
Q_3 : RÉACTIVITÉ EN CHIMIE ORGANIQUE

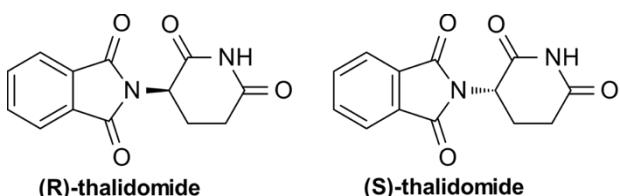
DOCUMENT ETUDIANTS

INTRODUCTION	3
I. Contrôle cinétique – Contrôle thermodynamique	5
II. Cinétique et réactivité	7
A. Loi d'Arrhénius	7
B. Théorie de l'état de transition	7
C. Postulat de Hammond	10
III. Approximation des orbitales frontalières	11
A. Principe de l'étude et différents types de contrôle	11
B. Théorème de Fukui	12
C. Nucléophile et électrophile	13
IV. Prévision de la réactivité	14
A. Réactivité absolue	14
B. Réactivité relative	15
C. Sélectivité	17
1. Régiosélectivité	17
2. Stéreosélectivité	18

INTRODUCTION

- La **pharmacopée** est l'inventaire des molécules actives utilisées dans la formulation des médicaments. Parmi ces principes actifs, **plus de 50% sont vendus sous forme énantiopure**. En effet, une molécule chirale et son énantiomère n'interagissent pas de la même façon avec les récepteurs biologiques chiraux. Afin d'éviter tout effet secondaire, il convient donc de s'assurer que l'énantiomère n'a aucun effet secondaire ou bien de commercialiser le principe actif sous forme énantiopure.

Exemple : La thalidomide



La (R)-thalidomide réduit les nausées chez la femme enceinte.

La (S)-thalidomide est tératogène : elle produit des malformations du fœtus.

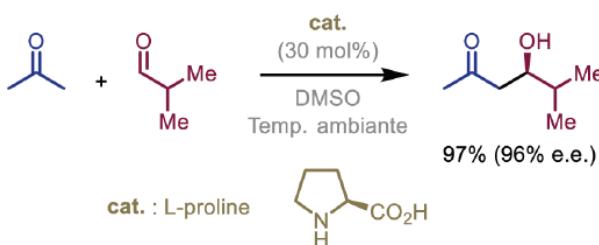
Des énantiomères sont deux composés très difficiles à séparer, puisqu'ils possèdent des propriétés physiques et chimiques identiques. Ainsi, il convient de **développer des voies de synthèse sélectives**, ne conduisant qu'à la formation d'un seul énantiomère : on parle de **synthèse énantiosélective** ou encore de **synthèse asymétrique**.

- Application : Prix Nobel de Chimie en 2021 – Organocatalyse asymétrique.

En 2021, le Prix Nobel de Chimie a été décerné à 2 chimistes – Benjamin List et David MacMillan – pour le développement de l'**organocatalyse asymétrique**, c'est-à-dire de synthèses asymétriques utilisant comme **catalyseur de petites molécules organiques chirales**.

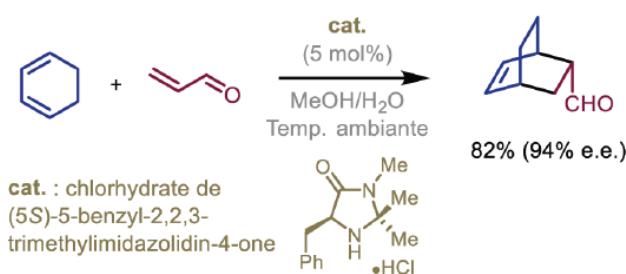
Les chimistes connaissent déjà des composés capables de réaliser une synthèse énantiosélective tout en catalysant la transformation chimique : les enzymes. Dans ce cas, le substrat vient se lier à quelques acides aminés constituant l'enzyme, appelés site actif de l'enzyme. Ces deux chimistes se sont alors demandés si l'on pouvait réaliser une catalyse asymétrique en n'utilisant pas une enzyme mais juste un acide aminé.

En 2000, David List publie dans le *Journal of the American Chemical Society* une première réaction (une aldolisation) catalysée par la proline – un des 20 acides aminés les plus rencontrés dans les organismes vivants :



Les résultats obtenus sont une première preuve de concept que la proline seule peut « orienter » une réaction chimique de sorte à effectuer une synthèse asymétrique.

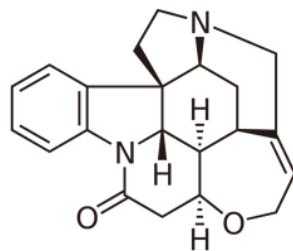
A quelques semaines d'intervalle, David MacMillan publie dans le même journal un résultat similaire portant sur une réaction de Diels-Alder catalysée par une amine chirale.



Ces découvertes ouvrent **de nouvelles voies permettant de réaliser des synthèses asymétriques**. En particulier, l'équipe de David MacMillan a réussi à réaliser la **synthèse de la strychnine**, une molécule organique dont la structure est particulièrement complexe.

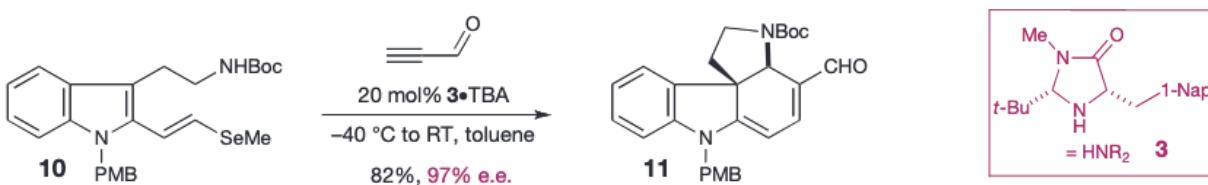
La strychnine est un puissant stimulant, utilisé à faibles doses en pharmacie ou encore comme dopant, mais elle est également un puissant poison à plus fortes doses !

Sa synthèse a toujours été un grand défi pour les chimistes organiciens. La première synthèse fut réalisée par Woodward, un des plus grands chimistes organiciens du XXème siècle (Prix Nobel de Chimie en 1965 pour ces réalisations en synthèse organique) en 29 étapes et avec un rendement de 0,0009 %.



En utilisant ces nouveaux types de catalyseur, MacMillan propose une synthèse en seulement 12 étapes et avec un rendement de 6,3 % : la synthèse est 7000 plus efficace !

La clé pour cette synthèse ? La réaction de Diels-Alder catalysée par l'amine notée **3**.



Pour réaliser de telles synthèses, il est important d'avoir une très bonne connaissance et compréhension de la synthèse organique !

De manière générale, nous allons aborder dans ce chapitre la rationalisation de la chimie organique. L'objectif est de **prédir et/ou de justifier la sélectivité d'une transformation chimique** (chimiosélectivité, régiosélectivité, stéréosélectivité...) en se basant sur la description plus précise des molécules réalisées au chapitre précédent, en utilisant la théorie des OM.

C'est à vous ! Quelques mots de vocabulaire :

Si une réaction peut conduire à la formation de plusieurs produits et que la formation de l'un d'entre eux est favorisée, on dit que la réaction est **sélective**.

Réaction chimiosélective :

Réaction régiosélective :

Réaction stéréosélective :

Réaction stéréospécifique :

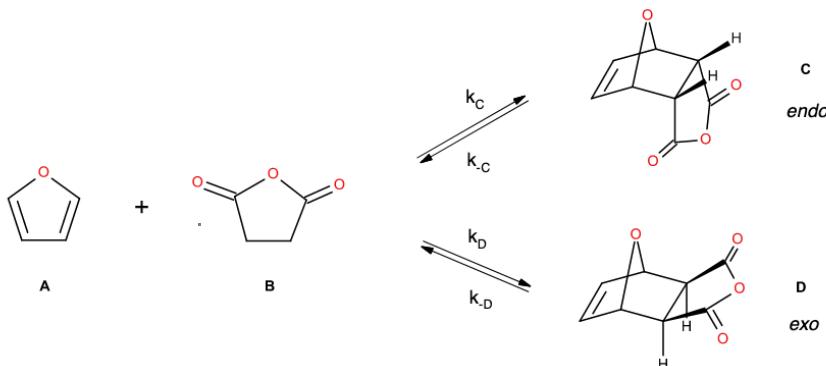
Pour comprendre et prévoir quel composé est majoritaire, on utilise la notion de **contrôle**.

Objectifs :

- Discuter des aspects thermodynamiques et cinétiques des transformations effectuées
- Utiliser la théorie d'Eyring pour discuter des mécanismes réactionnels
- Utiliser les orbitales frontalières pour prévoir la réactivité nucléophile ou électrophile d'une entité
- Expliciter à l'aide des orbitales frontalières la géométrie d'approche entre réactifs

I. Contrôle cinétique – Contrôle thermodynamique

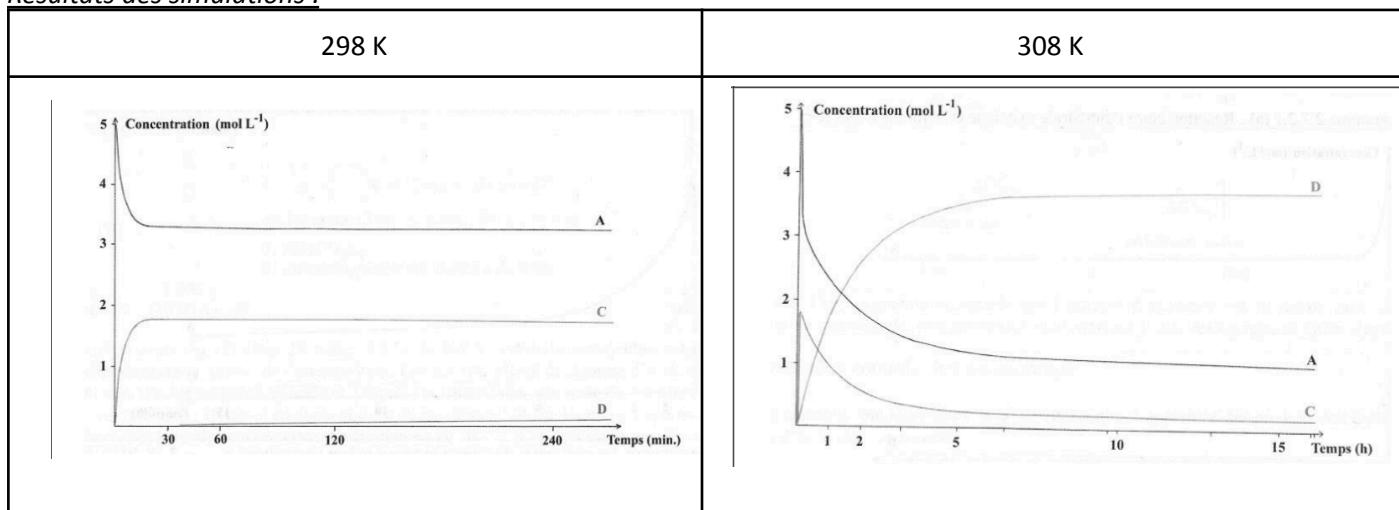
Exemple : La réaction de Diels-Alder permet de former des composés cycliques. L'existence de plusieurs géométries d'approche induit l'obtention de divers produits. Cette réaction est renversable ce qui implique l'existence de processus directs et inverses. La transformation mettant en jeu le furane (noté A) et l'anhydride maléique (B) fournit deux composés C (dit endo) et D (dit exo).



