

Cinétique chimique

Nicolas Gouault/UFR Pharmacie-Rennes

UE 8.3: Conception des composés d'intérêt thérapeutique



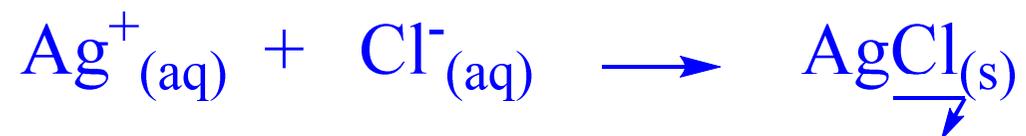
Objectifs

A l'issue de ce cours, vous devrez être capable de:

- ❖ Expliquer ce que l'on entend par vitesse de réaction et donner les facteurs qui influencent la vitesse d'une réaction;
- ❖ Calculer la vitesse moyenne ou instantanée d'une réaction à partir de données numériques ou graphiques;
- ❖ Donner l'expression de la loi de vitesse d'une réaction;
- ❖ Déterminer des ordres partiels ou un ordre global de réaction;
- ❖ Connaître les caractéristiques d'une réaction d'ordre 0, 1 et 2;
- ❖ Donner l'expression de la loi d'Arrhénius et définir l'énergie d'activation;
- ❖ Calculer l'énergie d'activation à partir de 2 valeurs de constantes de vitesse;
- ❖ Définir le mécanisme (simple ou complexe) à partir de l'ordre de réaction;
- ❖ Faire la différence entre état de transition et intermédiaire réactionnel;
- ❖ Définir un catalyseur, ses caractéristiques et son mode d'action.

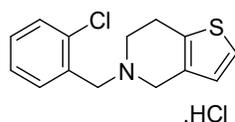
Introduction

Chaque réaction chimique est caractérisée par une vitesse propre.
Certaines réactions semblent avoir lieu quasi instantanément:

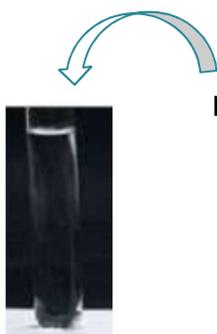
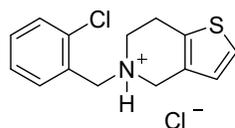


Réaction utilisée dans la *Pharmacopée Européenne* pour identifier des substances médicamenteuses sous forme de chlorhydrate ou rechercher la présence de chlorure (essai de pureté).

Chlorhydrate
de ticlopidine



Anticoagulant



Ajout de
nitrate d'argent
AgNO₃



Formation d'un
précipité blanc

AgCl_(s)

Introduction

D'autres réactions, telle la réaction
$$\text{H}_2(\text{g}) + \text{N}_2(\text{g}) \rightleftharpoons 2 \text{NH}_3(\text{g})$$
 se déroulent très lentement.

La **cinétique chimique** étudie l'évolution de ces réactions au cours du temps (**vitesse** des réactions chimiques). Connaître les paramètres qui influencent la vitesse d'une réaction présente deux avantages :

- ✓ trouver les conditions les plus favorables pour réaliser une réaction (synthèse industrielle);
- ✓ Obtenir des informations sur le mécanisme réactionnel.

I- Notion de vitesse de réaction

Une réaction n'est pas un processus instantané, elle se déroule dans le temps et a une durée. A tout moment de son déroulement, des molécules de réactifs disparaissent et des molécules de produits se forment. Le temps nécessaire à la réalisation d'une réaction, autrement dit sa vitesse, varie énormément d'une réaction à une autre.

I- Notion de vitesse de réaction

De **nombreux facteurs** influencent la vitesse d'une réaction:

- La **température**, une augmentation de température accélère en général v ;
- Les **concentrations** des réactifs ou leur pression partielle;
- La présence ou non de **radiations lumineuses**;
- La **surface de contact** entre les réactifs (agitation de liq non miscibles) ou état de division pour les solides (métaux pyrophoriques);
- Les **catalyseurs** qui augmentent v sans changer le bilan réactionnel;
- La **géométrie** des réactifs (accès aux sites actifs);
- La nature des **solvants** utilisés.

I- Notion de vitesse de réaction

I-1 Vitesse moyenne et vitesse instantanée

La vitesse d'une réaction chimique mesure la **quantité de produits formés (ou de réactifs consommés) pendant un intervalle de temps donné.**

- ✓ Si l'intervalle de temps considéré est relativement grand, on parlera de vitesse moyenne;
- ✓ Si l'intervalle de temps est très court (tend vers zéro), on parlera de vitesse instantanée.

Soit une réaction dont le bilan global est: $\alpha\mathbf{A} + \beta\mathbf{B} \rightarrow \gamma\mathbf{C} + \delta\mathbf{D}$

Il suffit de définir une vitesse par rapport à l'un des constituants du système pour que les autres soient connus selon la relation:

$$v_i = -\frac{1}{\alpha} \frac{d[\mathbf{A}]}{dt} = -\frac{1}{\beta} \frac{d[\mathbf{B}]}{dt} = \frac{1}{\gamma} \frac{d[\mathbf{C}]}{dt} = \frac{1}{\delta} \frac{d[\mathbf{D}]}{dt}$$

Cette définition de la vitesse n'est valable que dans le cas de réactions en **milieu homogène** ainsi que pour un **volume constant**.

