

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR –ANNABA-
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Cours de Chimie organique pharmaceutique

HYDROCARBURES AROMATIQUES

Présenté par : **Dr SOUDANI. W**

Maitre de conférences en Chimie thérapeutique

E-mail: wafa24soud@gmail.com

Février 2020



PLAN

I. Benzène

II. Aromaticité et Règle de Huckel

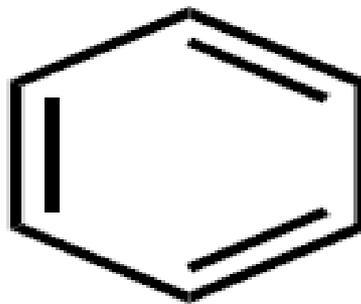
III. Réactivité chimique

Substitution Electrophile aromatique

Oxydation des H.C aromatiques



BENZENE





Historique

La détermination de la structure du benzène est un exemple important de l'histoire des sciences. La molécule a été découverte en **1825**.

Faraday vers 1825 chauffa de l'huile de baleine à haute température et obtint du benzène (C_6H_6).

La structure du benzène resta un mystère pendant près de 40 ans.

Proposition de formule de **Loschmidt / Kekulé (1866)**



Cependant, des chercheurs découvrirent en utilisant la diffraction des rayons X que toutes les liaisons carbone-carbone de la molécule de benzène possèdent la même longueur, ce qui n'est pas compatible avec la représentation de Kekulé.

les données thermochimiques, prenant en compte l'énorme énergie de résonance (alors inconnue) du benzène, semblaient incompatibles avec une formule à trois doubles liaisons.

La formule de *Kékulé* sera confortée par l'introduction du concept de résonance et de délocalisation vers **1920** et la structure totalement élucidée vers **1930**.



Structure chimique

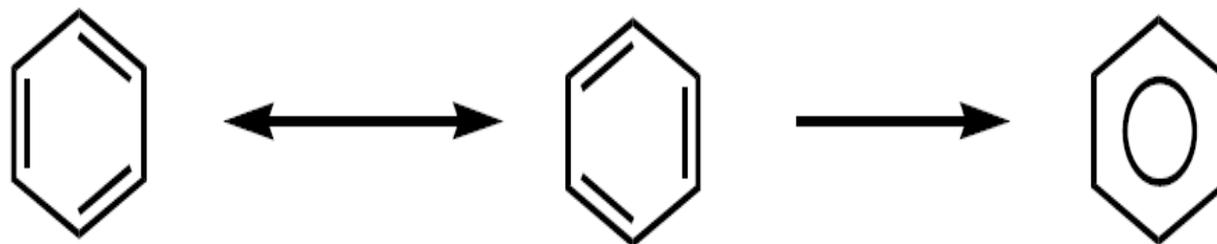
La représentation du cycle benzénique par un hexagone où alternent trois liaisons doubles (forme de Kékulé) ne correspond pas à sa véritable structure électronique.

Tout au plus correspond-elle à l'une des formes limites à prendre en compte dans le modèle de la mésomérie.

On l'emploie cependant souvent, car la matérialisation des trois doublets π permet de mieux suivre leur "sort" au cours des réactions. Mais ce n'est qu'un symbole, la position assignée aux doubles liaisons est arbitraire.

On peut d'ailleurs utiliser une autre représentation, où la délocalisation des doublets π est symbolisée par un cycle inscrit dans l'hexagone.

Les formes de résonance du benzène





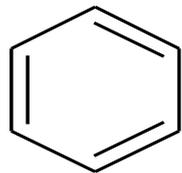
La molécule est parfaitement symétrique avec six liaisons C-C identiques de longueur **140 pm** et six angles de **120°** (les six carbones sont hybridée **sp²**).

On remarque, bien évidemment, que **140 pm** est une longueur intermédiaire entre la longueur d'une simple liaison, **154 pm**, et celle d'une liaison double, **134 pm**

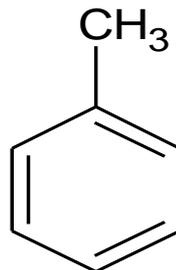
Nomenclature

Le nom générique des hydrocarbures benzénique est **Arène**, mais le terme le plus simple est **Benzène**.

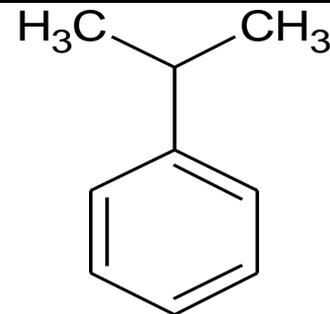
La plus part des hydrocarbures monocycliques aromatiques ont un nom non systématique (nom d'usage)



benzène



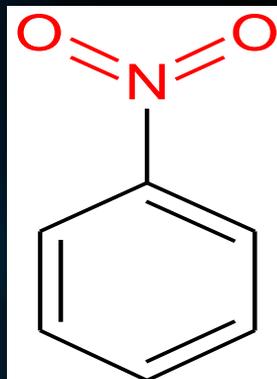
Toluène



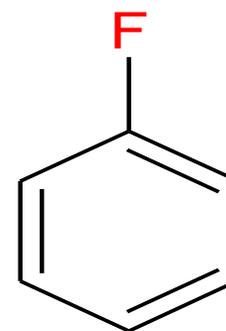
Cumène

Les dérivés monosubstitués

- Ils sont nommés en ajoutant simplement le nom du substituant sous forme de préfixe au mot Benzène.



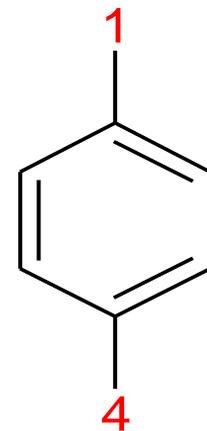
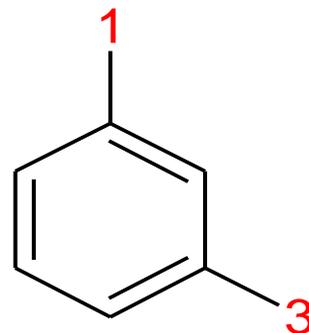
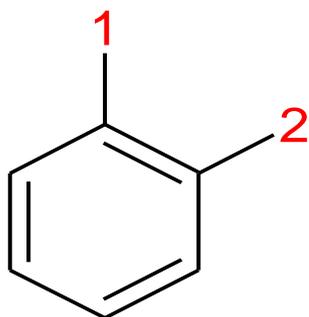
nitrobenzène



fluorobenzène

Les dérivés disubstitués

- Ils peuvent exister sous trois formes isomères pour lesquelles on emploie les préfixes :
- *ortho* ou *o-* (grec : directement) pour la position 1,2-,
- *méta* ou *m-* (grec transposé) pour la position 1,3- ,
- *para* ou *p-* (grec : au-delà) pour la 1,4-,
- les substituants sont énumérés par ordre alphabétique.

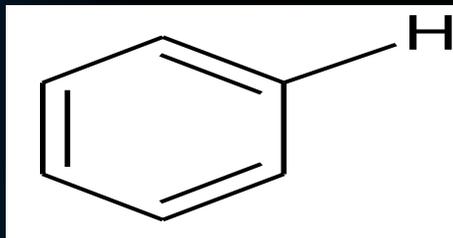




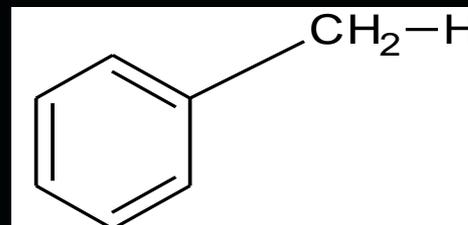
Les dérivés tri et polysubstitués

- pour les nommer on doit numéroter les six carbones du cycle de manière à avoir le jeu de chiffres localisateurs le plus petit possible lors de la numérotation des substituants.
- Des groupes particuliers de cette série portent des noms d'usage fréquemment utilisés :

phényle



benzyle



Groupe (radical) phényle : un groupe ARYLE (symbole générale $-Ar$), car « la valence disponible » se trouve sur l'un des carbones du cycle benzénique (sp^2).

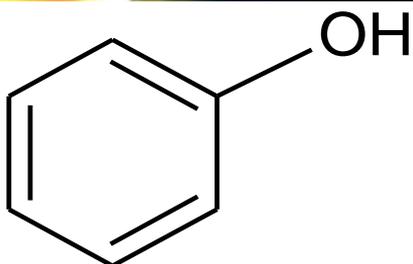
Groupe (radical) benzyle : un groupe ALKYLE (R), car « la valence disponible » est portée par un carbone saturé (sp^3) hors du cycle benzénique.

• Nous ferons toujours appel à la nomenclature de IUPAC sauf pour quelques molécules

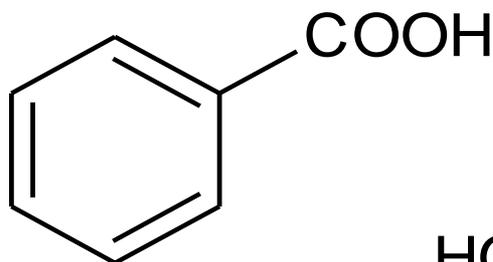
Exp. **phénol**, **Benzaldéhyde**, ils seront employés à la place de leurs noms systématiques.