Données cinétiques :

298 K	$k_C = 7,3 \cdot 10^{-3} \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{-C} = 4,4 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$
	$k_D = 1,6 \cdot 10^{-5} \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{-D} = 4,4 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$
308 K	$k_C = 2,7 \cdot 10^{-2} \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{-C} = 1,5 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$
	$k_D = 6,9 \cdot 10^{-5} \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{-D} = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$

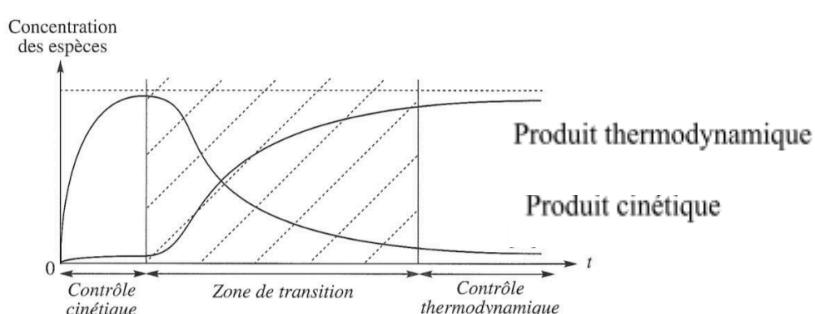
Résultats des simulations :



C'est à vous ! Questions :

- Est-on à l'équilibre thermodynamique au bout de 15 h à 308 K ?
- Est-on à l'équilibre thermodynamique au bout de 240 minutes à 298 K ?
- Compte tenu des résultats à 308 K, quel produit obtiendrait-on pour un temps très long à 298 K ?
- Les réactions retours de constante k_{-C} et k_{-D} peuvent-elles être négligées à temps court à 298K ?
- Les réactions retours de constante k_{-C} et k_{-D} peuvent-elles être négligées à temps long à 308 K ?

On peut ainsi schématiser l'évolution des concentrations des produits dans la réaction de Diels Alder de la manière suivante :



Définitions :

- Le produit cinétique est celui qui se forme le plus rapidement lorsque les réactions retour peuvent être négligées.
- Le produit thermodynamique est le produit majoritaire lorsque les équilibres sont établis, c'est à dire que les réactions retour ne sont pas négligées.



Le produit cinétique et le produit thermodynamique peuvent tout à fait correspondre au même composé chimique, qui serait dans ce cas le plus stable et celui qui se forme le plus rapidement.

C'est à vous ! Questions

- Quel est le produit cinétique de la réaction de Diels Alder ?
- Quel est le produit thermodynamique de la réaction de Diels Alder ?

De manière générale, les conditions opératoires favorables pour obtenir :

- Le produit cinétique : temps court et basse température.
- Le produit thermodynamique : temps longs et haute température

De manière générale, on étudie

- La stabilité des produits sous contrôle thermodynamique
- Le chemin réactionnel sous contrôle cinétique. (*Cas étudié par la suite*)

Bilan

	<u>Contrôle cinétique</u>	<u>Contrôle thermodynamique</u>
Le produit majoritaire est celui qui :	se forme le plus rapidement	est le plus stable
Le produit majoritaire peut être déterminé théoriquement par	<ul style="list-style-type: none"> - la vitesse de réaction - barrière d'activation 	la stabilité énergétique des produits (enthalpie libre)
Conditions favorables	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de réaction court - Basse température 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de réaction long - Haute température
L'équilibre chimique	n'est pas encore atteint	est atteint

Points clés à retenir

- Une même réaction peut être sous **contrôle cinétique** ou **thermodynamique** selon les **conditions opératoires**.
- Le **produit cinétique** et le **produit thermodynamique** peuvent être identiques ou différents.
- **Température et durée** de réaction sont les principaux paramètres influençant le type de contrôle.
- Le **contrôle cinétique** dépend du **chemin réactionnel**, tandis que le **contrôle thermodynamique** dépend de la **stabilité des produit**

QCM

1. Le contrôle cinétique correspond à une situation où :

- A. Le produit se forme le plus rapidement
- B. Le produit est le plus stable
- C. L'équilibre chimique est atteint
- D. Les réactions sont toutes réversibles

2. Le contrôle thermodynamique correspond à une situation où :

- A. Le produit se forme le plus vite
- B. Le produit le plus stable est favorisé
- C. L'équilibre chimique n'est pas encore atteint
- D. Les vitesses initiales dominent

3. Le produit majoritaire sous contrôle cinétique est déterminé par :

- A. L'énergie libre des produits
- B. L'équilibre global
- C. L'enthalpie de réaction
- D. Le mécanisme réactionnel et la barrière d'activation

4. Le produit majoritaire sous contrôle thermodynamique est déterminé par :

- A. La vitesse de formation
- B. La stabilité énergétique des produits
- C. La barrière d'activation
- D. La concentration initiale des réactifs

5. Dans une réaction sous contrôle cinétique, les conditions favorables sont :

- A. Haute température et long temps de réaction
- B. Haute température et court temps de réaction
- C. Basse température et court temps de réaction
- D. Basse température et long temps de réaction

6. Dans une réaction sous contrôle thermodynamique, les conditions favorables sont :

- A. Basse température et temps court
- B. Haute température et temps court
- C. Basse température et temps long
- D. Haute température et temps long

7. Sous contrôle cinétique :

- A. Le produit est irréversible
- B. L'équilibre chimique est atteint
- C. L'équilibre chimique n'est pas encore atteint
- D. Les réactions inverses dominent

8. Sous contrôle thermodynamique :

- A. Les réactions inverses sont négligeables
- B. Le système atteint un équilibre stable
- C. Le produit formé est le moins stable
- D. Le mécanisme est totalement irréversible

9. Une même réaction peut être sous contrôle cinétique ou thermodynamique selon :

- A. Les conditions opératoires (température, temps)
- B. La nature du solvant
- C. La masse molaire des réactifs
- D. La pression de réaction uniquement

10. Le contrôle cinétique dépend principalement :

- A. De la stabilité relative des produits
- B. Du chemin réactionnel et de la vitesse de formation
- C. De l'énergie libre finale
- D. De la réversibilité de la réaction

II. Cinétique et réactivité

A. Loi d'Arrhénius

La plupart des transformations chimiques ne se font pas en un acte élémentaire, le **mécanisme** contient **plusieurs étapes**.

Lors d'une transformation chimique sous contrôle cinétique, il convient alors de s'intéresser à l'**étape cinétiquement déterminante**, c'est-à-dire l'étape la plus lente, puisque c'est cette étape qui fixera la cinétique de l'ensemble du processus.

En PCSI, afin de comparer la vitesse de différents processus élémentaire, la **loi d'Arrhénius** (1889) a pu être utilisée :

$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$$

avec

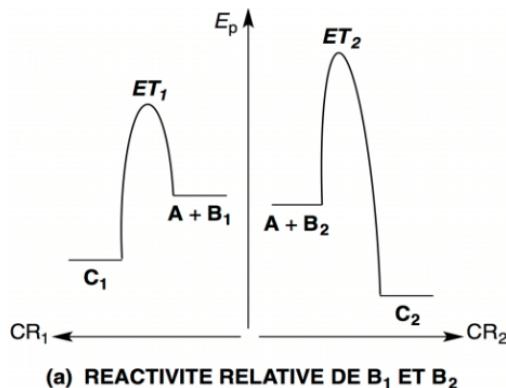
- A le facteur de fréquence
- Ea l'énergie d'activation (en J.mol⁻¹)

Plus l'énergie d'activation est grande, plus la constante de vitesse est petite : le processus est alors lent.

Dans ce cadre, l'**énergie d'activation** est définie comme la différence d'énergie entre réactifs et état de transition sur un diagramme d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée de réaction (variable qui reflète l'évolution simultanée des paramètres géométriques du système lors de la transformation des réactifs en produits).

L'**état de transition** correspond au maximum de la courbe $E_p = f(C.R.)$. La structure moléculaire du système en ce point est appelée **complexe activé**.

Exemple :



Dans ce cas, la transformation la plus rapide est la première. Cela signifie que le produit 1 sera formé le plus rapidement.

La relation d'Arrhénius est une **relation empirique**, qui repose sur l'observation que le logarithme de la constante de vitesse mesurée expérimentalement varie linéairement avec $1/T$, sur une certaine gamme de température. Cette relation ne repose sur aucune hypothèse concernant le mécanisme de la réaction.

B. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition (parfois appelée théorie d'Eyring) a été développée dans les années 1930, par le chimiste théoricien américain Henry Eyring. Cette théorie **part du mécanisme microscopique** – et en particulier, des propriétés physiques des espèces moléculaires (fréquence de vibration, longueur de liaison...) – **pour prévoir la constante de vitesse macroscopique**.

Une des propriétés remarquables de cette théorie est qu'elle permet de prévoir la cinétique d'une réaction à partir des propriétés du réactif et de l'état de transition, sans aucune connaissance du détail du chemin conduisant de l'un à l'autre.

Cette théorie s'appuie sur des concepts de thermodynamique statistique et des hypothèses qui sortent du cadre du programme. Nous ne nous intéresserons qu'à son résultat principal.

