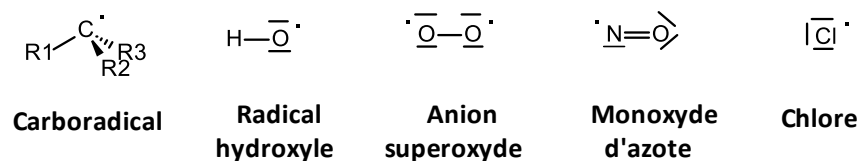


Radicaux en chimie organique

1 – Présentation des espèces radicalaires

1.1. Définition

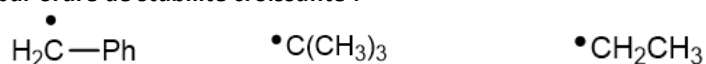
Radical = espèce neutre ou chargée présentant au moins un électron célibataire.



Les radicaux sont des composés hautement instables. *Pourquoi ?*

Quels facteurs peuvent stabiliser des carboradicaux ?

Classer les radicaux suivants par ordre de stabilité croissante :



Symbolisme :

- Les mouvements de doublets d'électrons sont traduits au moyen de flèches à double harpon ;
- Les mouvements d'électrons sont traduits au moyen de flèches à simple harpon.

Exercice 1 :

A partir des structures proposées, proposer un mécanisme réactionnel et une équation de réaction pour la transformation décrite :

Elucidation d'un mécanisme en chimie organique

Schuler, B., Fatayer, S., Mohn, F. *et al.* Reversible Bergman cyclization by atomic manipulation. *Nature Chem* **8**, 220–224 (2016)

La conversion du DBA **6** en Diyne **4** a été suivie par microscopie à force atomique (AFM). Cette technique permet de cartographier la matière à l'échelle atomique.

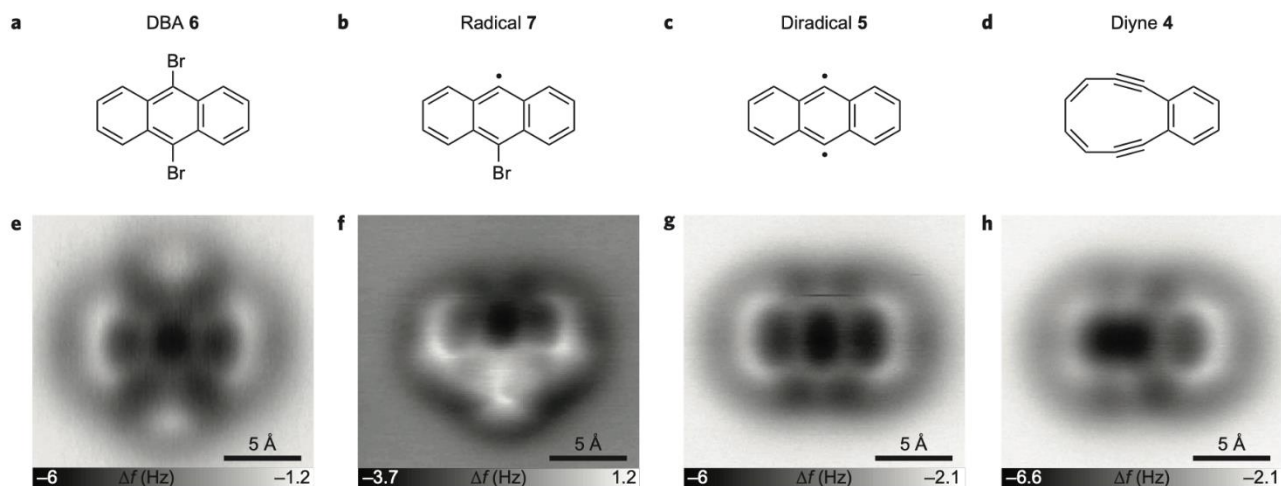


Figure 2 | Structures and AFM imaging of the starting material, reaction intermediates and product. **a-d**, Chemical structures of the reaction products formed by successive STM-induced debromination of DBA (**6**) (**a**) and subsequent retro-Bergman cyclization: DBA, 9-dehydro-10-bromoanthracene (radical **7**) (**b**), 9,10-didehydroanthracene (diradical **5**) (**c**) and 3,4-benzocyclodeca-3,7,9-triene-1,5-diyne (diyne **4**) (**d**). **e-h**, Corresponding constant-height AFM images of the molecules in **a-d**, respectively, on NaCl(2ML)/Cu(111) using a CO tip. Δf corresponds to the frequency shift of the oscillating cantilever.