• Les dérivés de ces composés sont nommés en indiquant la (les) position (s) du (des) substituant (s) sur le cycle par un (des) numéro(s) ou à l'aide du (des) préfixe (s) : *o-*, *m-* et *p-*

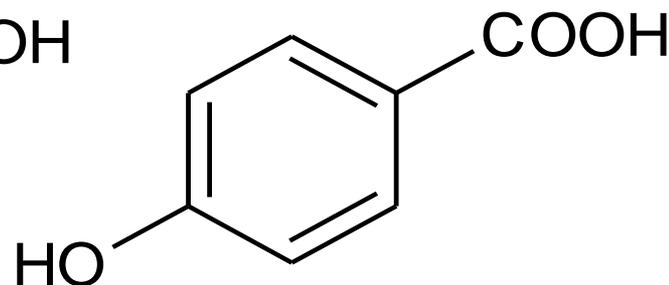
le substituant qui confère au composé son nom de base est placé sur le carbone numéro 1.



phénol



acide benzoïque



acide p-hydroxybenzoïque



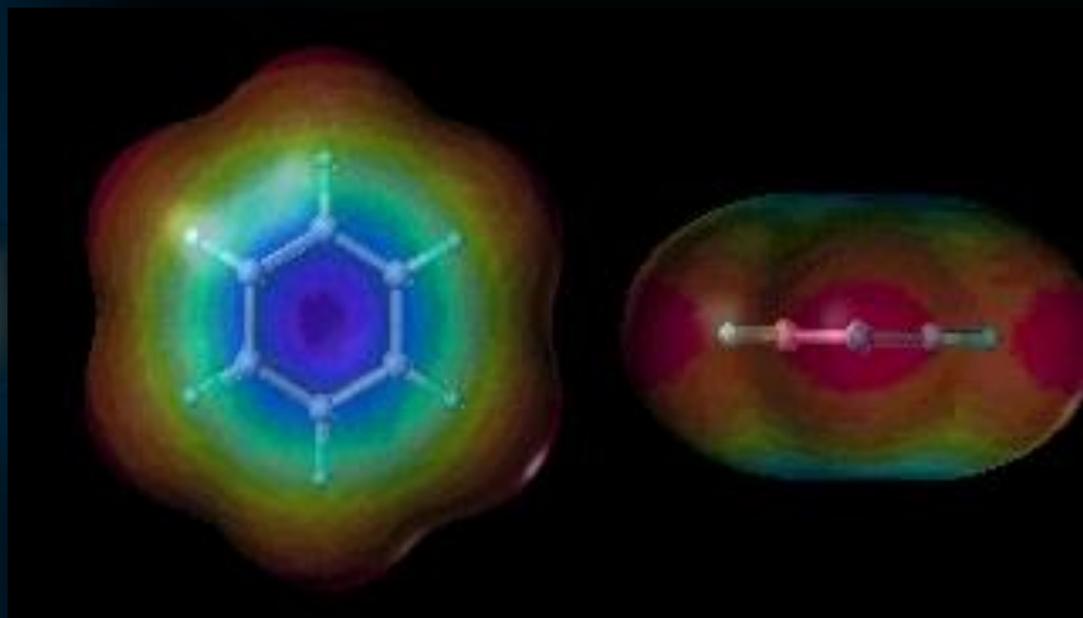
Résonance. Les orbitales moléculaires π du benzène

Dans le benzène les six carbones du cycle sont dans l'état d'hybridation sp^2 , et la formule classique (de Kekulé) traduit l'hypothèse d'un recouvrement de leurs **orbitales p** deux par deux, pour former trois **liaisons π** .

Mais il est normal de considérer que chacune peut se recouvrir aussi bien avec l'une ou l'autre de ses deux voisines et l'on aboutit ainsi à l'idée d'un **nuage π** recouvrant l'ensemble du cycle dans lequel évoluent les trois doublets π totalement délocalisés.



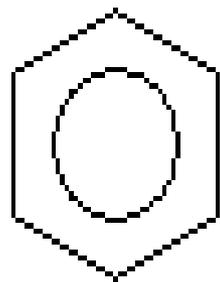
La nécessité du parallélisme entre les axes des orbitales p qui se recouvrent latéralement explique que la délocalisation des électrons (ou résonance) ait des implications géométriques. Ceci impose une **géométrie plane** à la molécule de benzène.



Energie de résonance

L'hydrogénation du benzène s'effectue en bloc et conduit au *cyclohexane*. Elle nécessite des conditions expérimentales assez vigoureuses et un catalyseur.

On interprète la grande efficacité du nickel par le fait que le réseau cubique à faces centrées de ce métal est adapté à la géométrie hexagonale du benzène.





A température modérée, la transformation est totale dans le sens de la gauche vers la droite.

A haute température, elle se renverse car la variation d'entropie de la réaction de référence est fortement négative.



L'hydrogénation du benzène dégage une énergie de ***-210 kJ.mol⁻¹***.

Celle du cyclohexène dégage ***-120 KJ.mol⁻¹***.

On en déduit que l'hydrogénation du cyclohexa-1,3,5-triène à trois doubles liaisons isolées fournirait $3 \times (-120) = -360 \text{ KJ.mol}^{-1}$

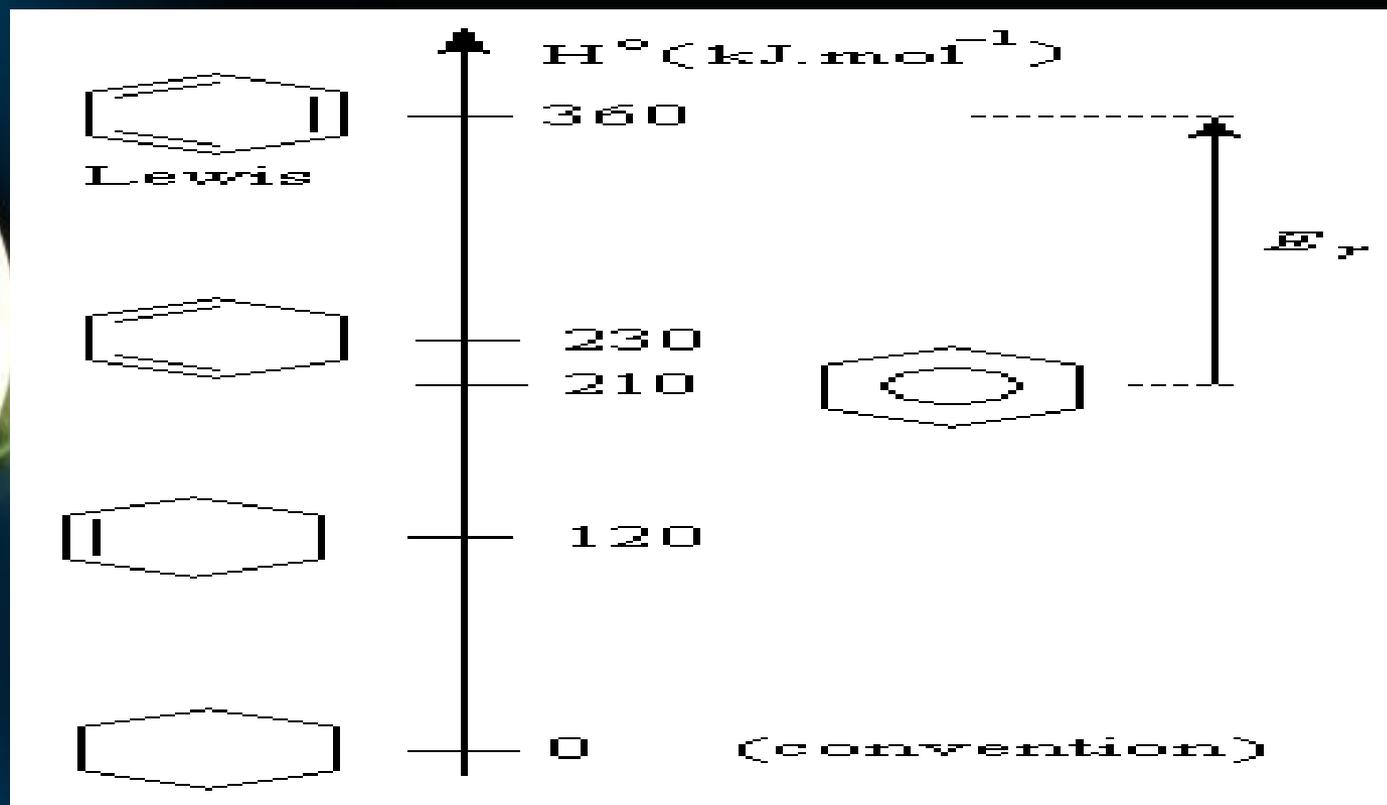
L'énergie de cette structure hypothétique est supérieure de 360 KJ.mol^{-1} de celle du cyclohexane.

L'énergie de résonance est la différence entre l'énergie de cyclohexa-1,3,5-triène (hypothétique) et celle de la molécule de benzène (réelle).

C'est une grandeur positive.

$$E_R = 360 - 210$$

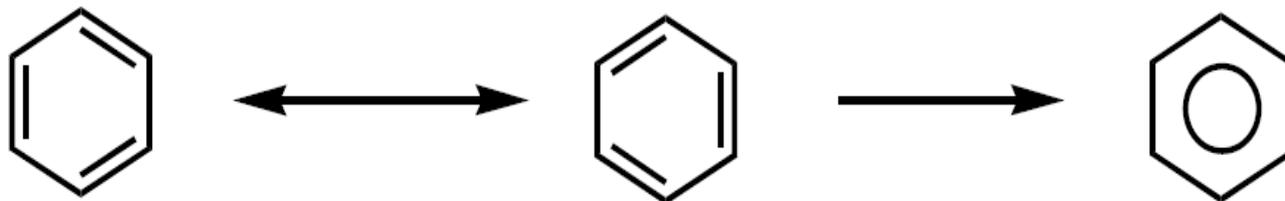
$$E_R = 150 \text{ KJ.mol}^{-1}$$



Cette quantité mesure l'accroissement de stabilité qu'acquiert la molécule de benzène du fait de son **caractère aromatique**.

