

Réactions radicalaires

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 27 juin 2020

Merci à Solène Legrand, Floris Chevallier et Joachim Galiana pour leur précieuse aide.

Mots-clés : radical, orbitale semi-occupée, rupture homolytique, mécanisme en chaîne, amorceur, alkylstannane, couplage pinacolique, réaction de McMurry.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Chimie orbitale (HO, BV) [L2]
- Réactions en chaîne [L1]
- Mésonérie [L1]
- Oxydoréduction en synthèse organique [L2]
- Vocabulaire de la synthèse totale (aménagement fonctionnel, construction du squelette carboné) [L3]
- Hydrohalogénéation des alcènes [L2]

Bibliographie :

- Définitions IUPAC de radical (*free radical*), homolyse (*homolysis*) [Niveau : ★]
- Clayden, *Chimie organique*, chap. 37 [Niveau : ★]
- Drouin, *Introduction à la chimie organique* [Niveau : ★]
- Rabasso, *Chimie organique : Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique* [Niveau : ★]

Plan proposé

I - Présentation des radicaux	1
A/ Réactivité et stabilité des radicaux	1
B/ Formation des radicaux	2
II - Utilisation des radicaux pour l'aménagement fonctionnel	3
A/ Une interconversion de fonctions : l'hydrobromation radicalaire	3
B/ Une suppression de fonction : la réduction des dérivés halogénés	3
III - Utilisation des radicaux pour la construction du squelette carboné	4
A/ Couplage pinacolique	4
B/ Réaction de McMurry	4

Introduction pédagogique

Les réactions radicalaires sont plus difficiles à prévoir que les réactions ioniques déjà bien connues des élèves en L3. Les radicaux ont déjà été brièvement présentés en L1 pendant le cours de cinétique, à propos des réactions en chaîne. Cependant, les élèves ne connaissent pas encore de réactions propres aux radicaux en chimie organique.

On ne parlera pas dans ce cours de la polymérisation radicalaire, qui nécessite un cours réservé pour être pleinement traitée.

Difficultés :

- formalisme des mécanismes (où partent les flèches ?) ;
- réactivité difficilement prévisible des radicaux (entre nucléophiles et électrophiles).

Exemples de TD : repérer les réactions radicalaires dans une synthèse totale à partir des initiateurs notamment. Déterminer le produit formé et éventuellement le mécanisme associé.

Introduction

Définition – Radical : entité moléculaire possédant un électron non apparié, symbolisé par un point dans la formule brute. On exclut de cette définition les composés paramagnétiques.

Le premier radical à avoir été détecté est le radical triphénylméthyle, en 1900, par Moses Gomberg (voir Dupuis, *BUP* (2002) **96**, n° 840 (pp. 95-101)). Cette découverte tardive est dû au fait que les radicaux sont des composés relativement instables et très réactifs. Néanmoins, les chimistes organiciens ont assez vite développé des réactions mettant en jeu des radicaux pour obtenir de nouvelles réactivités.

Objectifs – Comprendre l'intérêt de l'utilisation des radicaux en synthèse organique.
Ecrire le mécanisme d'une réaction radicalaire avec le bon formalisme.

I - Présentation des radicaux

A/ Formation des radicaux

Source – Clayden (p. 971).

Il existe plusieurs manières de former des radicaux. La majorité d'entre elles implique une rupture **homolytique** d'une liaison ou **homolyse**, c'est à dire que chaque fragment issu de la rupture retient un électron qui était engagé dans la liaison. Cette rupture est rendue possible par un apport d'énergie, par chauffage (peroxydes, AIBN) ou par activation photochimique (dihalogènes).

Il est également possible de créer des radicaux par transfert électronique au cours de réaction d'oxydoréduction. Pour cela, on utilise des métaux sous forme réduite (sodium dissous dans l'ammoniac liquide) ou des composés organométalliques (complexe de titane

(III)).

Enfin, une dernière voie de synthèse des radicaux est l'utilisation d'un autre radical, appelé **amorceur**. Cette dernière voie conduit alors à un mécanisme en chaîne.

Maintenant que les propriétés des radicaux ont été présentées et que l'on sait comment les former, on peut s'intéresser à leur utilisation en synthèse organique.

