

Orbitales Frontières - Cycloadditions

Nous allons, dans ce chapitre, nous intéresser à la réactivité en chimie organique et voir comment les différents outils que nous avons développés au cours des chapitres précédents vont nous permettre de mieux comprendre les réactions chimiques.

La chimie organique n'est pas uniquement basée sur une liste de réactions "à apprendre par cœur" mais le chimiste organicien s'est muni d'outils lui permettant de rationaliser ce qui se passe... Il a élaboré des modèles afin de prévoir la chimiosélectivité, la régiosélectivité voire même la stéréosélectivité d'une réaction.

I. La réactivité chimique

Considérons deux réactions élémentaires¹ en compétition :



La question qui se pose alors est de prévoir quel sera le produit majoritaire de la réaction de A sur B.

1. Contrôle thermodynamique

Si cette réaction est sous contrôle thermodynamique, *le produit majoritaire est le produit thermodynamiquement le plus stable*. Une analyse comparée de la stabilité des produits C et D permet alors de conclure rapidement quant à l'évolution de la composition chimique du système. Pour qu'un ensemble de processus soit sous contrôle thermodynamique, il faut que chaque étape élémentaire soit renversable :



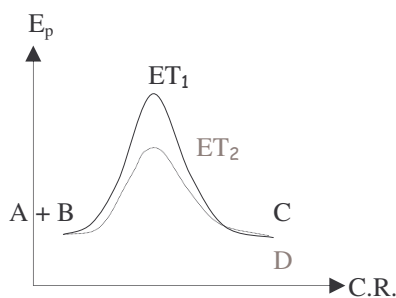
Dans ce cas, après un temps suffisamment long pour que les équilibres soient atteints, on obtient le produit thermodynamique, c'est-à-dire le produit le plus stable.

2. Contrôle cinétique

Toutefois, la plupart des réactions sont sous contrôle cinétique : *le produit majoritaire est alors celui qui est formé le plus rapidement*. Dans ce cas, comment connaître la composition finale du mélange?

¹ Un processus élémentaire est une réaction ne faisant intervenir qu'un seul état de transition (une seule étape).

La position relative des *états de transition* (ET), espèce non observable la plus haute en énergie sur un profil énergétique, permet de trancher quant au produit majoritaire. En effet, plus un état de transition est bas en énergie, plus la vitesse de la réaction est grande (plus le produit est facile à former). Considérons un profil réactionnel (énergie potentielle microscopique (E_p) en fonction de la coordonnée réactionnelle (C.R.)) tel que celui représenté ci-dessous. L'état de transition conduisant au produit D est plus bas en énergie que celui amenant au composé C : D sera donc le produit majoritaire de la réaction de A avec B.



Toutefois, l'état de transition d'un processus chimique est par nature inobservable. Il a donc fallu développer des outils pour modéliser l'évolution du système des réactifs vers les produits (sous contrôle cinétique).

a. Postulat de Hammond

En 1955, le chimiste G. S. Hammond postula que :

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

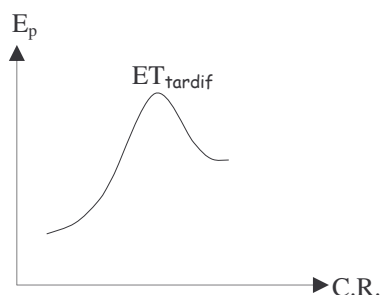
Ce postulat permet d'avoir une petite idée de l'état de transition d'une réaction élémentaire pour peu que l'on ait une idée approximative de sa position sur le chemin réactionnel par rapport aux réactifs et aux produits.

Deux cas limites peuvent alors se présenter : l'état de transition est proche des produits ou l'état de transition est proche des réactifs.

b. État de transition tardif

Considérons tout d'abord le cas d'un *état de transition plus proche* des produits que des réactifs. Un tel état de transition est dit *tardif*. C'est le cas dans les processus élémentaires

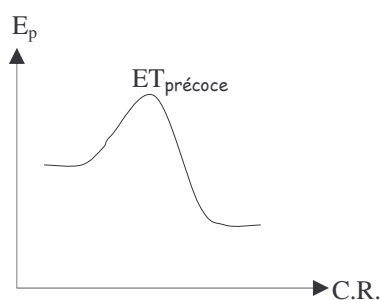
fortement endergonique ($\Delta_r G > 0$) : lorsqu'il se forme, au cours du processus élémentaire, un produit haut en énergie. Le profil réactionnel a alors l'allure suivante :



