

Introduction à la réactivité

- I) Cinétique et thermodynamique
- II) Réactivité
- III) Substitutions nucléophiles (SN)
- IV) Eliminations

I) Cinétique et thermodynamique :

L'arrangement spatial d'une molécule évolue lors d'une réaction selon 2 paramètres :

- La **thermodynamique** : caractérise le changement d'énergie
- La **cinétique** : caractérise la **vitesse** de réaction

1) Aspect thermodynamique :

Lors d'une réaction, on obtient **majoritairement** l'arrangement le plus **stable** des atomes compte tenu des conditions. L'**équilibre** est atteint lorsque la réaction n'évolue plus quantitativement. L'équilibre est intrinsèquement lié à la thermodynamique, il est dit **thermodynamiquement réversible**. De plus, pendant une réaction, l'**ordre** du système évolue (ex: 2 réactifs -> 1 produit); l'ordre est caractérisé par un **facteur entropique**.

2) Aspect cinétique :

L'aspect **cinétique** est caractérisé par la **loi d'Arrhenius**

$$\text{Loi d'Arrhenius : } k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

- A : constante de facteur stérique
- E_a : Energie d'activation
- R : constante des gaz pfts
- T : Température en kelvin

La constante A caractérise la taille des molécules et l'encombrement stérique (quand la taille des molécules et l'encombrement augmentent, A diminue donc la vitesse k diminue).

$$\text{Loi d' Arrhenius } k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Selon cette loi :

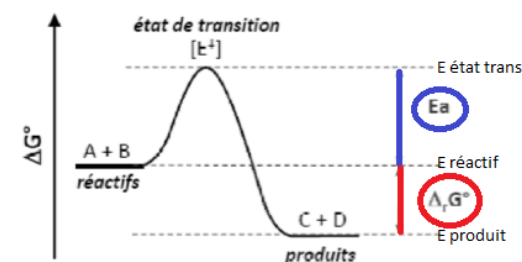
Si A augmente, la vitesse k augmente.

Si RT augmente, la vitesse k augmente (expérimentalement faisable).

Si E_a augmente, la vitesse k diminue (exponentielle négative).

3) Profil réactionnel :

Une réaction est caractérisée par différentes étapes et différentes énergies. Initialement, les réactifs A + B vont interagir, on va ensuite atteindre un **état de transition non isolable** avec une énergie élevée.



- L'**énergie d'activation** E_a correspond à la différence d'énergie entre l'état de transition et l'état initial.
 - E_a influence la **cinétique** de la réaction.
- L'**enthalpie libre** $\Delta_r G^\circ$ correspond à la différence d'énergie entre produit et réactif.
 - $\Delta_r G^\circ$ influence la **thermodynamique** de la réaction.



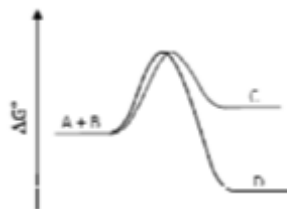
4) Compétition de réactions :

Pour qu'une réaction ait lieu spontanément, il faut **impérativement** que le bilan énergétique soit négatif $\Delta rG^\circ < 0$: cad **exergonique** ($E_{\text{produit}} < E_{\text{réactif}}$).

Plus ΔrG° sera fortement négatif, plus le produit de la réaction sera bas en énergie et plus le système créé sera stable.

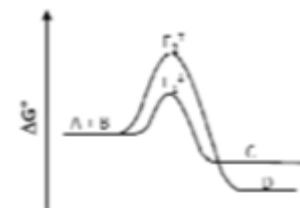
Cas n°1 : ΔrG° très différents, même état de transition pour les 2 chemins (=Ea égale) -> **cinétique égale**

- Si $\Delta rG^\circ > 0$: la réaction est endergonique -> non faisable
- Si $\Delta rG^\circ < 0$: la réaction est exergonique



A cinétique égale, la réaction avec ΔrG° le plus négatif ($E_{\text{prod}} < E_{\text{réactif}}$) sera **thermodynamiquement favorisée**.