B/ Réactivité et stabilité des radicaux

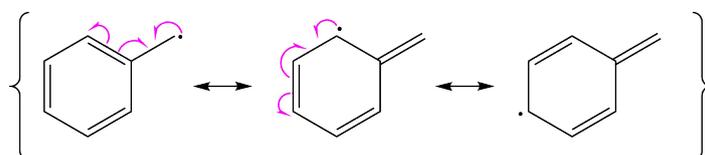
Les radicaux possèdent un électron non apparié. On en déduit que leur orbitale haute occupée est en fait **semi-occupée** : elle est abrégée SO (ou *SOMO* en anglais). Cette orbitale peut ainsi réagir avec des orbitales haute occupée ou basse vacante, ce qui implique que les radicaux ont une réactivité mixte : ils peuvent être à la fois des électrophiles et des nucléophiles. Pour orienter la réactivité d'un radical, on peut modifier l'énergie de la SO en le substituant par des groupements électrodonneurs (ce qui donne un radical nucléophile car riche en électrons) ou électroattracteurs (ce qui donne un radical électrophile).

Les radicaux sont des espèces relativement instables car ils sont plus hauts en énergie que leurs équivalents hydrogénés. On peut étudier la stabilité relative des radicaux en considérant la réaction $R-H_{(g)} = R^{\bullet}_{(g)} + H^{\bullet}_{(g)}$, caractérisée par l'énergie de dissociation E_d de la liaison C-H.

R-H	E_d [kJ/mol]
CH ₃ -H	439
Me-CH ₂ -H	423
Me ₂ CH-H	410
Me ₃ C-H	397
PhCH ₂ -H	372
MeCOCH ₂ -H	385

Tableau 1 – Comparaison des énergies de dissociation de liaisons C-H plus ou moins substituées (**Source** : Clayden (p. 1 026)).

Les quatre premières entrées montrent que la stabilité des radicaux augmente avec le nombre de substituants (car l'énergie à apporter pour rompre la liaison est moindre). Les deux dernières entrées, comparées à la deuxième, montrent que l'on peut stabiliser un radical primaire à l'aide d'un groupement électroattracteur, par délocalisation de l'électron non apparié :



On remarque ici une particularité des mécanismes faisant intervenir des radicaux : les mouvements d'électrons seuls sont représentés par des harpons.

II - Utilisation des radicaux pour l'aménagement fonctionnel

A/ Une interconversion de fonctions : l'hydrobromation radicalaire

L'addition d'acide bromhydrique sur un alcène par voie ionique est généralement assez lente (la réaction prend quelques heures). Cependant, en présence de lumière ou d'amorceur de radicaux, on peut observer une réaction plus rapide conduisant au dérivé halogéné le moins substitué (contraire à la règle de Markovnikov).

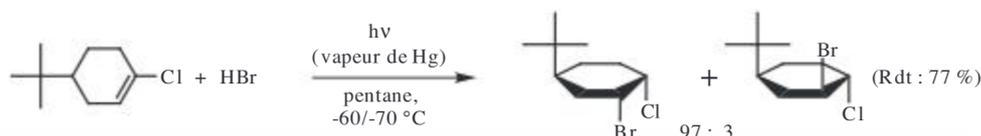


Figure 1 – Un exemple d'hydrobromation radicalaire (Source : Drouin (p. 194)).

La réaction suit un mécanisme en chaîne. L'amorçage peut être dû à la rupture homolytique de la liaison H–Br par la lumière ou la réaction d'un amorceur (par exemple un peroxyde déjà rompu) sur HBr. La propagation est la réaction du radical bromo formé sur l'alcène. Elle se fait du côté permettant de minimiser l'énergie de l'état de transition donc conduisant à la formation du radical le plus substitué. Puis, la deuxième étape se fait entre le radical qui vient d'être formé et une molécule de bromure d'hydrogène, en *anti* du brome.