L'énergie de résonance élevée du benzène est interprétée par l'existence de deux formes mésomères "semblables" de basse énergie.

Leurs formules sont précisément celles de Kékulé.





Propriétés physiques

Le benzène est un composé liquide incolore d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 5 ppm. Il renferme moins de 0.1% d'impuretés: toluène (0.015%), composés non aromatiques (0.04%); méthylcyclohexane 0.02%.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0.180g pour 100g à 25°C).

Il est miscible à la plupart des solvants organiques.

Il forme des mélanges azéotropiques avec l'eau (91.17% de benzène point d'ébullition 69.25°C), des alcools et des hydrocarbures.

C'est un excellent solvant (solvant aprotique apolaire) pour un grand nombre de substances naturelles ou synthèse (huiles, graisses, résines....).



AROMATICITE
(REGLE DE *HUCKEL*)



RÈGLE DE HÜCKEL : Définition de l'aromaticité

Historiquement, l'aromaticité fait référence à *l'odeur* jugée agréable de ces composés.

Même si la relation entre odeur et structure est peu évidente, il est frappant de constater que toutes ces molécules “aromatiques” ont en commun l'existence du noyau benzénique.

On peut donner une caractérisation expérimentale de l'aromaticité, basée sur *l'énergie de résonance*: les molécules possédant une énergie de résonance anormalement élevée, peuvent être considérées comme aromatiques .



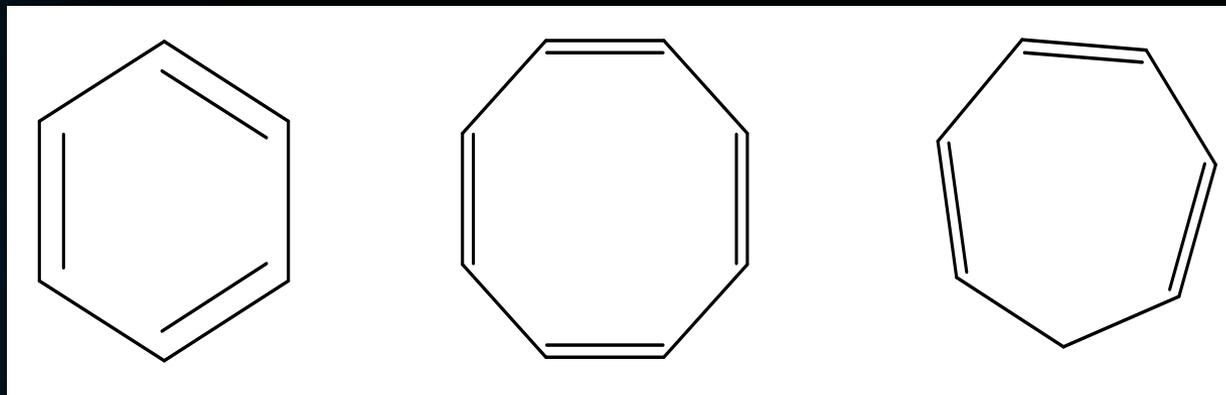
Cette définition expérimentale peut également être fondée sur une **identité de réactivité chimique** ou sur l'existence d'un nuage d'électrons p délocalisé (le fameux sextet aromatique...) identifié par RMN.

Ce critère d'aromaticité peut être précisé à partir des **règles empiriques de Hückel**, 1937) :

Un composé mono ou polycyclique est aromatique lorsque :

- Il possède des **doubles liaisons alternes**. (non cumulées)
- Il comprend **$4n+2$** électrons π (n étant un nombre entier)

Exemple:



Aromatique

Non Aromatique

$\pi = 4n + 2$
Alternance



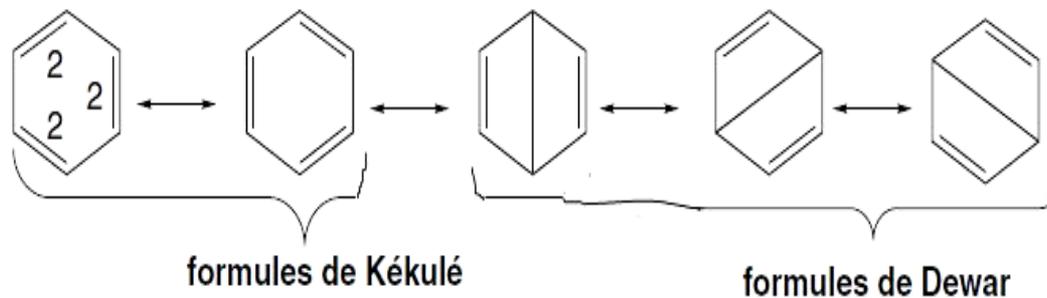
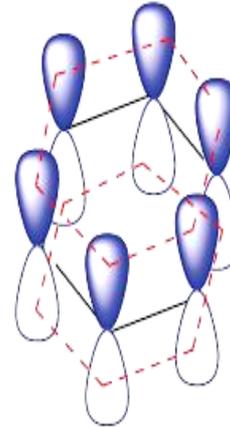
Ces règles qui ne s'appliquaient à l'origine qu'aux monocycles ont été ensuite étendues aux composés **polycycliques**.

Le caractère aromatique d'une molécule implique une **stabilité** plus élevée par rapport à des molécules de structures proches mais non aromatiques, vis-à-vis de la température, mais aussi de divers réactifs.

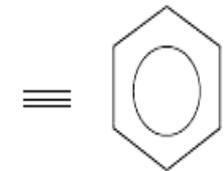
Exp, les alcènes, peu stables à haute T° , réagissent très facilement avec les acides, les halogènes, ou les oxydants, tandis que le **benzène**, composé aromatique, reste stable à des T° élevées, ne réagit avec les halogènes (sans intervention externe, rayonnement UV) ou ne s'oxyde que dans des conditions particulières vigoureuses.

Le **benzène**, C_6H_6 est un monocycle plan constitué de trois doubles liaisons conjuguées:

exemple 1: le benzène



$4n + 2 = 6$ ($n = 1$)



représentation
faisant apparaître
le plus simplement
la totale délocalisation
des électrons π .