La constante de vitesse d'une réaction d'ordre n s'écrit :

$$k = \frac{k_B T}{h} (c^\circ)^{1-n} \exp\left(-\frac{\Delta^\ddagger G^\circ}{RT}\right)$$

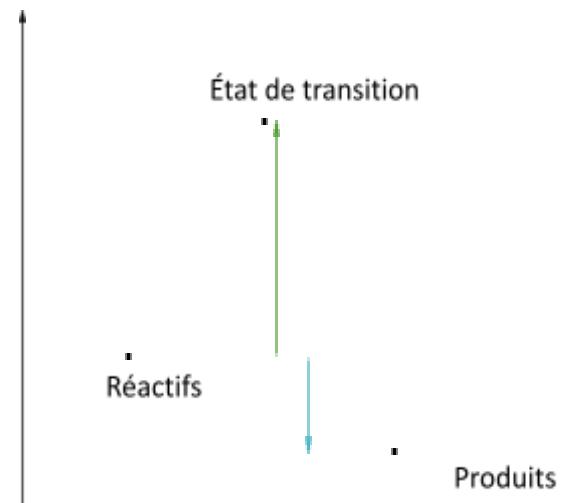
avec k_B la constante de Boltzmann (en J.K^{-1}), h la constante de Planck (en J.s), T la température (en K) et R la constante des gaz parfaits (en $\text{J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$) et $\Delta^\ddagger G^\circ$ l'enthalpie libre d'activation standard (J.mol^{-1})

L'enthalpie libre d'activation standard $\Delta^\ddagger G^\circ$ est égale à la différence d'enthalpie libre molaire entre les réactifs et l'état de transition. Comme en thermodynamique, cette "barrière" d'enthalpie libre $\Delta^\ddagger G^\circ$ peut être décomposée en un terme enthalpique et un terme entropique.

$$\Delta^\ddagger G^\circ = \Delta^\ddagger H^\circ - T \Delta^\ddagger S^\circ$$

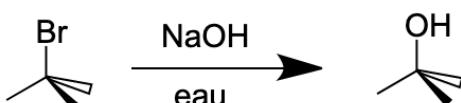
L'enthalpie d'activation standard $\Delta^\ddagger H^\circ$ traduit l'écart énergétique entre réactifs et état de transition. C'est une grandeur très généralement positive (d'où l'existence d'une barrière d'activation). $\Delta^\ddagger H^\circ$ est "comparable" à l'énergie d'activation de la loi d'Arrhénius. (Hors programme : en réalité : $E_a = \Delta^\ddagger H^\circ + RT$, le terme RT correspondant à une correction dû au fait que la température apparaît dans le facteur préexponentiel dans Eyring)

L'entropie d'activation standard $\Delta^\ddagger S^\circ$ traduit la variation du désordre moléculaire entre réactifs et état de transition. Son signe permet d'avoir des informations sur la nature du mécanisme.



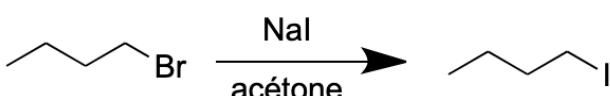
C'est à vous ! Comment évolue l'entropie d'activation standard $\Delta^\ddagger S^\circ$ dans les deux cas suivants ?

Étude de réaction de substitution nucléophile :



- Quel est le mécanisme de cette réaction ?
- Quel est l'étape cinétiquement déterminante ?
- Le complexe activé lors cette étape cinétiquement déterminante est-il moins contraint ou plus contraint que le système de départ ?

- Pour cette étape cinétiquement déterminante, l'entropie du système est-elle plus grande à l'état de transition qu'à l'état initial ?
- En déduire le signe de l'entropie d'activation standard $\Delta^{\ddagger}S^\circ$:



- Quel est le mécanisme de cette réaction ?
- Quel est l'étape cinétiquement déterminante ?
- Le complexe activé est-il moins contraint ou plus contraint que le système de départ ?
- L'entropie du système est-elle plus grande à l'état de transition qu'à l'état initial ?
- En déduire le signe de l'entropie d'activation standard :

• Détermination de l'enthalpie d'activation standard et de l'entropie d'activation standard

D'après la relation d'Eyring écrite précédemment, on peut montrer que :

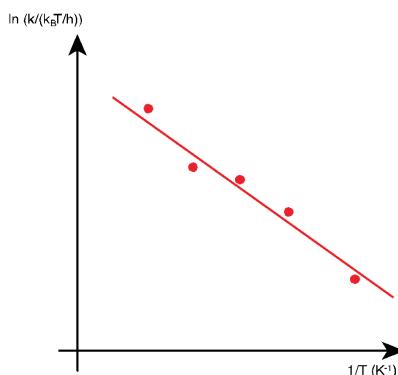
$$\ln\left[\frac{k}{\frac{k_B T}{h}}\right] = -\frac{\Delta^{\ddagger}H^\circ}{RT} + \frac{\Delta^{\ddagger}S^\circ}{R}$$

Pour déterminer expérimentalement les valeurs des paramètres d'activation, il faut **mesurer la constante de vitesse k à différentes températures T** . On peut alors tracer $\ln\left[\frac{k}{\frac{k_B T}{h}}\right] = f\left(\frac{1}{T}\right)$.

C'est à vous !

Comment obtenir l'enthalpie d'activation standard $\Delta^{\ddagger}H^\circ$?

Comment obtenir l'entropie d'activation standard $\Delta^{\ddagger}S^\circ$?



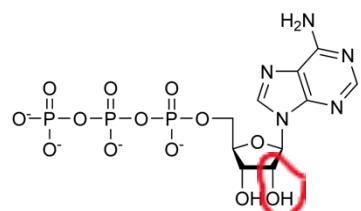
• Application à la catalyse enzymatique

Dans le vivant, un grand nombre de réactions chimiques sont catalysées par des **enzymes**. La molécule dont la transformation est catalysée est appelée le substrat. Elle se lie à l'enzyme au niveau d'une zone de la macromolécule appelé **site actif**.

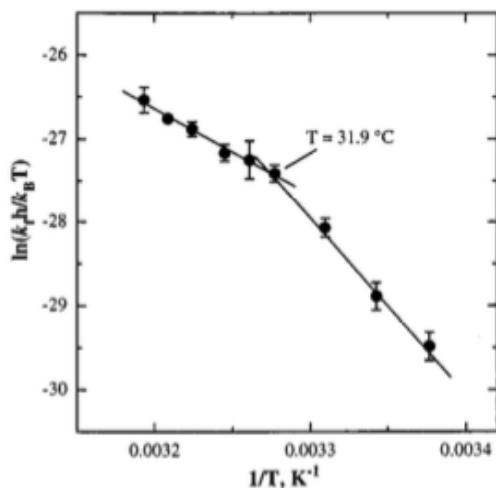
La théorie d'Eyring et l'estimation des grandeurs d'activation permettent une **compréhension moléculaire de l'origine de l'activité catalytique des enzymes**.

L'enzyme ribonucléotide triphosphate réductase (RTPR) est, par exemple, une enzyme qui intervient dans la production de désoxyribonucléotide (brique élémentaire constituant l'ADN) à partir de ribonucléotide (ci-contre).

Ces enzymes présentent la particularité d'avoir un fonctionnement catalytique basé sur un mécanisme radicalaire.



Certaines de ces enzymes utilisent pour leur fonctionnement la covitamine B12 qui contient du cobalt. La dépendance en température de la constante de vitesse de la réaction de clivage de la liaison C-Co de la vitamine B12 a conduit au tracé d'Eyring suivant (l'enzyme devient inactive sous 31,9°C, seule le régime à haute température sera étudié) :



	Réaction avec enzyme ($T > 31.9 \text{ } ^\circ\text{C}$)	Sans enzyme
$\Delta^\ddagger H^\circ (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	84 ± 4	138 ± 8
$\Delta^\ddagger S^\circ (\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1})$	54 ± 17	46 ± 13

Les entropies d'activation standards des réactions avec et sans enzyme sont quasiment identiques. L'activité catalytique provient essentiellement d'une **stabilisation enthalpique de l'état de transition**.

Dans cet exemple, la stabilisation est de l'ordre de $50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ce qui conduit à une augmentation de la constante de vitesse de 9 ordres de grandeur.

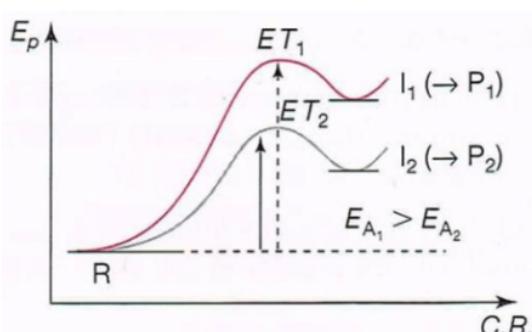
C. Postulat de Hammond

- La compréhension et la rationalisation du comportement des systèmes chimiques d'un point de vue cinétique nécessite donc une **certaine connaissance des états de transition** (d'un point de vue énergétique et structurel). Ces informations restent difficiles à obtenir et nécessitent de longues études mécanistiques.

Postulat de Hammond (1955) :

Si deux états successifs sur le chemin réactionnel sont proches en énergie, leur interconversion ne demande qu'une faible modification de structure.

- 2 cas de figure se présentent alors :
 - Cas d'un **état de transition tardif**



Selon le postulat de Hammond, l'état de transition ressemble à l'intermédiaire de réaction.

Pour connaître la structure et l'énergie du complexe activé, il convient donc d'étudier les intermédiaires.

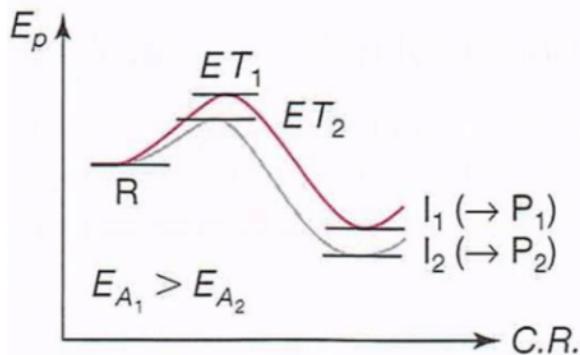
Le produit formé le plus vite est issu de l'intermédiaire de réaction le plus stable.

On parle d'une étape cinétique déterminante endothermique.

Remarque : Ce cas de figure est celui qui a déjà très largement été étudié en PCSI et PC.

C'est ce que l'on fait notamment lorsque l'on étudie la stabilité de différents carbocations et que l'on conclut que le produit majoritairement obtenu est issu du carbocation le plus stable (réaction de S_N1 , hydratation d'un alcène selon la règle de Markovnikov...)

- Cas d'un état de transition précoce



Selon le postulat de Hammond, l'état de transition ressemble au(x) réactif(s).

Dans ce cas, il faut s'intéresser à l'approche des réactifs : l'étape la plus rapide correspondra à une **approche stabilisée des réactifs**.

C'est ce qui sera fait dans la suite de ce cours.

On parle d'une étape cinétique déterminante exothermique.

