

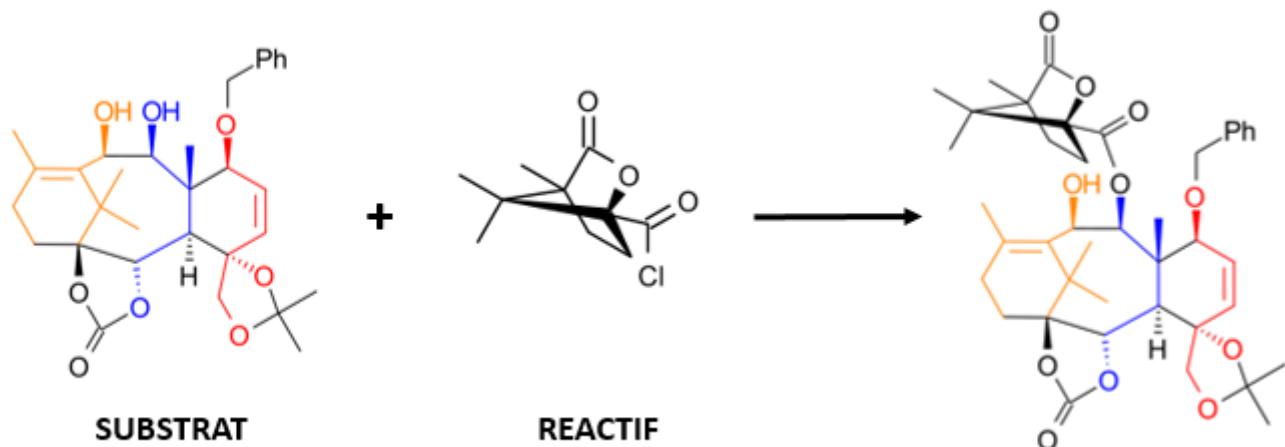
Chimie organique 3 – Introduction à la réactivité en chimie organique

L'objectif de ce chapitre est de comprendre la réactivité des espèces chimiques à partir de la structure et des propriétés (électrophile, nucléophile, acide, basique) des entités chimiques qui les composent, et de modéliser la transformation à l'échelle microscopique à l'aide d'un mécanisme réactionnel.

1. Structure et réactivité

1.1. Electrophilie et nucléophilie

Au cours d'une transformation, un **substrat** (la molécule organique d'intérêt, que l'on veut transformer) réagit avec un réactif (l'agent de la transformation ; il peut être un composé minéral ou un composé organique de structure simple). Voici par exemple une étape de la synthèse du taxol (anticancéreux) réalisée en 1994 par l'équipe de Costas Nicolaou à l'université de San Diego (Californie) :



Lors de la formation des liaisons, l'un jouera le rôle de **donneur d'électrons**, et l'autre d'**accepteur**.

DEFINITION

Un réactif **nucléophile** est un réactif porteur d'un doublet non liant ou faiblement lié pouvant se lier à un atome d'une autre molécule en créant une liaison. Les nucléophiles peuvent être classés en 3 catégories :

- |Nu⁻ : les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre est aussi porteur d'une charge formelle négative
- |Nu : les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre est neutre
- |Nu-H : les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre est aussi porteur d'un atome d'hydrogène

Ethymologie : *philos*, qui aime ; donc un nucléophile « aime les noyaux », c'est-à-dire les centres positifs.

Exemples de nucléophiles :

I^-	Cl^-	Br^-	I_2^-	$\text{R}_1\text{N}(\text{R}_2)\text{R}_3$	$\text{R}-\bar{\text{O}}\text{H}$	$\text{R}-\bar{\text{O}}^+$	$\text{:C}\equiv\text{N}^+$	$\begin{matrix} \text{H}_3\text{C}-\text{Mg}-\text{Cl} \\ \text{H}_3\text{C}-\text{Li} \end{matrix}$
Ions halogénure				Amines	Alcools et alcoolates (+ eau et ion hydroxyde)		Ion cyanure (atome de carbone)	Carbone lié à un élément électropositif

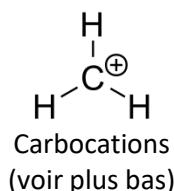
DEFINITION

Les centres **électrophiles** sont des atomes déficients en électrons ou qui portent un doublet qui peut se séparer de cette atome. Il peut donc accepter un doublet d'électrons pour former une liaison covalente. Cela correspond à trois possibilités :

- L'atome porte une case électronique vacante, c'est-à-dire qu'il ne vérifie pas la règle de l'octet par manque d'un doublet d'électrons
- L'atome porte une liaison multiple et un doublet de cette liaison peut se localiser sur un atome voisin plus électronégatif
- L'atome est lié par une liaison simple à un atome ou un groupe d'atomes et cette liaison peut se rompre de façon non symétrique par localisation du doublet de liaison sur l'atome ou groupe d'atomes voisin

Ethymologie : *philos*, qui aime ; donc un électrophile « aime les électrons »

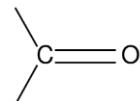
Exemples d'électrophiles :



Trichlorure d'aluminium



Trifluorure de bore



Groupe carbonyle dans cétones,
aldéhydes, esters, dérivés d'acides

A RETENIR

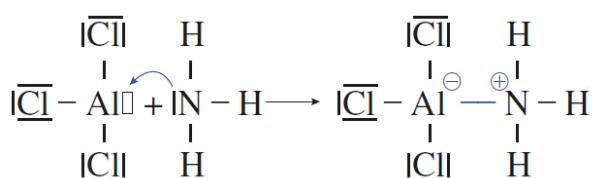
Les nucléophiles réagissent avec les électrophiles.

REMARQUE IMPORTANTE

La nucléophilie et l'électrophilie sont des notions **cinétiques**. Un nucléophile ou électrophile est d'autant meilleur qu'il réagit **rapidement**.

1.2. Acides et bases de Lewis

Dans le chapitre 2, nous avons défini la formation de liaison covalente par coordination : un des atomes, le donneur D, fournit un doublet d'électrons à un autre atome, l'accepteur A. Exemple :



DEFINITIONS

- On appelle **acide de Lewis** un réactif qui accepte un doublet d'électrons pour former une liaison avec un autre réactif. Il a donc un caractère électrophile. (AlCl_3 joue le rôle d'acide de Lewis dans l'exemple ci-dessus)
- On appelle **base de Lewis** un réactif qui donne un doublet d'électrons pour former une liaison avec un autre réactif. Il a donc un caractère nucléophile. (NH_3 joue le rôle de base de Lewis dans l'exemple ci-dessus)

REMARQUE IMPORTANTE

Les notions de base et d'acide de Lewis sont des notions **thermodynamiques** : elles concernent le caractère plus ou moins total de la réaction correspondante. Ainsi une base de Lewis forte peut donner avec un réactif donné une transformation presque totale mais correspondant à une réaction lente. Cette base forte est alors un nucléophile faible. Les concepts base de Lewis – nucléophile (ou acide de Lewis – électrophile) sont complémentaires.

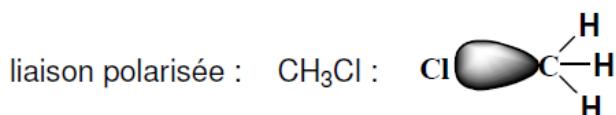
1.3. Effets électroniques – Application à la force des acides et des bases

On a déjà rencontré la polarisation des liaisons dues aux différences d'électronégativité des atomes liés ; on a déjà vu le phénomène de mésomérie. Nous allons montrer comment ces deux concepts permettent d'expliquer la création de centres nucléophiles ou électrophiles. Nous parlerons ici d'**effets électroniques**, et nous distinguerons :

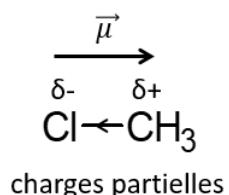
- L'effet inductif
- L'effet mésomère

Effet inductif

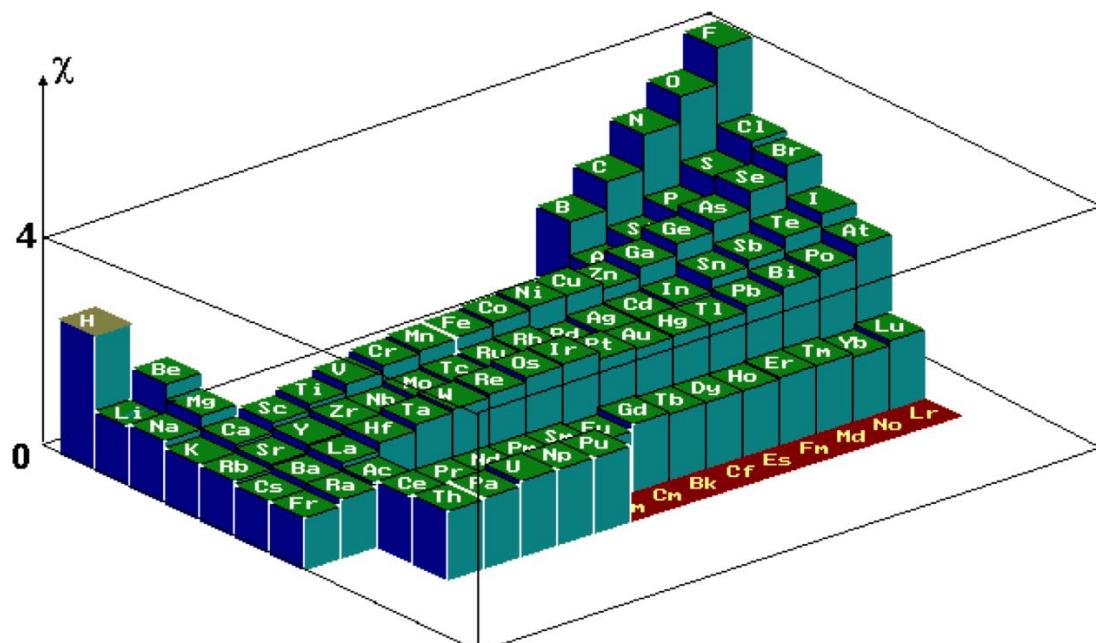
L'effet inductif est dû aux différences d'électronégativité des atomes qui créent une dissymétrie du nuage électronique et donc une polarisation de la liaison.



Dans l'exemple ci-dessus, l'atome de chlore, plus électronégatif que l'atome de carbone, attire les électrons de la liaison σ et acquiert un excédent de charge négative, ce qui se traduit par une charge partielle δ^- ; le carbone se trouve de ce fait avec le déficit électronique correspondant et acquiert une charge partielle δ^+ :



L'atome de chlore a donc un effet inductif attracteur sur le groupe CH_3 . **On dit qu'il a un effet – I**. L'effet –I sera d'autant plus important que l'électronégativité des atomes concernés est grande.

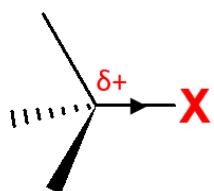


Inversement, un atome moins électronégatif que le carbone aura pour effet de l'enrichir en électrons. **On dit alors qu'il a un effet + I**.

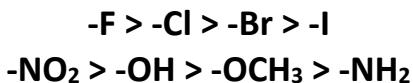
C'est le cas principalement des métaux et des groupes alkyles.

