</p> <p><i>Il ne s'agit pas de faire un cours exhaustif sur la rétrosynthèse, mais seulement une première approche, sur quelques exemples précis et simples. Toutes ces notions seront approfondies si l'étudiant poursuit ses études en chimie organique.</i></p> <p>Réactions d'oxydation et de réduction [Lyc].</p> <p>Mécanisme réactionnel [Partie 3]</p> <p>Critère du ΔpK_a [Partie 3]</p>

Partie 5 : Comment prévoir et modifier l'efficacité d'une transformation d'espèce chimique ? Approches thermodynamique et cinétique.

Principaux apprentissages visés	Principaux prérequis et réinvestissements
<p>Comment prévoir la faisabilité d'une réaction chimique ? Comment la rendre possible ?</p> <p><i>Exemples de synthèses organiques et de quelques transformations (éliminations, halogénéation des aromatiques, isomérisations des hydrocarbures, équilibre céto-énolique, acétalisation, estérification, etc.). Création de liaisons forte (Si-O, P-O, etc.) ; qualité du groupe partant (tosylate, etc.). Influence des conditions expérimentales (solvant, T, P).</i></p> <p>Estimation de l'enthalpie libre de réaction. Méthode d'additivité des incréments de groupe ; et déviations (aromaticité, conjugaison...). Sélectivité thermodynamique. Applications en synthèse organique (stabilisation de l'état final, déplacement d'équilibre...).</p> <p>Comment prévoir la vitesse d'une réaction chimique organique ? Comment l'accélérer ou la bloquer ?</p> <p><i>Exemples de synthèses organiques et de quelques transformations (polysubstitution des aromatiques, oxy-Cope anionique, alkylation des énolates...). Influence des conditions expérimentales (solvant, cryptand, T, P). Catalyseurs (acide, enzymatique...).</i></p> <p>Etape cinétiquement déterminante. Théorie d'Eyring, paramètres d'activation. Postulat de Hammond, intermédiaires réactionnels. Activation par déstabilisation des réactifs, ou stabilisation de l'état de transition. Catalyse. Sélectivité cinétique.</p> <p>Comment sélectionner le produit thermodynamique ou le produit cinétique en cas de compétition ?</p> <p><i>Exemples de synthèses organiques et de quelques transformations (hydrohalogénéation des alcènes, piégeage de l'énolate cinétique par formation d'un éther d'énol silylé, etc.). Influence des paramètres.</i></p> <p>Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique. Parallèle temps / température. Sélectivité.</p>	<p>Equilibres chimiques [Lyc]</p> <p>Equilibres acido-basiques [Partie 3]</p> <p>Critère du ΔpK_a [Partie 3]</p> <p>Enthalpie libre, enthalpie et entropie de réaction [Chimie générale ou Physique]</p> <p>Notions de cinétique [Lyc], lois de vitesse [Chimie générale]</p> <p>Enthalpie libre, enthalpie et entropie de réaction [Partie 5]</p>

Partie 6 : Comment contrôler la stéréochimie d'une transformation d'espèce chimique ? Notions de stéréosélectivité et stéréospécificité.

<i>Principaux apprentissages visés</i>	<i>Principaux prérequis et réinvestissements</i>
<p>Comment déterminer la structure tridimensionnelle d'une espèce chimique organique ?</p> <p><i>Chromatographie sur phase stationnaire chirale, polarimétrie, spectroscopies. Résolution d'un racémique.</i></p> <p>Relations entre structures tridimensionnelles et propriétés physiques. Modèles stéréochimiques (VSEPR ; orbitales moléculaire). Chiralité. Stéréoisoméries. Analyse conformationnelle.</p> <p>Comment contrôler la stéréochimie lors d'une transformation d'espèce chimique ?</p> <p><i>Exemples de synthèses organiques et de quelques transformations stéréosélectives (halogénéation d'alcènes, méthode aux énamines, dérivés carbonylés, dérivés halogénés, Diels-Alder, etc.). Reconnaissance moléculaire, catalyseurs chiraux, réactifs stéréosélectifs.</i></p> <p>Modèles pour expliquer la stéréosélectivité (Cram, gêne stérique ; recouvrement orbitales, dans l'EI ou l'ET). Mécanismes S_N2, S_N1, E1 et E2, A_N, A_E.</p>	<p>Modèle VSEPR [Lyc] [Chimie générale]</p> <p>Orbitales moléculaires ? [Chimie Générale / Organique]</p>

Exemple de séquence n°1 – Une synthèse de la juvabione

Plan de la séquence

Les principaux objectifs de cette séquence sont de :

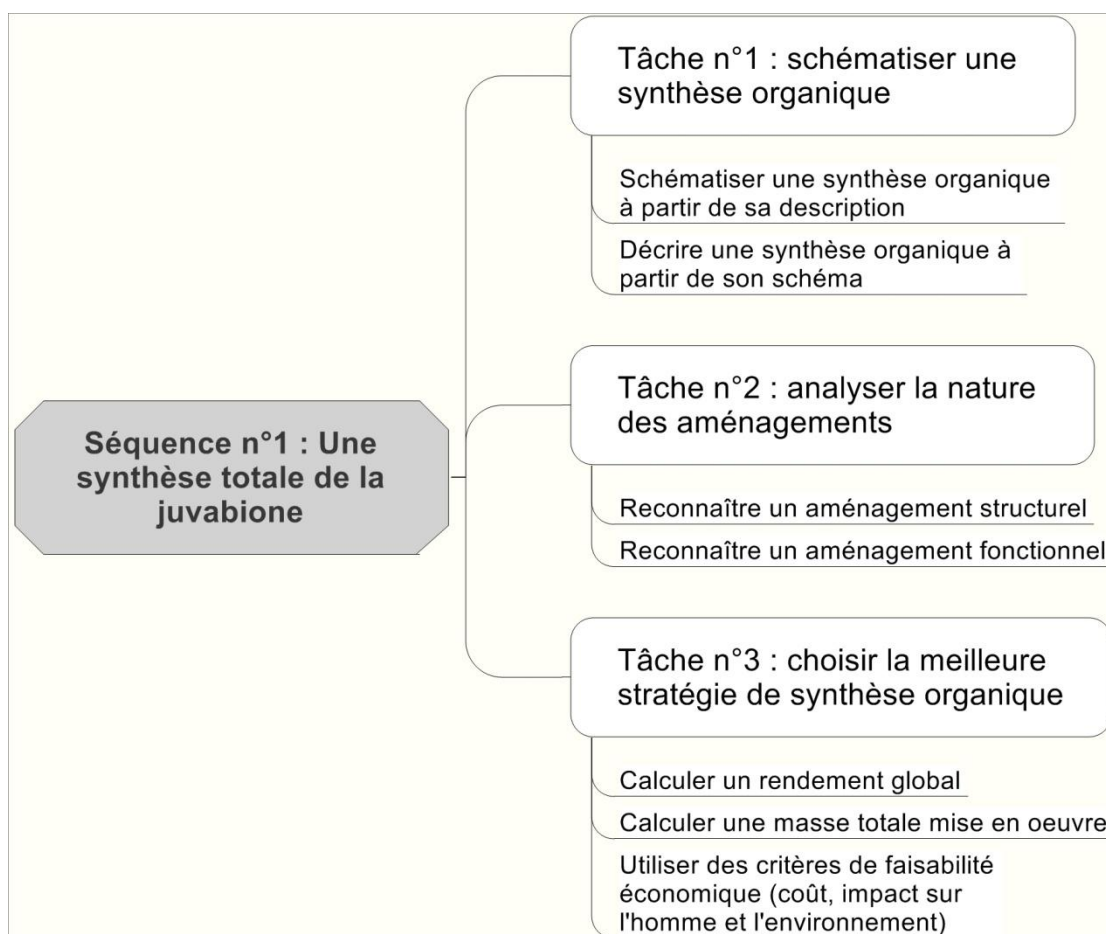
- Comprendre ce qu'est une synthèse organique ;
- Savoir utiliser le symbolisme de la synthèse organique ;
- Savoir reconnaître des aménagements fonctionnels et structurels ;
- S'approprier des critères permettant de choisir la meilleure proposition de stratégie de synthèse organique.

Les prérequis sont alors de :

- Connaître la structure des espèces chimiques organiques ;

- Connaître la notion de réaction chimique ;
- Savoir réaliser des calculs de quantité de matière.

Le plan de la séquence, articulant tâches et sous-tâches, est donné ci-dessous.



Tâche n°1 : schématiser une synthèse organique**Définitions :**

Une synthèse organique est constituée d'une ou de plusieurs étapes réactionnelles permettant de transformer progressivement un ensemble d'espèces chimiques simples en une espèce chimique organique « cible » plus complexe.

Le choix de la nature et de l'organisation des étapes réactionnelles constitue la stratégie du chimiste organicien pour synthétiser efficacement une espèce chimique cible.

En synthèse organique, nous précisons pour chaque étape réactionnelle, les **espèces chimiques principales**, c'est-à-dire les espèces chimiques organiques qui nous intéressent pour la suite de la synthèse organique, et qui constituent les précurseurs de l'espèce chimique organique cible.

La juvabione est une espèce chimique qui a été isolée à partir de différentes plantes. Elle présente un effet hormonal sur le développement et la reproduction des insectes.

Nous nous intéressons ici aux 6 dernières étapes d'une synthèse de la juvabione proposée par une équipe de chercheurs français¹ de l'Université Paris VI, dont des extraits sont donnés dans le document 1.

Question 1 :

A l'aide du code de schématisation d'une synthèse organique (document 2), schématiser l'extrait de la synthèse de la juvabione (document 1). Quelle étape réactionnelle n'est pas décrite ?

Nous préférons la nomenclature « réactif(s) principal(aux) / réactifs secondaires » plutôt que « substrat / réactifs ». La nomenclature substrat / réactif pourrait renforcer la conception des étudiants selon laquelle un « réactif agit sur un substrat », sans aucune modification du réactif lui-même.

Exemple : « action de l'acide chlorhydrique sur du zinc » : pour certains élèves le zinc est attaqué, rongé par l'acide, mais l'acide chlorhydrique n'est pas modifié ou transformé, alors qu'il y a « réaction entre l'acide chlorhydrique et le zinc ». Seule la problématique du chimiste dans un contexte précis fait qu'il va s'intéresser principalement au devenir soit du métal, soit de l'acide chlorhydrique. **Sans précision du contexte, la définition du substrat reste floue.**

Il est important de montrer aux étudiants que la science est issue **d'une construction humaine**, dans des **contextes particuliers**.

Les symbolismes en chimie sont des supports pour l'apprentissage mais ils sont aussi sources de **grandes difficultés** pour les étudiants. En outre le symbolisme de la synthèse organique est différent du symbolisme de l'équation de réaction. Ainsi il est nécessaire de les travailler par des activités permettant des **allers-retours entre les symboles et leur signification**.

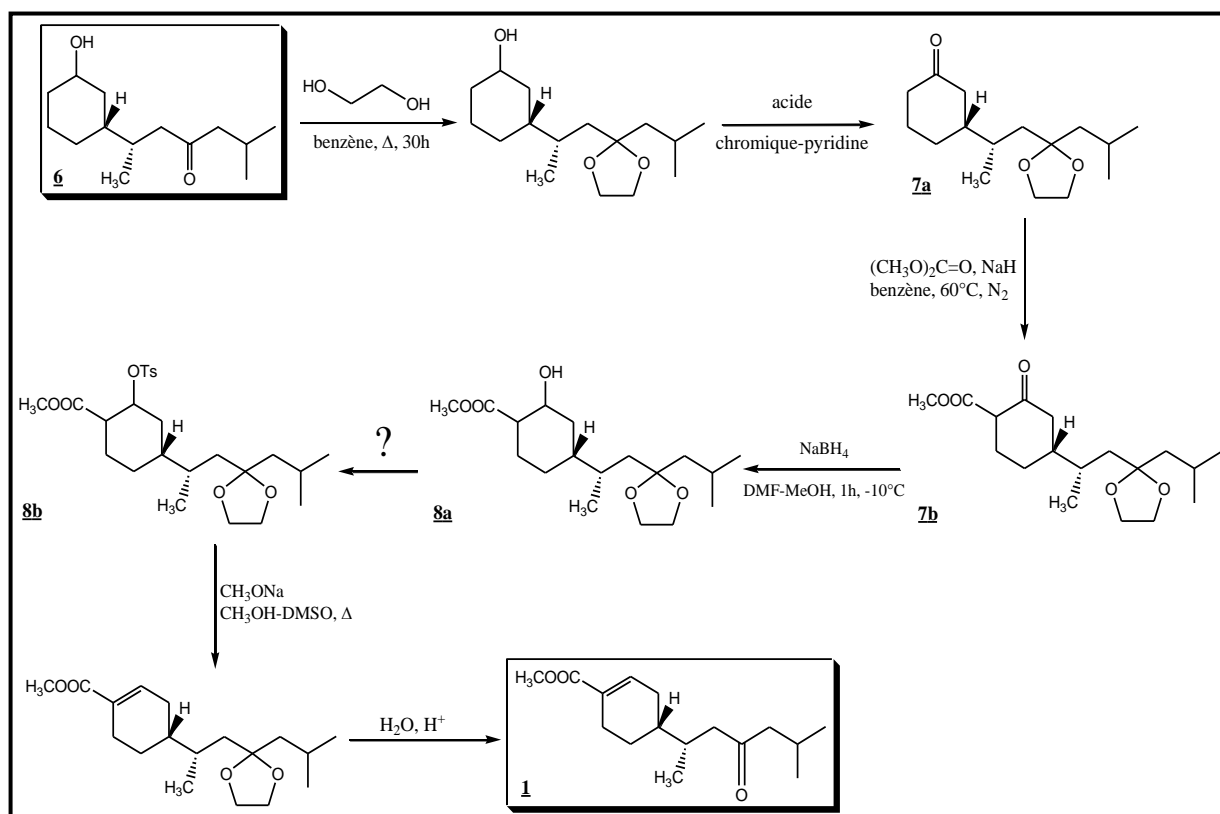
Nous utilisons le symbolisme (très répandu dans les publications de synthèse organique) de **la flèche pour le schéma de synthèse** ; la flèche signifie alors simplement le passage d'un état initial à un état final (sans soucier de savoir si il existe une ou plusieurs réactions chimiques simultanées et/ou successives expliquant la transformation de l'espèce principale). Par contre, le programme de Terminale S prône l'utilisation systématique du **signe égal pour l'équation de la réaction** (quelle que soit la situation). Nous renvoyons le lecteur à ce programme et à son document d'accompagnement.²

¹ Ficini, D'Angelo & Noire, 1974 (voir annexe)

² Sur le site Internet Eduscol :

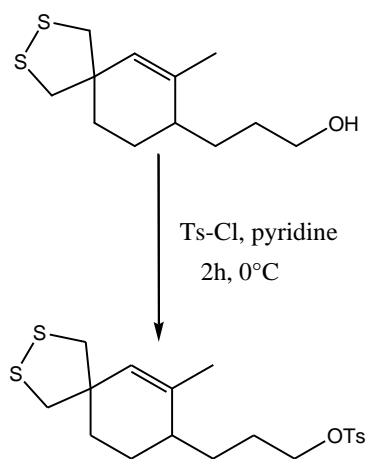
<http://eduscol.education.fr/>

Réponse 1 :



Question 2 :

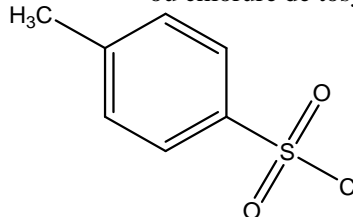
Nous empruntons l'étape réactionnelle manquante à une autre synthèse organique proposée par d'autres chercheurs¹. Son schéma de synthèse est donné ci-dessous :



En vous aidant du schéma de synthèse précédent, emprunté à Markezich & al. (1974), décrire en deux ou trois phrases comment pourrait être réalisé le passage de 8a à 8b au laboratoire.

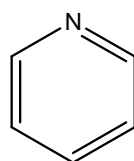
Données :

Le chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl ou chlorure de tosylé (Ts-Cl)



T_{fus} = 65-69 °C

T_{eb} = 134 °C (10 mmHg)



La pyridine

T_{fus} = - 42 °C
T_{eb} = 115 °C
d = 0,0978 (25°C)



¹ Markezich, Willy, McCarry & Johnson, 1974

Tâche n°2 : analyser la nature des aménagements

Le document 3 schématise la synthèse totale de la juvabione associant les résultats publiés par deux équipes de recherche, ceux de Schultz *et al.*¹ pour le début de la synthèse et ceux de Ficini *et al.* pour la fin.

Nous comparons la structure entre le réactif principal et le produit principal, pour chaque étape réactionnelle constituant cette synthèse organique. On recherchera les aménagements fonctionnels et structuraux.

Définitions :

On qualifie d'aménagement structurel une étape de la synthèse organique pendant laquelle il y a apparition ou disparition d'une liaison (simple, double ou triple) entre deux atomes de carbone au sein de l'espèce chimique principale. Un aménagement structurel peut avoir comme conséquence la création, la modification, la suppression de groupes fonctionnels.

On qualifie d'aménagement fonctionnel une étape de la synthèse organique pendant laquelle au sein de l'espèce chimique principale, il y a une création, une modification ou une suppression d'un groupe fonctionnel, sans apparition ou disparition de liaison carbone-carbone.

Question 3 :

Déterminer pour chaque étape de la synthèse de la juvabione (document 3), le type d'aménagement réalisé. Pour chaque aménagement fonctionnel préciser ce qu'il advient des groupes fonctionnels en jeu.

Les réponses des étudiants à la précédente question peuvent être **validées** en fonction de leurs connaissances expérimentales au moment de cette activité, sans pour autant s'attendre à ce qu'ils fournissent un protocole précis et détaillé comme ils le feraient en fin de deuxième année. Ce qui importe ici est le **passage du schéma de synthèse à sa signification expérimentale**.

Rq : un nouvel étiquetage des produits chimiques est en cours d'instauration.²

Rappel (IUPAC³) : nous considérons que les espèces chimiques organiques sont constituées d'une chaîne carbonée principale relativement peu réactive, et d'un ou plusieurs groupes fonctionnels. **Le groupe fonctionnel** est un atome ou un groupe d'atomes qui a des propriétés similaires quelle que soit l'espèce chimique dans laquelle il se trouve. Il est considéré comme responsable des principales caractéristiques physiques et propriétés chimiques de familles d'espèces chimiques organiques.

Avec cette définition nous considérerons deux atomes de carbone liés par une liaison double ou triple comme un groupe fonctionnel, puisqu'ils confèrent à l'espèce chimique correspondante des propriétés particulières. Il en sera de même pour les cycles aromatiques.

Cette tâche a pour but de **familiariser les étudiants avec le matériau de base du chimiste organicien**, constitué d'espèces chimiques et leurs transformations, sans pour autant chercher à décrire précisément chacune d'elles par un mécanisme réactionnel.

Il s'agit aussi ici de montrer que les réactions chimiques sont des outils qu'utilise le chimiste organicien pour transformer peu à peu des espèces chimiques simples en une espèce chimique plus complexe.

Enfin, elle permet **un réinvestissement et un enrichissement** des connaissances des étudiants sur la structure des espèces chimiques organiques et les fonctions chimiques.

¹ Schultz & Dittami, 1984 (voir annexe)

² <http://www.inrs.fr/>

³ <http://goldbook.iupac.org/>

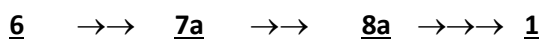
Réponse 3 :

Etape de la synthèse		Disparition d'une liaison carbone-carbone	Apparition d'une liaison carbone-carbone	Aménagement	Modifications de fonction au niveau du site réactif	
					Réactif principal	Produit principal
1	2		X	Structurel	Pas de fonction	Pas de fonction
2	3		X	Structurel	Carbonyle (cétone)	Alcoolate
3	4			Fonctionnel	Ether conjugué (éther d'énol)	Carbonyle conjugué (carbonyle α,β insaturé)
4	5			Fonctionnel	Halogénure d'alkyle	Autre halogénure d'alkyle
5	6		X	Structurel	Dérivé halogéné	Suppression de fonction
6	7			Fonctionnel	Alcène	Suppression de fonction
7	8	X		Structurel	Carbonyle (cétone)	Ester
8	9			Fonctionnel	Ester	Ester + alcool
9	10			Fonctionnel	Alcool	Ether (silicié ou silylé)
10	11		X	Structurel	Ester	Carbonyle (cétone)
11	12			Fonctionnel	Carbonyle (cétone)	Ether (acétal)
12	13			Fonctionnel	Ether	Alcool
13	14			Fonctionnel	Alcool	Carbonyle (cétone)
14	15		X	Structurel	Rien	Rien
15	16			Fonctionnel	Carbonyle (cétone)	Alcool
16	17			Fonctionnel	Alcool	Ether (soufré)
17	18			Fonctionnel	Ether (soufré)	Alcène
18	19			Fonctionnel	Ether (acétal)	Carbonyle (cétone)

Tâche n°3 : choisir la meilleure stratégie de synthèse organique

Nous allons simplifier l'étude de la synthèse précédente de la juvabione (Ficini et al., 1974), en considérant qu'elle se réalise en trois **stades** successifs, **chacun commençant par la mise en œuvre d'un réactif principal et se terminant par l'extraction et l'identification d'un produit principal, avec détermination d'un rendement**. Un stade peut donc être constitué de plusieurs étapes réactionnelles successives (par exemple les étapes successives ont lieu dans le même montage à reflux sans isolement de produits principaux intermédiaires). En considérant le document 1 nous pouvons ainsi écrire :

$$r_{67}=80\% \quad r_{78} = 60\% \quad r_{81} = 55\%$$

**Question 4 :**

Déterminer le rendement global de la synthèse.

