

Régiosélectivité en chimie organique

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 26 mai 2020

Merci à Lucile Bridou, Margaux Roux et Joachim Galiana pour leur précieuse aide.

Mots-clés : sélectivité, régiosélectivité, équation de Klopman-Salem.

Niveau : L2

Pré-requis :

- Cinétique formelle (profils réactionnels, postulat de Hammond, catalyse) [L1]
- Réactivité des organomagnésiens [L1]
- Interprétation de spectres IR et RMN [L1]
- Introduction à la théorie de l'état de transition (diagramme d'enthalpie libre) [L2]
- Contrôle thermodynamique, contrôle cinétique [L2]
- Réactivité en chimie organique (mécanisme, électrophilie, nucléophilie, encombrement stérique, théorie HSAB, acidité de Lewis, ...) [L2]
- Chimie orbitalaire (diagramme d'orbitales, théorème de Fukui, coefficients orbitales, charges de Mulliken) [L2]
- Réactivité des alcènes (halogénéation, hydroboration) [L2]
- Réactions péricycliques (réaction de Diels-Alder) [L2]
- Substitutions électrophiles aromatiques (réactions de Friedel-Crafts) [L2]

Bibliographie :

- Fosset, *Chimie tout-en-un PC* [Niveau : ★]
- Drouin, *Introduction à la chimie organique* [Niveau : ★★]
- Clayden, *Chimie organique* [Niveau : ★★]
- Laibe, *BUP* (2010) **104** n° 925 (p. 671) [Niveau : ★★]
- Martinand-Lurin et Grüber, *40 expériences illustrées de chimie générale et organique* (p. 419) [Niveau : ★]
- Base de données du site web *Orbimol*
<http://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/orbimol/fr/index-fr.shtml>

Plan proposé

I - Cadre de l'étude	1
II - Régiosélectivité sous contrôle cinétique	4
III - Modulation de la régiosélectivité	8

Introduction pédagogique

La notion de sélectivité est introduite tout en long de la licence. Cependant, elle n'est pas rationalisée par des modèles microscopiques ou par des théories avant la 3^{me} année de licence.

Dans ce cours, on n'introduit *a priori* pas de nouvelles réactions.

Difficultés :

— utiliser les modèles d'approches des réactifs, représentant en 2D une approche 3D (placer correctement les groupements, déplier la molécule, ...).

Exemples de TD :

— déterminer le produit majoritaire sur des exemples simples, à partir de modèles ou des conditions expérimentales ;
— expliquer la sélectivité dans chaque étape d'une synthèse totale.

Exemples de TP :

— Addition d'un organomagnésien sur une α -énone ;
— Acylation de Friedel-Crafts.

Introduction

Dans un contexte de synthèse totale, il est fondamental de maîtriser la sélectivité de chaque étape. En effet, il peut exister plusieurs mêmes fonctions sur la molécule qui pourraient réagir avec le même substrat, conduisant à des produits différents.

Définition – Réaction régiosélective : réaction pour laquelle la liaison qui est créée ou rompue se fait sur un site particulier de la molécule par rapport aux autres sites présents.

Objectifs – Prédire la stéréosélectivité d'une réaction, à l'aide d'un modèle ou des conditions expérimentales.
Identifier les paramètres permettant de contrôler la stéréosélectivité d'une réaction.

I - Cadre de l'étude

Pour rationaliser la régiosélectivité d'une réaction, il est nécessaire de poser le cadre d'étude.

A/ Type de contrôle

Il faut tout d'abord déterminer si la réaction est sous contrôle thermodynamique ou sous contrôle cinétique.

Exemple – Hydrobromation du buta-1,3-diène (**Source** : Fosset (p. 647)).

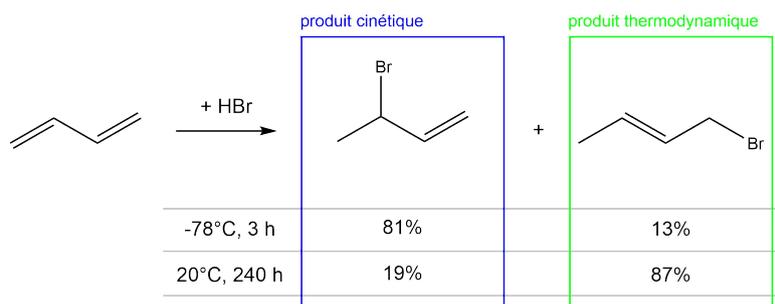


Figure 1 – Résultats de l'hydrobromation du butadiène.