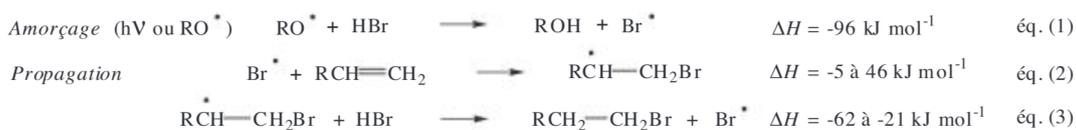


Figure 2 – Mécanisme de l'hydrobromation radicalaire (Source : Drouin (p. 194)).

B/ Une suppression de fonction : la réduction des dérivés halogénés

On peut utiliser les trialkylstannanes, et plus particulièrement Bu_3SnH pour réduire les dérivés halogénés, via un mécanisme radicalaire amorcé par AIBN (azobisisobutyronitrile). La réaction suit un mécanisme en chaîne de nouveau et permet de transférer l'hydrogène porté par le stannane sur le substrat.

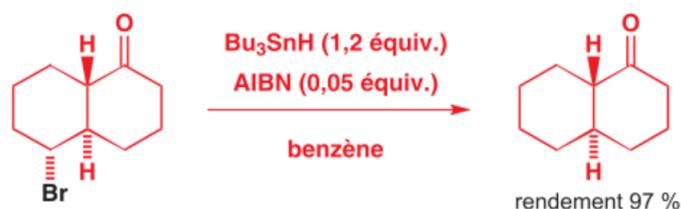


Figure 3 – Réduction dérivé bromé par Bu_3SnH (Source : Clayden (p. 992)).

La réduction est plus rapide sur les dérivés iodés que sur les dérivés bromés, et encore plus sur les dérivés chlorés (voir Rabasso (p. 342)).

Bu_3SnH peut être utilisé pour supprimer d'autres groupements fonctionnels. On peut ainsi supprimer des hydroxyles, des carboxyles (décarboxylation de Barton), ...

III - Utilisation des radicaux pour la construction du squelette carboné

Dans les deux réactions de couplages que l'on va présenter, les radicaux sont créés à l'aide de métaux.

A/ Couplage pinacolique

Le couplage pinacolique permet de coupler deux dérivés carbonyles pour former un diol vicinal. Le diol issu du couplage de deux molécules d'acétone est d'ailleurs appelé pinacol.

| **Mécanisme** – Clayden (p. 981) et synarchive.com

Le couplage pinacolique a le désavantage d'être très peu stéréosélective (exemple du Clayden). Il faut donc ne l'utiliser que pour coupler des aldéhydes.

Bien qu'historiquement cette réaction était un homocouplage (couplage de la même molécule), il est possible de réaliser un hétérocouplage, par exemple entre deux aldéhydes d'une même molécule. On retrouve ainsi cette réaction dans deux voies de synthèse du taxol, un anticancéreux. Le métal utilisé est alors du titane, réduit par Zn/Cu ou LiAlH_4 (voir les deux premiers exemples sur synarchive.com).

B/ Réaction de McMurry

Le titane, contrairement au magnésium ou à l'aluminium, peut cependant continuer à réagir après un couplage pinacolique pour désoxygéner le diol et former du dioxyde de titane. C'est le cas si la réaction se fait à chaud et dure suffisamment longtemps. Cette réaction fut découverte en 1974 par McMurry et Fleming.

| **Mécanisme** – synarchive.com

Conclusion

La réactivité particulière des radicaux est due à la présence d'une orbitale semi-occupée, qui peut à la fois réagir comme nucléophile ou comme électrophile suivant les substituants du radical.

La formation des radicaux se fait généralement par rupture homolytique d'une liaison (activée par chauffage ou par un rayonnement). Il est également possible de créer des radicaux à partir d'autres radicaux (mécanismes en chaîne) ou à partir de métaux (couplage pinacolique et réaction de McMurry).

L'utilisation des radicaux est assez courante en synthèse organique pour construire le squelette carboné de la molécule-cible ou faire de l'aménagement fonctionnel. Les radicaux peuvent également être synthétisés dans l'organisme, souvent à la suite de réactions d'oxydoréduction incomplètes. Pour éviter qu'ils ne perturbent le métabolisme, des molécules biologiques (enzymes ou antioxydants) ont pour fonction de les éliminer.