Cas n°2 : différence de ΔrG° entre les 2 chemins négligeable, Ea différentes : Celle avec l'Ea la plus basse sera **cinétiquement favorisée**.



Dans tous les cas : même si la réaction est favorable cinétiquement (Ea), il faudra qu'elle soit également **favorable thermodynamiquement**, cad **exergonique** (cad $\Delta rG^\circ < 0$).

5) Le rôle de la température : sélectivité des produits

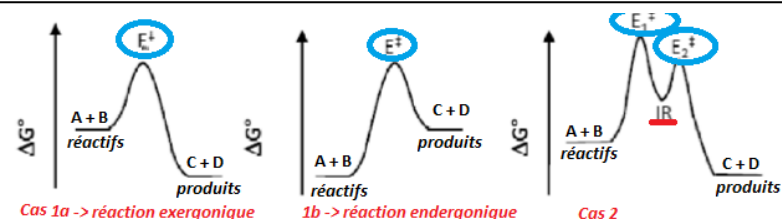
La température contrôle l'évolution de la réaction :
- une **baisse de la T°** favorisera la voie la moins demandeuse en énergie (car on apportera moins d'énergie) -> **contrôle cinétique**
- une **augmentation de la T°** permettra de franchir l'état de transition plus facilement (car on apporte plus d'énergie) pour aller vers le produit le plus stable -> **contrôle thermodynamique**.

6) Structure de l'état de transition :

Rappel : l'état de transition est un état NON ISOLABLE (\neq d'intermédiaire)

Postulat de Hammond :

La structure de l'état de transition se rapprochera de celle de la molécule **isolable** la plus proche en énergie.



Cas n°1 : Passage par un **état de transition** (sans intermédiaire) :

- 1a : L'état de transition est structurellement + proche des réactifs -> exergonique : $\Delta rG^\circ < 0$ (cad que $E_{\text{prod}} < E_{\text{réactif}} < E_a$)
- 1b : L'état de transition est structurellement + proche des produits -> endergonique : $\Delta rG^\circ > 0$ (cad que $E_{\text{réactif}} < E_{\text{produit}} < E_a$)

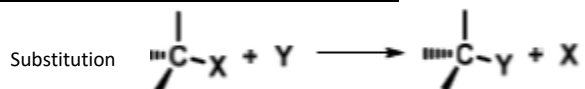
Cas n°2 : Passage par un **intermédiaire réactionnel** : Quelque soit ΔrG° , l'état de transition sera + proche de l'intermédiaire (que des réactifs ou des produits).



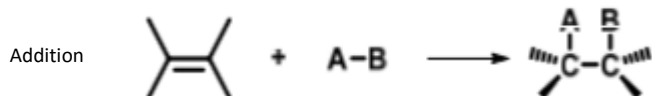
II) La réactivité :

1) Mécanismes de base :

Substitution : un groupement X est remplacé par un autre groupement Y, sans modifier la nature des liaisons



Addition : un système π est rompu au profit de 2 liaisons σ



Elimination : rupture des liaisons σ et formation d'un système π



Réarrangement (=transposition): même formule brute, squelette carboné différent



2) Définitions :

La **sélectivité** est étroitement liée à la **stabilité des intermédiaires réactionnels**, déterminant un chemin réactionnel préférentiel (= favorisé).

→ **Régiosélectivité** : la réaction conduit à des isomères de position, dans des **proportions différentes**.

→ **Stéréosélectivité** : la réaction aboutie à des stéréoisomères dans des proportions différentes. (*Rmq* : il faut impérativement 1 C* (min)).

→ **Stéréospécificité** : Une réaction avec un substrat Su1 qui aboutie à un produit P1 sera stéréospé si son stéréoisomère Su1' aboutie au stéréoisomère de P1 (P1') (*Ex* : $R \rightarrow R$ avec $S \rightarrow S$; *inversement* // $R \rightarrow S$ avec $S \rightarrow R$ // *idem* Z/E).

→ **Chimiosélectivité** : la réaction ne modifie qu'une fonction/partie d'une molécule polyfonctionnelle.