Classement des effets inductifs :

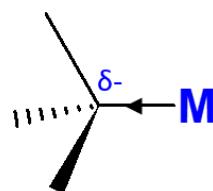
Effet -I
(inductif électroattracteur)



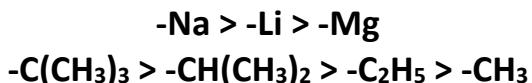
X = atome ou groupe d'atomes électronégatifs



Effet +I
(inductif électrodonneur)



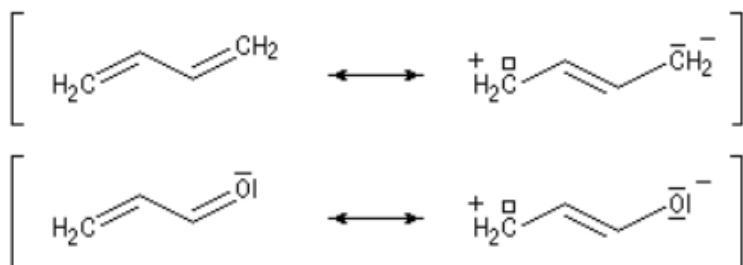
M = atome ou groupe d'atomes électropositifs



Effet mésomère

L'existence de formes mésomères dans certaines molécules (voir chapitre 2) provoque aussi l'apparition de charges et donc de centres nucléophiles et électrophiles. On appelle **système conjugué** un ensemble d'atomes ayant des orbitales atomiques pouvant se recouvrir latéralement et permettant de fortes interactions électroniques entre au moins trois atomes contigus. Nous distinguerons les 4 systèmes conjugués suivants :

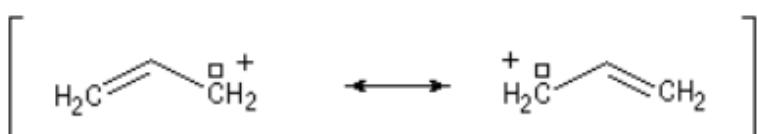
- **Système $\pi - \sigma - \pi$** : deux liaisons π conjuguées c'est-à-dire séparées par une liaison σ
A ce système appartiennent les diènes conjugués ou les α -énones :



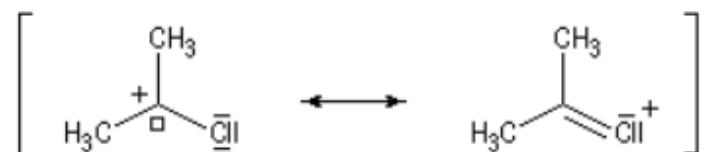
- **Système $n - \sigma - \pi$** : doublet non liant conjugué avec une liaison π
Cas des énols ou des énolates :



- **Système $\pi - \sigma - \nu$** : une liaison π conjuguée avec une lacune électronique (notée ν)
Cas du cation allyle :



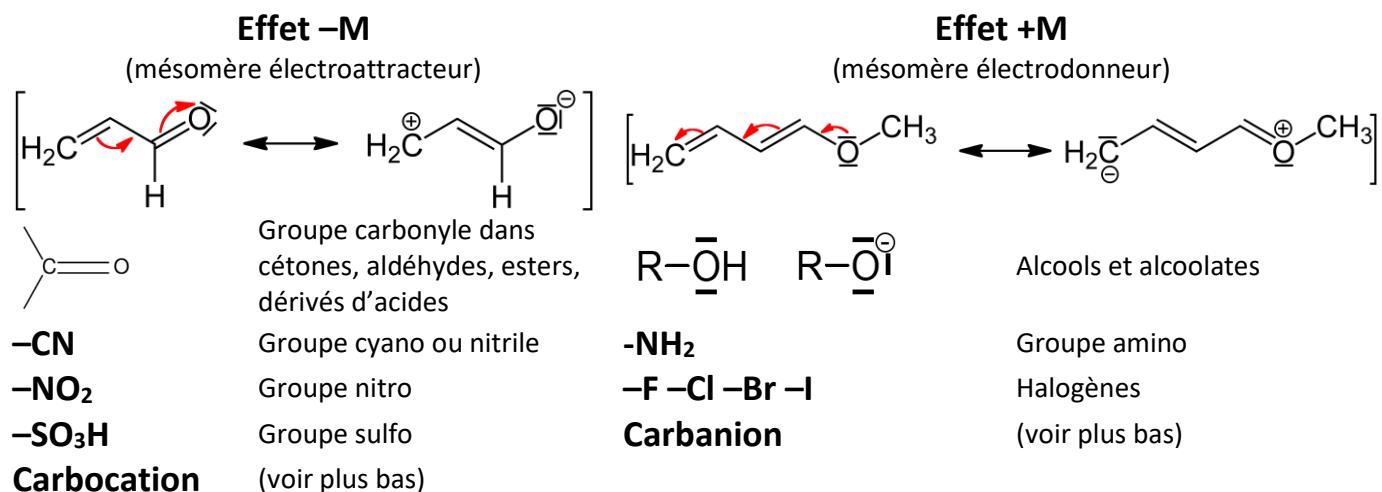
- **Système $n - \sigma - \nu$** : un doublet non liant conjugué avec une lacune électronique
Ici, le recouvrement des orbitales ne concerne que deux atomes, on ne peut plus vraiment parler de système conjugué à proprement parler :



L'**effet mésomère** est donc un effet lié à la délocalisation des électrons. Il caractérise la propriété d'un substituant ou d'un groupe fonctionnel de céder ou d'accepter un doublet d'électron, permettant la délocalisation de celui-ci, et d'abaisser l'énergie du composé total avec pour effet de le stabiliser.

Lorsque les doublets d'électrons sont attirés par un groupement à cause de la mésomérie, on parle d'**effet mésomère attracteur, noté $-M$** . Inversement, les groupes cédant des doublets seront responsables d'un **effet mésomère donneur $+M$** .

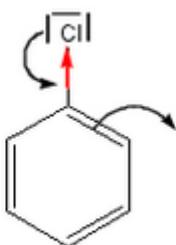
Classement des effets inductifs :



IMPORTANT

L'effet mésomère, qui est le plus puissant, l'emporte toujours sur l'effet inductif.

Dans l'exemple ci-dessus, on voit que l'atome de chlore a un effet $-I$ et $+M$ sur le noyau aromatique. Dans ce cas, c'est l'effet mésomère qui l'emporte, donc le chlore a un rôle **électrodonneur** :



Effets **$-I$** et **$+M$** du chlore

Force des acides et des bases

Les effets électroniques jouent un rôle important dans la réactivité. Ils sont responsables de l'existence de sites riches en électrons (centres nucléophiles) et pauvres en électrons (centres électrophiles). En particulier les effets électroniques permettent de rendre compte des propriétés acido-basiques des molécules organiques.

acide	Effet inductif	électronégativité	pKa
F-<<<-CH ₂ -COOH	↑	4,7	2,66
Cl-<<<-CH ₂ -COOH		3,0	2,85
Br-<<-CH ₂ -COOH		2,85	2,87
I-<-CH ₂ -COOH		2,5	3,17

Dans le tableau qui précède, on compare le pK_A d'acides dont seul un atome diffère, appartenant à la famille des halogènes. On sait que le pK_A est d'autant plus bas que l'acidité est importante, c'est-à-dire la capacité à céder un proton H^+ :

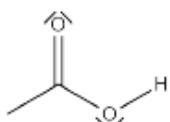


Pour comprendre cet effet, il est nécessaire de raisonner sur la base conjuguée. En effet, **l'acidité sera d'autant plus forte que la base conjuguée est stable**.

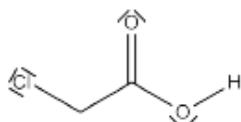
L'atome d'halogène, noté X, a un effet inductif $-I$, donc électroattracteur sur le carboxylate. Cet effet a un rôle stabilisant puisqu'il amoindri l'excédent de charge négative. Donc plus X est électronégatif plus la base est stable, donc le pK_A petit. C'est bien la tendance que l'on observe.

A VOUS DE JOUER

1. Lequel de ces deux acides est le plus fort ? Justifier.

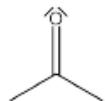


acide acétique (acide éthanoïque)

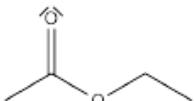


acide chloroéthanoïque

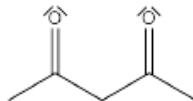
2. Classer les acides suivants par ordre de pK_A .



acétone (propanone)



éthanoate d'éthyle



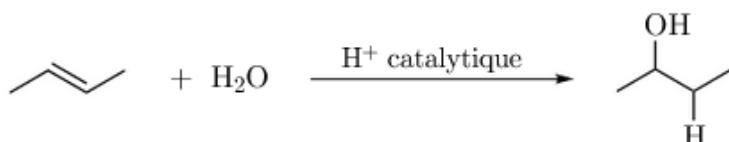
acétylacétone (pentane-2,4-dione)

2. Mécanismes réactionnels

2.1. Les grands types de réactions en chimie organique

On distingue 4 grandes catégories de réactions en chimie organique :

- **Addition** : le réactif s'ajoute au substrat



- **Elimination** : le réactif enlève des atomes au substrat



- **Substitution** : le réactif ajoute des atomes au substrat mais d'autres atomes sont enlevés sur le même site



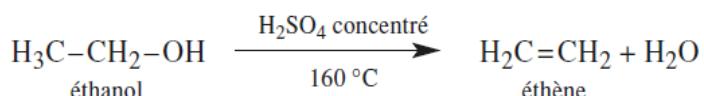
- **Transposition** (ou réarrangement) : aucun apport ni perte d'atomes, mais modification du squelette carboné



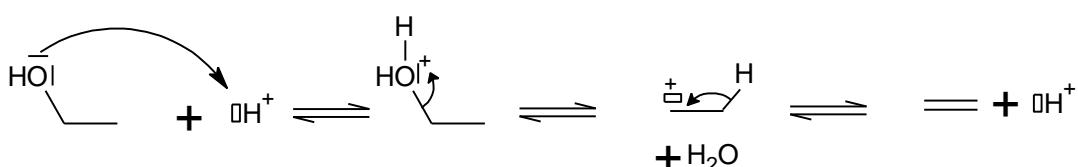
2.2. Qu'est-ce qu'un mécanisme réactionnel ?

L'équation chimique symbolisant une réaction chimique traduit le **bilan macroscopique** de la transformation. Cependant, elle ne représente pas son déroulement **à l'échelle moléculaire** : celui-ci est décrit par le **mécanisme réactionnel**. Il s'agit d'une suite d'**actes élémentaires** mettant en jeu des déplacements d'électrons.

Voici par exemple l'équation bilan modélisant la déshydratation d'un alcool en milieu acide, qui correspond à l'élimination d'une molécule d'eau :

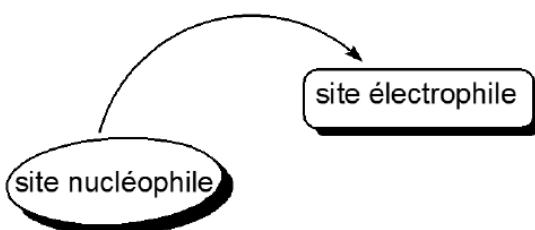


Cette équation ne traduit que le bilan des entrées et des sorties, elle exprime la **conservation de la matière**. Le mécanisme réactionnel est une tentative de comprendre ce qui se passe au niveau moléculaire (un mécanisme reste un modèle, une approximation) :



IMPORTANT

Pour écrire un mécanisme réactionnel on représente par une flèche courbe, **qui part toujours d'un doublet d'électrons** pour aller vers un site électrophile. Cette flèche modélise le déplacement du doublet d'électrons.



Analogie culinaire :

Bilan	en chimie : équation de la réaction	étapes de la préparation	en chimie : actes élémentaires (constituent le mécanisme)
 + 10  → 	1 beignet + 10 fraises → 1 beignet à la compotée de fraises	couper le beignet en deux couper les fraises, laisser compoter tartiner une des faces du beignet avec la compotée refermer le beignet	

Analogie bricolage :

Bilan	en chimie : équation de la réaction	Mécanisme : indique toutes les étapes de la construction	en chimie : actes élémentaires
+ 4 →	+ 4 →		

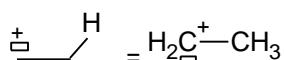
2.3. Intermédiaire réactionnel

La succession d'actes élémentaires que décrit le mécanisme réactionnel met en jeu des **intermédiaires réactionnels**. Un intermédiaire réactionnel est une espèce qui ne figure ni parmi les réactifs ni parmi les produits de la réaction mais qui est formée et intervient lors de son déroulement à l'échelle microscopique. En chimie organique, les intermédiaires réactionnels qui interviennent sont très souvent des intermédiaires réactionnels carbonés.

Les intermédiaires réactionnels sont en général des espèces instables, très réactives : leur temps de vie est très court.

Carbocations

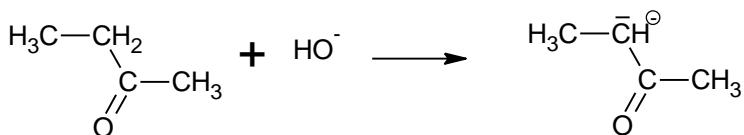
Dans l'exemple de la déshydratation de l'éthanol indiqué précédemment, nous avons vu que le mécanisme fait apparaître une espèce avec un carbone portant une charge positive, et par conséquent une lacune électronique :



Cette espèce est appelée **carbocation**. Les carbocations sont des centres déficients en électrons et ont donc un caractère électrophile : ils pourront réagir avec des sites à forte densité électronique.

