

Chapitre ORG 07

Réactivité en chimie organique

Sommaire

I. Nucléophile et électrophile

I.1. Entités nucléophiles

I.2. Entités électrophiles

I.3. Substitution et additions

II. Aspects cinétiques et thermodynamiques

II.1. Activation de fonction

II.2. Contrôle cinétique

II.3. Contrôle thermodynamique

III. Sélectivités

III.1. Régiosélectivité

III.2. Stéréosélectivité et stéréospécificité

III.3. Chimiosélectivité

Ce court chapitre a vocation à résumer les grandes lignes des raisonnements sur la réactivité en chimie organique, en s'appuyant sur les notions étudiées en PCSI.

I. Nucléophile et électrophile

Un grand nombre de réactions de chimie organique peuvent se décrire en terme de réaction entre un nucléophile et un électrophile, ce qui permet de les prévoir par analogie. Ces concepts de nucléophilie et d'électrophilie seront précisés dans le chapitre STR 09.

I.1. Entités nucléophiles

Une entité nucléophile possède une zone riche en électrons. Celle-ci est :

- un doublet non liant,
- une double liaison entre atomes de carbone,
- un doublet liant entre un atome de carbone et un atome de magnésium (plus généralement un atome métallique)

Dans une des étapes du mécanisme réactionnel, une flèche part du doublet mentionné précédemment pour atteindre la zone déficitaire de l'électrophile.

Application 1 Parmi les familles suivantes, lesquelles sont nucléophiles, et par quel site ? Halogénoalcane RX , organomagnésien mixte $RMgX$, alcool ROH , alcool protoné ROH_2^+ , ester sulfonique comme $ROTs$, eau H_2O , ion hydroxyde HO^- , ion cyanure CN^- , phénolate PhO^- , aldéhyde $RCHO$, cétone R^1COR^2 , cétone protonée $R^1C(=OH^+)R^2$, alcène comme $H_2C=CH_2$, époxyde.

I.2. Entités électrophiles

Une entité électrophile possède une zone déficitaire en électrons. Ce déficit est associé à la présence d'un atome électronégatif, dont la liaison avec le carbone est polarisée.

Dans le mécanisme réactionnel, une flèche mécanistique arrive sur l'atome de carbone électro-déficitaire, et la liaison carbone-hétéroatome devient un doublet non liant sur l'hétéroatome.

Application 2 Parmi les familles suivantes, lesquelles sont électrophiles, et par quel site ? Halogénoalcane RX , organomagnésien mixte $RMgX$, alcool ROH , alcool protoné ROH_2^+ , ester sulfonique comme $ROTs$, eau H_2O , ion hydroxyde HO^- , ion cyanure CN^- , phénolate PhO^- , aldéhyde $RCHO$, cétone R^1COR^2 , cétone protonée $R^1C(=OH^+)R^2$, alcène comme $H_2C=CH_2$, époxyde.

I.3. Substitution et additions

La liaison carbone-hétéroatome évoquée dans le paragraphe précédent peut être simple ou double, ce qui entraîne deux familles de réaction :

- Si la liaison carbone-hétéroatome initiale était simple, elle est maintenant rompue, il s'agit d'une substitution ;
- Si la liaison carbone-hétéroatome initiale était double, elle devient simple, les deux atomes sont toujours liés, il s'agit d'une addition.

Application 3 Représenter le mécanisme réactionnel entre les entités suivantes (seulement l'étape entre les entités indiquées, pas la suite éventuelle du mécanisme) :

1. ion hydroxyde et iodométhane,
2. bromure d'éthylmagnésium et éthanal,
3. éthane-1,2-diol et propanone protonée,
4. ion phénolate et bromoéthane,
5. bromure d'éthylmagnésium et bromoéthane.
6. éthanol et éthanol protoné,
7. eau et époxyde.

II. Aspects cinétiques et thermodynamiques

Maintenant que les familles précédentes sont catégorisées entre nucléophile et électrophile, nous pourrions imaginer que n'importe quel nucléophile précédent réagit avec n'importe quel électrophile. Ce n'est pas le cas, car il faut tenir compte des aspects cinétiques (est-ce que la réaction se déroule sur une durée accessible à l'expérience ?) et thermodynamiques (est-ce qu'il est favorable de former des produits ?).