I- Notion de vitesse de réaction

I-1 Vitesse moyenne et vitesse instantanée



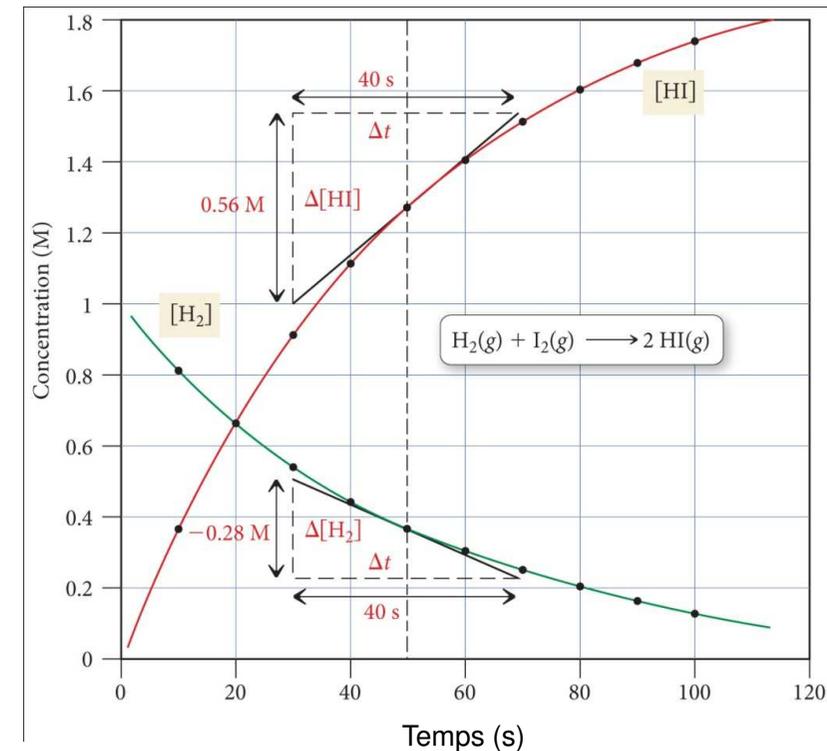
Expression de la vitesse de réaction:

✓ disparition des réactifs:

$$v = - \frac{d[\text{H}_2]}{dt} = - \frac{d[\text{I}_2]}{dt}$$

✓ apparition du produit:

$$v = + \frac{1}{2} \cdot \frac{d[\text{HI}]}{dt}$$



✓ 2 moles de HI produites pour 1 mole de H₂ et I₂ consommées;

✓ La concentration de HI augmente 2 fois plus vite que la concentration de H₂ diminue.

I- Notion de vitesse de réaction

I-1 Vitesse moyenne et vitesse instantanée

- ✓ Vitesse moyenne sur 60 secondes:

$$V_M = +1/2 \frac{[HI]_{60} - [HI]_0}{60 - 0} = - \frac{[H_2]_{60} - [H_2]_0}{60 - 0}$$

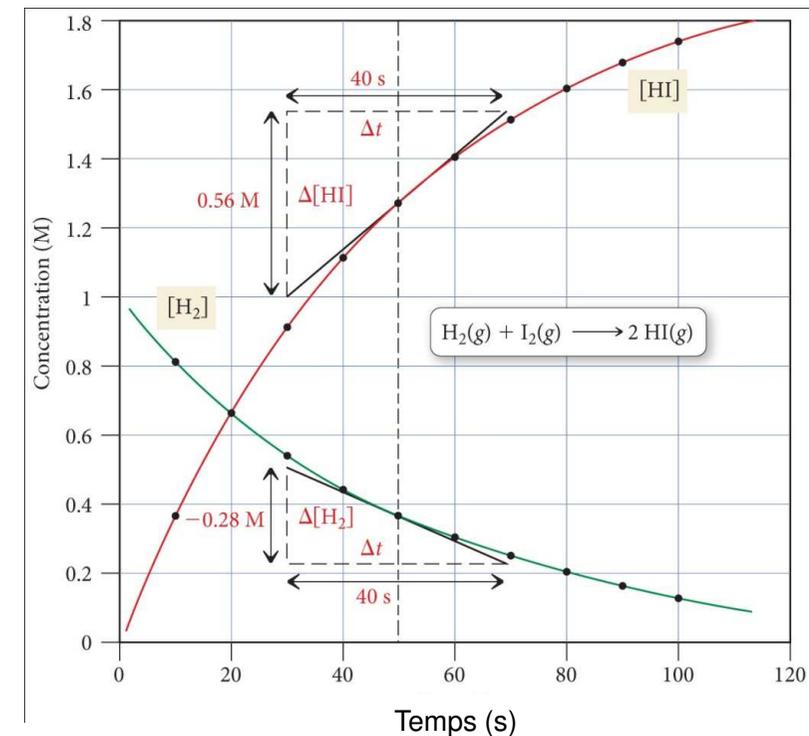
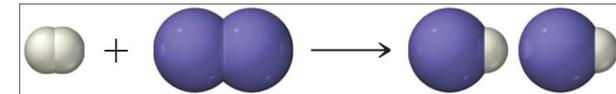
$$V_M = +1/2 \frac{1,4}{60} = - \frac{-0,7}{60}$$

$$V_M = 11,67 \cdot 10^{-3} \text{ M} \cdot \text{s}^{-1}$$

- ✓ Vitesse instantanée en chaque point de la courbe (déterminée par le calcul de la pente de la tangente à la courbe):

$$V_{50} = +1/2 \frac{0,56}{40} = - \frac{-0,28}{40}$$

$$V_{50} = 7 \cdot 10^{-3} \text{ M} \cdot \text{s}^{-1}$$

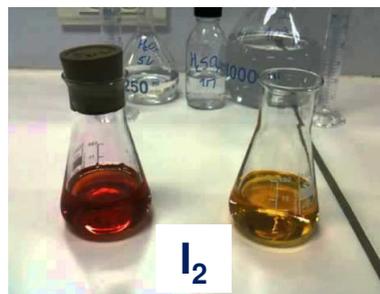


I- Notion de vitesse de réaction

I-2 Mesure des vitesses de réaction

Quelle que soit la définition donnée à la vitesse de réaction, sa mesure repose sur la **détermination expérimentale de la composition chimique du mélange réactionnel**, à divers instants au cours de la réaction. On peut, par exemple, doser un des produits ou un des réactifs à des intervalles de temps donnés.

Dans l'exemple suivant, l'évolution de la réaction est marquée par l'apparition d'une coloration brune.



$$E^0(\text{I}_2/\text{I}^-) = + 0,54 \text{ V}_{/\text{ENH}}$$

$$E^0(\text{S}_2\text{O}_8^{2-}/\text{SO}_4^{2-}) = + 2,01 \text{ V}_{/\text{ENH}}$$

I- Notion de vitesse de réaction

I-2 Mesure des vitesses de réaction

Méthodes chimiques: mesure des [] molaires dans un milieu liquide homogène souvent par dosages (acide-base; oxydo-réduction).