On peut les expliquer en utilisant le diagramme d'enthalpie libre de la réaction :

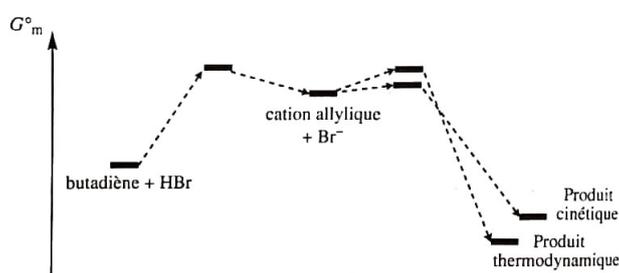


Figure 2 – Diagramme d'enthalpie libre de l'hydrobromation du butadiène (Source : Fosset (p. 647)).

Le **produit cinétique** est celui qui est formé le plus rapidement, donc dont l'état de transition est de plus faible énergie. Le **produit thermodynamique** est le produit le plus stable.

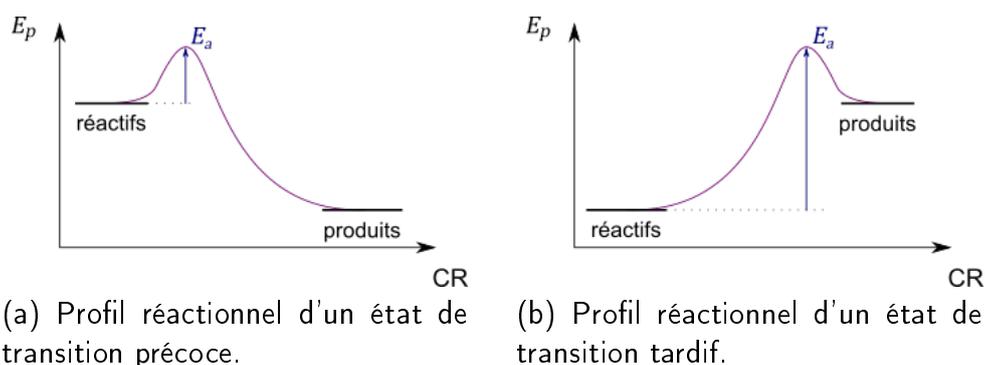
On remarque que pour se placer en contrôle thermodynamique, il faut laisser le temps à l'équilibre de s'établir. Il faut donc laisser tourner la réaction pendant un temps long (240 h ici). On procède également à haute température (20 °C) : cela permet d'accélérer les processus réactionnels et donc d'atteindre plus rapidement l'équilibre. Si à l'inverse on souhaite se placer en contrôle cinétique, on fait tourner la réaction sur un temps court (3 h) et à basse température (-78 °C).

Remarque – Les notions de basse/haute température et de temps court/long sont très relatives. Il n'existe pas de température ni de durée absolues pour dire si une réaction se fait sous contrôle thermodynamique ou cinétique. Il est donc nécessaire de mener une étude sur la réaction en faisant varier ces paramètres pour les déterminer.

Sous contrôle thermodynamique, on ne peut jouer sur la sélectivité de la réaction : le produit obtenu sera forcément le plus stable. En revanche, on peut contrôler et rationaliser la sélectivité sous contrôle cinétique en raisonnant sur les états de transition des différents produits.

B/ Etats de transition tardif ou précoce

Un état de transition dont la coordonnée réactionnelle est plus proche de celle des réactifs que de celle des produits est un **état de transition précoce**. Si à l'inverse sa coordonnée réactionnelle est plus proche de celle des produits, il est appelé **état de transition tardif**.



Grâce au postulat de Hammond, on sait que la structure du complexe activé associé à un état de transition précoce est proche de celle des produits. Ainsi, en modélisant l'approche des réactifs, on peut déterminer une structure approchée du complexe activé, et donc déterminer quel est le produit majoritaire.