Réponse 4 :

$$R = \frac{\text{quantité de matière obtenue}}{\text{quantité de matière théorique}} = \frac{n_1}{n_6}$$

$$= \frac{n_1}{n_8} \times \frac{n_8}{n_7} \times \frac{n_7}{n_6} = r_{81} \times r_{78} \times r_{67}$$

$$= 0,26 \text{ soit } 26\%$$

Question 5 :

Pour une synthèse organique où chaque stade a un rendement moyen de 80 %, déterminer quel serait le rendement global si elle est constituée de 5, 10 ou 20 stades successifs. Même question si le rendement moyen de chaque stade est de 90 %. Quelles

conséquences peut-on en tirer pour le choix d'une stratégie de synthèse organique ?

Réponse 5 :

Dans le tableau suivant sont donnés les rendements globaux selon les cas :

Nombre de stades successifs	Rendement moyen d'un stade : 80 %	Rendement moyen d'un stade : 90 %
5	33 %	59%
10	11 %	35%
20	1 %	12%

Une stratégie de synthèse sera d'autant meilleure (coût le plus faible possible) si elle est constituée de peu de stades successifs, avec chacun un rendement élevé.

Le critère du rendement global ne constitue pas à lui seul, une bonne appréciation de la qualité d'une synthèse, car il ne tient compte que de la quantité de matière de l'espèce chimique principale initiale. **Il faudrait tenir compte en outre de toutes les quantités de réactifs secondaires, de solvants, d'énergie, et du coût du matériel spécifique nécessaire ainsi que celui de la main d'œuvre.** Le calcul devient alors fastidieux.

Pour obtenir malgré tout un critère de choix relativement rapide, nous allons considérer que les quantités de solvants, réactifs secondaires, énergie varient dans le même sens que **la masse de réactif principal qu'on met en œuvre à chaque stade**¹. Ainsi plus la masse mise en œuvre est importante, plus les coûts liés aux réactifs secondaires, solvants énergie, seront considérés comme importants eux aussi.

¹ Sparfel, 1992

Question 6 :

Déterminer la masse totale mise en œuvre pour obtenir 1 kg de juvabione.

Réponse 6 :

Pour obtenir une masse $m_1 = 1$ kg de juvabione **1**, il a fallu mettre en œuvre une masse m_8 de réactif **8a**, telle que :

$$m_8 = \frac{1}{r_{81}} \times \frac{m_1}{M_1} \times M_8 = 2,2 \text{ kg}$$

Pour obtenir une masse m_8 , d'espèce chimique **8a**, il a fallu mettre en œuvre une masse m_7 de réactif **7a**, telle que :

$$\begin{aligned} m_7 &= \frac{1}{r_{78}} \times \frac{m_8}{M_8} \times M_7 \\ &= \frac{1}{r_{78}} \times \frac{1}{M_8} \times M_7 \times \frac{1}{r_{81}} \times \frac{m_1}{M_1} \times M_8 \\ &= \frac{1}{r_{78}} \times \frac{1}{r_{81}} \times \frac{m_1}{M_1} \times M_7 = 3,1 \text{ kg} \end{aligned}$$

Pour obtenir une masse m_7 , d'espèce chimique **7a**, il a fallu mettre en œuvre une masse m_6 de réactif **6**, telle que :

$$\begin{aligned} m_6 &= \frac{1}{r_{67}} \times \frac{m_7}{M_7} \times M_6 \\ &= \frac{1}{r_{67}} \times \frac{1}{r_{78}} \times \frac{1}{r_{81}} \times \frac{m_1}{M_1} \times M_6 = 3,2 \text{ kg} \end{aligned}$$

La masse totale à mettre en œuvre est donc : $m_{\text{tot}} = m_6 + m_7 + m_8 = 8,5$ kg pour obtenir 1 kg de juvabione.

Remarque :

On obtient une expression du type :

$$m_{\text{tot}} = \frac{m_0}{M_0} \times \sum_{i \geq 1} \frac{M_i}{\prod_{j=1}^i r_j}$$

avec i le numéro du stade considéré, en partant de la cible (cette dernière est affectée de l'indice zéro).

Question 7 :

Deux autres équipes de chercheurs proposent une synthèse de la juvabione avec les mêmes espèces chimiques principales pour chaque stade, mais des conditions

expérimentales différentes, impliquant les rendements suivants :

Equipe	r_{67}	r_{78}	r_{81}
1 (Ficini, 1974)	80 %	60%	55%
2	35%	90%	70%
3	95%	29%	95%

Comparer l'efficacité de ces trois synthèses de la juvabione.

Réponse 7 :

Calculons le rendement global pour chaque synthèse :

$$R(1) = 26 \% ; R(2) = 22 \% \text{ et } R(3) = 26 \%$$

En choisissant le critère de sélection basé sur le rendement global nous concluons que **les synthèses (1) et (3) sont les plus efficaces**. Si nous décidons d'aller plus loin, en utilisant le critère de la masse totale mise en œuvre, les résultats sont différents.

Calculons la masse totale mise en œuvre pour obtenir 1 kg de juvabione, selon chaque synthèse :

$$m_{\text{tot}}(1) = 8,5 \text{ kg} ; m_{\text{tot}}(2) = 7,2 \text{ kg} \text{ et } m_{\text{tot}}(3) = 8,2 \text{ kg}$$

La synthèse (2) est alors la plus efficace.

En effet, malgré un rendement global inférieur à celui des deux autres synthèses, la synthèse (2) permet d'obtenir 1 kg de juvabione en mettant en œuvre seulement 7,2 kg de matière (au lieu de 8,2 ou 8,5 kg). Ceci s'explique par le fait que dans la synthèse (2) **le stade de faible rendement est placé en début de synthèse**, ce qui évite une perte de matière précieuse en fin de synthèse ; c'est-à-dire que dans les stades suivant ce premier stade à faible rendement, il n'est plus nécessaire d'engager beaucoup

de matière, on engage que ce qui est nécessaire.

On constate que la synthèse (3) est légèrement plus efficace que la synthèse (1), car même si le rendement global est le même, la masse totale mise en œuvre est légèrement inférieure, du fait d'un stade à faible rendement placé plus tôt dans la synthèse (3) que dans la synthèse (1).

Un critère de comparaison de stratégies de synthèse, est l'évaluation de la masse totale mise en œuvre (supposée évoluer dans le même sens que les quantités de réactifs secondaires, solvants, énergie et donc le coût de la synthèse).

Lorsqu'un stade correspond à un rendement plus faible, il est plus efficace de le placer aussi près que possible du début de la synthèse, pour éviter une importante perte de matière première en fin de synthèse.

Question 8 :

A l'aide du critère de rendement global, et en considérant que toutes les réactions ont le même rendement, prévoir lequel des deux plans de synthèse ci-contre² (synthèse convergente et synthèse linéaire) sera le plus efficace.

Réponse 8 :

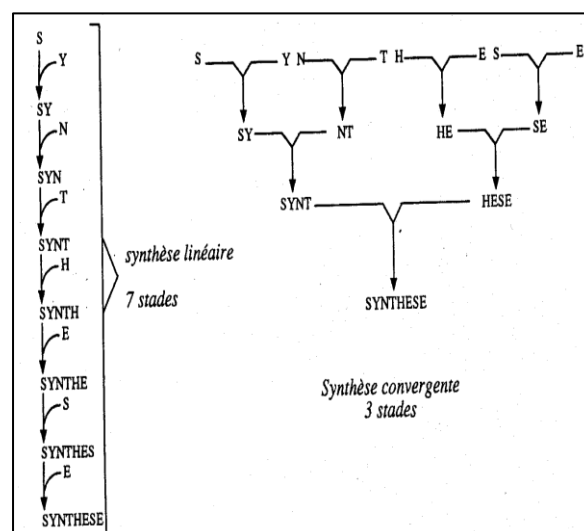
Considérons que toutes les étapes réactionnelles ont le même rendement de 90 %.

La **synthèse linéaire** est constituée de 7 stades successifs, elle a donc un rendement global : $R(\text{linéaire}) = (0,90)^7 = 0,48$ soit **48 %**

La **synthèse convergente** est constituée de 3 stades successifs, et puisque toutes les étapes réactionnelles ont le même

On pourra aussi étudier différents autres paramètres et critères : la place d'un réactif onéreux dans une synthèse (**une synthèse sera plus efficace si le stade utilisant un réactif onéreux est placé vers la fin de la synthèse**), l'impact sur l'homme et l'environnement (toxicité des produits chimiques, introduction à la chimie verte¹), etc.. D'autres critères seront vus au fur et à mesure de l'approfondissement des connaissances des étudiants.

Le plus important ici n'est pas de trouver le meilleur critère (le plus simple et donnant la réponse la plus proche de la "vérité"), mais de choisir **explicitement un ou plusieurs critères** (rendement global, et/ou masse totale mise en œuvre, et/ou impact sur l'homme et l'environnement...), **qui permettront aux étudiants** (et à l'enseignant) **de trancher facilement a priori** entre plusieurs propositions de stratégies de synthèse organique.



rendement égal à 90%, chaque stade aura un rendement global de 90% (on pourrait le démontrer en considérant à chaque stade la masse totale produite par rapport à la masse totale de réactifs), d'où le rendement global de la synthèse :

$$R(\text{convergente}) = (0,90)^3 = 0,73 \text{ soit } \mathbf{73\%}$$

Il convient donc de privilégier les synthèses convergentes aux synthèses linéaires.

¹ <http://www.epa.gov/greenchemistry/pubs/principles.html>

² Sparfel, 1992, p.12

Evaluation finale de la séquence : deux synthèses du grandisol

Le grandisol est un constituant d'une phéromone sexuelle mâle d'un charançon de la graine du coton, qui a causé des pertes importantes pour les récoltes aux Etats-Unis. La synthèse de cette phéromone a été réalisée à partir des années 1970, en particulier pour concevoir un produit permettant de lutter contre cet insecte. Nous étudierons ici deux stratégies de synthèse de cette molécule : celle de Troost & Keeley¹ (1975) et celle de Gueldner *et al*² (1972).



A – Synthèse de Troost & Keeley

1. La synthèse de Troost & Keeley est schématisée dans la figure 1. Décrire en quelques phrases les grandes lignes du protocole expérimental suivi par ces chercheurs.
2. Calculer le rendement global de cette synthèse, en considérant que la dernière étape a un rendement de 100%.

B- Synthèse de Gueldner et al.

3. Dans l'article de Gueldner *et al.*, la première étape de la synthèse est décrite ainsi : "L'addition conjuguée du thiophénol sur la méthacroléine (triéthylamine, anhydre, 0°C) donna l'aldéhyde **2**; Teb 103°C (0,1 mm) ; ir 1720

¹ Trost & Keeley, 1975 - New synthetic methods. Secoalkylative approach to grandisol. *The Journal of Organic Chemistry*, 40(13), 2013. (voir annexe)

² Gueldner, Thompson & Hedin, 1972 - Stereoselective synthesis of racemic grandisol. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(11), 1854-1856. (voir annexe)

cm^{-1} ; RMN δ 9,6 (s, 1H), 1,05 (d, J=6Hz, 3H)." (p.2013).

- a. Schématiser la première étape de leur synthèse (on sait que la formule du thiophénol est Ph-SH et que la méthacroléine est le 2-méthylprop-2-éнал).
 - b. Quelle information nous donne ici l'IR ?
 - c. Quelles informations nous donne ici la RMN ?
4. La figure 2 schématise succinctement l'ensemble de la synthèse. Après avoir défini un aménagement structural, citer les étapes de la synthèse qui sont des aménagements structuraux.
 5. Après avoir défini un aménagement fonctionnel, préciser la nature des fonctions en jeu pour chaque aménagement fonctionnel de cette synthèse.

C- Comparaison des deux synthèses

6. A partir des données disponibles, déterminer laquelle de ces deux synthèses semble la plus efficace.
7. Citer d'autres données qu'on pourrait récupérer afin d'améliorer ce choix. On les reliera à deux critères que l'on expliquera.

Fig. 1 : synthèse de Troost & Keeley

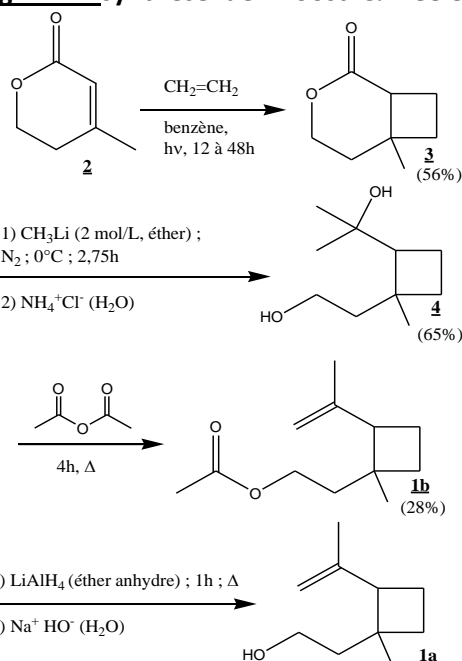
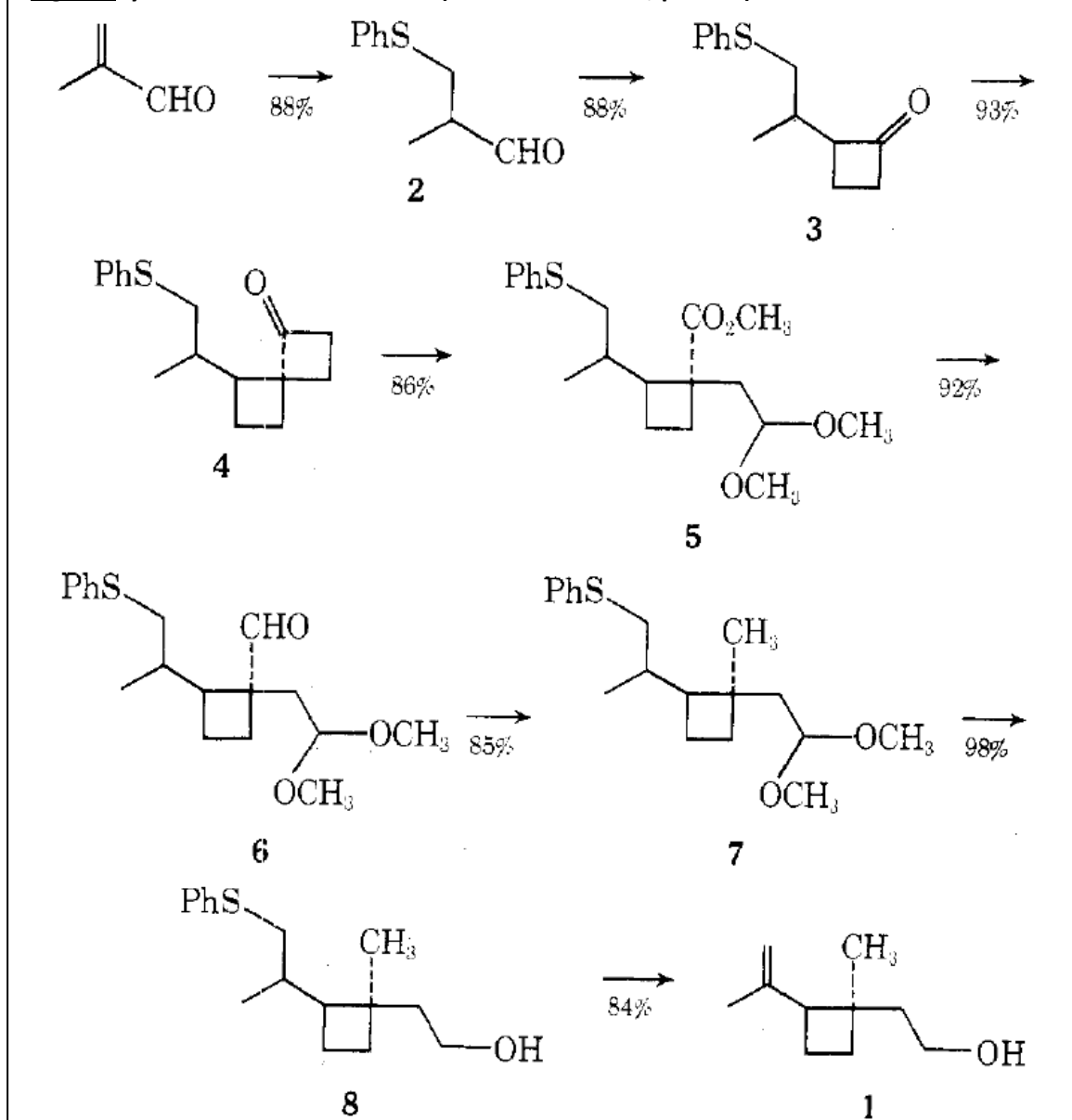
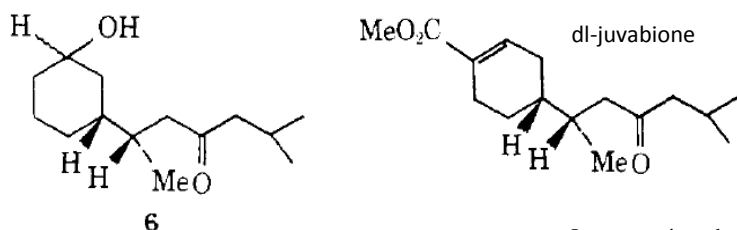


Fig. 2 : Synthèse de Gueldner et al. (extrait de l'article, p. 2013)



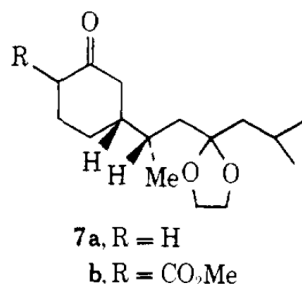
Document 1 : Extraits d'une synthèse de la juvabione (Ficini et al., 1974)

Ficini, J., D'Angelo, J., & Noire, J. (1974). Stereospecific synthesis of dl-juvabione. *Journal of the American Chemical Society*, 96(4), 1213-1214.



6
Protection of the side-chain carbonyl of **6** by reaction with ethylene glycol (refluxing benzene, 30 hr) followed by chromic acid-pyridine oxidation of the ring hydroxyl led in 80% yield to the ketodioxolane **7a**: bp 130–131° (0.3 mm); ir (film) 1710 cm^{-1} ; nmr (C_6D_6) δ 3.65 ppm (s, 4).

the acylation of **7a** (excess dimethyl carbonate, benzene, 2 equiv of sodium hydride, 60°, under nitrogen) led to the expected β keto ester **7b**: ir (film) 1745, 1710, 1660, and 1610 cm^{-1} ; nmr (C_6D_6) δ 3.5 (s, 3) and 3.65 (s, 4) ppm.

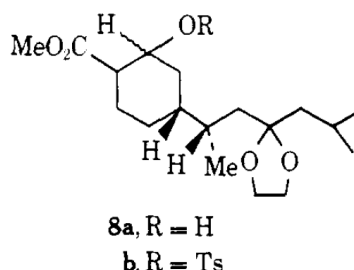


Introduction of the required double bond was then achieved by initial reduction of **7b** (sodium borohydride, dimethylformamide-methanol, 1 hr, -10°) to give the hydroxy ester **8a** as a mixture of cyclohexanol epimers (ir (film) 3450 (broad) and 1735 cm^{-1}) obtained in 60% overall yield from **7a**, after purification by chromatography on neutral silica gel (95:5 benzene-ethyl acetate). There was also formed about 20% of the diols corresponding to the reduction of the ester function of **7b**.