Dans ce cas, le postulat de Hammond permet d'affirmer que la structure de l'état de transition est proche de celle du produit. Tout facteur stabilisant le produit stabilisera également l'état de transition, car ils ont des structures très proches. Le produit majoritaire est le plus stable car il provient de l'état de transition le plus bas en énergie, et ce sous contrôle cinétique.

c. Etat de transition précoce

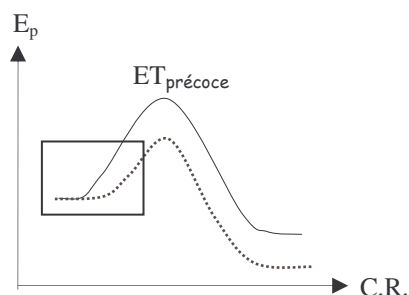
Considérons maintenant le cas où *l'état de transition est proche des réactifs*. L'état de transition est dit *précoce*. C'est le cas des processus élémentaires exergoniques ($\Delta_r G < 0$), soit quand les produits sont très stables par rapport aux réactifs. Le profil réactionnel a alors l'allure suivante :



L'état de transition est précoce et d'après le postulat de Hammond, il est proche en structure des réactifs. Par conséquent, nous allons nous intéresser au tout début du chemin réactionnel, en supposant que l'évolution du système est déterminée par les phénomènes initiaux.

Dans le cas où il peut y avoir compétition entre deux chemins réactionnels, prévoir la composition du système final à partir de considérations sur les réactifs revient à s'intéresser à la zone (encadrée) où se décide l'orientation de la réaction, et à supposer qu'il n'y a pas de

croisement entre les profils réactionnels. Cette approximation est validée par de nombreux résultats expérimentaux.



Lorsque deux molécules A et B s'approchent, l'énergie potentielle du système augmente, comme le montre le profil énergétique ci-dessus. Il est possible de décomposer arbitrairement l'énergie d'interaction en une somme de trois termes :

- ✓ un terme représentant l'influence éventuelle du solvant.
- ✓ un terme d'interaction coulombienne, liés aux attractions et répulsions entre sites chargés.
- ✓ un terme dû au transfert électronique entre les deux molécules, résultant du recouvrement de leurs orbitales moléculaires.

En général, l'influence du solvant est faible. Nous supposerons qu'elle est négligeable ou tout du moins nous supposerons qu'elle est la même pour les deux processus compétitifs que nous étudions. Deux cas limites peuvent alors être distingués :

- ✓ si le terme coulombien est prédominant (les réactifs étant des espèces chargées), l'évolution du système est sous contrôle de charge.
- ✓ si le terme coulombien est négligeable, c'est le terme orbitalaire qui l'emporte et l'évolution du système est sous contrôle orbitalaire.

Nous allons nous intéresser ici aux réactions sous contrôle orbitalaire car dans ce cas, il est difficile de prévoir l'évolution du système par des considérations simples.

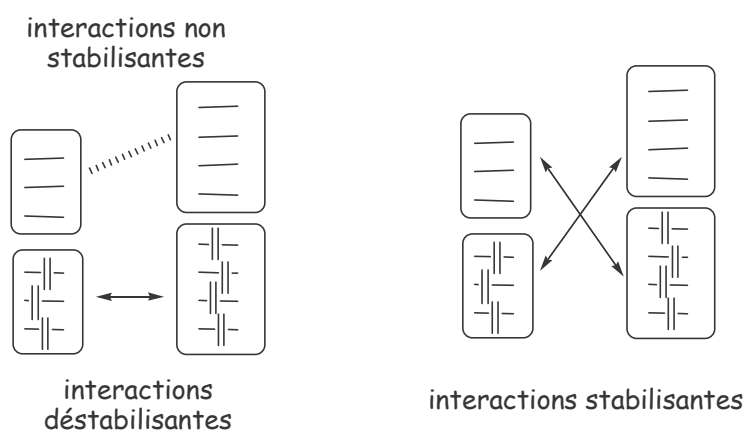
II. Modèle des orbitales frontières

1. Définition des Orbitales frontières

Lorsque les deux molécules A et B s'approchent, différentes interactions se développent entre les OM de A et les OM de B :