3) Les intermédiaires :

Les intermédiaires réactionnels sont principalement :

- **Des carbocations** : espèces déficitaires en électrons, chargée (+) avec une case vacante.
- **Des radicaux** : avec un seul électron, se comporte pareil qu'un carbocation.
- **Des carbanions** : enrichis en électrons, ils ont généralement une charge (-) ou un dnl.

a) Stabilité des carbocations :

Chargés (+), ils seront **stabilisés** par un **apport d'électrons** cad des effets donneurs de la part des groupements autour d'eux : une mésomérie donneuse **M+**, un effet inductif donneur **I+** (*ex* : *des groupements alkyles*) et beaucoup de **liaisons** : un carbocation tertiaire sera plus stable qu'un carbocation secondaire etc... ($C3^R > C2^R > C1^R$). En effet, plus on diminuera le caractère positif de la charge, plus on stabilisera notre carbocation. A l'inverse, une diminution de la densité électronique M-, I- ou une classe faible du carbocation sera **déstabilisante**.



b) Stabilité des carbanions :

Enrichis en électrons, ils seront **stabilisés** par une **diminution d'électrons** cad : M-, I- de la part des groupements autour et peu de liaisons ($C1^R > C2^R > C3^R$). A l'inverse, un apport d'électrons est déstabilisant.

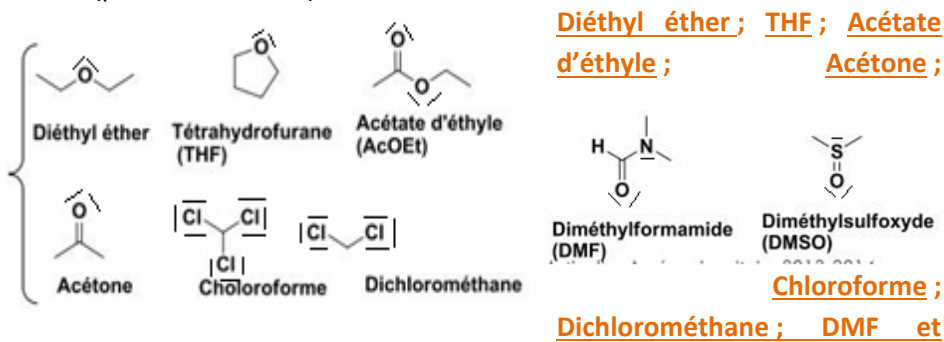
4) Solvants :

→ **Protiques** : Ils sont **donneurs et accepteurs** de liaisons hydrogènes (car possèdent un H lié à un atome plus électronégatif et un dnl)

H₂O, CH₃OH, CH₃CH₂OH, CH₃CO₂H

→ **Aprotiques** :

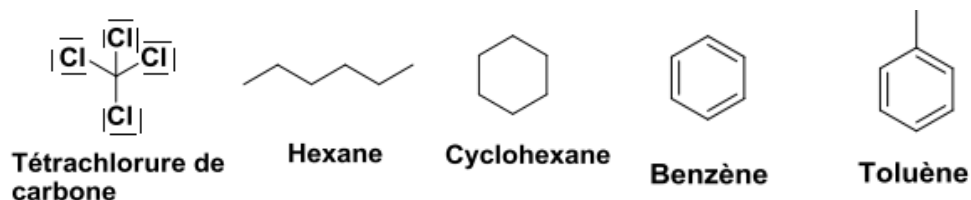
• **Polaires** : Ils sont seulement **accepteurs** de liaisons hydrogènes (possèdent un dnl).



DMSO.

Apolaires : Ils n'ont pas de moment dipolaire permanent.

Tétrachlorure de carbone ; hexane ; cyclohexane ; benzène et toluène.



5) Acide / Base :

L'acido-basicité selon **Bronsted** est un **échange de protons**.

Remarque : une molécule possédant un H a un potentiel acide.

→ L'acide AH cède un proton (H⁺), la base A⁻ capte un H⁺.