Formation of the double bond is carried out by treatment of the crude tosylate **8b** (ir (film) 1735 cm^{-1}) with sodium methoxide in refluxing methanol containing 10% dimethyl sulfoxide. Acid hydrolysis of the dioxolane in the side chain then gave (55% from **8a**) dl-juvabione (**1**) (bp 122° (0.01 mm); n_D^{24} 1.4823; uv_{max} (EtOH) 219 nm (ϵ 10,400); ir (film) 1710, 1650 cm^{-1} ; mass spectrum⁸ m/e 266 (M^+), 134 (base peak); nmr⁸ (CDCl_3) δ 0.88 (d, 3), 0.92 (d, 6), 3.72 (s, 3) and 6.93 (s broad, 1)) in agreement with published values.^{2b,d}

La protection du carbonyle de la chaîne latérale de **6** par réaction avec l'éthylène glycol (*éthane-1,2-diol*) (benzène à reflux, 30 h) suivie par l'oxydation à l'acide chromique (H_2CrO_4)-pyridine de l'hydroxyle du cycle conduisirent avec un rendement de 80% au cétoacétal **7a**: Tf = 130-131°C (0,3 mm); IR (film) 1710 cm^{-1} ; RMN (C_6D_6) δ =3,65 ppm (s, 4).

L'acylation de **7a** (excès de carbonate de diméthyle (CH_3O) $_2\text{CO}$, benzène, 2 équivalents d'hydrure de sodium NaH, 60°C, sous atmosphère de diazote) conduisit au β -cétoester attendu **7b**: IR(film) 1745, 1710, 1660 et 1610 cm^{-1} , RMN (C_6D_6) δ =3,5ppm (s, 3) et 3,65 (s,4).

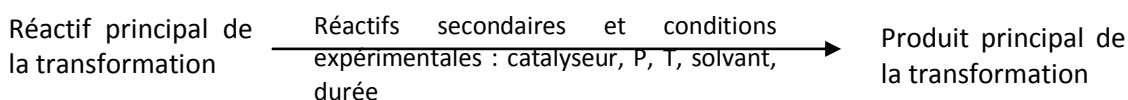


L'introduction de la double liaison nécessaire fut obtenue par une réduction initiale de **7b** (tétrahydroborate de sodium NaBH_4 , DMF-méthanol, 1h, -10°C) donnant l'hydroxyester **8a** sous la forme d'un mélange d'épimères du cyclohexanol (IR(film) 3450 (large) et 1735 cm^{-1}) obtenu avec un rendement global de 60% à partir de **7a**, après purification par chromatographie sur gel de silice neutre (95:5 benzène-éthanoate d'éthyle). Il fut aussi formé environ 20% des diols correspondant à la réduction de la fonction ester de **7b**.

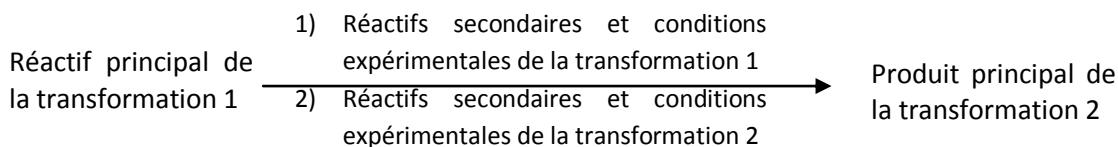
La formation de la double liaison est effectuée par un traitement du tosylate brut **8b** (IR(film) 1735 cm^{-1}) avec du méthanolate de sodium MeONa dans un mélange méthanol-DMSO (10% de DMSO) au reflux. L'hydrolyse acide de l'acétal dans la chaîne latérale donna alors (avec un rendement de 55% à partir de **8a**) la dl-juvabione (**1**) (Tf = 122 °C (0,01 mm); n_D^{24} = 1,4823; UV λ_{max} (EtOH) = 219 nm (ϵ = 10400); IR(film) 1710 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} ; spectrométrie de masse m/e = 266 (M^+), 134 (pic de base); RMN (CDCl_3) δ =0,88 ppm (d,3), 0,92 (d,6), 3,72 (s,3) et 6,93 (s large, 1) en accord avec les valeurs publiées.

Document 2 : Code de schématisation d'une synthèse organique

- Chaque **transformation de l'espèce chimique principale** (c'est-à-dire l'espèce chimique qui nous intéresse dans la synthèse) sera symbolisée par **une flèche** (horizontale voire verticale)
- Avant et après cette flèche sont représentées **le réactif principal et le produit principal**. Le produit principal d'une transformation est le réactif principal de la transformation suivante.
- Les réactifs « secondaires » (organiques ou non) et éventuellement des conditions expérimentales particulières (solvant, température, chauffage sans précision sur la température (symbole Δ), pression, catalyseur, temps de la réaction, présence ou absence d'un rayonnement UV ou visible...) sont mentionnés au niveau de la flèche.
- Les produits « secondaires » (qui ne nous intéressent pas pour la suite de la synthèse) issus de cette transformation ne sont pas représentés.
- Les méthodes physiques de séparation et de purification du produit « principal » ne sont pas mentionnées.



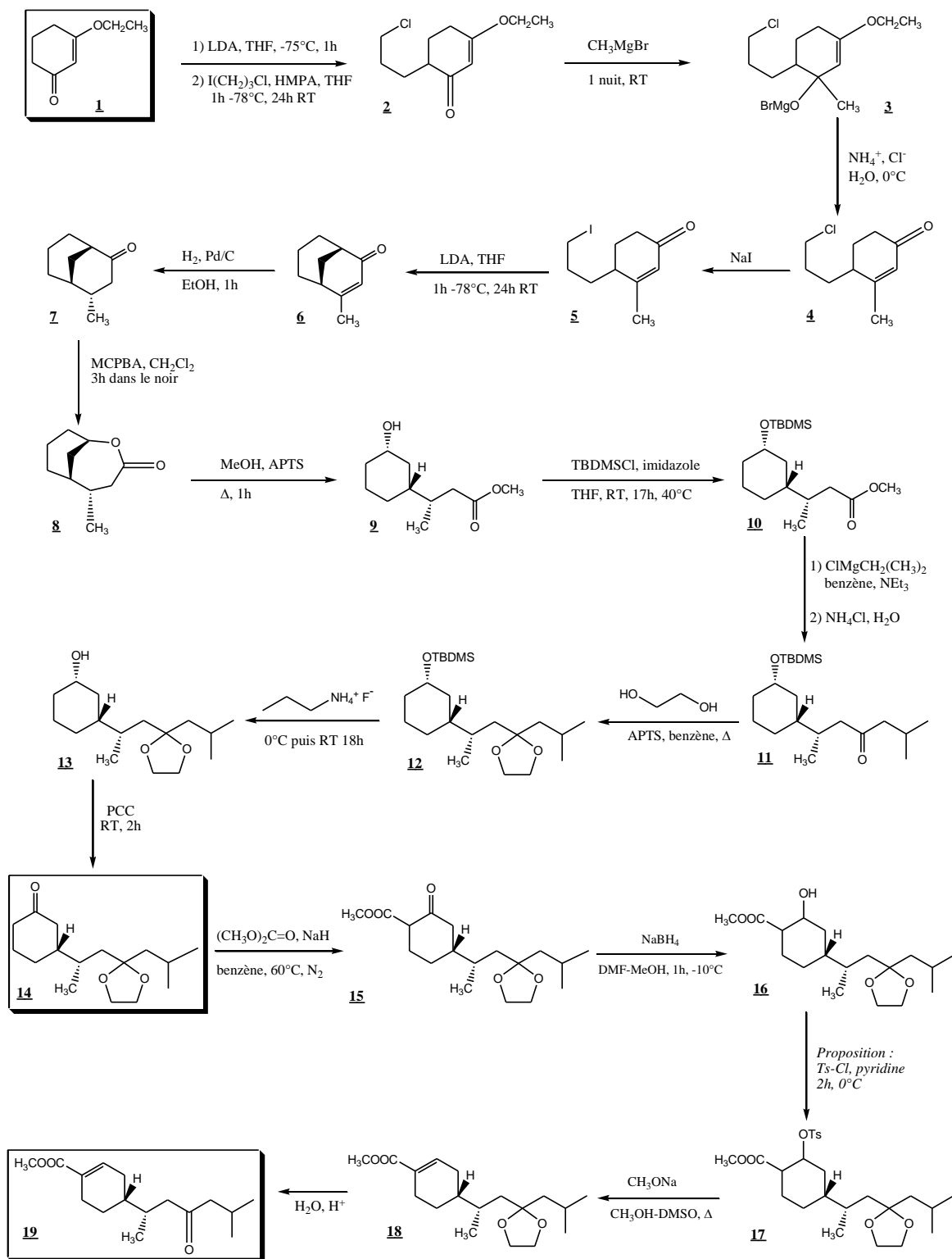
- On peut regrouper plusieurs transformations successives autour d'une même flèche, c'est pourquoi **il faut préciser leur ordre chronologique à l'aide d'une numérotation**.



Exemple : transformation de l'éthanal en acide éthanoïque

Equation de réaction	
$5 \text{ CH}_3\text{-CHO}_{(aq)} + 2 \text{ MnO}_4^-_{(aq)} + 6 \text{ H}^+_{(aq)} = 5 \text{ CH}_3\text{-COOH}_{(aq)} + 2 \text{ Mn}^{2+}_{(aq)} + 3 \text{ H}_2\text{O}$	
Exemples de schémas de synthèse	Signification
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{MnO}_4^-, \text{H}^+} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array}$	L'éthanal <u>réagit avec</u> les ions permanganate en milieu acide, en produisant notamment de l'acide éthanoïque
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{KMnO}_4, \text{H}_2\text{SO}_4} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array}$	L'éthanal réagit avec le permanganate de potassium acidifié, en produisant notamment de l'acide éthanoïque
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{KMnO}_4, \text{H}_2\text{SO}_4} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array}$	L'éthanal réagit avec le permanganate de potassium acidifié, en produisant notamment de l'acide éthanoïque. Le solvant utilisé est l'eau.
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{MnO}_4^-, \text{H}^+, \text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array}$	L'éthanal réagit avec les ions permanganate en milieu acide aqueux, en produisant notamment de l'acide éthanoïque
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array} \xrightarrow[5 \text{ min, RT, P}_{\text{atm}}]{\text{MnO}_4^-, \text{H}^+, \text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \end{array}$... La réaction dure 5 minutes ; elle a lieu à température ambiante (T_{amb} ou $\text{RT} = \text{Room Temperature}$) et à la pression atmosphérique (P_{atm}).

Document 3 : Schéma de la synthèse de la juvabione (Ficini *et al.*, 1974; Schultz & Dittami, 1984)



Rq : le TBDMSCl est le chlorotertbutyldiméthylsilane

Exemple de séquence n°2 - Conception de synthèses organiques simples

Plan de la séquence

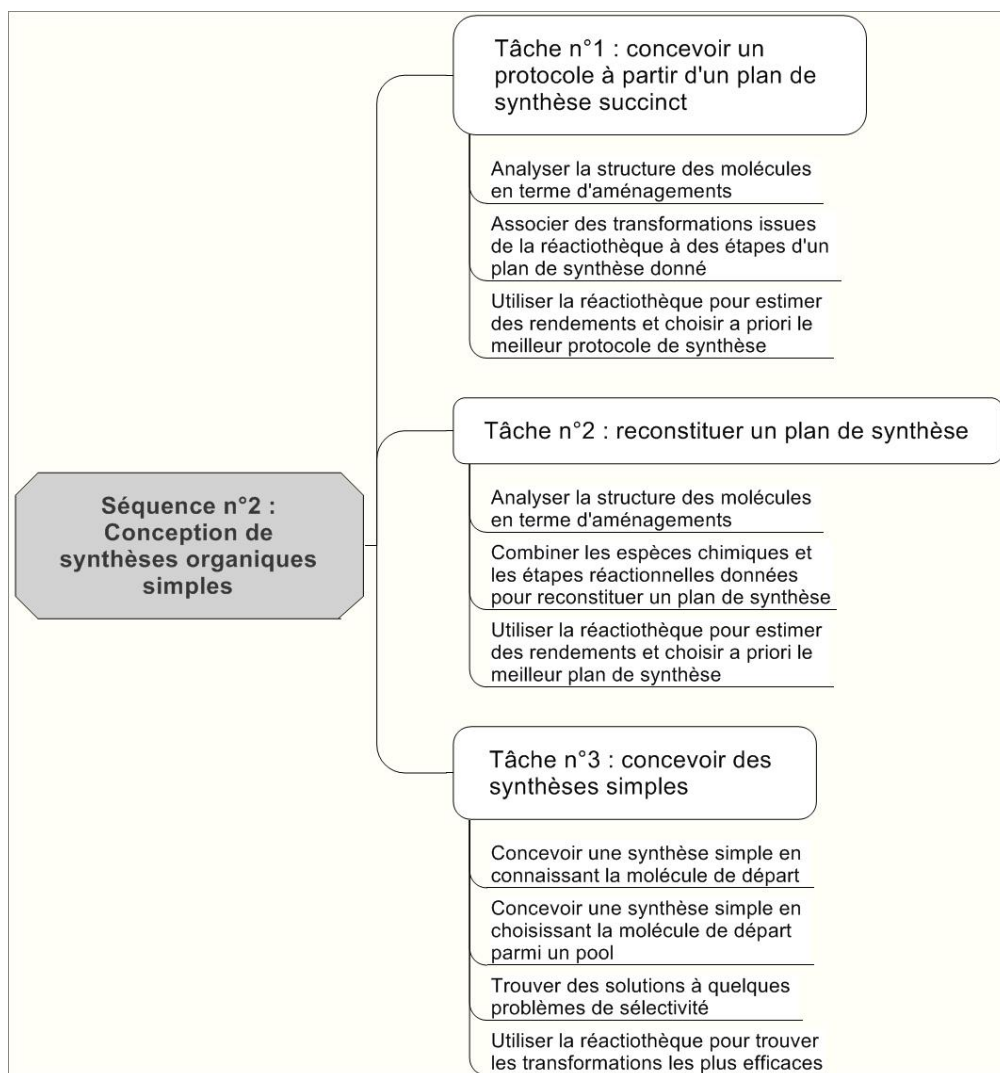
Les principaux objectifs de cette séquence sont de :

- Analyser un problème de conception de synthèse organique ;
- Utiliser une base de données (réactionthèque) ;
- Utiliser les critères connus pour auto-réguler la conception ;
- Connaître quelques principaux aménagements fonctionnels et structurels.

Les prérequis sont alors de :

- Savoir ce qu'est une synthèse organique ;
- Savoir utiliser le symbolisme de la synthèse organique ;
- Savoir reconnaître des aménagements fonctionnels et structurels ;
- Connaître et utiliser des critères permettant de choisir la meilleure proposition de synthèse organique.

Le plan de la séquence, articulant tâches et sous-tâches, est donné ci-dessous.



Tâche n°1 : concevoir un protocole à partir d'un plan de synthèse succinct

Un précurseur du Patchoulol est synthétisé selon le schéma¹ du document 5. Cependant il manque la plupart des conditions réactionnelles permettant de passer d'une molécule à une autre.

Question 1 :

Pour chaque étape de la synthèse dire de quel aménagement il s'agit, en précisant la nature des fonctions concernées ou proches.

Question 2 :

Les chimistes organiciens utilisent des bases de données pour choisir les conditions réactionnelles a priori les plus efficaces (avant de faire des tests de la synthèse en laboratoire). A l'aide de la base de données (la réactiothèque) fournie (voir document 4), proposer les conditions réactionnelles les plus adaptées permettant de synthétiser la molécule cible selon le plan de synthèse indiqué.

Réponse 2 :

Voir la figure 1, et les commentaires ci-contre.

Question 3 :

En supposant que les rendements des transformations disponibles dans la réactiothèque soient identiques à ceux des étapes réactionnelles de cette synthèse, estimer a priori son rendement global.

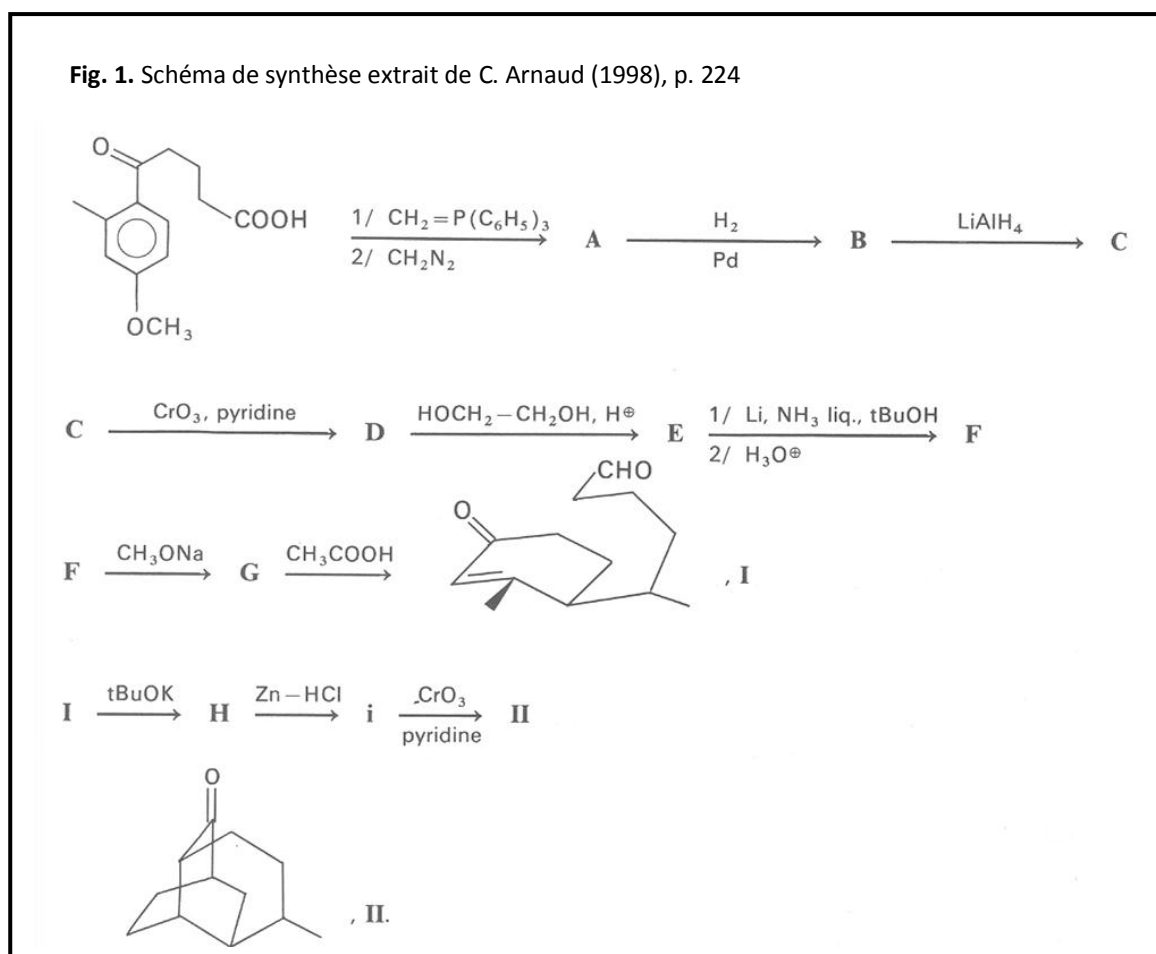
Les propositions des élèves seront validées par rapport :

1. à la pertinence de chaque étape réactionnelle choisie (choix d'une étape réactionnelle permettant a priori le même type de transformation de l'espèce chimique principale si on ne considère que la réactiothèque)
2. au rendement de chaque étape réactionnelle choisie et au rendement global. Dans ce cadre, les étudiants et l'enseignant pourront valider les protocoles proposés, sans avoir besoin de se référer à une connaissance ou un test en laboratoire inaccessibles aux étudiants.
3. à la prise en compte éventuelle de certains problèmes de sélectivité, directement solubles par l'utilisation de la réactiothèque.

Le protocole originel, redonné par C. Arnaud dans son livre *d'Exercices corrigés de synthèse organique*, est représenté à la figure 1. **Le but n'est pas** que les étudiants retrouvent le protocole originel avec les étapes réactionnelles proposées par les chercheurs après sans doute des mois de travail. Mais il s'agit pour les étudiants de se familiariser avec la réactiothèque, pour retrouver des étapes réactionnelles pertinentes, à partir de l'analyse initiale des aménagements, et les valider comme cela est décrit ci-dessus.

