Université Badji Mokhtar Annaba
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

LES ALCOOLS ET PHENOLS

Cours de Chimie organique pharmaceutique

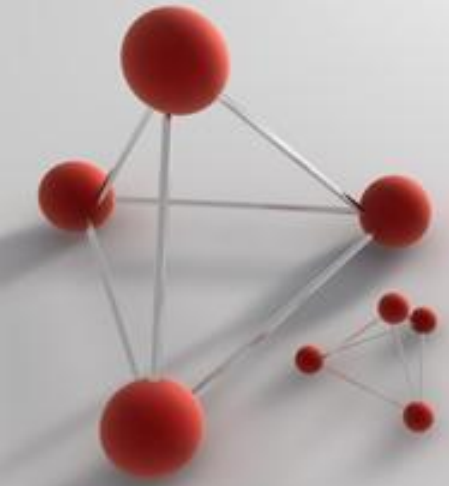
Présenté par :

Dr. SOUDANI Wafa
Maitre de conférences en Chimie thérapeutique
E-mail: wafa24soud@gmail.com

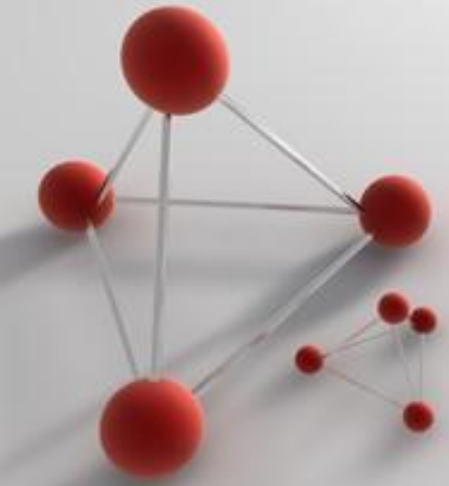
Avril 2020

PLAN

- INTRODUCTION
- STRUCTURE ET NOMENCLATURE
- PREPARATION
- PROPRIETES
- COMPARAISON

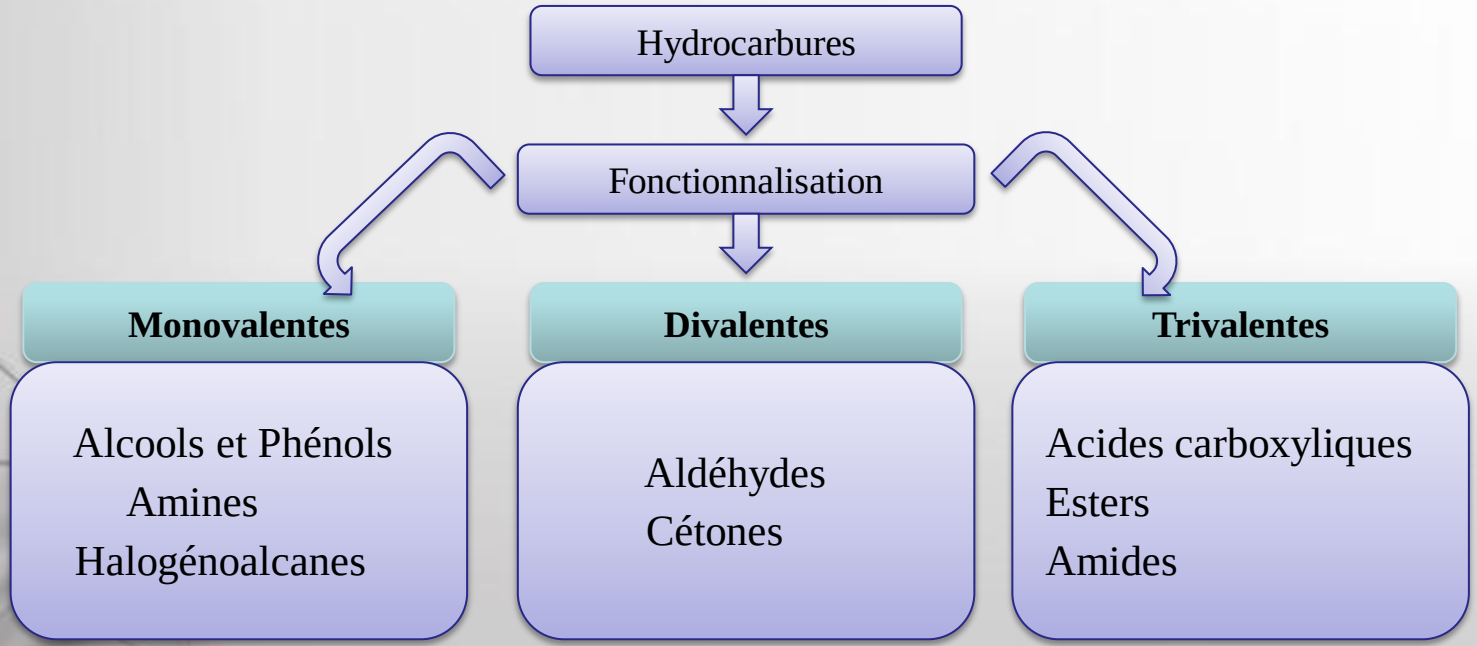


INTRODUCTION

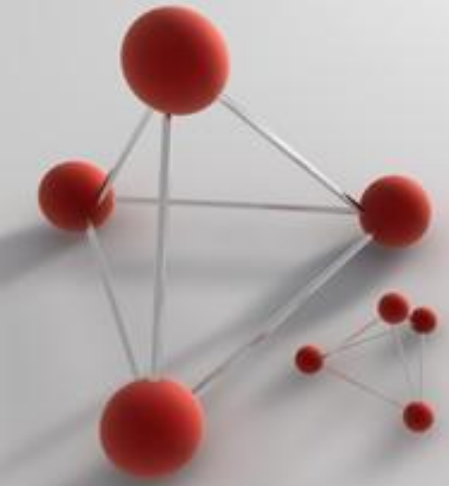


Les hydrocarbures comme les alcanes sont les composés de base, qui, saturés et ne comportant que des carbones et des hydrogènes, peuvent par le remplacement d'un de ces carbones ou hydrogènes par un hétéroatome (O, N, S)…devenir fonctionnels.

le mode de liaison avec le carbone ou les carbones environnants détermine la valence de la fonction obtenue.



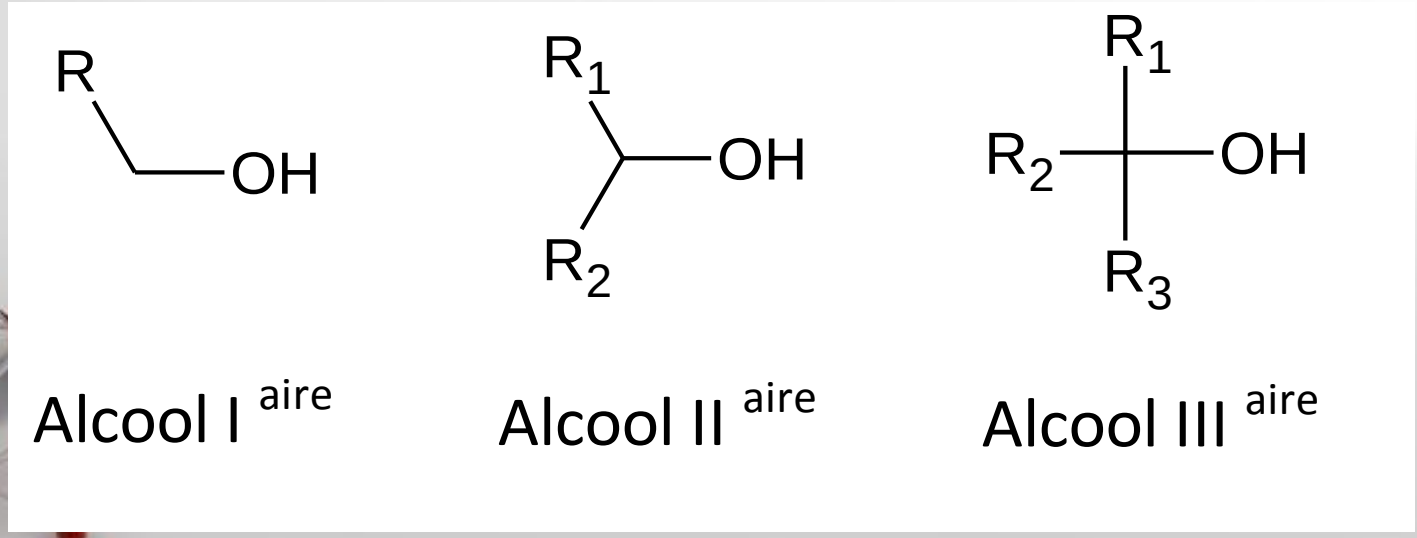
STRUCTURE ET NOMENCLATURE



STRUCTURE ET NOMENCLATURE

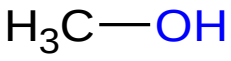
Les Alcools

- Les alcools sont des espèces chimiques possédant un atome de carbone lié à un groupement (OH). Ils ont pour formule générale **R-OH.**
- Trois (3) classes d'alcool sont à distinguer se différenciant entre elles par le nombre de carbone que lie le carbone porteur du (OH).

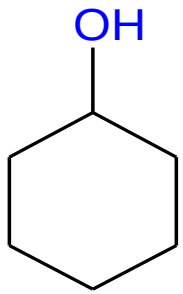


Cette différence structurale confère à chaque classe une certaine spécificité dans sa réactivité.

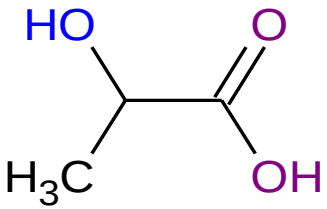
En **nomenclature**, les alcools portent le suffixe « **ol** » si la fonction alcool est prioritaire et le préfixe « **hydroxy** » si elle est secondaire.



méthanol (D.S)

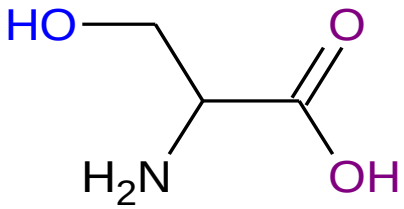


cyclohexanol (D.S)



Acide lactique

Acide 2-hydroxypropanoique (D.S)



Serine

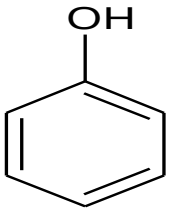
Acide 2-amino-3-hydroxypropanoique (D.S)

Les Phénols

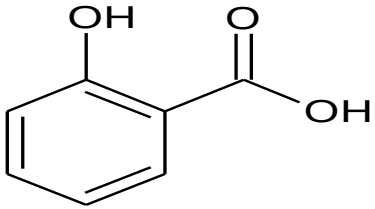
Le phénol qui est un alcool dont le (OH) est lié à un carbone appartenant à un cycle benzénique, présente une réactivité particulière.

phénol (hydroxybenzène) a une structure **Ar-OH**, il est un alcool lié à un carbone hybridé **sp^2** appartenant à un cycle benzénique.

Pour le phénol substitué, les règles de priorité des fonctions sont suivies tout comme les alcools pour le nommer.

