


PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## UE 1 : Chimie Organique

# PRÉSENTATION DE L'ENSEIGNEMENT




O. Thomas



## Epreuve terminale

2

- Fin semestre 1
- 15'
- Sous forme de 5 QCM
- Sans calculatrice



PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## Utilisation de l'ENT



3

- Créer son compte webmail
  - <http://ent.unice.fr>
  - Onglet "Gestion des identités numériques"
  - Option "Identités numériques des étudiants"
    - Suivre la procédure indiquée
- Connexion à l'ENT
  - <http://ent.unice.fr>
  - Cliquer sur "Se connecter"
  - Choisir onglet "J@lon-Pédagogie"
    - Sélection du cours "PACES – UE1 ..."
- Tout type de navigateur
  - mais de préférence : Mozilla® ou Safari®
- Fonctionnalités
  - Téléchargement du polycopié de chaque cours (diaporama, fiches)
  - Accès au forum pour poser les questions et lire les réponses



PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## Sources et crédits



4

- Compte tenu du fait que tous nos supports sont publiés avec une licence d'utilisation (Creative Commons), il est important :
  - de répertorier ici toutes les sources utilisées pour construire et exposer le contenu du cours
  - d'identifier précisément les crédits à citer (graphiques, illustrations, photos...)



PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## Mentions légales



5

- L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle.
- Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.
- Ce document est interdit à la vente ou à la location par un tiers autre que l'Université de Nice-Sophia Antipolis.
- La diffusion, la duplication, la mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), la mise en réseau, de tout ou partie de ce document, sont strictement réservées à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.
- L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits aux cours et au tutorat organisés par l'UFR de Médecine de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, et non destinée à toute autre utilisation privée ou collective, gratuite ou payante.



PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## Programme



6

- PARTIE 1 : MOLECULES ORGANIQUES
  - 1. Atomes et molécules en chimie organique
  - 2. Nomenclature
  - 3. Polarisation et délocalisation de liaisons
  - 4. Stéréo-isomérisation
- PARTIE 2 : REACTIVITE
  - 1. Mécanismes réactionnels et postulat de Hammond
  - 2 Réactions acido-basiques
  - 3. Nucléophilie et électrophilie
- PARTIE 3 : CARBONE SATURE
  - 1. Les alcanes
  - 2. Substitutions nucléophiles
  - 3. Eliminations
  - 4. Oxydo-réduction



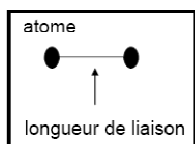
PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011



## 1.1 Atomes et Molécules : la liaison

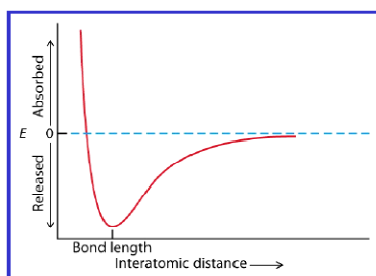


A part les gaz rares très peu d'atomes sont stables seuls : **création de liaisons**



→ Forces de répulsion : s'opposent au rapprochement des atomes

→ Forces d'attraction : s'opposent à leur éloignement



→ Formation de liaison : dégagement d'énergie

→ Pour  $d =$  longueur de liaison minimum énergétique, situation la plus stable

*Courbe d'énergie potentielle en fonction de la longueur de liaison*



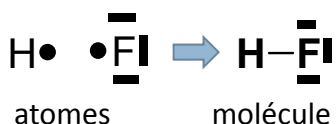
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.1 Atomes et Molécules : modèle de Lewis



Modèle utilisé pour construire la structure d'une molécule : **Lewis**

On se base sur le **nombre d'électrons de valence de chaque atome**. Une **liaison covalente** entre deux atomes correspondra à la **mise en commun d'un électron de valence de chaque atome**



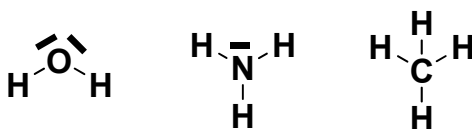
**Hydrogène** : règle du duet

**Lignes 1 et 2** : règle octet

Autres : souvent octet...

On va créer autant de liaison que nécessaire pour respecter ces règles.

**On doit le plus souvent possible respecter la valence des atomes**

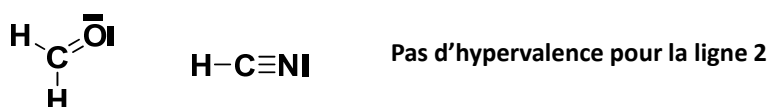


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.1 Atomes et Molécules : modèle de Lewis



On peut aussi utiliser des **liaisons multiples** entre deux atomes pour respecter ces règles et la valence de chaque atome



Dans certains cas la liaison covalente ne résulte pas d'un partage de deux électrons provenant chacun de deux atomes différents mais un atome partage deux électrons (non liants) avec un autre atome (case vacante).



Attention à la présence de charges : **ion**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

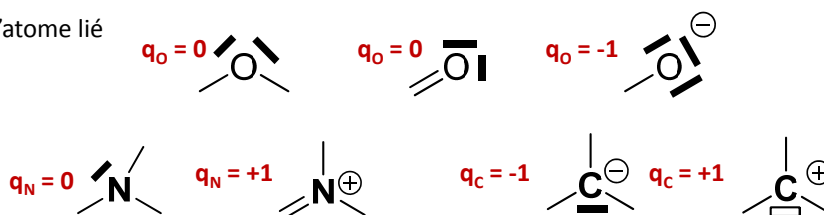
## 1.1 Atomes et Molécules : modèle de Lewis



Méthode pour évaluer la **charge formelle** sur un atome :

$$q = N(\text{e atome seul}) - N(\text{e atome lié})$$

Attention : chaque liaison covalente n'apporte qu'un électron dans ce calcul pour l'atome lié



Une des principales limites au modèle de Lewis est dans certains cas une possibilité de **délocalisation des électrons de valence** entre plusieurs atomes


On a donc **plusieurs structures de Lewis possibles** pour une même molécule :

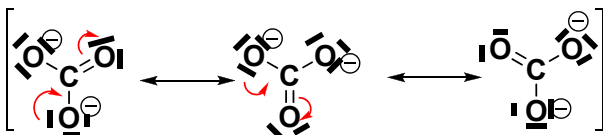
**Formes mésomères limite ou structures limite de résonance**



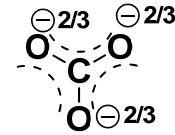
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.1 Atomes et Molécules : modèle de Lewis





**Double flèche**  
**Entre crochets**

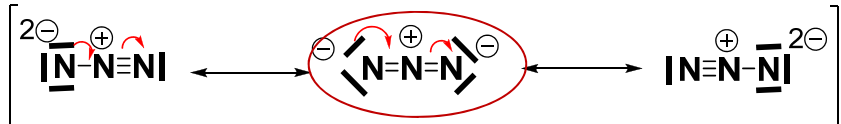


**3 formes Limite de Résonance et une forme Hybride**


Parfois toutes les formes limite n'ont pas la même énergie

**On utilisera celle de plus basse énergie pour représenter la molécule**

Exemple :  $\text{N}_3^-$       $n_d = (5 + 5 + 5 + 1) / 2 = 8$




**Règle de l'octet, Moins de charge formelle sur un atome, Electronegativité**

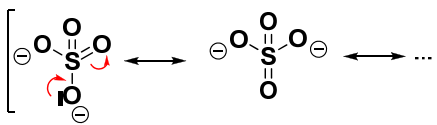


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

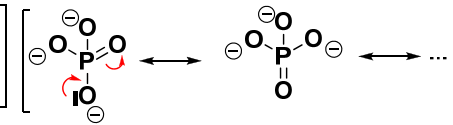
### 1.1 Atomes et Molécules : modèle de Lewis



Exemple :  $\text{SO}_4^{2-}$

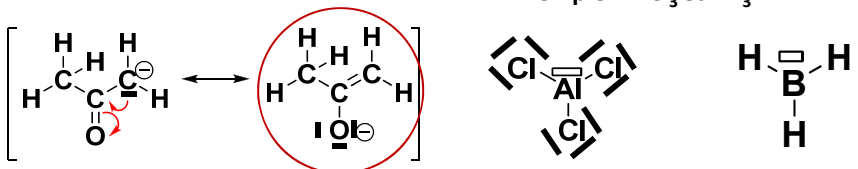


Exemple :  $\text{PO}_4^{3-}$




**Exception à partir de la ligne 3 : non respect règle octet possible (hypervalence)**

Exemple :  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{BH}_3$



**Exception colonne III non respect règle octet possible**

Sur une structure de Lewis penser à indiquer le peuplement de chaque OA de valence



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.1 Atomes et Molécules : théorie VSEPR



**Méthode** pour évaluer la **figure de répulsion** puis la **géométrie** autour d'un atome:

• Donner la **nomenclature VSEPR** : **AX<sub>n</sub>Em** (E : doublets non liants)

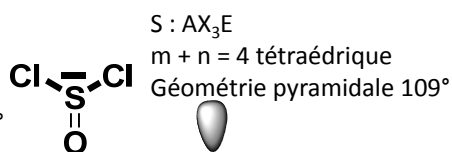
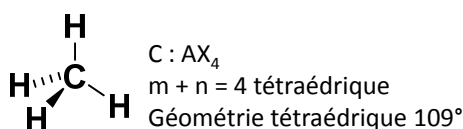
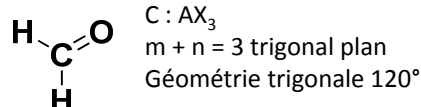
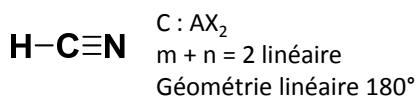
• La **figure de répulsion** dépend de la valeur **n+m**

n + m = 2 : linéaire ;

n + m = 3 : trigonal plan ;

n + m = 4 : tétraédrique

• La **géométrie** ne concerne ensuite que les atomes



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

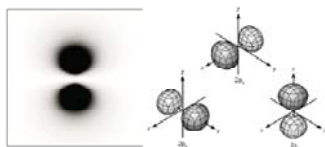
## 1.1 Atomes et Molécules : OA et OM



Les électrons de valence sont en fait  
distribués dans des orbitales  
atomiques (OA) puis moléculaires (OM)



OA de type s



OA de type p

Pour représenter la liaison chimique entre deux atomes on construit ensuite  
des OM comme combinaison linéaire d'OA sur des atomes liés !



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.1 Atomes et Molécules : OA et OM

**2 types d'OM entre deux atomes :  $\sigma$  et  $\pi$**

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.1 Atomes et Molécules : OM et hybridation

Comment expliquer la géométrie des édifices par la théorie des OM ?  
 Combinaison d'orbitales atomiques sur le même atome ou **hybridation** :

$$OH = c_1 * OA_1 + c_2 * OA_2 + \dots$$

**s** + **p** = **sp**

OA OH

**s** - **p** = **sp**

OA OH

**Ex :  $MgCl_2$**  Si atome  $AX_nE_m$  en VSEPR :  $n+m$  orbitales hybrides

**Mg :  $AX_2$  hybridation  $sp$  – linéaire**    Angles de  $180^\circ$     Cl-Mg-Cl

Hybridation

OA p

OH sp

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.1 Atomes et Molécules : OM et hybridation

Ex :  $\text{H}_2\text{CO}$  trigonal soit 3 directions équivalentes d'où 3 OH  $\text{sp}^2$  et 1 OA p

**C :  $\text{AX}_3 - \text{sp}^2$  – trigonal plan**

Hybridation

**Angles de  $120^\circ$**

Carbone

**Liaison double Lewis :  
 $1 \sigma + 1 \pi$**

2 types de liaisons :

- $\sigma$  axiale entre 2 OH ou OH et s
- $\pi$  latérale entre 2 OA p pures

$E_{\text{double liaison}} > E_{\text{liaison simple}}$   
**Mais  $E_\sigma > E_\pi$**

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.1 Atomes et Molécules : OM et hybridation

Ex :  $\text{NH}_3$  pyramidal soit 4 directions équivalentes d'où 4 OH  $\text{sp}^3$

**N :  $\text{AX}_3\text{E} - \text{sp}^3$  – 4 directions équivalentes - tétraédrique**

Hybridation

Azote

De façon générale on aura 3 types d'électrons de valence :  $n$ ,  $\sigma$  ou  $\pi$  situés dans des OH ou des OA p pures

**Les doublets d'électrons non liants n sont situés dans une OH (sauf si mésomérie)**

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.1 Atomes et Molécules : OM et mésomérie

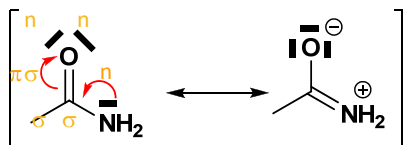


Il est ainsi plus facile de comprendre la **mésomérie**

**Mésomérie** lorsqu'on a alternances :  $\pi\sigma\pi$ ,  $n\sigma\pi$ ,  $\nu\sigma\pi$ ,  $n\sigma\nu$

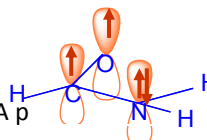
Alternance  $n\sigma\pi$  : délocalisation de 4 électrons d'où baisse en énergie :

stabilisation, moins réactif. **Enchaînement d'atomes dans un plan.**

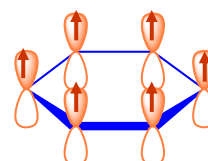
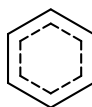
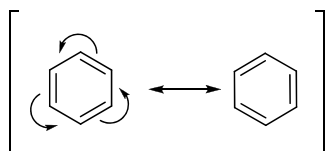


Azote :  $AX_3E$

mais  $sp^2$  car n dans OA p



**2 formes mésomère limite. Réalité : forme hybride.**



**Les électrons délocalisés sont toujours situés dans une orbitale p pure ou  $\pi$**

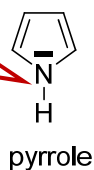


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

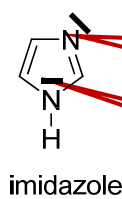
## 1.1 Atomes et Molécules : OM et mésomérie



$AX_3E - sp^2$  car alternance  $n\sigma\pi$   
Doublet n dans orbitale p **délocalisé**