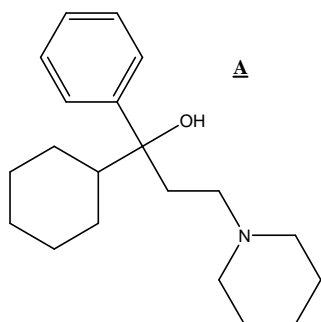
¹ Yamada, Kyotani, Manabe & Suzuki, 1979 (voir annexe) ; aussi dans le livre de C. Arnaud, 1998, p.224

Fig. 1. Schéma de synthèse extrait de C. Arnaud (1998), p. 224



Tâche n°2 : reconstituer un plan de synthèse

Nous cherchons à synthétiser l'espèce chimique **A**, utilisée contre la maladie de Parkinson.¹



1-cyclohexyl-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol

¹ Exemple tiré de Warren, 1978, pp.202-205

Deux plans de synthèses ont été proposés par des chercheurs, mais nous ne disposons que des informations présentées dans les figures 2 et 3.

Figure 2. Informations disponibles sur le plan de synthèse n°1 de l'espèce **A**.

Le benzène est l'espèce chimique de départ. Les étapes réactionnelles utilisées sont données ci-dessous (dans le désordre) :

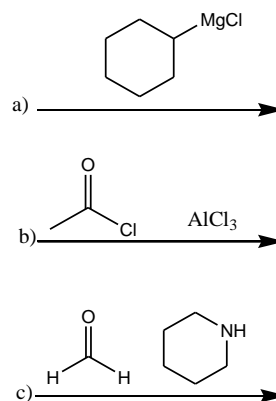
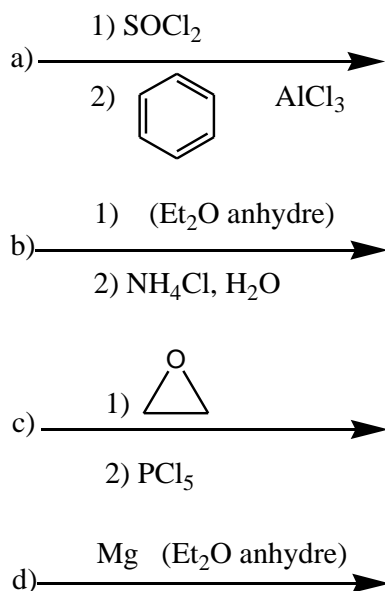


Figure 3. Informations sur le plan de synthèse n°2 de l'espèce A.

La pipéridine (ou azacyclohexane) et un acide carboxylique sont chacun un réactif de départ, dans cette synthèse convergente. Les étapes réactionnelles utilisées sont données ci-dessous (dans le désordre) :



Question 4 :

Reconstituer chacun des plans de synthèse. On s'aidera de la réactiothèque.

Réponse 4 :

Synthèse n°1 : b) puis c) (Mannich) puis a)
 Synthèse n°2 : A partir de RCOOH : a)
 A partir de la pipéridine : c) puis d)
 A partir des deux produits précédemment obtenus : b). Il faut alors R = cyclohexyle.

Question 5 :

En supposant que les rendements des transformations disponibles dans la réactiothèque soient les mêmes que ceux des

Ces synthèses ont été choisies car elles permettent de vérifier la prévision faite en fin de séquence n°1, selon laquelle une synthèse convergente est souvent plus avantageuse qu'une synthèse linéaire. Mais tout dépend du nombre et de la nature des étapes réactionnelles choisies...

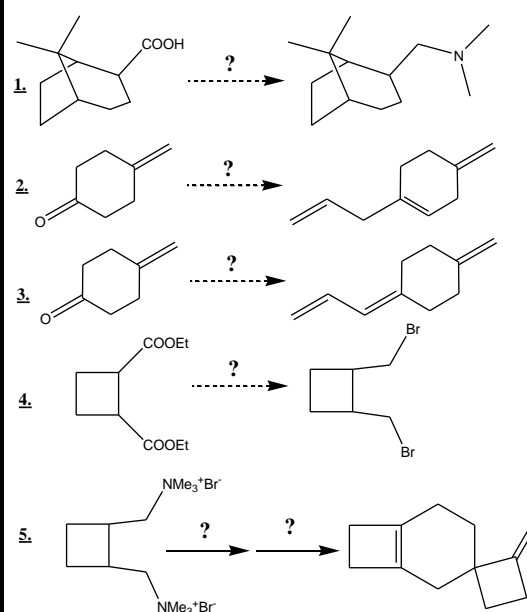
étapes réactionnelles de chacune de ces deux synthèses, estimer leur rendement global. Conclure.

Tâche n°3 : concevoir des synthèses simples

Question 6 :

En vous aidant de la réactiothèque proposez des (séquences d') étapes réactionnelles pour les synthèses décrites à la figure 4.

Figure 4. Quelques synthèses organiques



6. A partir du propan-2-ol et de composés minéraux courants, proposer une synthèse du 2,3-diméthylbut-2-ène.

Réponse 6 :¹

1. SOCl_2 puis Me_2NH puis LiAlH_4 ; ou autre
2. Organomagnésien, hydrolyse puis déshydratation ; ou autre
3. Wittig ; ou autre

¹ Les 5 premier exemples sont tirés du livre de C. Arnaud, 1998, aux pages 177, 38 et 45.

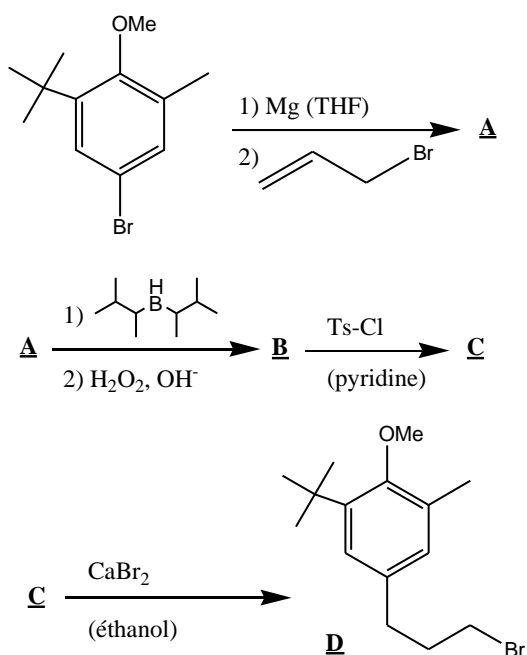
4. LiAlH_4 puis PBr_3 ; ou autre
5. Ag_2O , H_2O puis $\Delta(160^\circ\text{C})$ (Diels-Alder)
6. Synthèse d'un organomagnésien et de la propanone à partir de propan-2-ol, puis réaction entre les deux, et déshydratation. Ou encore via Wittig ; ou autre...

Evaluation finale de la séquence : synthèse d'une naphtoquinone

L'usage de la réactiothèque et de la calculatrice est autorisé.

On s'intéresse au début d'une synthèse organique proposée par Menting & al. (1983).¹

La première partie de cette synthèse est schématisée ci-dessous :



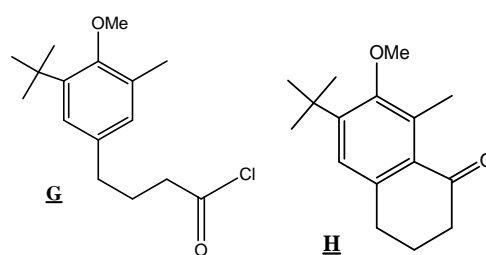
1. Déterminer la formule de **A**. Montrer que cette étape est un aménagement structural.
2. Déterminer les formules de **B** et **C**. De quels types d'aménagements s'agit-il ?

¹ Menting, Eichel, Schmand & Boldt, 1983 (voir annexe) ; voir aussi le livre de C. Arnaud, 1998, p.116.

Tous types d'exercices ou de problèmes peuvent être imaginés : avec ou sans produits de départ, avec ou sans les conditions réactionnelles, avec un choix à faire parmi des étapes réactionnelles dont certaines sont inutiles. **Des problèmes simples de sélectivité** peuvent être introduits, dont certains nécessiteraient de réinvestir les techniques de séparation physique apprises lors de la partie précédente. Des activités bien ciblées, plus ou moins guidées, associées à l'utilisation de la réactiothèque, permettent d'ouvrir toute une gamme de possibles.

Un but de ce type de séquence est de faire commencer l'acquisition de certaines séquences réactionnelles ou étapes réactionnelles utiles pour réaliser des aménagements fonctionnels ou structuraux. La réactiothèque n'est qu'une base de données, un support pour des activités avec les étudiants. En soit elle n'apporte pas de méthodologie particulière en synthèse organique. Ce sont le cours de chimie organique et des documents évolutifs (sur deux ans) inspirés du document 6 (roue des fonctions, principaux aménagements structuraux) qui seront organisateurs des apprentissages.

3. De quel type est l'aménagement entre **D** et **G**, représenté ci-dessous ?
4. Sachant que l'on passe par un organomagnésien **E**, proposer une séquence réactionnelle permettant de transformer **D** en **G**.



5. Quelles sont les fonctions chimiques portées par **G** et **H** ?
6. Il est possible de transformer **G** en **H** en une étape réactionnelle. Proposer des conditions réactionnelles.

Document 4 : Une base de données - La réactiothèque

Au moment de l'édition du présent document ressource, la réactiothèque n'est malheureusement pas terminée. Donc ne sont présentés ici que des extraits, et les principes de construction et d'utilisation de cet outil.

Il s'agit d'une base de données pour la synthèse organique, dont les réactions ont été choisies en rapport avec les programmes d'enseignement de la chimie organique jusqu'à bac+2.

La réactiothèque ne prétend pas à l'exhaustivité, et n'a pas pour vocation de présenter toutes les variantes de chaque réaction ; cependant l'enseignant pourra la modifier s'il le juge nécessaire.

Chaque transformation (une ou plusieurs réactions), est issue d'une publication d'une équipe de chercheurs. Sont alors donnés un schéma de synthèse sur un exemple précis, avec le rendement obtenu, la référence bibliographique de l'article, et éventuellement des remarques.

Chaque transformation se voit attribuer **un numéro** dans la base de données, celle-ci étant **organisée par principales liaisons cibles**, avec deux tables des matières, l'une structurée **par familles préparées** et l'autre **par familles transformées**.

Quelques sites Internet ¹ permettent l'accès à des bases de données gratuites et éventuellement utilisables dans la préparation de cours, ou avec les étudiants. Certains livres de chimie organique ² exposent des exemples de réaction, en précisant les références bibliographiques et des rendements.

Tout comme les chimistes organiciens, les étudiants ont ainsi accès à une base de données, contenant des exemples de transformations d'espèces chimiques, réalisées dans des contextes précis. Elle permet ainsi de montrer un des aspects du savoir de référence en chimie organique.

L'étudiant qui utilise une transformation de la réactiothèque doit donc **consciemment** la sortir de son contexte initial, afin de la transposer à d'autres espèces chimiques, d'autres situations expérimentales, d'autres problèmes de chimie organique. Cette "décontextualisation" ou "généralisation" **explicite** n'est alors pas anodine pour l'étudiant qui en comprend ainsi les limites.

Comme cette base de données fait partie du registre empirique, il est justifié qu'elle soit structurée par familles, en fonction de leurs propriétés et donc leur groupe fonctionnel. L'éclairage des chimistes contemporains sur cette base de données sera quant à lui contenu dans la structure du cours.

Si son utilisation régulière favorise sans doute l'apprentissage de certaines réactions de chimie organique, la réactiothèque n'a pas pour vocation d'être mémorisée en vue d'un examen / concours centré sur la restitution de réactions mémorisées.... Elle est un support de travail important pour le cours, et l'enseignant a tout loisir de prévoir, s'il le juge nécessaire, d'autres moyens pour la mémorisation (roue des fonctions, fiches "résumé" avec des réactions décontextualisées, bilans de fin de chapitre, etc.).

¹ Par exemple : <http://www.orgsyn.org/> ou encore :

<http://www.organic-chemistry.org/synthesis/>
² C. Arnaud, 1998, Carey & Sundberg, 1996, Carey & Sundberg, 1997, Fuhrhop & Penzlin, 1994, House, 1965, March, 2001, Mathieu, Panico & Weill-Raynal, 1985, Smith, 1994, Warren, 1982

Extraits de la réactiothèque :

Classification par liaisons cibles

N°	Cible	Précurseur	Transformation			
			Schéma de synthèse	Remarques	Rendement	Référence
1	C-H	C=C		Catalyse hétérogène (PtO ₂)	100%	JACS 1960, 82, 6082
2	C-H	C=C		Catalyse homogène par le réactif de Wilkinson : RhCl(PPh ₃) ₃	90-94%	Org Syn 1973 53, 63
3	C-H	C=C		Catalyse hétérogène (Nickel de Raney)	88%	JOC, 1993, 58, 2110,
4	C-H	C-I			85%	Org. Syn. 1935, 15, 27
5	C-H	C-Cl			70-83%	Org. Syn. 1967, 47, 103
6	C-H	C-Br			99%	JOC 1980, 45, 849

Préparations d'espèces chimiques : "? → B"

Alcool primaire [51]

Aldéhyde [52]

Alkylbenzène [46]

Cétone méthylée [49]

Dérivé d'acide carboxylique [54, 55, 56]

Organomagnésien et CO₂ [47]

→ Acides carboxyliques

Alcène [1, 2, 3]

Dérivé halogéné [4, 5, 6, 7]

Dérivé carbonylé [8, 9]

Organomagnésien [10]

Alcool [11]

→ Alcènes

Dérivé d'acide carboxylique et amine ou NH₃ [70, 74, 75]Acide carboxylique et amine ou NH₃ [72, 73]

Nitrile [68]

→ Amides

Dérivé halogéné et amine ou NH₃ [62, 63]

Dérivé carbonylé [64]

Nitrobenzène [84]

Amide [66]

→ Amines

Transformations d'espèces chimiques : "A → ?"

Acides carboxyliques

Alcool [59]

Amine ou NH₃ [72, 73]Δ (avec éventuellement P₄O₁₀) [60]

Halogénure d'acyle avec l'ion carboxylate [61]

LiAlH₄ [43]SOCl₂ ou PCl₃, ou PBr₃, ou PBr₅ [65, 66]

Alcènes

Cl₂ ou Br₂ [25]

Amides

H₂O, acide ou basique [54, 55]LiAlH₄ [53]P₂O₃ ou SOCl₂ [85]Br₂ / HO⁻ [57]

Amines

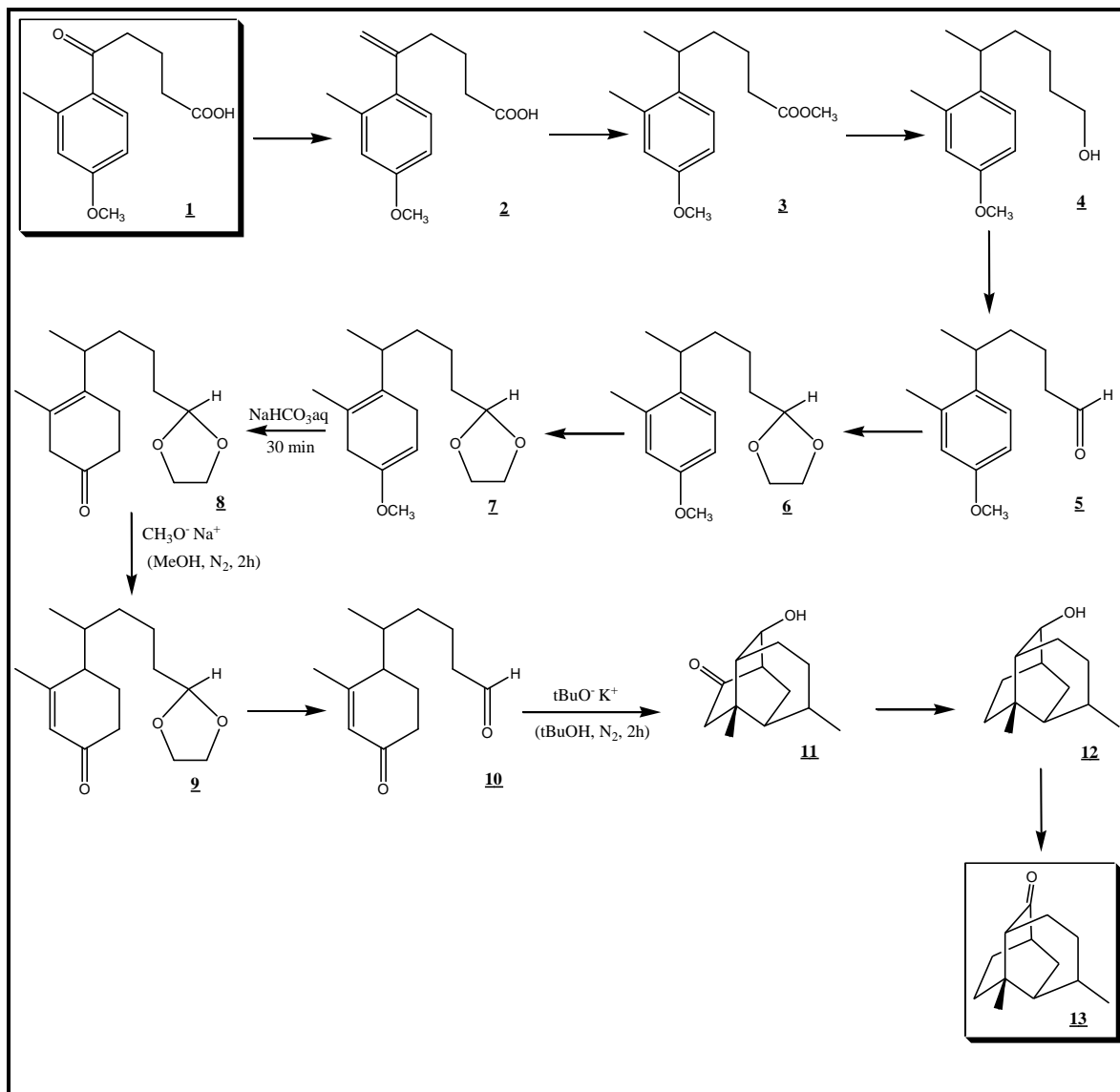
CH₃I puis Ag₂O, H₂O [15]

Dérivé d'acide carboxylique [72, 73]

NaNO₂/HCl [82]

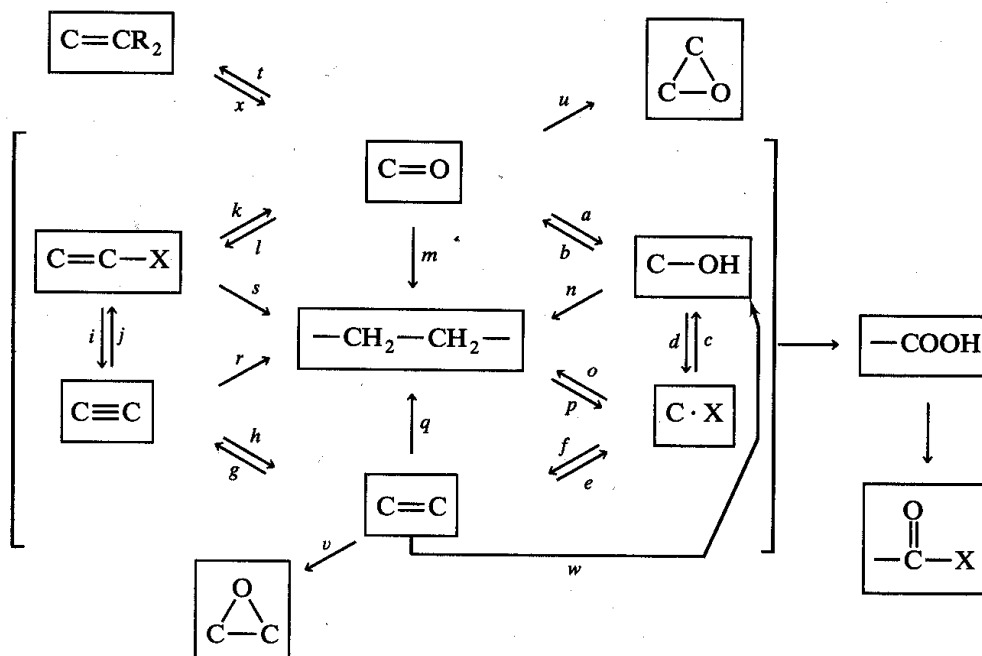
Document 5 : Plan de synthèse d'un précurseur du Patchouliol

D'après Yamada, K., Kyotani, Y., Manabe, S., & Suzuki, M. (1979). Total synthesis of (±)-patchouli alcohol and (±)-seychellene via a common homoisotwistane intermediate. *Tetrahedron*, 35, 293-298.