Mesures physiques:

- indice de réfraction;
- mesure d'une pression partielle ou totale qui augmente ou qui diminue;
- mesure du pH;
- mesure de la conductivité (nombre d'ions de part et d'autre de la réaction);
- mesure colorimétriques;
- mesure des quantités de chaleur (réactions exothermiques ou endothermiques);
- mesure en continu d'une grandeur liée aux concentrations qui perturbent moins le milieu réactionnel.

II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-1 Relation générale, ordre partiel, ordre global



Expérimentalement, opérer une dilution du milieu réactionnel avec le solvant de réaction revient à diminuer les concentrations, le bilan quantitatif reste inchangé, mais on constate que la vitesse de réaction diminue.

Au contraire si on augmente la concentration d'un réactif la vitesse de réaction augmente.

La **loi de vitesse** décrit comment la vitesse dépend de la concentration des réactifs.

La relation est de la forme:

$$v = k.[A]^n.[B]^q.[C]^r$$

k , constante de vitesse, ne dépend pour une réaction que de la t°

n , q et r sont appelés **ordres partiels** de la réaction par rapport à A, B et C.

$p = n+q+r$ est appelé **ordre global** de la réaction.

II- Loi générale de la vitesse de réaction

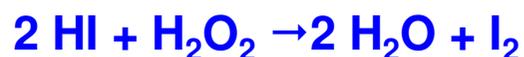


II-2 Etapes élémentaires, molécularité

Des réactions sont dites **simples ou élémentaires** lorsqu'elles s'effectuent sans étapes intermédiaires. L'ordre par rapport à chaque réactif est alors égal au coefficient stoechiométrique (α , β et $\gamma = n$, q et r). Si une étape est élémentaire, la **molécularité** (nbre de molécules de réactifs qui entrent en collision) est égale à p (ordre global)

Dans les autres cas, les réactions sont **complexes** et n , q et r sont différents de α , β et γ .

Exemple:



molécularité $m = 3$

$$v = k \cdot [\text{HI}] \cdot [\text{H}_2\text{O}_2]$$



ordre global de la réaction = 2



Déterminé expérimentalement

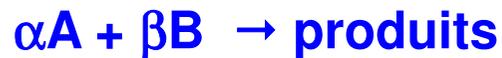
Etape cinétiquement déterminante: la réaction **lente impose sa vitesse.**

Remarque: en dehors de l'aspect cinétique (vitesse), la détermination de l'ordre et de la molécularité va permettre d'élucider **les mécanismes des réactions**

II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-3 Détermination expérimentale des ordres de réactions (réactions simples ou élémentaires)

L'ordre des réactions ne peut être déterminé qu'**expérimentalement** et il ne peut pas être mesuré directement. Le principe général des différentes méthodes utilisables est de déterminer successivement l'ordre par rapport à chacun des réactifs, en neutralisant l'influence des autres. Il suffit pour cela, qu'ils soient présents en grand excès.



Grand excès de B

$$v = k \times [A]^\alpha \times [B]^\beta$$

$$v = k \times [A]^\alpha \times k'' = k' \times [A]^\alpha$$

On peut jouer sur la concentration initiale de $[A]_0$ en prenant les valeurs:

$$2x [A]_0; 3x [A]_0; 4x [A]_0$$

Si la vitesse ne varie pas : **ordre partiel 0**

Si la vitesse est x2; x3; x4 : **ordre partiel 1**

Si la vitesse est x4; x9; x16 : **ordre partiel 2**

II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-4 Détermination expérimentale des ordres de réactions (réactions simples ou élémentaires)



$$v = k \times [A]^\alpha \times k'' = k' \times [A]^\alpha$$

si lorsque $3x [A]_0$, $v = 3 v_i$

$$\begin{aligned} 3v_i &= k' \times [3A_0]^\alpha & 3 &= [3]^\alpha & 1 &= \alpha \\ v_i &= k' \times [A_0]^\alpha \end{aligned}$$

si lorsque $3x [A]_0$, $v = 9 v_i$

$$\begin{aligned} 9v_i &= k' \times [3A_0]^\alpha & 9 &= [3]^\alpha & 2 &= \alpha \\ v_i &= k' \times [A_0]^\alpha \end{aligned}$$

II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-3 Détermination expérimentale des ordres de réactions (réactions simples ou élémentaires)

Méthode de Van't Hoff



$$v = k \times [A]^\alpha \times [B]^\beta$$

$$v = k' \times [A]^\alpha$$



$$\ln v = \alpha \ln [A] + \ln k'$$

On trace la droite expérimentale $\ln v = f(\ln [A])$

La pente de la droite correspond à α (ordre partiel par rapport à A).

On procède de la même façon pour déterminer l'ordre partiel par rapport à B.

II- Loi générale de la vitesse de réaction

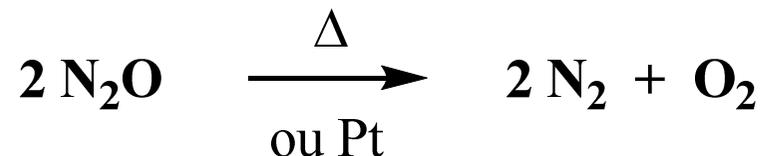
II-4 Détermination expérimentale des ordres de réactions

II-41 Réaction d'ordre 0



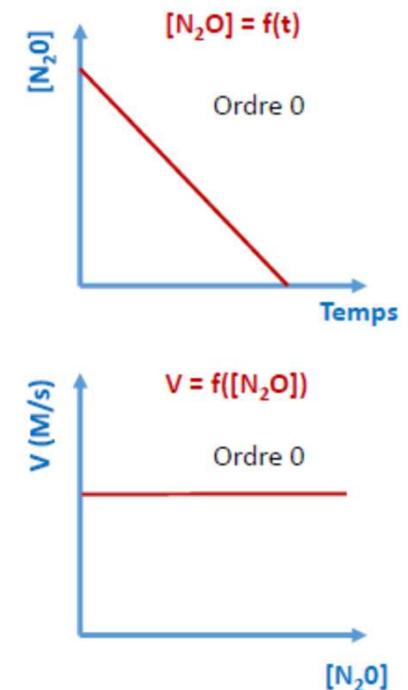
La vitesse est indépendante de la concentration en réactif [A]