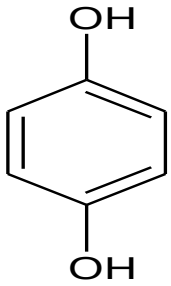


Hydroxybenzène (D.S)
Phénol



Acide orthohydroxybenzoique (D.S)

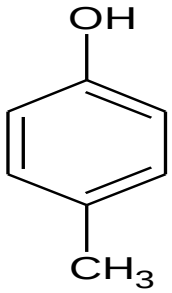
Acide salicylique



Para dihydroxybenzène (D.S)

4-hydroxyphénol (D.S)

Cathécol

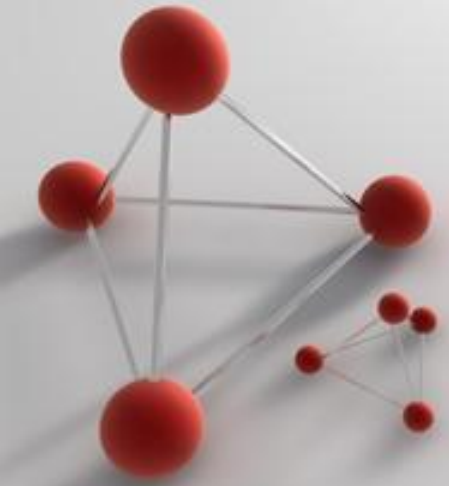


Para hydroxymethylbenzène (D.S)

4-méthylphénol (D.S)

Paracrésol

PREPARATION

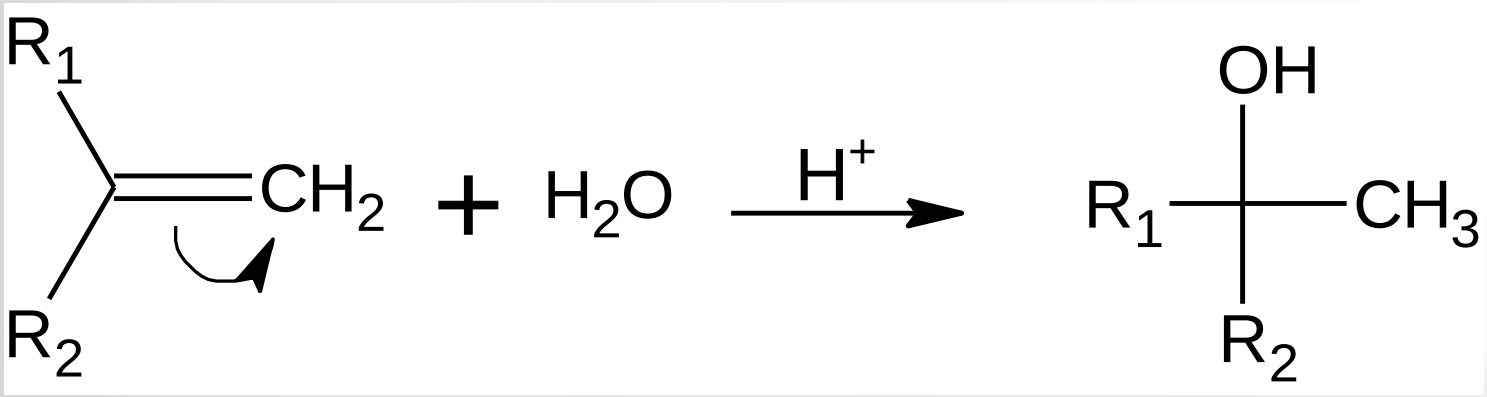


PREPARATION DES ALCOOLS

1. Hydratation des alcènes :

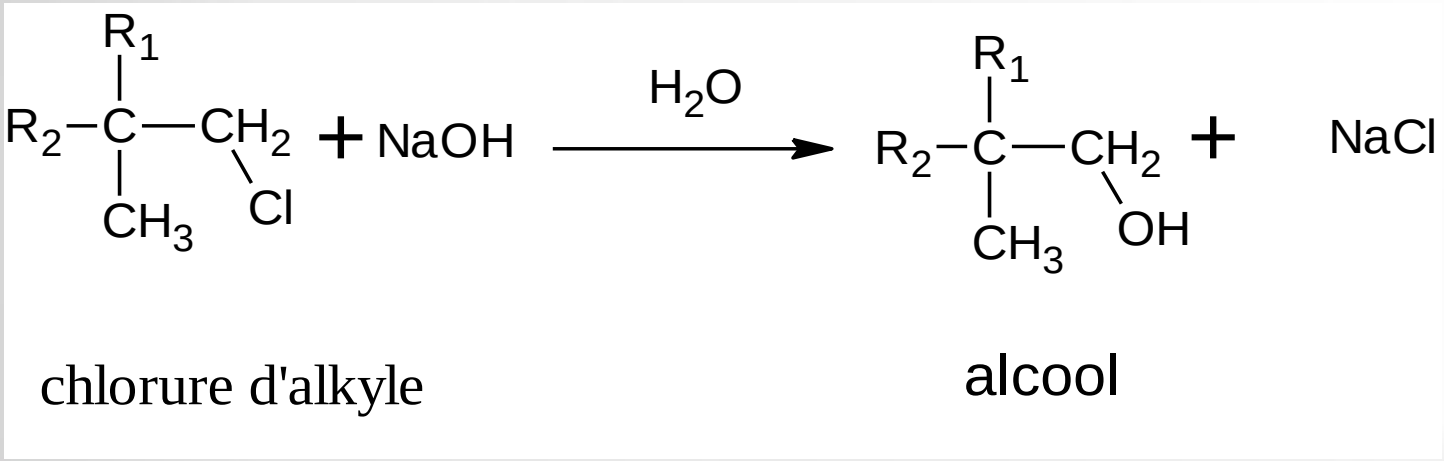
Cette réaction est non stéréospécifique.

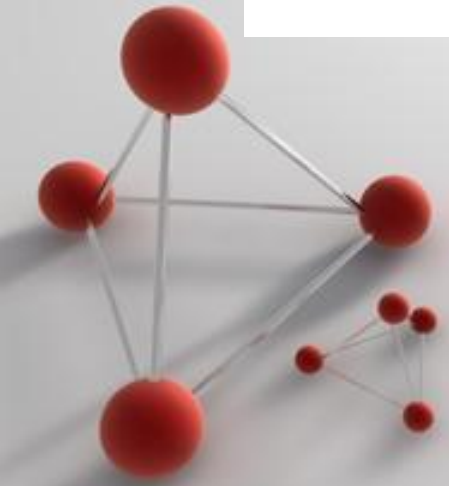
Elle se fait en milieu acide fort suivant la règle de Markovnikow.



2. Substitution nucléophile des dérivés halogénés :

les dérivés halogénés sont transformés en alcools, par effet de l'ion hydroxyle provenant de KOH/$H_2$0, NaOH/H_2O, $Ca(OH)_2$/$H_2$0,



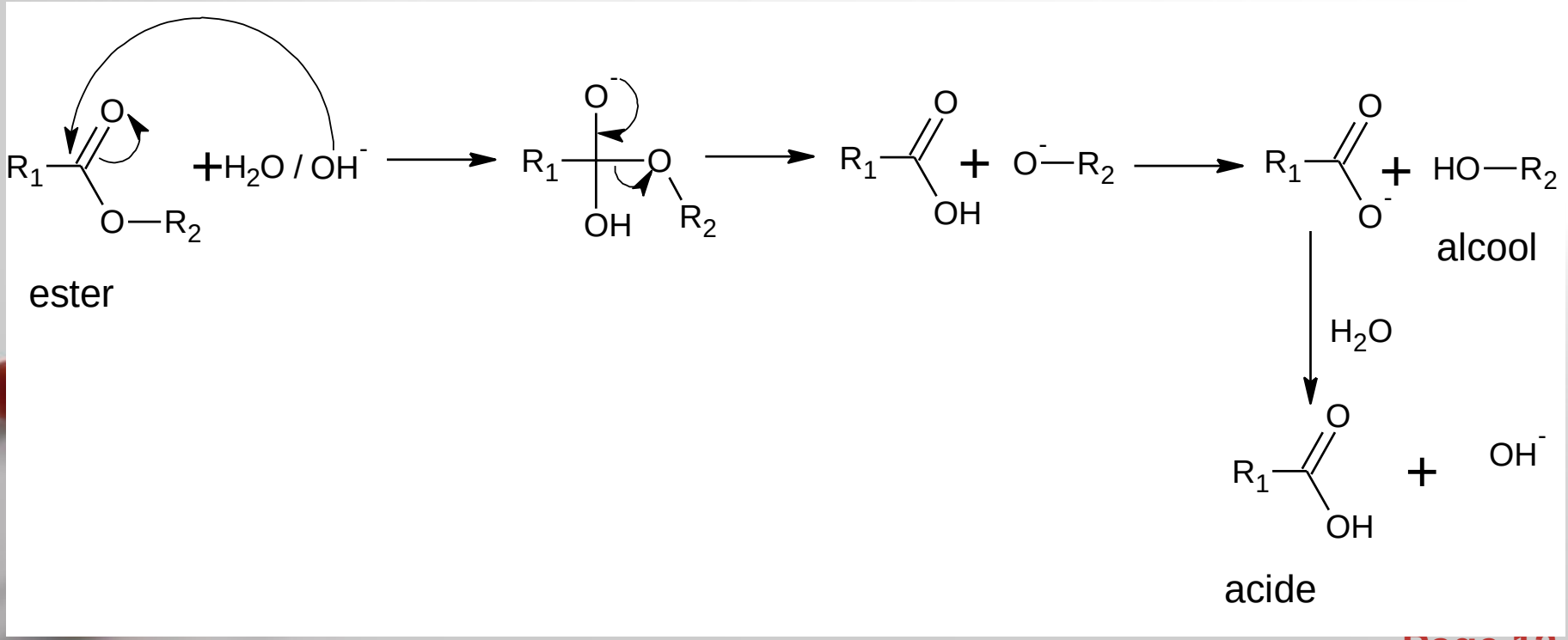


3. Hydrolyse des esters :

A/ Milieu acide :

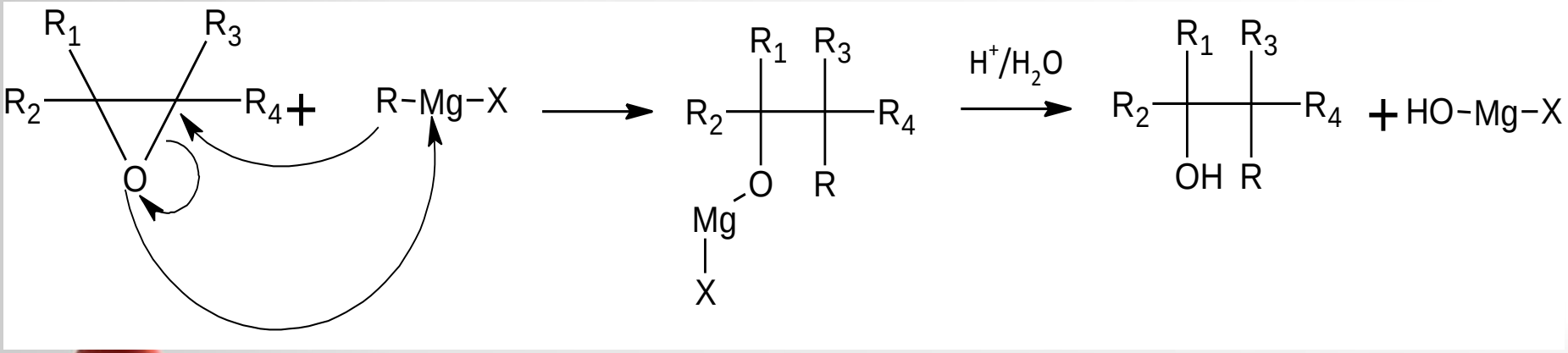
$$R\text{-}COOR' + H\text{-}OH/\ H^+ \rightarrow R\text{-}COOH + R'\text{-}OH$$

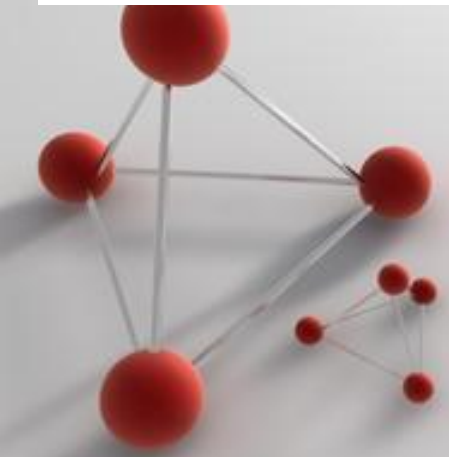
B/ Milieu basique (saponification) :



4. Ouverture des époxydes :

Les époxydes sont très fragiles, s'ouvrant facilement sous l'action des organomagnésiens, suivie par une hydrolyse en milieu acide, donnant des alcools.



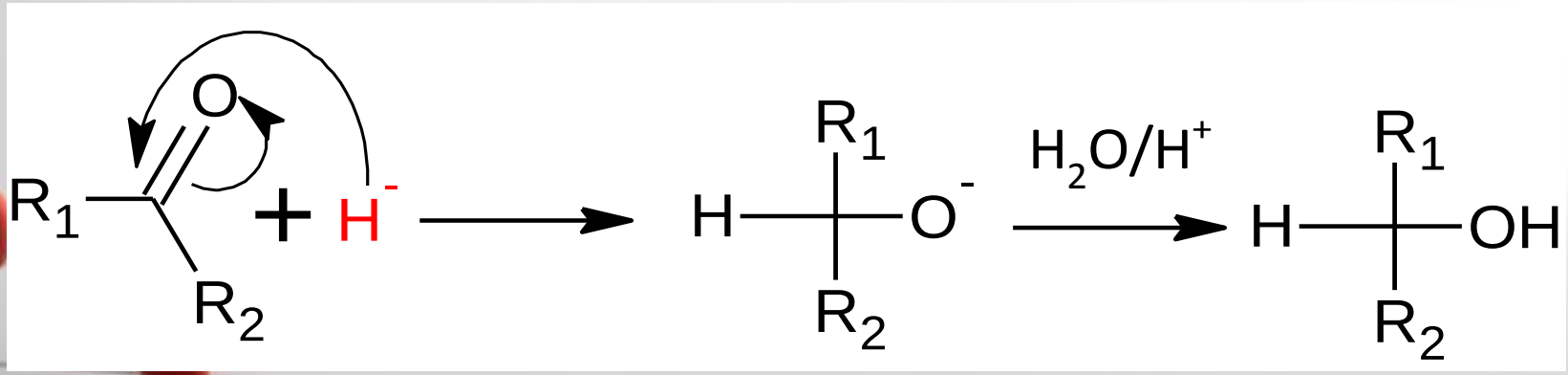


5. Réduction des aldéhydes, cétones et esters :

La réduction se fait par des agents donneurs d'hydrures (H-) tel $LiAlH_4$ et $NaBH_4$, ce dernier ne réduit que les aldéhydes et les cétones.