Document 6 : principaux aménagements fonctionnels et structurels

Extraits de (Smith, 1994), pages 11 et 8.
Voir l'article correspondant en annexe.






- | | |
|---|---|
| a. LiAlH_4 or NaBH_4 or $\text{H}_2/\text{cat.}$ | b. CrO_3 |
| c. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ or i. PPh_3 , RCO_2^- ,
$\text{MeO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Me}$,
ii. OH^- , iii. H_3O^+
(the Mitsunobo reaction) | d. PCl_5 , SOCl_2 ($\text{X}=\text{Cl}$); PBr_3 ($\text{X}=\text{Br}$); i. NaH ,
ii. RX ($\text{X}=\text{OR}$); i. PBr_3 or RSO_2Cl ,
ii. K phthalimide; hydrolysis or NaN_3 ; $\text{H}_2/\text{cat.}$
($\text{X}=\text{NH}_2$) |
| e. HX | f. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ or RO^-/ROH |
| g. i. Br_2 ii. NaNH_2 | h. $\text{H}_2/\text{cat.}$ or $\text{Na}/\text{NH}_3/\text{EtOH}$ |
| i. $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$ | j. HX |
| k. H_3O^+ | l. PCl_5 |
| m. $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}$ or $\text{Zn}(\text{Hg})/\text{HCl}$ | n. i. RSO_2Cl ii. LiAlH_4 |
| o. LiAlH_4 or $\text{H}_2/\text{cat.}$ | p. $\text{X}_2/h\nu$ or heat |
| q. $\text{H}_2/\text{cat.}$ | r. $2\text{H}_2/\text{catalyst}$ |
| s. Excess $\text{H}_2/\text{cat.}$ | t. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}_2$ |
| u. $\text{Me}_2\text{S}^+ -\text{CH}_2^-$ | v. RCO_3H |
| w. i. B_2H_6 , ii. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$
or i. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, ii. NaBH_4 | x. i. O_3 , ii. Me_2S or H_2O_2 |

FIGURE 1.1

Functional group exchange reaction wheel: a visual reminder of the interconvertibility of functional groups. Reprinted with permission from Smith, M. B. *J. Chem. Ed.*, 1990, 67, 848. Copyright 1990 American Chemical Society.

TABLE 1.1
Carbon-carbon bond forming reactions.

1. Cyanide	$R-X + CN^- \longrightarrow RC\equiv N$
2. Acetylides	$R-X + R'C\equiv C^- \longrightarrow R-C\equiv C-R'$
3. Organometallic reactions	(a) $RM + R^1-X \longrightarrow R-R^1$
M = MgX, Li, ZnX, ...	(b) $RM + \begin{array}{c} O \\ \\ R^1-C-R^1 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} OH \\ \\ R^1-C-R \\ \\ R^1 \end{array}$
	(c) $RM + \begin{array}{c} R^1 \\ \\ \triangle \\ \\ O \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R-C-OH \\ \\ R \end{array}$
4. Organocuprate reactions	(a) $R'_2CuLi + R'X \longrightarrow R-R'$
	(b) $R'_2CuLi + \begin{array}{c} O \\ \\ =C-R^1 \end{array} \longrightarrow R-CH_2-CH_2-C(=O)R^1$
5. Enolate alkylation	$\begin{array}{c} O^- \\ \\ R-C=C \end{array} + R^1X \longrightarrow \begin{array}{c} O \\ \\ R-C-CH_2-R^1 \end{array}$
6. Enolate condensation	$\begin{array}{c} O^- \\ \\ R-C=C \end{array} + \begin{array}{c} O \\ \\ R^1-C-X \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} O \\ \\ R-C-CH_2-C(=O)R^1 \end{array}$
7. Friedel-Crafts acylation	 + $\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-Cl \end{array} \xrightarrow{\text{Lewis acid}} \begin{array}{c} O \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-C-R \end{array}$
8. Friedel-Crafts alkylation	 + $R-X \xrightarrow{\text{Lewis acid}} \begin{array}{c} R \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
9. Wittig reaction	$\begin{array}{c} O \\ \\ R-C \end{array} \xrightarrow{Ph_3P=CR_2} \begin{array}{c} R \\ \\ C=C \\ \\ R \end{array}$
10. Diels-Alder cyclization	 + $\begin{array}{c} CH_2 \\ \\ CH_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{Cyclohexene} \end{array}$

Source: Reprinted with permission from Smith, M. B. *J. Chem. Ed.*, **1990**, 67, 848. Copyright 1990 American Chemical Society.

Exemple de séquence n°3 - Un mécanisme réactionnel de l'hydrolyse basique des esters

Plan de la séquence

Les principaux objectifs de cette séquence sont de :

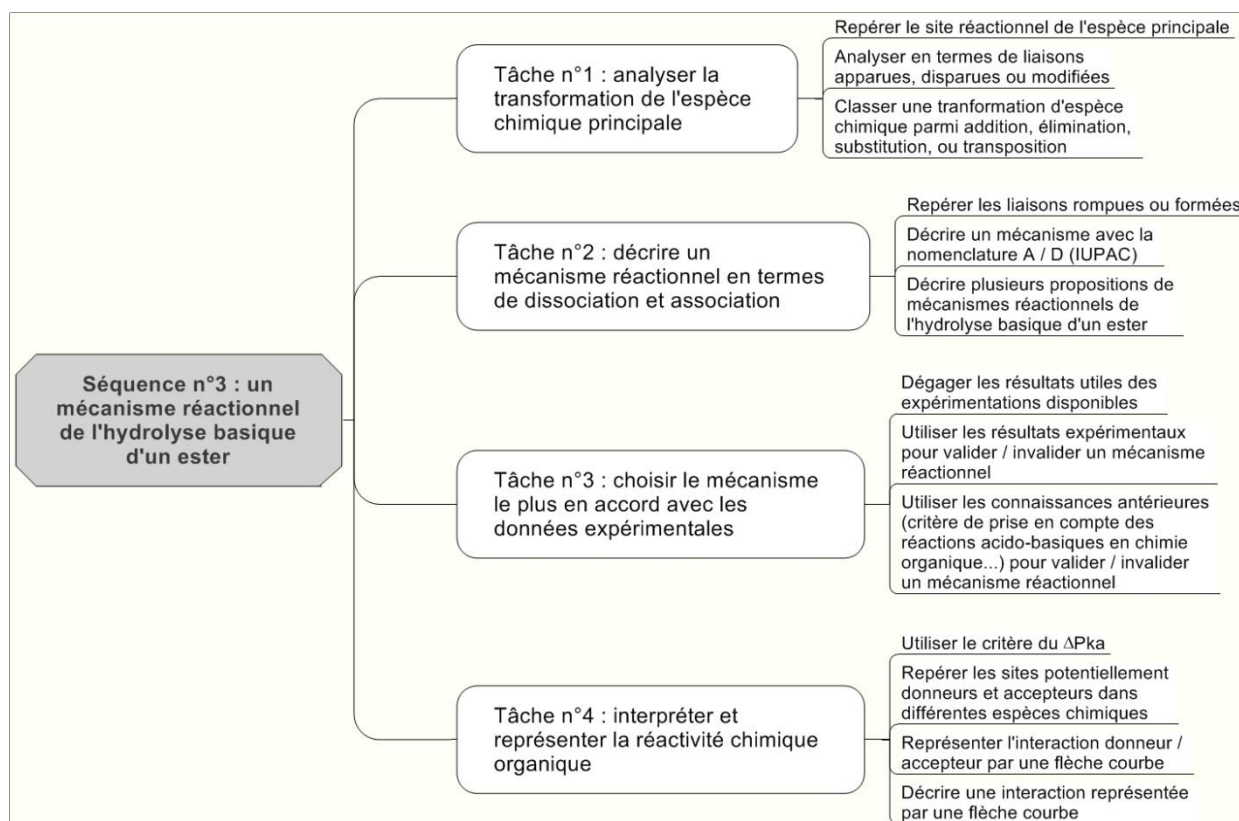
- Savoir classer une transformation parmi addition, élimination, transposition et substitution ;
- Comprendre ce qu'est un mécanisme réactionnel ;
- Décrire un mécanisme réactionnel en termes de rupture et formation de liaisons (nomenclature A/D) ;
- Savoir choisir un mécanisme réactionnel valide ;
- Connaître le modèle donneur / accepteur de la réactivité chimique organique ;
- Comprendre et utiliser le symbolisme de la flèche courbe ;
- Connaître le critère du ΔpK_a ;

- Connaître un mécanisme probable de l'hydrolyse basique des esters.

Les principaux prérequis sont alors de :

- Connaître la structure des espèces chimiques organiques ;
- Connaître la notion de réaction chimiques ;
- Connaître les réactions d'estérification – hydrolyse ;
- Connaître les réactions acido-basiques en chimie organique, et leur critère de prise en compte.

Le plan de la séquence, articulant tâches et sous-tâches, est donné ci-dessous.

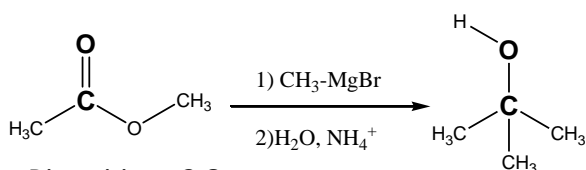


Tâche n°1 : analyser la transformation de l'espèce chimique principale

Le document 3 schématise la synthèse totale de la juvabione associant les résultats publiés par deux équipes de recherche, ceux de Schultz *et al.* pour le début de la synthèse et ceux de Ficini *et al.* pour la fin.

Nous étudions la transformation de l'espèce chimique principale pour chaque étape de la synthèse organique, en comparant à chaque fois la nature des liaisons entre le réactif principal et le produit principal. On recherchera les liaisons qui ont « disparu » du réactif principal, qui sont « apparues » dans le produit principal, ou encore celles qui ont été « modifiées » (changement de la multiplicité d'une liaison).

Exemple :



Disparition : **C-O**

Modification : **C=O** devient **C-O**

Apparition : **C-C**, **C-C** et **O-H**

On appellera **site réactif** l'atome ou le groupe d'atomes appartenant au réactif principal **et** au produit principal d'une transformation, subissant des apparitions, disparitions ou modifications de liaisons.

Exemple : dans la transformation précédente le site réactif est constitué de l'atome de carbone et de l'atome d'oxygène, représentés en gras.

Question 1 :

Pour chaque étape de la synthèse de la juvabione étudier ce qu'il advient des liaisons des molécules principales.

Il s'agit ici d'un travail de **comparaison entre deux espèces chimiques**, sans chercher à savoir quelle liaison a été vraisemblablement rompue ou formée pendant les réactions elles-mêmes, modélisées par un mécanisme réactionnel. C'est pourquoi nous choisissons à ce niveau les termes d'apparition, modification et disparition de liaisons, en conservant les termes de rupture et création de liaisons pour l'élaboration des mécanismes réactionnels.

En s'intéressant à l'évolution des liaisons, on renforce la connaissance des structures moléculaires précédemment acquises, et on pose quelques jalons facilitant par la suite des calculs thermodynamiques fondés sur les énergies de liaisons, et l'étude des mécanismes réactionnels.

Les définitions ont été modifiées afin de les rendre **plus générales et opérationnelles**.

Il s'agit d'une catégorisation explicite obtenue par comparaison de la structure du réactif principal avec celle du produit principal. Il faut veiller à **dissocier la classe de la transformation** (ex : substitution) **des mécanismes réactionnels** qui lui seront associés par la suite (ex : S_N1 , S_N2 , AN-E, SE_{Ar} ...).

Les transformations d'espèces chimiques peuvent être classées en plusieurs catégories ou classes : **les additions, les éliminations, les substitutions (ou échanges) et les transpositions (ou réarrangements)**. Voir le document 7.

Question 2 :

A l'aide du document 7, déterminer la classe de chaque étape dans la synthèse de la juvabione.

Réponses 1 et 2 :

Etape de la synthèse		Comparaison des liaisons au sein des espèces chimiques principales (<i>les atomes des sites réactifs sont représentés en gras</i>)			Classe de la transformation
		Réactif principal		Produit principal	
		Disparition	Modification	Apparition	
1	2	C-H		C-C	Substitution
2	3		C=O	C-O C-C O-Mg	Addition
3	4	C-O C-O	C-C C=C C-O	C=C C-C C=O	Elimination ¹
4	5	C-Cl		C-I	Substitution
5	6	C-I C-H		C-C (cycle)	Elimination
6	7		C=C	C-C C-H C-H	Addition
7	8	C-C (cycle)		C-O C-O	Addition ²
8	9	C-O (cycle)		O-H ou O-C ³ C-O	Addition
9	10	O-H		O-Si	Substitution
10	11	C-O		C-C	Substitution
11	12		C=O	C-O O-C	Addition
12	13	O-Si		O-H	Substitution
13	14	O-H C-H	C-O	C=O	Elimination
14	15	C-H		C-C	Substitution
15	16		C=O	C-O O-H C-H	Addition
16	17	O-H		O-S	Substitution
17	18	C-O C-H	C-C	C=C	Elimination
18	19	C-O O-C	C-O	C=O	Elimination

¹ Il y a disparition de deux liaisons simples, et sur l'ensemble du site réactif (constitué de 3 atomes de carbone et de l'atome d'oxygène) on passe de une à deux liaisons doubles (apparition d'un doublet liant entre les atomes du site réactif).

² Cette transformation est parfois appelée « transposition » de Baeyer-Villiger ». Le terme de transposition correspond en fait à une étape du mécanisme réactionnel, où aurait lieu une migration vers l'oxygène. Avec notre modèle d'analyse ici, sans approche mécanistique pour le moment, cette transformation est une addition : apparition de deux liaisons simples et disparition du doublet liant entre les deux atomes de carbone du site réactif.

³ L'étape 8-9 peut donner deux réponses possibles par rapport à notre modèle d'analyse axé sur les liaisons disparues, modifiées ou apparues. Nous retrouvons ici le débat des chimistes organiciens dans leur recherche du mécanisme réactionnel de l'estérification. Une étude plus poussée du mécanisme réactionnel pourra permettre de trancher ultérieurement sur la nature des liaisons vraisemblablement rompues et créées.

Tâche n°2 : décrire un mécanisme réactionnel en termes de dissociation et association

Définition :

Le mécanisme réactionnel est une construction théorique, étayée par des informations expérimentales, interprétant au niveau moléculaire le passage des réactifs aux produits lors d'une réaction chimique.

En synthèse organique, il peut être utile de savoir transformer un ester en acide carboxylique. On réalise alors l'hydrolyse de l'ester. Cette réaction est catalysée soit par un milieu acide, soit un milieu basique.

Questions préliminaires :

1. Retrouver dans la réactiothèque le schéma de synthèse d'un acide carboxylique à partir d'un ester, par une hydrolyse basique suivie d'une acidification du milieu.
2. A partir du schéma de synthèse précédent, décrire le protocole expérimental mis en œuvre. A quoi sert l'ajout d'acide chlorhydrique dans la deuxième étape ?
3. De quel type d'aménagement s'agit-il ?
4. Etudier ce qu'il advient des liaisons lors de la transformation de l'ester en acide carboxylique. A quelle classe d'étape réactionnelle appartient-elle ?

Réponses :

...Disparition d'une liaison C-O ou O-C dans l'ester, et apparition d'une liaison C-O ou O-H. Ici apparaît donc le problème de la liaison C-O vraisemblablement rompue (rupture alkyle ou rupture acyle ?). Classe de la transformation : substitution.

Historiquement, on savait faire du savon (par hydrolyse basique des corps gras) avant même que la chimie n'ait le statut de science. Mais c'est entre 1900 et 1940 que les scientifiques ont essayé de comprendre le

mécanisme de cette réaction. Nous décidons d'étudier ce mécanisme, dans le cas d'un ester plus simple, l'éthanoate de pentyle. Nous présentons dans le document 8, quatre propositions de mécanismes réactionnels.

L'IUPAC¹ propose de décrire les mécanismes réactionnels **par rapport aux formations et ruptures de liaisons au sein de la molécule principale à chaque étape**. Ainsi on symbolise par **A** (association, attachement) une formation de liaison avec le site réactif, et par **D** (dissociation, détachement) une rupture de liaison avec le site réactif. Si les ruptures et formations de liaisons sont simultanées, on accole les symboles A et D (par exemple : ADD), par contre si elles sont successives (différentes étapes), on indique les symboles A et D dans l'ordre des étapes, en les séparant par un signe + (par exemple : A+D). Remarquons que la modification de la multiplicité d'une liaison pendant une étape, n'apparaît pas dans cette nomenclature, car elle est une conséquence automatique des formations et ruptures de liaisons avec le site réactif.

Pour l'IUPAC, la nomenclature de Ingold (S_N1 , S_E2 ... etc.) a été modifiée et complétée au fil des décennies, mais elle **porte en elle deux problèmes** : elle mélange un aspect phénoménologique (substitution, élimination...) et un aspect moléculaire et mécanistique (molécularité, caractéristiques électroniques), et elle est source d'ambiguïtés (la gamme S_N2 - S_N1 dans les solvolyses et d'autres substitutions, l'attribution d'un même nom à des mécanismes différents comme pour S_E2).

Nous n'utiliserons pas strictement la nomenclature IUPAC, mais nous n'en conservons que certains éléments, faciles à mettre en œuvre et nous semblant utiles, en 1^{ère} année de chimie organique.

¹ Guthrie, 1989 ; disponible sur Internet à l'adresse : <http://iupac.org/publications/pac/61/1/0023/>

Question (document 8):

Décrire chacun des mécanismes du document 8 avec la nomenclature A / D de l'IUPAC. Déterminer la rupture (alkyle ou acyle) privilégiée par chaque mécanisme.

Réponse :

Mécanisme 1 : AD (rupture alkyle)

Mécanisme 2 : AD + D (rupture acyle)

Mécanisme 3 : A+D+D (rupture acyle)

Mécanisme 4 : A+D+D (problème !)

Tâche n°3 : choisir le mécanisme le plus en accord avec les données expérimentales

Le mécanisme 4 n'est donc pas valide, car il explique la formation d'autres produits que ceux de la réaction d'hydrolyse basique de l'ester.

Le document 9 décrit l'expérimentation de Polanyi & Szabo¹ permettant d'éclairer en partie le choix du mécanisme réactionnel le plus probable.

Questions (document 9) :

1. Donner le schéma de synthèse de l'éthanoate de pentyle, utilisée par ces chercheurs.
2. En considérant le cas initial d'une molécule d'eau marquée avec ¹⁸O, écrire les équations de la réaction du sodium métallique avec l'eau, de la réaction d'hydrolyse basique de l'ester, et de celle de la déshydratation de l'alcool obtenu.
3. Dans le cas d'une rupture alkyle, prévoir dans quelle espèce chimique devrait se trouver l'oxygène-18 lors de l'hydrolyse

Les notions de facteurs cinétiques et de catalyseur sont connues depuis la terminale S.

Cette question permet aux étudiants de prendre connaissance des différentes propositions de mécanismes, et de les décrire rapidement en termes de formation et rupture de liaisons, avant d'aller plus loin.

basique de l'ester. Même question dans le cas d'une rupture acyle.

4. Conclure, par rapport aux résultats obtenus. En déduire les mécanismes les plus vraisemblables parmi les 3 mécanismes restants.

Réponses :

... Le mécanisme 1 n'est pas en accord avec les résultats de l'expérience car il correspond à une rupture alkyle, alors que l'expérience montre une rupture acyle dans l'ester. Les mécanismes 2 et 3 sont donc en accord avec l'expérience.

Il reste à savoir si la rupture acyle et la formation de la liaison entre le carbone fonctionnel et HO⁻ ont lieu simultanément (AD), ou successivement (A+D) avec passage par un intermédiaire réactionnel tétravalent.

Le document 10 décrit une autre expérience de marquage isotopique² apportant des éléments de réponse au dernier problème posé.

Questions préliminaires (doc. 10) :

1. Donner le schéma de synthèse du benzoate d'éthyle à partir du benzonitrile.
2. Proposer un schéma de synthèse du chlorure de benzoyle à partir de l'acide benzoïque (ou pourra s'aider de la réactiothèque).
3. Pourquoi la transformation s'arrête-t-elle par ajout d'hydrogénocarbonate de sodium et refroidissement brutal ?
4. En considérant le cas initial d'une molécule d'ester marquée avec ¹⁸O sur le groupe C=O, écrire l'équation de la réaction d'hydrolyse basique de l'ester (on

¹ Polanyi & Szabo, 1934 (voir annexe)

² Bender, 1951 (voir annexe)

répondra à cette question pour chacun des trois esters).