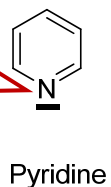


$AX_2E - sp^2$   
Doublet dans orbitale hybride  $sp^2$  **localisé**

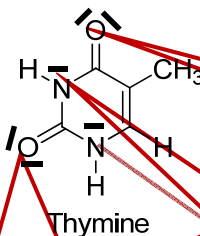


$AX_3E - sp^2$   
Doublet n dans orbitale p **délocalisé**

$AX_2E - sp^2$   
Doublet n dans orbitale hybride  $sp^2$  **localisé**



$AXE_2 - sp^2$   
Doublet dans orbitale hybride  $sp^2$



$AX_3E - sp^2$   
Doublet n dans orbitale p **délocalisé**

$AXE_2 - sp^2$   
Doublet n dans orbitale hybride  $sp^2$



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

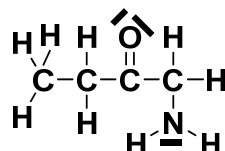
## 1.2 Nomenclature : représentation des molécules



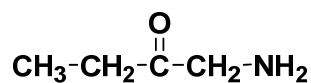
**Formule Brute** :  $C_nH_mN_xO_y...$

Nombre d'insaturations :  $N_{ins} = (2n_4 + n_3 - n_1 + 2) / 2$

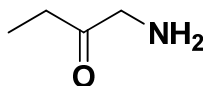
**Formule Développée** : on représente tous les électrons de valence (Lewis)



**Formule Semi-Développée** : on représente moins de liaisons (ex CH, OH, NH<sub>2</sub>)



**Formule Topologique** : on ne représente que les fonctions et les liaisons C-C



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.2 Nomenclature : introduction



Nomenclature  
systématique

Nomenclature chimique

Noms triviaux  
semi-systématiques  
traditionnels

IUPAC

Communication entre chimistes

Relation entre le nom et la structure du composé

Déduire la structure du nom

ensemble de règles et de principes pour nommer  
les composés chimiques de façon univoque

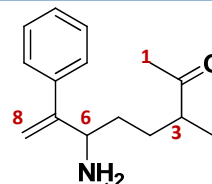


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.2 Nomenclature : la méthode IUPAC



1. Identifier les **fonctions** de la molécule :  
*Cétone et amine*
2. Identifier la **fonction principale** et les autres deviennent des fonctions secondaires (substituants)  
*Cétone : principale, Amine secondaire*
3. Placer le nom de la **fonction principale** en **suffixe** et des fonctions secondaires en **préfixe**.  
*-one et amino-*
4. Identifier la **chaîne carbonée** la plus insaturée puis la plus longue qui porte la fonction principale (**Hydruire parent**) et la **numéroter** de façon à ce que la fonction principale ait le numéro le plus petit (devant suffixe). On utilisera le nom de l'alcane *8 carbones, octan-2-one*.
5. Placer les **insaturations** entre l'hydruire parent et le suffixe.  
*oct-7-én-2-one*
6. Placer les substituants en **préfixes** par ordre alphabétique (-ane devient -yl).  
*6-amino-3-méthyl-7-phényloct-7-én-2-one*



Préfixes — Hydruire Parent — Insaturations — Suffixe



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.2 Nomenclature : les fonctions chimiques



Classement par priorité décroissante et par nbre de liaison avec hétéroatome

Acide Carboxylique (Acide -oïque)		Aldéhyde (-al, formyl-)		Alcool (-ol, hydroxy-)	
Acide Sulfonique		Cétone (-one, oxo-)		-Thiol Sulfanyl-	
Ester (-oate de -yle)		Imine (-imino)		-Amine Amino-	
Halogénure d'acyle		Acétal		Ether oxyde	
-Amide		Hémiacétal		Sulfure	
-Nitrile cyano-				Peroxyde	
				Epoxyde	

Les groupes halogéno- et nitro- sont toujours placés en préfixe.

F, Cl, Br, I et NO<sub>2</sub>



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.2 Nomenclature : les hydrures parents



Méthane (Méthyl-)		Nonane (Nonyl-)	C <sub>9</sub>
Ethane (Ethyl-)		Décane (Décyl-)	C <sub>10</sub>
Propane (Propyl-)		Cyclohexane (Cyclohexyl-)	
Butane (Butyl-)		Benzène (Phényl-)	
Pentane (Pentyl-)		Naphtalène (Naphtyl-)	
Hexane (Hexyl-)		Pyrrole	
Heptane (Heptyl-)	C <sub>7</sub>	Furane	
Octane (Octyl-)	C <sub>8</sub>	Pyridine	

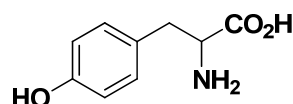
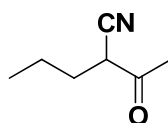
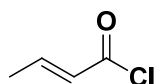
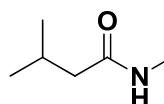
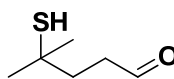
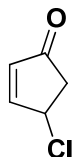
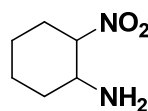
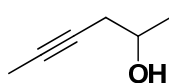
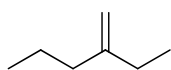


PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.2 Nomenclature : applications



Donner le nom des molécules suivantes en nomenclature IUPAC

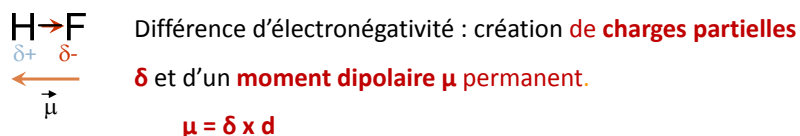


PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Polarisation des liaisons



**Electronégativité  $\chi$**  : grandeur qui caractérise la capacité d'un élément à attirer les électrons d'une liaison chimique. **Echelle de Pauling.**



Les liaisons entre atomes différents ne sont pas purement covalentes. Il existe un pourcentage ionique I de la liaison. Les électrons ne sont pas situés au centre de la liaison (42% pour HF)

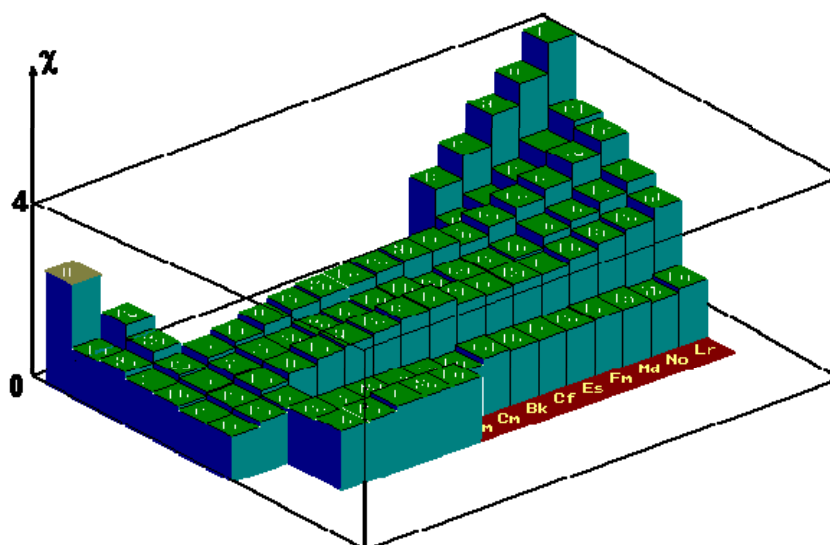
**La plupart des liaisons sont donc polarisées.**

Ex :  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  ou  $\text{Bu}^-\text{Li}^+$ . **Liaisons purement ioniques avec les alcalins**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Polarisation des liaisons : l'électronégativité



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Polarisation des liaisons : effet inductif



Lorsque deux atomes d'électronégativité différente sont liés dans une molécule, la **liaison est qualifiée de polarisée**. Il s'en suit un accroissement de la densité électronique à proximité de l'atome le plus électronégatif.

L'effet de polarisation **des liaisons  $\sigma$**  par des atomes ou groupe d'atomes est appelé **effet inductif**. Il se propage à travers les liaisons mais son intensité diminue très rapidement.

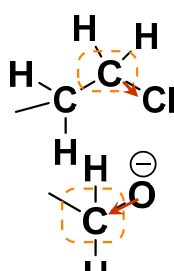
Il peut être :

**attracteur : -I**

-O-, -N-, -Cl, -S-, -N<sup>+</sup>-, -NO<sub>2</sub>

**donneur : +I**

-O-, -R



Effet -I de Cl (Br, O, N, S...) sur C

Effet +I de O<sup>-</sup> sur C

Tous les hétéroatomes : O, N, X ont un effet -I sur C

CH<sub>3</sub> aura un effet +I



### 1.3 Polarisation des liaisons : effet mésomère



L'effet de polarisation des liaisons  $\pi$  par des atomes ou groupe d'atomes est appelé **effet mésomère**. Il se propage à travers **les liaisons  $\pi$** .

Cette polarisation du système  $\pi$  correspond à une délocalisation des électrons dans les orbitales  $\pi$  dans le cas de systèmes alternés.

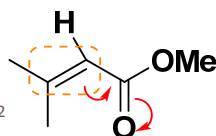
Il peut être :

**attracteur : -M**

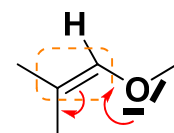
-CO-, -CO<sub>2</sub>H, -COO<sup>-</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>

**donneur : +M**

-O-, -N-, -Cl, -S-



Appauvrissement de la double liaison en électrons



Enrichissement de la double liaison en électrons

Les effets mésomères sont toujours plus forts en intensité que les effets inductifs. Exception : les dérivés halogénés



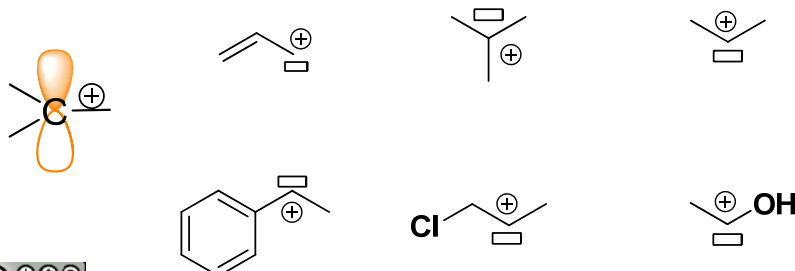
FACS - OFK Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Polarisation des liaisons : applications des effets électroniques

Les **carbocations** sont des **intermédiaires réactionnels** très réactifs. La stabilisation de ces intermédiaires permet d'expliquer très souvent les sélectivités des réactions : chimio-, régio-, stéréo-...

Ils sont tous plans car de type VSEPR  $AX_3$  donc hybridé  $sp^2$ . La case vacante correspond à une orbitale p pure vide. Les effets électroniques des substituants du carbone vont contribuer ou non à la stabilisation de ce carbocation.

**Classer par stabilité décroissante ?**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

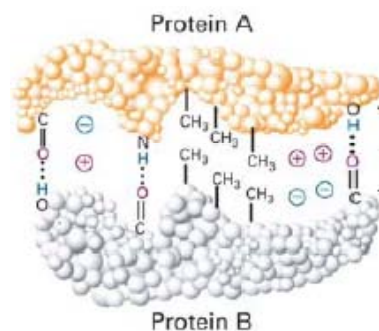
### 1.3 Les interactions non covalentes

La polarisation des liaisons induit la création d'interactions.

Parmi les interactions inter- ou intramoléculaires on a principalement

- les **interactions électrostatiques**,
- les **interactions d'induction** (Van der Waals),
- les **liaisons hydrogènes**

**Interactions non covalentes**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions non covalentes : électrostatiques



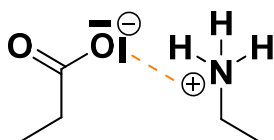
L'interaction **charge-charge** est liée à l'énergie électrostatique :

$$E = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0\epsilon d}$$

$\epsilon$  : constante diélectrique du solvant

$d$  : distance entre les charges

Exemple :



Distance : 0,25 nm

Energie : 550 kJ.mol<sup>-1</sup> dans vide

L'eau a une constante  $\epsilon$  très élevée donc E diminue : à 0,5 nm elle n'est plus que de 4 kJ.mol<sup>-1</sup> dans l'eau (environ égale à l'agitation thermique à 300 K).

Pour une macromolécule biologique (protéine), cette interaction à la périphérie est bien plus faible que dans une partie protégée de l'eau (lysine-aspartate :

230 kJ.mol<sup>-1</sup>).

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

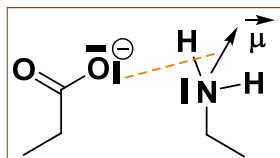


### 1.3 Les interactions non covalentes : électrostatiques



L'interaction **charge-dipôle permanent** est liée à l'énergie électrostatique :

Le long des liaisons polarisées les molécules possèdent des moments dipolaires qui interagissent avec les charges, mais avec une énergie plus faible que l'interaction charge-charge.



Distance 0,3 nm,

E = 20 kJ.mol<sup>-1</sup>

L'énergie d'interaction **dipôle-dipôle permanents** est encore plus faible et par exemple dans une protéine globulaire entre une amine et une amide l'interaction est évaluée à environ 10 kJ.mol<sup>-1</sup>.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions non covalentes : induction



Ces interactions résultent de la déformation du nuage électronique des molécules sous l'influence d'un champ électrique extérieur créé par une charge ou un dipôle voisin. Il en résulte un **moment dipolaire induit**.

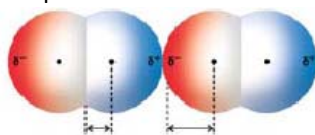
$$\mu_{\text{ind}} = \alpha \times E$$

$\alpha$  : polarisabilité de la molécule

Il y aura de nouvelle interaction entre ce dipôle induit, les charges et les dipôles permanents. Energie plus faibles que les précédentes mais plus nombreuses (2 kJ.mol<sup>-1</sup>). **Plus les atomes seront volumineux plus ils seront polarisables.**

Toutes ces interactions sont appelées **interaction de van der Waals** et  $E = a / d^6$ .