Carbanions

Les atomes de carbone peuvent également gagner un doublet d'électrons lors d'une rupture hétérolytique de liaison covalente. Ils portent alors un doublet non liant et une charge négative :



Une telle espèce est appelée **carbanion**. Les carbanions sont des centres riches en électrons, ils ont un caractère nucléophile : ils pourront réagir avec des sites électrophiles.

Radicaux

La formation d'un carbocation ou d'un carbanion est le résultat d'une rupture homolytique : le doublet liant se déplace sur un des deux atomes de la liaison. Dans certains mécanismes, dits **radicalaires**, la rupture est homolytique : chaque atome récupère un électron du doublet. Cela conduit à des atomes portant des électrons libres, on les appelle des **radicaux**. Par exemple, la réaction d'halogénéation des alcanes se fait par un processus radicalaire :

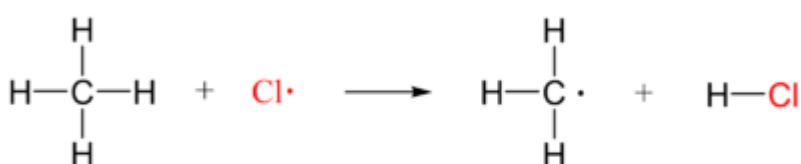
$$\text{Equation bilan : } \text{CH}_4 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{HCl}$$

Mécanisme (radicalaire) :

- l'étape d'initiation produit un radical halogène par homolyse :



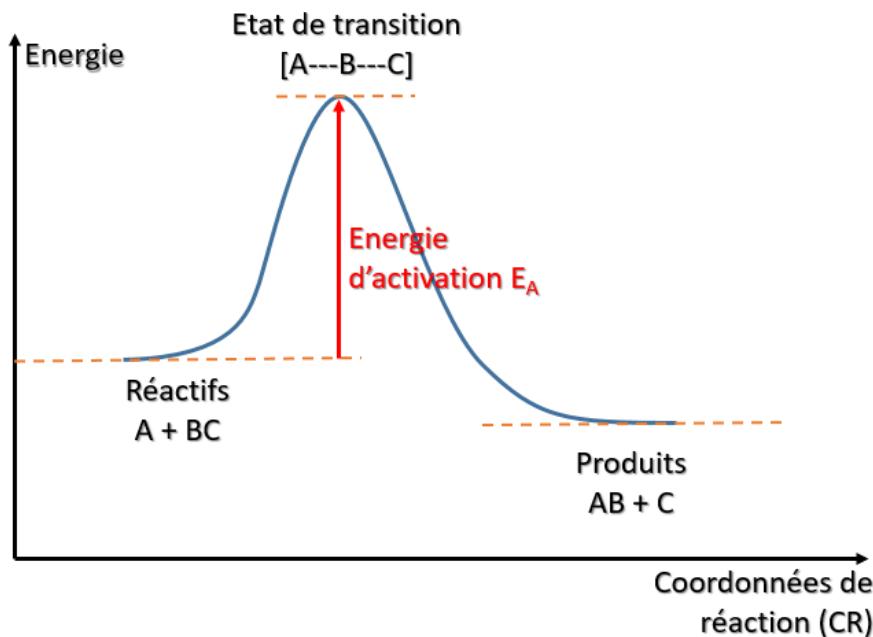
- suivie d'une réaction en chaîne (propagation)



- puis d'une étape de terminaison (recombinaison des radicaux)

2.4. Aspect énergétique

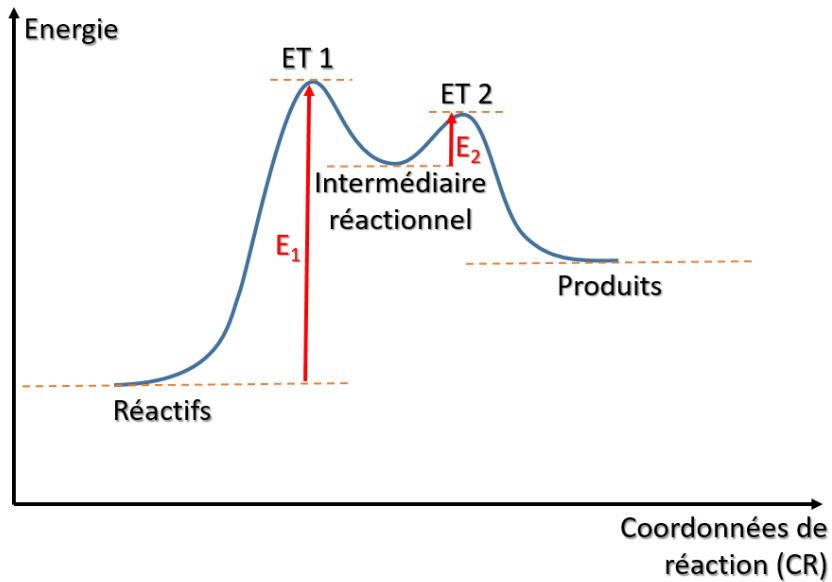
Le **profil réactionnel** est un graphique qui permet de suivre la réaction à l'échelle microscopique ; il représente la variation d'**énergie potentielle** (grandeur microscopique) E_p du système en fonction de la **coordonnée de réaction** (grandeur qui prend en compte les longueurs des liaisons, les angles entre les liaisons etc ... qui évoluent au cours de la réaction).



ATTENTION

Il ne faut pas confondre état de transition et intermédiaire réactionnel. Un état de transition représente une énergie maximale, par une **entité dont la durée de vie est nulle**. Un intermédiaire réactionnel est également instable, comme nous l'avons vu plus haut, avec une durée de vie courte mais pas nulle : on peut même parfois l'isoler.

Le profil énergétique suivant fait intervenir un intermédiaire réactionnel qui correspond à un minimum local d'énergie :



Nous verrons dans les exemples de réactions des parties suivantes qu'il peut être intéressant d'avoir une idée de la structure et l'énergie des états de transition. Lorsqu'un intermédiaire réactionnel existe (profil énergétique précédent), et qu'il n'est pas trop loin en énergie des états de transition (ici il est proche des états ET1 et ET2) alors on peut supposer que la structure de ces états de transition ressemble à celle de l'intermédiaire réactionnel.

Quel est l'intérêt de cette hypothèse ? Nous verrons qu'elle est fondamentale dans de nombreux cas. En effet, il est souvent nécessaire pour prévoir la nature des produits formés de connaître l'énergie d'activation (par exemple E_1) et surtout sa modification lorsque sont modifiées les conditions opératoires. Et pour cela, on raisonnera souvent sur la structure de l'intermédiaire réactionnel : en quelque sorte, on assimilera l'état de transition à l'intermédiaire réactionnel. Cette simplification est nommée **postulat de Hammond**.

POSTULAT DE HAMMOND

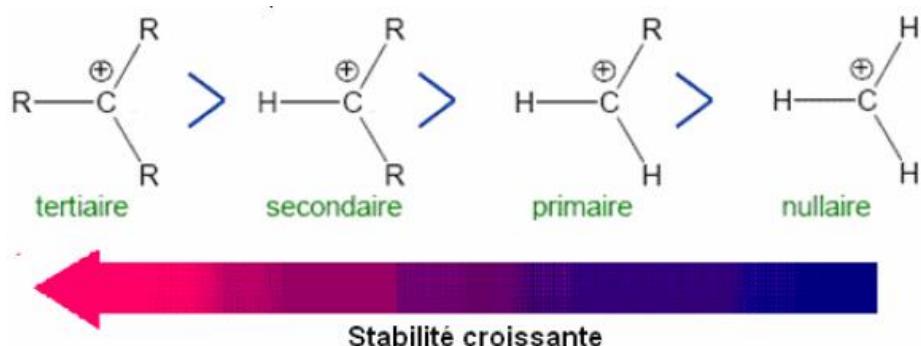
Deux états consécutifs proches en énergie sont proches en structure.

Par conséquent, tout ce qui stabilise un intermédiaire réactionnel stabilise de façon semblable l'état de transition qui lui donne naissance lorsque ces états sont proches énergétiquement.

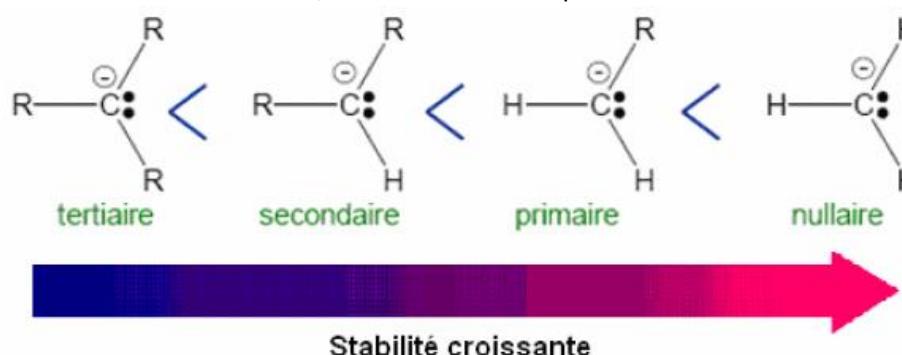
Sur notre exemple, comment baisser la barrière d'énergie E_1 (la plus importante, donc la plus « difficile » à passer) ? D'après le postulat de Hammond, il faut stabiliser l'intermédiaire réactionnel, donc le rendre moins réactif en affaiblissant sa charge par exemple :

- **Stabilité des carbocations** : Tout effet électrodonneur (+I ou +M) aura tendance à diminuer la charge (+) donc l'électrophilie du carbocation ; il se trouve ainsi stabilisé. Tout effet électroattracteur aura tendance à accroître le déficit en électrons du carbone, donc à augmenter la charge (+) : le carbocation sera moins stable.

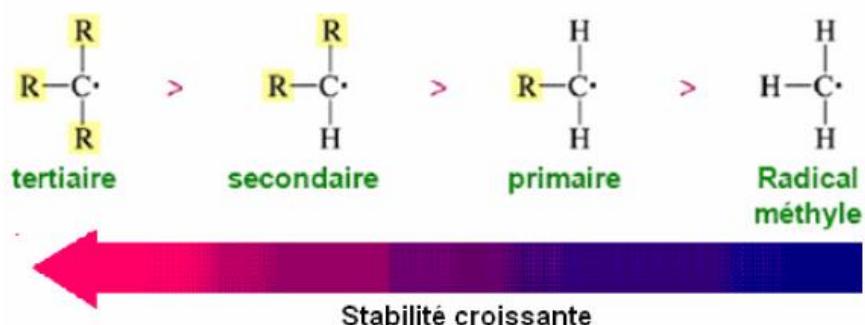
Par exemple, plus un carbocation sera substitué (R étant un groupe alkyle quelconque) plus il sera stable en raison de l'effet +I du groupe alkyle :



- Stabilité des carbanions :** Tout effet électroattracteur (-I ou -M) aura tendance à diminuer la charge (-) donc la nucléophilie du carbanion ; il se trouve ainsi stabilisé. Tout effet électrodonneur aura tendance à accroître l'excès d'électrons du carbone, donc à augmenter la charge (-) : le carbanion sera moins stable.
- A l'inverse des carbocations, les carbanions les plus substitués seront donc les moins stables :



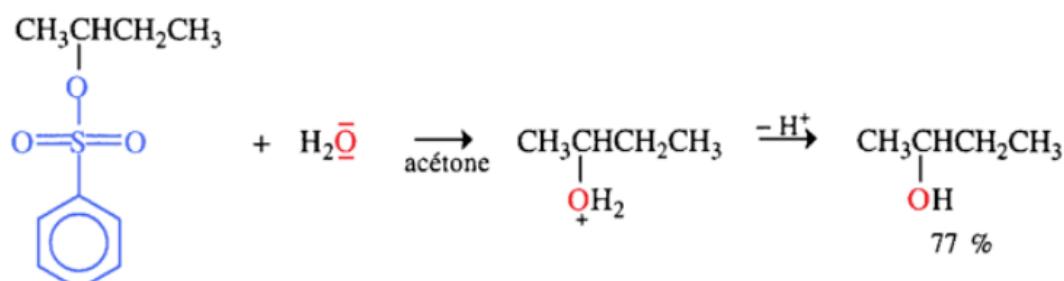
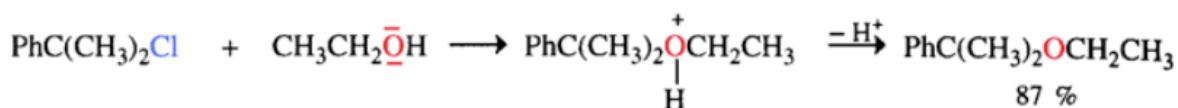
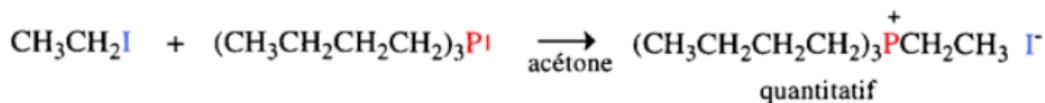
- Stabilité des radicaux :** Les radicaux libres possèdent un atome de carbone déficitaire en électrons ; leur stabilité est analogue à celle des carbocations : plus les substituants sont donneurs (+I ou +M), plus le radical est stable.