5. En considérant le cas initial d'une molécule d'ester marquée avec ^{18}O sur le groupe $\text{C}=\text{O}$, écrire les équations de la réaction de décomposition thermique de l'ester, puis celle de décarboxylation de l'acide carboxylique obtenu (on répondra à cette question pour chacun des trois esters).
6. A quoi correspondent les masses 46 et 48 dans la technique spectrométrique utilisée ?

Question finale (document 10) :

Lequel des deux mécanismes restants est en accord avec les résultats obtenus ?

Une reformulation de la question avec les étudiants, conduit à :

Comment à partir de chacun des deux mécanismes restants, pouvons-nous envisager la transformation d'une molécule d'ester marquée en une molécule d'ester non marquée ?

Réponse :

Une réponse d'étudiant pourrait être de considérer la réaction inverse lors de la première étape, permettant de reformer l'ester [notion apprise en Terminale S + équilibres acido-basiques étudiés lors d'un précédent chapitre]. Cependant dans les deux cas, la réaction inverse laisse l'oxygène-18 dans la liaison $\text{C}=\text{O}$ de l'ester reformé [principe de réversibilité microscopique abordé précédemment lors des équilibres acido-basiques].

Il faut donc trouver un moyen de transformer l'oxygène marqué en groupe OH afin qu'il puisse partir lors de la réaction inverse de la première étape ; une réaction acido-basique (directe ou via le solvant) peut être envisagée (voir les figures 1 et 2). Ainsi

Voir nos remarques sur le symbolisme de la flèche et celui du signe égal, dans la séquence n°1.

Les étudiants sont amenés ici à proposer des hypothèses explicatives, qui peuvent être validées ou invalidées **par l'ensemble de la classe**, en fonction de certains critères¹ :

- **critère de cohérence entre la proposition et les connaissances disponibles** (la proposition est-elle cohérente ou contradictoire avec ce que les étudiants connaissent déjà : les phénomènes, les méthodes, les éléments théoriques ?),
- **critère de cohérence entre les propositions** (deux propositions validées sont-elles cohérentes entre elles ?),
- **critère de pertinence** de la proposition par rapport à la question posée (est-ce que la proposition répond à la tâche demandée aux étudiants ?),
- **critère d'économie** (à capacité explicative identique, la proposition ou la connaissance la plus simple est privilégiée).

les deux mécanismes seraient susceptibles d'expliquer la perte d'oxygène-18.

Cependant, tout dépend de l'efficacité des réactions acido-basiques envisagées [critère appris lors d'un chapitre précédent sur les équilibres acido-basiques en chimie organique].

Nous effectuons ci-dessous un rappel de ce critère :

Critère de prise en compte des réactions acido-basiques en chimie organique :

Une réaction acido-basique d'équation $\text{B}^- + \text{AH} = \text{A}^- + \text{BH}$, pourra être prise en compte avant la plupart des autres réactions de chimie organique si :

- **elle est la plus rapide** : c'est le cas de toutes les réactions acido-basiques (en particulier entre deux hétéroatomes)² ;

¹ Morge & Boilevin, 2007, pp.33-36

² Grossman, 2008, Isaacs, 1987, March, 2001, Scudder, 1997 (voir annexe)

exception : réaction entre un carbanion et un atome d'hydrogène lié à un carbone ;

- sa constante d'équilibre est suffisante¹ :

$$K_{eq} = 10^{(pK_a(B^-/BH) - pK_a(A^-/AH))} \geq 10^{-8}$$

Si $K_{eq} > 10^7$, la réaction acido-basique pourra être considérée comme irréversible.

Dans le mécanisme 2 : le transfert de proton est rapide (il n'a pas lieu entre deux atomes de carbone), mais sa constante d'équilibre est trop faible pour qu'il soit pris en compte :

$$K_{eq} = 10^{(-7-5)} = 10^{-12} < 10^{-8}$$

Quant au mécanisme 3 : le transfert de proton est rapide (il n'a pas lieu entre deux atomes de carbone), et sa constante d'équilibre est suffisante ($K_{eq} = 1$) pour pouvoir être pris en compte.

Ainsi seul le mécanisme 3, formant un intermédiaire tétravalent, avec réactions acido-basiques efficaces en son sein, permet d'expliquer la perte d'oxygène-18 dans l'ester.

Figure 1. Mécanisme 2 avec un transfert de H⁺ supplémentaire

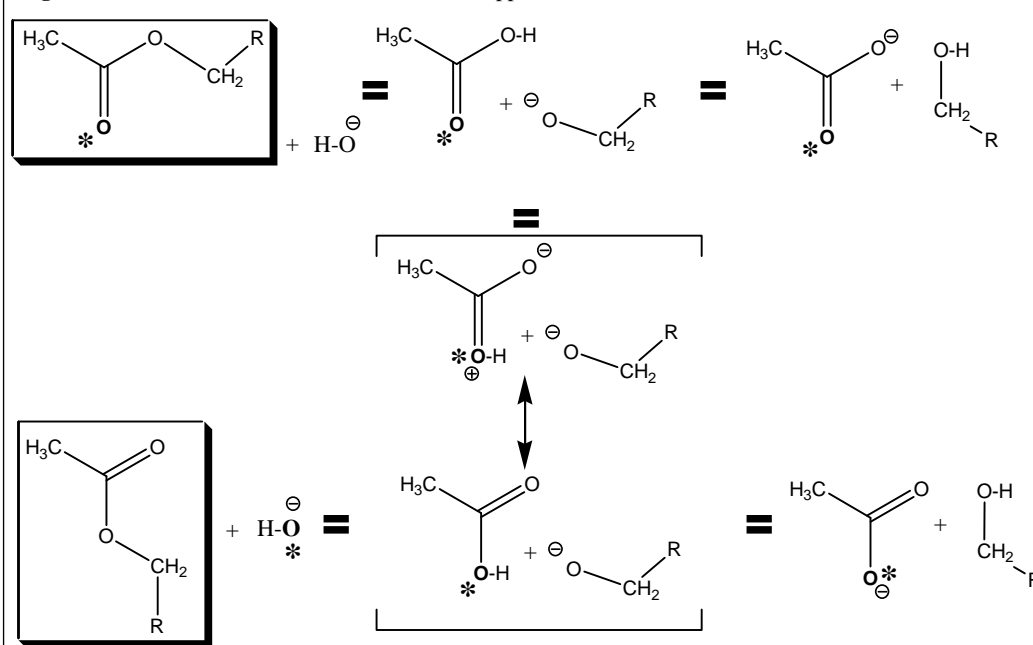
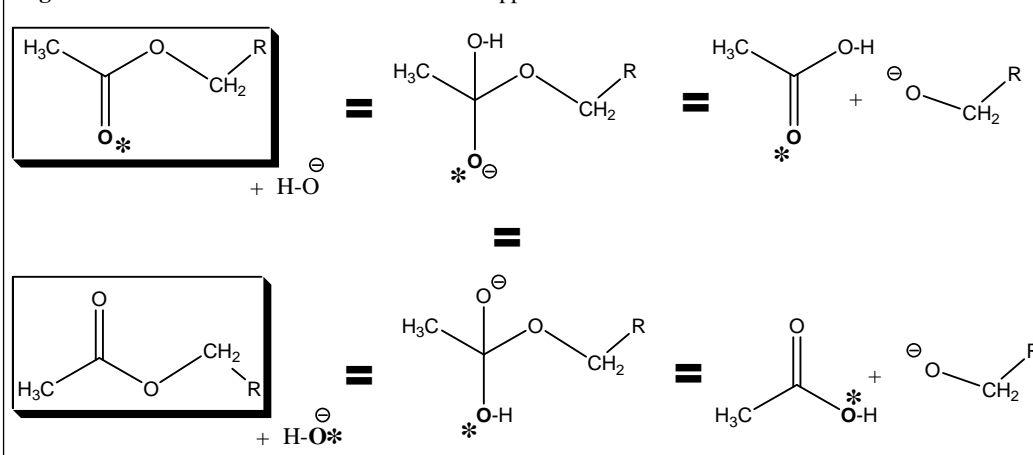


Figure 2. Mécanisme 3 avec un transfert de H⁺ supplémentaire



¹ Grossman, 2008, Scudder, 1992, Scudder, 1997 (voir annexe)

Question (fin du mécanisme 3) :

La dernière étape du mécanisme 3 (document 8) est-elle valable ?

Réponse :

Toujours avec le critère de prise en compte des réactions acido-basiques en chimie organique, nous trouvons que la réaction acido-basique correspondant à cette étape est rapide avec une constante d'équilibre suffisante : $K_{eq} = 10^{16.5} = 10^{11} > 10^8$.

En outre $K_{eq} > 10^7$, la dernière étape du mécanisme est donc irréversible, ce qui constitue une force motrice à la réaction d'hydrolyse basique d'un ester : ceci est en accord avec le caractère total de cette réaction (connu par les étudiants depuis le lycée).

En conclusion, aux vues des résultats expérimentaux et des quelques outils théoriques à notre disposition, nous pouvons valider le mécanisme 3 pour la réaction d'hydrolyse basique d'un ester.

En fait il s'agit du mécanisme réactionnel consensuellement admis dans les situations classiques (concentration et nature des espèces chimiques utilisées) d'hydrolyse basique des esters. Dans d'autres conditions bien spécifiques ont été "observés" d'autres mécanismes réactionnels.

Tâche n°4 : interpréter et représenter la réactivité chimique organique

Question (retour sur le mécanisme 4) :

Revenons au mécanisme 4 (document 8), qui a été invalidé car il proposait le départ du carbanion CH_3^- au lieu de l'ion alcoolate $R-CH_2-O^-$, ce qui avait pour conséquence l'apparition de produits non-conformes avec la réalité expérimentale. Mais pourquoi le départ de ce carbanion n'est-il pas

envisageable ? Comment pouvons-nous prévoir quel départ est envisageable ?

Cette question a pour but d'introduire auprès des étudiants le **critère du ΔpK_a** , après une discussion sur la stabilité relative du groupe entrant et du groupe sortant dans une réaction de chimie organique, et une analogie avec la stabilité relative de la base réactive et la base produite dans une réaction acido-basique.

Le **critère du ΔpK_a** a initialement été intégré dans un **logiciel d'aide à la conception de synthèses organiques**¹, permettant de prévoir les produits de réactions chimiques organiques connaissant les réactifs et les conditions expérimentales. **Contrairement à de précédents logiciels, fondés sur des bases de données expérimentales, ce logiciel a été construit sur des considérations mécanistiques, permettant de faire rapidement et efficacement lors de la simulation, le tri parmi les réactions concurrentes possibles.** Le critère du ΔpK_a a ensuite été repris et modifié (ΔpK_a passant de 3 à 8) par quelques universitaires américains² dans leur enseignement de chimie organique.

Il s'agit évidemment d'une **approximation thermodynamique avec un certain domaine de validité**, qui peut malgré tout (avec quelques précautions) **rendre de bons services lorsqu'on débute en chimie organique...** Des considérations thermodynamiques plus fines sont introduites plus tard si on se réfère à l'exemple de progression présenté au début de ce document.

¹ Salatin & Jorgensen, 1980

² Scudder, 1992, Scudder, 1997, Straumanis, 2008 (voir annexe)

Critère du ΔpK_a pour les réactions de chimie organique :

Le pK_a du groupe partant (molécule ou anion) produit par la réaction étudiée doit être au maximum à 8 unités au-dessus du pK_a du groupe entrant (molécule ou anion), afin que la réaction soit considérée comme envisageable :

$$pK_a (\text{gpe partant}) \leq pK_a (\text{gpe entrant}) + 8$$

Réponse (retour sur le mécanisme 4) :

Ainsi dans le mécanisme 4 le pK_a du carbanion (de l'ordre de 50) n'est pas inférieur à 24 (= pK_a de l'ion hydroxyde (16) + 8), ce qui empêche d'envisager cette réaction. Par contre dans le mécanisme 3, la réaction est envisageable dans le sens direct comme dans le sens indirect :

$$pK_a (R-CH_2-O^-) < pK_a (HO^-) + 8$$

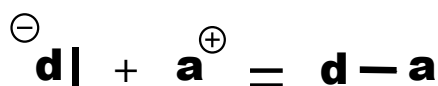
$$pK_a (HO^-) < pK_a (R-CH_2-O^-) + 8$$

Et comme nous l'avons déjà mentionné, c'est la réaction acido-basique finale entre l'ion alcoolate et l'acide éthanoïque qui impose le sens global de la réaction.

Afin d'aller plus loin dans l'interprétation de la réactivité en chimie organique, est introduit un modèle d'interaction entre un donneur et un accepteur.

Définition :

En chimie organique il existe une classe importante de réactions, dites réactions polaires ou ioniques. Ces réactions peuvent être modélisées par la création d'une liaison entre un site donneur (site d'une espèce chimique qui tend à fournir lui-même le doublet d'électrons de la liaison) et un site accepteur (site d'une espèce chimique qui tend à capter le doublet d'électrons créant la liaison).



Nous proposons l'emploi de la terminologie **donneur / accepteur** englobant celle de **acide / base au sens de Lewis** et celle de **nucléophile / électrophile**, afin d'insister sur le principe électronique commun qui les sous-tend, sans pour autant perdre les étudiants débutant en chimie organique avec des terminologies construites dans deux contextes théoriques différents (thermodynamique et cinétique). Cela n'empêche pas de signaler l'existence des autres termes.

En outre la terminologie **donneur / accepteur** est utilisée en **rétrosynthèse** pour caractériser les différents types de synthons, en fonction de leur aptitude à fournir ou capter un doublet électronique. Ceci renforcera la cohérence avec les notions de rétrosynthèse prévues dans la partie suivante, si on se réfère à l'exemple de progression proposé dans ce document.

Cas particulier : Le site basique d'une base de Brønsted est un site donneur ; l'ion H^+ est l'accepteur (ici le site est confondu avec l'espèce) ; l'acide de Brønsted est l'espèce chimique obtenue lors de la formation de la liaison.

Un site d'une espèce chimique est **potentiellement** un site *donneur* s'il répond à au moins un des critères suivants ¹ :

Don1 : Il possède un doublet non liant (doublet n) et une charge nulle ou négative

Don2 : Il est excédentaire en électrons dans une liaison simple ou multiple polarisée (doublet sigma ou pi)

Don3 : Il comporte un doublet pi (enrichi ou non par un substituant électrodonneur ; aromatique) entre deux atomes de carbone.

Un site d'une espèce chimique est **potentiellement** un site *accepteur* s'il répond à au moins un des critères suivants :

Acc1 : Il possède une lacune électronique avec une charge nulle ou positive

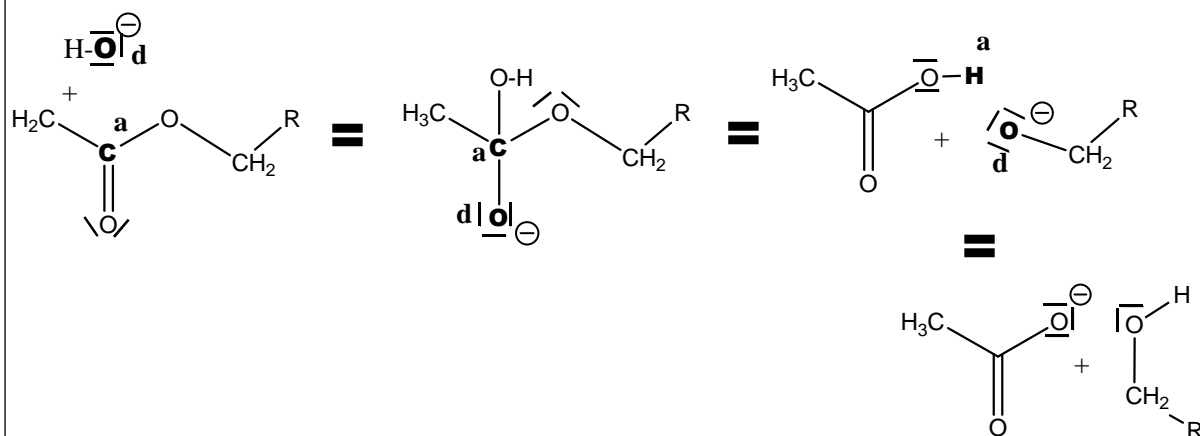
Acc2 : Il est déficitaire en électrons dans une liaison (simple ou multiple) polarisée (ou polarisable).

"Potentiellement" car tout dépend de la qualité de l'interaction dans le couple donneur / accepteur, et des conditions de l'expérience. D'autres éléments théoriques de types thermodynamique, cinétique, etc. (déjà appris ou à apprendre ultérieurement) seront souvent nécessaires pour conclure.

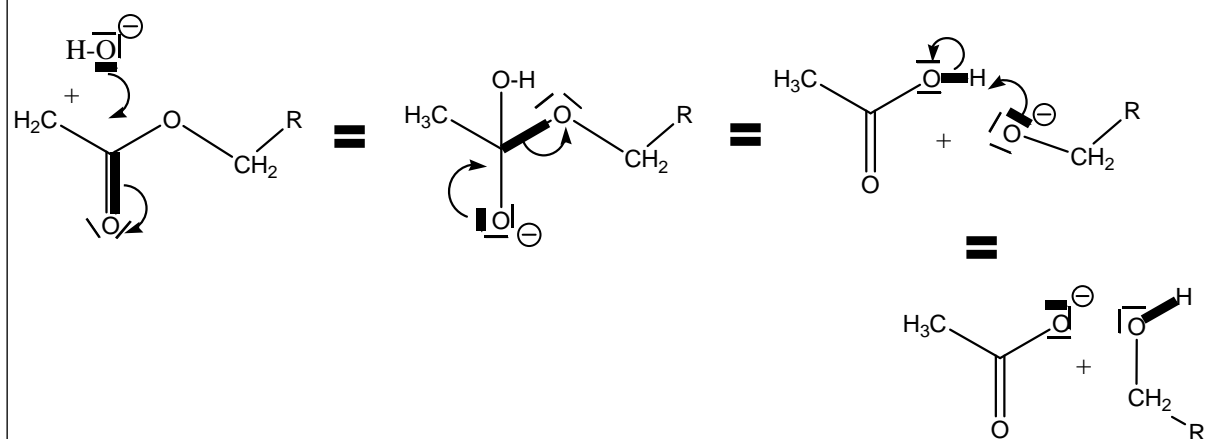
Il est important de **travailler et décomposer l'introduction de ce symbolisme pour que sa signification par rapport à la réactivité chimique soit bien perçue par les étudiants**. Il s'agit de travailler d'abord la réactivité en chimie organique avant d'introduire le jeu de flèches. **Commencer par "raconter l'histoire" avec le jeu de flèche risquerait de faire suivre aux étudiants un chemin balisé masquant pourquoi certains choix de route ont été faits (par exemple pourquoi R ne part pas dans l'hydrolyse basique d'un ester ?).**

Après s'être entraîné à repérer les sites **potentiellement donneurs et accepteurs** pour différentes espèces chimiques, le **symbolisme de la flèche courbe** et sa signification sont introduits. Ces notions permettent de compléter la compréhension du mécanisme d'hydrolyse basique d'un ester (voir figures 3 et 4).

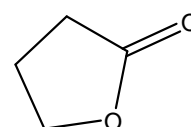
Figure 3. Mécanisme de l'hydrolyse basique d'un ester et couples donneur / accepteur



¹ Scudder, 1992

Figure 4. Mécanisme de l'hydrolyse basique d'un ester

Evaluation finale de la séquence : mécanisme d'hydrolyse d'une lactone



L'usage de la réactiothèque et de la calculatrice est interdit. L'usage d'une table de pKa est autorisé.

1. Donner le schéma de synthèse de l'acide carboxylique produit à partir de l'éthanoate de méthyle, via une hydrolyse basique.
2. A quelle classe appartient cette transformation ?
3. Donner le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse basique, conduisant à la formation de l'ion éthanoate.
4. Décrire ce mécanisme selon la nomenclature A/D de l'IUPAC.
5. Pourquoi n'envisage-t-on pas la rupture de la liaison carbone-carbone (plutôt que celle de la liaison carbone-oxygène) dans le mécanisme précédent ?