Exemple: le protoxyde d'azote (ou oxyde nitreux) de formule N_2O utilisé pour ses propriétés anesthésiques et antalgiques peut se décomposer à haute température (ou en présence de platine comme catalyseur) en diazote et dioxygène selon la réaction



La vitesse de cette réaction ne varie pas lorsque la concentration initiale en N_2O est modifiée

$$\mathbf{V = k \cdot [N_2O]^0 = k}$$



II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-4 Détermination expérimentale des ordres de réactions

II-42 Réactions d'ordre 1 ($m = p = 1$)



Il s'agit de réactions dont la loi de vitesse est de la forme $v = k [A]$, l'ordre, par rapport aux autres réactifs, si ils existent, étant nul. Mais il peut aussi s'agir de réactions dont la loi de vitesse est de la forme $v = k [A] [B]$, réalisées en présence d'un **large excès de B par rapport à A**, auquel cas, la quantité de B consommée sera négligeable et on considèrera que sa concentration reste constante pendant toute la durée de la réaction. La loi de vitesse prendra alors la forme $v = k' [A]$ avec $k' = k [B]$.

La loi de variation de [A] en fonction du temps s'exprime par la relation:

$$v = k \cdot [A] = - \frac{d[A]}{dt} \quad \Rightarrow \quad \frac{d[A]}{[A]} = - k \cdot dt \quad \Rightarrow \quad \int_{[A_0]}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = - k \int_{t=0}^t dt$$

$$\ln[A] - \ln[A_0] = -kt \quad \ln \frac{[A_0]}{[A]} = k \cdot t \quad \text{ou} \quad 2,3 \log \frac{[A_0]}{[A]} = k \cdot t$$

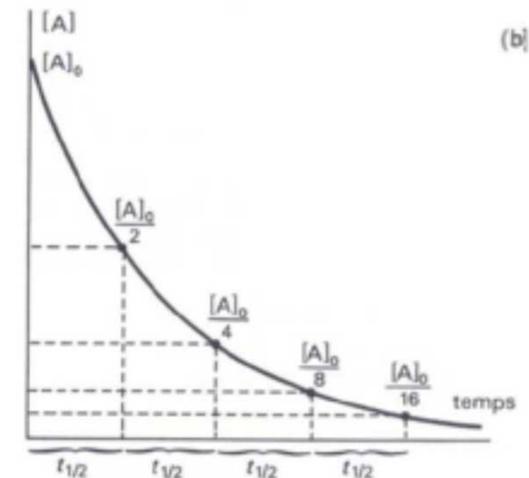
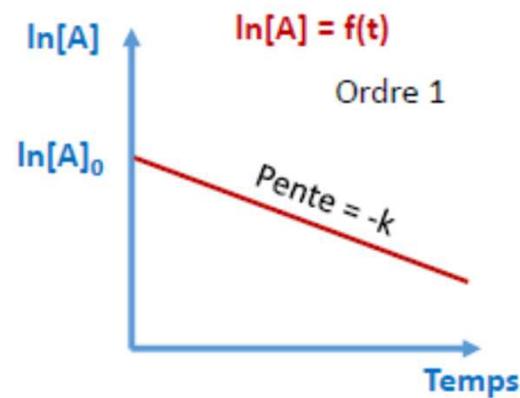
II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-4 Détermination expérimentale des ordres de réactions (réactions simples ou élémentaires)

II-42 Réactions d'ordre 1 ($m = p = 1$)

$$\ln[A] = -kt + \ln[A_0]$$

$$[A] = [A_0].e^{-kt}$$



$$\ln \frac{[A_0]}{[A]} = k.t \quad \Rightarrow \quad \ln \frac{[A_0]}{\frac{[A_0]}{2}} = k.t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

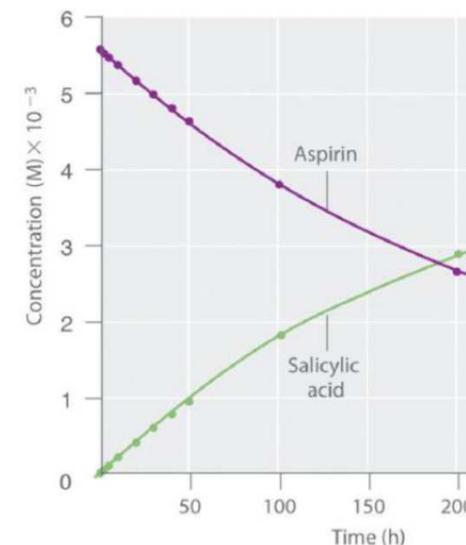
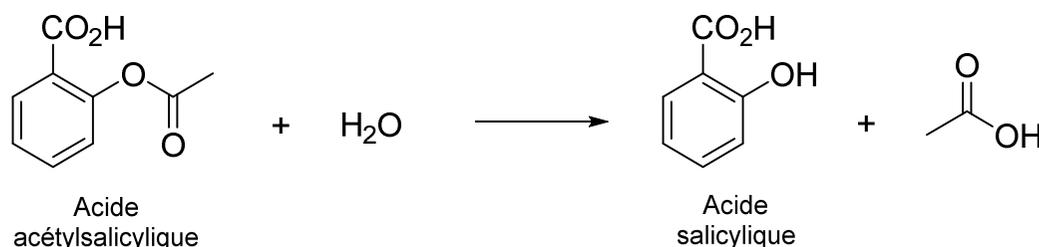
k en s^{-1} ou $heure^{-1}$
Unité de temps $^{-1}$

II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-4 Détermination expérimentale des ordres de réactions (réactions simples ou élémentaires)

II-42 Réactions d'ordre 1 ($m = p = 1$)

Exemple: la réaction d'hydrolyse de l'aspirine (ou acide acétylsalicylique) qui aboutit à la formation de l'acide salicylique et de l'acide acétique est très lente à pH 7,0. L'hydrolyse est beaucoup plus rapide dans des conditions acides, tel que dans l'estomac par exemple. Si le milieu étant tamponné à pH 7,0, cette hydrolyse obéit alors à une cinétique d'ordre 1.