- ✓ les termes mettant en jeu des niveaux vides pris deux à deux sont sans intérêt.
- ✓ une interaction de deux orbitales à 4 électrons est déstabilisante.² Ces termes répulsifs concernent des niveaux de basse énergie. Ils révèlent que les deux molécules A et B ne peuvent s'interpénétrer. Ils ne conduisent pas à la formation de liaison entre les deux systèmes. On cherchera toujours à minimiser ces interactions en adoptant, par exemple, des géométries adéquates. D'une certaine façon, ils reflètent les *interactions stériques* entre atomes non liés.
- ✓ une interaction de 2 orbitales à 2 électrons est stabilisante. Ces interactions sont beaucoup plus intéressantes puisqu'elles permettent de contrebalancer les précédentes. Nous allons donc nous attacher à optimiser ces termes afin de comprendre comment la réaction est possible.

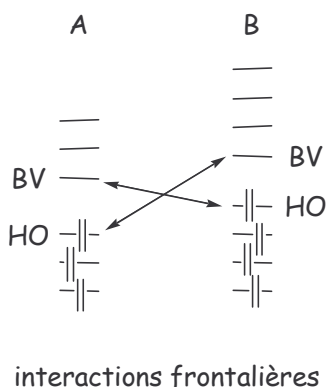
Les seules interactions attractives seront donc celles existant entre les OM occupées de A (resp. B) et les OM vacantes de B (resp. A).



Toutefois, le nombre d'interactions à calculer, bien que divisé par 2, reste important. K. Fukui (prix Nobel 1981) a introduit, en 1952, une approximation hardie :

Etant donnée que les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondant aux deux paires d'OM occupées-vacantes les plus proches, et on négligera tout le reste.

² Nous avons vu dans le cas de la molécule de dihydrogène (chap.2) que le fait de placer 4 électrons dans 2 orbitales moléculaires est destabilisant.



L'orbitale la plus haute occupée (HO) et la plus basse vacante (BV) sont appelées par Fukui *orbitales frontalières* (OF) car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes.

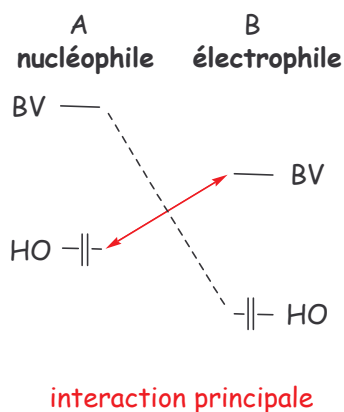
2. Justification de l'approximation des OF

Considérons l'approche des deux molécules A et B. D'après ce que nous avons vu précédemment, la stabilisation qui résulte de l'interaction entre un niveau vide de A (resp. B) et un niveau occupé de B (resp. A) est proportionnelle à $\frac{P^2}{\Delta\mathcal{E}}$ ou $\frac{S^2}{\Delta\mathcal{E}}$ où $\Delta\mathcal{E}$ est l'écart

énergétique séparant les deux niveaux de départ. Plus l'écart énergétique $\Delta\mathcal{E}$ est faible, plus l'interaction entre les deux orbitales est importante et plus la stabilisation qui en résulte est grande. Or c'est pour les orbitales HO et BV que $\Delta\mathcal{E}$ est minimal. L'interaction HO-BV conduit donc à la perturbation (ou interaction) maximale.

Plus le couple HO-BV sera proche en énergie plus l'interaction sera favorable.

Il s'agit donc de repérer quel est le couple HO-BV (HO_A-BV_B ou HO_B-BV_A) de plus petite différence d'énergie afin de déterminer quel sera le *donneur d'électrons, nucléophile intervenant par sa HO*, et *l'accepteur d'électrons, électrophile intervenant par sa BV*, au cours de la réaction.



3. Principe du recouvrement maximum

L'interaction entre les OF de A et de B dépend certes de la différence d'énergie $\Delta\varepsilon$ entre les HO et BV mais également du recouvrement S entre ces orbitales. Il faut donc chercher à rendre le recouvrement S maximal, ce qui revient à trouver la meilleure géométrie d'approche. C'est le *principe du recouvrement maximum*.