Des chercheurs (Long & Friedman, 1950) ont utilisé la spectrométrie de masse¹ afin de comprendre le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse de la lactone suivante :

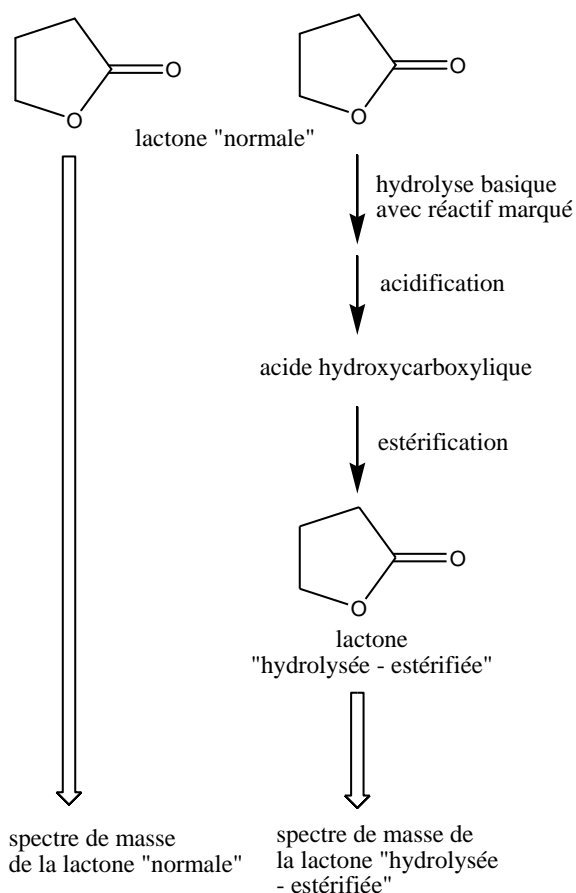
6. Quelle est la fonction portée par la lactone ?
7. Proposer un mécanisme réactionnel de l'hydrolyse basique de cette espèce chimique. On indiquera les interactions donneur /accepteur, et les flèches courbes.
8. Montrer alors que si nous réalisons cette hydrolyse en présence d'hydroxyde de sodium marqué à l'oxygène-18, ce dernier se retrouvera dans le carboxylate.
9. Expliquer pourquoi l'oxygène-18 pourrait être indifféremment sous la forme C=O ou ionique dans le carboxylate.

Après hydrolyse basique d'un échantillon de lactone en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium marqué, les chercheurs acidifient le milieu. L'acide hydroxycarboxylique récupéré est placé en présence d'acide sulfurique, à 23°C, pendant 124h, afin qu'il produise à nouveau la lactone par une estérification intramoléculaire. (voir schéma de principe suivant).

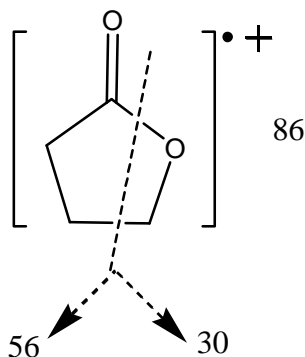
Les chercheurs réalisent le spectre de masse de la lactone obtenue (qu'on nommera lactone "hydrolysée-estérifiée"). Il est

¹ Long & Friedman, 1950 (voir annexe)

comparé au spectre de masse d'un échantillon "normal" de lactone. La différence entre les deux spectres permettra de déterminer lequel des deux atomes d'oxygène de la lactone hydrolysée-estérifiée est marqué.



Nous représentons ci-dessous une des fragmentations possibles pour la lactone :



Pics considérés	Rapport des intensités des pics considérés	
	Cas de la lactone "normale"	Cas de la lactone "hydrolysée - estérifiée".
88 / 86	0,0065	0,0185
58 / 56	0,0097	0,0218
31 / 29	0,0657	0,0679
30 / 28	0,0211	0,0182

10. A quoi correspond la formule chimique entre crochets ?

11. A quoi correspondent les nombres indiqués ?

12. Dans cette expérience, les chercheurs s'intéressent aussi aux pics 88, 58 et 32. Pourquoi ?

Dans le tableau ci-dessous sont représentés des rapports d'intensité de pics, dans le cas de la lactone "normale", et dans celui de la lactone "hydrolysée - estérifiée".

Dans le tableau ne figurent pas le rapport 32/30 mais les rapports 31/29 et 30/28. Il s'agit des fragments 29 (31) et 28 (30) ayant perdu respectivement un ou deux atomes d'hydrogène par rapport au fragment 30 (32).

13. Le rapport des intensités augmente de manière significative pour les deux premières lignes, mais ne varie pas de manière significative pour les deux lignes suivantes. Qu'ont pu en déduire les chercheurs sur la place de l'oxygène marqué dans la lactone hydrolysée - estérifiée ?

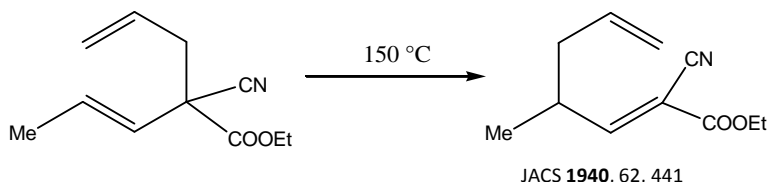
14. Cette expérimentation est-elle en accord avec le mécanisme proposé à la question 7. ? On montrera que quelque soit le groupe OH qui est éliminé lors de l'estérification intramoléculaire, la conclusion est la même.

Document 7 : Détermination de la classe d'une transformation d'espèce chimique

Est-ce que le produit principal est de même masse que le réactif principal ? (= un seul réactif et un seul produit pour l'étape)

OUI

**Une transposition
(un réarrangement)**



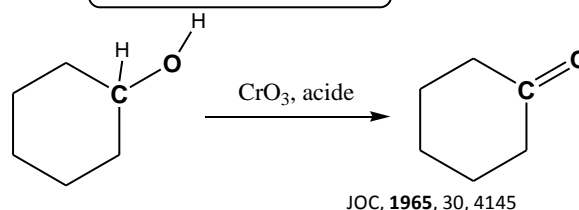
NON

Est-ce que le site réactif voit :

- la disparition de deux liaisons simples
- ET**
- l'apparition d'un doublet liant ?

OUI

Une élimination



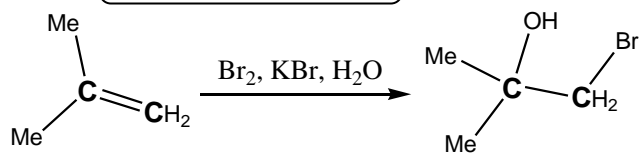
NON

Est-ce que le site réactif voit :
l'apparition de deux liaisons simples

OUI

Une addition

ET
la disparition d'un doublet liant ?

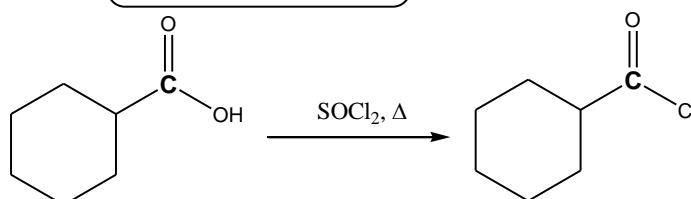


NON

Est-ce que le site réactif voit
le remplacement d'un atome
ou un groupe d'atomes par
un autre atome ou groupe
d'atomes ?

OUI

**Une substitution
(un échange)**

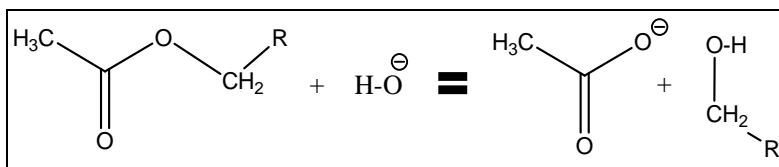


NON

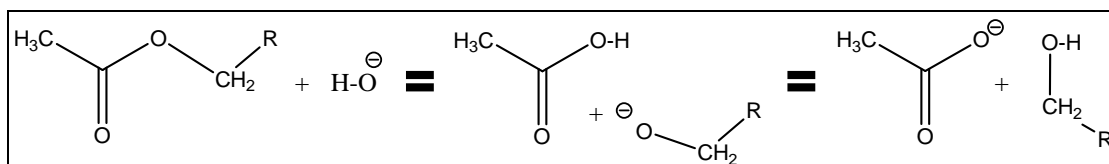
La transformation ne semble pas entrer dans cette catégorisation

Document 8 – Propositions de mécanismes pour l'hydrolyse basique de l'éthanoate de pentyle

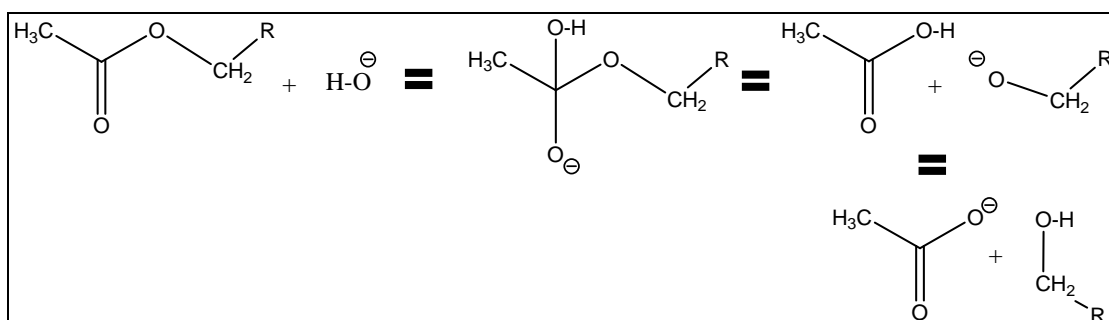
Mécanisme 1 :



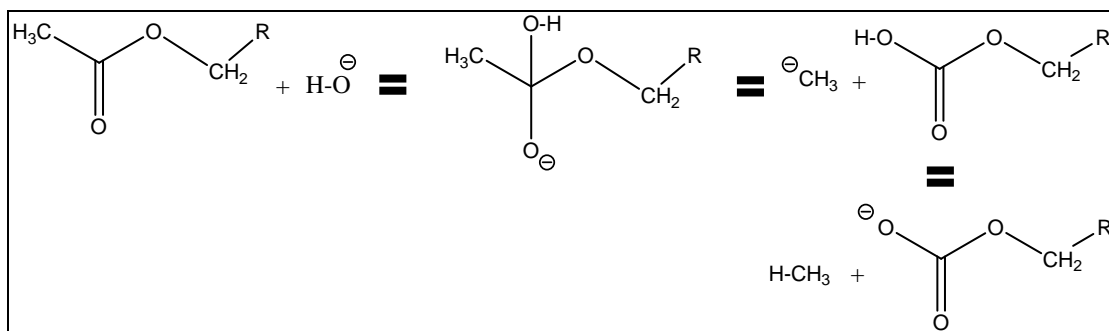
Mécanisme 2 :



Mécanisme 3 :



Mécanisme 4 :



Document 9 : Marquage isotopique dans l'hydrolyse basique d'un ester (Polanyi & Szabo 1934)

Polanyi, M., & Szabo, A. L. (1934). On the mechanism of hydrolysis. The alkaline saponifications of amy acetate. *Transactions of the Faraday Society*, 30, 508-512.

Questionnement initial :

Ces deux scientifiques cherchent à déterminer quel est le mécanisme réactionnel le plus vraisemblable pour l'hydrolyse basique des esters. Ils ont besoin de savoir laquelle des deux liaisons C-O de l'ester est vraisemblablement rompue lors de cette réaction. Ces deux chercheurs ont alors construit un protocole expérimental utilisant un marquage isotopique de l'oxygène de l'eau.

Description du protocole expérimental :

L'éthanoate de pentyle est préparé à partir de l'alcool correspondant, en le chauffant pendant plusieurs heures avec de l'acide éthanoïque concentré et de l'acide sulfurique. Puis l'ester est isolé, séché et purifié.

L'oxygène de l'eau servant à l'hydrolyse est préalablement marqué, en modifiant le rapport des isotopes ^{16}O et ^{18}O contenus dans les molécules d'eau. L'eau utilisée est enrichie en isotope ^{18}O . La densité de l'eau obtenue est de 1,00033 comparée à de l'eau ordinaire prise à la même température. Cela correspond à un

excès d'environ 0,35% (atomique) de ^{18}O par rapport à l'abondance naturelle de cet isotope (estimée à 0,15-0,2%).

Pour réaliser l'hydrolyse basique de l'ester, du sodium métallique (2 mmol) est d'abord mis en présence de l'eau (5,5 mmol) enrichie en ^{18}O . Le dégagement de dihydrogène produit est éliminé. La solution d'hydroxyde de sodium obtenue est alors mise en présence d'éthanoate de pentyle (1,8 mmol). Le mélange est chauffé à 70°C pendant 2 jours (des tests ont montré qu'avec ce traitement l'hydrolyse était pratiquement complète).

L'alcool obtenu est isolé, puis déshydraté par passage à travers de la bauxite à 400°C. Cette réaction produit du pentène et de l'eau. L'eau produite est purifiée, et sa densité est mesurée à l'aide d'un micro-pycnomètre.

Plusieurs hydrolyses sont réalisées. Certaines sont réalisées avec de l'eau normale, et servent de témoin.

Résultats obtenus :

Les résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous (*le tableau est directement issu de l'article de Polanyi & Szabo, p.510*).

Les auteurs précisent que les très faibles écarts de densité ("density shift") observés et inscrits dans la troisième colonne, sont tous compris à l'intérieur de la zone d'incertitude de mesure propre au pycnomètre utilisé.

1.	2.	3.
No. and Date of Experiment.	Density Shift of Hydrolysing Water in Millionths.	Density Shift of Water Obtained from Alcohol in Millionths.
1. 19/3—24/3 1934	0	— 3
2. 24/3—29/3 „	+330	+ 1
3. 6/4—12/4 „	+330	+ 2
4. 7/4—13/4 „	0	— 6
5. 13/4—18/4 „	+330	+13

Document 10 : Un autre marquage isotopique dans l'hydrolyse d'esters (Bender 1951)

Bender, M. L. (1951). Oxygen exchange as evidence for the existence of an intermediate in ester hydrolysis. *Journal of American Chemical Society*, 73(4), 1626-1629.

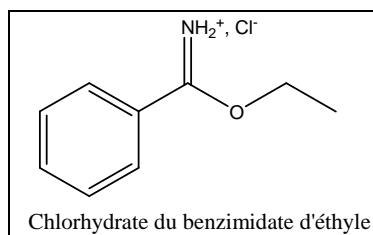
Questionnement initial :

Ce scientifique cherche à déterminer s'il existe un intermédiaire réactionnel tétravalent dans le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse des esters. Il a alors construit un protocole expérimental utilisant un marquage isotopique de l'oxygène de la liaison C=O dans l'ester à hydrolyser.

Description du protocole expérimental :

De l'eau marquée avec ^{18}O (1,5% atomique) est utilisée pour préparer différents esters marqués par ^{18}O sur le groupement C=O.

Le benzoate d'éthyle est obtenu (rdt : 81%) par réaction entre l'eau marquée et le chlorhydrate de benzimidate d'éthyle (chauffé pendant une heure). Ce dernier a été obtenu par réaction entre le benzonitrile, l'éthanol absolu et le chlorure d'hydrogène gazeux.



De l'acide benzoïque est marqué avec ^{18}O en réalisant un reflux de 20h en présence d'eau marquée et d'acide chlorhydrique dilué. L'acide benzoïque obtenu est alors transformé en chlorure de benzoyle (marqué lui aussi).

Le benzoate d'isopropyle est obtenu par réaction entre le chlorure de benzoyle

marqué et le propan-2-ol, pendant 12h à reflux (rdt : 85%).

Le benzoate de tertibutyle est obtenu par réaction entre le chlorure de benzoyle marqué et le 2-méthylpropan-2-ol, en présence de pyridine, pendant une nuit (rdt : 66%).

Des réactions d'hydrolyse sont ensuite menées à partir des trois esters marqués précédents, dans différentes conditions de solvant (eau ou mélange eau-dioxane), de température, et la plupart en milieu basique. Les réactions d'hydrolyse ne sont pas menées jusqu'au bout, elles sont arrêtées par ajout d'hydrogénocarbonate de sodium et refroidissement brutal. Dans chaque cas l'ester qui n'a pas réagi est isolé et récupéré afin de déterminer sa composition en isotopes de l'oxygène (^{16}O / ^{18}O).

Chaque échantillon d'ester récupéré subit une décomposition thermique en acide benzoïque et alcène. Il s'agit de transporter l'ester gazeux, à l'aide de diazote, dans un four à 600°C où se produit la décomposition thermique de l'ester. Par exemple le benzoate d'éthyle se transforme en acide benzoïque et en éthène. L'acide benzoïque obtenu est ensuite décarboxylé à 500°C en présence de cuivre (préalablement activé par de l'ammoniac à 500°C) : on obtient alors du benzène et du dioxyde de carbone. Chaque molécule de CO_2 contient les deux atomes d'oxygène de la molécule d'ester initiale.

La composition en isotopes ^{16}O et ^{18}O dans un échantillon du dioxyde de carbone produit est obtenue par un spectromètre de masse modifié, dans lequel les masses 46 et 44 sont collectées simultanément.

Un des résultats obtenus :

Un des résultats obtenus est que dans la quantité d'ester qui n'a pas réagi, la proportion de molécules d'ester marquées par ^{18}O a diminué de façon significative par rapport à sa valeur initiale.

Exemple de séquence n°4 - Prédiction de quelques réactions chimiques

Plan de la séquence

Les principaux objectifs de cette séquence sont de :

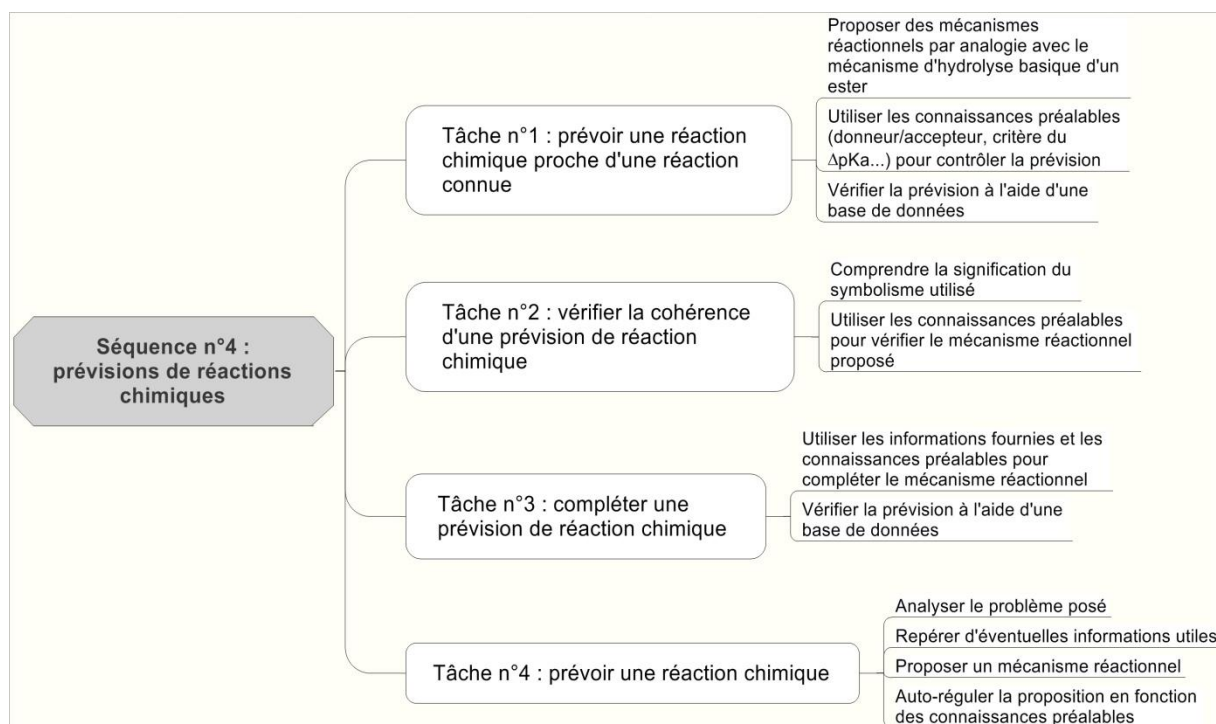
- Savoir prévoir des réactions chimiques ;
- Savoir utiliser des critères permettant de réguler cette prévision ;
- Connaître les mécanismes probables de quelques réactions usuelles en synthèse organique.

Les principaux pré-requis sont alors de :

- Connaître les réactions acido-basiques en chimie organique, et leur critère de priorité.
- Savoir ce qu'est un mécanisme réactionnel ;

- Savoir utiliser le modèle donneur / accepteur de la réactivité chimique organique ;
- Savoir utiliser le symbolisme de la flèche courbe ;
- Connaître et utiliser le critère du ΔpK_a ;
- Connaître un mécanisme probable de l'hydrolyse basique des esters.

Le plan de la séquence, articulant tâches et sous-tâches, est donné ci-dessous.