3. Réactions de substitution nucléophile aliphatique

3.1. Généralités

Dans ce type de réaction, le substrat perd un nucléophile (qui est alors qualifié de **nucléofuge**) qui est remplacé par un autre nucléophile. Voici quelques exemples :

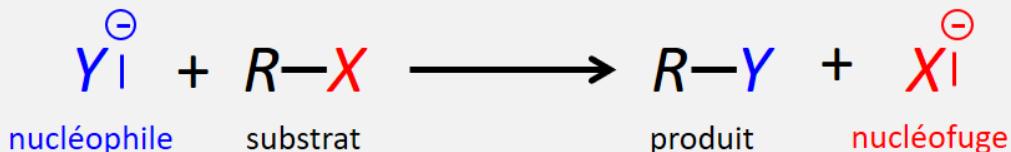


A VOUS DE JOUER

Repérer dans les réactions précédentes les espèces nucléophiles et nucléofuges.

Toutes ces réactions se déroulent selon le même schéma général :

EQUATION BILAN D'UNE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE



Les charges ne sont qu'indicatives. Un nucléophile peut être chargé positivement ou neutre.

Selon les réactifs et conditions opératoires, deux mécanismes différents sont possibles :

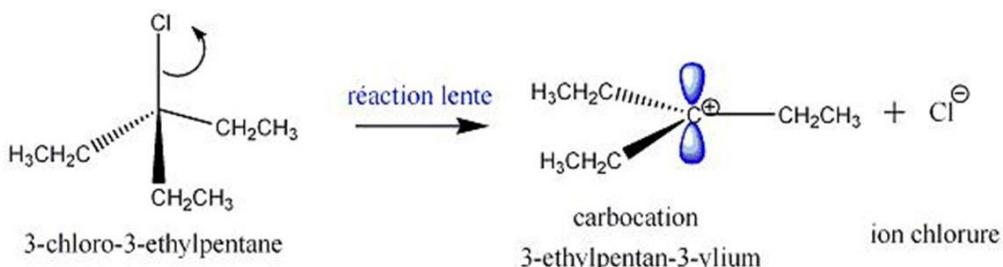
- **Mécanisme S_N1** : mécanisme impliquant une seule molécule à la première étape (on dit que la molécularité est de 1). La réaction se fait donc en deux étapes :
 1. Départ du nucléofuge X⁻ et formation d'un carbocation R⁺
 2. Attaque du carbocation par le nucléophile Y⁻ et formation du produit R-Y
- **Mécanisme S_N2** : mécanisme impliquant deux molécules (bimoléculaire) ; l'attaque du nucléophile se fait en même temps que le départ du nucléofuge

Le numéro ne fait pas référence au nombre d'étapes mais à la molécularité (nombre de molécules impliquées).

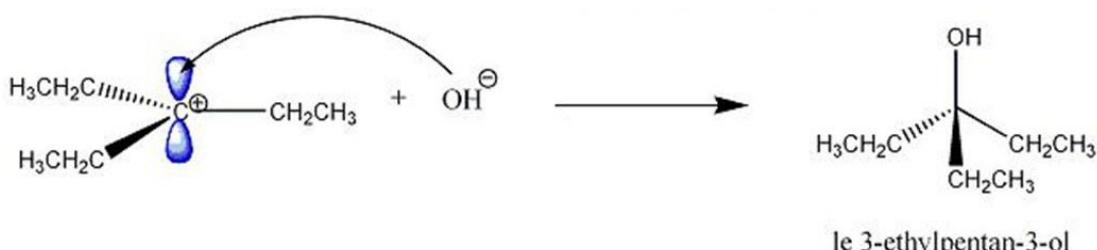
3.2. Mécanisme S_N1

Voici les deux étapes du mécanisme S_N1 :

1. Départ du nucléofuge X⁻ et formation d'un carbocation R⁺

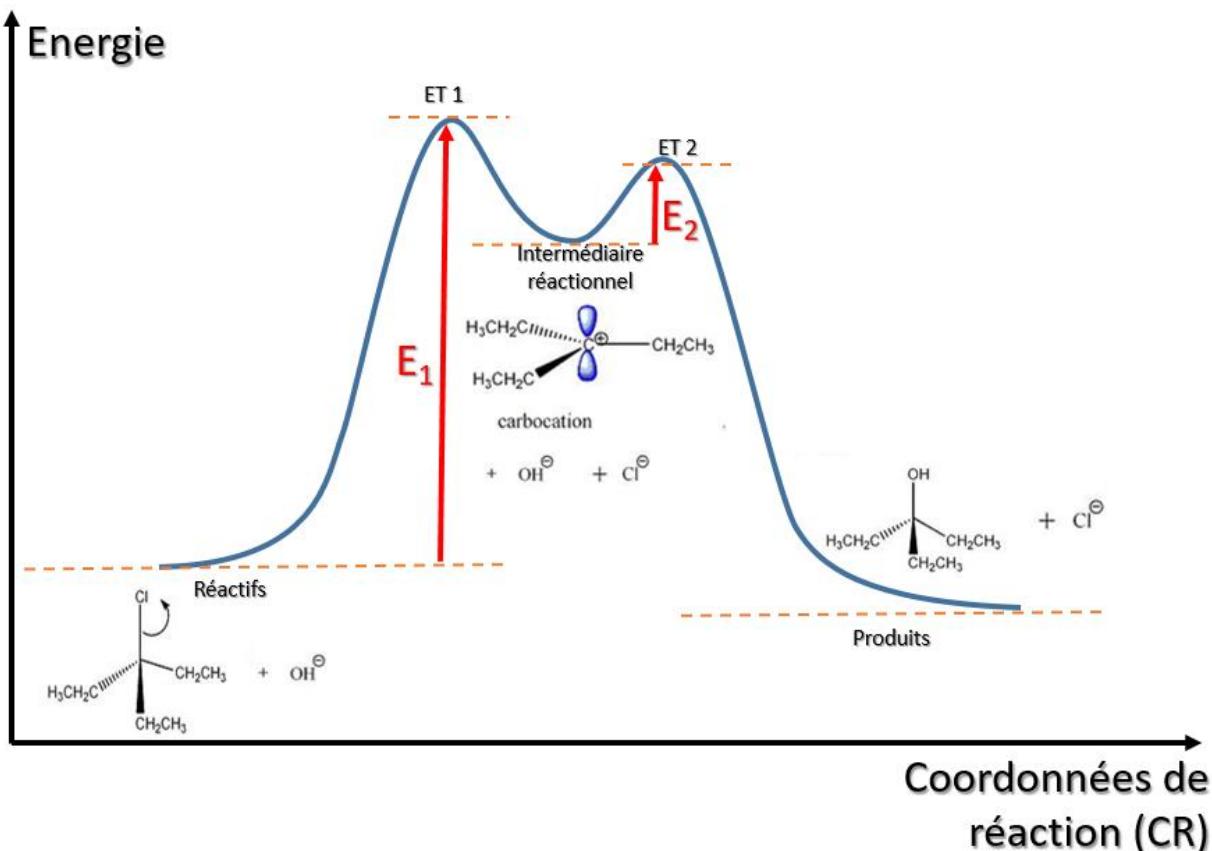


2. Attaque du carbocation par le nucléophile Y⁻ et formation du produit R-Y



L'attaque du carbocation pouvant se faire des deux côtés nous obtenons un mélange racémique si le carbone est asymétrique.

Profil énergétique



Influence de quelques facteurs

On constate expérimentalement que la vitesse des réactions de type S_N1 varie beaucoup selon les conditions opératoires. Nous allons donc nous intéresser à la **cinétique** de la réaction. D'après le profil énergétique, on voit que l'étape la plus lente est celle qui requiert la plus grande énergie d'activation : c'est la première. C'est donc cette étape qui va déterminer la vitesse globale de la réaction (on parle d'**étape cinétiquement déterminante**).

Postulat de Hammond : La structure de ET1 est proche de celle de l'intermédiaire réactionnel donc du carbocation. L'énergie E_1 sera donc d'autant plus basse que le carbocation est stable. Par conséquent, la réaction sera d'autant plus rapide que le carbocation est stable.

De ce constat nous pouvons expliquer l'influence de nombreux facteurs sur la cinétique :

- *Influence du nucléophile Y⁻ :*

On constate expérimentalement que la nature du nucléophile Y^- n'a pas d'influence sur la vitesse d'une S_N1 . Cela est en accord avec le mécanisme et ce qui a été dit précédemment : le nucléophile n'intervient qu'après l'étape cinétiquement déterminante.

- *Influence du nucléofuge X⁺ :*

Si on compare la série des halogénures on constate que la vitesse de réaction croît de R-F à R-I :
 $R-I > R-Br > R-Cl > R-F$

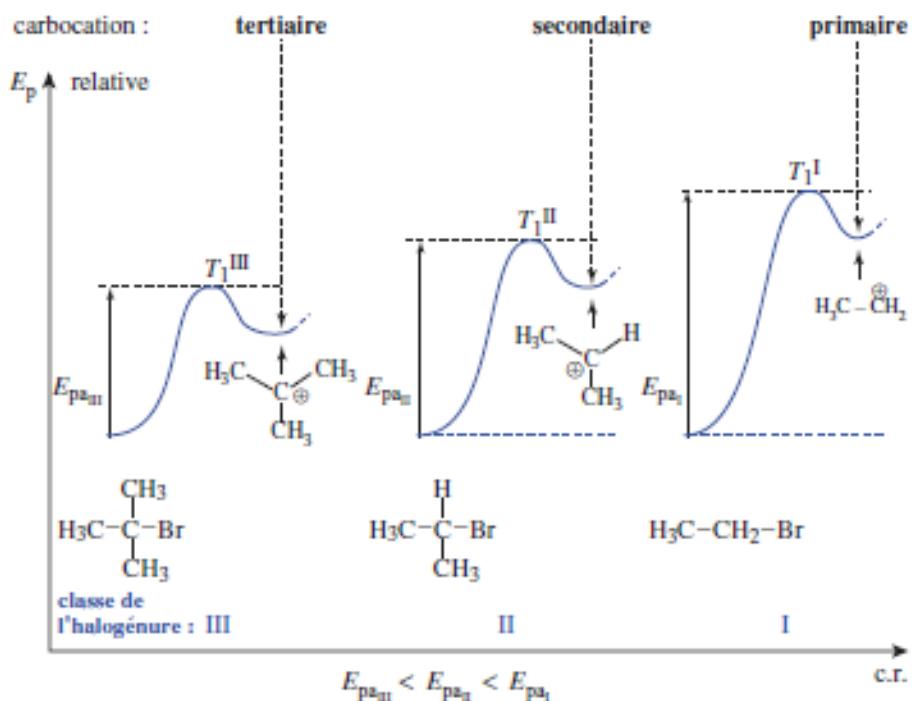
En effet, plus le nucléofuge est volumineux plus il est polarisable (cf cours d'atomistique). La rupture ionique, avec formation d'ions est plus facile lorsque le nucléofuge se détache facilement, c'est-à-dire que la déformation de son nuage est rapide. Ce qui est conforme aux faits d'expérience.