BILAN

- Loi d'Arrhénius et théorie de l'état de transition

Critère	Loi d'Arrhénius	Théorie de l'état de transition (Eyring)
Nature	Empirique (Arrhénius, 1889)	Théorique (basé sur la thermodynamique statistique, Eyring, 1935)
Forme de la loi	$k = A \exp(-\frac{E_a}{RT})$	$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta^\ddagger G^\circ}{RT}\right)$ ou $k = \left[\frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right)\right] \exp\left(-\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT}\right)$
Paramètres clés	<ul style="list-style-type: none"> - A : Facteur de fréquence - E_a : Energie d'activation 	<ul style="list-style-type: none"> - $\Delta^\ddagger H^\circ$: enthalpie d'activation standard ('comparable environ' à l'énergie d'activation) - $\Delta^\ddagger S^\circ$: entropie d'activation standard - $\Delta^\ddagger G^\circ$: enthalpie libre standard d'activation ($\Delta^\ddagger G^\circ = \Delta^\ddagger H^\circ - T \Delta^\ddagger S^\circ$)
Retrouver les paramètres clés	Tracer de $\ln k$ en fonction de $1/T$	
Signification du facteur de fréquence	A : sans signification microscopique précise	$A = \left[\frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right)\right]$ <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence de franchissement : terme $\frac{k_B T}{h}$ homogène à une fréquence - Terme en $\exp\left(-\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right)$: modifie la fréquence de franchissement suivant le désordre du complexe activé.

- Le signe de l'entropie d'activation standard permet d'avoir des informations sur la nature du mécanisme de l'étape cinétiquement déterminante. (Rappel : $S_{\text{état de transition}}^o - S_{\text{état initial}}^o$)

 - $\Delta^\ddagger S^\circ > 0$: $S_{\text{état de transition}}^o > S_{\text{état initial}}^o$ donc plus d'éléments chimiques non ordonnés dans le système à l'état de transition donc complexe activé moins contraint (mécanisme dissociatif, type SN₁)
 - $\Delta^\ddagger S^\circ < 0$: $S_{\text{état de transition}}^o < S_{\text{état initial}}^o$ donc moins d'éléments chimiques non ordonnés dans le système à l'état de transition donc complexe activé plus contraint (mécanisme associatif, type SN₂)

- **Postulat de Hammond (1955)**
 - Deux états proches en énergie ont des structures similaires.
 - **Cas 1 : état de transition tardif (réaction endothermique)**
 - L'état de transition ressemble à l'**intermédiaire de réaction**.
 - Le produit formé le plus vite provient de l'**intermédiaire le plus stable**.
 - Exemple : formation de carbocations en SN₁, hydratation d'alcènes (Markovnikov).
 - **Cas 2 : état de transition précoce (réaction exothermique)**
 - L'état de transition ressemble aux **réactifs**.
 - La réaction la plus rapide correspond à l'**approche la plus stabilisée des réactifs**.

QCM :

1. La loi d'Arrhénius est :

- A) Empirique
- B) Théorique
- C) Basée sur la thermodynamique statistique
- D) Valable uniquement pour les réactions enzymatiques

2. Dans un mécanisme associatif (type SN_2), le complexe activé est contraint que les réactifs donc l'entropie du système est grande à l'état de transition qu'à l'état initial.

- A) moins/moins
- B) moins/plus
- C) plus/plus
- D) plus/moins

3. La constante de vitesse selon Eyring est donnée par:

- A) $k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$
- B) $k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$
- C) $k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta^{\ddagger}G^\circ}{RT}\right)$
- D) $k = A \exp\left(-\frac{\Delta^{\ddagger}G^\circ}{RT}\right)$

4. Dans la théorie d'Eyring, le facteur préexponentiel :

- A) n'a pas de signification microscopique
- B) Contient un terme de facteur de fréquence $\frac{k_B T}{h}$ modulé suivant le désordre du complexe activé $\exp\left(-\frac{\Delta^{\ddagger}S^\circ}{R}\right)$
- C) Contient un terme de facteur de fréquence $\frac{k_B T}{h}$ modulé suivant l'enthalpie du complexe activé $\exp\left(-\frac{\Delta^{\ddagger}H^\circ}{R}\right)$
- D) Contient un terme de facteur de fréquence $\frac{k_B T}{h}$ modulé suivant l'enthalpie libre du complexe activé $\exp\left(-\frac{\Delta^{\ddagger}G^\circ}{R}\right)$

5. L'enthalpie d'activation standard $\Delta^{\ddagger}H^\circ$ est :

- A) Négative
- B) Sans lien avec l'énergie d'activation
- C) Parfaitement égale à l'énergie d'activation
- D) Comparable à l'énergie d'activation ($E_a = \Delta^{\ddagger}H^\circ + RT$)

6. L'entropie d'activation standard $\Delta^{\ddagger}S^\circ$:

- A) Permet d'identifier un mécanisme parfaitement dissociatif ou parfaitement associatif uniquement
- B) Est toujours positive
- C) Est toujours négative
- D) N'influence pas directement le signe de l'énergie d'activation

7. Pour un mécanisme SN_1 , l'entropie standard d'activation est :

- A) Positive
- B) Négative
- C) Nulle
- D) Variable selon la température

8. Pour un mécanisme SN_2 , l'entropie d'activation standard est :

- A) Positive
- B) Négative
- C) Nulle
- D) Variable selon la concentration

9. Selon le postulat de Hammond, un état de transition tardif dans l'étape cinétiquement déterminante :

- A) Ressemble au produit
- B) Ressemble aux réactifs
- C) Correspond à un mécanisme exothermique
- D) Correspond à un mécanisme associatif uniquement

10. Selon le postulat de Hammond, un état de transition précoce dans l'étape cinétiquement déterminante :

- A) Ressemble au produit
- B) Ressemble aux réactifs
- C) Correspond à un intermédiaire instable
- D) Indique une réaction endothermique

11. Dans la théorie d'Eyring, la fréquence de franchissement :

- A) Est donnée par $\frac{k_B T}{h}$ uniquement
- B) Dépend seulement de l'enthalpie d'activation standard $\Delta^{\ddagger}H^\circ$
- C) Correspond à un facteur dépendant de la température corrigé par $\exp\left(-\frac{\Delta^{\ddagger}S^\circ}{R}\right)$
- D) N'est pas liée à la vitesse de réaction

12. Dans un mécanisme dissociatif (type SN_1), le complexe activé est contraint que les réactifs donc l'entropie du système est grande à l'état de transition qu'à l'état initial.

- A) moins / plus
- B) moins/moins
- C) plus/moins
- D) plus/ plus

13. Dans la théorie d'Eyring, la constante de vitesse k augmente si :

- A) $\Delta^{\ddagger}H^\circ$ augmente
- B) $\Delta^{\ddagger}S^\circ$ diminue
- C) $\Delta^{\ddagger}G^\circ$ augmente
- D) La température augmente

14. Pour identifier la vitesse relative des produits dans une réaction SN_1 , il faut :

- A) Étudier la stabilité des réactifs
- B) Étudier l'entropie d'activation
- C) Mesurer la constante de Boltzmann
- D) Étudier la stabilité des carbocations intermédiaires

15. Dans la loi d'Arrhénius, tracer $\ln(k)$ en fonction de $1/T$ permet de :

- A) Déterminer $\Delta^{\ddagger}S^\circ$ à partir de l'ordonnée à l'origine
- B) Déterminer E_a à partir de la pente
- C) Déterminer $\Delta^{\ddagger}H^\circ$ à partir de la pente
- D) Identifier le mécanisme de réaction

III. Approximation des orbitales frontalières

Dans cette partie, on considère une **réaction sous contrôle cinétique**, avec un **état de transition précoce**. D'après le postulat de Hammond, l'état de transition de l'étape cinétiquement déterminante ressemble aux réactifs. Pour comparer les vitesses des différents mécanismes à comparer, on va s'intéresser à l'approche des réactifs entre eux.

La méthode des orbitales frontalières, dont les premiers développements remontent à 1952, constitue un cadre de compréhension théorique de la réaction chimique qui prend appui sur la mécanique quantique.

Problématiques :

- **Réactivité absolue** : y-a-t-il réaction ?
- **Réactivité relative** : quels sont les composés qui vont réagir entre eux ?
- **Régiosélectivité et stéréosélectivité** : la barrière énergétique à franchir est-elle plus ou moins importante selon le site attaqué ou la géométrie d'approche des réactifs ?

A. Principe de l'étude et différents types de contrôle

1. Méthode des perturbations et équation de Klopman-Salem

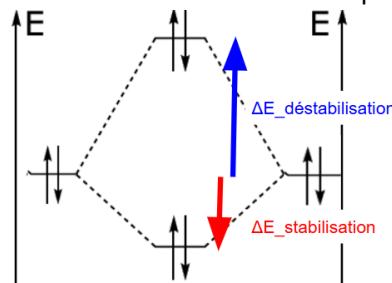
La théorie des OM (étudiée au chapitre Q_2) permet d'avoir une connaissance de la structure et de l'énergie des réactifs.

L'objectif désormais est d'étudier **comment évolue l'énergie du réactif lorsque ses orbitales moléculaires sont modifiées par l'approche d'une autre espèce chimique**. Cette méthode est appelée en mécanique quantique méthode des perturbations.

A grande distance, l'énergie d'interaction entre espèces chimiques est très faible et peut être considérée comme nulle.

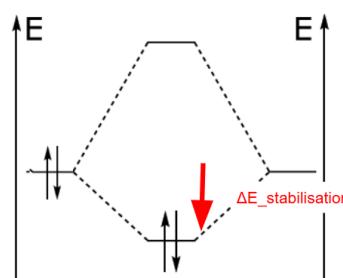
Lorsque deux espèces chimiques se rapprochent à une distance suffisamment faible, une énergie d'interaction apparaît que la mécanique quantique décompose en trois termes :

- a. Une **interaction de type électrostatique**, qui peut être stabilisante ou déstabilisante selon le signe des charges et l'orientation relative des dipôles portés par les espèces.
- b. Une **interaction répulsive entre les orbitales moléculaires occupées** par deux électrons des deux espèces en présence. Cette interaction est toujours déstabilisante. De manière qualitative, cette deuxième composante décrit la répulsion entre couches fermées des deux réactifs : on peut considérer qu'il s'agit d'*effet stérique*.



$\Delta E_{\text{stabilisation}} < \Delta E_{\text{déstabilisation}}$ donc l'interaction entre deux orbitales complètement occupé est moins stable que s'il n'y avait pas d'interaction.

- c. **Une interaction attractive entre les orbitales moléculaires occupées d'une espèce avec les orbitales moléculaires vides de l'autre espèce**. Cette interaction est stabilisante.