1.2. Génération de radicaux

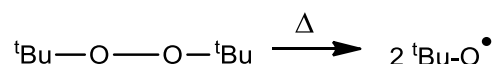
Les radicaux ayant une durée de vie très faible, ils doivent être générés in situ par rupture homolytique de liaison.

Rupture homolytique de liaison covalente ?

Comment entraîner la rupture homolytique d'une liaison covalente ?

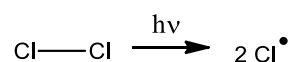
- **Par thermolyse :**

Exemple : rupture de la liaison peroxyde : $D_{O-O} = 142 \text{ kJ.mol}^{-1}$



- **Par photolyse :**

Exemple : rupture de la liaison chlore-chlore par irradiation à 494 nm



2 – Réactions des radicaux

La grande instabilité des radicaux se traduit par une **grande réactivité**. Un radical peut évoluer vers une entité plus stable par différents processus. On peut citer :

- **Par oxydo-réduction :**
 - Oxydation :
 - Réduction :
- **Par recombinaison entre radicaux**, c'est-à-dire création de liaison covalente entre eux :

Ce processus s'accompagne d'une libération d'énergie. Cette énergie est récupérée par des molécules du milieu. On décrit plus fidèlement ce processus en faisant apparaître un « partenaire de choc » :

- **Par transfert** du statut de radical à une autre structure le statut de radical :
- $$\begin{aligned} X^\bullet + Y-Z &\longrightarrow X-Y + Z^\bullet \\ X^\bullet + Y=Z &\longrightarrow X-Y-Z^\bullet \end{aligned}$$

Le transfert maintient constant le nombre total de radicaux.

Exercice 2 :

Conversion de l'alcool coniférylique (Concours Agro 2019)