La meilleure approche des réactifs est celle permettant le recouvrement maximal des OF.

Cette règle fournit la solution de deux problèmes importants :

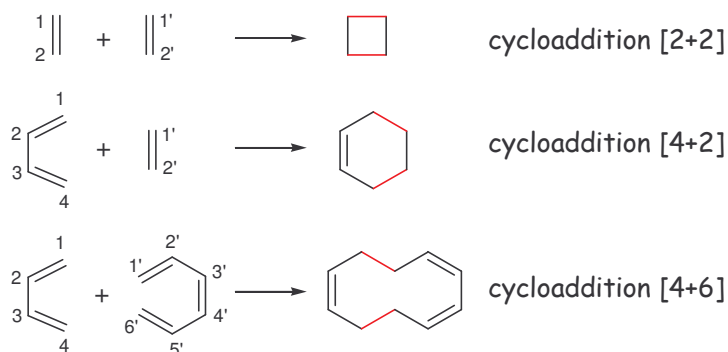
- ✓ le problème de *directionnalité* (direction préférentielle d'approche du réactif).
- ✓ Le problème de la *régiosélectivité* : quand un réactif possède plusieurs sites d'attaque possibles, *le nucléophile attaque préférentiellement le site ayant le plus gros coefficient dans la BV*.

Munis de ces outils, nous allons voir sur une famille de réactions, les cycloadditions, comment le modèle des orbitales frontières permet de trancher quant aux différentes orientations possibles d'une réaction et de prévoir ainsi la composition du système à l'état final.

III. Réactions de cycloadditions

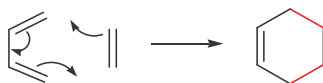
1. Définitions

Soient deux polyènes conjugués de p et de q atomes de carbone respectivement. On appelle cycloaddition $[p+q]$, la réaction de cyclisation résultant de la création des deux liaisons simples $C_1-C_{1'}$ et C_p-C_q , formation accompagnée de la disparition concomitante de deux doubles liaisons.



Les *cycloadditions [4+2]* sont plus connues sous le nom de *réactions de Diels-Alder*.

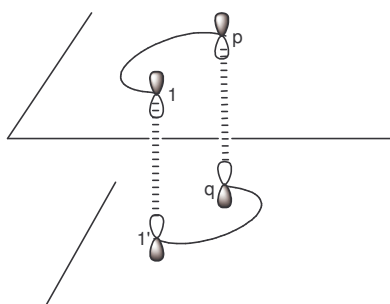
Pour ces réactions, on propose généralement un *mécanisme concerté*, selon le schéma suivant :



Nous admettrons que toutes les cycloadditions étudiées sont concertées, c'est-à-dire que les formations de liaisons simples et doubles ainsi que les disparitions des doubles liaisons se font au cours de la même étape élémentaire.

Au cours de ces réactions, il n'y a donc pas d'intermédiaire réactionnel caractérisable par ses propriétés chimiques ou physiques. Cependant, la réaction n'est pas nécessairement *synchrone* : dans l'état de transition, les deux nouvelles liaisons σ sont partiellement formées, mais la formation de l'une peut être plus avancée que celle de l'autre.

L'approche des 2 polyènes C_1-C_p et $C_1'-C_q$ se fait dans deux plans parallèles afin de permettre un recouvrement axial qui préfigure les liaisons σ .

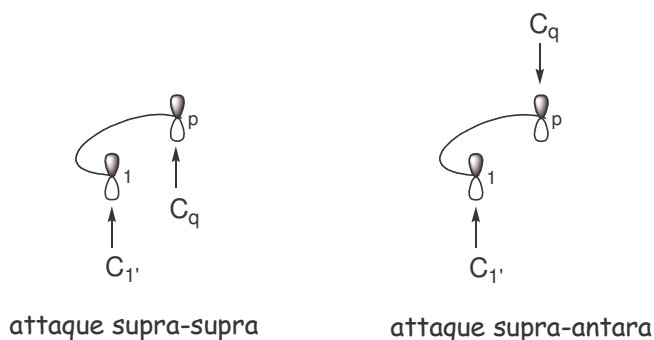


Lors d'une cycloaddition de **Diels-Alder**, le diène et le diénophile (alcène qui réagit avec le diène) s'approchent dans deux plans parallèles. Le diénophile est représenté au dessous (ou au dessus) du diène comme sur le schéma suivant :



Le plan du polyène C_1-C_p définit deux demi-espaces. Si l'approche du polyène $C_1'-C_q$ est telle que C_1' et C_q arrivent par le même demi-espace, le fragment $C_1'-C_q$ réagit de façon

suprafaciale (*supra*). Si les deux nouvelles liaisons en C_1 et C_p appartiennent à deux demi-espaces différents, le fragment C_1-C_q réagit de façon *antarafaciale* (*antara*).