Ce résultat est écrit sous la forme d'une équation (sa forme plus poussée est connue sous le nom d'équation de Klopman-Salem) :

$$E_{interaction} = E_{électrostatique} + E_{OM\ occupées/OM\ occupées} + E_{OM\ occupées/OM\ vides}$$

$$E_{interaction} = E_{électrostatique} + E_{stérique} + E_{orbitalaire}$$

Pour étudier une réaction sous contrôle cinétique, il convient de déterminer le facteur d'interaction le plus déterminant.

2. Réaction sous contrôle stérique

Une réaction est dite **sous contrôle stérique** lorsque **l'encombrement spatial** des réactifs influence principalement la vitesse de réaction.

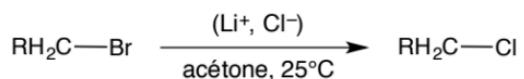
Autrement dit, plus les réactifs sont **génés dans l'espace**, plus la réaction est **ralentie**.

Exemple : la réaction **SN2** (substitution nucléophile bimoléculaire).

Dans ce type de mécanisme, le nucléophile doit attaquer le carbone porteur du groupe partant **par l'arrière**.

Si ce carbone est entouré de groupes volumineux (par exemple un carbone tertiaire), l'accès est difficile et la réaction devient lente comme le montre les résultats expérimentaux suivants :

R =	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
Vitesse relative	$3,1 \times 10^6$	$3,8 \times 10^4$	$5,8 \times 10^3$	1



→ La vitesse dépend donc surtout de **l'encombrement autour du site réactif** : la réaction est **sous contrôle stérique**.

3. Réaction sous contrôle de charge

Une réaction est dite **sous contrôle de charge** lorsque ce sont les **interactions électrostatiques** entre les réactifs qui dominent la vitesse de réaction.

Cela se produit lorsque les réactifs portent **des charges importantes** (positives ou négatives) ou présentent **des zones de charges partielles élevées**.

Dans ce cas :

- les réactifs de **charges opposées** s'attirent → réaction rapide,
- les réactifs de **même charge** se repoussent → réaction ralentie.

Exemple : $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{H}^+ = \text{CH}_3\text{COOH}$

Cette réaction acide-base ionique est quasi instantanée, car elle est dominée par **l'attraction entre charges opposées**.

Exemple 2 : Les **chlorures d'acyles** ($\text{R}-\text{CO}-\text{Cl}$) sont **plus réactifs que les acides carboxyliques**, car le carbone du groupe carbonyle porte une **charge partielle positive plus forte** (δ^+).

L'attaque d'un nucléophile (chargé négativement ou riche en électrons) est donc facilitée par **l'attraction électrostatique**, typique d'un **contrôle de charge**.

4. Réaction sous contrôle orbitalaire

Une réaction est dite **sous contrôle orbitalaire** lorsque la vitesse dépend surtout de la **bonne interaction entre les orbitales moléculaires** des réactifs (recouvrement orbitalaire).

Autrement dit, ce n'est plus la charge ou l'encombrement qui domine, mais **l'efficacité de l'interaction électronique**. **C'est le cas le plus fréquent en chimie organique**. Les réactions se produisent quand les **orbitales du donneur d'électrons** (par exemple le nucléophile) et celles de l'**accepteur d'électrons** (l'électrophile) peuvent **interagir efficacement**.

Dans ce type de contrôle, la **théorie des orbitales moléculaires (OM)** est particulièrement utile : elle permet de **prédir** quelles interactions orbitalaires sont les plus stabilisantes et donc **quels chemins réactionnels sont favorisés**.

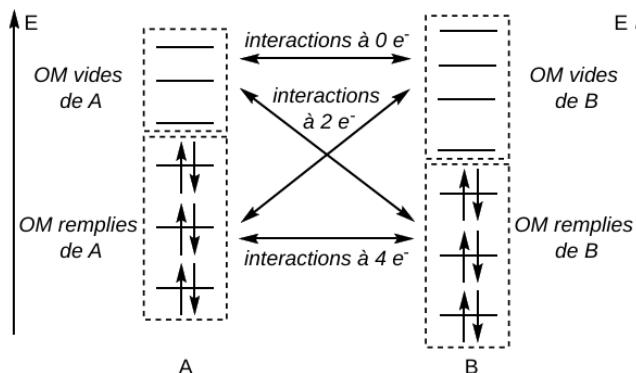
En résumé : parmi plusieurs actes élémentaires possibles, celui qui sera le plus rapide est celui qui **maximise la stabilisation due aux interactions à deux électrons** entre les orbitales réactives.

B. Théorème de Fukui

1. Contexte

Regardons toutes les interactions possibles entre les OM de A et de B.

- Interaction à 0 électrons entre les OM vides de A et de B : pas de stabilisation
- Interaction à 2 électrons entre les OM vides de A et remplies de B et vice versa (terme orbitalaire de l'équation de Klopman Salem) : stabilisation
- Interaction à 4 électrons entre les OM remplis de A et de B (terme stérique de l'équation de Klopman Salem) : déstabilisation.



Seules les interactions OM occupées/ OM vides nous intéressent

NB : une interaction entre deux OM semi remplies (1 électron dans chacune des deux OM) nous intéresse également. **On parlera donc d'interaction à deux électrons entre deux OM.**

2. Théorème de Fukui

Une interaction à deux électrons entre deux OM peut être mis sous la forme : $E_{\text{orbitalaire}} \propto \frac{S^2}{\Delta E}$

L'énergie d'interaction est d'autant plus favorable que :

- Le recouvrement S entre les 2 OM est grand
- L'écart énergétique ΔE entre les 2 OM est petit

Ainsi, il est possible de **simplifier le problème** en ne considérant que les interactions les plus importantes, à savoir les **interactions entre les OM les plus proches en énergie**. Cette approximation a été proposée par le chimiste japonais Ken'ichi Fukui en 1952. Pour ce résultat, il reçut le Prix Nobel de Chimie en 1981.

• Théorème de Fukui (1952)

Pour l'étude d'une réaction sous contrôle orbitalaire, il est possible de ne considérer que les interactions entre les orbitales les plus hautes occupées et les orbitales les plus basses vacantes des espèces en présence.

Vocabulaire :

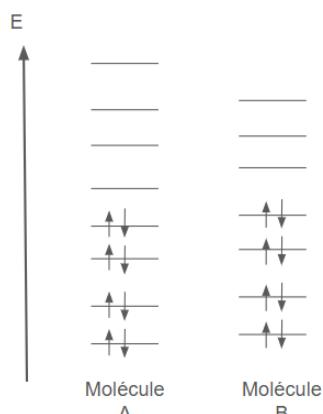
Dans un diagramme d'OM d'une molécule, on appelle :

- **HO** (haute occupée) ou HOMO (highest occupied molecular orbital) en anglais : l'OM occupée la plus haute en énergie
- **BV** (basse vacante) ou LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) en anglais : l'OM vacante la plus basse en énergie

Ces deux orbitales moléculaires sont appelées **orbitales frontalières** (ou orbitales frontières), notées OF.

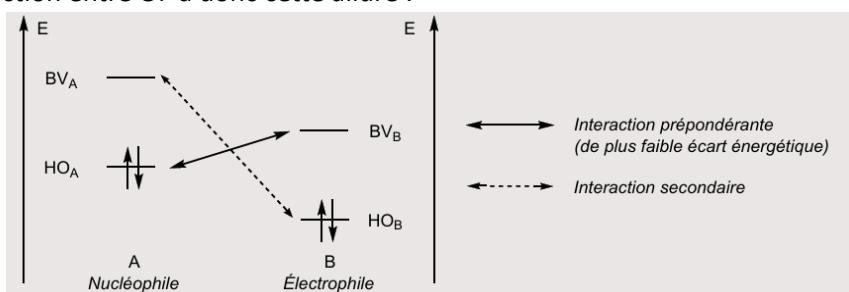
Remarque : Une espèce avec un nombre impair d'électrons est dite **radicalaire**. Dans ce cas l'orbitale occupée la plus haute en énergie ne contient qu'un seul électron. Elle est appelée **orbitale semi-occupée SO ou SOMO** en anglais. La SO est partiellement remplie, elle joue le rôle de HO et de BV simultanément.

C'est à vous ! Question Sur le diagramme énergétique suivant, montrer les interactions que l'on doit considérer en considérant l'approximation des orbitales frontières



C. Nucléophile et électrophile

- L'approximation de Fukui consiste donc à **ne retenir que deux interactions à deux électrons** lors de la réaction entre deux réactifs A et B pour une réaction sous contrôle orbitalaire : HO_A/BV_B et HO_B/BV_A .
- Le diagramme d'interaction entre OF a donc cette allure :



Ces deux interactions ne conduisent pas à la même énergie de stabilisation puisque les écarts énergétiques ne sont pas les mêmes dans les deux cas.

Le système HO/BV le plus proche en énergie est celui dont l'interaction conduit à la plus grande énergie de stabilisation. Le produit qui se forme le plus rapidement est donc issu de cette interaction HO/BV.



C'est à vous ! Sur le diagramme ci-dessus, montrer l'interaction HO-BV favorisée parmi les deux possibles.

L'espèce qui fait intervenir sa HO donne des électrons pour créer une liaison. Elle joue le rôle de **nucléophile**. L'espèce qui fait intervenir sa BV reçoit des électrons pour créer une liaison. Elle joue le rôle d'**électrophile**.



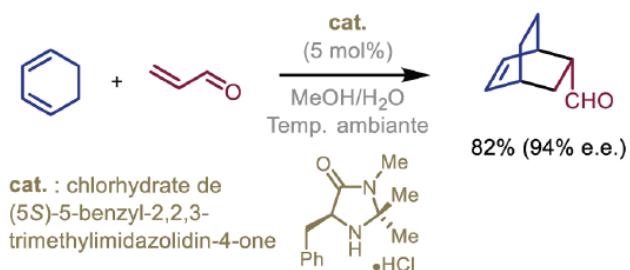
Les rôles de nucléophile et d'électrophile sont relatifs. Une espèce A peut jouer le rôle de nucléophile en présence d'une molécule B et le rôle d'électrophile en présence d'une molécule C.

Méthode : Identification du nucléophile et de l'électrophile

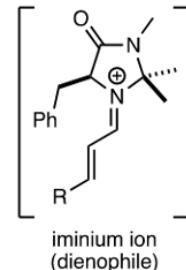
- Déterminer et noter l'énergie des orbitales frontalières des deux partenaires.
- Identifier la différence d'énergie HO/BV la plus faible : il s'agit des OM impliquées dans l'interaction frontalière prépondérante.
- La HO est celle du nucléophile, la BV est celle de l'électrophile.