L'acido-basicité selon **Lewis** est un **échange d'électrons entre un dnl** et une **case vacante** ; il en résulte une **liaison de coordinence**.

Selon Lewis → L'acide possède une **case vacante**, la base possède un **dnl**.

a) pKa :

Le pKa correspond au pH à la demi-équivalence. Il permet de mesurer la **force** des acides. En effet :

$$pKa = -\log(Ka)$$

*Ka la constante d'acidité
Cad la force*

→ Plus le pKa d'un couple AB est faible, plus l'acide est fort.

→ Plus le pKa d'un couple AB est fort, plus la base est forte.

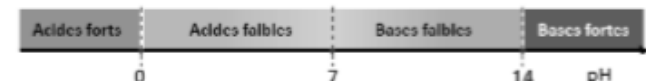
Dans l'eau :

Un acide fort sera totalement dissocié : **pKa < 0**

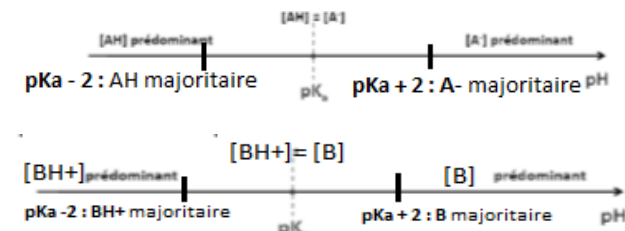
Un acide faible sera partiellement dissocié : **0 < pKa < 7**

Une base faible sera partiellement dissociée : **7 < pKa < 14**

Une base forte sera totalement dissociée : **pKa > 14**



Le pKa définit une frontière entre les domaines d'existence préférentiels des 2 espèces (AH/A⁻ ou BH⁺/B).



b) Force d'un acide (AH) :

On l'apprécie en regardant sa **base conjuguée (A-)** : **plus cette base sera stable, plus l'acide sera fort** (et l'équilibre sera plus déplacé vers la droite). La base conjuguée (pourvue d'un dnl ou d'une charge -) sera stabilisée par les effets électroniques **attracteurs** de la part d'autres groupements (I-, M-) ou peu de liaisons (pour diminuer son nuage électronique et stabiliser sa charge -).

c) Force d'une base (A-) :

Espèce neutre avec un dnl ou **chargée -**, tous les effets électroniques des autres entités **enrichissant** la densité électroniques de la base ($sp^3 > sp^2 \dots I+..$) vont **augmenter la basicité** du composé.

Remarque :

- Le pKa des acides carboxyliques ≈ 4 et le pKa des amines ≈ 9 . Les acides ne peuvent jouer que le rôle des acides.
- Pour qu'une réaction ait lieu, il faut **toujours** que le **pKa de la base** du couple soit **supérieur** au pKa de l'acide de ce couple.
- Pour que la réaction soit largement déplacée vers la droite et considérer la réaction comme quasi-totale : $\Delta pKa \geq 4$.

d) Ambivalence nucléophilie / basicité :

Nucléophile : espèce **enrichie en électrons** (neutre ou chargée, avec dnl ou charge -) **attirée** par les **charges +** (*éthym* : aime le noyau).
Rmq : une espèce **chargée - sera + nucléophile** que celle-ci neutre.
Ces espèces (dnl ou chargée -) peuvent :

- Capturer un proton -> **base** ; **thermodynamique** relié au pKa
- Réagir sur le site déficitaire en électron -> **nucléophile** ; **cinétique**
Disponibilité des doublets

L'électronégativité et l'encombrement stérique diminuent la nucléophilie ; contrairement à la taille de l'atome qui l'augmente. La nucléophilie augmente vers le **bas et la gauche**.

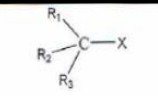
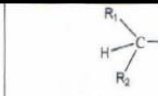

6) Les alcanes :

Les alcanes sont des **hydrocarbures saturés** de formule brute C_nH_{2n+2} . Peu réactifs, notons quand même la **combustion** (OxydoRéduction exothermique) et la **substitution radicalaire des alcanes**. Cette dernière nécessite du **chauffage** et se fait en 3 étapes : initiation, propagation, terminaison. Lors de l'initiation, le chauffage induit une rupture homolytique \rightarrow création de 2 radicaux qui vont ensuite interagir en permanence.