II.1. Activation de fonction

Les concepts de nucléophile et électrophile peuvent être nuancés par la notion de force : certaines entités sont des nucléophiles forts, c'est-à-dire qu'ils réagissent facilement, d'autres sont des nucléophiles faibles, c'est-à-dire qu'ils réagissent difficilement. De même pour les électrophiles.

L'activation vise à augmenter la force d'un nucléophile ou d'un électrophile par un léger changement structural, le plus souvent par une réaction acido-basique.

Ainsi la déprotonation d'un atome d'oxygène neutre (avec deux doublets non liants) pour former un atome d'oxygène chargé négativement (avec trois doublets non liants) le rend meilleur nucléophile. Cette déprotonation est réalisée par l'ajout d'une base dans le milieu.

Application 4 Représenter le mécanisme réactionnel de cette déprotonation, en notant de manière générique B^- la base, sur les deux exemples suivants :

- activation de l'eau,
- activation du phénol.

Au contraire, la protonation d'un atome d'oxygène neutre (avec deux doublets non liants) pour former un atome d'oxygène chargé positivement (avec un seul doublet non liant) a tendance à rendre meilleur électrophile l'atome de carbone auquel il est relié. Cette protonation est réalisée par l'ajout d'un acide dans le milieu.

Application 5 Représenter le mécanisme réactionnel de cette déprotonation, en notant de manière générique H^+ l'acide, sur les deux exemples suivants :

- activation de l'éthanol,
- activation de la propanone.

Selon les situations l'acide ou la base est régénérée ou non à la fin du mécanisme réactionnel, entraînant son introduction en quantité catalytique ou stœchiométrique. Ces auxiliaires réagissent dans la première étape du mécanisme réactionnel.

II.2. Contrôle cinétique

Il est souvent possible d'envisager plusieurs chemins réactionnels à partir des mêmes réactifs, conduisant ou non aux mêmes produits. Dans le cadre du contrôle cinétique, le chemin privilégié est celui qui conduit à la réaction la plus rapide.

Considérons la réaction entre l'ion hydroxyde et le bromoéthane. D'après l'analyse effectuée en première partie, l'ion hydroxyde est nucléophile par un des doublets non liants sur l'atome d'oxygène, et le bromoéthane est électrophile par l'atome de carbone relié au brome.

Deux flèches vont apparaître dans le mécanisme réactionnel :

- le déplacement d'un doublet non liant de l'oxygène pour aller former une liaison oxygène-carbone ,
- le déplacement du doublet liant entre le brome et ce même carbone pour former un doublet non liant sur le brome.

Dès lors trois possibilités peuvent être envisagées *a priori* pour le mécanisme réactionnel :

- la rupture carbone-brome précède la formation oxygène-carbone,
- la rupture carbone-brome et la formation oxygène-carbone sont simultanées,
- la rupture carbone-brome se déroule après la formation oxygène-carbone.

Application 6 Représenter les mécanismes réactionnels correspondant à ces trois cas.

Cette dernière possibilité est exclue par le fait que cela entraîne un intermédiaire réactionnel dont l'atome de carbone serait pentavalent et ne respecterait donc pas la règle de l'octet.

Les deux premiers mécanismes restent envisageables. Les profils réactionnels associés sont les suivants :

Ces deux chemins réactionnels correspondent à la substitution nucléophile monomoléculaire et à la substitution nucléophile bimoléculaire.

Sous contrôle cinétique le chemin réactionnel privilégié est celui qui conduit à la vitesse de réaction la plus élevée. La constante de vitesse est d'autant plus élevée que l'énergie d'activation est faible. De plus, tout facteur stabilisant l'intermédiaire réactionnel (ici le carbocation) stabilise également l'état de transition, d'après le postulat de Hammond.

Des constats expérimentaux ont montré que les carbocations tertiaires présentent une stabilisation par rapport aux carbocations secondaires, eux-mêmes stabilisés par rapports aux carbocations primaires (pour la même formule brute).