II- Loi générale de la vitesse de réaction

II-4 Détermination expérimentale des ordres de réactions (réactions simples ou élémentaires)

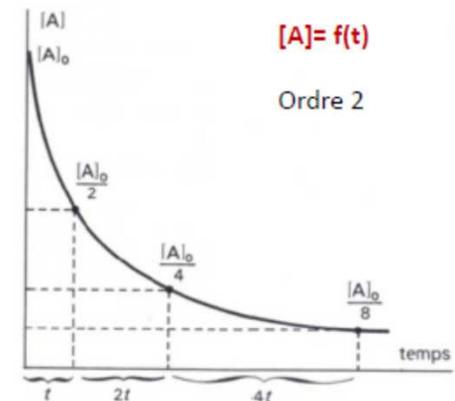
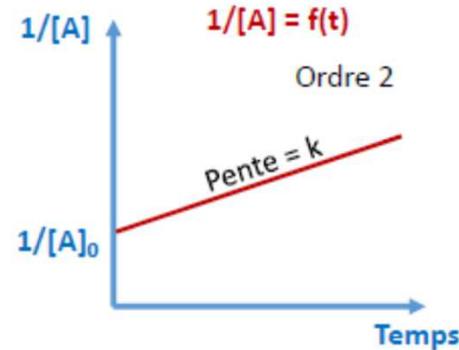
II-4.2 Réactions d'ordre 2 ($m = p = 2$)

$$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A_0]} = kt$$

$$\frac{1}{\frac{[A_0]}{2}} - \frac{1}{[A_0]} = kt_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{K[A_0]}$$

$t_{1/2}$ dépend de la concentration initiale



III- Variation de la vitesse avec la température

III-1 Loi d'Arrhénius

Dans une très grande majorité des cas une **élévation de température accélère les réactions**. L'influence de la température s'exerce par l'intermédiaire de la constante de vitesse k qui figure dans la loi de vitesse d'une réaction. On constate expérimentalement que $\ln k$ est proportionnel à $1/T$ (T = température absolue) et il a été établi que la relation liant k et T est de la forme:

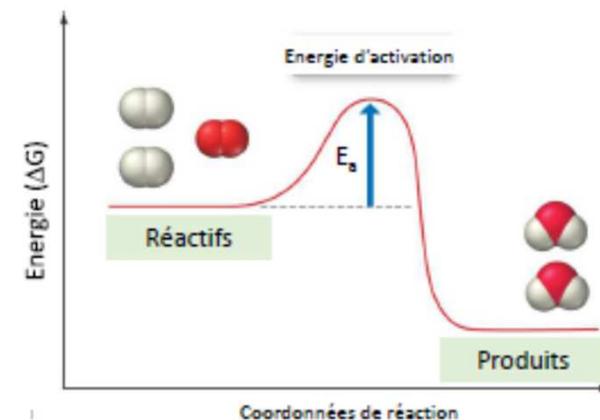
$$k = A e^{\frac{-E_a}{RT}}$$

A : constante d'action

T : t° absolue en K

E_a : énergie d'activation en cal

R : constante des gaz parfaits (= $2\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)



III- Loi d'Arrhénius

III-2 Détermination de E_a

Par le calcul

$$k_1 = A \cdot e^{-E_a/RT_1}$$

$$k_2 = A \cdot e^{-E_a/RT_2}$$

$$\frac{k_1}{k_2} = e^{\left(\frac{E_a}{RT_2} - \frac{E_a}{RT_1} \right)}$$

$$\ln \frac{k_1}{k_2} = \frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) = \frac{E_a}{R} \left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 \cdot T_2} \right)$$



$$E_a = R \frac{T_1 \cdot T_2}{T_1 - T_2} \ln \frac{k_1}{k_2}$$

III- Loi d'Arrhénius

III-3 Détermination de E_a

Méthode graphique

$$k = A e^{\frac{-E_a}{RT}}$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

Si on dispose des valeurs de k pour plusieurs valeurs de T on peut tracer la droite

$$\ln k = f\left(\frac{1}{T}\right)$$

La pente de cette droite $-\frac{E_a}{R}$ permet de calculer E_a

L'ordonnée à l'origine permet de connaître la valeur de A

Précision correcte pour ΔT pas supérieur à 50°

IV- Mécanismes réactionnels

L'étude des vitesses de réactions permet de discuter des mécanismes réactionnels et de décomposer la réaction en une série d'étapes élémentaires.

Les intermédiaires réactionnels sont des espèces qui ne sont ni des réactifs ni des produits.

Ils sont des centres actifs de courte durée de vie.

- ❖ Réaction simple en une étape (état de transition);
- ❖ Réaction complexe: succession de plusieurs étapes (un ou plusieurs intermédiaires réactionnels)