Elles diminuent donc très rapidement avec la distance

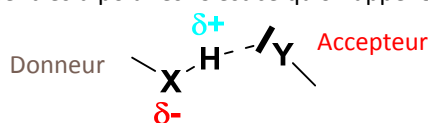


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions non covalentes : liaison H



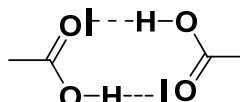
Lorsque l'hydrogène est lié à un hétéroatome comme O, N, F... la liaison est fortement polarisée et il en résulte de fortes interactions de type dipôle-dipôle avec les autres centres dipolaires. C'est ce qu'on appelle **la liaison hydrogène**



Les liaisons hydrogènes se rencontrent entre des molécules de **corps purs** (eau, alcools, amines...), dans des mélanges (**solvant-soluté**) ou encore au sein même des molécules soit sous formes de **liaisons intramoléculaires** (carbonyles-amides). Ordre de grandeur :  $E = 15 \text{ à } 50 \text{ kJ.mol}^{-1}$

Omniprésence de ces forces : ex de l'eau qui bout à 100 °C et plus dense à l'état solide.

Dimérisation des acides carboxyliques :



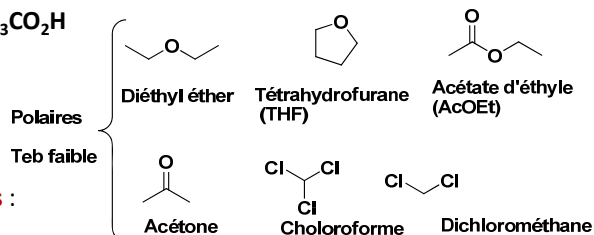
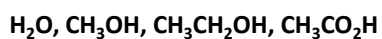
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions avec le solvant



Pour faciliter les réactions chimiques on utilise des **solvants** où les composés se solubilisent. Les solvants sont répartis en 3 catégories en fonction de la nature des interactions qu'ils peuvent donner avec le soluté :

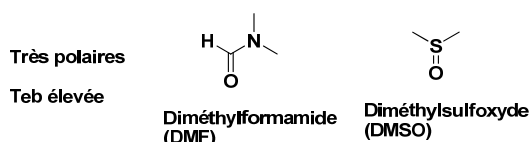
- Solvants **protiques** : ils sont **donneurs** et **accepteurs** de liaisons hydrogène



- Solvants **polaires aprotiques** :

ils sont juste **accepteurs** de

liaisons hydrogène

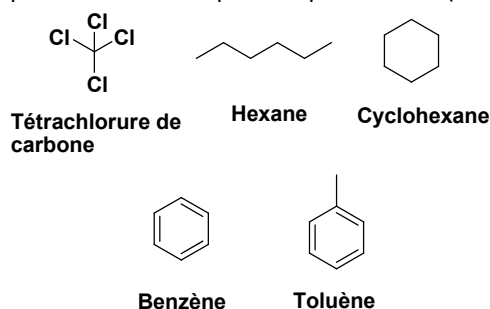


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions avec le solvant



- Solvants **apolaires** : pas de moments dipolaires permanents (ou très faible)



Le **choix du solvant** pour une réaction dépend de la nature du soluté. La

**miscibilité** des solutés dans les solvants va dépendre des interactions :

- Composé polaire : solvant polaire (protique ou non), si ionique plutôt protique

- Composé peu polaire : solvant apolaire ou peu polaire



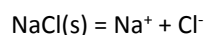
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions avec le solvant : l'eau



L'existence de solutions **aqueuses** ioniques résulte de plusieurs propriétés de l'eau. La **dissolution** est la somme de deux phénomènes :

- **Dissociation** des composés ioniques : les molécules d'eau sont polaires ( $\mu = 1,85$  D) et constituent un milieu de forte constante diélectrique ( $\epsilon = 78,5$ ). Pour ces raisons l'eau est capable de dissocier les molécules d'un réseau cristallin ( $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ ).



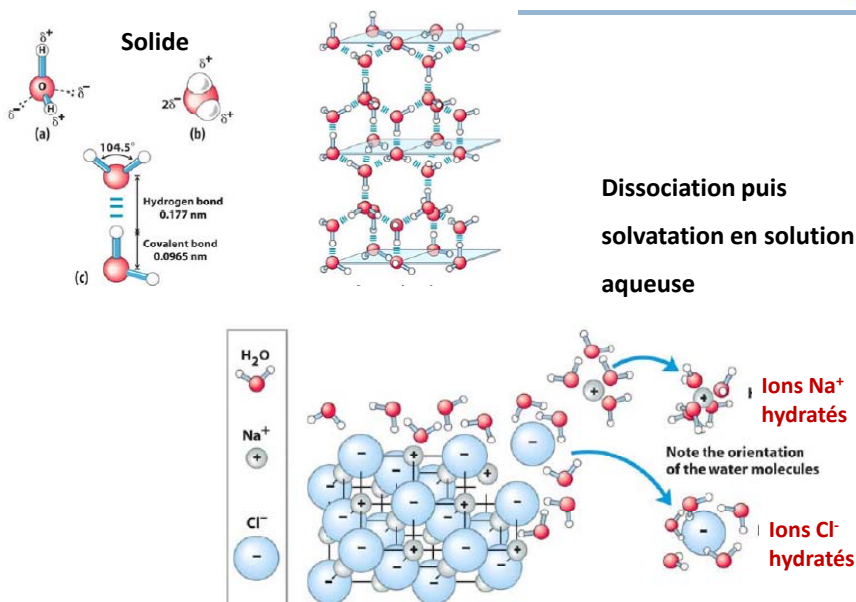
- Les interactions stabilisantes entre l'eau et le composé ionique ou polaire implique le phénomène de **solvation** des ions en solutions. **Plus l'ion est chargé et petit plus il sera solvatoé fortement.**  $\text{Na}^+ + \text{Cl}^- = \text{Na}^+(\text{aq}) + \text{Cl}^-(\text{aq})$

Ex : pour les ions  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$  il y a en moyenne 6 molécules d'eau autour de l'ion.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions avec le solvant : l'eau



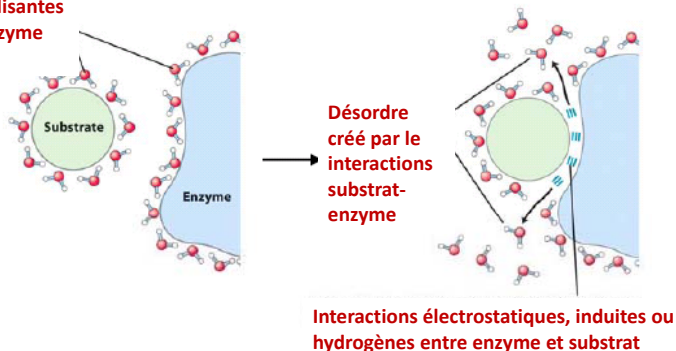
PAES - UFR Médecine – université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.3 Les interactions avec le solvant : l'eau



La création de désordre dans l'organisation du solvant aqueux est thermodynamiquement favorable ( $\Delta_r S > 0$ ) et est à l'origine d'un **effet hydrophobe** qui permet d'expliquer le rapprochement substrat enzyme par exemple.

Interactions stabilisantes entre l'eau et l'enzyme ou le substrat



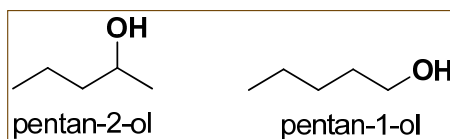
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Notion d'Isomérisie

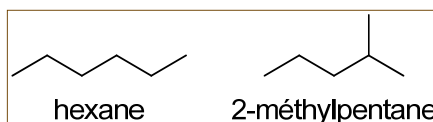


Deux **isomères de constitution** sont deux molécules qui possèdent la **même formule brute mais pas la même formule développée** (enchaînement d'atomes)

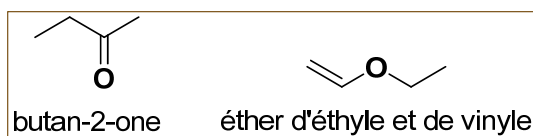
- **Isomères de position :**



- **Isomères de chaîne :**



- **Isomères de fonction :**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.4 Stéréo-isomérisation



Deux **stéréo-isomères** sont deux molécules qui ont la même formule développée mais qui diffèrent par la disposition de leurs atomes dans l'espace.

La stéréo-isomérisation peut être de **conformation** ou de **configuration**

La **configuration** d'une molécule décrit la disposition dans l'espace de ses atomes constitutifs, sans tenir compte des différences liées aux rotations autour de liaisons simples  $\sigma$ .

La **conformation** d'une molécule de configuration définie décrit la position dans l'espace de ses atomes constitutifs, lorsque celle-ci peut varier par suite de rotations autour de liaisons simples.

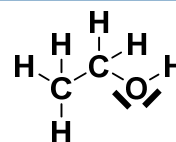


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 1.4 Stéréo-isomérisation : représentation spatiale

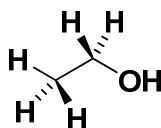


Problème : C et O sont hybridés  $sp^3$  donc environnement tétraédrique. C et O sont placés au centre d'un tétraèdre :  
3 dimensions. Comment représenter la molécule dans l'espace sur une feuille ?



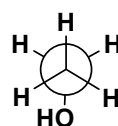
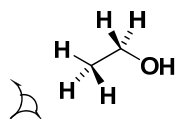
Ethanol

### Représentation de Cram :



- liaison dans le plan
- liaison en avant du plan
- ..... liaison en arrière du plan

**Projection de Newman** : projection dans un plan perpendiculaire à l'axe d'une liaison

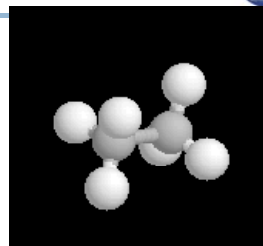


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

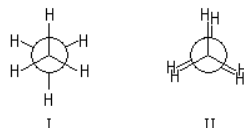
### 1.4 Stéréo-isomérie : conformations



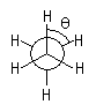
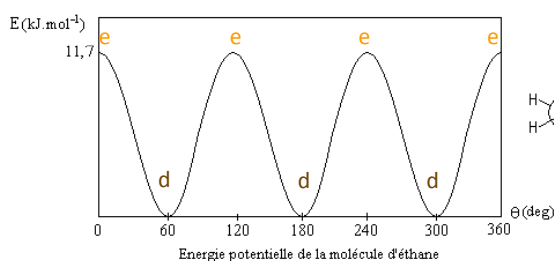
Si on considère la molécule d'éthane :  $\text{CH}_3\text{-CH}_3$   
 Il y a **rotation libre autour de la liaison simple  $\sigma$** .  
 Plus visible en utilisant la projection de Newman  
 suivant l'axe de la liaison C-C



**Conformation décalée plus basse en énergie : conformère**



**Conformation éclipsée**



**Attention il n'y a plus libre rotation pour une liaison  $\pi$**

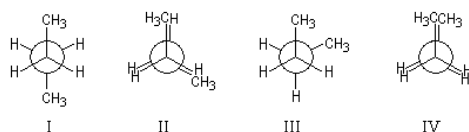
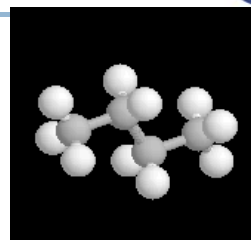


versitaire 2010-2011

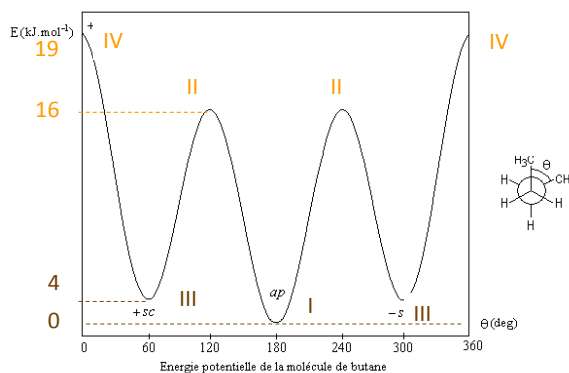
### 1.4 Stéréo-isomérie : conformations



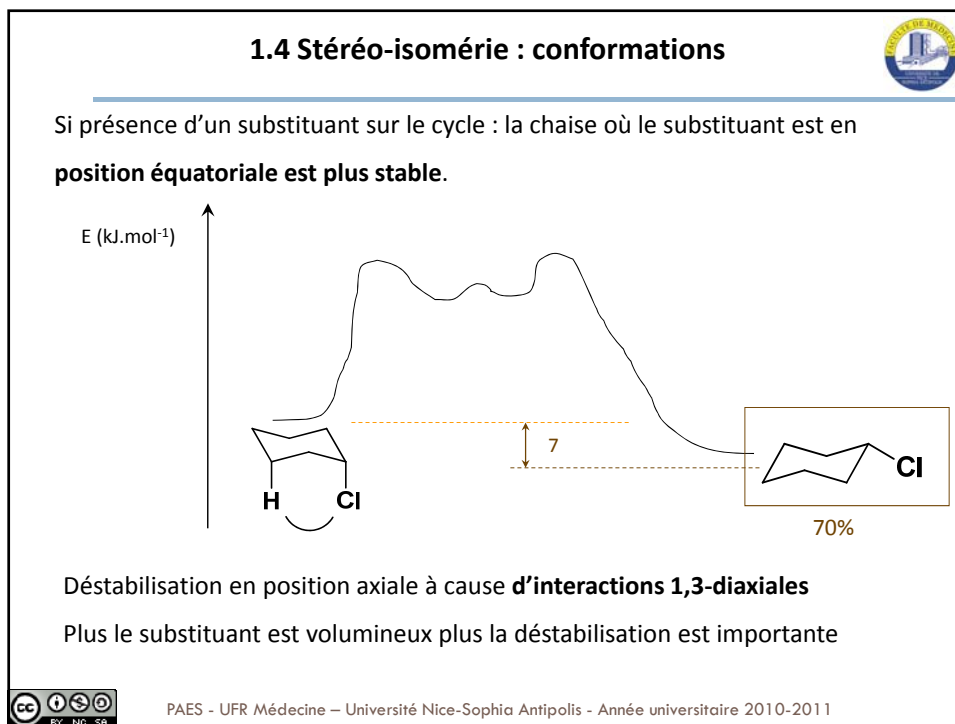
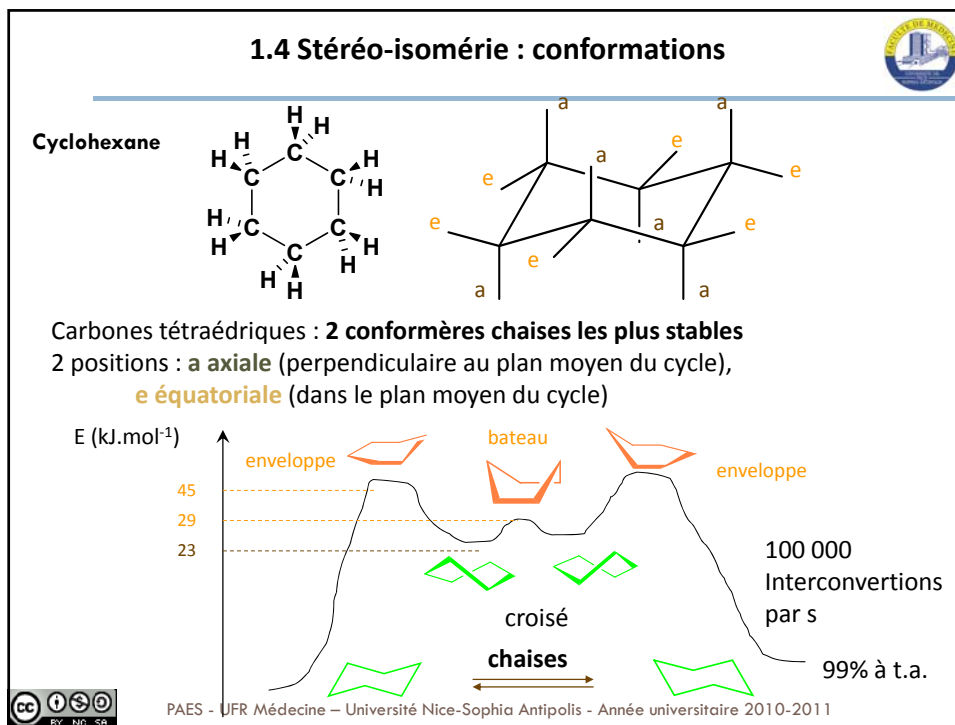
Tous les carbones hybridés  $\text{sp}^3$  donc dans un environnement tétraédrique pour le **butane**