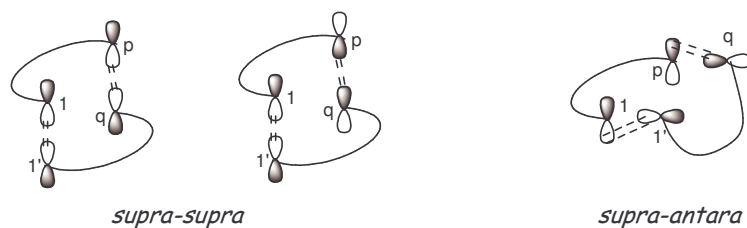
Une cycloaddition est ainsi complètement caractérisée par le nombre d'atomes impliqués dans chaque fragment ainsi que par son mode de réaction *supra* ou *antara*.

Une cycloaddition de Diels-Alder met en jeu $4n+2$ électrons π est une *réaction supra-supra*.

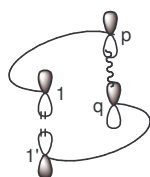
2. Règles de sélection

La cycloaddition sera considérée comme facile ("permise par symétrie") si l'état de transition correspondant est bas en énergie et difficile ("interdite par symétrie") s'il est haut en énergie. L'état de transition aura une énergie faible si les deux partenaires s'approchent l'un de l'autre de telle sorte que l'interaction de leurs orbitales frontières soit stabilisante (recouvrement en phase). Il est clair que dans une approche *supra-supra* (ou *antara-antara*), les deux OM vont bien se recouvrir si elles sont toutes les deux symétriques ou toutes les deux antisymétriques par rapport à un même élément de symétrie. Si elles sont de symétries différentes, le recouvrement total est alors nul (un recouvrement positif est compensé par un recouvrement négatif).

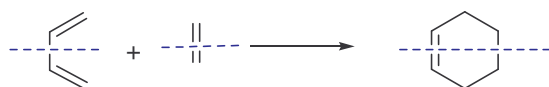
Recouvrement en phase



Recouvrement nul

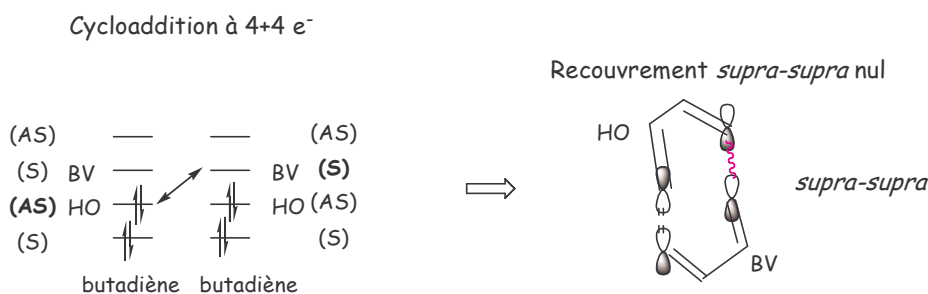
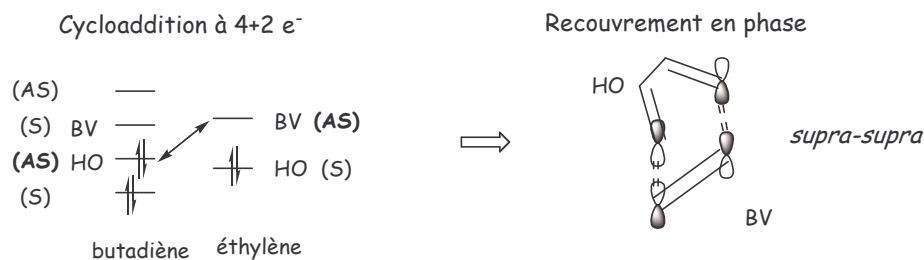