Par la suite, on se placera donc dans le cadre de réactions sous contrôle cinétique, présentant un état de transition précoce.

C/ Equation de Klopman-Salem

| **Source** – Drouin (p. 145).

Lors de l'approche de deux molécules, chacune subit une somme d'interactions attractives et répulsives, d'énergie totale ΔE , avant que le complexe activé ne se forme ou qu'elles se repoussent.

| **Définition** – **Equation de Klopman-Salem** : $\Delta E = \Delta E_{sterique} + \Delta E_{orbi} + \Delta E_{elec}$.

Cette équation présente trois termes :

- $\Delta E_{sterique}$, un terme de répulsion stérique, généralement prépondérant sur les deux autres ;
- ΔE_{orbi} un terme d'interaction orbitalaire ;
- ΔE_{elec} un terme d'interaction électrostatique.

La prépondérance de chacun de ces termes permet de définir trois types de contrôle, au sein du contrôle cinétique, que l'on va détailler par la suite, à l'aide d'exemples précis.

II - Régiosélectivité sous contrôle cinétique

A/ Contrôle stérique

| **Exemple** – Hydroboration d'alcènes (**Source** : Drouin (p. 216)).

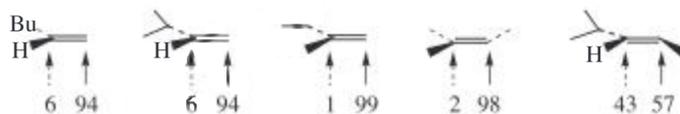


Figure 3 – Régiosélectivité de l'addition du diborane sur différents alcènes (**Source** : Drouin (p. 216)).

On observe sur cet exemple que la régiosélectivité augmente lorsqu'il y a une dissymétrie dans l'encombrement de la molécule. La 1^{re} molécule est très encombrée à gauche de la double liaison (groupement butyle), mais pas à droite. Elle présente une régiosélectivité très importante (6 :94). A l'inverse, la molécule de droite est assez encombrée à gauche et à droite de la double liaison. Elle présente une faible régiosélectivité (43 :57).

Cela s'explique par le mécanisme concerté de l'hydroboration. Le bore étant plus encombré que l'hydrogène, il s'additionne sur le côté de la molécule le moins encombré.

B/ Contrôle frontalier

| **Exemple** – Réaction de Diels-Alder (**Source** : Drouin (p. 240)).

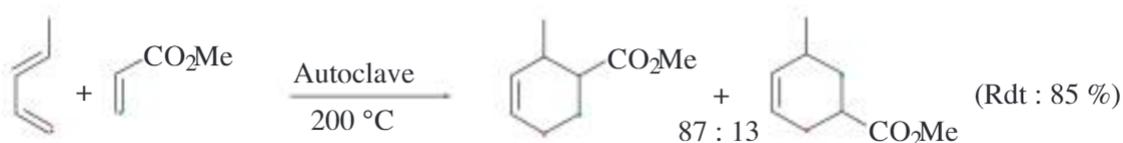


Figure 4 – Equation-bilan de la réaction de Diels-Alder (**Source** : Drouin (p. 240)).

On remarque que la cycloaddition induit une liaison entre les carbones les plus encombrés de chaque molécule. On ne se place donc pas sous contrôle stérique.

Dans ce cas, il faut considérer les orbitales frontalières des réactifs d'après le théorème de Fukui.

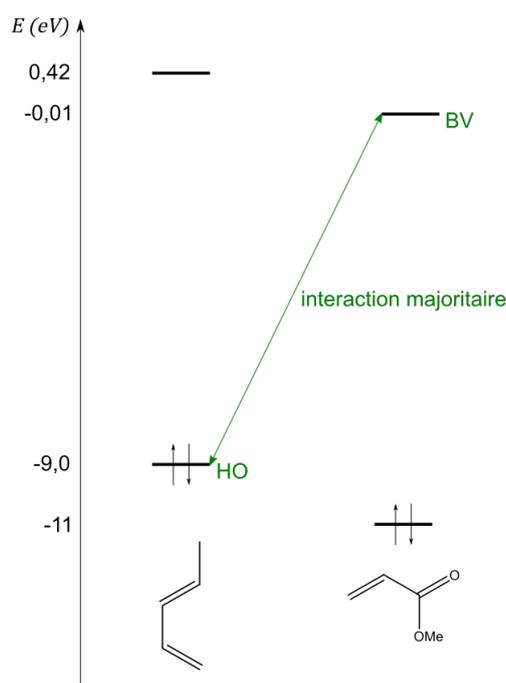


Figure 5 – Diagramme des orbitales frontalières du diène et du diénophile (énergies déterminées par Orbimol).