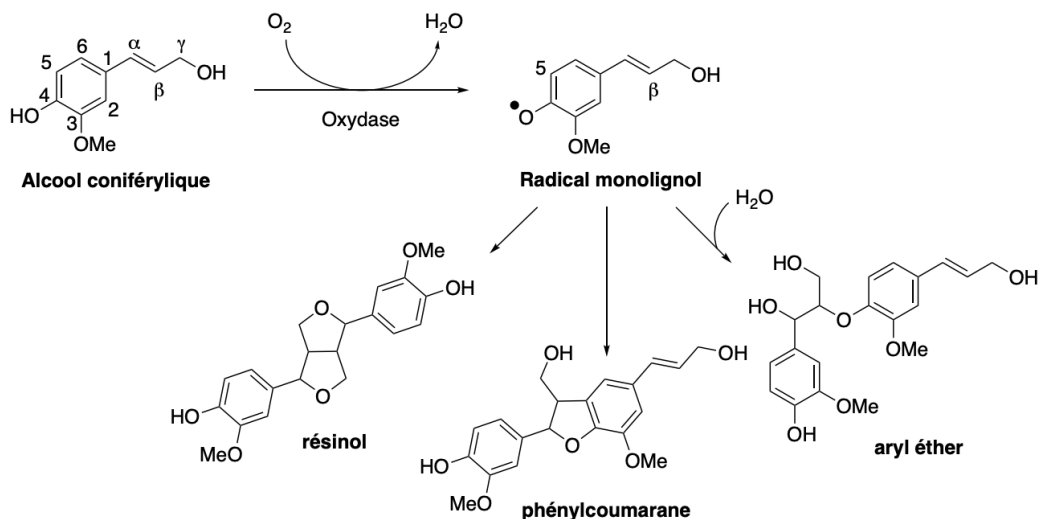


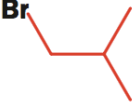


Figure 9 : Principales structures dimériques issues de l'alcool coniférylique

- D1.** Indiquer les carbones asymétriques présents dans la structure du **résinol** et préciser combien de stéréoisomères de configuration peut présenter cette structure, en motivant la réponse.
- D2.** Justifier que la formation du **radical monolignol** correspond bien à une oxydation de l'**alcool coniférylique**.
- D3.** Écrire les deux formes mésomères du radical monolignol présentant le radical en position 5 et en position β .
- D4.** Proposer des mécanismes expliquant la formation des structures **résinol** et **phénylcoumarane**, sachant qu'il s'agit respectivement de couplage β - β et β -5.
- D5.** Proposer un mécanisme expliquant la formation de la structure **aryl éther** sachant qu'elle fait intervenir une molécule d'eau.

3 – Exemple de mécanisme impliquant des radicaux comme intermédiaires réactionnels

L'hydrohalogénéation des dérivés éthyléniques consiste à opposer l'alcène au bromure d'hydrogène HBr. En fonction des conditions expérimentales retenues, la régiosélectivité peut être inversée :

Substrat		
Solvant	DMSO	CCl ₄
Luminosité	Obscurité	Rayonnement
Péroxydes ?	Absence	Présence
Produit majoritaire		

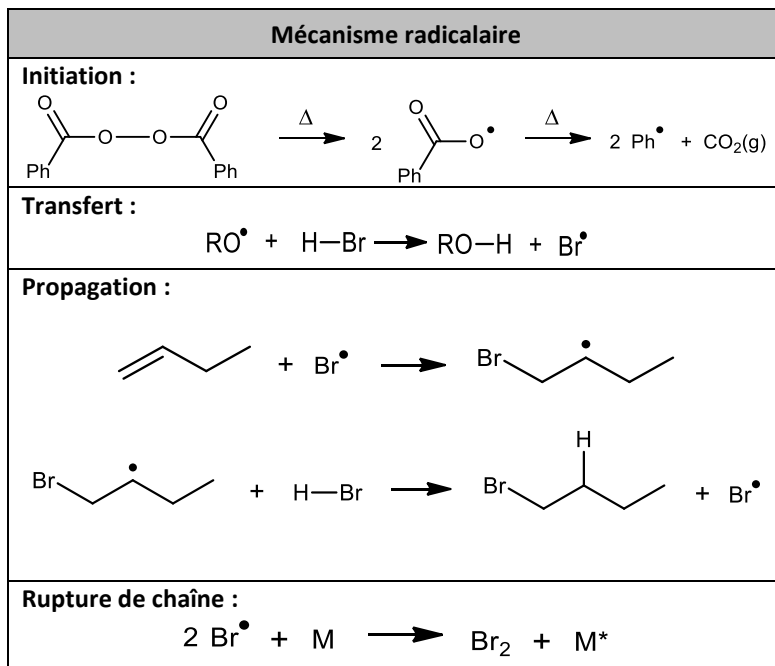
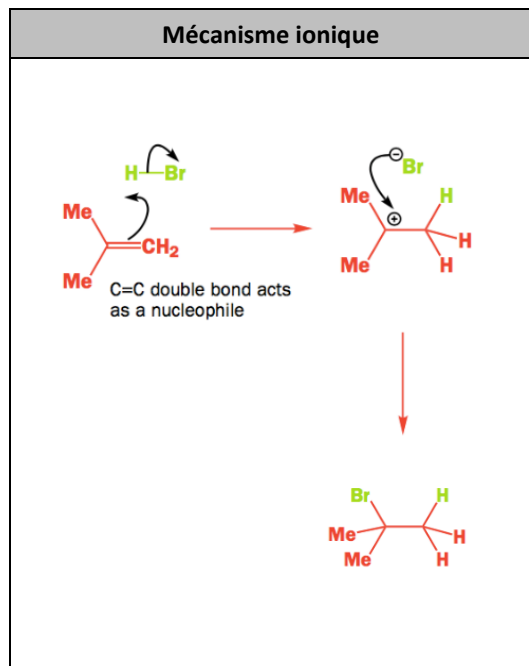
Commenter la différence de solvants retenus :

- *DMSO :*

- *CCl₄ :*

Commenter l'influence de la présence de peroxydes et de lumière sur le milieu :

Conclure sur le type de mécanisme en jeu dans chaque cas :



MECANISME IONIQUE : Rappeler et justifier la règle de régiosélectivité dans le mécanisme ionique.