Considérons le plan de symétrie du cyclohexène, c'est également un plan de symétrie des réactifs {butadiène + éthylène}.



trace du plan de symétrie

Le butadiène possède 4 électrons π . Dans l'état fondamental, ses 2 premières OM sont occupées. La HO est la numéro 2. D'après l'alternance symétrique/antisymétrique que nous avons vue pour les polyènes linéaires, la HO est antisymétrique par rapport au plan de symétrie de la molécule (sa BV est symétrique). L'éthylène possède 2 électrons π . Sa HO est symétrique alors que sa BV est antisymétrique par rapport au plan de symétrie de la molécule. La HO du diène possède la même symétrie que la BV de l'éthylène (de même, la BV du diène a la même symétrie que la HO de l'éthylène). Les OF se recouvrent donc en phase et l'interaction supra-supra peut conduire à une réaction de cycloaddition. On dit que la ***réaction thermique est permise par symétrie***.

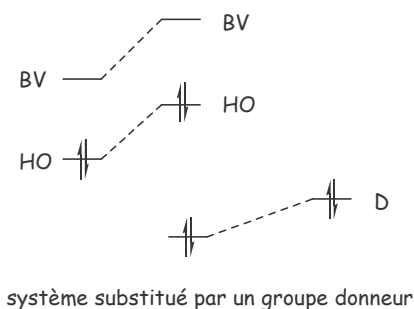


3. Sélectivités des réactions de Diels-Alder

a. La règle d'Alder

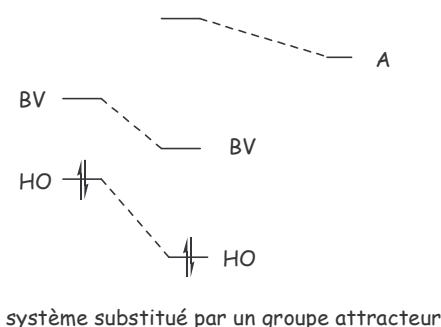
Cette règle stipule que la vitesse d'une cycloaddition croît si l'un des partenaires est enrichi et l'autre appauvri en électrons.³

Lorsqu'un polyène est substitué par un groupe donneur, sa HO et sa BV sont plus hautes en énergie que celle du polyène de départ. En effet, un groupe donneur peut être représenté par un hétéroatome D portant un doublet haut en énergie. Cette orbitale perturbe l'ensemble des OM du polyène et relève la HO et la BV du système.

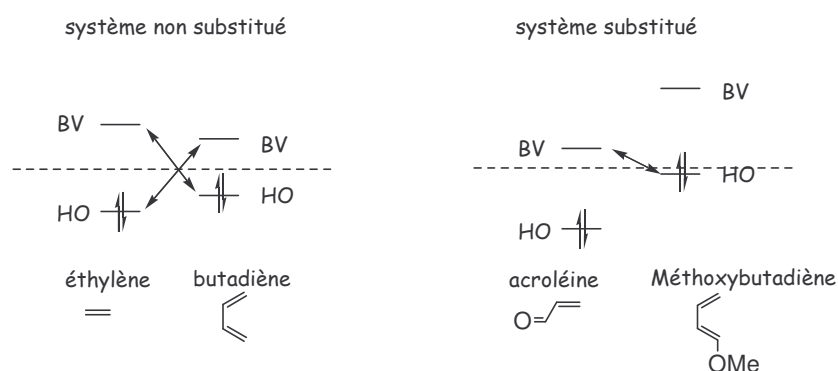


³ Au sens des organiciens, un système conjugué est enrichi en électrons s'il est substitué par des groupes donneurs (alkyles (enrichissement faible) ou par un hétéroatome : O,N,S...) apportant un doublet en conjugaison (voir annexe Formalisme des flèches). Les substituants halogénés sont difficiles à classer : ils appauvrissent *par effet inductif* et enrichissent *par effet mésomère* (i.e. par la conjugaison de leurs doublets). Un système conjugué est appauvri en électrons s'il est substitué par un groupe attracteur (C=O ou C≡N).

Réciproquement, lorsqu'un polyène est substitué par un groupe attracteur, cela revient à abaisser les énergies des HO et BV du polyène.