IV- Mécanismes réactionnels

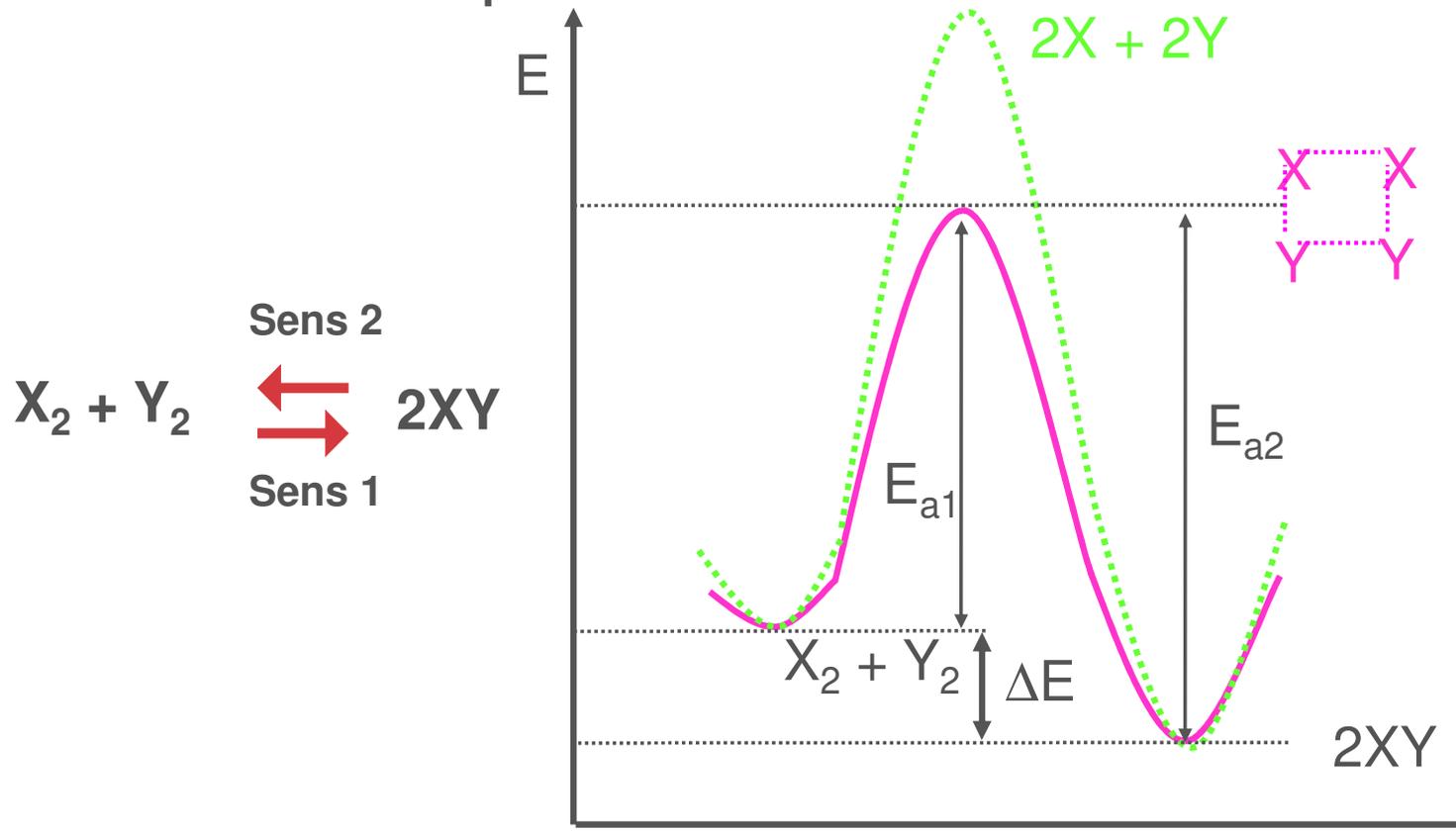
IV-1 Diagramme d'énergie – mécanisme cinétique – complexe activé pour une réaction élémentaire ou simple

Réaction simple ou acte élémentaire

- Ordre partiel = coefficient stœchiométrique
- Ordre global = molécularité
- Elle ne doit faire intervenir qu'un petit nombre de molécules
- Elle ne doit modifier qu'un nombre restreint de liaisons
- Un acte élémentaire met en jeu le changement minimal de structure.

IV- Mécanismes réactionnels

IV-1 Diagramme d'énergie – mécanisme cinétique – complexe activé pour une réaction élémentaire ou simple



Le complexe activé ou état de transition:

-Correspond à un **arrangement spatial des atomes** au cours de la réaction à **l'échelle microscopique** avec un **maximum d'énergie**.

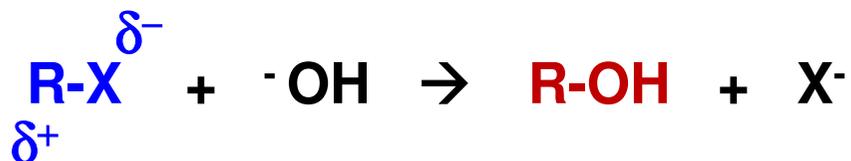
-Durée de vie infiniment petite

-Non isolable

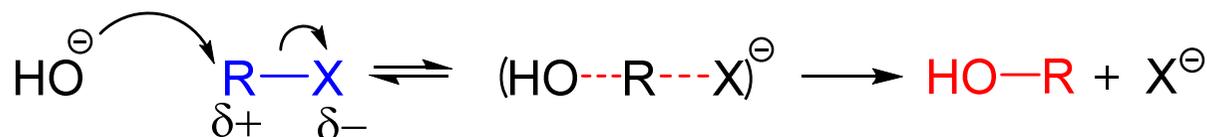
C.R. = coordonnées de la réaction

IV- Mécanismes réactionnels

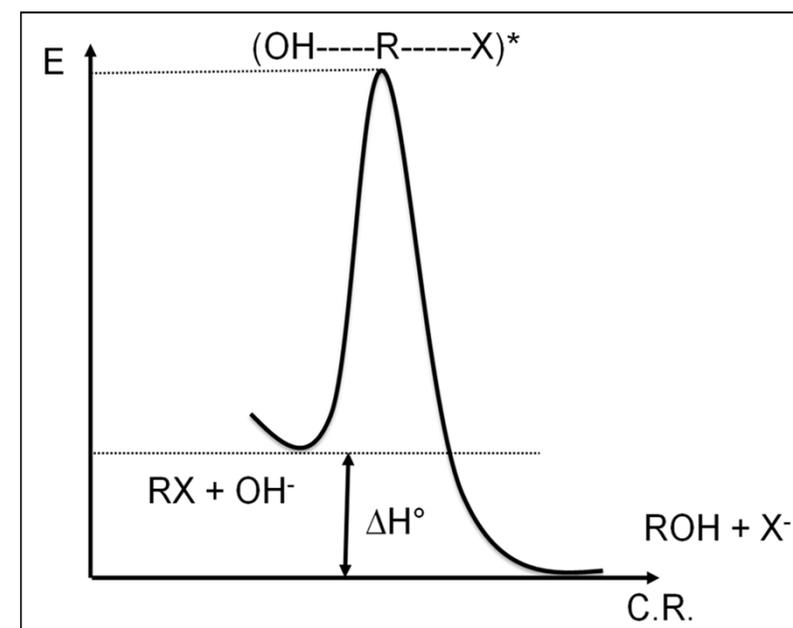
IV-2 Profil réactionnel énergétique – complexe activé pour la substitution nucléophile de type S_N2