MECANISME RADICALAIRE :

- *Equation de réaction :*

- *Rôle des étapes :*

L'**initiation** a pour rôle de créer des espèces radicalaires.

Le **transfert** transfère à d'autres espèces le statut de radical.

La **propagation** fabrique les produits apparaissant dans l'équation de réaction : HBr et le bromoalcane. Elle s'organise autour d'un **maillon de chaîne**.

La **rupture de chaîne** n'a pas d'utilité en tant que tel pour la production des produits. Elle traduit le fait que les radicaux étant extrêmement réactifs, ils peuvent se recombinaer entre eux. Elle produit des sous-produits comme ici Br₂.

- *Justifier la règle de régiosélectivité différente observée avec le mécanisme radicalaire.*

4 – Les réactions radicalaires en biochimie

Document 1 : Les radicaux dans le corps humain

Le vieillissement et la compréhension des facteurs qui déterminent l'horloge biologique de la mort « naturelle » ont depuis toujours suscité de nombreuses interrogations. De nombreuses « théories du vieillissement » ont été proposées depuis le début des années 30, et l'idée que le vieillissement et la mort pourraient constituer une adaptation indispensable à la survie et au développement des espèces vivantes est encore un sujet très largement débattu. Malgré l'existence de variations inter-individuelles, les traits caractéristiques de la vieillesse sont la diminution des capacités d'adaptation à l'effort et au stress, la détérioration progressive des processus métaboliques et physiologiques et l'atrophie cutanée.

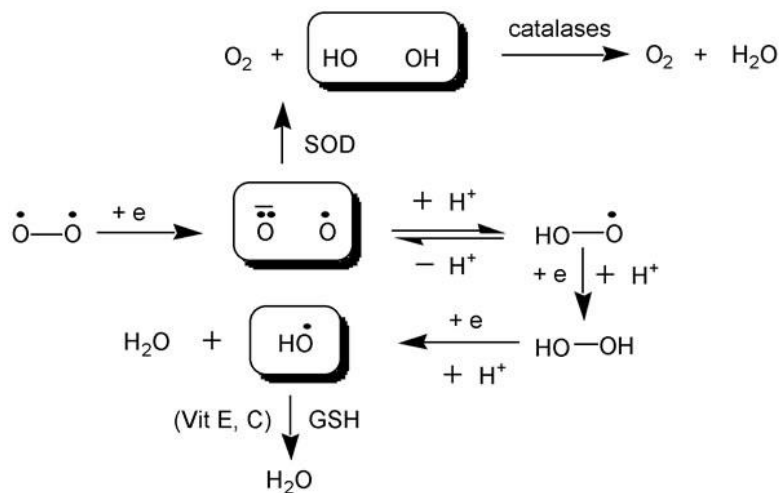
Différentes maladies sont tout particulièrement associées à cette période de la vie : les maladies cardiaques et vasculaires, les maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson), l'ostéoporose, le diabète, ainsi que certains cancers comme celui de la prostate.

La formation de radicaux libres

Parmi les différentes hypothèses qui ont été proposées pour expliquer les processus conduisant à l'affaiblissement des fonctions cellulaires au cours du vieillissement, la formation de radicaux libres oxygénés et les dommages cellulaires qu'ils peuvent causer (dégradation de molécules-clé et dysfonctionnements cellulaires – ce phénomène est couramment nommé « stress oxydant » dans la littérature) pourraient jouer un rôle prépondérant. Les radicaux libres oxygénés sont formés dans les cellules eucaryotes tout particulièrement au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Au cours de la respiration, un ensemble de complexes multiprotéiques intégrés dans la membrane interne mitochondriale et de transporteurs d'électrons tels que l'ubiquinone et le cytochrome C catalysent le transfert d'électrons provenant des intermédiaires réduits du catabolisme ($NADH/FADH_2$) vers un accepteur final, l'oxygène moléculaire. Cependant, pour une quantité non négligeable d'oxygène (5 à 10%, voire plus dans certaines conditions physiopathologiques), des réactions de transfert monoélectronique pourront être favorisées.