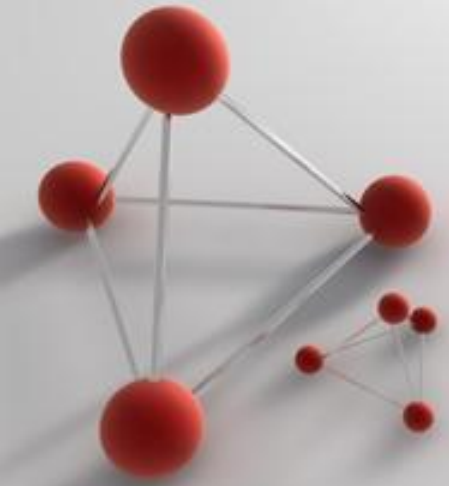
Les aldéhydes et cétones donnent un seul alcool tandis que les esters donnent 2 dont l'un est primaire.

Le (H) de la fonction alcool provient toujours de l'eau.



6. Action des organomagnésiens sur les fonctions carbonyles et carboxyles :

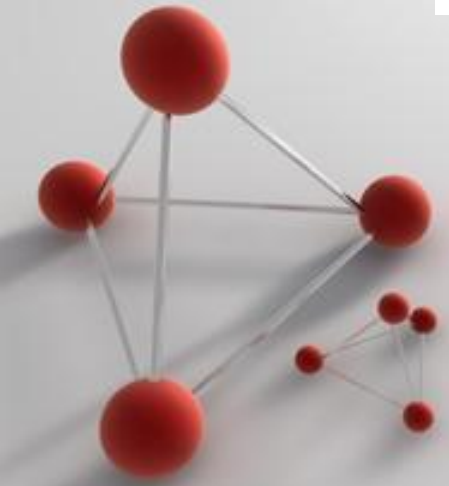
L'action des R-Mg-X sur ces fonctions en milieu acide conduit à :
Alcool II ^{aire} par action sur les aldéhydes, sauf le formaldéhyde qui donne un alcool I ^{aire}
Alcool III ^{aire} par action sur les cétones.
Alcool III ^{aire} + acide par action sur les peroxydes (R-CO-O-CO-R')



7. Fermentation des sucres

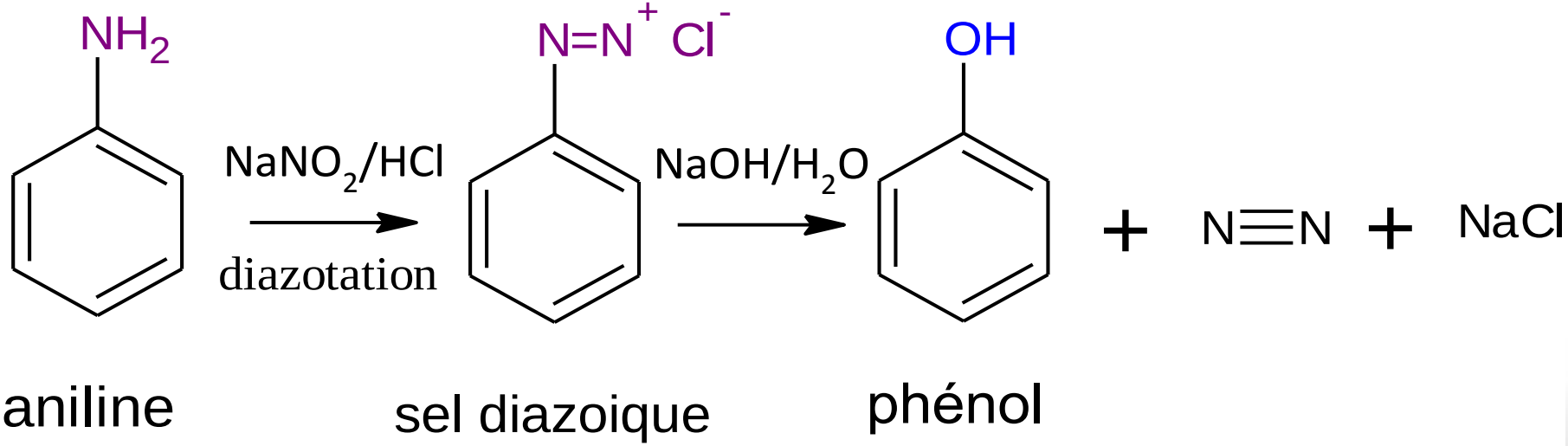
La fermentation est une réaction biologique qui consiste à dégrader les sucres par des enzymes.
La fermentation du glucose donne l'éthanol, celle du bois donne le méthanol après distillation (alcool du bois).

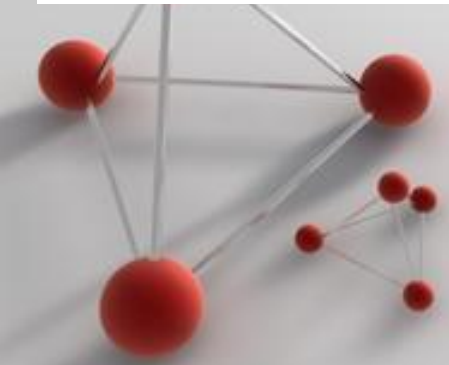
$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{\text{Enzyme}} 2\ CO_2 + H_5C_2{-}OH$$



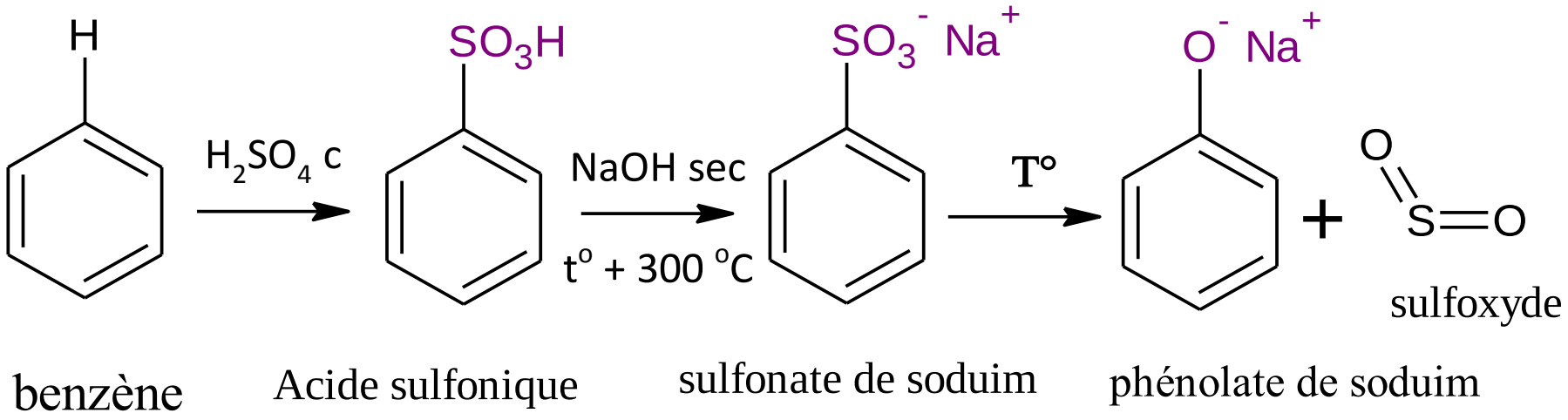
PREPARATION DES PHENOLS:

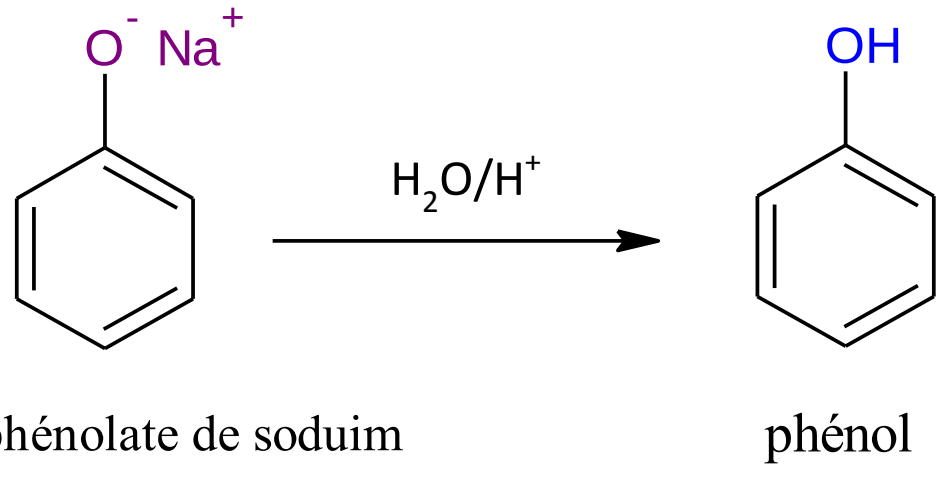
1. A partir des diazoïques :



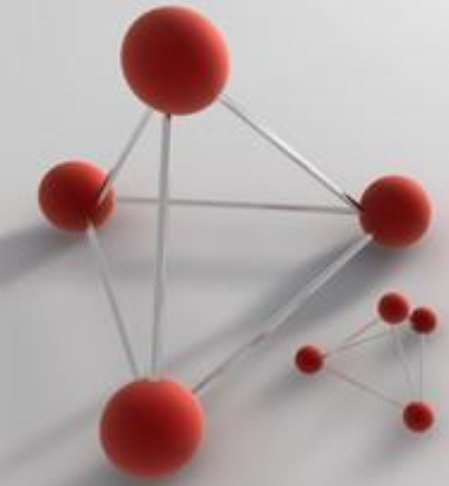


2. Par fusion alcaline des sulfonâtes :





PROPRIETES



•PROPRIETES PHYSIQUES :

LES ALCOOLS

• **Les alcools** aliphatiques primaires jusqu'à C_{12} sont liquides.

• Les alcools ont une densité voisine de celle de l'eau (0,8).

• Les alcools de C_1-C_5 sont miscibles à l'eau, de C_6-C_{12} sont non-miscibles.

•Les alcools, étant liés par des liaisons hydrogènes (cohésion plus importante) présentent des températures d'ébullition importantes.

•Les alcools sont considérés comme des solvants protiques (libération d'un proton) polaires.

CH_3-CH_2-CH_2-H	**CH_3-CH_2-CH_2-OH**
T°eb= -42,2°c	**T°eb= +97,2°c**
CH_3-CH_2-OH	**CH_3-O-CH_3**
T°eb= +78°c	**T°eb= -24°c**

PROPRIETES PHYSIQUES

LES PHENOLS

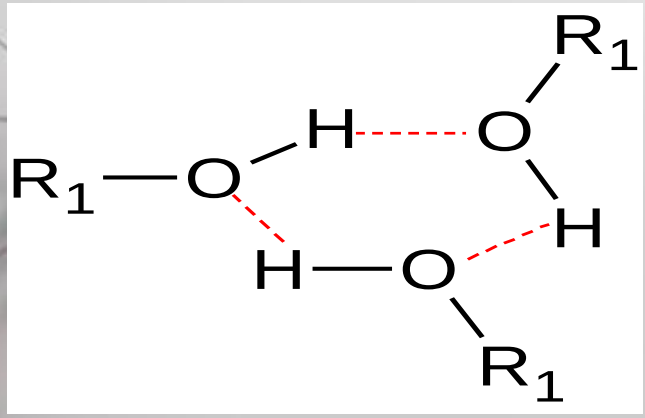
Ils sont solides à température ambiante. Légèrement solubles dans l'eau. A Odeurs caractéristiques.

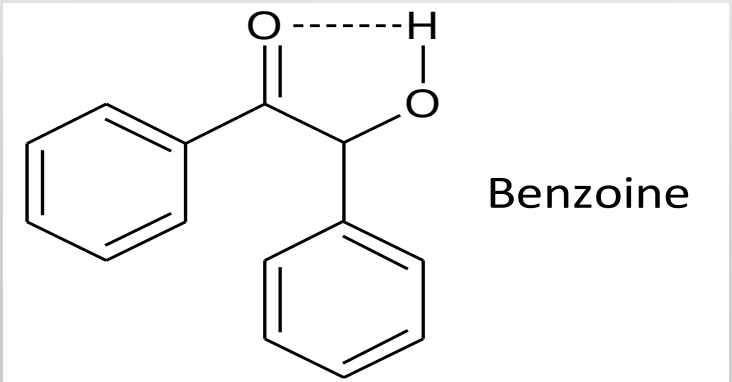
ils sont liés par des liaisons hydrogènes intermoléculaires.