REACTIVITE CHIMIQUE



**Substitution Electrophile
aromatique SE_{Ar}**

Oxydation

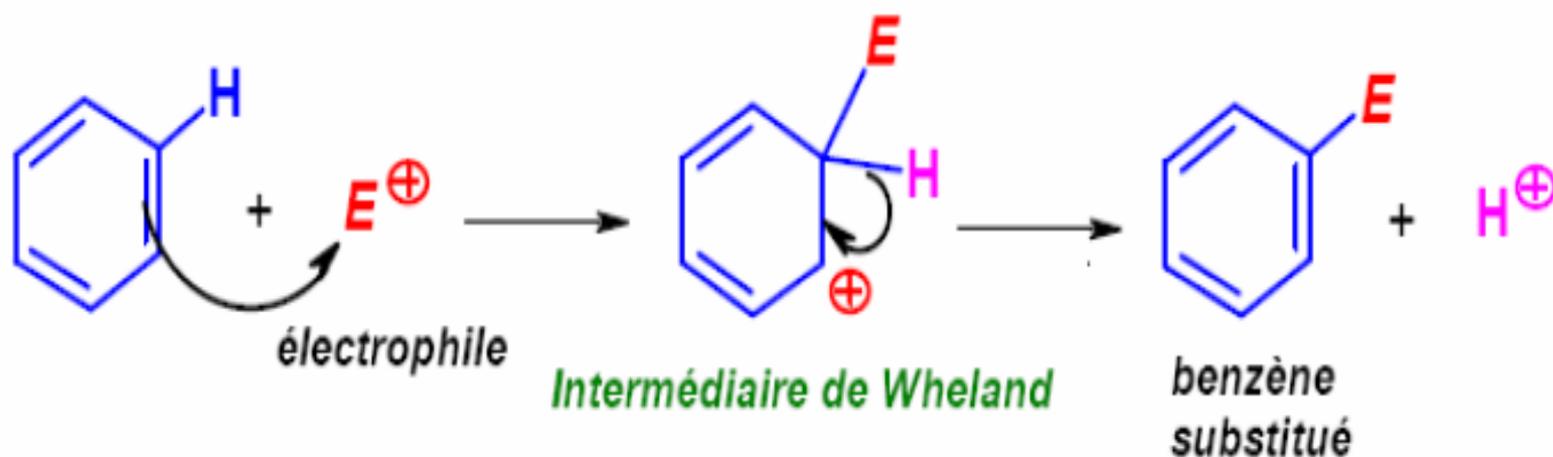
Réduction

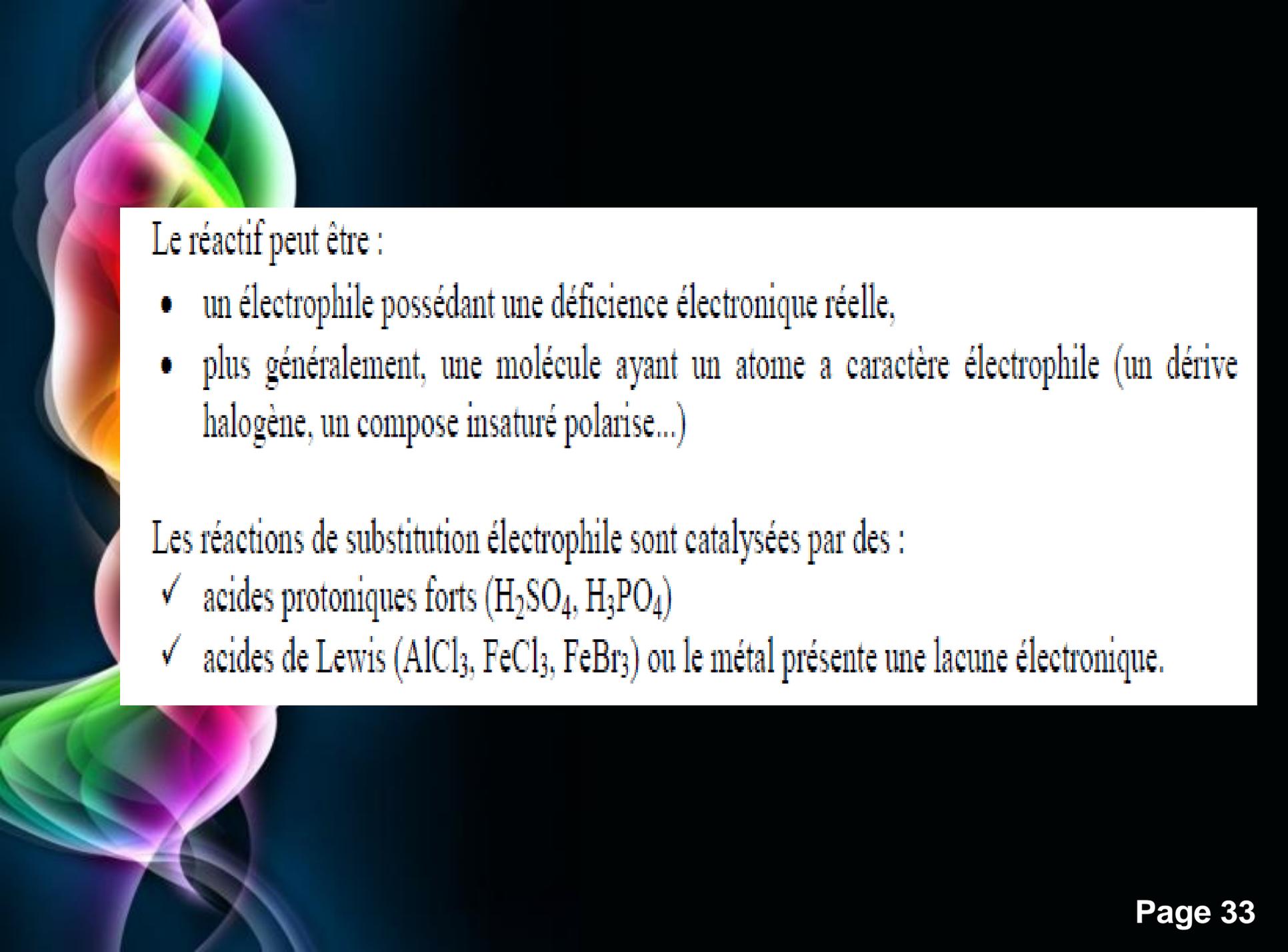


Substitution Electrophile aromatique

Les substitutions électrophiles concernent les composés aromatiques dont *le prototype est le benzène*. Dans ces composés, la présence des électrons π délocalisés, fortement polarisables, confère au cycle aromatique, *un caractère nucléophile*.

L'action des électrophiles sur ces composés conduit à des produits de substitution d'un hydrogène par l'électrophile E. Le système conjugué des 3 doublets d'électrons π est conservé.





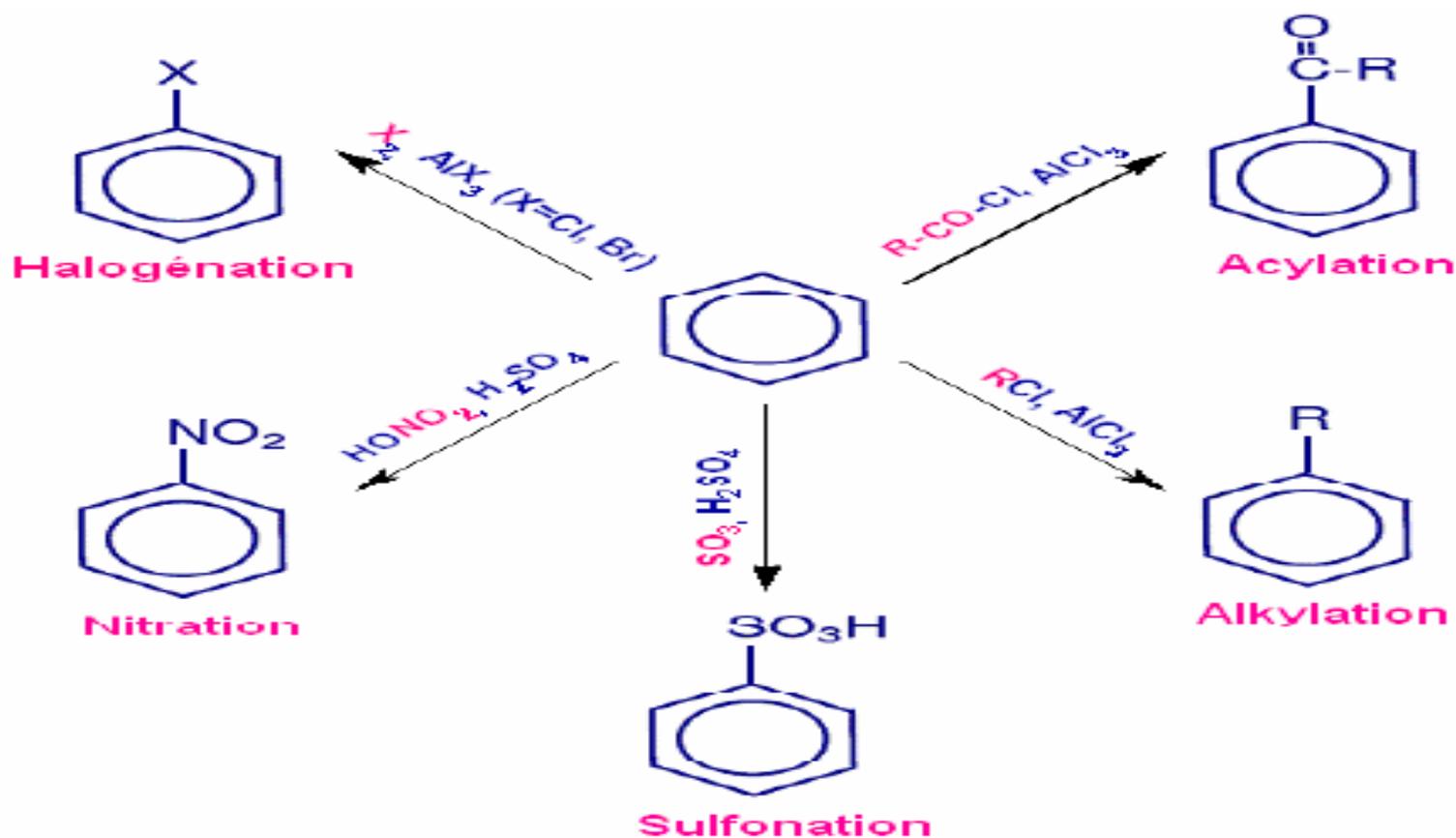
Le réactif peut être :

- un électrophile possédant une déficience électronique réelle,
- plus généralement, une molécule ayant un atome à caractère électrophile (un dérivé halogène, un composé insaturé polarisé...)

Les réactions de substitution électrophile sont catalysées par des :

- ✓ acides protoniques forts (H_2SO_4 , H_3PO_4)
- ✓ acides de Lewis (AlCl_3 , FeCl_3 , FeBr_3) ou le métal présente une lacune électronique.

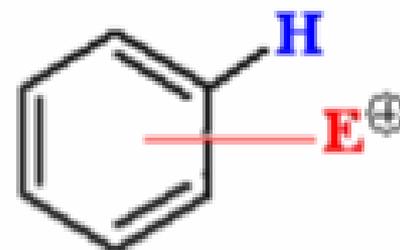
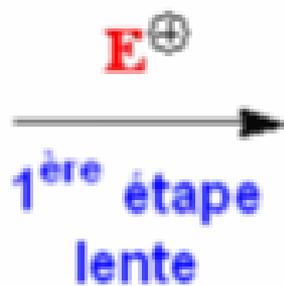
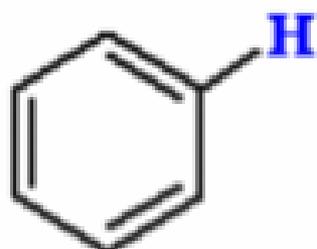
Principales réactions de substitution électrophile aromatique



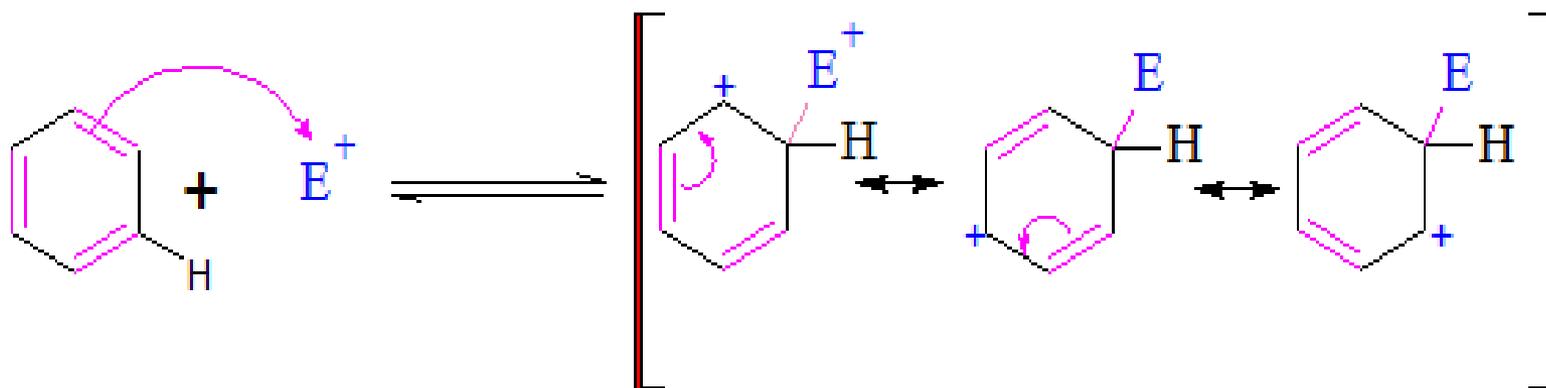
Le mécanisme est identique pour toutes ces réactions. Ce qui diffère d'une réaction à une autre, c'est la nature de l'électrophile.