- *Influence du substrat*

Il faut ici distinguer deux effets : les **effets électroniques** (mésomère et ionique) qui peuvent contribuer à stabiliser ou déstabiliser le carbocation (voir plus haut) et les **effets stériques**, liés à l'éventuelle instabilité de la molécule en raison de son encombrement.

- Effets électroniques :

Tout effet électrodonneur (+I, +M) contribuera à stabiliser le carbocation donc à accélérer la réaction. Tout effet attracteur provoquera le résultat inverse. En particulier, un carbocation tertiaire est plus stable qu'un carbocation secondaire, lui-même plus stable qu'un carbocation primaire, en raison de l'effet +I des groupes alkyles. La réaction sera donc d'autant plus rapide que le carbone portant le nucléofuge est substitué.



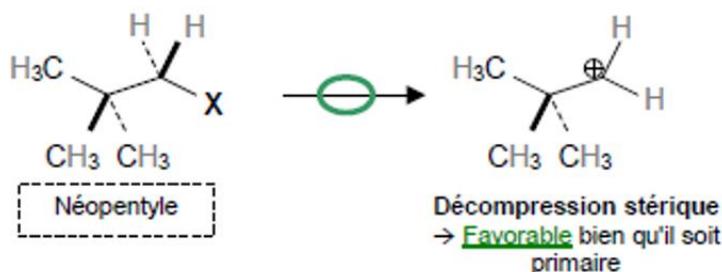
- Effets stériques :

DEFINITION

L'**effet stérique** est un phénomène lié à l'encombrement des molécules : si certains atomes sont amenés trop près les uns des autres, il y a un coût énergétique associé à ce rapprochement, dû au recouvrement des orbitales correspondantes. Plus une molécule est encombrée, moins elle est stable. A l'inverse un désencombrement de la molécule conduit à sa stabilisation.

Les effets stériques et électroniques sont indépendants. Ils peuvent aller dans le même sens ou au contraire entrer en compétition. Dans le cas de la S_N1 par exemple, la formation du carbocation conduit à une décompression stérique : le départ du nucléofuge diminue l'encombrement. Généralement cet effet va dans le même sens que l'effet électronique puisque pour des raisons évidentes il sera plus important pour les carbocations tertiaires.

Cependant, dans certains cas, il est possible que l'effet stérique favorise la formation d'un carbocation secondaire lorsque la molécule est très encombrée, comme dans le cas suivant :



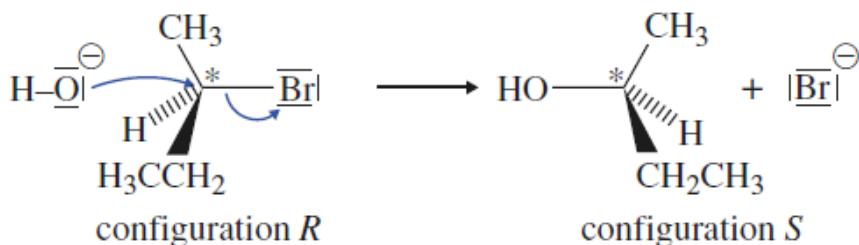
L'effet sera d'autant plus important que le nucléofuge est volumineux (ce qui va dans le même sens que le pouvoir nucléofuge, croissant avec la polarisabilité).

■ *Influence du solvant*

En raison de sa charge et de son déficit électronique, un carbocation pourra être stabilisé par solvatation avec un **solvant polaire** : H₂O, R-OH, CH₃-COOH (par exemple).

3.3. Mécanisme S_N2

Le mécanisme se fait en une seule étape impliquant directement les deux réactifs :

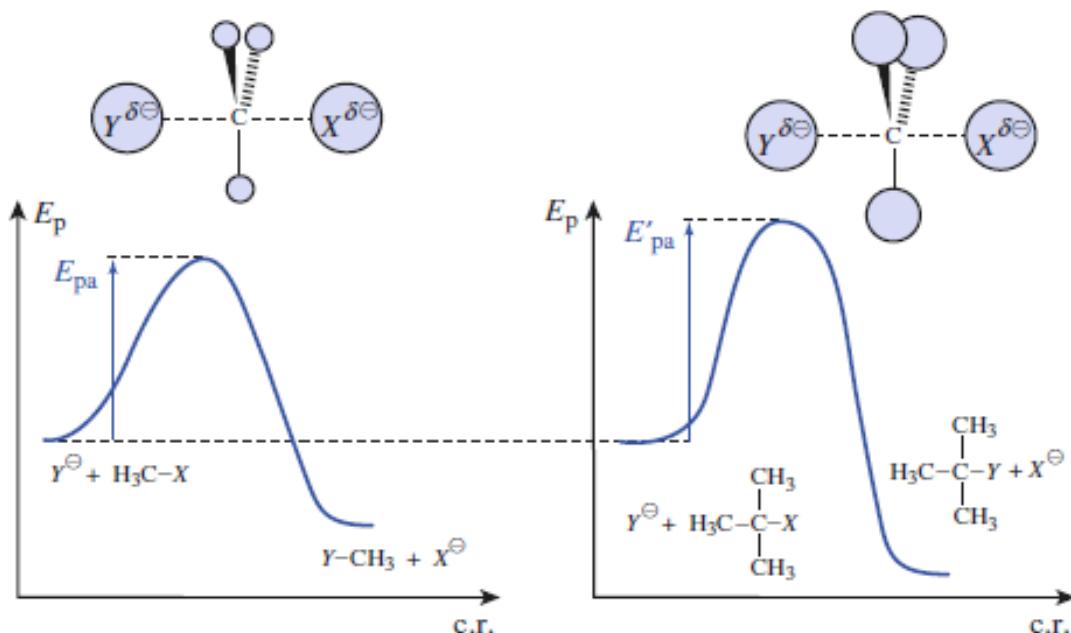


On constate que la réaction se fait avec une inversion stéréochimique qui caractérise la S_N2 (changement de configuration relative). Mais nous ne nous ne développerons pas cet aspect ici.

La différence importante avec la S_N1 c'est l'absence d'intermédiaire réactionnel, donc l'absence de carbocation dans le mécanisme.

Profil énergétique

Voici les profils réactionnels relatifs à deux substrats différents, un carbone primaire et un carbone tertiaire afin d'observer l'influence de la substitution :



A VOUS DE JOUER

1. Comparer les valeurs d'énergie d'activation selon le degré de substitution du carbocation, et expliquer.
2. Dans quel cas la réaction est-elle plus rapide ? (on dira qu'elle est favorisée sous contrôle cinétique)

Facteurs favorisant le mécanisme S_N2

Pour les réactions de substitution suivant le mécanisme S_N2 on constate les faits suivants concernant la cinétique :

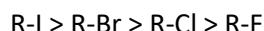
- *Influence du nucléophile :*

On compare différents nucléophiles en mesurant la constante de vitesse k de la réaction (plus k est grand plus la réaction est rapide) par rapport à une référence k_{MeOH} correspondant à la réaction réalisée avec le méthanol comme nucléophile :

nucléophile	$\frac{k_{\text{nucléophile}}}{k_{\text{MeOH}}}$
$\text{I}^{\ominus}, \text{HS}^{\ominus}$	$> 10^5$
$\text{Br}^{\ominus}, \text{HO}^{\ominus}, \text{RO}^{\ominus}, \text{CN}^{\ominus}$	10^4
$\text{Cl}^{\ominus}, \text{NH}_3$	10^3
$\text{F}^{\ominus}, \text{RCO}_2^{\ominus}$	$10 \text{ à } 10^2$
HOH, ROH	1
RCOOH	10^{-2}

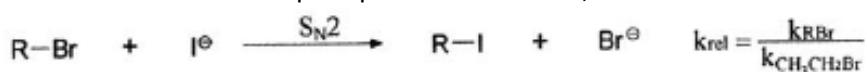
- *Influence du nucléofuge :*

Pour les halogénures on constate que la vitesse de réaction croît de R-F à R-I :



- *Influence du substrat :*

La constante de vitesse est mesurée pour plusieurs substrats, la référence étant le radical éthyle :



Dérivé bromé R-Br	CH_3Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CHBr} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CBr} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br} \end{array}$
k_{rel}	145	1	0,0078	négligeable	0,8	0,003

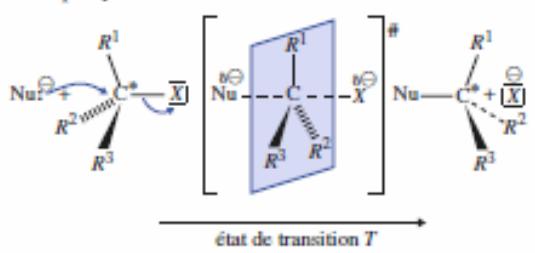
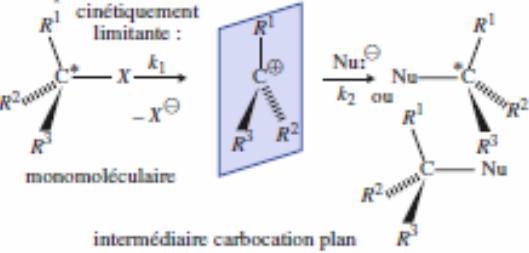
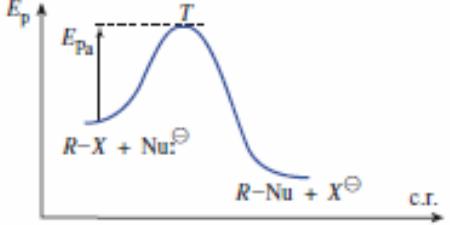
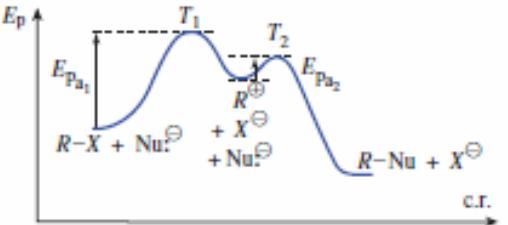
- *Influence du solvant :*

La vitesse de la réaction est peu sensible à la nature du solvant.

A VOUS DE JOUER

1. Le nucléophile a-t-il une influence ? Expliquer, en comparant à la S_N1.
2. Interpréter les résultats obtenus pour les nucléophiles.
3. Quel est l'influence du nucléofuge ?
4. Quelle est l'influence du substrat ? Comparer au mécanisme S_N1 et interpréter.
5. Interpréter le rôle du solvant.

3.4. En résumé ...

mécanisme	S_N2	S_N1
étapes	1 étape synchrone bimoléculaire :  état de transition T	2 étapes : cinétiquement limitante :  monomoléculaire intermédiaire carbocation plan
vitesse	$v = k \cdot [RX] \cdot [\text{Nu}^-]$, ordre 2	$v = k_1 \cdot [RX]$, ordre 1
stéréochimie	inversion de configuration relative (de Walden) réaction énantiospécifique	racémisation absence de stéréosélectivité
profil d'énergie potentielle		
influence de X nucléofuge	vitesse : $R-\text{I} > R-\text{Br} > R-\text{Cl} >> R-\text{F}$ (polarisabilité décroissante de la liaison C-X)	
influence du groupe R	$R^{\text{I}}-\text{X} > R^{\text{II}}-\text{X} >> R^{\text{III}}-\text{X}$ déstabilisation de l'état de transition par encombrement stérique (le chiffre romain correspond à la classe du groupe R)	$R^{\text{I}}-\text{X} < R^{\text{II}}-\text{X} \ll R^{\text{III}}-\text{X}$ stabilisation de l'intermédiaire carbocation
influence du réactif nucléophile	La vitesse augmente avec : – sa concentration ; – sa nucléophilie ; et diminue quand il devient plus volumineux.	La vitesse est insensible à : – sa nature ; – sa concentration ; – son encombrement.
influence de la polarité du solvant	La vitesse est assez peu sensible (sens variable) à une modification de polarité du solvant. <i>Exemple de solvant</i> : la propanone.	La vitesse augmente quand la polarité (p, ϵ_T) du solvant augmente. <i>Exemple de solvant</i> : $\text{H}_2\text{O}, \text{ROH}, \text{HCO}_2\text{H}$
réaction en compétition	élimination E2	élimination E1

3.5. Compétition entre les mécanismes S_N1 et S_N2

Une question importante doit enfin être posée : comment prévoir si le mécanisme d'une substitution sera un mécanisme S_N1 ou S_N2 ? Comment les conditions opératoires déterminent le mécanisme?