•Les liaisons hydrogènes

La fonction (OH) comporte à la fois un proton acide et un centre nucléophile, les molécules d'alcool et phénols peuvent s'associer par des liaisons *hydrogènes intermoléculaires*.

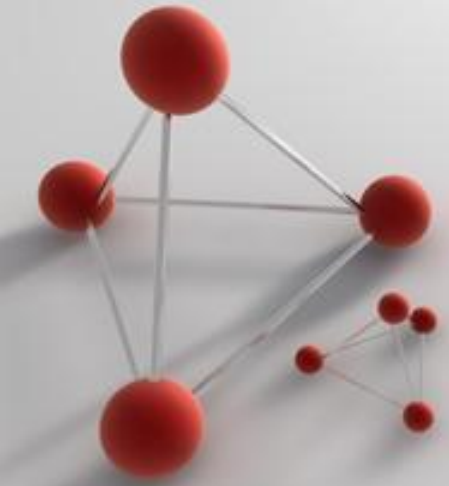
Ils peuvent s'associer par des liaisons *hydrogènes intramoléculaires* comme dans la benzoine.





PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES

L’éthanol est un excellent antiseptique externe.
Le méthanol est toxique par voie orale.
Les éthers présentent des propriétés anesthésiques.
Les phénols sont toxiques, ils ne présentent aucun intérêt médical.



•PROPRIETES CHIMIQUES :

1. Acidité et basicité des alcools et phénols :

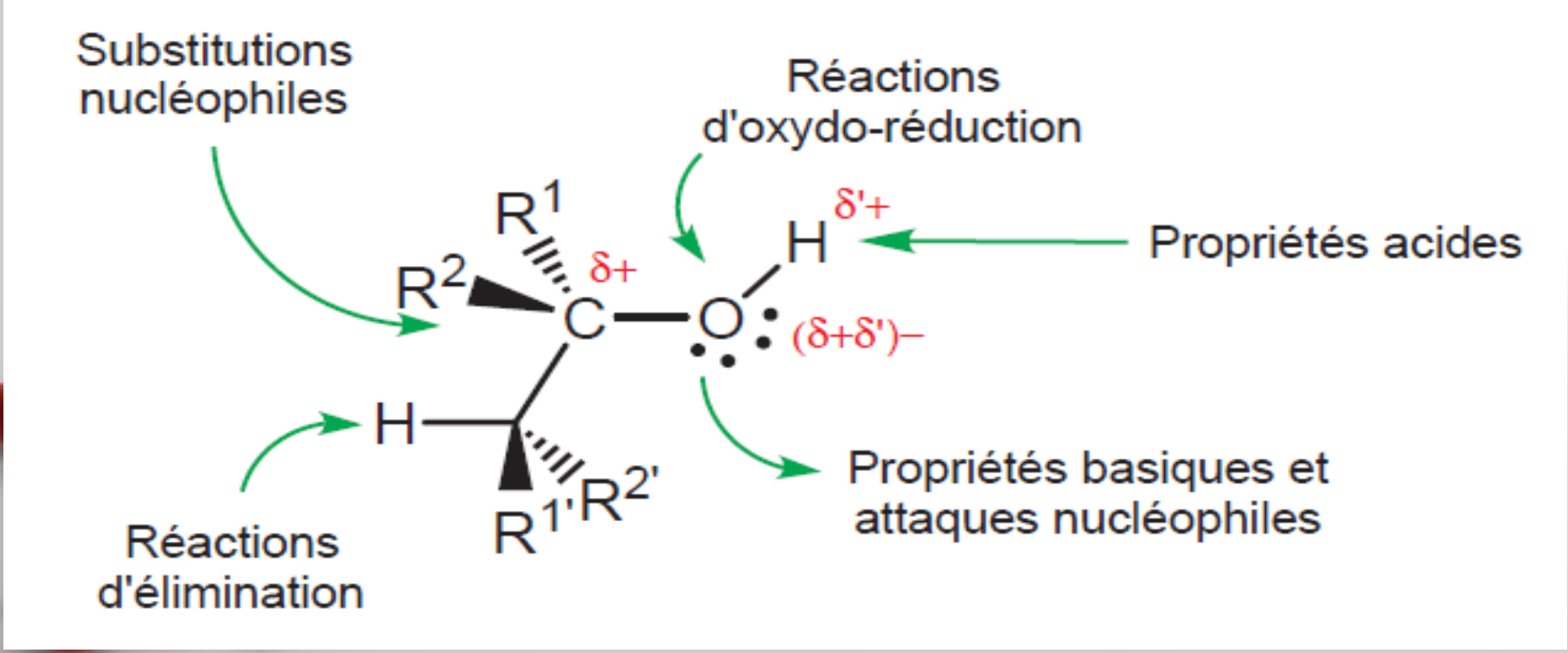
Les alcools et phénols sont des composés ***amphotères*** (acides faibles et bases faibles).
Tous 2 capables de libérer un proton avec un pKa allant de 15 à 22,

les ***phénols sont plus acides*** que les alcools en raison de l'engagement du doublet de l'oxygène dans le nuage électronique du cycle benzène rendant ainsi la charge négative résultante plus stabilisée par résonnance dans les phénolates contrairement aux alcoolates. De ce fait, les ***phénolates sont moins basiques*.**

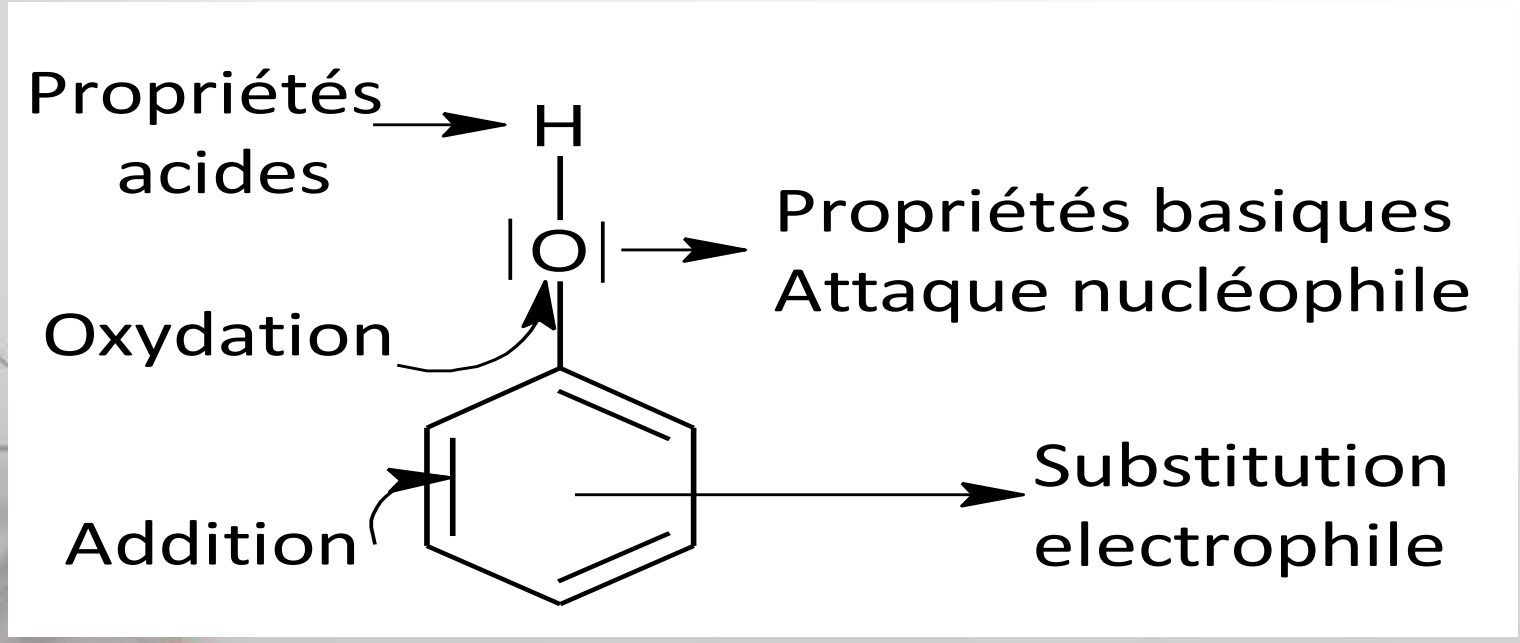
2. Réactivité :

Les alcools se caractérisent par une réactivité très variée: les doublets libres de l'oxygène responsables du caractère basique, sont responsables aussi du caractère ***nucléophile assez prononcé des alcools.***

la fonction (OH) peut subir des oxydations donnant des fonctions divalentes, et des réductions générant des alcènes.



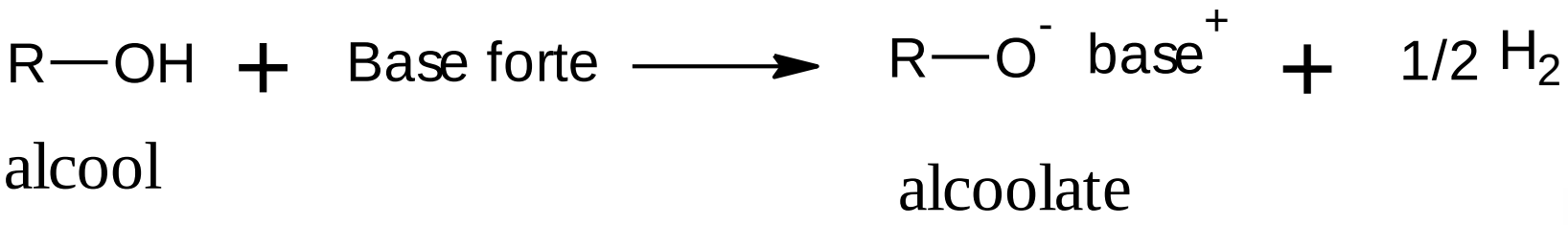
En raison de la conjugaison du doublet de l'oxygène avec le cycle benzène, la coupure de la liaison (C-O) des phénols est délicate.
elles sont caractérisées par des réactions propres (Ex : ***Substitution Electrophile aromatique***) résultat de la réactivité du cycle qui est renforcée par l'hydroxyle (groupement activateur).
Les phénols ne subissent ni des réactions de d'élimination ni de substitution nucléophile.



2.1. Réactivité des alcools

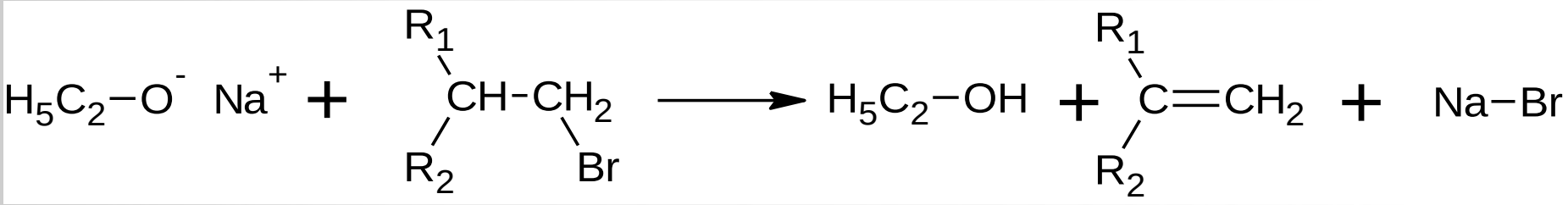
A. Formation d'alcoolates et synthèse d'étheroxydes :

Les bases fortes telles Na-métal, $NaNH_2$, NaOH et KOH, BuLi et R-Mg-X déprotonnent les alcools conduisant aux alcoolates.

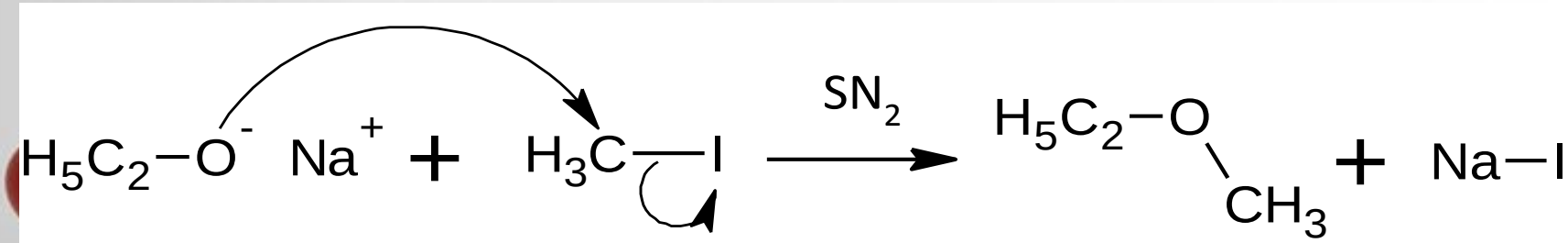


Les **alcoolates** sont considérées comme des bases, utilisées dans les réactions d'élimination. Elles ont un *pouvoir nucléophile* mais leur *pouvoir basique* est plus important.