$$v = k \cdot [\text{RX}] \cdot [\text{OH}^-]$$

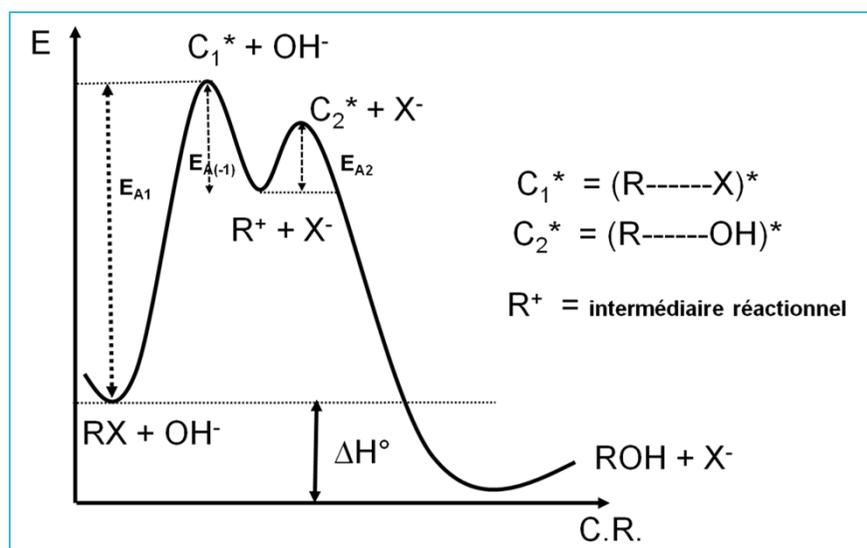


complexe activé*
ou
état de transition



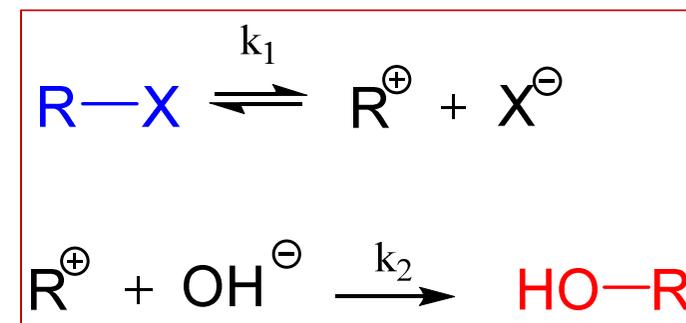
IV- Mécanismes réactionnels

IV-3 Cas des réactions complexes – Intermédiaire réactionnel – Exemple de la réaction SN₁



$$v = k.[RX]$$

Mécanisme:



Intermédiaire réactionnel ou centre actif

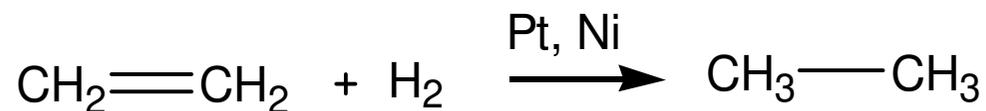
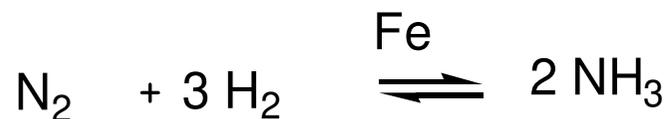
- Correspond à un *minimum d'énergie*.
- Durée de vie infiniment petite car très réactif
- décelable

V- Catalyse

V-1 Définition d'un catalyseur

Un catalyseur est une **substance étrangère corps simple ou composé (solide, liquide, gaz)** qui introduite dans une réaction chimique augmente la vitesse, **sans apport d'énergie extérieure** et se retrouve pratiquement **inaltérée** à la fin de la réaction

Un catalyseur n'accélère **que les réactions thermodynamiquement possibles** en augmentant la vitesse et en diminuant l'énergie d'activation.



V- Catalyse

V-2 Caractéristiques d'un catalyseur

En cas d'équilibre ils peuvent activer la réaction directe ou indirecte sans modifier le bilan quantitatif, les vitesses sont multipliées par le même facteur (estérification catalysée par H^+)

Utilisés en ***général à faible dose***, même si la réaction met en jeu des quantités importantes de réactifs.

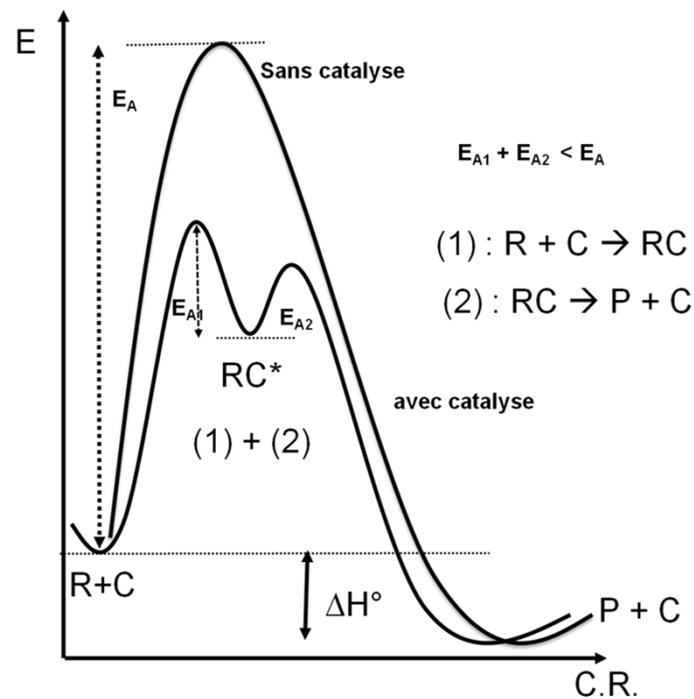
Lorsque $A+B$ donne plusieurs processus réactionnels, le catalyseur peut orienter vers l'un d'eux, on parle de ***catalyseur sélectif***



V- Catalyse

V-3 Mode d'action d'un catalyseur

Le mécanisme d'action fait appel à la notion d'énergie d'activation qui diminue, la vitesse augmente, il se forme des produits intermédiaires définis ou non, instables.