C'est pour cela que les halogénoalcane tertiaires, qui conduisent à un carbocation tertiaire, réagissent selon des S_N1 , alors que les halogénoalcane primaires réagissent selon des S_N2 . La classe du carbocation est un bon indicateur de la stabilisation de l'intermédiaire réactionnel, donc de l'état de transition et caractérise donc bien la vitesse de réaction. Il est alors possible de prévoir le mécanisme limite suivi.

Application 7 Proposer un moyen de quantifier la répartition S_N1 / S_N2 .

Dans le cas de l'halogénoalcane, donc du carbocation, secondaire, aucune règle générale n'a été observée. Dans un échantillon donné de molécules, certaines vont suivre le chemin S_N1 , d'autres le chemin S_N2 . Les halogénoalcane secondaires ne suivent pas un mécanisme limite déterminé de manière générale.

II.3. Contrôle thermodynamique

Le raisonnement du paragraphe précédent sur le contrôle cinétique suppose que la différence d'énergie d'activation est telle qu'une seule soit franchie dans les conditions opératoires, et que le chemin inverse (réactifs vers produits) ne soit pas accessible.

Supposons maintenant que toutes les barrières puissent être franchies dans les conditions opératoires. C'est par exemple le cas en augmentant la température du milieu réactionnel (l'énergie thermique augmente et devient supérieure à toutes les énergies d'activation).

Application 8 Rappeler une situation mettant en jeu l'ion hydroxyde où l'élévation de température change la nature du produit obtenu.

C'est aussi le cas lorsque l'énergie d'activation inverse est du même ordre de grandeur que l'énergie d'activation directe, comme dans les étapes de prototropie.

Ceci apparaît dans le mécanisme réactionnel par le fait que chacune des étapes comporte une double flèche \rightleftharpoons . Savoir à chaque étape si la réaction inverse est envisageable ou non, pour savoir si la flèche est simple ou double, demande de l'expérience.

Application 9 Identifier un mécanisme réactionnel étudié en PCSI pour lequel toutes les étapes comportent une double flèche.

Si le franchissement des barrières d'activation n'est pas limitant, la composition du milieu réactionnel n'est pas régie par les vitesses de réaction (toutes sont suffisamment rapides par rapport à la durée de l'expérience), mais par la stabilité des différentes espèces (réactifs et produits). Ceci est quantifié à l'aide des constantes d'équilibres K° , puisque de fait les équilibres peuvent être atteints (réaction directe et réaction inverse coexistent).

La valeur de la constante d'équilibre n'est pas nécessairement élevée. Dans ce cas, une stratégie de déplacement d'équilibre doit être mise en œuvre. Le plus souvent il s'agit d'éliminer en continu un des produits du milieu réactionnel, afin que le quotient réactionnel ne parvienne pas à atteindre sa valeur d'équilibre. Cela suppose une technique de distillation.

Application 10 Identifier un montage permettant d'éliminer l'eau d'un milieu organique.

III. Sélectivités

Une fois les réactifs choisis pour une étape dans une séquence réactionnelle, la question des sélectivités doit être abordée pour estimer si le rendement va être satisfaisant ou non.

III.1. Régiosélectivité

Considérons le 2-bromobutane placé en milieu basique à température élevée. D'après le cours de PCSI une réaction d'élimination est envisageable, par départ d'un atome d'hydrogène en position β (carbone voisin du carbone fonctionnel).

Application 11 Rappeler le mécanisme et représenter les produits envisageables.

Il existe sur la molécule deux atomes de carbone en position β , ceux numérotés 1 et 3 dans la nomenclature systématique. L'atome de carbone 1 porte 3 atomes d'hydrogène, l'atome de carbone 3 en porte 2. La répartition statistique serait donc d'observer 60 % d'élimination sur le carbone 1, et 40 % sur le carbone 3.

Si les proportions observées expérimentalement sont différentes la réaction est dite régiosélective : elle sélectionne préférentiellement un site. C'est le cas pour cette élimination, le départ sur l'atome 3 est privilégié.

Application 12 Rappeler le nom de la règle associée.