Ex 01: Réaction d'élimination.



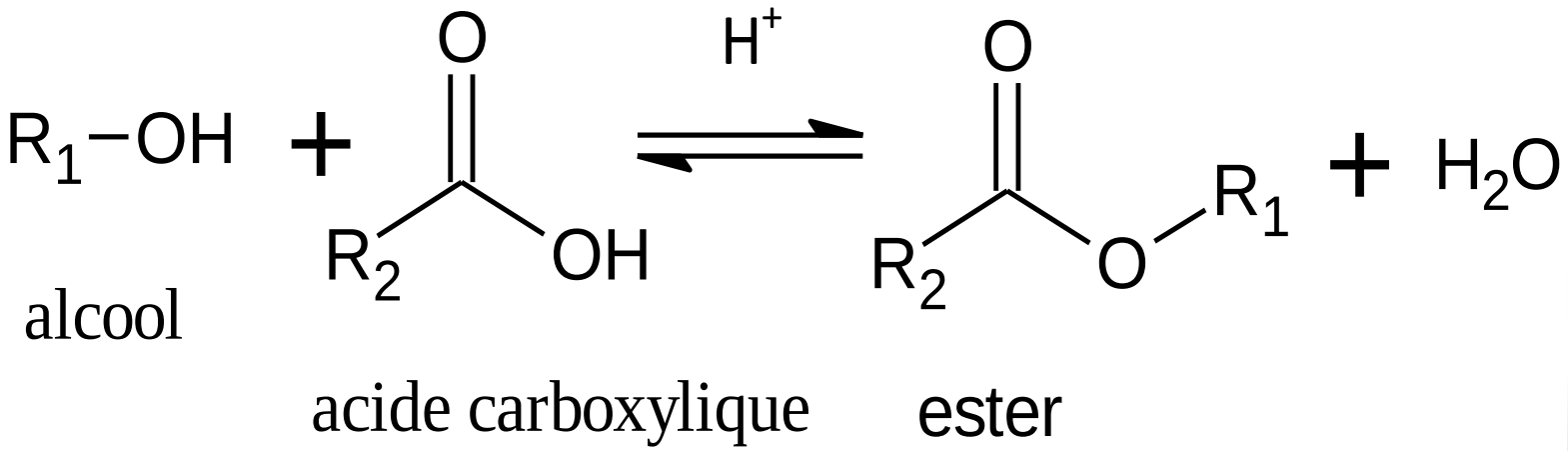
Ex 02 : Ethérification (synthèse d'un étheroxyde) par un mécanisme SN_2



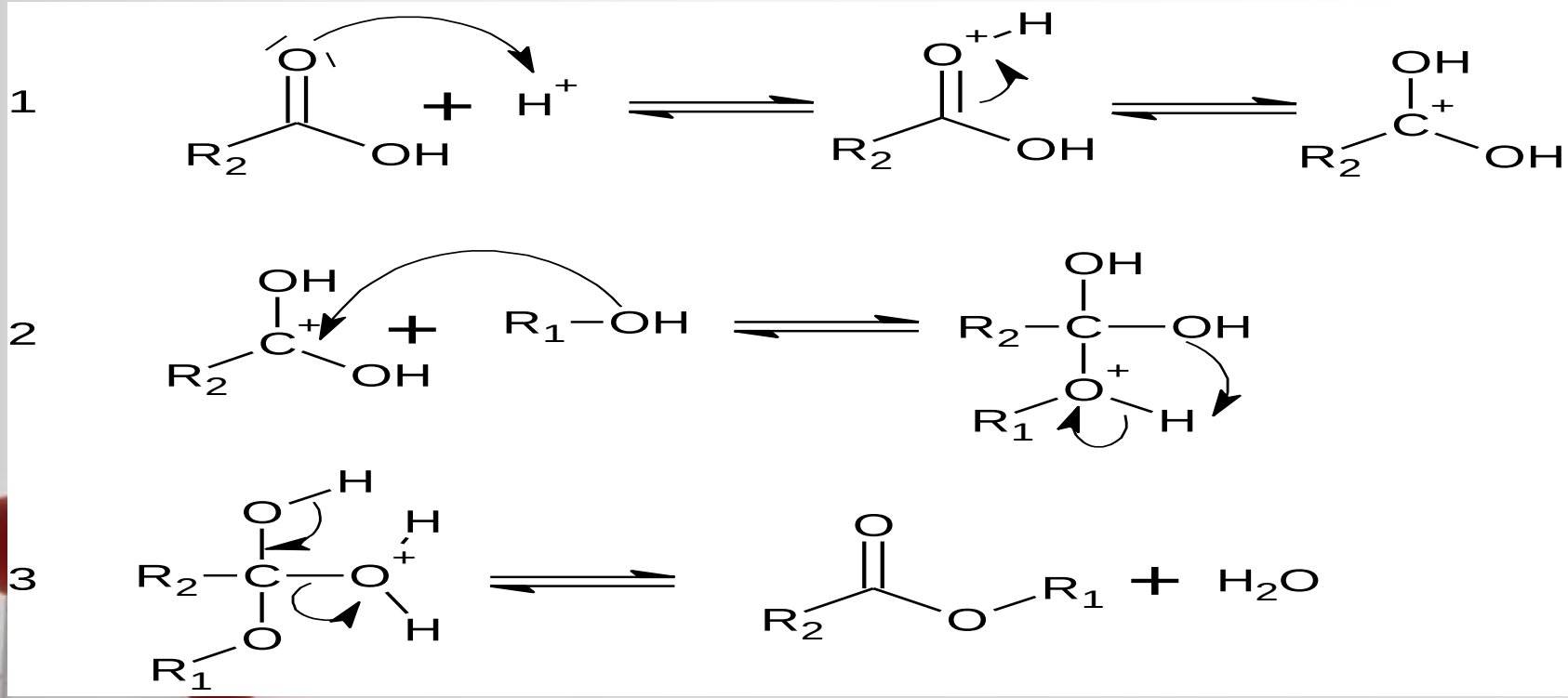
B. Estérification :

a . Alcools I aires et II aires :

Réaction générale :



Mécanisme réactionnel

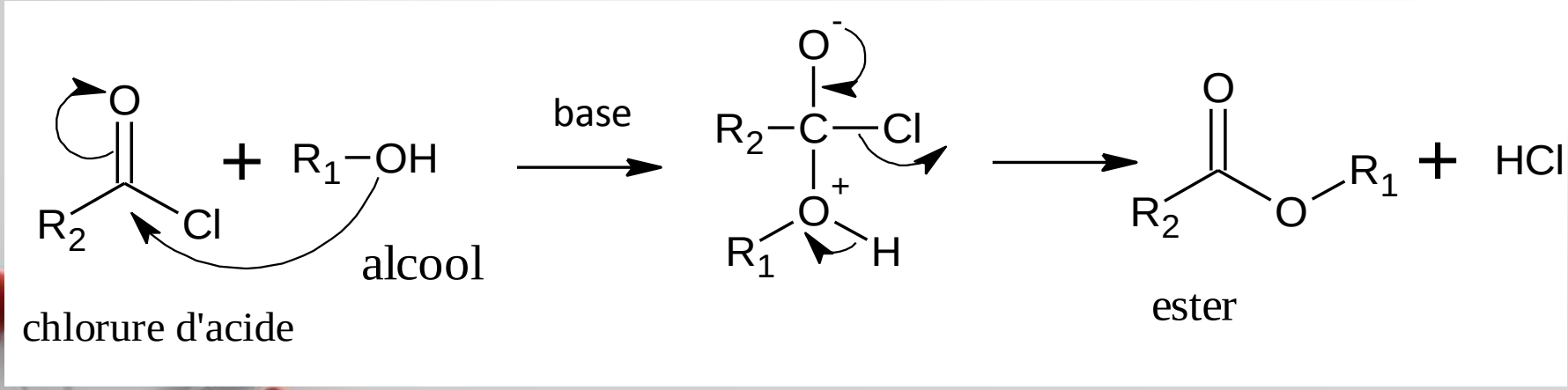


dans le cas des alcools I aire et II aire, le « O » de l'ester provient de l'alcool.

Remarques :

• L'estérification est une réaction équilibrée. Pour déplacer cet équilibre vers la formation de l'ester, l'eau est éliminée par techniques de distillation ou par l'utilisation de desséchants.

• L'estérification se fait mieux avec les chlorures d'acide et les anhydrides d'acide. Dans ce cas, la réaction n'est plus équilibrée, elle se fait en milieu basique (type : triéthylamine ou pyridine).

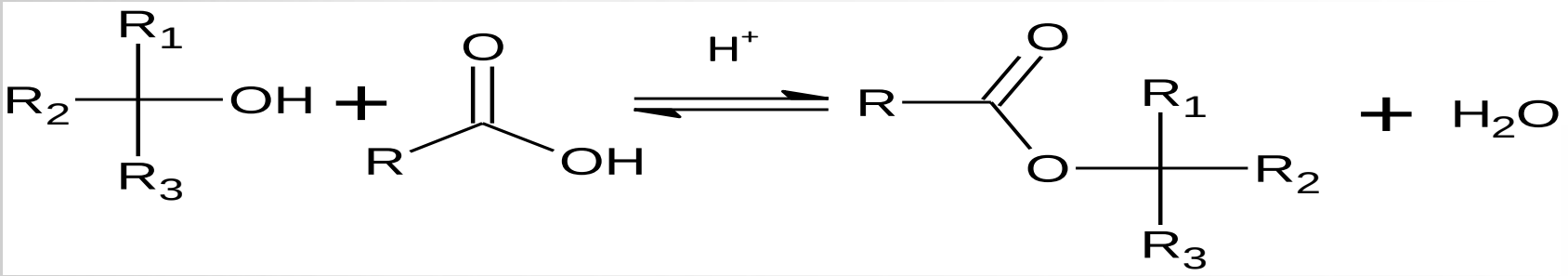


1.Alcools III aires :

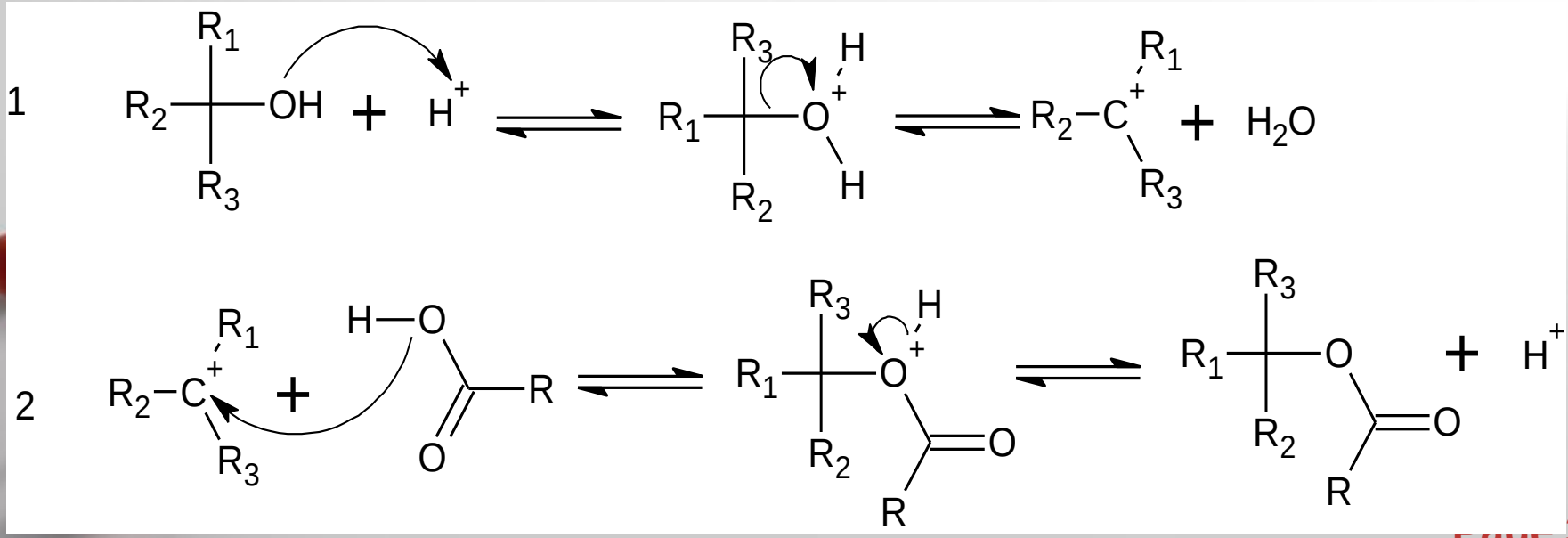
L'estérification des alcools III aires résulte d'une coupure