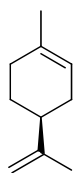
**I : conformère anti**  
**II : conformation éclipsée**  
**III : conformère décalé gauche**  
**IV : conformation syn**



PAES - UFR Médecine -

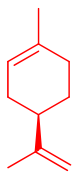


### 1.4 Stéréo-isomérisie : configurations



(-)-limonène

Odeur de térébenthine



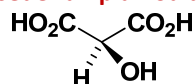
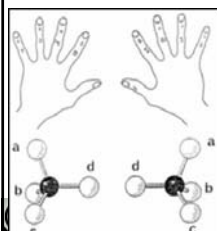
(+)limonène

Odeur d'orange

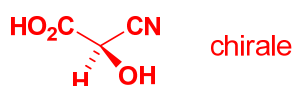
Les deux molécules image l'une de l'autre dans un miroir plan ne sont pas superposables. On dit que **la molécule est chirale** (du grec cheir : la main). **Tout objet non superposable à son image spéculaire est dit chiral.** Il y a absence d'éléments de symétrie.

Pour distinguer une molécule chirale d'une molécule achirale il faut retenir que

**les molécules chirales ne peuvent posséder un plan ou un centre de symétrie.**



achirales



chirale

UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isomérisie : configurations

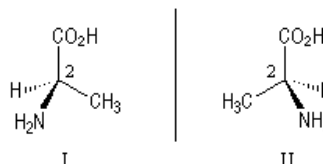


Dans le cas d'une **molécule chirale** les deux images dans un miroir plan sont appelées **énantiomères**.

Ce sont des **stéréo-isomères de configuration** car il faut casser une liaison pour passer d'une molécule à l'autre.

Cette notion de chiralité est omniprésente. On observe que la plupart des métabolites primaires des organismes vivants sont chiraux : acides aminés, sucres, acides nucléiques...la question de l'origine de cette asymétrie de notre monde n'est toujours pas réellement résolue.

Les deux énantiomères de l'alanine



Un mélange équimolaire des deux énantiomères est appelé **mélange racémique**



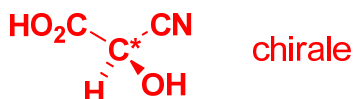
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isométrie : configurations

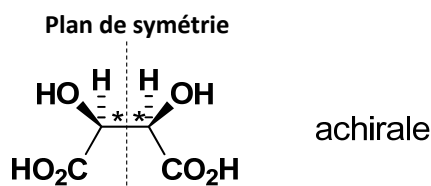


Un carbone hybridé  $sp^3$  qui possède 4 substituants différents est appelé **carbone asymétrique**. On représente le centre stéréogène par une étoile.

\* Une molécule qui contient **un et un seul carbone asymétrique** est nécessairement **chirale**.



\* Une molécule qui possède plusieurs carbones asymétriques peut être achirale.



Un composé qui possède au moins 2 carbones asymétriques et qui est achiral est appelé **composé méso**

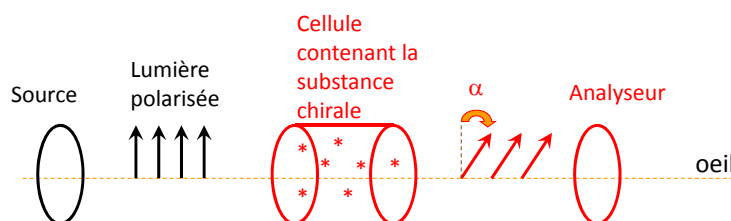


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isométrie : configurations



Deux molécules énantiomères ont les mêmes propriétés physiques et chimiques sauf une : la déviation du plan d'une lumière polarisée.



$\alpha$  se nomme le **pouvoir rotatoire** de la substance

Si  $\alpha$  est positif la substance est **dextrogyre : (+)**

Si  $\alpha$  est négatif la substance est **levogyre : (-)**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

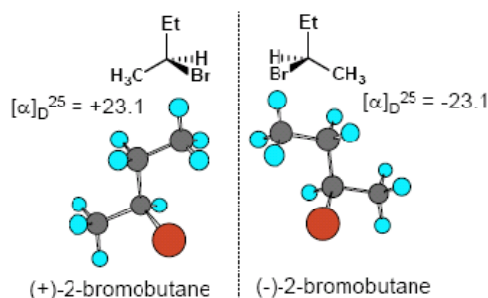
### 1.4 Stéréo-isomérisation : configurations



La mesure du pouvoir rotatoire de la molécule est dépendant de la longueur de la cellule et de la concentration de l'échantillon dans la cellule. La grandeur caractéristique est le **pouvoir rotatoire spécifique**  $[\alpha]$  qui ne dépend plus que de la température et de la longueur de la lumière.

$$\text{Loi de Biot : } [\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{dm \times c}$$

$\alpha$  — °  
 $dm$  — l x c — g.mL<sup>-1</sup>



**Deux énantiomères ont un pouvoir rotatoire de même valeur mais de signe opposé**



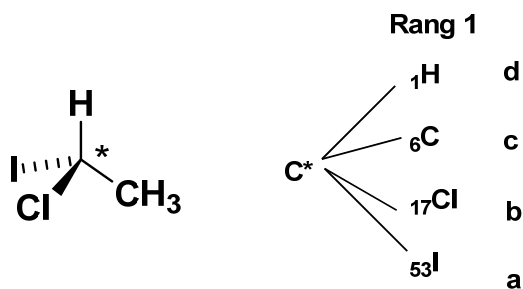
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isomérisation : configurations



L'arrangement des substituants autour du centre stéréogène permet de déterminer **la configuration absolue du centre**. On le nommera **R ou S** en appliquant les règles de **Cahn-Ingold-Prelog (CIP)** qui permettent de classer les substituants par ordre de priorité :  $a > b > c > d$ .

**1.** On commence par examiner la nature des atomes directement liés au centre asymétrique : atomes de rang 1. La **priorité** suivra le **numéro atomique** des atomes



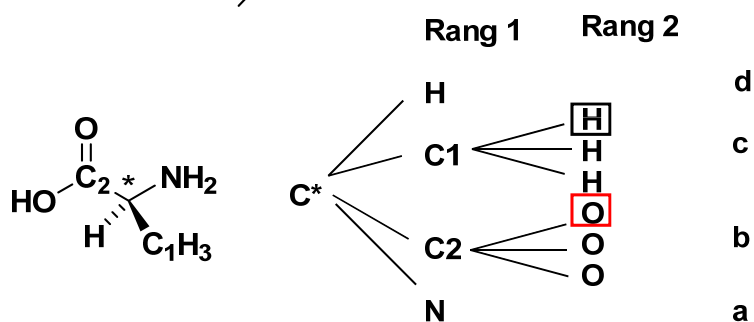
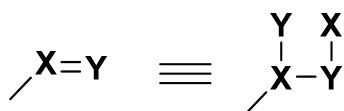
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isométrie : configurations



2. Si deux atomes ont le même numéro atomique au rang n on les compare au rang suivant n+1

3. Une liaison multiple se décompose en autant de liaisons simples



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

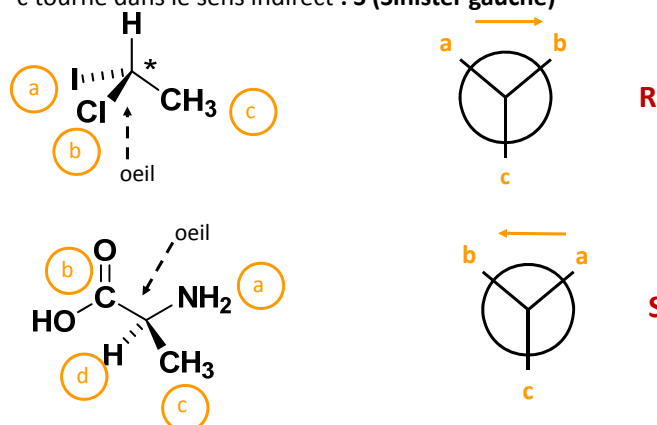
### 1.4 Stéréo-isométrie : configurations



Une fois le classement des substituants effectués :  $a > b > c > d$  on projette sur un plan perpendiculaire à l'axe de la liaison C\*-d.

Si a – b – c tourne dans le sens direct **R (Rectus droite)**

Si a – b – c tourne dans le sens indirect : **S (Sinister gauche)**

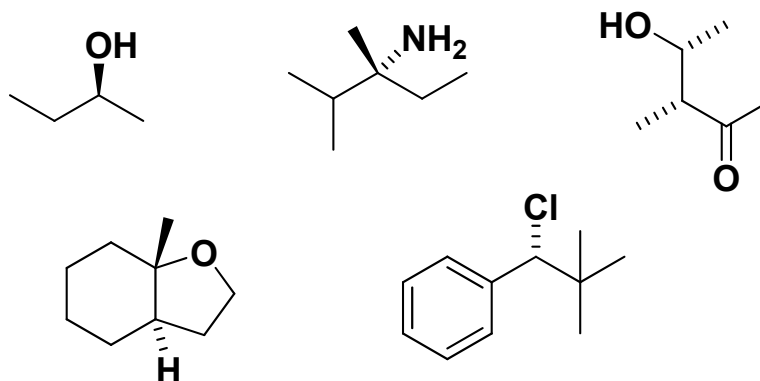


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isomérisation : configurations



Donner la **configuration absolue** des carbones asymétriques des molécules suivantes :



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

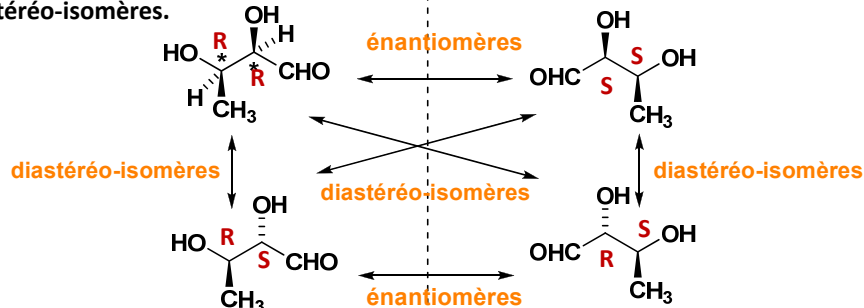
### 1.4 Stéréo-isomérisation : configurations



Définition : deux stéréo-isomères de configuration qui ne sont pas des énantiomères sont appelés **diastéréo-isomères**.

Si deux stéréo-isomères de configuration possèdent toutes les configurations absolues différentes : **énantiomères**. Si au moins une configuration identique :

**diastéréo-isomères**.



Pour une molécule à  $n$  carbones asymétriques on a au maximum  $2^n$  stéréo-isomères.

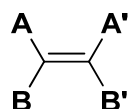


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isomérisation : configurations



A l'opposé de l'**isomérisation optique** précédente on définit aussi la notion d'**isomérisation géométrique**. En effet, à cause des rotations empêchées par la liaison  $\pi$  des doubles liaisons il existe deux stéréo-isomères pour un alcène qui possède deux substituants différents à chaque extrémité :

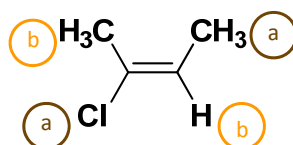


Il faut A différent de B et A' différent de B'

Pour donner la configuration il faut utiliser les règles CIP entre A et B puis A' et B'

Si les deux prioritaires sont du même côté de la double liaison : **Z**

si du côté opposé : **E**



**Configuration E**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isomérisation : configurations

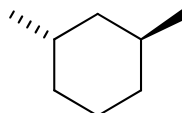


Lorsque **plusieurs substituants** sont placés sur un **cycle** on peut comparer la position relative des substituants par rapport au plan moyen du cycle ;

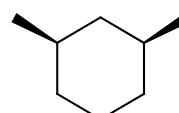
**configuration relative.**

On utilisera **cis** si les substituants sont du même côté du plan

On utilisera **trans** si les substituants sont de part et d'autre de ce cycle



Configurations relatives **trans**



**cis**

Attention : on ne possède pas d'information sur la configuration absolue (R ou S) des carbones asymétriques



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 1.4 Stéréo-isomérisie : configurations

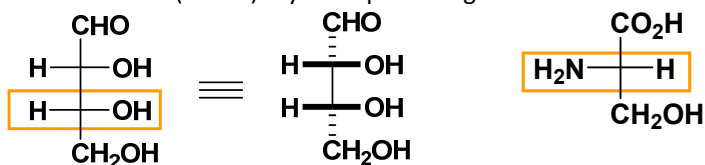


Pour les **sucres et acides aminés** on utilise une **projection** et une nomenclature spécifique développés par **Fisher**. On place la chaîne carbonée la plus longue possédant la fonction principale verticalement et la fonction principale au dessus.