Bien qu'acceptant toujours au total quatre électrons pour former H_2O , l'oxygène sera réduit par étapes monovalentes, produisant ainsi trois types d'intermédiaires réactifs, le radical superoxyde, $O_2^{\bullet-}$, le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et le radical hydroxyle OH^{\bullet} .



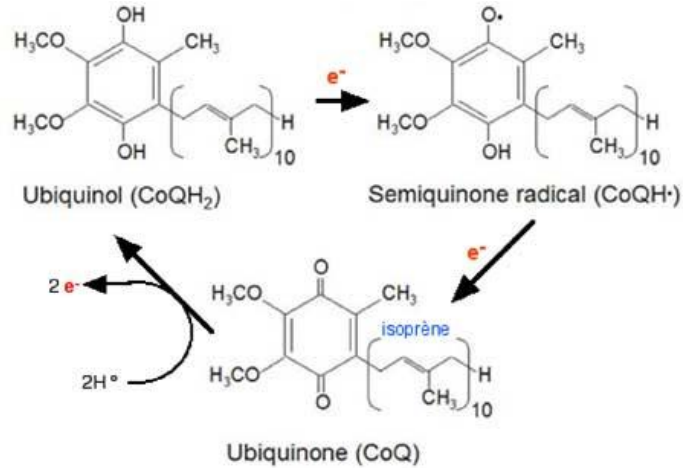
Ces espèces vont alors soit indirectement favoriser, soit directement initier des réactions en chaîne dont la première étape est souvent la rupture homolytique des liaisons carbone-hydrogène ou l'addition sur les doubles liaisons carbone-carbone des biomolécules constituant le « squelette » de la cellule (phospholipides, protéines, acides nucléiques).

Il existe des systèmes antioxydants naturels de régulation et de protection de nature enzymatique (superoxyde dismutases (*SOD*), catalases et peroxydases) et non enzymatique (vitamines *C* et *E*, glutathion réduit). Mais ceux-ci peuvent s'avérer insuffisants lorsque le flux d'espèces oxydantes est trop important, ce qui peut être le cas en situation pathologique.

Document 2 : Production d'anions superoxydes

Le site exact où se produit la réduction monoélectronique du dioxygène en anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ fait toujours l'objet de débats.

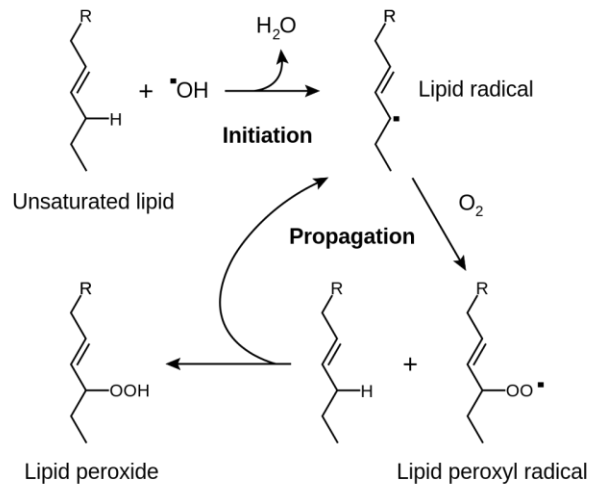
Récemment, c'est le couple faisant intervenir la coenzyme Q_{10} (CoQ_{10}) qui a été proposé pour ce rôle, le radical semi-ubiquinone $CoQH^{\bullet}$ paraissant bien être le centre le plus favorable à la génération d' $O_2^{\bullet-}$.