7) Les halogénoalcanes :

Essentiellement synthétiques, ils sont peu réactifs. Ils possèdent 7 électrons de valence formant 3 dnl et 1 liaison qui va pouvoir être polarisée.

Tableau récap des SN (pour plus tard...)

Halogénoalcane	 halogénoalcane tertiaire	 halogénoalcane secondaire	 halogénoalcane primaire	
SN ₁ ou SN ₂ ?	SN ₁	Nucléophile faible SN ₁	Nucléophile fort SN ₂	SN ₂
Nbre d'étapes	2		1	
Facteurs favorisants	Nucléophile faible, Bon groupe partant solvant polaire protique		Nucléophile fort, solvant polaire aprotique	
Sélectivité si C* formé(s)	2 produits formés 50/50 : car passage par un carbocation plan (attaque équiprobable de chaque côté) non stéréosélective		1 produit formé : <i>avec inversion de Walden</i> \rightarrow réaction 100% stéréosélective et stéréospécifique	



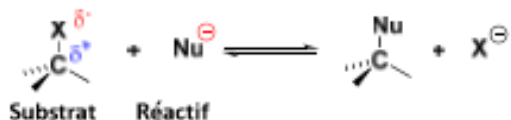
III) Substitutions nucléophiles (SN) :

Nucléophile : réactif possédant un atome central **riche en e⁻** et capable de mobiliser **une paire d'e⁻** pour former une liaison avec un atome pauvre.

Electrophile : réactif possédant un atome central **pauvre en e⁻**, pouvant former une liaison en acceptant une paire d'e⁻ provenant du nucléophile.

Ils possèdent une case vacante ou non.

Réaction hétérolytique : les nucléophiles réagissent avec les électrophiles.



Dans une SN : le nucléophile (Nu) attaque le centre électrophile (C) et fait partir le nucléofuge (X).

Sur un carbone saturé, il faut regarder :

- La **classe** de la fonction C-X (1^R, 2^R, 3^R, 4^R)
- Les **effets électroniques** (effets mésomères ou inductifs)
- La **nucléofugacité de X** : aptitude à quitter la liaison ; élevée si X⁻ est stable (**base stable ou pKa faible**)
- La **nucléophilie du réactif** : d'autant plus fort si chargé -, si l'atome est volumineux et peu d'encombrement stérique
- Le **solvant** de la réaction (polaire protique ou aprotique)

Il existe 2 types de SN :

- SN1 (d'ordre 1) → en 2 étapes
- SN2 (d'ordre 2) → en 1 étape

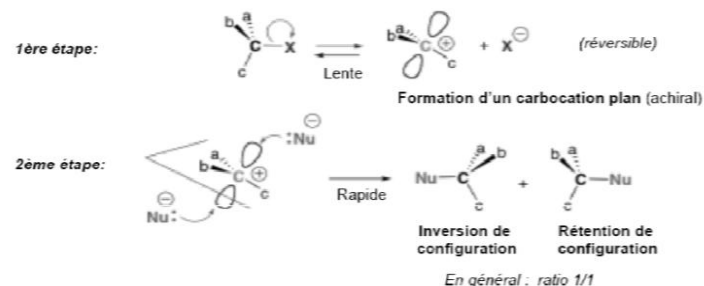


Stabilisant le IR → • Carbone (**tertiaire > secondaire ++**), **JAMAIS** un carbone primaire



- • **Mésomérie donneuse** stabilisant le carbocation
- **Bon nucléofuge**
- La force du **nucléophile** n'aura pas d'influence sur la vitesse de réaction
- **Solvant polaire protique**. En effet, le solvant va interagir (donner une liaison H) avec le nucléophile, diminuant sa force.

1) SN1 :



Est dit d'ordre 1 car ne dépend que d'une chose : **le substrat**.