Tâche n°1 : prévoir une réaction chimique proche d'une réaction connue

Question 1 : réaction entre une amine et un ester

- a) Donner le mécanisme réactionnel validé pour l'hydrolyse basique du propanoate d'éthyle.
- b) Montrer que par analogie avec la précédente réaction, il est possible de prévoir ce qu'il se passe lorsqu'on met ensemble le propanoate d'éthyle et la méthanimine.
On proposera un mécanisme réactionnel en indiquant les interactions donneur / accepteur et les flèches courbes, ainsi que la nomenclature A/D de l'IUPAC.
- c) La prévision précédente est-elle en accord avec le critère du ΔpK_a ?
- d) Vérifier cette prévision à l'aide de la réactiothèque ou d'une base de données quelconque (Internet, livre).

Question 2 : réactions de dérivés d'acide avec l'eau

Les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide réagissent bien avec l'eau ; cette réaction est cependant plus lente pour les anhydrides que pour les chlorures d'acyle. Ils doivent être conservés dans des conditions anhydres, afin d'éviter qu'ils réagissent avec l'humidité de l'air.

- a) Proposer un mécanisme pour l'hydrolyse du chlorure d'éthanoyle. Quels produits obtiendrait-on ?
- b) La prévision précédente est-elle en accord avec le critère du ΔpK_a ?
- c) Vérifier cette prévision à l'aide de la réactiothèque ou d'une base de données quelconque (Internet, livre).
- d) Mêmes questions pour l'anhydride éthanoïque.

Question 3 : réaction entre l'éthanal et la soude

On met en présence d'éthanal une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

- a) Par analogie avec l'hydrolyse basique d'un ester, proposer un mécanisme réactionnel possible pour cette réaction. Quel(s) produit(s) obtient-on ?
- b) Pourquoi n'envisage-t-on pas le départ de l'ion hydrure H^- ou du carbanion CH_3^- ?
- c) A quelle classe appartient cette transformation ?

Question 4 : proposition de synthèse d'un anhydride d'acide

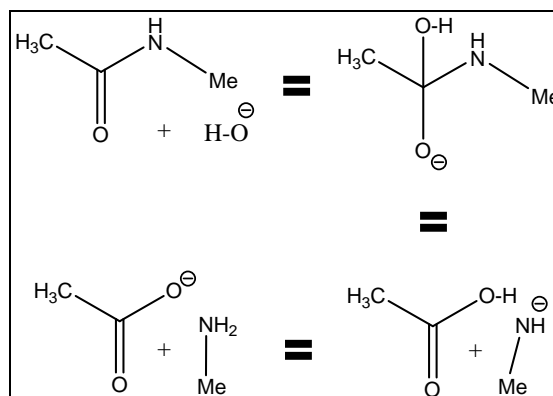
On envisage de faire réagir le chlorure d'éthanoyle avec l'éthanoate de sodium, afin de synthétiser l'anhydride éthanoïque.

Montrer qu'une réaction peut avoir lieu, en accord avec le but fixé.

Tâche n°2 : vérifier la cohérence d'une prévision de réaction chimique

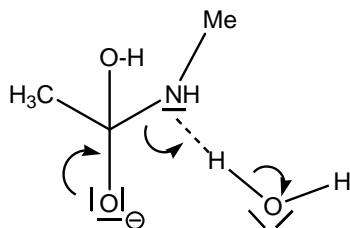
Question 5 : hydrolyse basique d'un amide

On suppose que le mélange du N-méthyléthanimide avec une solution d'hydroxyde de sodium conduit à une hydrolyse de l'amide selon le mécanisme suivant :



- a) Ce mécanisme est-il cohérent en termes d'interactions donneur / accepteur ?
- b) La dernière étape a-t-elle lieu facilement ?
- c) Le passage de l'amide à l'acide carboxylique (2 premières étapes) vérifie-t-il le critère du ΔpK_a ?

On suppose qu'il y a à travers le réseau de liaisons hydrogène, une assistance par l'eau, permettant d'éviter la formation de l'ion amidure (trop mauvais groupe partant). On propose la modification suivante du mécanisme réactionnel.



- d) Donner alors le mécanisme modifié, et montrer que le critère du ΔpK_a est vérifié lors du passage de l'amide à l'acide carboxylique.
- e) Pourquoi cette réaction d'hydrolyse est-elle globalement totale ?

L'hydrolyse basique des amides nécessite des conditions particulièrement dures : milieu basique concentré (solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50% en masse) et chauffage prolongé à reflux.

Tâche n°3 : compléter une préviation de réaction chimique

Question 6 : réaction entre un organolithien et un dérivé carbonyle

On mélange de l'éthyllithium avec de la propanone.

- a) Déterminer les sites potentiellement donneurs et accepteurs dans ces deux espèces chimiques.
- b) On prévoit l'obtention d'un alcoolate de lithium. Montrer que c'est possible.
- c) Après réaction entre l'éthyllithium et la propanone, on propose de réaliser une

Il est important de montrer aux étudiants les limites des modèles utilisés. Par exemple, le mécanisme réactionnel validé lors de l'étude de quelques réactions d'hydrolyse basique d'un ester, ne peut pas être transposé directement à tous les cas de figures. **Il est valide dans certains cas, mais doit être modifié ou abandonné dans d'autres situations.** Les connaissances disponibles et les résultats expérimentaux accessibles, servent de garde-fou.

Un enseignement scientifique basé sur **les modèles**, peut prendre des formes variées avec les étudiants :

- **explication** de faits expérimentaux à l'aide d'un modèle ;
- **préviation** de nouveaux phénomènes à l'aide d'un modèle ;
- **choix d'un modèle** parmi plusieurs ;
- **élargissement du domaine de validité** d'un modèle à d'autres situations expérimentales ;
- **abandon d'un modèle** pour un autre plus performant ;
- **amélioration d'un modèle** existant ; etc.

Ainsi l'utilisation avec les étudiants de modèles, critères, concepts théoriques ou mécanismes réactionnels, peut conduire à une variété d'activités complémentaires les unes des autres, et plus ou moins guidées par l'enseignant.

hydrolyse en milieu acide de l'alcoolate obtenu. Donner le schéma de synthèse de l'alcool final à partir de la propanone.

- d) Vérifier l'existence de ce type de transformation à l'aide de la réactiothèque ou d'une base de données quelconque (Internet, livre).

Question 7 : réaction entre un organomagnésien et un ester

On suppose que l'éthyllithium a la même réactivité que le bromure d'éthylmagnésium EtMgBr .

- a) Montrer qu'il s'agit d'une hypothèse légitime.

On envisage de faire réagir le bromure d'éthylmagnésium avec l'éthanoate de méthyle.

- b) On prévoit en premier lieu l'obtention d'une cétone. Montrer que c'est possible.
- c) En considérant que les liaisons C-Mg ou O-Mg sont ioniques, vérifier que la prévision précédente est conforme au critère du ΔpK_a .
- d) Que contiendrait alors le mélange réactionnel ?
- e) La transformation de l'espèce chimique principale peut-elle continuer ? Quelle espèce chimique obtiendrait-on au final ?
- f) Parachever cette synthèse afin que le produit final ne soit pas ionique. On donnera le schéma de synthèse global à partir de l'éthanoate de méthyle.
- a) Proposer un mécanisme réactionnel permettant de prévoir le produit final de cette étape réactionnelle.
- b) Comment le vérifier expérimentalement ?

Tâche n°4 : prévoir un mécanisme réactionnel

Question 8 : réaction parasite lors de la synthèse d'un organomagnésien

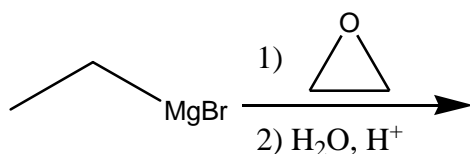
- a) A l'aide de la réactiothèque, trouver le schéma de synthèse d'un organomagnésien.
- b) Proposer un schéma de montage pour la synthèse du bromure d'éthylmagnésium.

Lors de cette réaction, une précaution doit être prise : verser lentement le dérivé halogéné afin qu'il ne soit pas en excès dans le mélange réactionnel.

- c) Montrer qu'une réaction parasite peut en effet se produire entre l'organomagnésien formé et le dérivé halogéné versé dans le mélange.

Question 9 : réaction entre un organomagnésien et un époxyde

A partir de l'organomagnésien synthétisé précédemment on décide de réaliser l'étape réactionnelle suivante :



Il est important de comprendre que les modèles utilisés tels que l'interaction donneur / accepteur, le critère du ΔpK_a , etc. ne permettent pas à eux seuls de prévoir des réactions chimiques organiques ; ils ne constituent pas des algorithmes complets et infailibles. Par exemple dans les réactions envisagées, il y avait souvent d'autres sites potentiellement donneurs et accepteurs qui ont été mis de côté.

Il a été nécessaire de leur adjoindre la connaissance de quelques mécanismes réactionnels clés (celui de l'hydrolyse basique d'un ester au départ), et la possibilité d'aller chercher ce qu'il manque vers l'expérimentation en laboratoire.

Evaluation finale de la séquence

L'usage de la réactiothèque et de la calculatrice est interdit.

L'usage d'une table des pKa est autorisé.

1. Hydrolyse basique d'un chlorure d'acyle

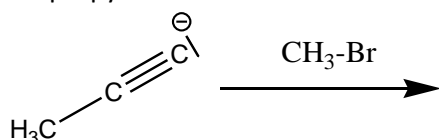
On souhaite réaliser l'hydrolyse basique du chlorure d'éthanoyle.

- Donner l'équation de la réaction de l'hydrolyse basique de l'éthanoate de méthyle.
- Donner son mécanisme réactionnel.
- Par analogie avec le mécanisme précédent, proposer un mécanisme pour l'hydrolyse basique du chlorure d'éthanoyle.
- Ce mécanisme vérifie-t-il le critère du Δpka ?
- Un des produits formés est un acide carboxylique. Montrer qu'il peut y avoir une réaction parasite entre ce dernier et le milieu réactionnel, susceptible de faire chuter le rendement de l'hydrolyse.
- En fait le chlorure d'éthanoyle réagit très bien avec l'eau (sans nécessiter un milieu basique). Donner le mécanisme réactionnel correspondant.
- Montrer que là aussi existe une potentielle réaction parasite qu'il faudrait compenser.

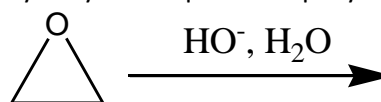
2. Prévisions de quelques réactions

Dans chacun des cas ci-dessous, prévoir le produit final susceptible d'être obtenu. On le justifiera avec un mécanisme réactionnel, pour lequel on précisera les interactions donneur / accepteur, ainsi que les critères permettant de vérifier la pertinence des étapes élémentaires proposées.

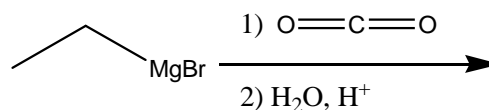
- Ion propynure et bromométhane



- Hydrolyse basique d'un époxyde



- Organomagnésien et dioxyde de carbone



Cette dernière transformation est une bonne méthode pour synthétiser un acide carboxylique avec un atome de carbone supplémentaire.

Annexes

Article : Ficini et al. (1974) – Une synthèse de la juvabione

Ficini, J., D'Angelo, J. & Noire, J. (1974). "Stereospecific synthesis of dl-juvabione." Journal of the American Chemical Society **96**(4): 1213-1214.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Schultz & Dittami (1984) – Une synthèse de la juvabione

Schultz, A. G. & Dittami, J. P. (1984). "The bicyclo[3.3.1]nonane solution to the problem of vicinal stereochemical control at a substituted cyclohexane ring. A total synthesis of dl-erythrojuvabione." *Journal of Organic Chemistry* **49**(14): 2615-2618.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Trost & Keeley (1975) - Une synthèse du grandisol

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Gueldner et al. (1972) - Une synthèse du grandisol

Gueldner, R. C., Thompson, A. C., & Hedin, P. A. (1972). Stereoselective synthesis of racemic grandisol. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(11), 1854-1856.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Yamada & al. (1978) – Une synthèse du Patchouloï

Yamada, K., Kyotani, Y., Manabe, S., & Suzuki, M. (1979). Total synthesis of (±)-patchouli alcohol and (±)-seychellene via a common homoisotwistane intermediate. *Tetrahedron*, 35, 293-298.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Smith (1990) – Un guide de la synthèse organique pour débutant

Smith, M. B. (1990). Disconnect by the numbers. A beginner's guide to synthesis. Journal of Chemical Education, 67(10), 848-856.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
afin d'éviter des problèmes de droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
afin d'éviter des problèmes de droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
afin d'éviter des problèmes de droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
afin d'éviter des problèmes de droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
afin d'éviter des problèmes de droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
afin d'éviter des problèmes de droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Menting & al. (1983) – Synthèse organique d'une naphthoquinone

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Polanyi & Szabo (1934) – Marquage isotopique dans l'hydrolyse basique d'un ester

Polanyi, M. & Szabo, A. L. (1934). "On the mechanism of hydrolysis. The alkaline saponifications of amy acetate." Transactions of the Faraday Society **30**: 508-512.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Bender (1951) – Intermédiaire de l'hydrolyse d'un ester et marquage isotopique

Bender, M. L. (1951). Oxygen exchange as evidence for the existence of an intermediate in ester hydrolysis. *Journal of American Chemical Society*, 73(4), 1626-1629.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Long & Friedman (1950) - Mécanisme d'hydrolyse d'une lactone

Long, F. A., & Friedman, L. (1950). Determination of the mechanism of γ -lactone hydrolysis by a mass spectrometric method. *Journal of American Chemical Society*, 72, 3692-3695.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Article : Scudder (1997) – Mécanismes réactionnels et décisions

Scudder, P. H. (1997). Databas vs. Expert system teaching paradigms: using organic reaction mechanisms to teach chemical intuition. *Journal of Chemical Education*, 74(7), 777-781.

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

**L'article n'a pas été reproduit ici
pour respecter les droits de reproduction.**

Références bibliographiques

- Anderson, T. L., & Bodner, G. M. (2008). What can we do about 'Parker'? A case study of a good student who didn't 'get' organic chemistry. *Chemistry Education Research and Practice*, 9(2), 93-101.
- Arnaud, C. (1998). *Exercices corrigés de synthèse organique* (2e ed.). Paris: Masson.
- Arnaud, P. (2004). *Chimie organique* (17e ed.). Paris: Dunod.
- Bender, M. L. (1951). Oxygen exchange as evidence for the existence of an intermediate in ester hydrolysis. *Journal of American Chemical Society*, 73(4), 1626-1629.
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (1996). *Chimie organique avancée. Tome 1 : structure moléculaire et mécanismes réactionnels* (3e ed.). Paris - Bruxelles: De Boeck Université.
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (1997). *Chimie organique avancée. Tome 2 : réactions et synthèses* (3e ed.). Paris - Bruxelles: De Boeck Université.
- Compain, P. (2003). Le pari de la simplicité. Le simple et le complexe en synthèse organique. *L'Actualité Chimique*, 263-264, 129-134.
- Ficini, J., D'Angelo, J., & Noire, J. (1974). Stereospecific synthesis of dl-juvabione. *Journal of the American Chemical Society*, 96(4), 1213-1214.
- Fuhrhop, J., & Penzlin, G. (1994). *Organic Synthesis. Concepts, methodes, starting materials*. Weinheim (Germany): VCH.
- Gerhardt, C. (1844). *Précis de chimie organique. Tome premier*. Paris: Fortin, Masson et Cie.
- Gerhardt, C. (1845). *Précis de chimie organique. Tome second*. Paris: Fortin, Masson et Cie.
- Grignard, V., Grignard, R., & Colonge, J. (1958). *Précis de chimie organique*. Paris: Masson et Cie.
- Grossman, R. B. (2008). *The art of writing reasonable organic reaction mechanisms* (2nd ed.): Springer.
- Guldner, R. C., Thompson, A. C., & Hedin, P. A. (1972). Stereoselective synthesis of racemic grandisol. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(11), 1854-1856.
- Guthrie, R. D. (1989). System for symbolic presentation of reaction mechanisms. *Pure & Applied Chemistry*, 61(1), 23-56.
- House, H. O. (1965). *Modern synthetic reactions*. New-York: W. A. Benjamin, Inc.
- Isaacs, N. S. (1987). *Physical organic chemistry* (1992, 2nd ed.). England: Longman Scientific & Technical.
- Laurenço, C. (1998). *Synthèse organique et informatique*. Paper presented at the 8èmes Journées Informatique et Pédagogie des Sciences Physiques.
- Libby, R. D. (1991). Piaget and organic chemistry. The equilibrium-kinetic approach for teaching introductory organic chemistry. *Journal of Chemical Education*, 68(8), 634-637.
- Long, F. A., & Friedman, L. (1950). Determination of the mechanism of γ -lactone hydrolysis by a mass spectrometric method. *Journal of American Chemical Society*, 72, 3692-3695.
- Loumouamou, A. (1998). *Contribution à la transposition didactique en chimie organique*. Université Joseph Fourier, Grenoble.
- March, J. (2001). *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure* (5e ed.): John Wiley & Sons.
- Markezich, R. L., Willy, W. E., McCarry, B. E., & Johnson, W. S. (1974). Direct formation of the steroid nucleus by a nonenzymic biogenetic-like cyclization. Preparation of the cyclization substrate. *Journal of the American Chemical Society*, 95(13), 4414-4444-4416.

- Martinand, J.-L. (2002). Apprendre à modéliser. In R. M. J. Toussaint (Ed.), *Changement conceptuel et apprentissage des sciences. Recherches et pratiques* (pp. 47-68). Québec: Les éditions logiques.
- Mathieu, J., Panico, R., & Weill-Raynal, J. (1985). *Introduction à la synthèse organique*. Paris: Hermann.
- Menting, K. H., Eichel, W., Schmand, H. L. K., & Boldt, P. (1983). Quinones. Part 9. Stability of quinones toward water. Synthesis of a 1,7-naphthoquinone. *Journal of Organic Chemistry*, 48(17), 2814-2820.
- Morge, L., & Boilevin, J.-M. (Eds.). (2007). *Séquences d'investigation en physique-chimie*. Clermont-Ferrand: SCEREN - CRDP d'Auvergne.
- Nicolaou, K. C., & Sorensen, E. J. (1996). *Classics in total synthesis. Targets, strategies, methods*. New-York: VCH.
- Normant, J. (2003). La synthèse organique : un art en pleine évolution. *L'Actualité Chimique*, 263-264, 5-6.
- Polanyi, M., & Szabo, A. L. (1934). On the mechanism of hydrolysis. The alkaline saponifications of amy acetate. *Transactions of the Faraday Society*, 30, 508-512.
- Salatin, T. D., & Jorgensen, W. L. (1980). Computer-assisted mechanistic evaluation of organic reactions. 1. Overview. *Journal of Organic Chemistry*, 45(11), 2043-2051.
- Schultz, A. G., & Dittami, J. P. (1984). The bicyclo[3.3.1]nonane solution to the problem of vicinal stereochemical control at a substituted cyclohexane ring. A total synthesis of dl-erythrojuvabione. *Journal of Organic Chemistry*, 49(14), 2615-2618.
- Scudder, P. H. (1992). *Electron flow in organic chemistry*: John Wiley & Sons.
- Scudder, P. H. (1997). Databas vs. Expert system teaching paradigms: using organic reaction mechanisms to teach chemical intuition. *Journal of Chemical Education*, 74(7), 777-781.
- Smith, M. B. (1994). *Organic synthesis*: McGraw-Hill.
- Sparfel, D. (1992). *La rétrosynthèse - Chimie organique*. Paris: Ellipses.
- Straumanis, A. (2008). *Organic chemistry. A guided inquiry* (2nd ed.). Boston New-York: Houghton Mifflin.
- Terrien, M. (1998). *Contribution à l'étude des échanges entre la recherche et l'enseignement supérieur (chimie)*. Université d'Angers, Angers.
- Trong Anh, N. (1994). *Introduction à la chimie moléculaire*. Paris: Ellipses.
- Troost, L., & Péchard, E. (1910). *Traité élémentaire de chimie* (15e ed.). Paris: Masson et Cie.
- Trost, B. M., & Keeley, D. E. (1975). New synthetic methods. Secoalkylative approach to grandisol. *The Journal of Organic Chemistry*, 40(13), 2013.
- Warren, S. (1978). *Designing organic syntheses* (1998, reprinted ed.): John Wiley & Sons.
- Warren, S. (1982). *Organic synthesis. The disconnection approach* (1993, reprinted ed.): John Wiley & Sons.
- Yamada, K., Kyotani, Y., Manabe, S., & Suzuki, M. (1979). Total synthesis of (+)-patchouli alcohol and (+)-seychellene via a common homoisotwistane intermediate. *Tetrahedron*, 35, 293-298.