Exemple d'application :

Revenons à l'exemple d'introduction. La réaction qui se produit est une réaction de Diels-Alder :



Au cours de cette transformation, une première étape correspond à la formation d'un ion iminium entre l'aldéhyde et la fonction amine présente dans le catalyseur.



Les deux réactifs sont donc l'ion iminium ainsi que le cyclohexadiène. Ces deux molécules possèdent des **doubles liaisons conjuguées**. Dans ce cas, leurs OM sont obtenues par une méthode particulière appelée **méthode de Hückel**, permettant de décrire le système π dans une molécule. Deux paramètres négatifs α et β permettent d'exprimer l'énergie des OM.

Les valeurs d'énergie pour les deux réactifs sont rassemblées dans le tableau suivant :

Énergie	HO	BV
Diène	$\alpha + 0,62\beta$	$\alpha - 0,62\beta$
Ion iminium	$\alpha + 1,12\beta$	$\alpha - 0,24\beta$

C'est à vous ! Identifier pour cette réaction le nucléophile et l'électrophile en justifiant la réponse.

- Donner l'écart énergétique entre la BV de l'ion iminium et la HO du diène, on notera cet écart énergétique ΔE_1 :
- Donner l'écart énergétique entre la BV du diène et la HO de l'ion iminium, on notera cet écart énergétique ΔE_2 :
- Quel est l'écart énergétique le plus faible en valeur absolue entre ΔE_1 et ΔE_2 ?
- Identifier le nucléophile qui réagit par la HO :
- Identifier l'électrophile qui réagit par la BV :

Bilan :**Principe général et types de contrôle cinétique**

- Cadre de l'étude : réaction sous contrôle cinétique avec un état de transition précoce. On s'intéresse donc à l'approche des réactifs et on va considérer l'évolution de l'énergie lors de celle-ci.
- On utilise la méthode des perturbations (issue de la mécanique quantique) : on considère l'évolution de l'énergie ΔE lors de l'approche des réactifs
- ΔE correspond à l'énergie d'interaction totale entre deux espèces A et B que l'on peut écrire : $E_{\text{interaction}} = E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{orbitalaire}} + E_{\text{stérique}}$ (forme simplifiée de l'équation de Klopman-Salem).

Type d'interaction	Nature / Définition	Effet sur l'énergie	Type de contrôle cinétique associé	Exemples de réactions où elle est prépondérante
Électrostastique	Attraction ou répulsion entre charges (totales ou partielles) ou entre dipôles.	Peut être stabilisante (charges opposées) ou déstabilisante (charges identiques).	Contrôle de charge	<ul style="list-style-type: none"> • Acide-base : $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$ • Attaque d'un nucléophile sur un chlorure d'acyle (δ^+ du carbonyle).
Stérique	Répulsion entre orbitales occupées (couches électroniques pleines) ou entre groupes encombrants.	Toujours déstabilisante (énergie augmente lors de l'approche).	Contrôle stérique	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction SN2 : attaque du nucléophile freinée par l'encombrement autour du carbone réactif. • Addition sur un carbone tertiaire ralentie.
Orbitalaire	Interaction entre orbitales occupées d'un réactif et vacantes de l'autre (HO/BV)	Stabilisante si le recouvrement est fort et l'écart énergétique faible.	Contrôle orbitalaire	<ul style="list-style-type: none"> • Cas le plus fréquent : Attaque nucléophile d'un hydrure sur un aldéhyde, attaque nucléophile de RMgX sur cétone, réaction de Diels-Alder, ...

Ajout au cadre de l'étude (contrôle cinétique avec état de transition précoce) pour la suite : **contrôle orbitalaire uniquement.**

Théorème de Fukui (1952)

- Rappel : Seules les interactions à deux électrons entre deux OM sont stabilisantes.
- L'énergie d'interaction est proportionnelle à : S^2 / E
 - S : recouvrement entre les orbitales → plus il est grand, plus la stabilisation est forte
 - E : écart énergétique entre les orbitales → plus il est petit, plus l'interaction est favorable.
- Approximation de Fukui : seules les interactions entre orbitales frontalières sont significatives
 - HO : orbitale la plus haute occupée → donneuse d'électrons.
 - BV : orbitale la plus basse vacante → receveuse d'électrons.
 - Ces orbitales sont appelées OF (orbitales frontières).

Nucléophile et électrophile

- L'espèce qui interagit via sa HO joue le rôle de nucléophile.
- L'espèce qui interagit via sa BV joue le rôle d'électrophile.
- Les rôles sont relatifs : une même molécule peut être nucléophile dans un cas et électrophile dans un autre.
- Méthode d'identification
 1. Déterminer les énergies des orbitales frontalières des deux réactifs
 2. Calculer les différences d'énergie entre HO et BV possibles
 3. L'interaction la plus stabilisante (écart énergétique le plus faible) détermine le chemin réactionnel favorisé
 4. La HO correspond au nucléophile, la BV à l'électrophile.

QCM

1. Dans le cadre d'une réaction sous contrôle cinétique avec un état de transition précoce dans l'étape cinétiquement déterminante, on s'intéresse principalement :

- A. À la stabilité des produits formés
- B. À la constante d'équilibre thermodynamique
- C. À la variation d'enthalpie du système
- D. À l'évolution de l'énergie des réactifs lors de leur approche

2. L'équation simplifiée de Klopman–Salem s'écrit :

- A. Eint = Eionique + EvdW + Ehydrogène
- B. Eint = Eenthalpique + Entropique + Ecinétique
- C. Eint = Echarge + Eorbitalaire + Ehydrophobe
- D. Eint = Eélectrostatique + Estérique + Eorbitalaire

3. Une interaction électrostatique entre deux réactifs de charges opposées est :

- A. Stabilisante
- B. Toujours déstabilisante
- C. Neutre
- D. Stérique

4. Une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire (SN_2) est typiquement sous :

- A. Contrôle de charge
- B. Contrôle orbitalaire
- C. Contrôle stérique
- D. Contrôle thermodynamique

5. Le terme orbitalaire de l'équation de Klopman–Salem correspond à :

- A. Une répulsion entre orbitales remplies
- B. Une interaction entre orbitales occupées et orbitales vacantes
- C. Une interaction purement électrostatique
- D. Une interaction entre orbitales vides

6. L'énergie d'interaction dans le cas d'une interaction à deux électrons entre deux OM est d'autant plus stabilisante que :

- A. Le recouvrement orbitalaire est grand et l'écart énergétique faible
- B. Le recouvrement orbitalaire est petit et l'écart énergétique grand
- C. Les deux orbitales ont la même énergie
- D. Les orbitales appartiennent à la même molécule

7. L'approximation de Fukui consiste à ne considérer que :

- A. Les interactions entre orbitales internes
- B. Les interactions entre orbitales π
- C. Les interactions entre orbitales σ
- D. Les interactions entre orbitales frontalières (HO et BV)

8. L'espèce qui interagit via sa HO (orbitale haute occupée) joue le rôle de :

- A. Nucléophile
- B. Électrophile
- C. Catalyseur
- D. Produit activé

9. Dans une réaction de Diels–Alder, l'interaction frontalière la plus stabilisante correspond à :

- A. BV(diène) / HO(diènophile)
- B. HO(diène) / BV(diènophile)
- C. HO(diène) / HO(diènophile)
- D. BV(diène) / BV(diènophile)

10. Une réaction dominée par les interactions électrostatiques (charges fortes sur les réactifs) est dite :

- A. Sous contrôle stérique
- B. Sous contrôle orbitalaire
- C. Sous contrôle thermodynamique
- D. Sous contrôle de charge

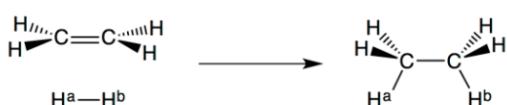
IV. Prévision de la réactivité

A. Réactivité absolue : le recouvrement entre la HO et la BV doit être non nul

- **Règle 1 :** Une réaction entre deux réactifs dont le recouvrement frontalier est nul ne se produit pas.

En effet, cela signifie qu'il n'y a pas de stabilisation orbitalaire à l'approche des deux réactifs. La réaction est cinétiquement bloquée.

C'est à vous ! On souhaite faire réagir un alcène (on prendra l'éthène comme modèle) avec le dihydrogène pour le réduire en alcane (comme vu au chapitre O_3).



- Dessiner les orbitales frontalières de l'éthène (OM de symétrie π) :

	HO	BV
éthène	π	π^*

- Dessiner les orbitales frontalières du dihydrogène sont

	HO	BV
H_2	σ	σ^*

- L'interaction $HO_{\text{éthène}} - BV_{H_2}$ est elle possible ? Pourquoi ?
- L'interaction $HO_{H_2} - BV_{\text{éthène}}$ est elle possible ? Pourquoi ?
- Pour conclure, est il possible que la réaction se produise dans les conditions de l'énoncé ?
- Quelles sont les conditions expérimentales pour que la réduction d'un alcène en présence de dihydrogène ait lieu ?

B. Réactivité relative :

Règle 2 : A recouvrement frontalier comparable, plus les orbitales frontalières sont proches en énergie, plus la réaction est rapide.

- Comparaison de différents électrophiles :

Substitution nucléophile d'ordre 2

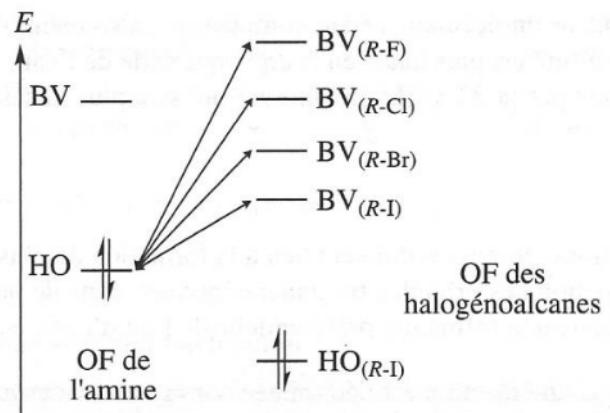
Nous avons déjà étudié en chimie organique la réaction de **substitution nucléophile d'ordre 2** et nous avons vu qu'elle est d'autant plus facile que le **groupe partant est polarisable**.

Par exemple, pour des halogénoalcanes, RI est plus réactif que RBr, lui-même plus réactif que RCl.

On étudie la substitution nucléophile entre un halogénoalcane et une amine.