1. Le mécanisme général de la réaction :

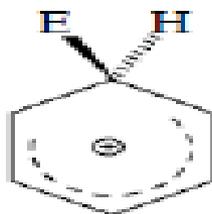
Étape 1 : *Attaque électrophile*



Complexe π

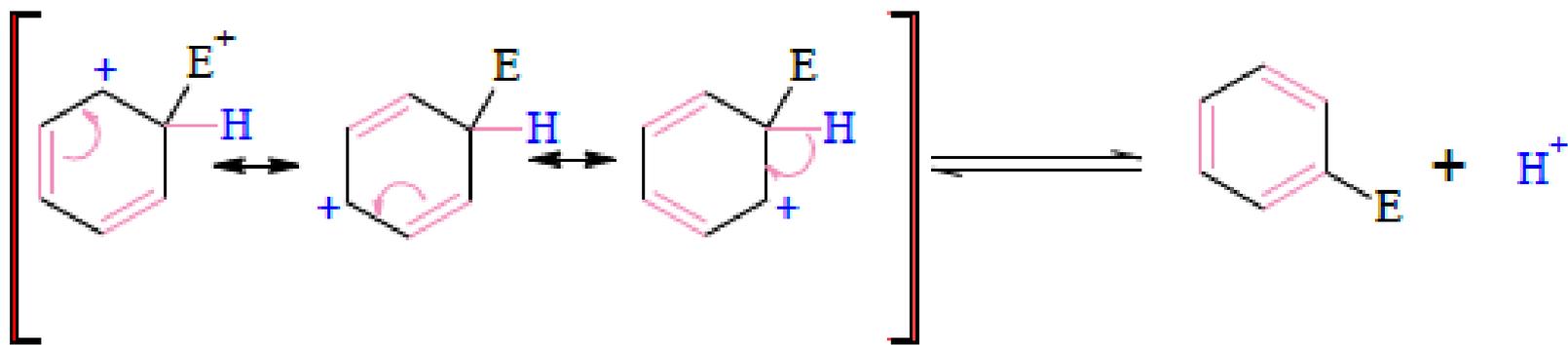


Il se forme un ion arénium appelé intermédiaire de Wheland, dans lequel la charge positive est délocalisée.

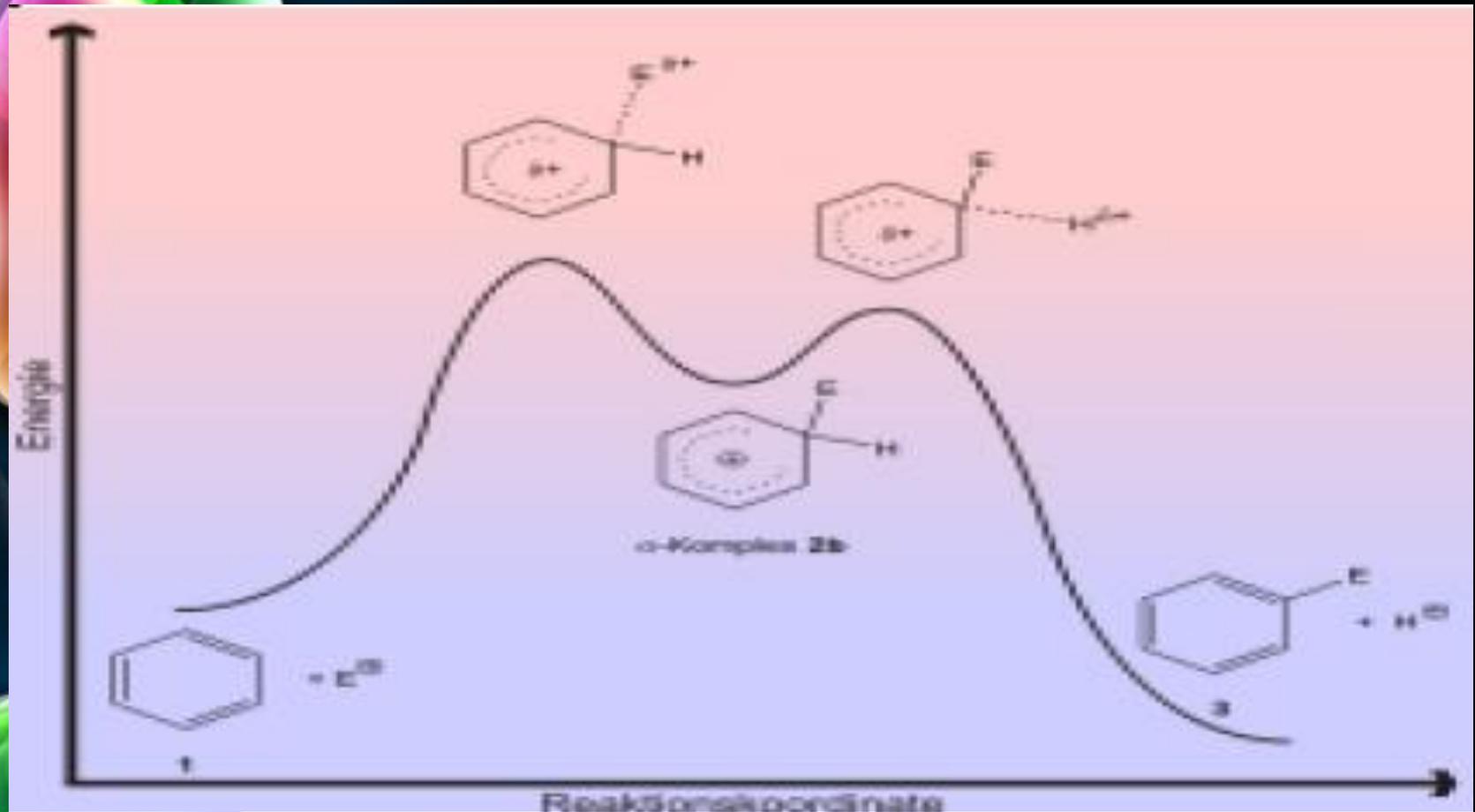


Intermédiaire de Wheland

Étape 2 : *Perte d'un proton*



Aspect thermodynamique et cinétique



2. La substitution du benzène non substitué

a. Halogénéation du benzène :

Il s'agit de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de chlore ou de brome.

L'halogénéation du benzène est caractérisée par une exothermicité qui augmente de I₂(endothermique) à F₂ (explosif)

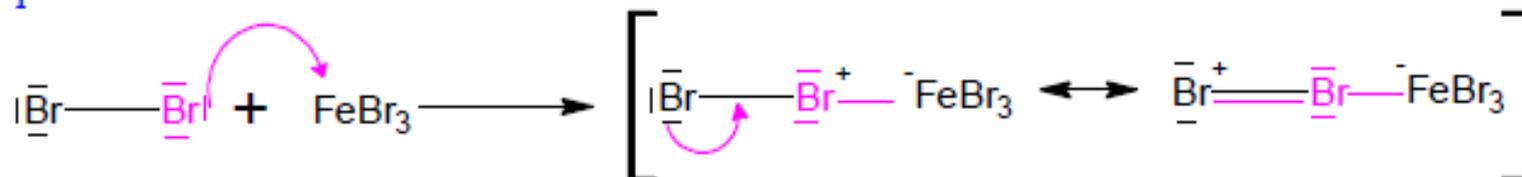
L'halogénéation n'est utilisable, en pratique courante, qu'avec *le dichlore et le dibrome*.

Il s'agit de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de chlore ou de brome.

a.2. Mécanisme de la réaction

✓ la Bromation :

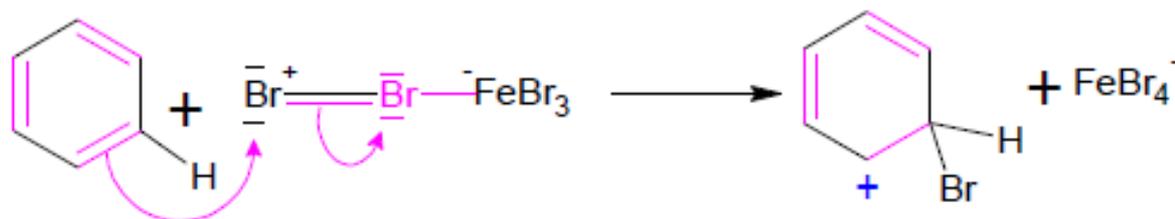
1ère étape : Activation du brome par l'acide de Lewis, formation du réactif électrophile Br⁺ :



Ce complexe permet à la liaison Br-Br de se polariser, ce qui confère un caractère électrophile à l'un des deux atomes de brome.