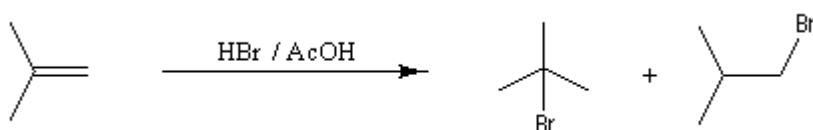
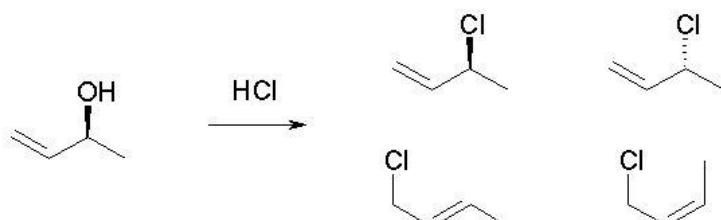
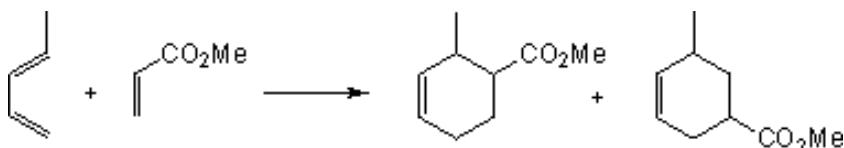
En réalité, les deux mécanismes sont des cas limites, et la réalité est souvent un mélange des deux mécanismes. Néanmoins, l'un des deux prédominera nettement selon les conditions opératoires. Le facteur déterminant est la possibilité de former un carbocation : plus celui-ci sera stable (durée de vie longue) plus cela favorisera le mécanisme S_N1 par rapport au mécanisme S_N2 .

- Le facteur le plus déterminant est le **substrat** : les carbones très substitués (carbones tertiaires), ou très encombrés favorisent le mécanisme S_N1 .
- Les nucléophiles très forts favorisent le mécanisme S_N2 .
- Les effets de solvant sont également fréquents : un solvant protique va diminuer la force du nucléophile en le stabilisant par formation de liaisons hydrogène. Cela favorise donc le mécanisme S_N1 .

4. Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique

4.1. Sélectivité d'une réaction chimique

Très souvent en chimie organique, les réactions peuvent mener à plus d'un produit :



Cela pose un problème car lors d'une synthèse, seul l'un de ces produits nous intéresse, les autres étant considérés comme des parasites. Lorsque les conditions opératoires permettent d'obtenir un seul de ces produits, on parle de **sélectivité** (dans ces exemples, il s'agit de régiosélectivité car des sites différents du substrat peuvent être attaqués par le réactif). Les questions posées sont donc les suivantes :

- Comment prévoir le produit qui se forme majoritairement ?
- Comment déterminer les conditions opératoires de manière à obtenir sélectivement l'un des produits ?

DEFINITIONS

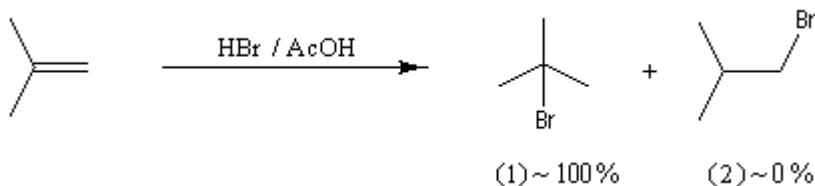
On parle de **contrôle cinétique** lorsque c'est le produit formé le plus rapidement qui est majoritaire.

On parle de **contrôle thermodynamique** lorsque c'est le produit le plus stable qui est majoritaire.

Les profils énergétiques vont permettre d'expliquer ces notions.

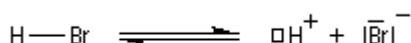
4.2. Contrôle cinétique

L'addition de HBr sur le méthylpropène est une réaction fortement régiosélective :

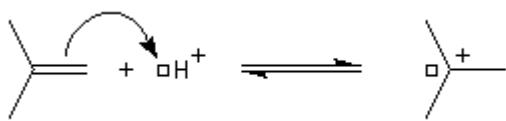


Le mécanisme suivant permet de rendre compte de cette réaction :

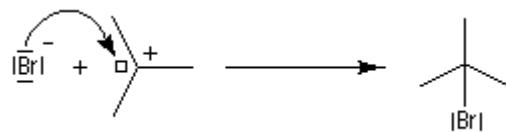
1. Dissociation de HBr :



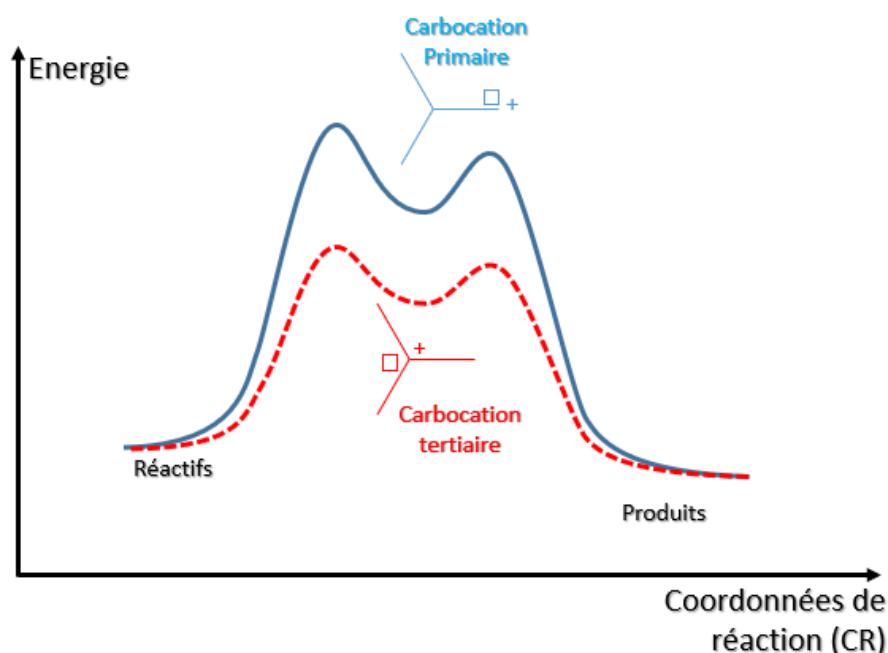
2. Formation d'un carbocation par addition du proton sur la double liaison :



3. Réaction entre le carbocation et l'ion bromure :



A l'étape 2, deux carbocations sont susceptibles d'être formés : carbocation tertiaire ou primaire, dont le premier est plus stable (effet électronique +I des substituants alkyl). Par ailleurs, les deux produits finaux sont de stabilités comparables. Les profils réactionnels correspondant à la formation des deux produits sont donc les suivants :



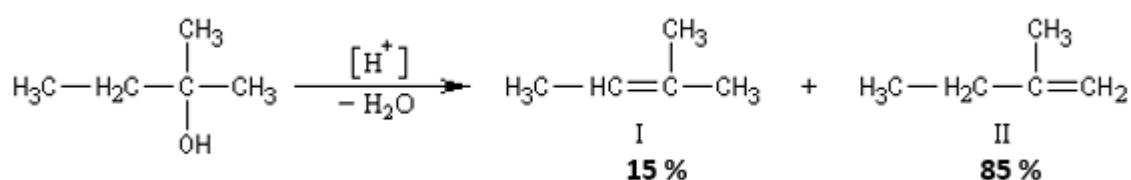
La seule différence entre les deux profils réactionnels réside dans l'énergie de l'intermédiaire réactionnel (carbocation plus ou moins stable) et les états de transition. L'énergie d'activation pour former carbocation tertiaire est plus faible que celle à apporter pour former le carbocation primaire (conséquence du postulat de Hammond).

La réaction est sous contrôle cinétique : elle conduit majoritairement au produit dont la formation est la plus rapide.

Une réaction sous contrôle cinétique fournit le produit issu de l'intermédiaire réactionnel le plus stable.

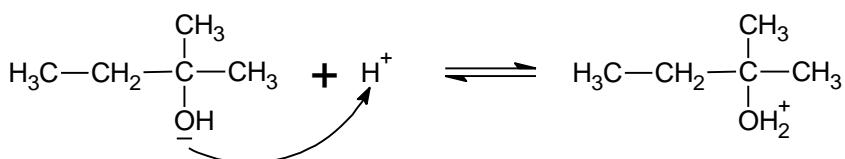
4.3. Contrôle thermodynamique

On s'intéresse à la déshydratation catalysée par un acide, du 2-méthylbutan-2-ol :

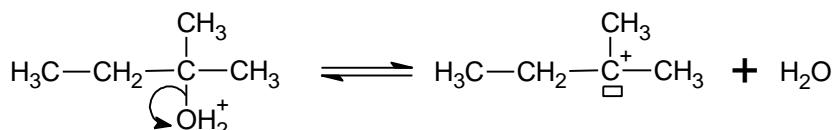


Cette réaction conduit majoritairement à la formation de l'alcène II, elle est donc régiosélective. Pour rendre compte de la sélectivité, on postule un mécanisme d'élimination monomoléculaire E1 (terminologie analogue aux substitutions nucléophiles) :

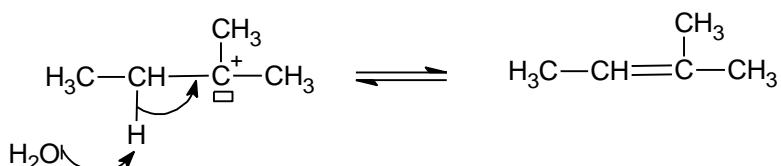
1. Protonation de la fonction hydroxyle. HO⁻ n'étant pas un bon nucléofuge, cette étape permet de le transformer en un meilleur nucléofuge, l'eau :



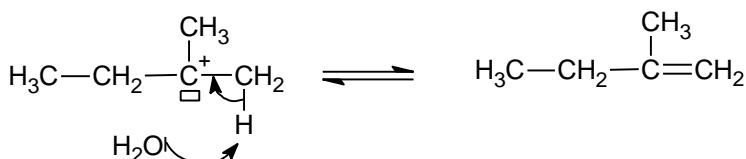
2. Formation du carbocation (étape cinétiquement déterminante) :



3. Restitution du proton par élimination (capté par l'eau). L'acide joue bien un rôle catalytique et n'apparaît pas dans l'équation bilan. Dans le même temps, formation d'une double liaison C=C :



Ou :

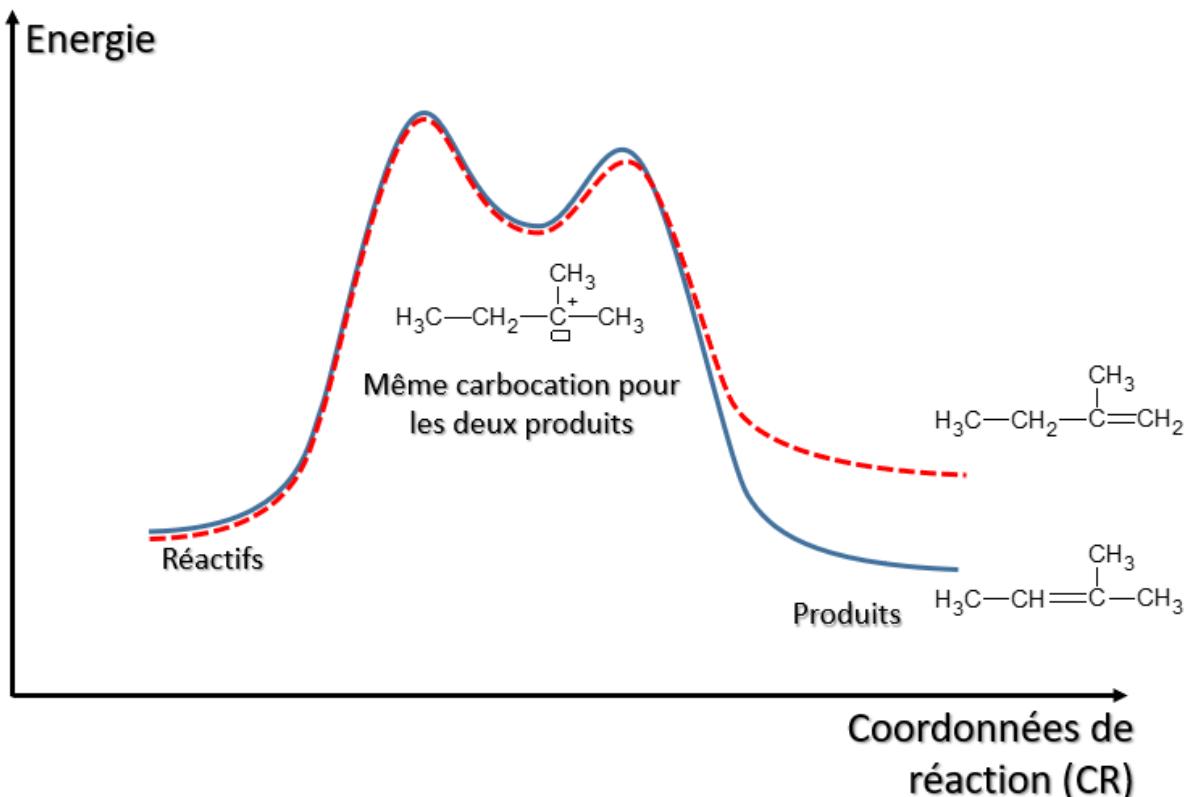


Contrairement au cas vu précédemment (addition de HBr sur le méthylpropène) l'état de transition de l'étape cinétiquement déterminante est strictement le même : c'est le carbocation formé à l'étape 2. Par contre les deux produits n'ont pas la même stabilité. En effet, un alcène est d'autant plus stable qu'il est substitué.