Il y a donc interaction entre la HO du diène et la BV du diénophile.

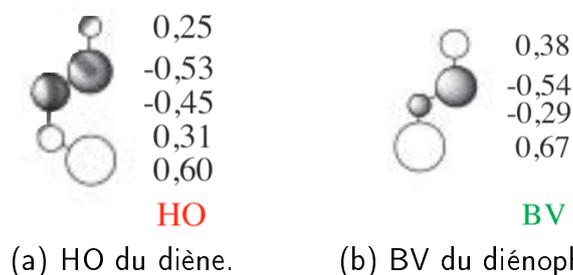


Figure 6 – Orbitales frontalières interagissant (**Source** : Drouin (p. 243)).

Il y a interaction entre les atomes présentant les plus gros coefficients, ici les atomes du bas pour les deux molécules. Cela explique la régiosélectivité de la réaction et pourtant une liaison se forme entre les carbones les plus encombrés des deux molécules.

Présentons maintenant un autre exemple conciliant contrôle orbitalaire et contrôle stérique.

| **Exemple** – Acylation de Friedel-Crafts (**Source** : BUP, n° 925).

On observe une très haute régiosélectivité pour le produit *para*, en atteste le spectre RMN du produit obtenu.

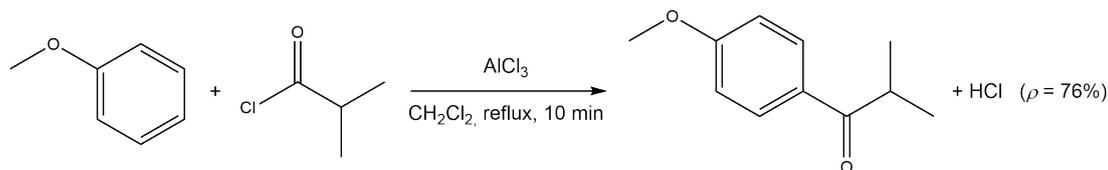


Figure 7 – Equation-bilan de l'acylation de Friedel-Crafts.

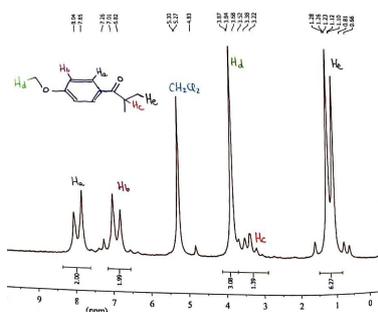


Figure 8 – Spectre RMN du produit de la réaction.

On peut aisément l'expliquer grâce aux coefficients orbitales de l'aromatique. On sait que ce dernier réagit en tant que nucléophile. On considère donc les coefficients de son orbitale haute occupée (figure 9).