**Horizontalement on place les liaisons en avant du plan et verticalement en arrière du plan.**

Si le dernier alcool (amine) asymétrique est à droite : **D**

Si le dernier alcool (amine) asymétrique est à gauche : **L**



D-érythrose

L-sérine

**On ne place horizontalement que les carbones asymétriques**

**Il n'y a pas de liens entre cette nomenclature et le pouvoir rotatoire**

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011



### 1 Exercice

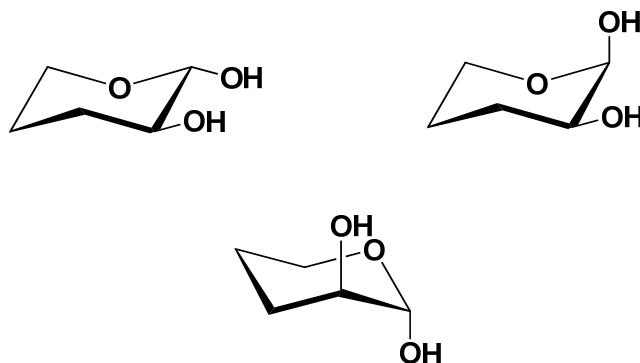


Nommer les fonctions

Donner les configurations absolues

Donner les configurations relatives

Relation de stéréochimie entre molécules



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

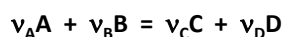
## 2.1 Aspects cinétiques et thermodynamiques



Le chapitre 1 a permis d'étudier la structure des molécules et certaines interactions qui les lient.

Cet ordre n'est pas immuable et le choc entre molécules ou une grande instabilité peut conduire à un réarrangement des électrons de valence : c'est ce qu'on appelle

la **réaction chimique**



A et B sont les **réactifs** (ou substrats). C et D sont les **produits** et  $\nu_x$  les coefficients stoechiométriques, positifs pour les produits et négatifs pour les réactifs

Ce processus est globalement régi par deux domaines fondamentaux :

- **La thermodynamique chimique** qui traite des changements d'énergie et d'entropie lors de la réaction chimique
- **La cinétique chimique** qui concerne la vitesse de la réaction pour conduire aux

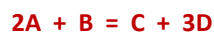


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Aspects thermodynamiques



La plupart des **réactions** sont des **transformations thermodynamiques renversables** et si on attend suffisamment longtemps on atteint un **état d'équilibre** où les concentrations des espèces sont reliées par la constante **thermodynamique d'équilibre K** :



$$K = \frac{[C]_e \times [D]_e^3}{[A]_e^2 \times [B]_e}$$

Suivant la valeur de  $K$  on aura ou pas beaucoup de C et D à l'équilibre.

Si un produit ou un réactif est progressivement éliminé du milieu réactionnel la réaction peut être **totalelement déplacée** : cas des gaz en milieu ouvert ou des solides insolubles.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Aspects thermodynamiques



D'un point de vue thermodynamique cet équilibre est caractérisé par la variation de l'enthalpie libre standard ou enthalpie de Gibbs pour cette réaction :

$$\Delta_R G^\circ = - R \times T \times \ln(K)$$

Plus  $K$  est élevé plus  $\Delta_R G^\circ$  est négatif

D'après la loi  $\Delta_R G^\circ = \Delta_R H^\circ - T \times \Delta_R S^\circ$  il faut prendre en compte le facteur énergétique (forces de liaisons) mais aussi entropique (désordre)

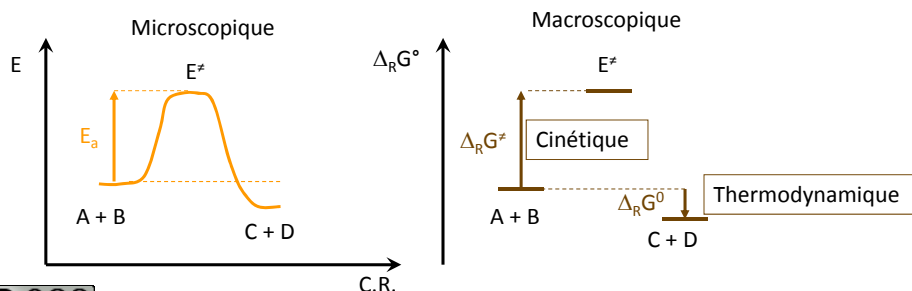


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Aspects cinétiques



Toutefois des réactions nettement favorisées d'un point de vue thermodynamique vers la formation des produits peuvent être très lentes. Il faut donc prendre en compte **la cinétique de la réaction** qui se traduit par **l'existence d'une barrière à franchir pour passer aux produits**. On appelle cette barrière **l'état de transition  $E^\ddagger$** . Il n'est n'y isolable ni caractérisable car trop haut en énergie. La barrière d'énergie microscopique associée vaut  $E_a$  (activation)



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Aspects cinétiques



Si on reprend les lois cinétiques classiques :

Pour la réaction :  $A + B = C + D$

On a  $v = \frac{d[C]}{dt} = - \frac{d[A]}{dt}$  par définition

Expérimentalement on observe  $v = k \times [A] \times [B]$  pour un acte élémentaire.

**k est appelée constante de vitesse** de la réaction et peut être déduite de l'expérience.

Cette constante ne dépend que de la température suivant la loi d'Arrhénius :

$$k = A \times e^{\frac{-E_a}{R \times T}}$$

**Plus  $E_a$  est élevé plus la constante de vitesse k est faible.**

**Plus la température est élevée plus la constante k est élevée**

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

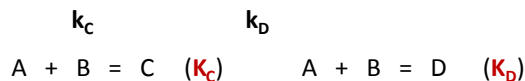


## 2.1 Contrôles cinétique et thermodynamique d'une réaction



Dans certains cas il y a **plusieurs chemins réactionnels possibles** conduisant à **plusieurs produits possibles** : molécules, isomères ou stéréo-isomères.

La **sélectivité** observée dans certains cas sera liée à un **contrôle cinétique ou thermodynamique** de la réaction.



Si la réaction est sous **contrôle cinétique**

$$[D] / [C] = k_D / k_c$$

Si la réaction est sous **contrôle thermodynamique**

$$[D] / [C] = K_D / K_C$$

Une réaction sera souvent sous contrôle **thermodynamique** lorsqu'elle est rapidement réversible et réalisée à **haute température**

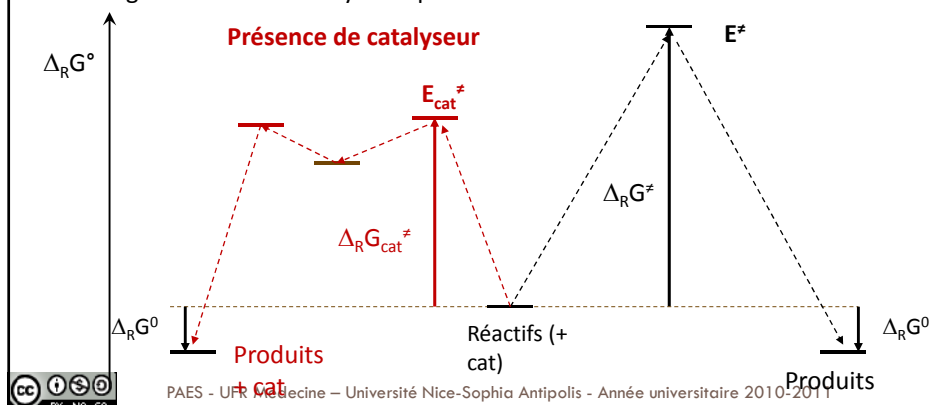


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Catalyse



Un **catalyseur** est une substance **qui accélère une réaction** et qui **n'intervient pas dans le bilan d'une réaction**. Une réaction sera dite catalysée s'il y a augmentation de la vitesse de l'étape cinétiquement déterminante d'un mécanisme. Les réactifs utilisent alors un autre chemin réactionnel où les états de transition sont plus bas en énergie. Même thermodynamique.



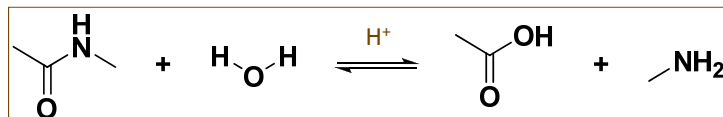
## 2.1 Catalyse



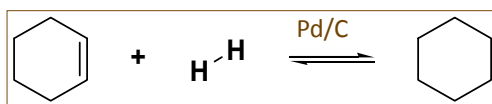
Il existe deux catégories de catalyse suivant la nature du catalyseur :

- La catalyse **homogène** où le catalyseur est soluble dans le solvant de la réaction
- La catalyse **hétérogène** où il n'est pas soluble

Exemple de catalyse homogène : hydrolyse des amides (Substitution)



Exemple de catalyse hétérogène : hydrogénation des alcènes (Addition)



**Dans les systèmes biologiques la catalyse est souvent effectuée par des enzymes**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Les principales réactions organiques



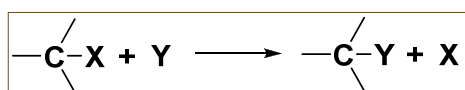
**1. Réactions acido-basiques** : formation d'une liaison  $\sigma$



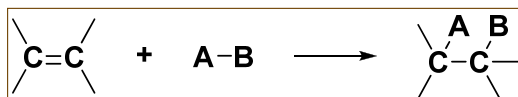
Si  $\text{Y} = \text{H}^+$  il s'agit d'une réaction acido-basique au sens de **Brönsted**

Sinon il s'agit d'une réaction acido-basique au sens de **Lewis**

**2. Réactions de substitution** : une liaison  $\sigma$  est remplacée par une autre liaison  $\sigma$



**3. Réactions d'addition** : une liaison  $\pi$  est rompue, deux liaisons  $\sigma$  formées

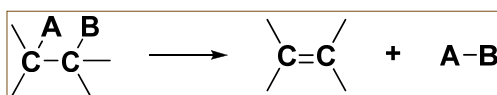


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Les principales réactions organiques

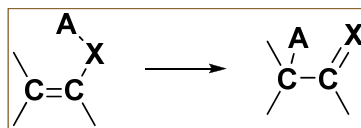


**4. Réactions d'éliminations** : rupture de 2 liaisons  $\sigma$  et formation d'une liaison  $\pi$



**5. Réactions de transpositions** : pas de changement dans les liaisons.

Déplacement d'atomes



Exemple : prototropie (**tautomérie** céto-énolique)

**6. Réactions d'oxydo-réduction** : font appel à deux couples oxydo-réducteur

Plus un atome est lié à des oxygènes plus il est oxydé

Plus il est lié à des hydrogènes plus il est réduit



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Les mécanismes des réactions chimiques



L'écriture du bilan d'une réaction ne renseigne pas sur les **différentes étapes** qui ont pu avoir lieu pour transformer les réactifs en produits.

**Il peut y avoir plusieurs actes élémentaires dans la réaction.**

L'étude du **mécanisme** d'une réaction devra s'effectuer ainsi :

- Écrire les différents **actes élémentaires** de la réaction. Si plus d'un acte on aura apparition **d'intermédiaires réactionnels** plus ou moins stables
- A chaque acte élémentaire détailler le **déplacement d'électrons** de valence qui a eu lieu
- Détailler éventuellement la thermodynamique et la cinétique de la réaction en recherchant par exemple **l'étape cinétiquement déterminante** : k le plus faible ( $E_a$  le plus élevé).



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Les mécanismes des réactions chimiques

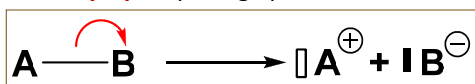


Il existe deux types bien distincts de mécanismes suivant les intermédiaires mis en jeu :

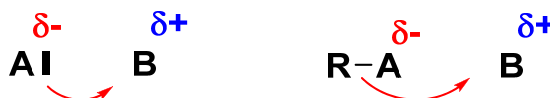
- **Mécanisme homolytique** : passage par des espèces radicalaires



- **Mécanisme hétérolytique** : passage par des intermédiaires ioniques



On détaillera ici essentiellement des réactions **hétérolytiques** avec un **déplacement de deux électrons de valence** : non liants ( $n$ ) ou liants ( $\sigma$  ou  $\pi$ )



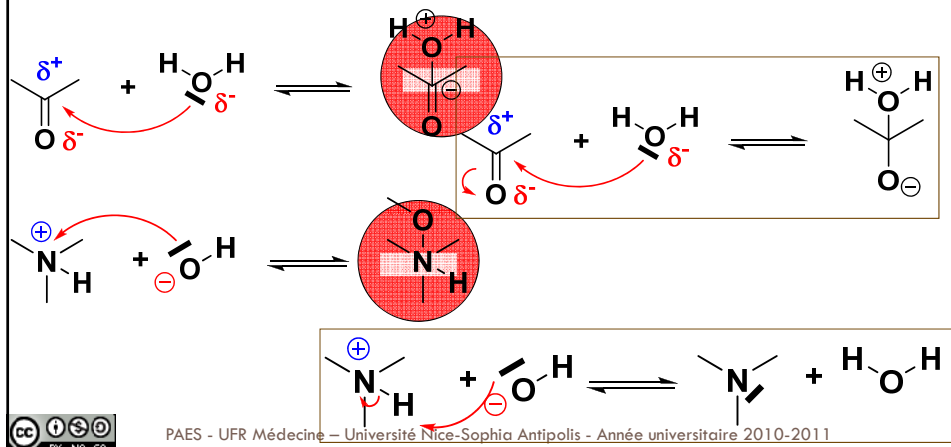
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Les mécanismes des réactions chimiques



Une flèche courbée représente le déplacement d'un doublet d'électrons.

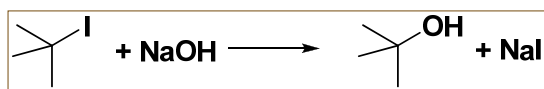
En aucun cas dans un chemin réactionnel on peut trouver plus de 8 électrons autour des atomes B, C, N, O, F car ils font partie de la seconde période et n'ont donc pas d'orbitales d à remplir.



## 2.1 Les mécanismes des réactions chimiques



On observe la réaction chimique d'équation-bilan (Substitution) :



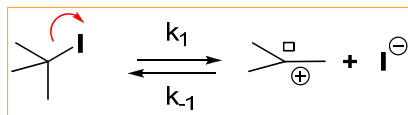
Question : étude du **mécanisme**

Combien d'actes élémentaires ?