$$R\text{-}OH \rightarrow R^+ + OH^-.$$

La réaction générale

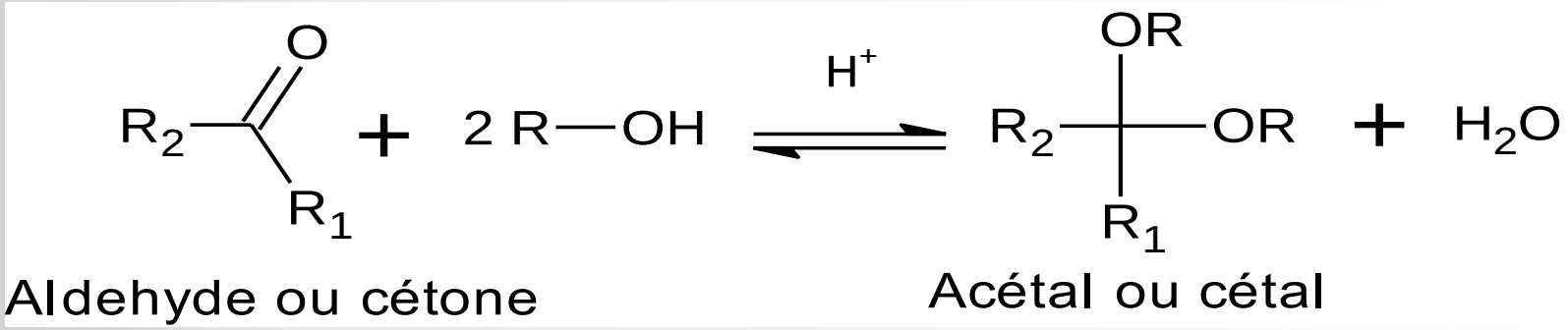


Mécanisme réactionnel

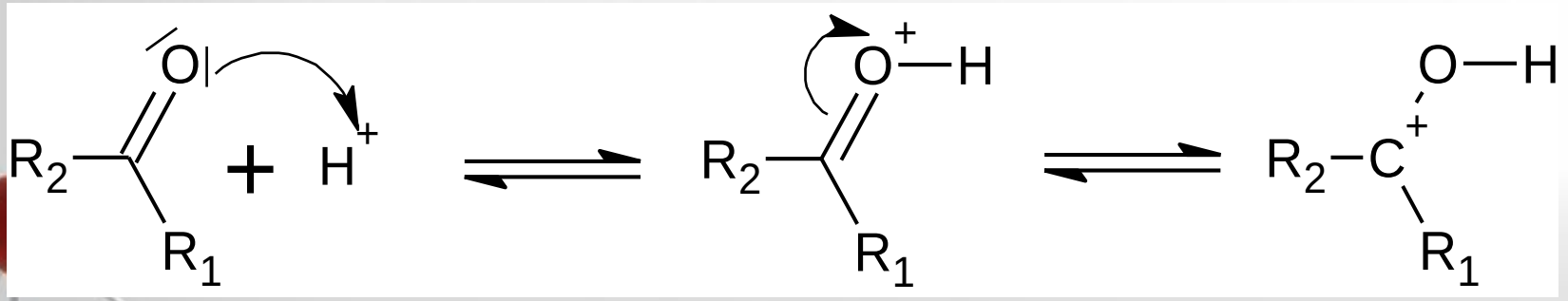


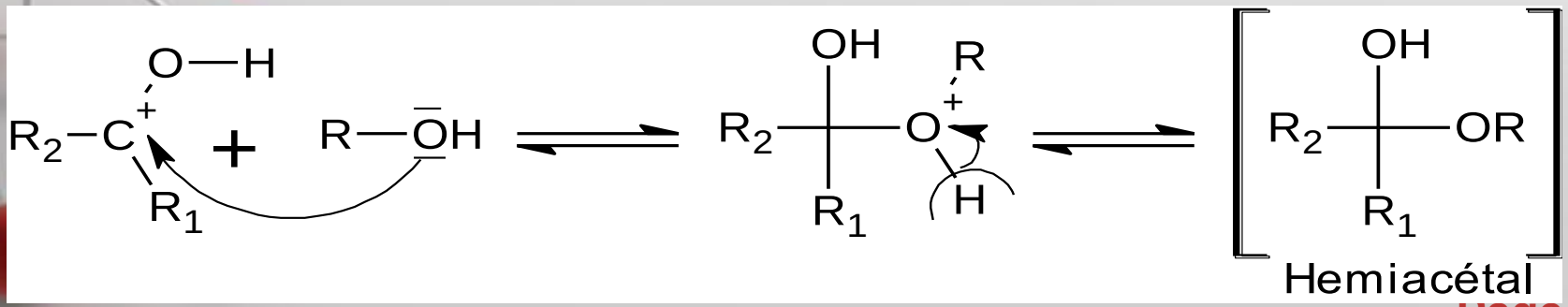
C. Réaction d' acétalisation :

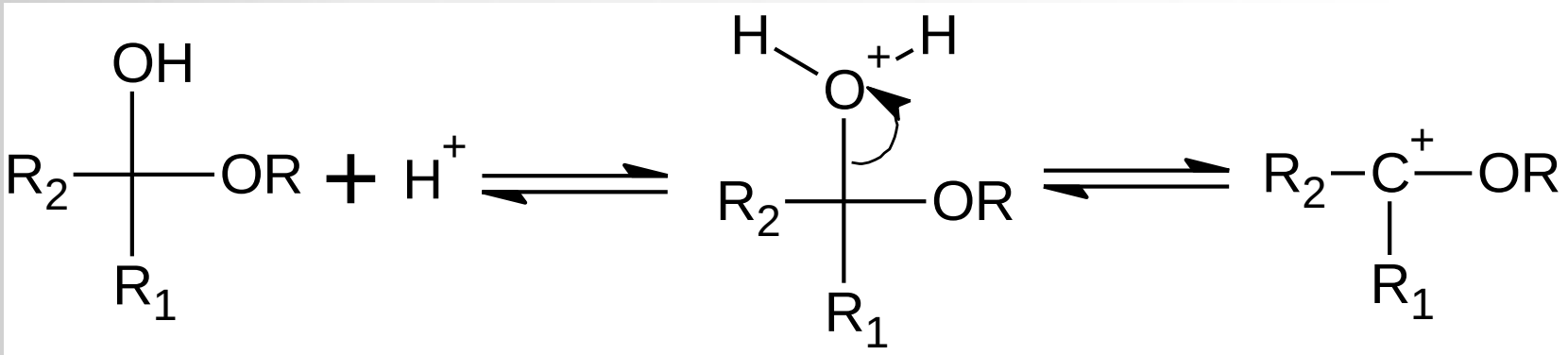
Réaction générale :

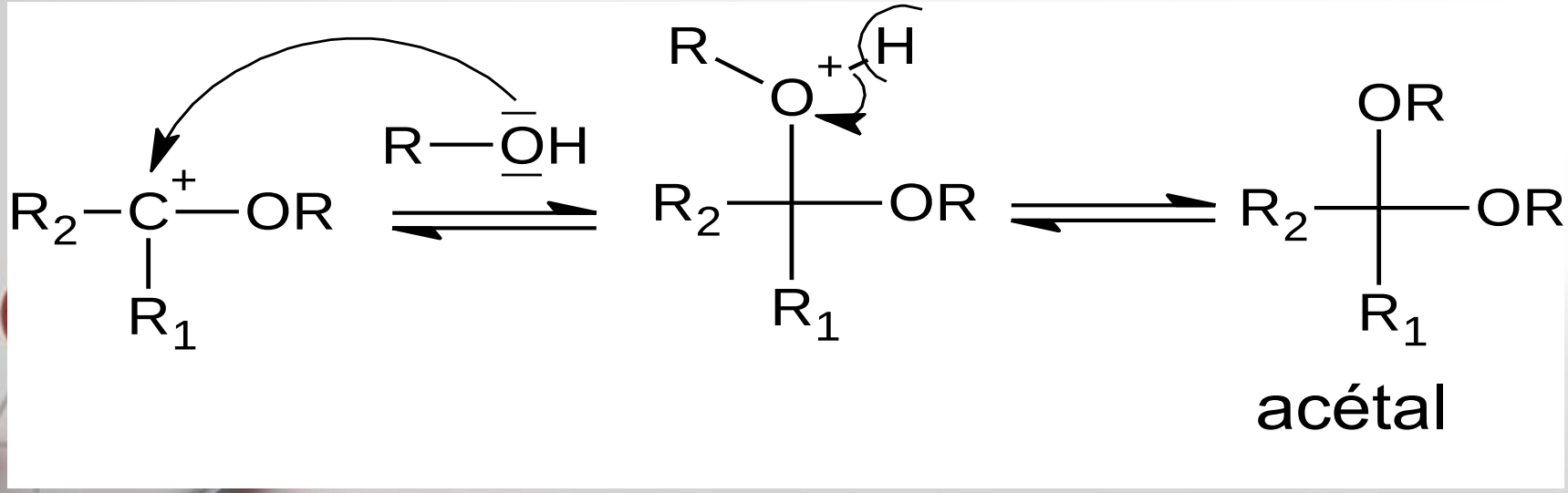


Mécanisme réactionnel





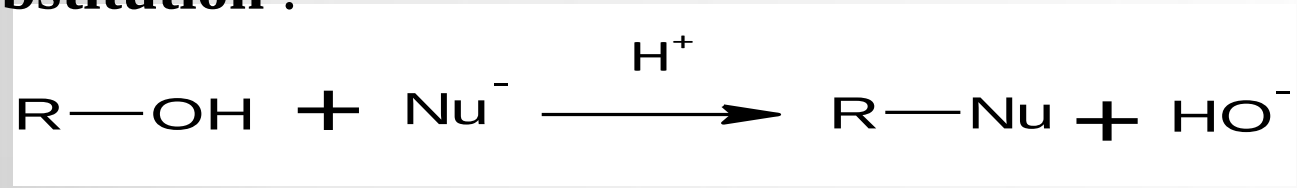

OH
R2
OR
R1
H+
H
O+
H
R2
OR
R1
R2
C+
OR
R1


R2
C+
OR
R1
R
OH
R
O+
H
R2
OR
R1
R2
OR
R1
acétal

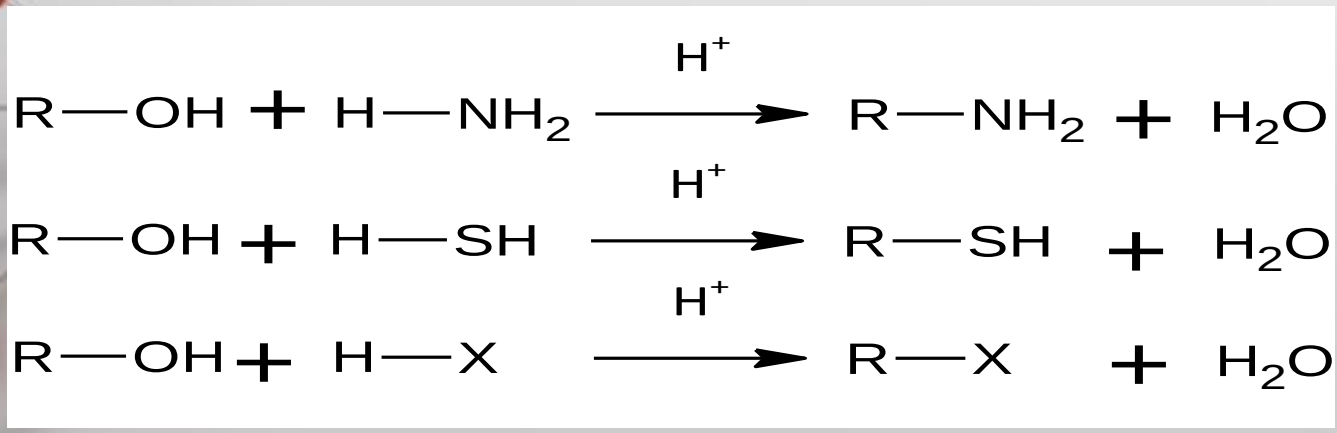
D. Substitution et élimination :

Sachant que le groupe hydroxyle est un mauvais groupe partant, les deux réactions nécessitent une catalyse acide pour faciliter son départ sous forme d'une molécule d'eau par protonation.
L'acide est régénéré en fin de réaction.