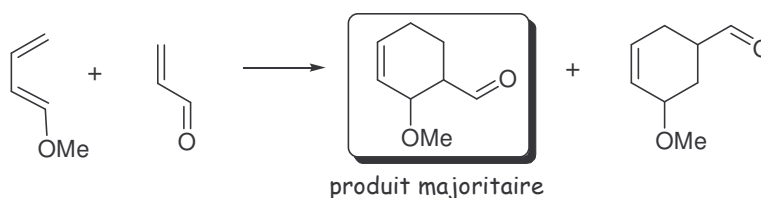


La substitution des deux polyènes rapproche ainsi la HO du diène et la BV du diénophile (cas acroléine-méthoxybutadiène), et rend la réaction plus facile, plus rapide, que celle entre les deux polyènes non substitués (cas éthylène-butadiène).



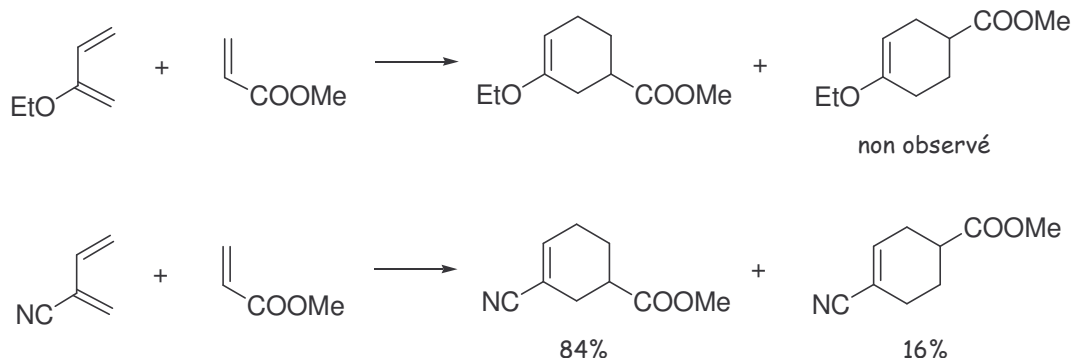
b. Régiosélectivité

A priori, la cycloaddition de 2 composés dissymétriques peut donner 2 adduits différents résultant des deux orientations relatives possibles des produits de départ.



La régiosélectivité ne paraît pas être gouvernée par l'effet stérique, puisque dans la réaction de l'acroléine avec le métoxybutadiène, le produit majoritaire est le plus encombré (2 substituants adjacents).

Les effets électrostatiques ne semblent pas non plus en cause puisqu'on obtient la même sélectivité que l'on ait un groupe donneur (OEt) ou un groupe attracteur (CN) sur le diène :

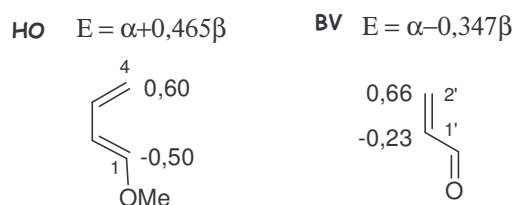


Les réactifs étant dissymétriques, l'état de transition le sera vraisemblablement aussi, avec l'une des liaisons σ se formant plus rapidement que l'autre, *réaction asynchrone*. Or, dès qu'une interaction se développe, l'orientation de la cycloaddition est complètement déterminée car il ne reste plus qu'une seule façon de fermer le cycle. Par exemple, si une première liaison tend à s'établir entre A et C, la deuxième se fera obligatoirement entre B et D:



Il suffit donc de déterminer quelle est l'interaction qui a la plus forte probabilité de s'établir en premier, en employant l'approximation des orbitales frontières.

Revenons, par exemple, sur la réaction du méthoxybutadiène sur l'acroléine. Les énergies des OF ainsi que les coefficients des sites réactifs sont présentés ci-dessous.



Considérons les différentes interactions possibles. La perturbation liée à la formation de la liaison 4-2' est de :

$$P = 0,60 \times 0,66 \times \beta = 0,396\beta$$

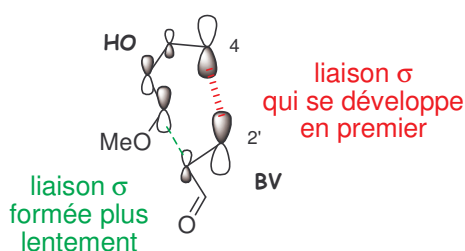
De façon analogue, on trouve en valeur absolue :

0,330 β pour la formation de la liaison 1-2'.