On observe une loi cinétique globale du premier ordre  $v = k \times [(\text{CH}_3)_3\text{I}]$

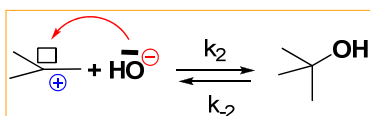
On suppose donc le mécanisme suivant en deux étapes :

**Etape 1** : formation d'un **carbocation intermédiaire réactionnel**



Cette étape possède un  $k_1$  très faible donc **étape cinétiquement déterminante**

**Etape 2** : puisque NaOH est purement ionique, avec  $k_2$  élevé

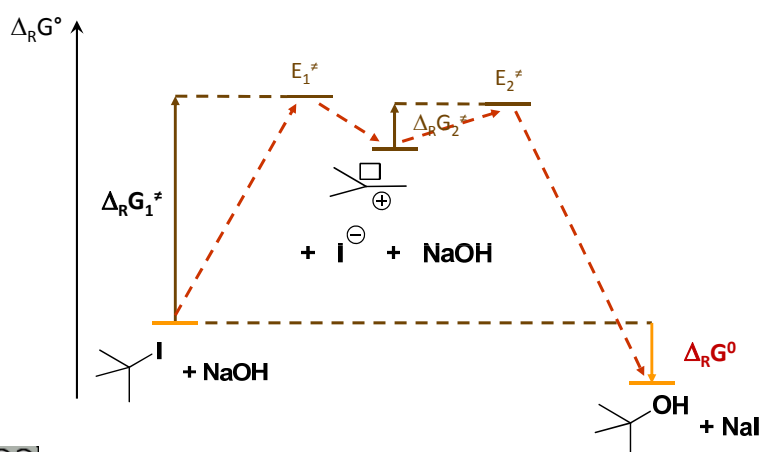


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis – Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Les mécanismes des réactions chimiques



En sachant qu'un carbocation est très instable (haut en énergie) et que d'un point de vue énergétique la liaison C-O est plus forte que la liaison C-I on peut tracer le diagramme énergétique macroscopique suivant



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Les mécanismes des réactions chimiques



On dit d'une réaction qu'elle est **chimiosélective** lorsque le réactif ne transforme **qu'une fonction** de la molécule.

Une réaction sera dite **régiosélective** si elle conduit à **des isomères de position** dans des proportions différentes.

Une réaction sera dite **stéréosélective** si elle conduit à **des stéréo-isomères** dans des proportions différentes.

La plupart des sélectivités seront observées sous contrôle cinétique et en utilisant **le postulat de Hammond** pour justifier le niveau énergétique plus bas d'un chemin réactionnel.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Le postulat de Hammond



La connaissance des niveaux énergétiques des Intermédiaire Réactionnels, réactifs et produits ne pose pas de problème. **Thermodynamique connue.**

Toutefois la connaissance du **niveau énergétique des états de transition** est indispensable pour connaître **la cinétique de la réaction**. Ces états ne pouvant être isolés on ne peut définir leur structure et donc classer leur stabilité.

**Hammond a postulé que la structure de l'état de transition se rapprochera de celle de la molécule isolable la plus proche en énergie.**

Dans le cas de la présence de carbocations la structure des états de transition se rapprochera donc de celle du carbocation qui est le plus haut en énergie.

S'il n'existe pas d'intermédiaires réactionnels dans la réaction, la structure se rapprochera des réactifs pour une réaction exothermique et des produits pour une réaction endothermique (en négligeant les facteurs entropiques).

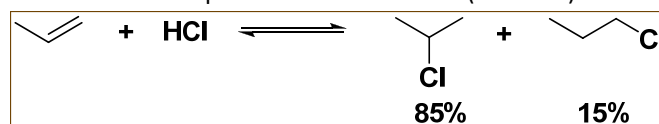


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Le postulat de Hammond



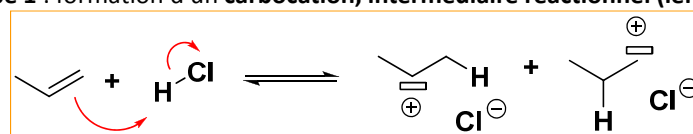
On observe la réaction d'équation-bilan ci-dessous (Addition) :



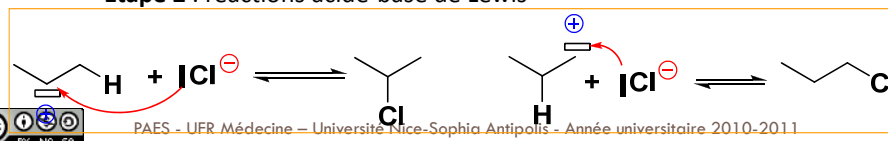
La réaction forme deux isomères de position en proportion distincte, elle est donc **régiosélective**.

Le mécanisme envisagé s'effectue en deux étapes :

**Etape 1 : formation d'un carbocation, intermédiaire réactionnel (lente)**



**Etape 2 : réactions acide-base de Lewis**

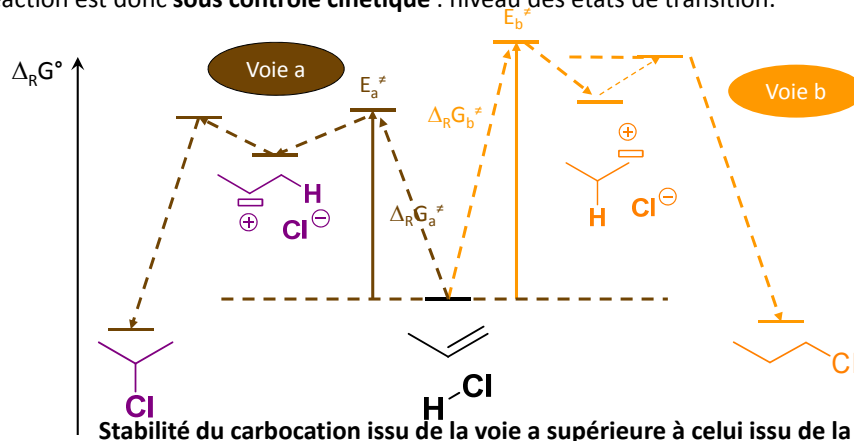


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.1 Le postulat de Hammond



D'un point de vue thermodynamique les deux produits possèdent les mêmes liaisons donc environ les mêmes énergies. Pas de distinction possible ( $K_D = K_C$ ). La réaction est donc **sous contrôle cinétique** : niveau des états de transition.



voie b donc cinétique plus rapide vers l'halogène secondaire

PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011



## 2.2 Réactions acido-basiques

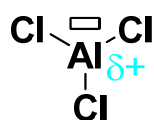


D'après la structure de Lewis des molécules on observe que certains atomes possèdent des orbitales atomiques vides (v) ou occupées par un doublet d'électrons non liant (n).

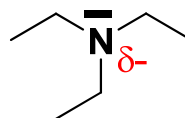
Dans le premier cas on parlera d'**acide de Lewis**

Dans le second cas de **base de Lewis**

Acide de Lewis



Base de Lewis



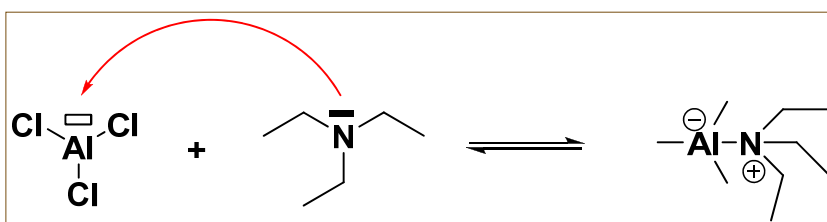
PAES - UFR Médecine - Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 Réactions acido-basiques



L'acidité au **sens de Brönsted** est réservée au **proton comme acide**. Une base de Brönsted correspond donc à toute espèce capable de fixer un proton. On forme ainsi un **couple acido-basique de type AH / A<sup>-</sup>**.

Dans le cas plus général d'un atome avec une case vacante on parle d'acido-basité au **sens de Lewis**. Une réaction est alors possible entre une espèce acide A et une espèce basique B. Cette réaction est appelée **réaction acido-basique**.



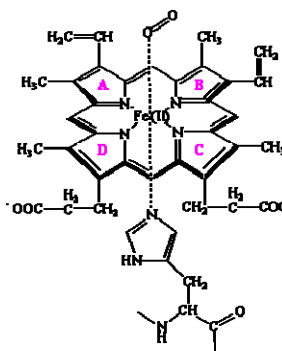
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 Réactions acido-basiques



Les **composés de coordination** sont des composés moléculaires dans lesquels existent des liaisons covalentes entre un **cation central** ou un métal et un nombre défini d'anion ou de molécule neutre (**ligand**) qui dispose de doublets d'électrons non liants n. On appelle ces composés des **complexes**. Les liaisons mises en jeu sont du type **acide-base au sens de Lewis**.

C'est le cas de l'hème qui contient du fer



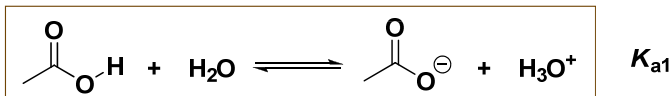
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted)

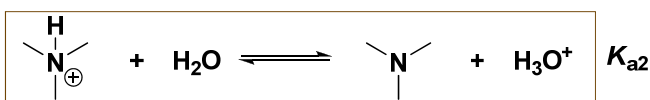


Lorsqu'on se limite à l'acido-basicité au sens de **Brønsted** on définit des couples acido-basique du type **AH/A<sup>-</sup>** ou **BH<sup>+</sup> / B**. Les réactions sont donc par exemple dans l'eau :

Couple  
**CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>**



Couple  
**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>/(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N**



On définit pour chaque couple acido-basique une **constante d'équilibre** d'acidité par :

$$K_{a1} = \frac{[\text{A}^-]_e \times [\text{H}_3\text{O}^+]_e}{[\text{AH}]_e} \quad K_{a2} = \frac{[\text{B}]_e \times [\text{H}_3\text{O}^+]_e}{[\text{BH}^+]_e}$$

$$\text{Puis } \text{pH} = -\log([\text{H}_3\text{O}^+]) \quad \text{et} \quad \text{p}K_a = -\log(K_a)$$



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

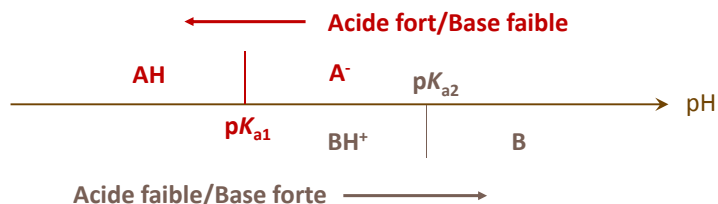
## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted)



La force d'un acide se mesure par son **pK<sub>a</sub>** :

- Plus le **pK<sub>a</sub>** d'un couple est faible plus l'acide est fort (Base conjuguée faible)
- Plus le **pK<sub>a</sub>** d'un couple est élevé plus l'acide est faible (Base conjuguée forte)

Diagramme de prédominance des espèces :



Pour comparer la force de l'acidité de plusieurs acides il faut comparer la **stabilité de l'espèce chargée**. Si c'est l'espèce basique (Acides carboxyliques) **plus la base est stable** plus son domaine de prédominance est étendu, plus son pK<sub>a</sub> est faible et l'acide fort.

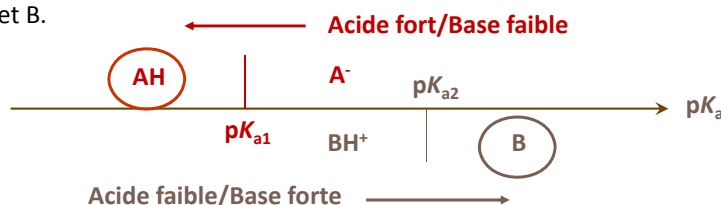


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted)



La **proportion des espèces à l'équilibre** dépend de la forces des acides et des bases. Si AH est un acide plus fort que BH<sup>+</sup> il y a réaction presque totale entre AH et B.

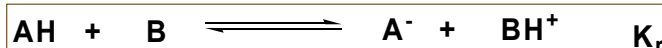


Pour que la base B réagisse de façon significative avec AH il faut donc que

$$pK_{a2} > pK_{a1}$$

Si on a l'inégalité inverse l'équilibre sera très faiblement déplacé.