2 étapes successives :

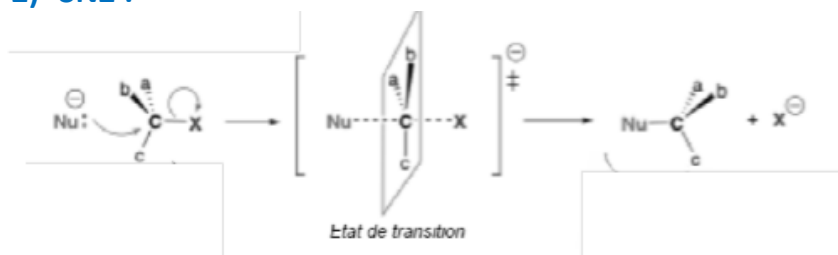
-1 : Départ du nucléofuge → formation d'un **carbocation plan** (**intermédiaire** de réaction IR). Cette étape est **lente, réversible, cinétiquement déterminante**

-2 : Arrivée du nucléophile : **attaque équiprobable** de part et d'autre du carbocation. Pour 50% : inversion de configuration **relative**, pour le reste (50%) : conservation de la configuration relative. Etape **rapide**

On obtient un **mélange équimolaire** de 2 énantiomères (= racémisation ; épimérisation si initialement on a plusieurs C* mais seul un est modifié). → Réaction **non stéréosélective** (car les produits sont équimolaires) et **non stéréospécifique**.

Les **facteurs stabilisants** l'intermédiaire réactionnel IR (ici **le carbocation**) favorisent la **SN1**. (**cf stabilité des carbocations**). Conditions de la SN1 :

2) SN2 :



La **SN2** dépend du **substrat** et du **nucléophile**.

1 étape :

- Attaque du nucléophile sur le centre électrophile **en ANTI** (cad à 180° du groupe partant) et départ du nucléofuge **simultanément**. On passe par un **état de transition** pentavalent (≠IR).

En conséquence de **l'attaque en anti**, on aura toujours une inversion de la **configuration relative** du produit (= inversion de Walden) et, possiblement, une inversion de celle absolue (R/S).

→ Réaction **stéréosélective** et **généralement stéréospécifique**.

Les facteurs stabilisant l'état de transition pentavalent (carbone « encombré ») favorisent la SN2 et sont :

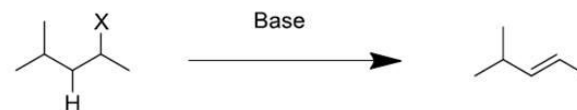
- Carbone **primaire**>**secondaire**, **JAMAIS tertiaire**
- Nucléofuge moyen
- Nucléophile fort
- Solvant polaire aprotique

RECAP : Dans le cadre d'une substitution nucléophile :

Un carbone **primaire** correspondra forcément à un mécanisme **SN2**

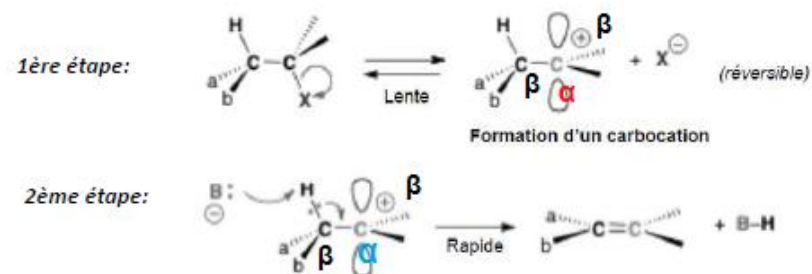
Un carbone **tertiaire** correspondra forcément à un mécanisme **SN1**.

IV) Eliminations :



Présence d'une base +++. La chaleur favorise l'élimination.

1) Elimination d'ordre 1 :



Est dit **d'ordre 1** car la vitesse ne dépend que **du substrat**.
2 étapes successives :

-1 : Départ du nucléofuge → formation du **carbocation** en α (IR). Etape **lente, réversible et cinétiquement déterminante** (idem que SN1).
-2 : Elimination du proton (H^+) en β → formation de la double liaison. Etape **rapide et non réversible**.