0,138 β pour la formation de la liaison 4-1'.

0,115 β pour la formation de la liaison 1-1'.

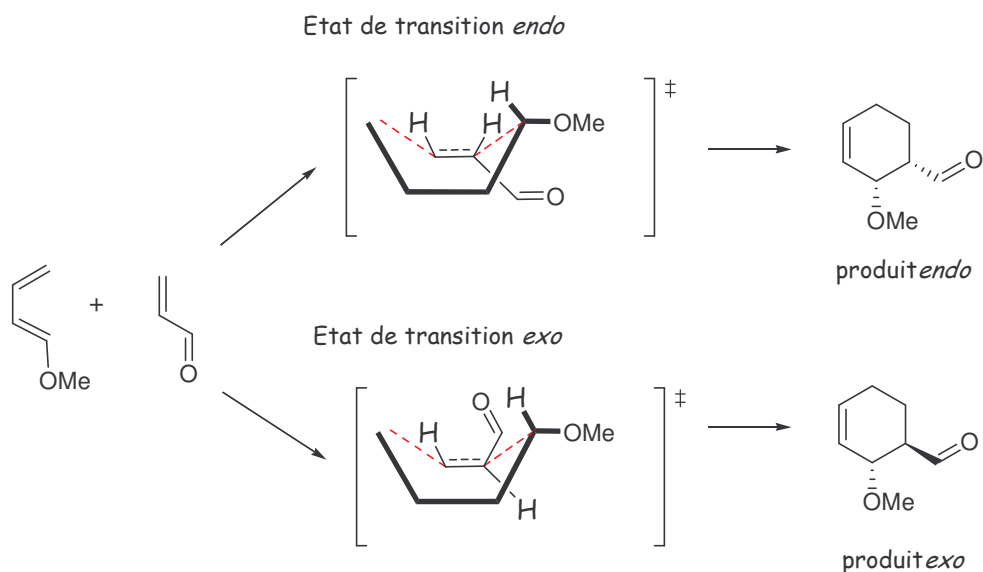
La perturbation la plus importante est celle qui conduit à la plus grande stabilisation du système. Dans ce cas, il s'agit de la perturbation 4-2'. C'est donc la liaison 4-2' qui s'établit en premier, conduisant au produit majoritaire obtenu par l'expérience.



En conclusion, une fois le couple HO-BV déterminé, la régiosélectivité est déterminée par l'interaction entre les atomes ayant les plus gros coefficients dans ces OF.

c. Stéréosélectivité : orientation *endo-exo*

Soit une cycloaddition [p+q] dans laquelle les deux partenaires s'approchent l'un de l'autre en restant dans deux plans horizontaux parallèles (réaction *supra-supra*). Deux géométries sont alors possibles. Les deux chaînes conjuguées peuvent se trouver de part et d'autre du plan contenant les deux nouvelles liaisons σ : c'est *l'orientation exo*. Si elles se trouvent du même côté de ce plan, c'est *l'orientation endo*. La réaction de Diels-Alder entre le méthoxybutadiène et l'acroléine conduit donc à deux stéréoisomères, le **produit** dit *endo* (provenant d'une approche *endo*, c'est-à-dire le substituant porté par le diénophile se trouve en dessous des carbones 2 et 3 du diène) et le **produit** dit *exo*. Ainsi, dans une vue de dessus, on peut représenter les états de transition *endo* et *exo* comme sur la figure suivante :



Dans l'état de transition *endo*, comme les molécules sont l'une au-dessus de l'autre, il apparaît des interactions secondaires entre des atomes non liés des deux polyènes, qui peuvent favoriser ou défavoriser cette orientation.

La réaction de Diels-Alder (cycloaddition [4+2]) du cyclopentadiène sur lui-même donne le dérivé *endo*. En marge des interactions principales 1-1' et 4-2' qui correspondent aux liaisons σ en train de se former, il apparaît pour le dérivé *endo* deux interactions secondaires favorables 3-3' et 2-4'. Ces dernières n'existent pas dans le dérivé *exo* dont la formation est par conséquent moins favorable.