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

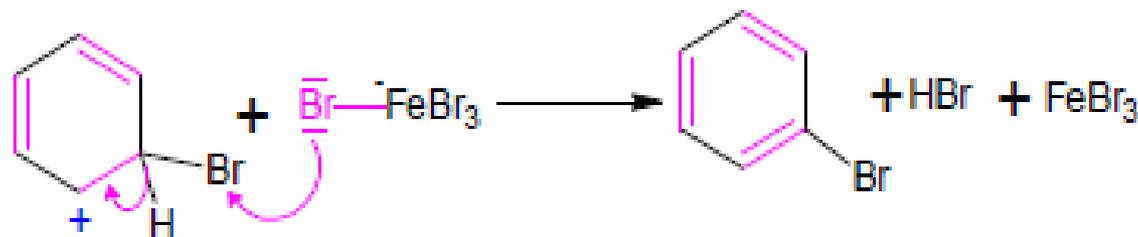
L'attaque électrophile du benzène se fait sur le brome terminal se qui permet à l'autre atome de se fixé sur le FeBr_3 formant le groupe partant FeBr_4^-



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

Le FeBr_4^- formés lors de cette étape fonctionne à présent comme une base et arrache un proton à l'intermédiaire de wheland, pour reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π .

Ce processus permet d'obtenir les deux produit de la réaction et de régénéré le catalyseur

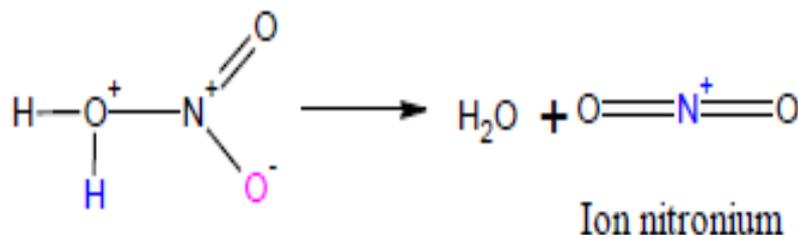
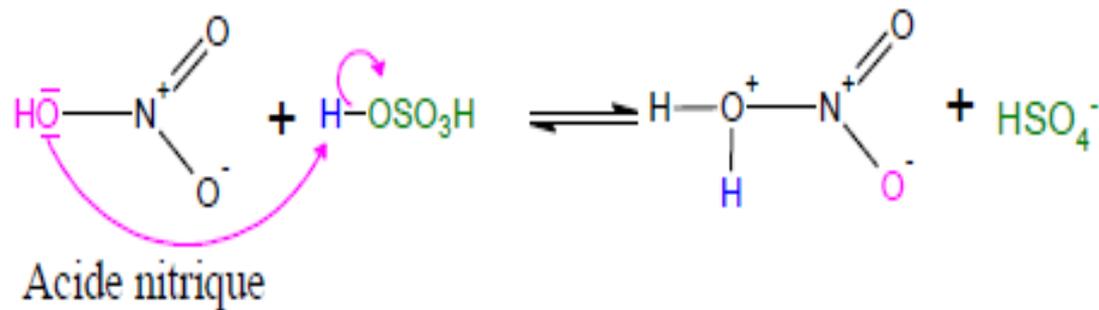


b. Nitration du benzène :

Il s'agit d'une introduction d'un groupement nitro (NO_2) sur le noyau aromatique.

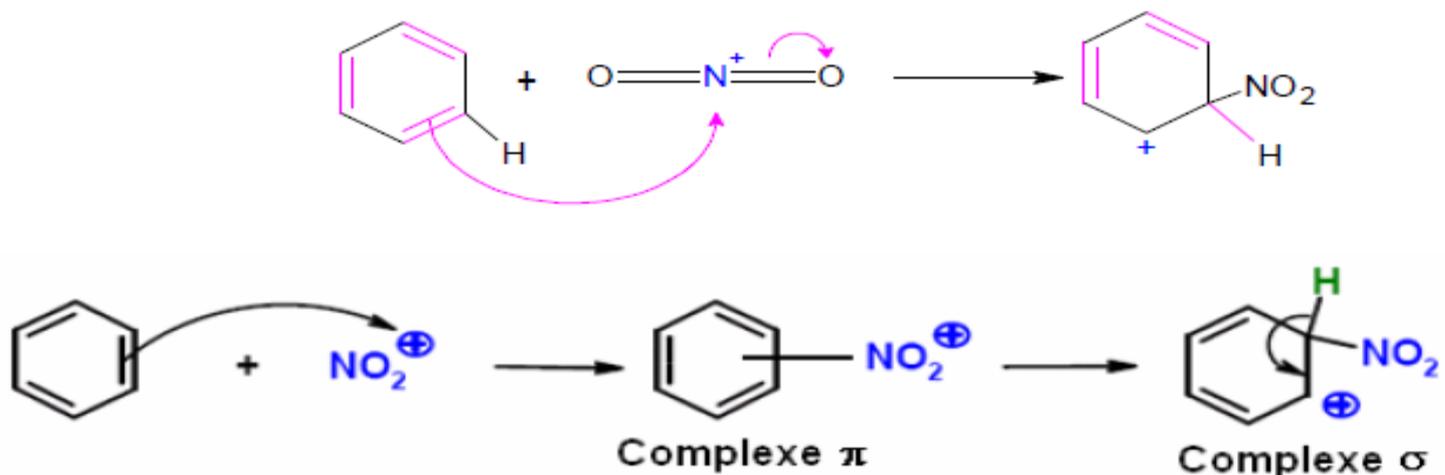
1ère étape : formation du réactif électrophile NO_2^+ :

L'ion nitronium NO_2^+ se forme à partir de l'acide nitrique fumant HNO_3 ou par action de H_2SO_4 concentré sur HNO_3 concentré



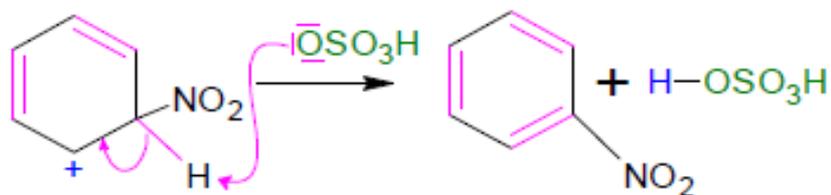
2ème étape (lente) : formation de l'intermédiaire de Wheland :

Une fois l'électrophile NO_2^+ formé, il attaque le noyau aromatique pour conduire à l'intermédiaire de Wheland.



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

L'élimination rapide d'un proton permet de reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π .

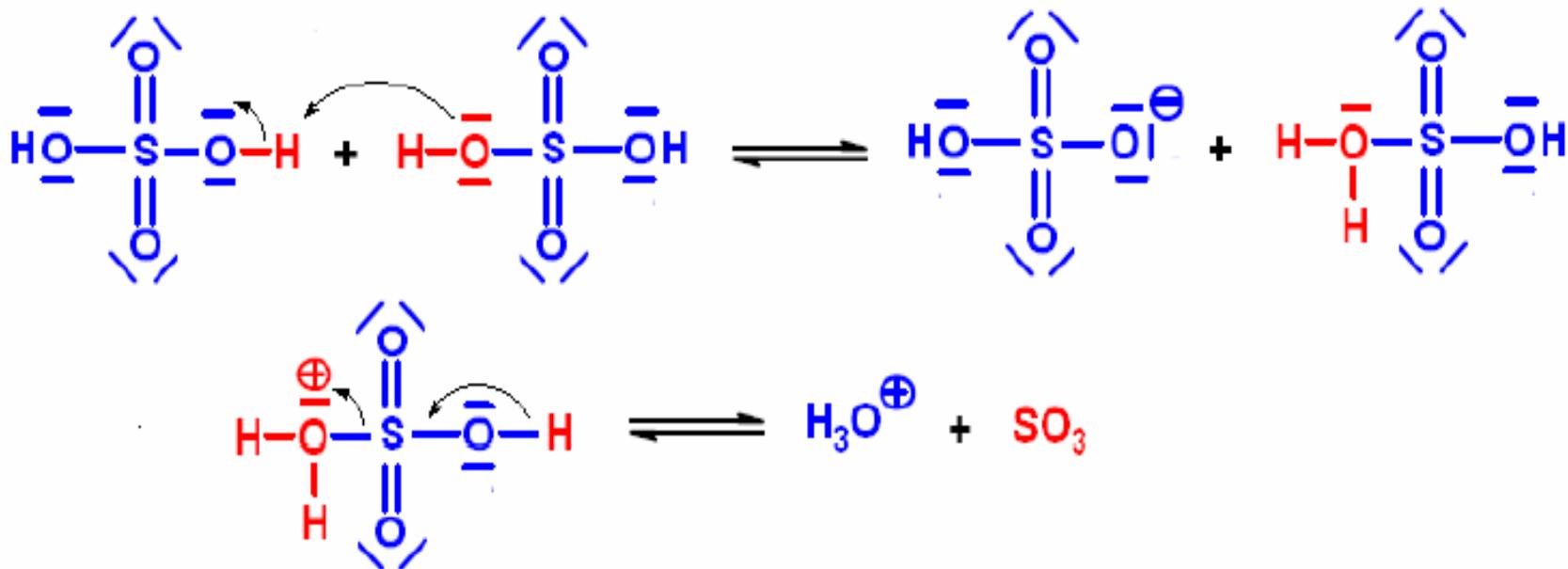


c. Sulfonation du benzène :