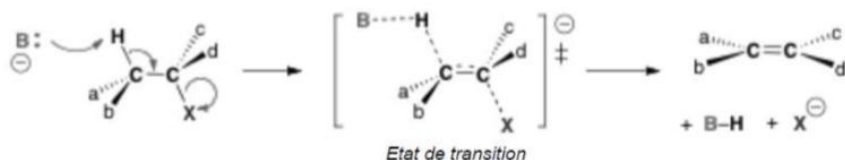
On formera majoritairement l'alcène le moins gêné stériquement cad le plus stable. La réaction E1 est sous **contrôle thermodynamique**.

→ E1 **régiosélective** (selon le H enlevé), **stéréosélective et non stéréospécifique** (car on formera toujours l'alcène E)

Règle de Saytsev +++ :

C'est l'alcène le plus substitué qui sera formé majoritairement.

2) Elimination d'ordre 2 (E2) :



L'E2 dépend du **substrat** et de la **base**.
1 étape :

- La base (doit être **très forte**) attaque le proton et départ du nucléofuge **simultanément**.

CONDITION : Le H et le **groupe partant** doivent être en **ANTI**périplanaire.+

→ E2 **régiosélective**, **stéréosélective** et **stéréospécifique**.

Un seul produit est formé, la réaction est sous **contrôle cinétique (Ea)**.

La stéréochimie de l'alcène dépend de la conformation du réactif de départ mais s'il le peut, favorise la formation de l'alcène E.

Les facteurs favorisant la E1 sont les mêmes que ceux d'une SN1 (idem pour l'ordre 2).

	E1	E2
Nombre d'étapes	2	1
Facteurs favorisant	Base faible Bon nucléofuge Solvant polaire protique Chauffage	Base forte Nucléofuge moyen Solvant polaire aprotique Chauffage
Produit formé	Alcène le + stable (Saytsev) le + conjugué le + substitué le moins encombré : E>Z	Elimination en anti Saytsev quand c'est possible
Sélectivité	Régiosélectivité Stéréosélectivité (E maj) Non stéréospé (toujours E)	Régiosélectivité Stéréosélectivité Stéréospécificité

Bases fortes :

NaOH, NaH, KOH,
TBuOK, MeONa,
LDA

Bases faibles ; I- ;

Br- ; H₂O⁺, ATP

Bons nucléophiles : I- ; CN- ; Br- ; SH-

Mauvais nucléophiles: NO₃⁻ ; CH₃COO⁻

Bons nucléofuges : Bases faibles = I- ; Br- ; H₂O⁺, ATP

Mauvais nucléofuges : Bases fortes ; alcools et amines non traités

La force du nucléophile ou de la base : si le réactif est fort → ordre 2 (SN2/E2)

La force du nucléofuge : si le nucléofuge est fort → ordre 1 (SN1/E1)

La classe du substrat : si primaire → ordre 2 ; si tertiaire → ordre 1

Les solvants : les protiques favorisent l'ordre 1 ; ceux aprotiques l'ordre 2

La température élevée favorisera préférentiellement les éliminations plutôt que les substitutions.

SN1	SN2	E1	E2
Carbone 3 ^r ou C 2 ^r avec mésomérie	Carbone 1 ^r ou C2 ^r sans mésomérie	Chauffage	Base forte
Bon nucléofuge Solvant protique	Bon nucléophile	Bon nucléofuge	Base forte Solvant aprotique
2 étapes Mélange racémique	1 étape attaque en ANTI	2 étapes E majoritaire	1 étape, élimination du H en ANTI coplanaire
2 produits Non stéréosélective	1 produit Stéréosélective si présence d'un C*	Stéréosélective (composé E maj)	Stéréosélectivité dépend de la conformation
Non régiosélective	Non régiosélective	Régiosélective car Saytsev	Régiosélective car Saytsev
Non	Stéréospécifique	Non stéréospé	Stéréospécifique