**Toutefois ces réactions sont toujours renversables (pas de contrôle cinétique)**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted) : table acides



Couple AH/A <sup>-</sup>	Acides Inorga	pK <sub>a</sub>	Acides Orga	pK <sub>a</sub>
<b>Dans l'eau</b> <b>Acide fort</b> <b>pKa &lt; 0</b>	H-I	-9	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> -H	0
	H-Br	-8	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> -H	0,2
	H-Cl	-7	HCO <sub>2</sub> -H	3,8
	H-HSO <sub>4</sub>	-3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> -H	4,2
	H-NO <sub>3</sub>	-1,5	<b>CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</b>	<b>4,8</b>
	H-SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	2	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CH-H	9
	H-H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	2,2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O-H	10
	H-F	3,2	NO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -H	10,2
	H-HCO <sub>3</sub>	3,9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S-H	10,6
	H-SH	7,0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-H	15,9
	H-CN	9,2	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> -H	20
	H-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	9,2	HC≡C-H	26
	H-OH	14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -H	41
	H-NH <sub>2</sub>	33	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -H	50



PAES

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted) : table bases



Couple BH <sup>+</sup> /B	Bases Inorga	pK <sub>a</sub>	Bases Orga	pK <sub>a</sub>
	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	33	(BuLi)	50
<b>Dans l'eau</b>	OH <sup>-</sup>	14	(LDA)	35
<b>Base forte</b>	NH <sub>3</sub>	9,2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO <sup>-</sup> (tBuOK)	20
<b>pK<sub>a</sub> &gt; 14</b>	HS <sup>-</sup>	7	<b>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N</b>	<b>10,7</b>
	H <sub>2</sub> O	0	imidazole	7,0
			pyridine	5,2
			C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	4,6
			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	-5
			(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O	-5
			CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	-6
			CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	-7



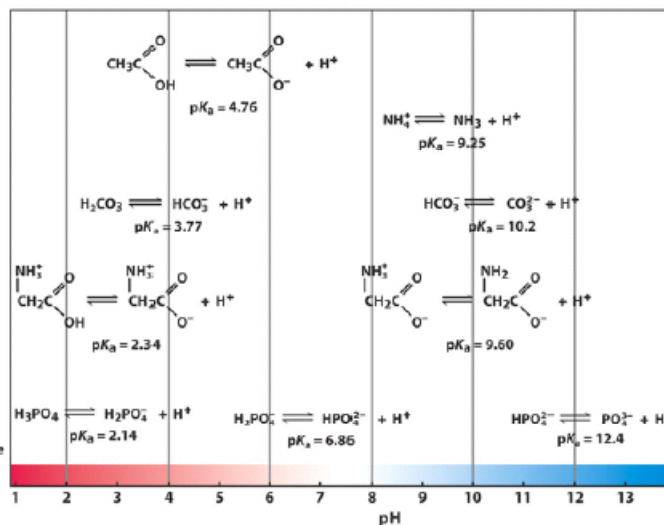
PAES - UFR

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted)



**Attention à la forme acide ou base prédominante à un pH donné en solution aqueuse**

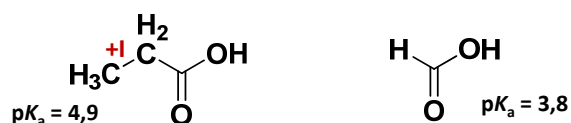
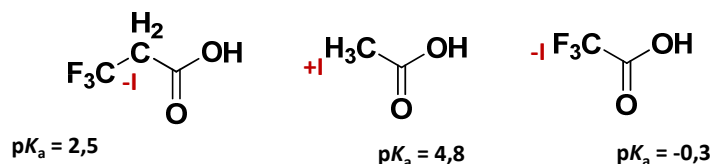
**Toutefois la forme en faible quantité peut réagir !**



PAES - UFR /

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted) : effets électroniques

Classer les couples acido-basiques par ordre d'acidité décroissante :



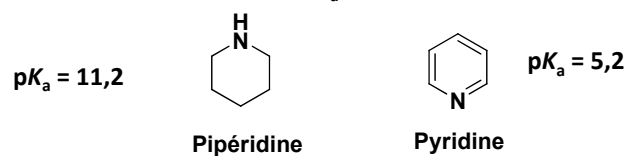
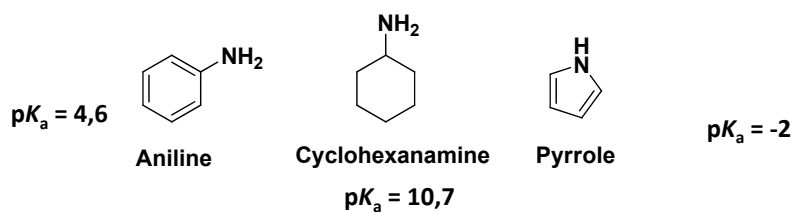
Plus la base chargée négativement est stabilisée plus l'acide est fort.



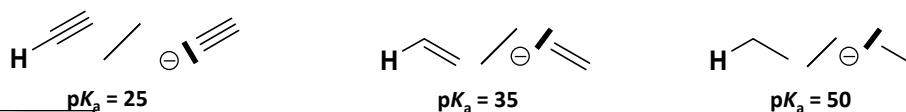
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted) : effets électroniques

Classer les couples acido-basiques par ordre de basicité décroissante :



B plus basique quand l'état d'hybridation de l'atome augmente  $sp - sp^2 - sp^3$

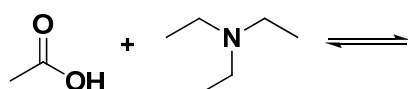
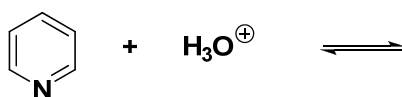
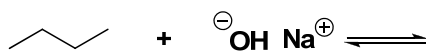


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 Réactions acido-basiques (Bronsted) : exemples



Parmi les deux couples acido-basiques placés en réaction indiquer les **espèces majoritaires à l'équilibre**

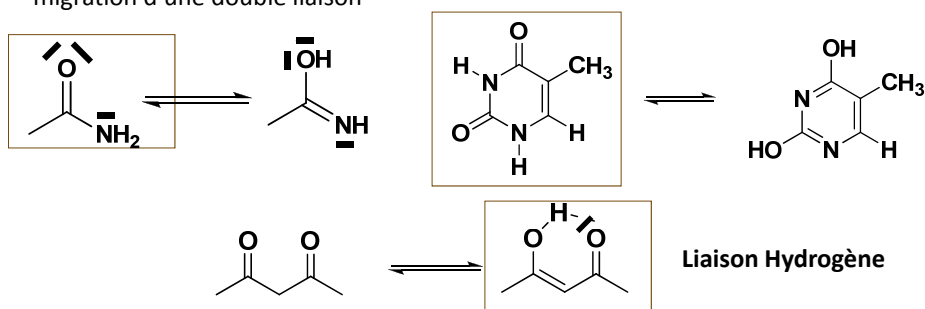


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 2.2 La tautomérie



**Tautomérie** : équilibre chimique qui correspond au déplacement d'un atome (hydrogène) ou groupe d'atomes entre deux atomes par l'intermédiaire d'une migration d'une double liaison



Tautomérie céto-énolique  
Il ne s'agit pas que d'un déplacement de doublets d'électrons

**Différent de la mésomérie.**



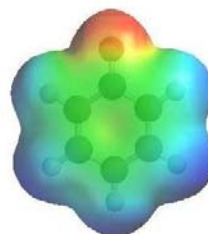
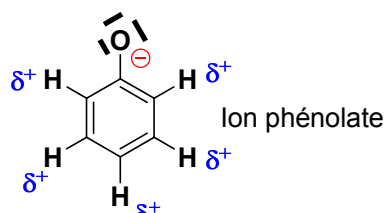
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 2.3 Electro- et nucléophilie



De part la polarisation des liaisons il apparaît dans chaque molécule des sites portant un **excès de charge électronique** :  $\delta^-$  ou un **défaut de charges électroniques** :  $\delta^+$ .

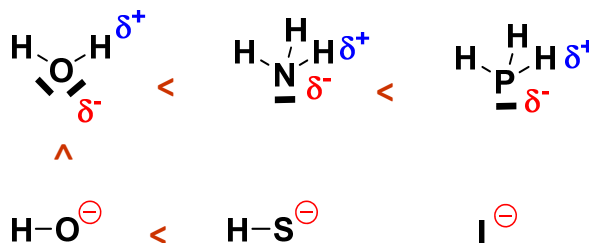
Un site (ou une espèce) **nucléophile**  $\delta^-$  correspond à un site de la molécule chargé négativement ou possédant un doublet d'électrons non liants ou de type  $\pi$ . Les **sites nucléophiles les plus courants sont situés sur les hétéro-atomes** O, N, S car ils possèdent des doublets d'électrons non liants mais également les **doublets liaisons C=C** sont des sites riches en électrons.



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Anti

)-2011

### 2.3 Nucléophilie



Une espèce chargée négativement sera plus nucléophile que son homologue neutre

**Plus le doublet d'électron est disponible plus le site est nucléophile** : atomes volumineux plus nucléophiles. La nucléophilie augmente vers le bas et la gauche de la classification périodique.

**Très sensible à l'encombrement. Encombré : moins nucléophile**



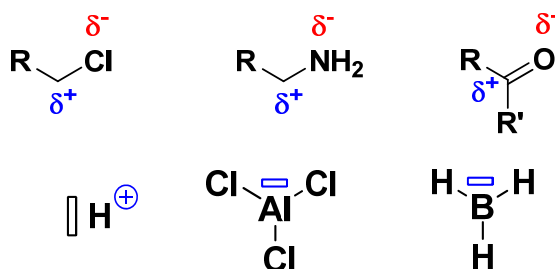
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 2.3 Electrophilie



Un site (ou une espèce) **électrophile**  $\delta^+$  correspond à un site de la molécule possédant une charge partielle ou même formelle positive ou une orbitale vacante.

Les sites électrophiles les plus courants sont situés sur les **atomes de carbone liés à des hétéro-atomes** ou aux **acides de Lewis**.



La plupart des réactions fait intervenir un site **électrophile** d'une molécule

avec un site **nucléophile**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 2.3 Nucléophilie et basicité



La **nucléophilie** correspond à la disponibilité de doublets électroniques  $\delta^-$ . C'est une grandeur qui est **purement cinétique** et qui ne dépend donc que de la structure électronique des substrats ou réactifs.

La **basicité de Brønsted** est par contre une grandeur liée uniquement au  $pK_a$  d'un couple et donc à un **équilibre thermodynamique**.



**Base Forte**

**Fort nucléophile**

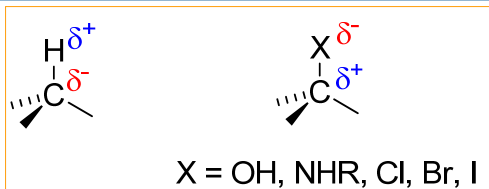
**Base Forte**

Faible nucléophile



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3. Le carbone saturé et sa réactivité



Alcanes  
Alcools  
Amines  
Thiols  
Dérivés halogénés

- **Oxydation** de la liaison C-H : **combustion** des alcanes
- **Acidité des H** dans la liaison C-H :  
formation de bases très fortes ( $pK_a > 45$ ), BuLi
- \* **Substitution** de type **radicalaire (homolytique)** de H dans la liaison C-H car liaison très peu polarisée : **chloration par  $Cl_2$**
- \* **Substitution ionique (hétérolytique)** de H très difficile, beaucoup plus facile pour une liaison polarisée avec un hétéro-atome : C-O, C-N, C-Cl, C-Br, C-I ou autre. Dans ce cas le carbone est chargé positivement et les principales réactions sont des réactions de **Substitution Nucléophile :  $S_N$**



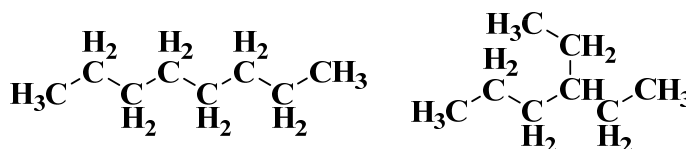
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.1 Les alcanes



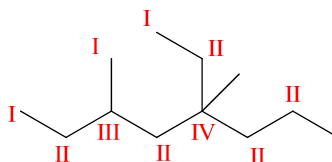
Formule générale des alcanes :  $C_nH_{2n+2}$

Substituants : **alkyles  $C_nH_{2n+1}$**



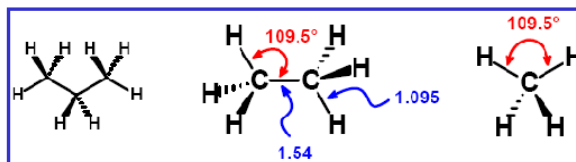
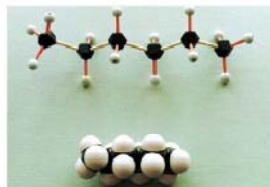
**Classe des carbones** : nombre de liaisons avec d'autres atomes que H

- primaire
- secondaire
- tertiaire
- quaternaire



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

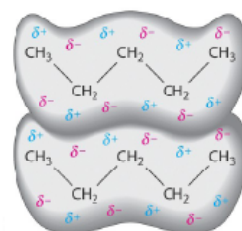
### 3.1 Les alcanes



**Alcanes** : molécules non polaires

→ Forces de van der Waals

Les nuages électroniques des molécules interagissent pour créer de petites charges partielles de signe opposé. La distribution de charge change continuellement au fur et à mesure que les mouvements électroniques se corrént.

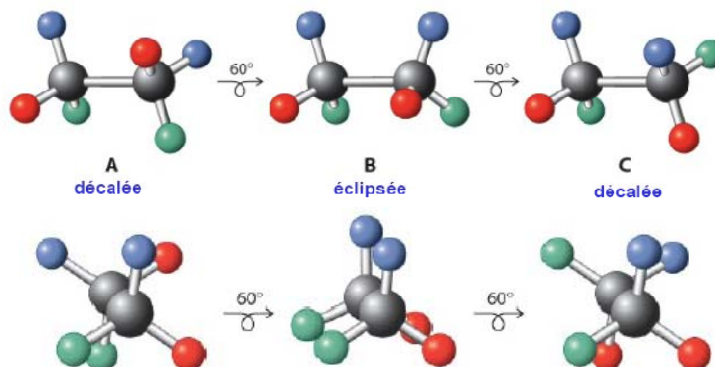
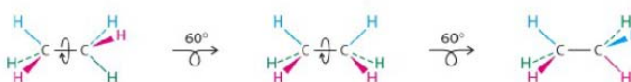


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis – Année universitaire 2010-2011

### 3.1 Les alcanes



**Cas de l'éthane** : 2 types de conformation extrêmes



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis – Année universitaire 2010-2011

### 3.1 Les alcanes



Réaction de **combustion** : oxydation très exothermique (chauffage)

Combustion totale des alcanes :  $C_nH_{2n+2} + (3n+1)/2 O_2 = n CO_2 + (n+1) H_2O$

Combustion des alcanes → source d'énergie principale des pays industrialisés



Certains micro-organismes métabolisent les alcanes par oxydation (Cyt p450)

La détoxification des alcanes fait intervenir une oxydation

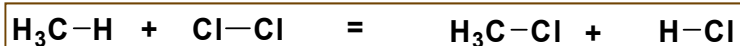


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.1 Les alcanes : chloration



La Substitution Radicalaire des Alcanes : **chloration par  $S_R$**



El ( $kJ.mol^{-1}$ )      439                  243                                  356                  431

On en déduit :  $\Delta_r H^\circ = -105 kJ.mol^{-1}$  réaction exothermique

On a donc  $\Delta_r G^\circ < 0$ .

Pourtant **pas de réaction à température ambiante**. Réactions difficiles à l'état gazeux par blocage cinétique.

Il faut chauffer (300 °C) ou irradier (lumière) pour initier la réaction.