REGLE DE ZAÏTSEV

L'alcène le plus substitué est le plus stable.

Cette règle peut se justifier par des considérations de mécanique quantique : les orbitales π de l'alcène forment des interactions stabilisantes avec les orbitales des substituants, stabilisation qui sera donc d'autant plus grande que les substituants sont nombreux (nous ne détaillerons pas cette stabilisation).



Les deux profils réactionnels présentent le même intermédiaire réactionnel : le carbocation. L'énergie d'activation est donc la même pour l'étape cinétiquement déterminante. Par conséquent, les deux produits se forment à la même vitesse. Cependant, l'alcène le plus substitué est le plus stable : à l'équilibre, il sera donc majoritaire.

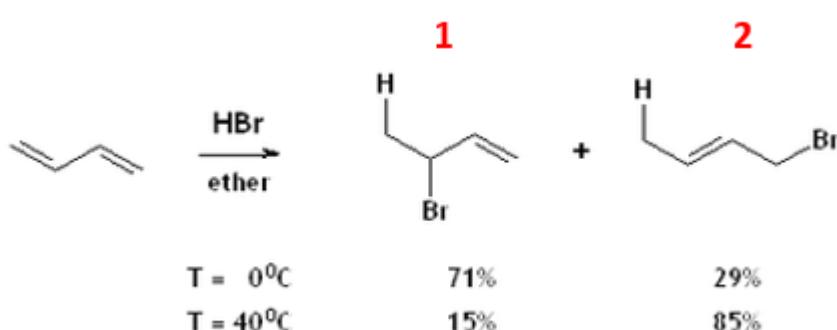
La réaction est sous contrôle thermodynamique : elle conduit majoritairement au produit le plus stable.

Une réaction sous contrôle thermodynamique fournit le produit le plus stable.

4.4. Cas général : comment rendre une réaction sélective ?

Les deux cas précédents sont en réalité des cas limites : les produits n'ont jamais exactement la même stabilité, ou ne se forment jamais exactement à la même vitesse. Cela signifie qu'il existe à la fois un contrôle thermodynamique et un contrôle cinétique. **Ce sont les conditions opératoires qui détermineront si la réaction est sous contrôle thermodynamique ou sous contrôle cinétique.**

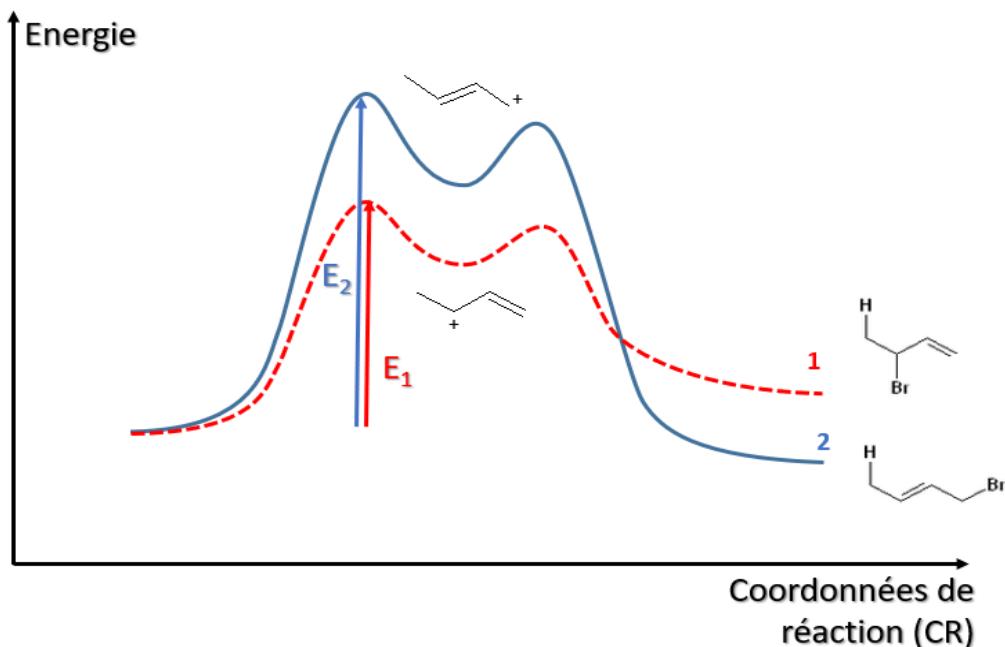
Cela fournit un moyen d'orienter la réaction vers le produit qui nous intéresse et par suite de maîtriser la sélectivité. Soit par exemple l'addition de HBr sur le diène suivant :



On voit que le produit majoritaire change selon la température à laquelle on effectue la réaction :

- Le produit 1 est majoritaire en travaillant à basse température (0°C)
- Le produit deux est majoritaire en travaillant à température plus élevée (40°C)

Le mécanisme d'addition a déjà été rencontré plus haut (paragraphe 4.2.). Il fait intervenir un carbocation, d'autant plus stable qu'il est substitué. Par ailleurs, nous avons vu avec la règle de Zaitsev (paragraphe 4.3.) que l'alcène le plus stable est le plus substitué. Nous pouvons donc en déduire les deux profils réactionnels conduisant aux produits 1 et 2 :



On en déduit que :

- Le produit 1 est le **produit cinétique** : il sera formé plus rapidement car $E_1 < E_2$; la barrière d'énergie à franchir est plus petite. Il atteindra plus rapidement sa masse d'équilibre, qui est cependant inférieure à celle du produit 2 car il est moins stable.
- Le produit 2 est le **produit thermodynamique** : il est plus stable donc une fois l'équilibre atteint il sera majoritaire ; cependant cet équilibre sera atteint au bout d'un temps plus long que le produit 2 car la barrière d'énergie à passer est plus grande.

En jouant sur les conditions opératoires, il est possible de favoriser l'un ou l'autre produit.

- Si on travaille à température élevée, et sur des temps longs, on favorise l'établissement de l'équilibre et donc le produit thermodynamique. On dit que la réaction est sous **contrôle thermodynamique**.
- Si on travaille à basse température et sur des temps courts, on est hors équilibre et on favorise le produit que se forme le plus rapidement. On dit que la réaction est sous **contrôle cinétique**.

Dans l'exemple qui nous intéresse, il est donc possible d'obtenir sélectivement le composé 1 ou 2 selon les conditions opératoires mises en œuvre :

Addition électrophile de HBr sur le butadiène			
Température (°C)	Durée (heures)	% 2-bromobutan-3-ène	% 1-bromobutan-2-ène
- 78	3	81	19
0	1,5	62	48
20	1,5	44	56
20	240	13	87
100	5 min	13	87

5. Approche « orbitales frontières »

5.1. Réactivité sous contrôle cinétique

On s'intéresse ici à des considérations de réactivité c'est-à-dire à des considérations cinétiques. Comme nous l'avons vu précédemment, toute réaction est initialement sous contrôle cinétique, c'est-à-dire que c'est d'abord le produit le plus facile à former (même s'il est éventuellement moins stable) qui est majoritaire.

Jusqu'ici nous avons essentiellement rendu compte de la réactivité en invoquant deux effets :

1. Les effets **électroniques** : formation de centres nucléophiles et / ou électrophiles en raison d'effets électrodonneurs (+I, +M) ou électroattracteurs (-I, -M).

Quand ces effets prédominent on parle de **contrôle de charge**. Dans ce cas, les orbitales atomiques sont contractées et se recouvrent peu. Le contrôle de charge concerne donc des entités qui présentent des charges partielles élevées et localisées sur des atomes de faible volume.

2. Les effets **stériques** : les sites les moins encombrés, donc plus accessibles, sont les plus réactifs.

Quand ces effets prédominent, on parle de **contrôle stérique**. Le contrôle stérique concerne des entités possédant un ou plusieurs groupes volumineux.

Il existe en réalité un troisième type d'effet : parfois les deux effets précédents ne permettent pas d'expliquer la réactivité, notamment lorsque les entités sont neutres, peu polarisées et possédant des orbitales moléculaires diffuses donnant lieu à de fort recouvrements. On doit alors faire appel à la mécanique quantique et considérer les recouvrements d'orbitales moléculaires.

3. Les **interactions orbitalaires** : le chemin réactionnel favorisé est celui qui assure les interactions les plus favorables entre les orbitales moléculaires des deux réactifs. On dit que la réaction est sous **contrôle orbitalaire**.

5.2. Théorie des orbitales frontières

L'approche « orbitales frontières » consiste à utiliser ... la théorie des orbitales frontières ! Cette théorie consiste à utiliser les diagrammes d'OM des réactifs et étudier les interactions stabilisantes et déstabilisantes entre celles-ci.

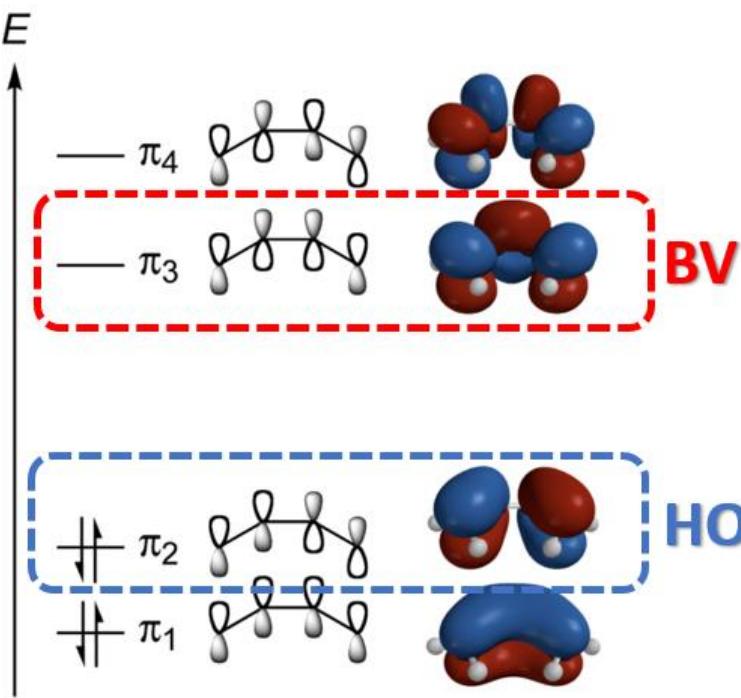
Dans le cadre de cette théorie, on considère que la réactivité peut être expliquée en ne considérant que **deux orbitales** par molécules, dites « orbitales frontières » :

- L'orbitale **HO** (Haute occupée) ou **HOMO** en anglais (Highest Occupied Molecular Orbital)
Orbitale occupée par un doublet d'électron de plus haute énergie.
- L'orbitale **BV** (Basse vacante) ou **LUMO** en anglais (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
Orbitale vacante de plus basse énergie

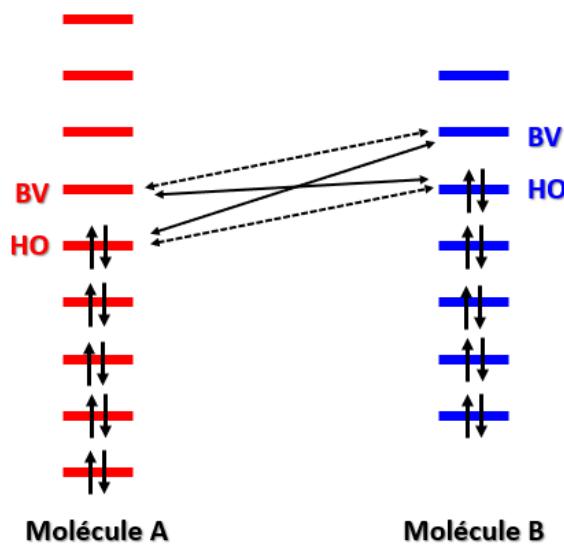
Si on considère par exemple le diagramme d'OM du butadiène ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), en nous limitant au système π , responsable de la réactivité (les orbitales σ sont plus profondes).