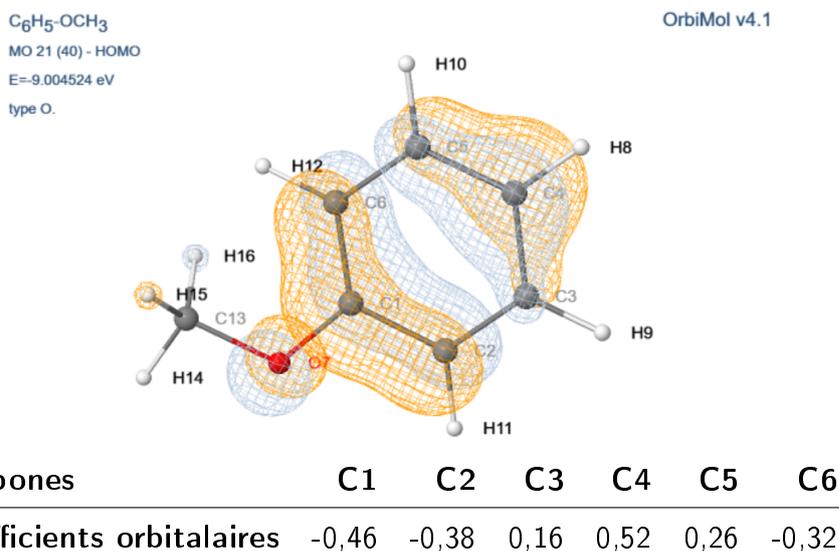


Figure 9 – Orbitale haute occupée de l'aromatique (Source : Orbimol).

Les coefficients les plus importants se trouvent en position *ortho* et *para* du groupement méthoxy (entre 0,32 et 0,52 en valeur absolue contre 0,16 et 0,26 en position *meta*). Cela est dû au fait que le groupement méthoxy est donneur.

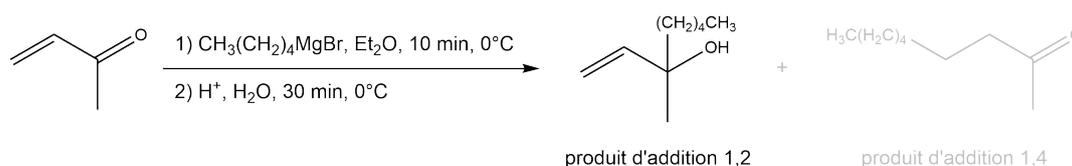
Remarque – Ce résultat peut être obtenu "à la main" en dessinant les formes mésomères de la molécule.

Le fait que l'on obtienne très majoritairement le régioisomère *para* s'explique égale-

ment par la gêne stérique entre le groupement méthoxy et l'autre réactif qui s'approche : la position *ortho* est moins accessible.

C/ Contrôle de charges

Exemple – Addition d'un organomagnésien sur une α -énone (**Source** : Martinand-Lurin (p. 419)).



L'addition de l'organomagnésien peut se faire sur deux carbones de l' α -énone : en 1,2 ou en 1,4. Le spectre IR du produit obtenu montre que le produit d'addition 1,2 est le régioisomère majoritaire (présence d'une large bande à $3\,300\text{ cm}^{-1}$ mais rien à $1\,720\text{ cm}^{-1}$). On peut de nouveau expliquer ce résultat grâce à la modélisation de l'orbitale frontière des réactifs. Ici, il faut considérer l'orbitale basse vacante de la cétone, qui joue le rôle d'électrophile.

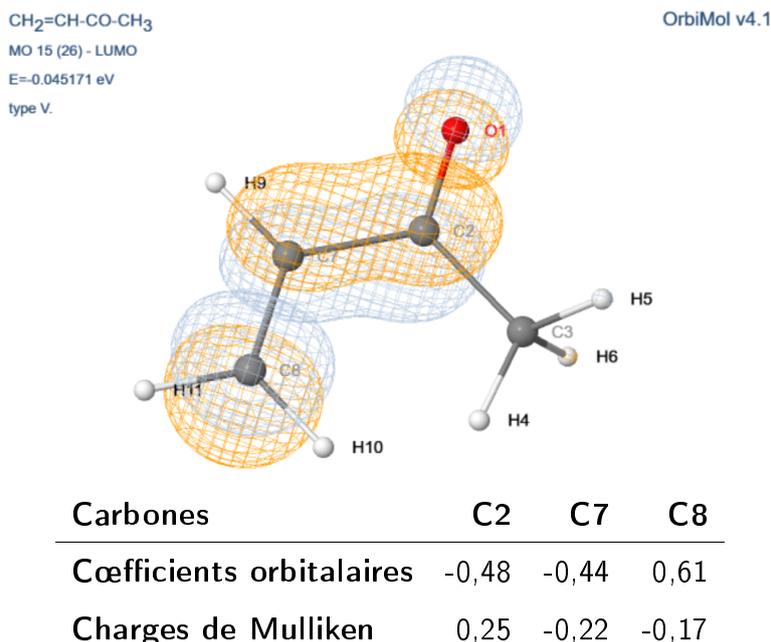


Figure 10 – Orbitale basse vacante de la cétone (**Source** : Orbimol).