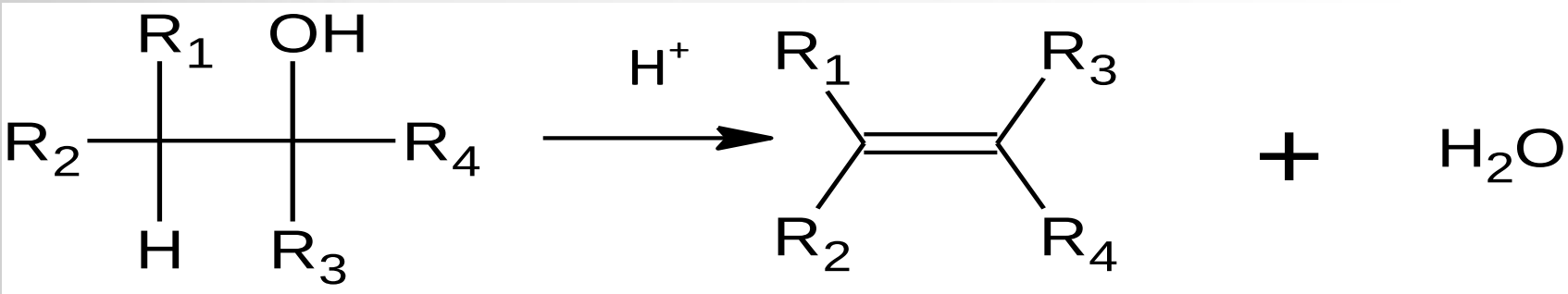
a . Substitution :



En fonction de la stabilité du carbocation formé, la réaction se fait selon un mécanisme SN_1 ou SN_2.



b . Elimination :

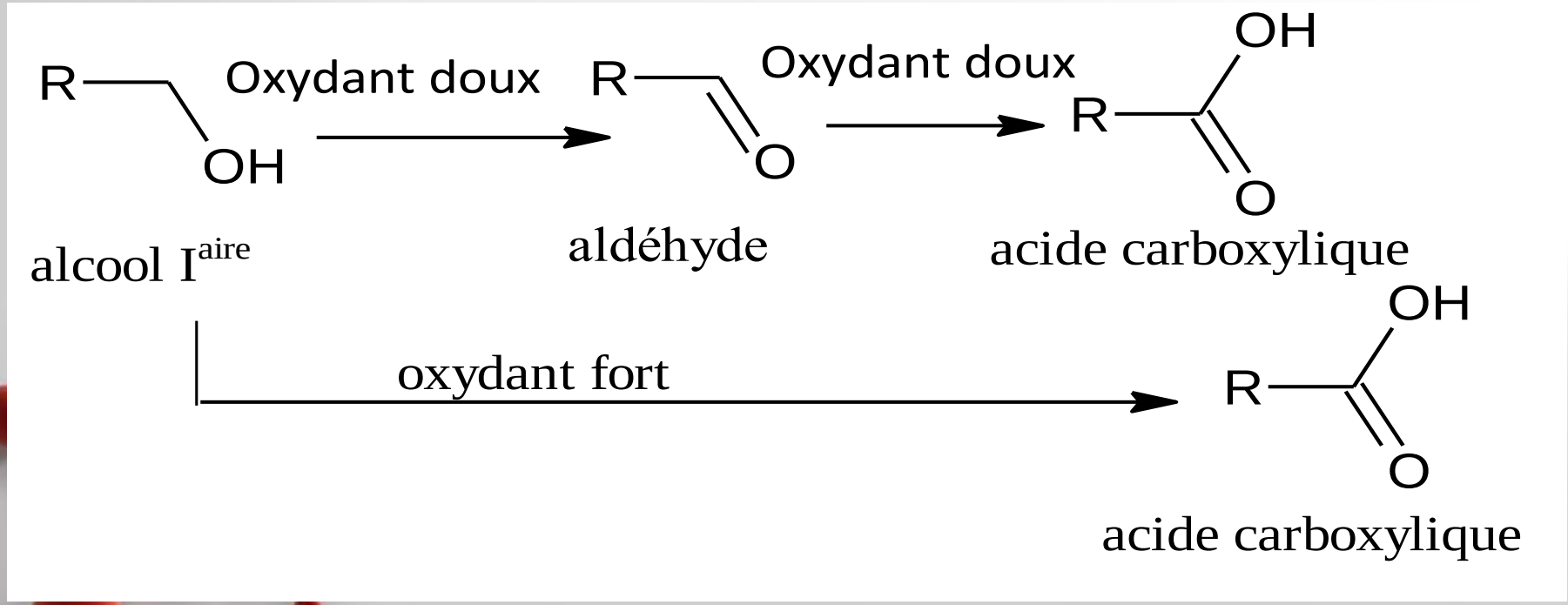


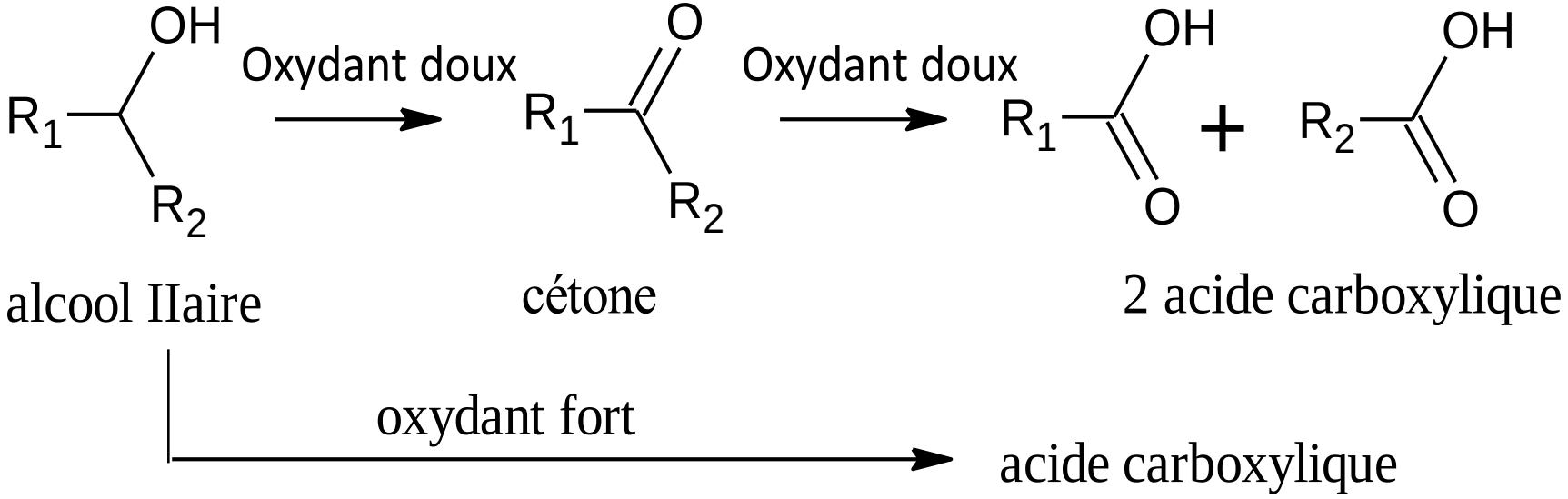
En fonction de la stabilité du carbocation formé, la réaction se fait selon un mécanisme E_1 ou E_2.

E .Oxydation :

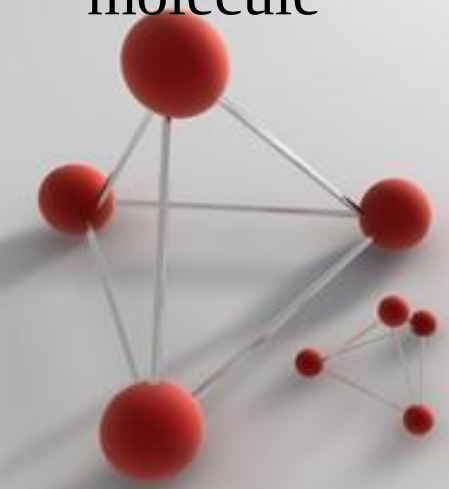
Oxydants doux : arrêtent l'oxydation au stade des aldéhydes et cétones (Exp. Ag_2CO_3, $AgNO_3$, MnO_2, HIO_4, Cu^{2+})

Oxydants forts : donnent directement des acides carboxyliques (Exp. $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3).



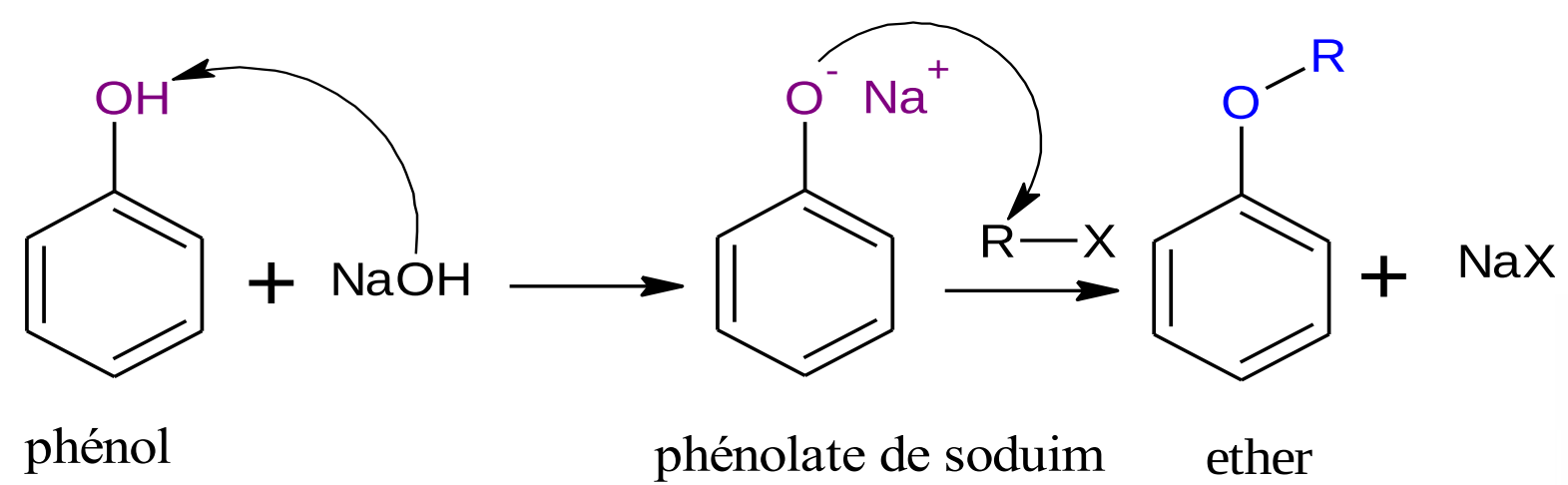


L'oxydation des alcools tertiaires conduit à une destruction de la molécule



2.2. Réactivité des phénols

A. Formation de phénolates et réaction d'éthérification :



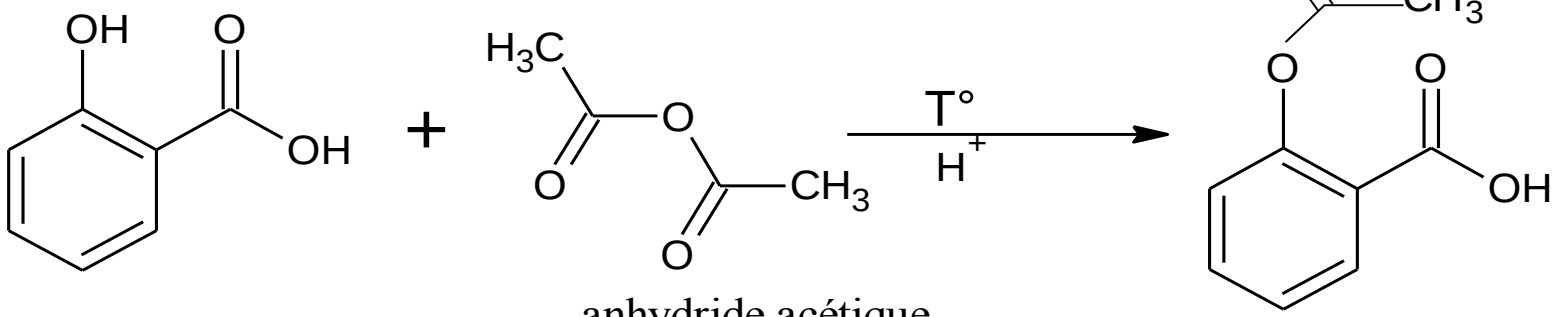
La présence concomitante d'autres substituants sur le benzène influence la labilité de l'hydrogène fonctionnel.

Ainsi, tout effet **électro-attracteur augmente l'acidité** du phénol diminuant donc la force de son phénolate et vis-versa.