En procédant au remplissage des orbitales on peut facilement identifier :

- La HO : orbitale π_2
- La BV : orbitale π_3



Supposons maintenant que l'on fasse réagir deux réactifs A et B. La stratégie des orbitales frontières consiste à écrire les diagrammes d'OM de A et de B et d'observer les interactions stabilisantes et déstabilisantes. Si on se limite à la HO et la BV de chaque molécule, on se retrouve avec 4 interactions à analyser :



1. Interaction $\text{BV}_A\text{-}\text{BV}_B$: interaction à 0 électrons

Cette interaction ne peut pas changer le niveau d'énergie puisqu'aucun électron n'est concerné. Il n'y a donc pas d'intérêt à l'étudier.

2. Interaction $\text{HO}_A\text{-}\text{HO}_B$: interaction à 4 électrons

Cette interaction est déstabilisante et correspond à une répulsion des nuages électroniques des molécules. Elle correspond à l'effet stérique en chimie classique. Or, en supposant que l'on est sous contrôle orbitalaire, l'effet stérique est **négligé** dans ce modèle (les réactions sous contrôle stérique doivent être interprétées dans le cadre de la chimie classique). On n'étudiera pas cette interaction.

3. Interaction $\text{BV}_A\text{-}\text{HO}_B$: interaction à 2 électrons

Interaction stabilisante permettant de rendre compte du transfert d'électrons de B vers A. **Un électrophile a par conséquent une BV basse en énergie.**

4. Interaction HO_A-BV_B : interaction à deux électrons

Interaction stabilisante permettant de rendre compte du transfert d'électrons de A vers B.

Un nucléophile a par conséquent une HO haute en énergie.

Les seules interactions permettant de rendre compte de la réactivité dans le cadre de ce modèle sont donc les interactions stabilisantes de type HO-BV à deux électrons. Mais nous pouvons encore simplifier l'analyse. En effet, la stabilisation provoquée par ce type d'interaction est proportionnelle au carré du recouvrement entre ces OM et inversement proportionnelle à leur différence d'énergie :

$$\Delta E_{2e} \propto \frac{S_{AB}^2}{E_A - E_B}$$

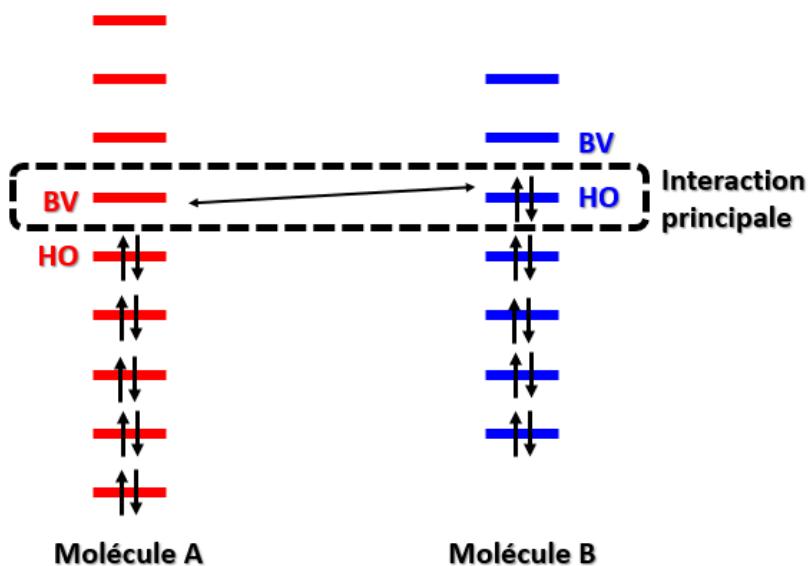
- Dans un premier temps, le terme énergétique nous permet de sélectionner la(les) interaction(s) entre OF à prendre en compte
- Dans un second temps, le terme de recouvrement permet de prédire la sélectivité

Bien souvent, nous sommes donc amenés à ne considérer qu'une interaction : l'interaction entre **la HO et la BV les plus proches en énergie**.

APPROXIMATION DES ORBITALES FRONTIERES

C'est principalement l'interaction entre la HO et la BV les plus proches en énergie des réactants qui permet de prévoir la réaction, à condition que le recouvrement soit non nul par symétrie.

La réaction est d'autant plus rapide que la HO et la BV sont plus proches.



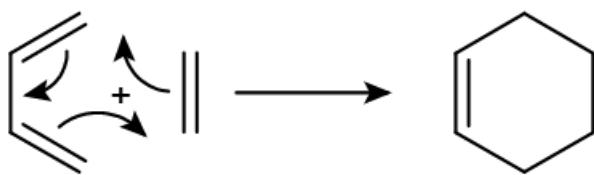
ATTENTION

Si le recouvrement entre ces orbitales est nul par symétrie, il sera nécessaire de pousser l'analyse et de considérer l'autre interaction HO-BV.

5.3. Etude d'un exemple : réaction de Diels Alder

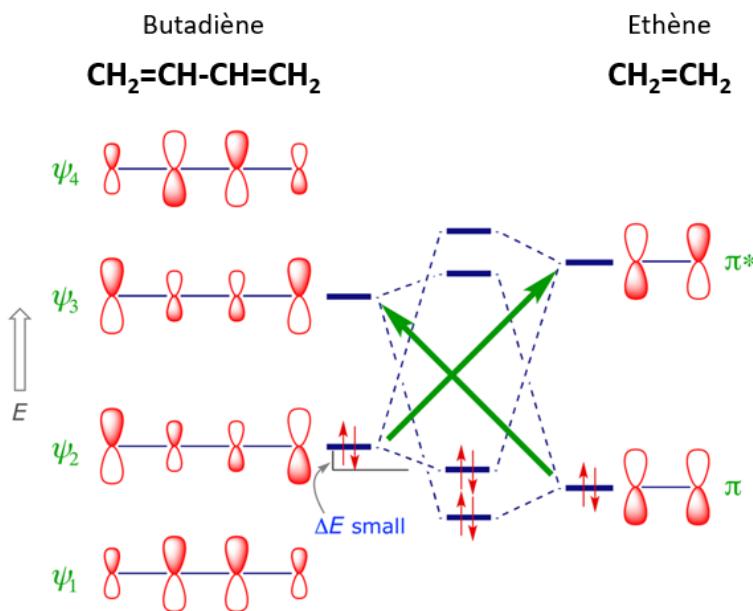
Possibilité de la réaction

La réaction de Diels Alder est une réaction dite de cycloaddition (addition formant un cycle) dans laquelle un alcène (nommé diénophile) s'additionne à un diène conjugué pour former un dérivé du cyclohexène. L'exemple le plus simple est la réaction entre le buta-1,3-diène CH₂=CH-CH=CH₂ et l'éthène CH₂=CH₂ :

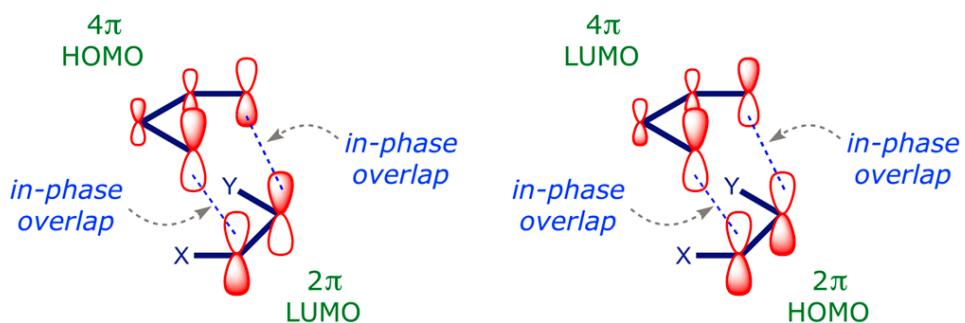


Dans un premier temps, nous utilisons la théorie des orbitales frontières pour interpréter cette réaction. Nous verrons un problème plus complexe de régiosélectivité plus bas.

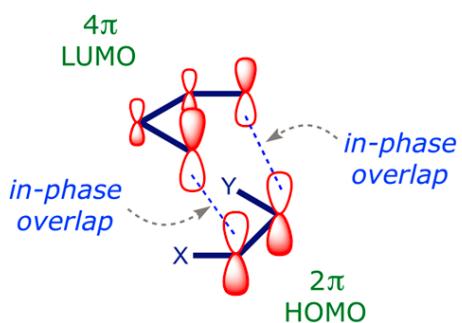
En traçant les diagrammes d'OM (systèmes π) des deux molécules nous pouvons identifier les deux interactions HO-BV à prendre en compte. Ici les différences d'énergie étant les mêmes, il n'y a pas d'interaction principale :



En quoi la réaction de Diels-Alder conduit-elle à une stabilisation ? Pour cela il faut observer les recouvrements pour les deux interactions considérées :



The two new σ bonds can be made simultaneously — both involve 'in-phase' interactions

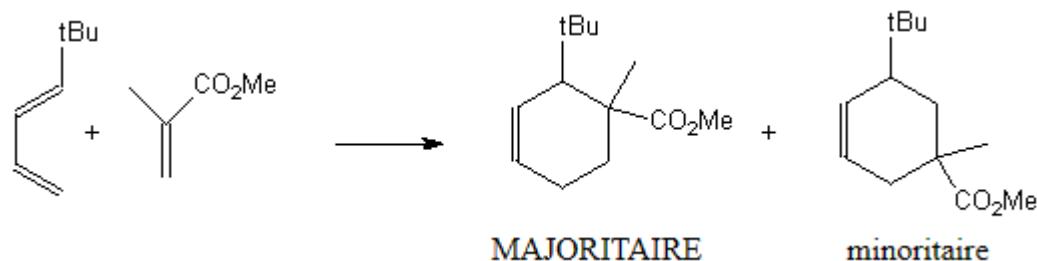


The same is true if we use the alternative FMO pairing

On constate un recouvrement favorable par symétrie dans les deux cas, ce qui explique la possibilité de la réaction de Diels-Alder.

Régiosélectivité

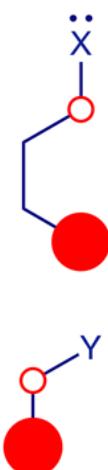
Prenons un cas un peu plus compliqué. Soit la réaction de Diels-Alder suivante :



La différence avec le cas précédent réside dans les substituants :

- Un groupe donneur a tendance à diminuer l'électrophilie de la molécule et augmente sa nucléophilie ; par conséquent il augmente l'énergie des OM.
- Un groupe attracteur a l'effet inverse : il augmente donc l'énergie des OM.

On précise également la modification des coefficients des OM due aux substituants :



A VOUS DE JOUER

1. En comparant les réactifs avec les précédents (butadiène, éthène) indiquer le rôle des substituants (électroattracteur ou électrodonneur) en précisant la nature des effets.
2. On constate que la réaction étudiée est plus rapide que la précédente. Expliquer.
3. Justifier la sélectivité de la réaction.