Le carbone C8 présente le plus gros coefficient orbitalaire. L'addition 1,4 se fait donc sous contrôle orbitalaire. Le carbone C2 présente la plus grande charge de Mulliken. L'addition 1,2 se fait donc sous contrôle de charge.

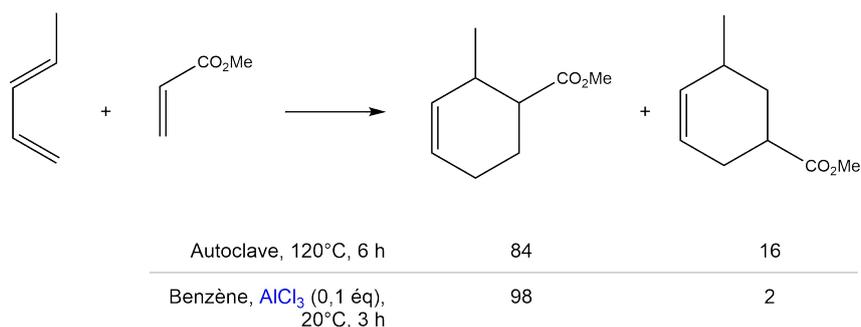
Dans notre exemple, l'addition 1,2 est majoritaire. Cela est dû au nucléophile utilisé. L'organomagnésien est un réactif plutôt dur selon la théorie HSAB. La réaction se fait donc sous contrôle de charge.

III - Modulation de la régiosélectivité

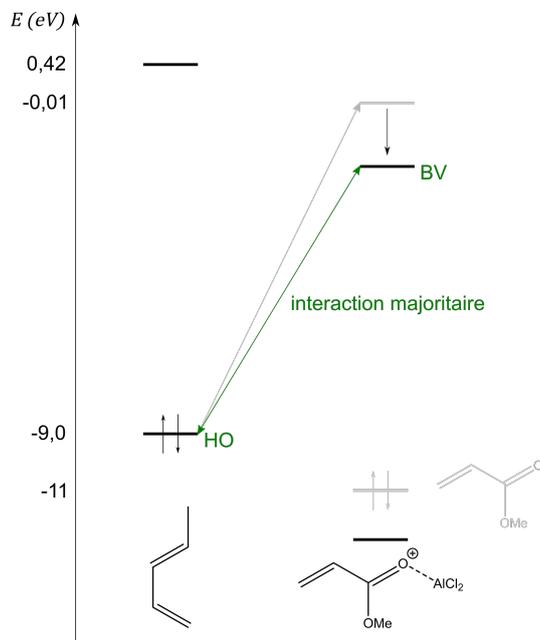
A/ Par ajout d'un composé

| Exemple – Réaction de Diels-Alder (**Source** : Drouin (p. 246)).

Si on reprend l'exemple précédent, mais que l'on ajoute un acide de Lewis, on observe une augmentation de la régiosélectivité de la réaction.



L'acide de Lewis (ici AlCl_3) joue le rôle de **catalyseur** : il n'apparaît pas dans le bilan de la réaction mais change la cinétique de celle-ci. Il se coordine avec les oxygènes du groupement ester du diénophile, ce qui le rend encore plus électrophile. L'énergie de son orbitale basse vacante est donc abaissée, ce qui accélère la réaction.



En outre, la coordination modifie les coefficients orbitaux du diénophile. L'étude n'a pas été menée sur cet exemple, mais on peut faire l'analogie avec celui de l'acroléine :

L'écart de coefficient entre les carbones 3 et 4 est plus important en présence d'un acide de Lewis, ce qui augmente la régiosélectivité de la réaction.