B. Estérification

L'estérification des phénols se fait préférentiellement avec les chlorures d'acide et les anhydrides d'acide.

Exp. Synthèse de l'acide acétylsalicylique (D.C.I) : Aspirine®



Acide 2-hydroxybenzoique (D.S)

Acide salicylique

anhydride acétique

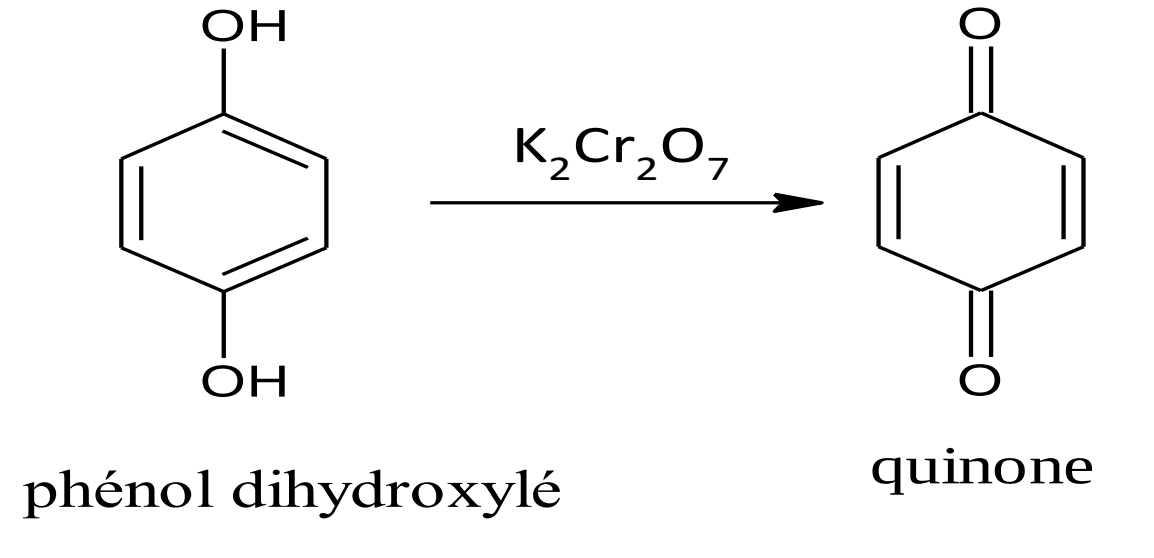
Acide 2-acétyloxybenzoique (D.S)

Acide acétylsalicylique (D.C.I)

Aspirine (N.D)

C. Oxydation :

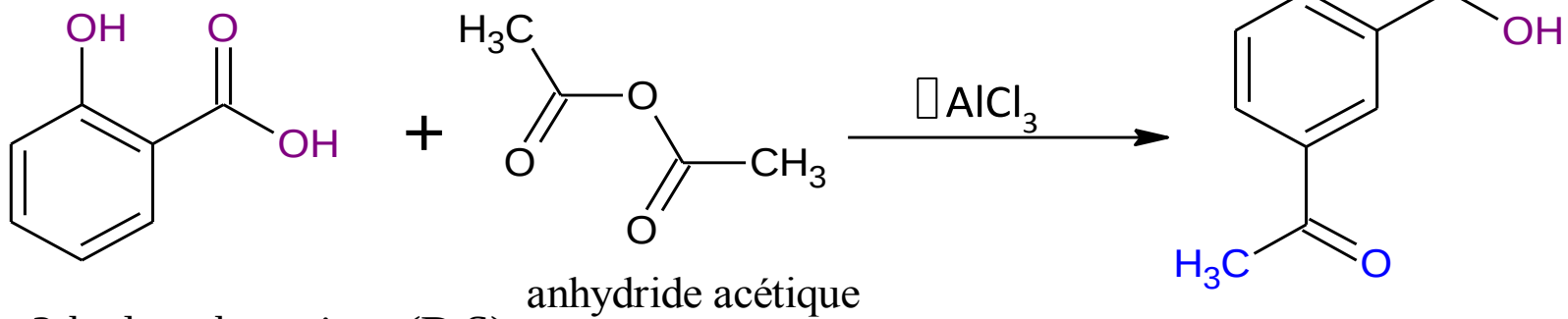
L'oxydation des phénols donne des quinones.



L'**oxydation** des phénols di-hydroxylés par le **$FeCl_3$** fournit des quinones colorées servant à l'**identification**.

D. Substitution électrophile (SE)

Les réactions que subit le benzène (addition et **SE**. : alkylation, sulfonation, nitration…) sont toutes applicables sur les phénols.
les hydroxyles de phénols sont activants, ortho/para directeurs sur les réactions de substitution électrophile.



Acide 2-hydroxybenzoique (D.S)

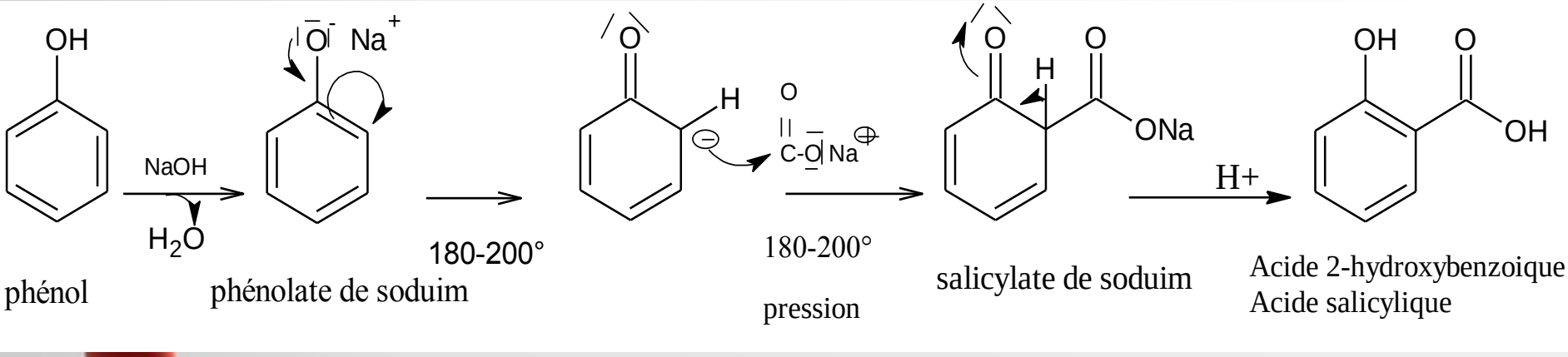
Acide salicylique

anhydride acétique

Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzoique (D.S)

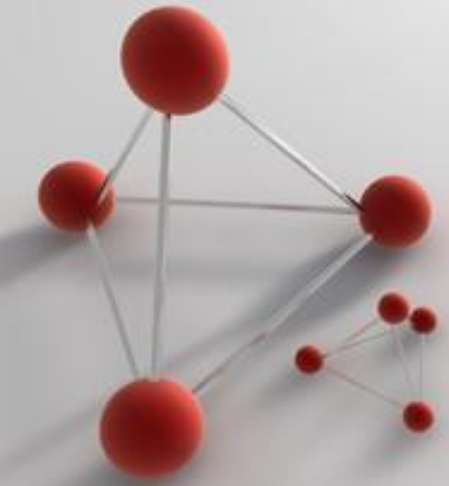
E. Réaction de KOLBE- SCHMIDT (procédé industriel)

les phénolates de sodium réagissent avec le dioxyde de carbone sous pression importante à haute température, donnant du salicylate de sodium, qui par ***relargage*** par un acide fournit l'acide salicylique.



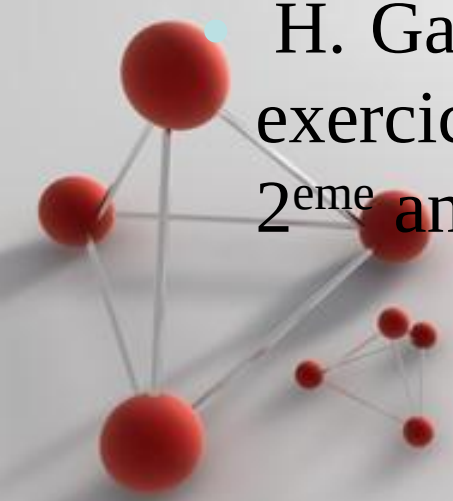
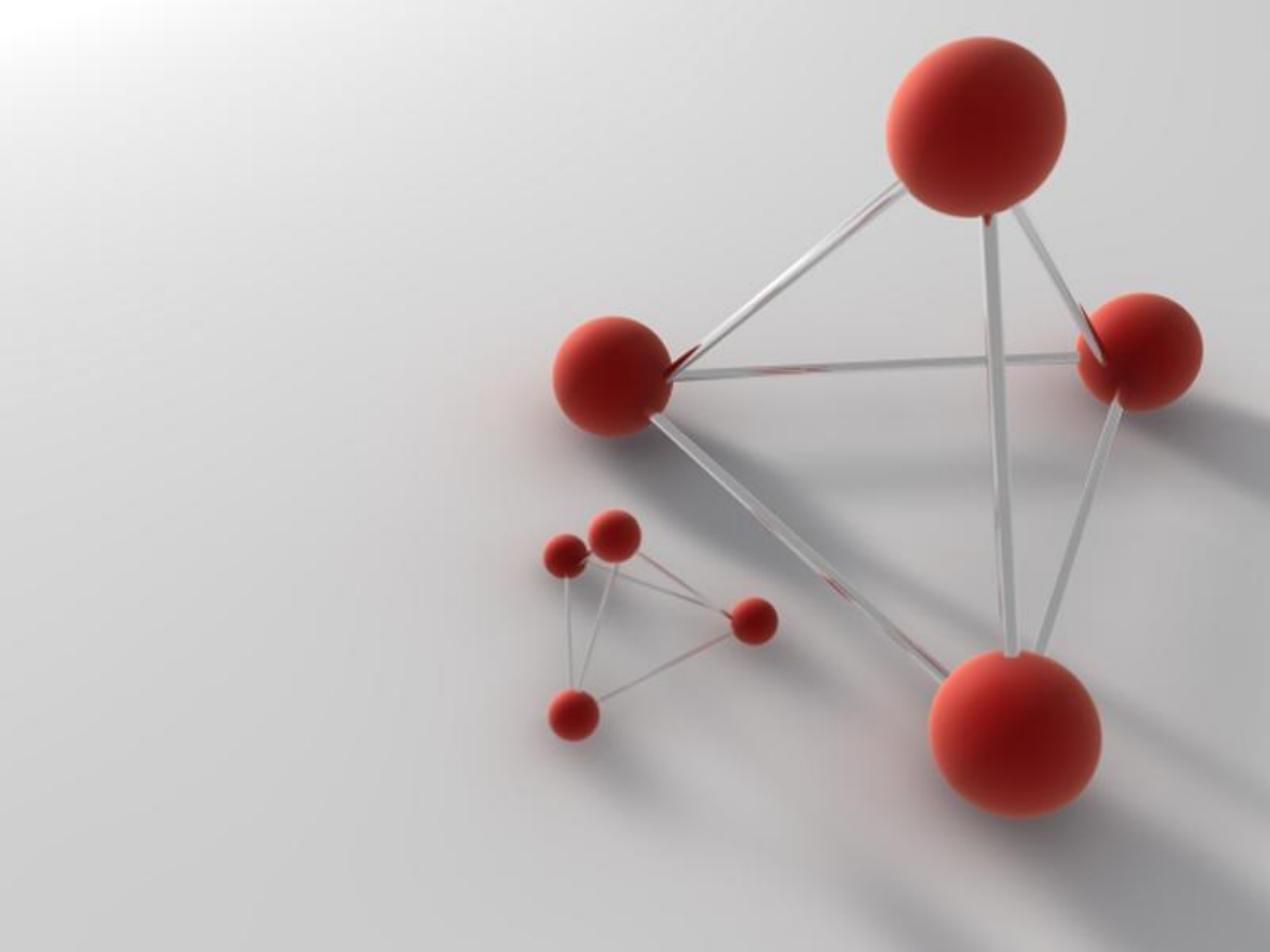
L'acide salicylique est le réactif de base pour la synthèse de l'acide acétylsalicylique (D.C.I) (aspirine®).

COMPARISON



	Alcools	Phénols
Structure	(OH) lié à un **C** hybridé $\mathbf{sp_3}$	(OH) lié à un **C** hybridé $\mathbf{sp_2}$
Propriétés Physiologiques	Antiseptique	Toxique
Acidité		Plus acide
Basicité	Plus basique	
Nucléophilie	Nucléophile	Nucléophile
Réactivité	Electronégativité et doublet de (O)	Doublet de (O) du phénol et réactivité du benzène.
Réactions subies	Toutes les réactions	Pas de **SN** sur le phénol et pas de déshydratation interne.

SN : Substitution nucléophile

Références bibliographiques

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