III.2. Stéréosélectivité et stéréospécificité

Considérons le (*R*)-2-bromobutane placé en milieu basique à basse température. Une réaction de substitution nucléophile par l'ion hydroxyde HO^- est envisageable.

Supposons dans un premier temps que le mécanisme suivi est monomoléculaire ($\text{S}_{\text{N}}1$). Le carbocation intermédiaire est localement plan. L'arrivée de l'ion hydroxyde est équiprobable sur les deux faces. L'alcool formé est donc obtenu sous forme de racémique.

Supposons dans un deuxième temps que le mécanisme suivi est bimoléculaire ($\text{S}_{\text{N}}2$). L'ion hydroxyde doit approcher dans l'axe de la liaison carbone-brome. Cela conduit à l'obtention d'un seul énantiomère de l'alcool.

Application 13 Déterminer le stéréodescripteur de l'atome de carbone.

L'analyse de la stéréochimie des produits permet donc de déterminer la nature du mécanisme limite suivi.

Lorsqu'un centre stéréogène (carbone asymétrique ou double liaison carbone-carbone) est formé au cours de la réaction, une analyse de l'approche des réactifs est indispensable pour prévoir la stéréosélectivité de la réaction.

Si la réaction est stéréosélective comme dans le cas de la S_N2 décrite précédemment, une analyse de stéréospécificité est nécessaire. Si le stéréodescripteur du réactif peut être déterminé à partir du stéréodescripteur du produit la réaction est stéréospécifique.

Application 14 Déterminer si la S_N2 précédente est stéréospécifique.

III.3. Chimiosélectivité

Une dernière question se pose en terme de sélectivité, lorsqu'un des réactifs est polyfonctionnel. Considérons le 3-oxobutanoate d'éthyle, mis en contact avec NaBH_4 dans l'éthanol, agent réducteur de liaison double carbone-oxygène. Le 3-oxobutanoate d'éthyle possède deux doubles liaisons $\text{C}=\text{O}$: une pour la fonction cétone, une pour la fonction ester. NaBH_4 pourrait potentiellement réagir sur les deux.

On observe que NaBH_4 ne réagit que sur la fonction cétone. Ce réactif est alors dit chimiosélectif, puisqu'il réagit sur la double liaison $\text{C}=\text{O}$ d'une cétone mais pas celle d'un ester.

Application 15 Sachant que LiAlH_4 est un réducteur de double liaison carbone-oxygène non chimiosélectif, proposer une stratégie pour réduire la fonction ester sans réduire la fonction cétone.

La question de la chimiosélectivité se pose fréquemment, car un réactif peut facilement comporter plusieurs sites nucléophiles ou électrophiles. Les énoncés de concours abordent régulièrement cet enjeu sous l'angle de la protection de fonctions.

Il n'est pas toujours aisé d'effectuer des prévisions de sélectivité. Les méthodes de simulation numérique visent à éviter de nombreuses manipulations pour évaluer cette sélectivité. Elles s'appuient sur des calculs de densités électroniques, qui seront l'objet des chapitres à venir sur le thème "STR Structure de la matière".



Ne pas oublier !

Qu'une réaction organique s'inscrit dans un contexte, et que dans un énoncé il est souvent possible de tirer des informations avec les étapes précédentes ou suivantes de la séquence réactionnelle. Qu'un énoncé ne demande pas nécessairement un mécanisme réactionnel pour chaque réaction étudiée. Que la chimie organique vise souvent à décrire ce qui est observé et à prévoir au mieux, et que nos études ne sont pas exhaustives.

Application : TD

Représenter les mécanismes suivants du cours de PCSI (ou proches), en commentant chaque étape avec les notions rappelées dans ce chapitre.

1. Addition nucléophile d'un organomagnésien sur une cétone.
2. Substitution nucléophile d'un halogénoalcane primaire par l'ion hydroxyde.
3. Substitution nucléophile d'un halogénoalcane tertiaire par l'eau.
4. Conversion d'un alcool en halogénoalcane par action d'une solution concentrée d'halogénure d'hydrogène.
5. Conversion d'un alcool en halogénoalcane avec passage par un ester sulfonique (deuxième étape).
6. Synthèse de Williamson.
7. Acétalisation.