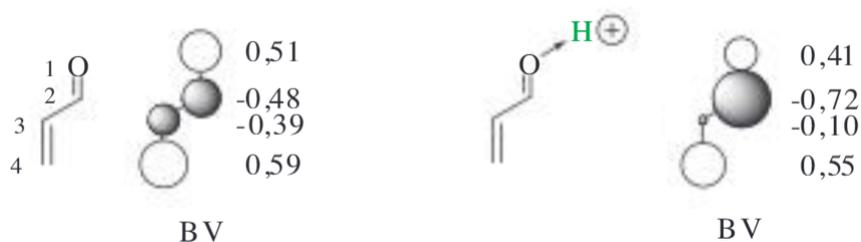


Figure 11 – Coefficient des orbitales basses vacantes de l'acroléine avec et sans acide de Lewis (Source : Drouin (p. 247)).

Exemple – Addition d'un organomagnésien sur une α -énone

Pour influencer le contrôle de charge, on peut ajouter des sels de cuivre à l'organomagnésien.

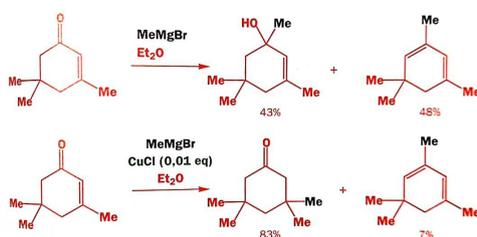


Figure 12 – Comparaison de la régiosélectivité de l'addition d'un organomagnésien sur une α -énone, avec et sans chlorure de cuivre (Source : Clayden (p. 239)).

Le cuivre étant plus électronégatif que le magnésium (1,9 contre 1,31 sur l'échelle de Pauling), il est plus mou. Ainsi, l'organocuprate formé par réaction entre l'organomagnésien et CuCl est lui aussi mou. Ceci induit un contrôle frontalier, et donc une addition 1,4 sur l' α -énone.

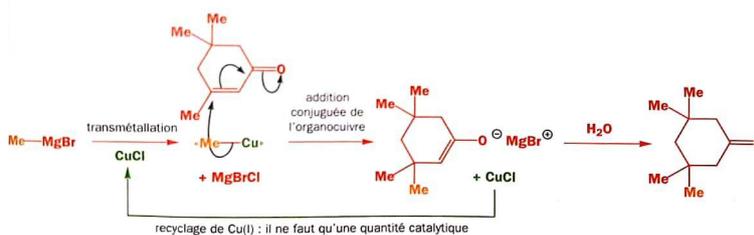


Figure 13 – Mécanisme de l'addition d'un organomagnésien sur une α -énone en présence de chlorure de cuivre (Source : Clayden (p. 239)).

Le chlorure de cuivre n'apparaît pas dans le bilan de la réaction mais en modifie sa cinétique. Il joue lui aussi le rôle de catalyseur pour orienter la régiosélectivité de la réaction.

B/ Par le choix du réactif

| **Exemple** – Hydroboration d'un alcène (**Source** : Drouin (p. 217)).

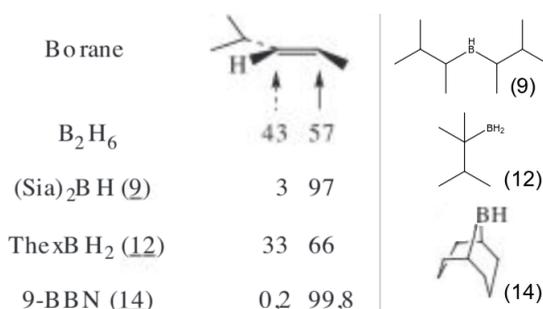


Figure 14 – Evolution de la sélectivité de l'hydroboration pour différents boranes (**Source** : Drouin (p. 217)).

La réaction d'hydroboration se fait sous contrôle stérique. Ainsi, si on augmente l'encombrement du borane réagissant avec l'alcène, on observe une augmentation de la proportion d'attaque du bore sur le carbone le moins encombré de l'alcène (celui de droite). En effet, B_2H_6 est moins encombré que ThexBH_2 , lui même moins encombré que $(\text{Sia})_2\text{BH}$ puis 9-BBN.