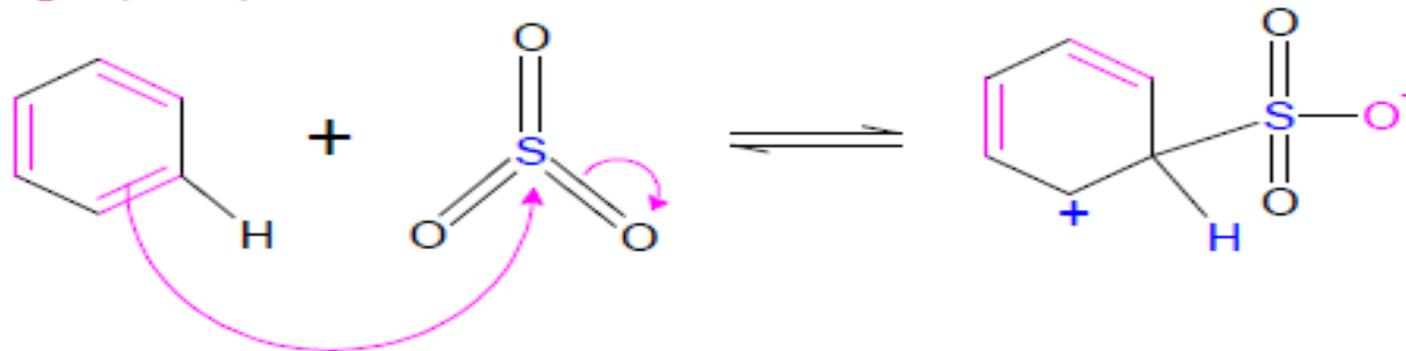
Il s'agit de l'introduction d'un groupement (SO_3) sur le noyau aromatique.

1ère étape : formation du réactif électrophile neutre SO_3

L'électrophile SO_3 est formé en milieu acide sulfurique (H_2SO_4) concentré



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



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

L'élimination rapide d'un proton permet de reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π



Acide benzènesulfonique

d. Alkylation du benzène de Friedel-Crafts:

C'est la fixation d'une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée sur un noyau benzénique. L'électrophile R^+ est un carbocation obtenu, à partir, d'un halogénure d'alkyle, d'un alcool ou d'un alcène.

d.1. Alkylation de Friedel-Crafts par un halogénoalcane :

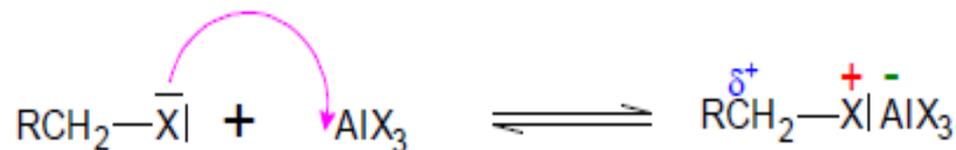
La réactivité des halogénoalcane augmente selon l'ordre : $RI < RBr < RCl < RF$, c'est-à-dire selon la polarité de la liaison C-X.

Les acides de Lewis typique sont : BF_3 , $SbCl_5$, $FeCl_3$, $AlCl_3$, et $AlBr_3$

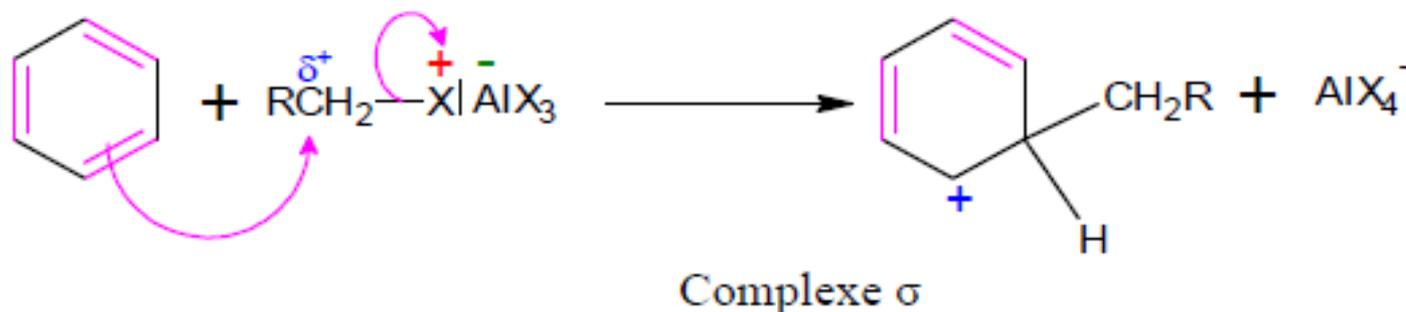
Mécanisme réactionnel

1ère étape : formation du réactif électrophile R^+ :

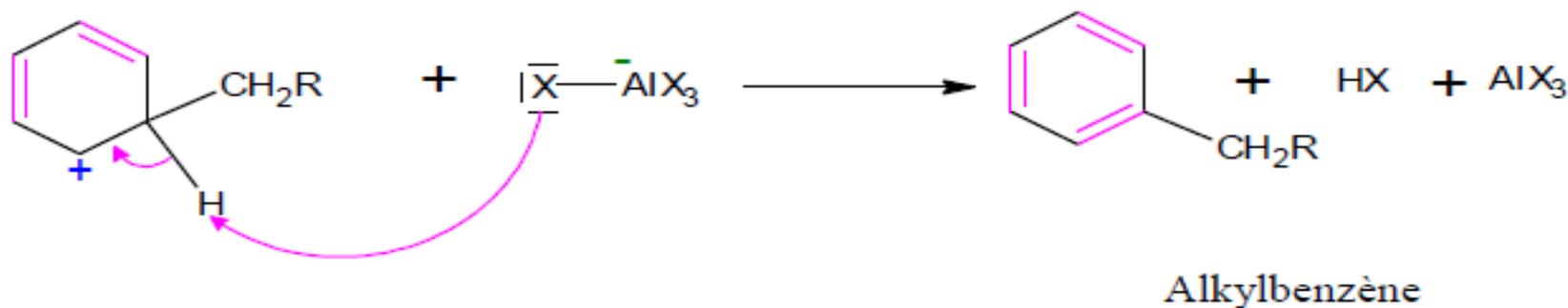
La liaison $R^{\delta+}-X^{\delta-}$ est polarisée mais il n'y a jamais coupure spontanée en R^+ et X^- . Un catalyseur, acide de Lewis, est nécessaire pour faciliter cette coupure



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



3ème étape (rapide): obtention des produits de substitution : L'élimination rapide d'un proton permet de reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π .



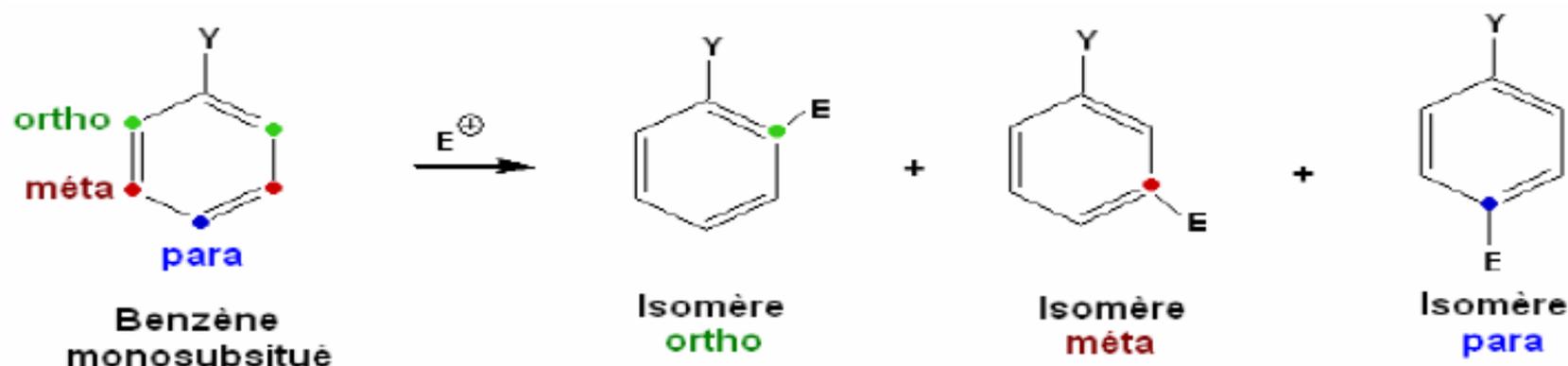
3. La substitution du benzène substitué : Contrôle de la régiosélectivité

a. Sur un benzène monosubstitué

Lorsque l'on introduit un second électrophile (E) sur un cycle déjà substitué par un (Y), deux questions s'imposent :

- ✓ Qu'elle est le site de fixation d'un groupe électrophile ? *c'est l'orientation*
- ✓ Es ce que la vitesse de la réaction est comparée à celle du benzène ? *c'est l'activation*

L'expérience montre que la réponse a ces deux questions ne dépend pas du substituant entrant (E) mais dépend du substituant fixe (Y).



Les règles d'HOLLEMAN : Règles d'orientation

Règles d'HOLLEMAN

Un groupement **donneur d'électrons** est **activant, ortho- et para-orienteur**, l'orientation para étant en général favorisée.