Document 3 : Espèces radicalaires et altération des propriétés cellulaires

La mitochondrie qui, comme nous l'avons mentionné précédemment, est considérée comme la source majeure de production cellulaire de radicaux libres, a fait l'objet de nombreuses études.

De très nombreux éléments permettent actuellement d'affirmer que les radicaux libres, en induisant des réactions de peroxydation lipidique, sont responsables d'une part importante de la diminution de la fluidité membranaire et de la baisse d'activité de certains transporteurs tels que la cytochrome oxydase, dans les mitochondries de tissus âgés.



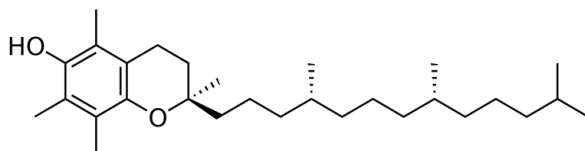
Le produit de cette peroxydation est un hydroperoxyde lipidique (« lipid peroxyde »), qui joue un rôle important dans le développement d'athérosclérose (accumulation de lipides et de tissus adipeux dans une artère).

Document 4 : Les antioxydants

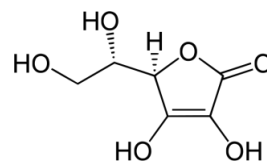
Il existe des systèmes antioxydants naturels de régulation et de protection de nature enzymatique (superoxyde dismutases (*SOD*), catalases et peroxydases) et non enzymatique (vitamines *C* et *E*, glutathion réduit). Mais ceux-ci peuvent s'avérer insuffisants lorsque le flux d'espèces oxydantes est trop important, ce qui peut être le cas en situation pathologique.

Les substances antioxydantes non enzymatiques inhibent la propagation des réactions radicalaires en formant, à partir d'un radical très réactif, un autre radical moins réactif. On les appelle « antioxydants ». Elles peuvent être liposolubles (vitamine *E*, β -carotène) et se localiser dans les membranes ; ou hydrosolubles (acide ascorbique) et être stockées dans le cytosol.

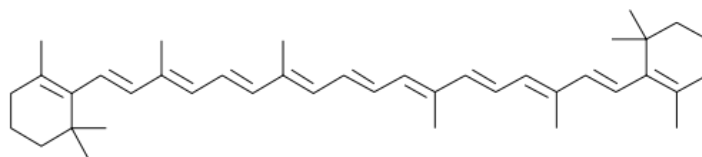
Par exemple, la vitamine *E* est un phénol qui peut réagir avec les radicaux peroxydes ROO^* , et ainsi inhiber la propagation de l'oxydation des lipides.



α -tocophérol (vitamine E)

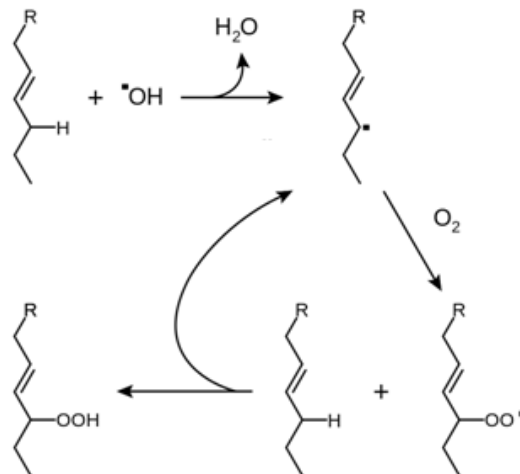


Acide ascorbique (vitamine C)



β -carotène

1. D'où provient la présence d'espèces radicalaires dans l'organisme ?
2. Comment justifier la formation relativement facile du radical semi-ubiquinone $CoQH^*$?
3. Ajouter les flèches sur le mécanisme de la peroxydation des acides gras insaturés.



4. Justifier le rôle antioxydant de la vitamine E vis-à-vis de la peroxydation des lipides, en écrivant notamment les mécanismes des réactions de son action.
5. Quel est le point commun entre toutes les espèces antioxydantes présentées ?