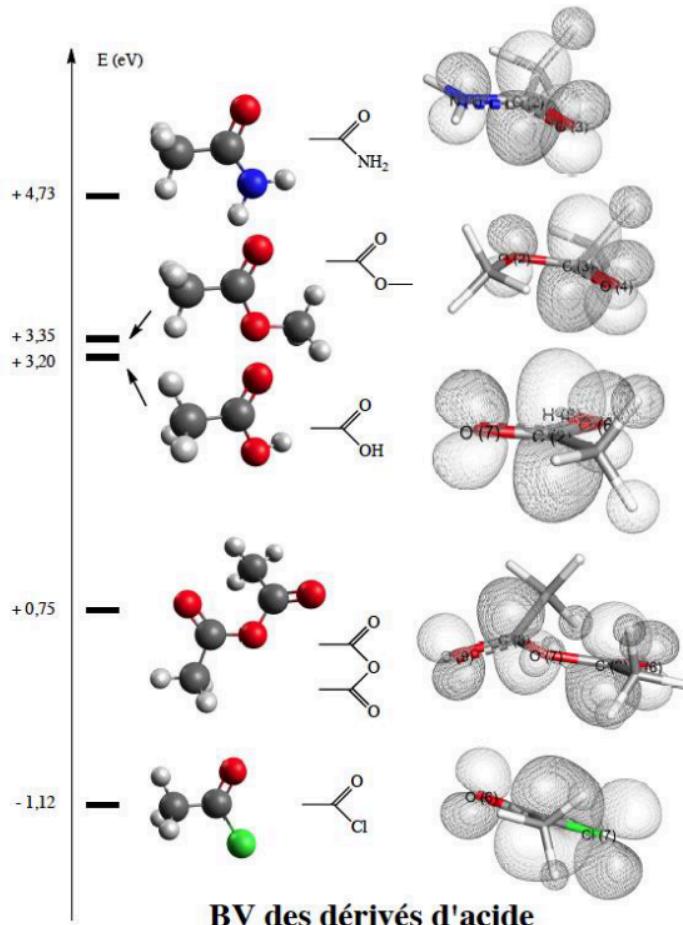
Les énergies des BV des halogénoalcanes sont présentées ci-contre.

On retrouve bien l'ordre de réactivité :

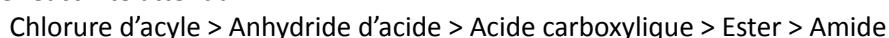


Réactivité des dérivés d'acide

Nous avons étudié dans le chapitre O_2 les dérivés d'acide et nous avons comparé leurs réactivités. Les énergies de leur BV sont données ci-dessous :



On retrouve l'ordre de réactivité attendu :



A retenir : Un électrophile est d'autant plus électrophile que sa BV est basse en énergie.
Un nucléophile est d'autant plus nucléophile que sa HO est haute en énergie.

Retour sur l'exemple d'introduction :

Lors de la réaction de Diels-Alder précédemment étudiée, le catalyseur permet la formation d'un ion iminium par réaction avec l'aldéhyde insaturé. La réaction de Diels-Alder est envisageable avec l'aldéhyde insaturé de départ, qui joue alors le rôle d'électrophile.

Énergie	HO	BV
Aldéhyde	$\alpha + 0,99\beta$	$\alpha - 0,38\beta$
Ion iminium	$\alpha + 1,12\beta$	$\alpha - 0,24\beta$

La BV de l'aldéhyde insaturé a une énergie plus haute que la BV de l'ion iminium (on rappelle que β est un paramètre négatif) . Ainsi, l'**ion iminium** est un **meilleur électrophile**.

L'écart énergétique entre la HO du diène et la BV de l'électrophile est plus petit : la réaction est accélérée. Cette réaction est donc bien catalysée en présence de l'amine chirale.

C. Sélectivité

Une fois le rôle (nucléophile ou électrophile) des deux espèces identifiées, l'approximation des orbitales frontalières permet d'avoir des informations en prévoyant quels atomes vont être reliés dans le produit (régiosélectivité) et la géométrie de l'approche des réactifs (stéréosélectivité).

Remarque : Pour la fin du chapitre, nous allons traiter des exemples simples. La régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder seront étudiées dans le chapitre suivant.

1. Régiosélectivité

- **Règle 3 :** Afin de favoriser le recouvrement orbitalaire, l'atome de plus grand coefficient (en valeur absolue) dans la HO du nucléophile se lie souvent à l'atome de plus grand coefficient (en valeur absolue) dans la BV de l'électrophile.

Et sous contrôle de charge ?

Rappel : Lorsqu'une réaction est **sous contrôle de charge**, c'est l'**interaction électrostatique** entre les réactifs qui domine la vitesse et la direction de la réaction. Autrement dit, les espèces se comportent comme des pôles opposés d'un aimant : l'attraction entre les charges guide la réactivité.

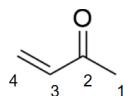
Principe : L'atome (ou le site réactionnel) portant la **charge partielle positive la plus forte** joue le rôle **d'électrophile**, et il réagit préférentiellement avec l'atome (ou le site) portant la **charge partielle négative la plus forte**, qui agit comme **nucléophile**.

Sous contrôle de charge, la réactivité dépend avant tout de l'intensité des charges partielles :plus la différence de charge est grande, plus la réaction est rapide.

• Application :

Le tableau ci-dessous répertorie les OM obtenues par une méthode particulière appelées méthode de Hückel, permettant de décrire le système π dans une molécule. Deux paramètres négatifs α et β permettent d'exprimer l'énergie des OM. La dernière colonne donne également les charges partielles portées par les atomes.

La molécule modélisée ici est la but-3-én-2-one, qui contient 6 électrons π . La numérotation est la suivante :



Niveaux d'énergie	$\alpha + 2,43 \beta$	$\alpha + 1,6 \beta$	$\alpha + 0,99 \beta$	$\alpha - 0,44 \beta$	$\alpha - 1,6 \beta$	Charge partielle
C_1	0,77	-0,6	0	0,15	0,12	0,08
C_2	0,47	0,34	0	-0,53	-0,61	0,32
C_3	0,23	0,36	-0,58	-0,3	0,63	0,04
C_4	0,1	0,22	-0,59	0,67	-0,39	0,19
O	0,34	0,58	0,56	0,4	0,25	-0,55

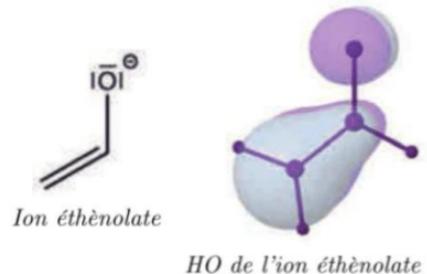
C'est à vous ! Questions

- Écrire sur le tableau la colonne qui correspond à la HO et la colonne qui correspond à la BV.
- Si cette molécule est attaquée par un nucléophile, quelle OM doit-on considérer ?
- Quel atome recevra l'attaque sous contrôle orbitalaire ?
- Quel atome recevra l'attaque sous contrôle de charge ?

- La même règle peut être utilisée de façon qualitative avec les surfaces d'isodensité. On parle alors de « **règle des gros lobes** ».

C'est à vous !

Exemple : La figure ci-contre représente l'ion éthénolate qui réagit comme un nucléophile. Quel sera le centre nucléophile de cette molécule ?



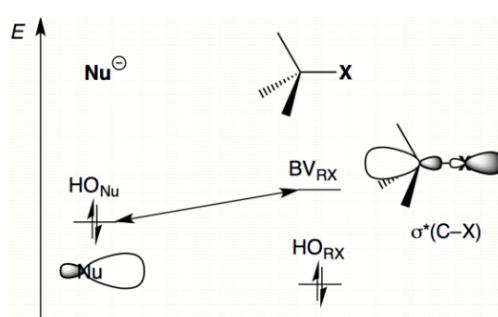
2. Stéréosélectivité

- **Règle 4 :** Le chemin d'approche privilégié en contrôle frontalier est celui conduisant au meilleur recouvrement frontalier.

C'est à vous ! Application à l'inversion de Walden :

Considérons la réaction de substitution nucléophile d'ordre 2. Le cours de PCSI dit que le nucléophile approche dans l'axe de la liaison carbone-halogène, du côté du carbone, ce qui conduit à l'inversion de Walden.

Étudions l'approche d'un nucléophile par rapport à un halogénoalcane :



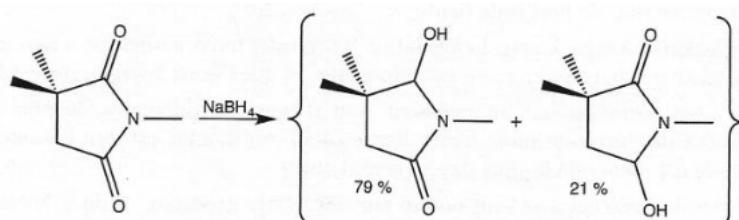
- Donner le signe du recouvrement lors de l'approche du nucléophile dans l'axe de la liaison carbone-halogène.

- Donner la valeur du recouvrement lors de l'approche du nucléophile dans l'axe perpendiculaire à la liaison carbone-halogène

La stéréosélectivité de la S_N2 est donc expliquée par le contrôle frontalier.

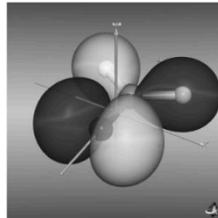
• Application à l'étude d'une réduction d'un composé carbonylé :

La réduction d'une dicétone dissymétrique par le tétrahydruroborate de sodium fournit un produit majoritaire :

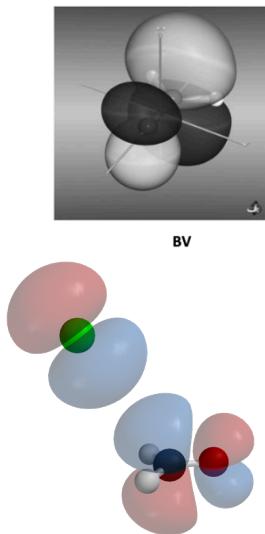


Comment expliquer ce résultat ?

Pour étudier un composé carbonylé, un bon modèle est le méthanal. Ces orbitales frontalières sont fournies ci-contre.



Le composé carbonylé joue ici le **rôle d'électrophile** : il convient donc **d'étudier sa BV**.



Pour maximiser le recouvrement frontalier, approche par le côté.

Angle idéal : 107° (angle de Bürgi-Dunitz)

Ce résultat se généralise à l'addition de tout nucléophile sur un composé carbonylé.

C'est à vous !

Expliquer la régiosélectivité observée dans la réaction étudiée ?