On peut ainsi jouer sur le borane utilisé pour augmenter la régiosélectivité de la réaction.

| **Exemple** – Addition d'un organométallique sur une α -énone

Plutôt que d'ajouter des sels de cuivre à un organomagnésien pour induire un contrôle frontalier, on peut directement utiliser un **organocuprate**, synthétisé comme suit :

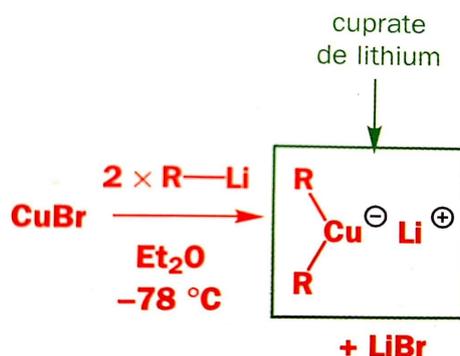


Figure 15 – Réaction de formation d'un cuprate de lithium (**Source** : Clayden (p. 239)).

L'inconvénient de cette méthode est qu'il faut deux fois plus de substrat R-Li, ce qui peut être gênant dans le cadre d'une synthèse, que si on avait utilisé un mélange d'organomagnésien et de chlorure de cuivre.

On peut également orienter la réaction vers un contrôle de charges en utilisant des **organolithiens**, plus durs que les organomagnésiens. On favorise alors une addition 1,4.

C/ Par le choix des conditions expérimentales

| **Exemple** – Hydrobromation du butadiène (**Source** : Fosset (p. 647)).

Dans l'exemple de l'hydrobromation, on ne peut ni ajouter de composé pour orienter la régiosélectivité, ni modifier le réactif. On va donc jouer sur les conditions opératoires, ici la température et la durée de l'expérience.

Température / °C	-78	-12	0	20	20
Durée / h	3	4	1,5	1,5	240
3-bromobut-1-ène	81	69	62	44	13
1-bromobut-2-ène	19	31	38	56	87

Figure 16 – Influence de la température et de la durée de l'expérience sur les proportions relatives de 3-bromobut-1-ène (produit cinétique) et de 1-bromobut-2-ène (produit thermodynamique). **Source** : Fosset (p. 647).

Pour déterminer les conditions optimales, on peut par exemple faire une étude en température et déterminer graphiquement quelle durée d'expérience permet un contrôle cinétique ou un contrôle thermodynamique, comme ce qui est fait sur le graphique suivant :

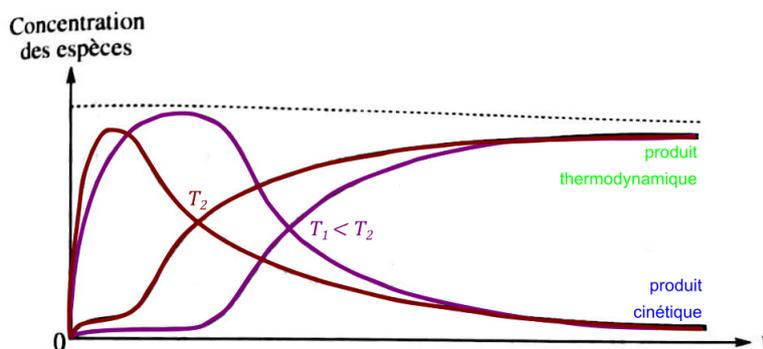


Figure 17 – Evolution de la concentration en les produits cinétique et thermodynamique en fonction du temps pour deux températures (**Source** : Fosset (p. 649)).

On observe d'une part que le contrôle thermodynamique finit toujours par s'établir au bout d'un temps long, le temps que l'équilibre soit atteint. Le contrôle cinétique correspond à un temps d'expérience court. D'autre part, si l'on augmente la température, le contrôle thermodynamique s'établit plus rapidement. On en déduit les résultats qui avaient été admis dans la sous-partie A/.

Conclusion

Le contrôle d'une réaction a une influence sur sa régiosélectivité. Dans le cadre d'une réaction sous contrôle cinétique et présentant un état de transition précoce, on peut

jouer sur les réactifs introduits ou sur les conditions opératoires pour orienter le contrôle (stérique, frontalier ou de charges) de la réaction, et donc sa stéréosélectivité.

Dans la plupart des réactions qui ont été traitées dans ce cours, il existe des centres stéréogènes créés au cours des réactions. On pourra discuter par la suite de leur configuration et de stéréosélectivité.