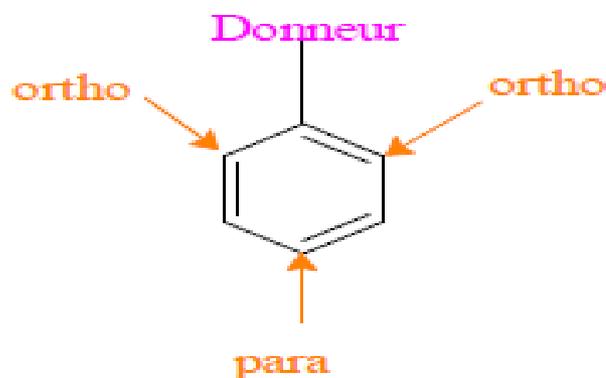
Un groupement **attracteur d'électrons** est **désactivant, méta-orienteur**.

Les halogènes sont **désactivants, ortho- et para-orienteurs**.

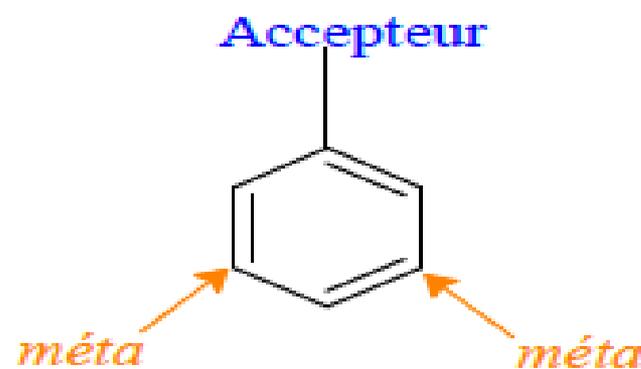
✓ *les groupes ortho- et para-orienteurs, activants* : ces groupes exercent globalement des effets donneurs d'électrons, en augmentant la densité électronique présente dans l'ion arénium,

✓ *les groupes méta-orienteurs désactivants* : ils exercent des effets attracteurs d'électrons, en diminuant la densité électronique présente dans l'ion arénium

✓ *les groupes ortho- et para-orienteurs, désactivants* : ces groupes exercent les deux types d'effets.



Cycle activé



Cycle désactivé

Principaux groupements activants et désactivants

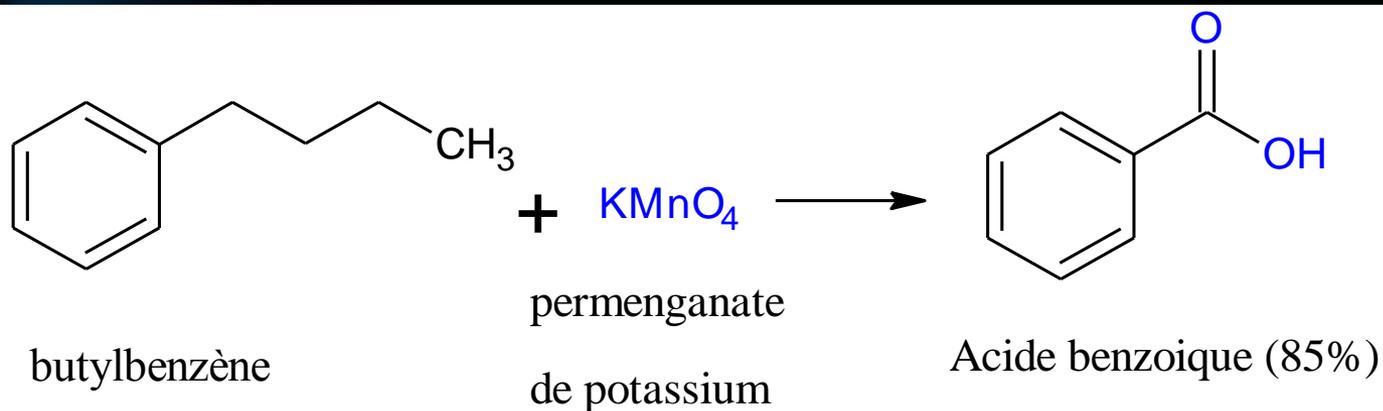
	Substituant	effet(s) électronique(s)	
ortho et para	-R	+ I	activation
	$\left. \begin{array}{l} \text{-OR} \\ \text{-NR}_2 \end{array} \right\} \text{R = H et/ou alkyle}$	-I et +M (M > I)	
	-F, -Cl, -Br, -I	-I et +M (M < I)	désactivation
méta	$\left. \begin{array}{l} \text{-C} \\ \text{O} \\ \text{R} \end{array} \right\} \text{R = H, alkyle, OH, OR}$	-I et -M	
	-CN, -NO₂, -SO₃H		
	$\left. \begin{array}{l} \text{-CF}_3 \\ \text{-NR}_3^{\oplus} \end{array} \right\} \text{R = H et/ou alkyle}$	-I	



Oxydation des dérivés aromatique

Malgré l'insaturation, le benzène est inerte vis-à-vis des oxydants puissants comme KMnO_4 , En revanche, les groupes alkyles portés par le noyau aromatique sont attaqués par des agents d'oxydation pour être transformés en groupes acides carboxyliques $-\text{COOH}$

Par exemple, le butyl benzène est oxydé en acide benzoïque par le KMnO_4 .

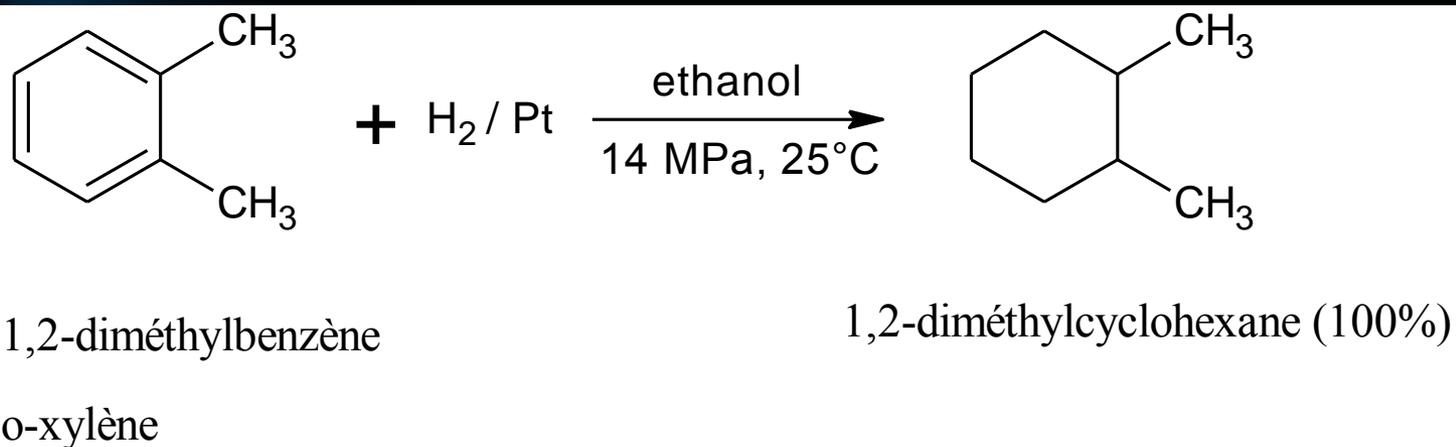




Réduction des dérivés aromatique

Les noyaux aromatiques ne sont pas sensibles à la réduction dans les conditions classiques de l'hydrogénation des alcènes.

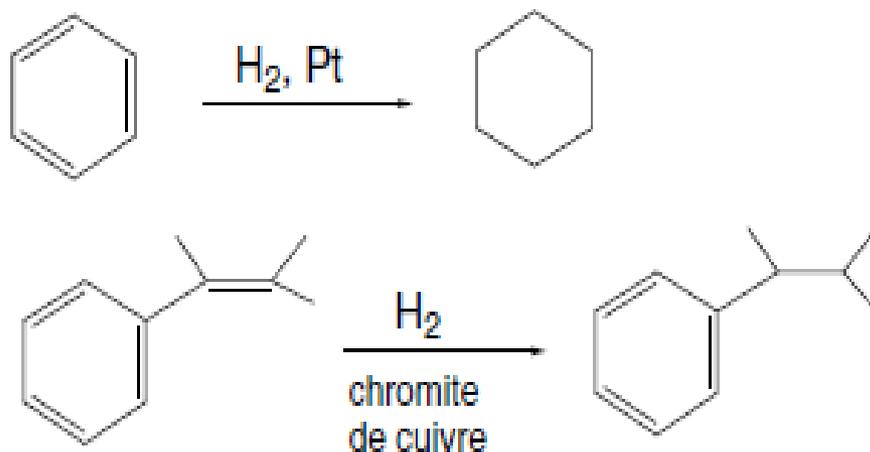
La réduction du noyau aromatique est réalisable uniquement si de hautes températures et de hautes pressions sont utilisés.



Hydrogénation catalytique

La réduction du benzène en phase hétérogène est réalisée avec le nickel de *Raney* ou le platine.

La réduction unique de chaînes latérales insaturées s'effectue avec du chromite de cuivre (2CuO , Cr_2O_3) ou du chromite de cuivre et de barium (CuO , BaO , Cr_2O_3)





Références bibliographiques

- V.Schore, P.Depovere. Traité de Chimie organique. Département De Boeck Université. 3^{ème} Edition De Boeck, Paris, Bruxelles,(1999).
- P. Arnaud, B. Jamart, J. Bodiguel, N. Brosse. Chimie organique : Cours, QCM er applications. 17^{ème} Edition Dunod, Paris,(2004).
- H. Galons. Chimie organique: l'essentiel du cours, exercices corrigés. Pharmacie, Médecine: 1^{ere} et 2^{eme} années. Edition Masson, Paris,(2000).