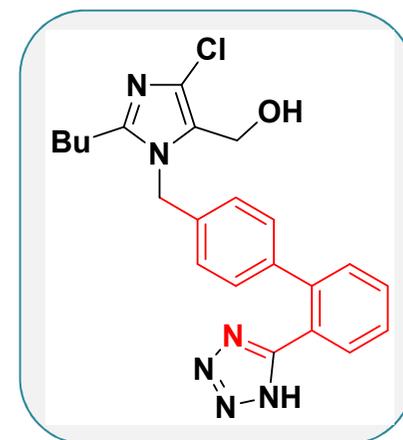
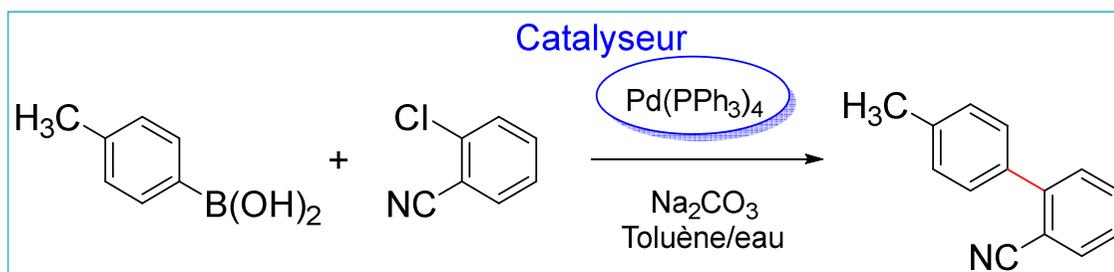
V- Catalyse

V-4 Différents types de catalyse

V-4.1 Catalyse homogène

Le catalyseur et les réactifs ne forment qu'une seule phase (liquide ou gazeuse)

Couplage croisé en solution (couplage de Suzuki-Miyaura)



Losartan
antihypertenseur

V- Catalyse

V-4 Différents types de catalyse

V-4.2 Catalyse hétérogène

Le catalyseur est **un solide** et le mélange réactionnel est liquide ou gazeux

La réaction ne se développe qu'à **la surface** du catalyseur, l'activité n'est **pas liée à la concentration**

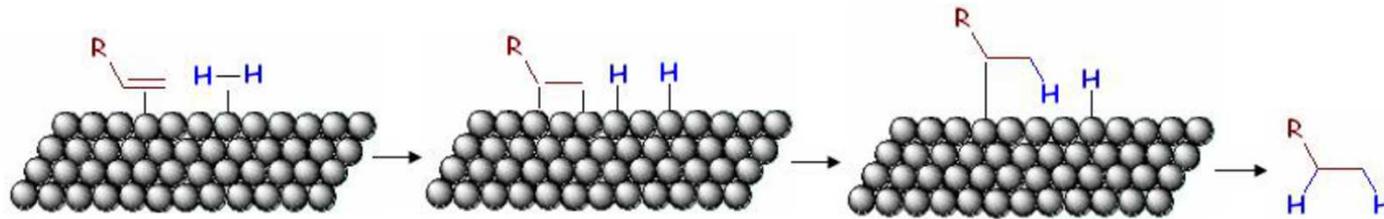
Les catalyseurs sont très **sélectifs**

V- Catalyse

V-4 Différents types de catalyse

V-4.2 Catalyse hétérogène

La fixation des molécules fluides (*adsorption*) se fait sur des sites actifs



adsorption physique **adsorption chimique** **addition** **désorption**

Adsorption physique = physiosorption par forces de Van der Waals (à basse t° , phénomène réversible)

Adsorption chimique = chimiosorption par liaisons véritables, réaction qui possède sa propre E_a , fortement exothermique (t° + élevée)

V- Catalyse

V-4 Différents types de catalyse

V-4.2 Catalyse hétérogène

Exemples:

Catalyseurs redox:

- métaux de transition (Cr, Fe, Co, Ni, Cu, Zn)
- Oxydes métalliques (ZnO, NiO, Fe₃O₄, Cr₂O₃)

Catalyseurs acidobasiques:

- Gels de silice (SiO₂) et d'alumine (Al₂O₃)
$$\text{CH}_2=\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH} \text{ (hydratation)}$$
- Acides de Lewis (AlCl₃)
$$\text{C}_6\text{H}_6 + \text{R-Cl} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5-\text{R} + \text{HCl}$$

V- Catalyse

V-4 Différents types de catalyse

V-4.3 Catalyse enzymatique

V-4.3.1 Caractéristiques

Nature chimique

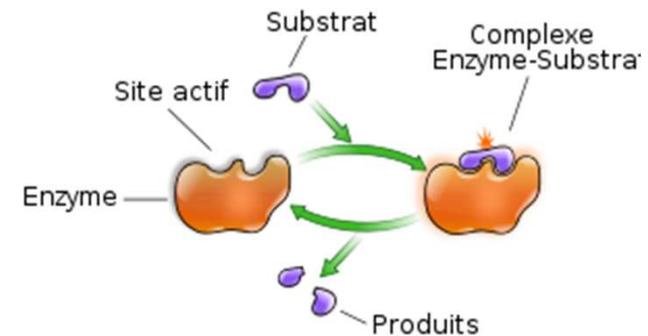
➤ **Protéines** (PM élevé) catalysant les processus biologiques

Réactivité

➤ **Sélectivité** très importante, leur réactivité peut concerner un seul énantiomère.

➤ Le **réactif (substrat)** se fixe sur une zone de l'enzyme appelée **site actif**

➤ Il se forme un **intermédiaire réactionnel** (réactif-enzyme) que les biochimistes appellent « **complexe** »



V- Catalyse

V-4 Différents types de catalyse

V-4.3 Catalyse enzymatique

V-4.3.2 Exemples

Sans les enzymes, les réactions dans les cellules seraient très lentes. Vitesse x 10¹⁰

Classification par groupes

- ***Oxydoréductases***
- ***Transférases (transferts de groupements chimiques)***
- ***Hydrolases***
- ***Lyases (rupture de liaisons)***
- ***Isomérases (isomérisation)***
- ***Ligases (synthétases) (condensation de deux molécules)***

Merci de votre attention

Nicolas Gouault/UFR Pharmacie - Rennes