Bilan

Rappel du bilan précédent sous contrôle orbitalaire : **l'énergie d'interaction est proportionnelle à : S^2 / E**

Règle de prévision de la réactivité sous contrôle orbitalaire**1. Condition d'existence d'une réaction : $S \neq 0$ entre la HO et la BV**

- Si ($S=0$), aucune interaction stabilisante possible → réaction bloquée cinétiquement (exemple : réduction d'un alcène par H_2 sans catalyseur)

2. Vitesse de la réaction : A recouvrement comparable, plus E est faible (i.e. plus les OF sont proches en énergies), plus la réaction est rapide. Par conséquent :

- Un électrophile est d'autant plus électrophile que sa BV est basse en énergie
 - Exemple avec la substitution nucléophile : BV plus basse quand l'halogène est plus polarisable donc $BV(RI) < BV(RBr) < BV(RCl)$ donc ordre de réactivité en tant que électrophile $RI > RBr > RCl$
 - Exemple avec les dérivés d'acide : $BV(\text{Chlorure d'acyle}) < BV(\text{Anhydride d'acide}) < BV(\text{Acide carboxylique}) < BV(\text{Ester}) < BV(\text{Amide})$ donc on retrouve l'ordre de réactivité étudié : Chlorure d'acyle > Anhydride d'acide > Acide carboxylique > Ester > Amide
- Un nucléophile est d'autant plus nucléophile que sa HO est haute en énergie.

3. Régiosélectivité : l'atome du nucléophile ayant le plus grand coefficient en valeur absolue dans la HO réagit avec l'atome de l'électrophile ayant le plus grand coefficient en valeur absolue dans la BV.

- Version qualitative : règle des gros lobes (les orbitales de plus grande densité interagissent préférentiellement)
- Exemple avec la but-3-én-2-one dont l'atome C_4 présente le coefficient le plus gros en valeur absolue

4. Stéréosélectivité : le chemin d'approche privilégié est celui qui conduit au meilleur recouvrement orbitalaire.

- Exemple : explication de l'inversion de Walden dans SN_2 : seule approche possible du nucléophile avec un recouvrement positif est selon l'axe de la liaison C-X ($S=0$ pour une approche perpendiculaire)
- Exemple : Addition sur un carbonyle avec une approche selon l'angle de Bürgi–Dunitz ($\approx 107^\circ$), maximisant le recouvrement entre la HO du nucléophile et la BV du composé carbonylé.

Règle de prévision de la réactivité sous contrôle de charge

1. Condition d'existence : présence d'interactions électrostatiques non négligeables
2. Vitesse de la réaction : plus la différence de charge est grande, plus la réaction est rapide
3. Régiosélectivité : la réaction se fait entre l'atome présentant la charge partielle la plus élevée (électrophile) avec celui présentant la charge partielle la moins élevée (nucléophile).
 - Exemple avec la but-3-én-2-one dont l'atome C_2 est le plus électrophile (charge positive la plus élevée)

QCM :

1. L'énergie d'interaction entre deux orbitales est proportionnelle à :

- A. $(E(HO)-E(BV)) / S^2$
- B. $S^2 / (E(HO)-E(BV))$
- C. $S / (E(HO)-E(BV))^2$
- D. $(E(HO)-E(BV))^2 / S$

2. Une réaction sous contrôle orbitalaire peut se produire uniquement si :

- A. $S = 0$
- B. Les orbitales HO et BV sont éloignées en énergie
- C. $S \neq 0$
- D. Les orbitales sont perpendiculaires

3. Si le recouvrement orbitalaire $S = 0$:

- A. La réaction est bloquée cinétiquement

B. La réaction est bloquée thermodynamiquement.

C. La réaction est bloquée thermodynamiquement et cinétiquement

D. Les orbitales deviennent dégénérées

4. À recouvrement comparable, la vitesse de réaction augmente lorsque :

- A. L'énergie des orbitales HO du nucléophile et BV de l'électrophile est très différente
- B. L'électrophile a une BV haute
- C. La HO du nucléophile est basse
- D. Les orbitales HO du nucléophile et BV de l'électrophile sont très proches en énergie

5. Concernant les halogénoalcanes (RX) qui réagissent en tant qu'électrophile dans la SN_2 :

- A. $BV(RI) < BV(RBr) < BV(RCl) \Rightarrow$ réactivité $RI < RBr < RCl$.
- B. $BV(RI) < BV(RBr) < BV(RCl) \Rightarrow$ réactivité $RI > RBr > RCl$.
- C. $BV(RI) < BV(RBr) < BV(RCl) \Rightarrow$ réactivité $RI \sim RBr \sim RCl$.
- D. $BV(RI) < BV(RBr) < BV(RCl) \Rightarrow HO(RI) < HO(RBr) < HO(RCl)$

6. Sous contrôle de charge, la régiosélectivité d'une réaction se manifeste par :

- A. Une réaction au hasard entre atomes quelconques
- B. Une attaque du nucléophile sur l'atome le moins chargé positivement
- C. Une interaction entre l'atome le plus positif (électrophile) et le plus négatif (nucléophile)
- D. Une absence de dépendance vis-à-vis des charges partielles

7. Un nucléophile est d'autant plus nucléophile que :

- A. Sa HO est haute en énergie
- B. Sa BV est basse en énergie
- C. Sa HO est basse en énergie
- D. Sa HO et la BV sont dégénérées

8. La régiosélectivité d'une réaction sous contrôle orbitalaire est :

- A. L'atome au plus petit coefficient dans la HO réagit avec celui au plus petit dans la BV
- B. L'atome au plus petit coefficient dans la HO réagit avec celui au plus grand dans la BV
- C. L'atome au plus grand coefficient dans la HO réagit avec celui au plus petit dans la BV
- D. Elle est gouvernée par la règle des gros lobes

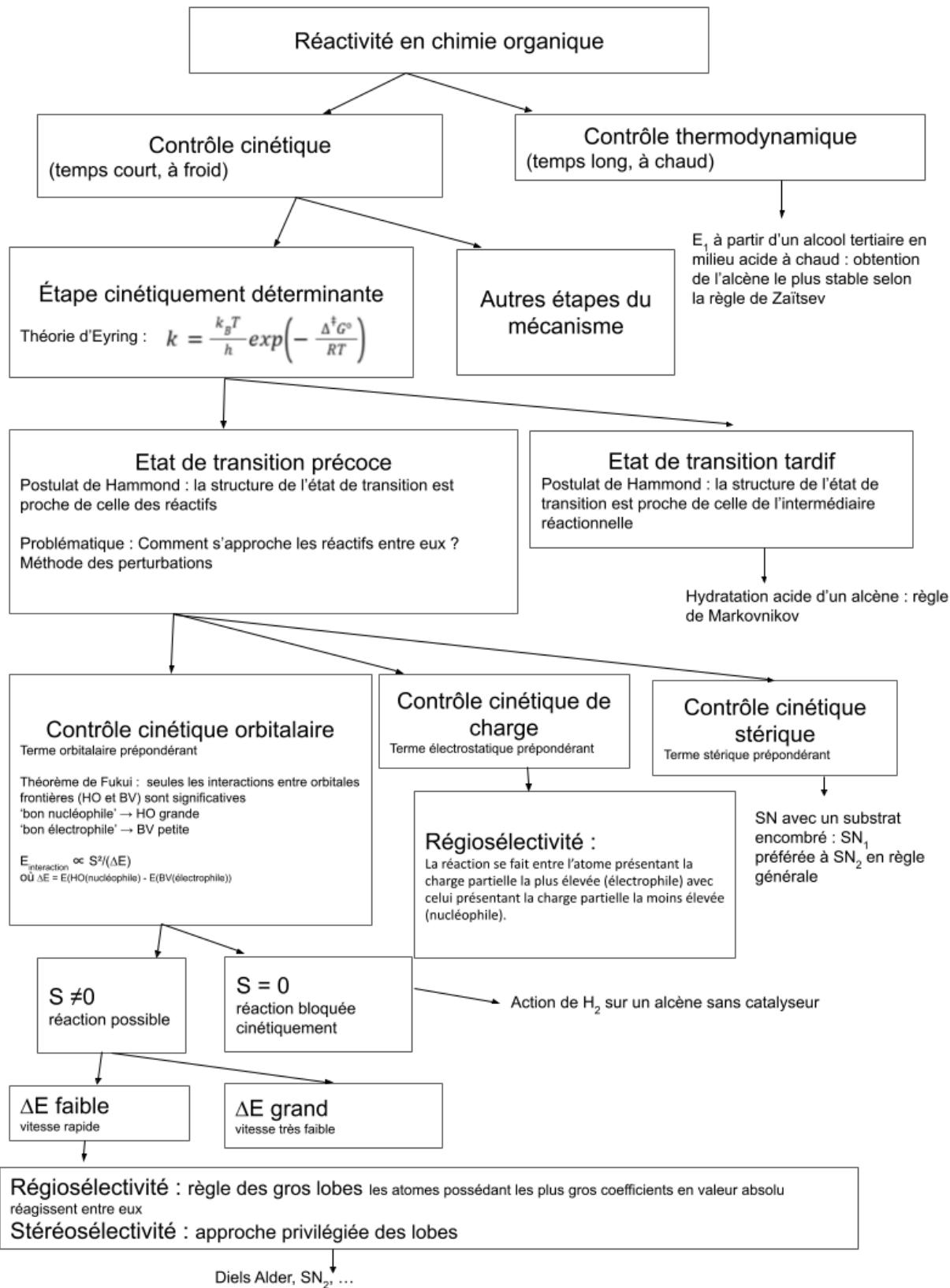
9. Dans une réaction SN_2 , l'inversion de Walden est due au fait que :

- A. L'approche frontale maximise le recouvrement
- B. Le recouvrement est nul selon l'axe C–X
- C. L'approche du nucléophile doit se faire selon l'axe C–X pour un recouvrement positif
- D. La BV du nucléophile interagit avec la HO du carbone

10. Sous contrôle de charge, la vitesse de réaction augmente lorsque :

- A. Les charges partielles sont identiques
- B. Les charges partielles sont opposées et de grande amplitude
- C. Les interactions électrostatiques sont négligeables
- D. Le recouvrement orbitalaire est nul

BILAN du chapitre :



Correction QCM :

- Partie I : 1A 2B 3D 4B 5C 6D 7C 8B 9A 10B
- Partie II : 1A 2D 3C 4B 5D 6D 7A 8B 9A 10B 11C 12A 13D 14D 15B
- Partie III : 1D 2D 3A 4C 5B 6A 7D 8A 9B 10D
- Partie IV : 1B 2C 3A 4D 5B 6C 7A 8D 9C 10B