Le méthane reste stable mais **le dichlore subit une rupture homolytique**

**Mécanisme en chaîne**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.1 Les alcanes : chloration

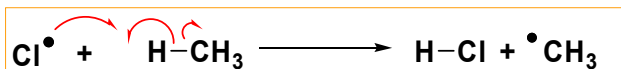


1. Phase **d'initiation** ou d'amorçage : formation de l'espèce réactive

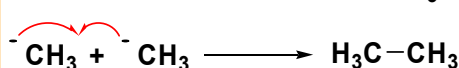
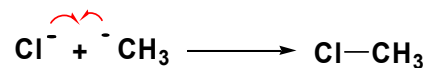


Les espèces radicalaires sont des IR très réactifs

2. Phase de **propagation** :



3. Phase de **terminaison** :

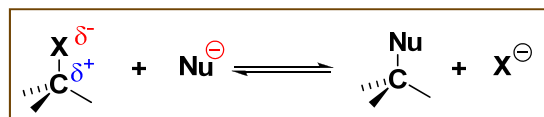


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Substitutions Nucléophiles sur carbone saturé



Equation-bilan :



Substrat      Réactif

**X = OH, NHR, Cl, Br, I**

Cette réaction permet de créer un grand nombre de fonction organique :

Nu <sup>-</sup>	Fonction Créée
HO <sup>-</sup>	Alcool
RO <sup>-</sup>	Ether oxyde
R <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	Amines
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Azotures
NC <sup>-</sup>	Nitriles
HS <sup>-</sup>	Thiols
PR <sub>3</sub>	Sels de phosphonium



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Substitutions Nucléophiles sur carbone saturé



Plusieurs **facteurs** sont à prendre en compte pour la bonne réalisation d'une substitution nucléophile sur un carbone saturé :

- **La nucléofugacité de X<sup>-</sup>** : forte si X<sup>-</sup> est un bon groupe partant donc une base stable ou faible (pK<sub>a</sub> faible). RO<sup>-</sup>, R<sub>2</sub>N<sup>-</sup> mauvais groupes partant.
- **La nucléophilie du réactif** : forte si chargé -, si atome volumineux et si peu d'encombrement
- **La classe de la fonction C-X** : nulle si C lié à 3 H, primaire si lié à 2 H, secondaire si lié à 1 H, tertiaire si lié à aucun H.
- Le solvant choisi,



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Substitutions Nucléophiles sur carbone saturé

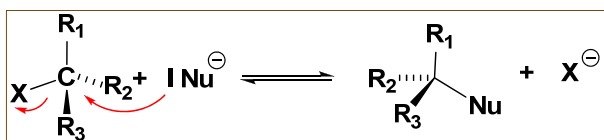


Suivant ces paramètres il y aura ou pas réaction et de nombreux mécanismes existent. Toutefois ils sont souvent des intermédiaires entre les **deux mécanismes limites** où :

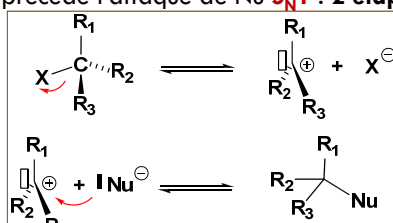
- l'attaque de Nu et le départ de X se font de façon simultanée ou concertée

**S<sub>N</sub>2,**

**1 étape**



- le départ de X précède l'attaque de Nu **S<sub>N</sub>1 : 2 étapes**

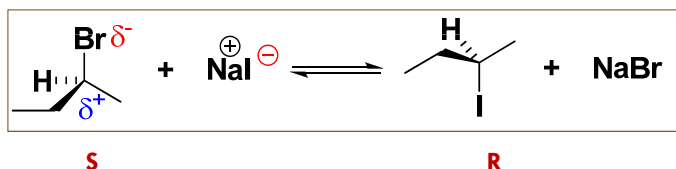


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>2 sur carbone saturé



Expérimentalement le (S)-2-bromobutane est converti en (R)-2-iodobutane dans le THF à reflux. La réaction est stéréosélective à 100 %.



L'ion bromure est un bon nucléofuge et l'ion iodure est un très bon nucléophile. Le dérivé halogéné est secondaire. Le solvant est polaire aprotique et favorise donc les réactions ioniques. **La réaction peut donc avoir lieu.**

On note une inversion de la configuration absolue du carbone asymétrique. On appelle ce phénomène **l'inversion de Walden** (Attention aux règles CIP !)

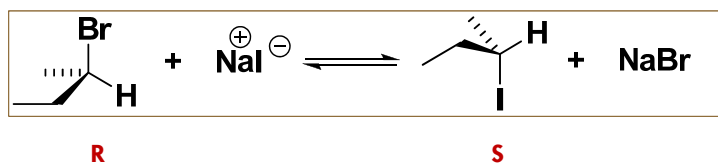


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>2 sur carbone saturé



Si on part maintenant du (R)-2-bromobutane on obtient le (S)-2-iodobutane. La réaction est stéréospécifique.



**stéréosélectif :**

*Définition :* Se dit d'un processus qui conduit à la formation prédominante d'un stéréo-isomère plutôt que d'un autre.

**stéréospécifique :**

*Définition :* Se dit d'un processus qui à partir de deux substrats stéréo-isomères donne majoritairement deux produits différents et stéréo-isomères



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>2 sur carbone saturé

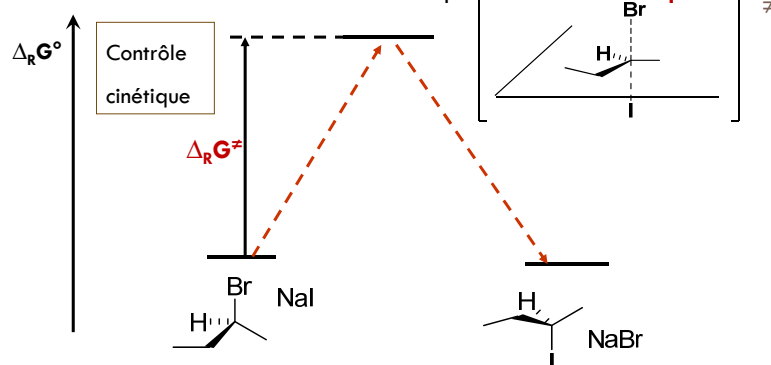


Pour cette réaction on observe une **cinétique d'ordre 2** du type :

$$v = k \times [R-Br] \times [NaI]$$

Le mécanisme de cette réaction sera pour cette raison appelé **mécanisme limite de type S<sub>N</sub>2**. Il s'effectue **en une seule étape**.

L'**état de transition** est considéré comme pentavalent et l'**attaque anti** ≠



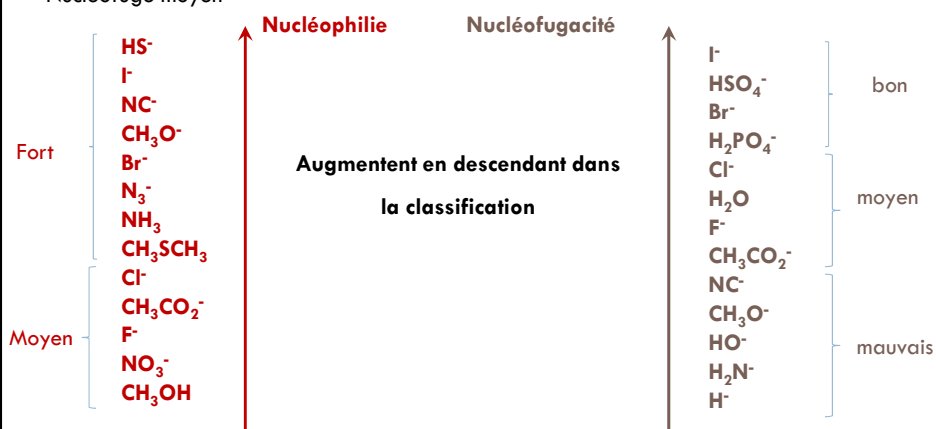
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>2 sur carbone saturé



Le **mécanisme S<sub>N</sub>2** sera favorisé dans les cas suivants :

- Peu d'encombrement de R-X : fonctions primaires parfois secondaires
- Bon nucléophile
- Nucléofuge moyen



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>2 sur carbone saturé



La nucléophilie diminue avec la solvataion.

**Plus un ion sera petit plus il sera solvaté et donc moins nucléophile.**

Les solvants protiques solvotent anions et cations.

Les **solvants polaires aprotiques** ne solvotent que les cations. **Formation d'anions nus**

Exemple pour la S<sub>N</sub>2 précédente :

Solvant	Vitesse
CH <sub>3</sub> OH méthanol – pr	1
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> acétone – apr	15 000
HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> DMF - apr	1 200 000



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

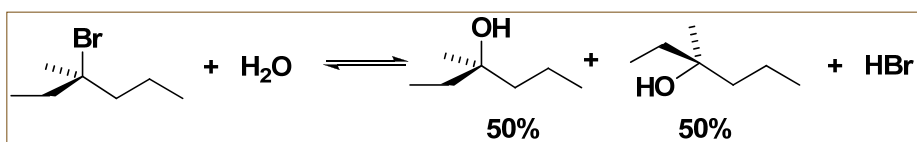
### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>1 sur carbone saturé



Le mécanisme S<sub>N</sub>2 est essentiellement rencontré pour les fonctions primaires peu encombrées.

Dans le cas où le **carbocation résultant du départ de X est stabilisé** et si on a un **bon nucléofuge** on a un autre cas limite de mécanisme : **S<sub>N</sub>1 en deux étapes**.

Exemple solvolysé du (R)-3-bromohexane



**R**

La réaction de substitution est **non stéréosélective**.

La loi de vitesse observée est :  $v = k \times [R-Br]$

Elle ne dépend pas de la concentration en H<sub>2</sub>O.

Ce second mécanisme limite est effectué **en deux étapes**.

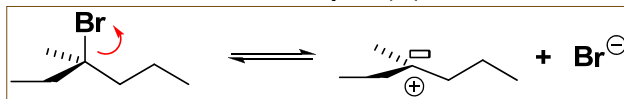


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>1 sur carbone saturé

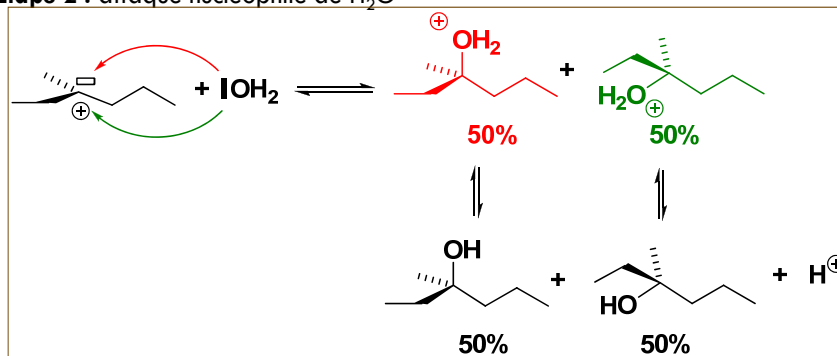


Etape 1 : formation du carbocation plan (IR)



Etape cinétiquement déterminante : E<sup>‡</sup> le plus élevé

Etape 2 : attaque nucléophile de H<sub>2</sub>O



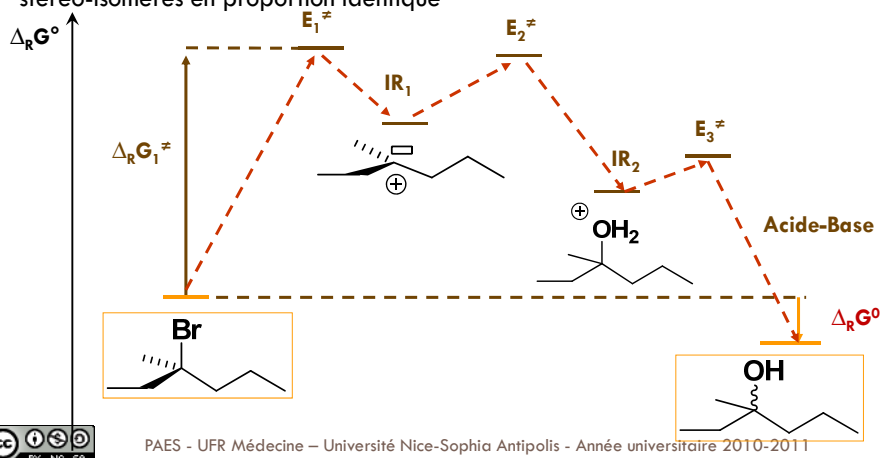
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>1 sur carbone saturé



Le mécanisme implique le **passage par un carbocation plan** lors de l'étape **cinétiquement déterminante**.

Si le carbone portant la fonction est asymétrique on forme nécessairement les deux stéréo-isomères en proportion identique



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Mécanisme S<sub>N</sub>1 sur carbone saturé



1. **Stabilité du carbocation.** Avec fonction tertiaire : uniquement S<sub>N</sub>1. Attention à la stabilisation par mésomérie.

2. La vitesse de la réaction de type S<sub>N</sub>1 sera plus élevée avec de **très bons groupes partant (nucléofuges)**. (ex I<sup>-</sup>, ...)

3. Un **solvant protique** va diminuer la nucléophilie de Nu et donc **favoriser S<sub>N</sub>1** par rapport à la S<sub>N</sub>2. (ex CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>O...)

4. La force du nucléophile n'aura pas d'influence sur la vitesse de la réaction. (compétition S<sub>N</sub>2 si fort)

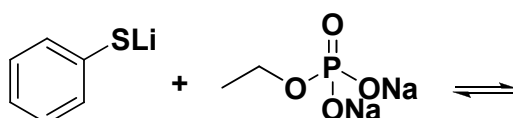
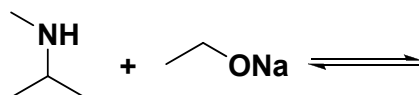


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Substitution Nucléophile sur carbone saturé



Réaction ou pas réaction ?

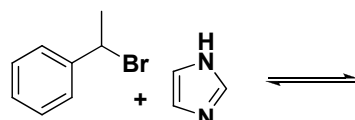
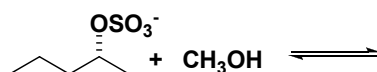
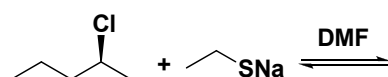
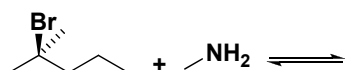


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Substitution Nucléophile sur carbone saturé



Donner les produits formés et les mécanismes associés :

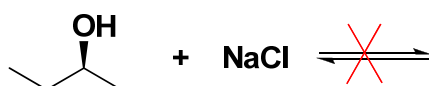


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

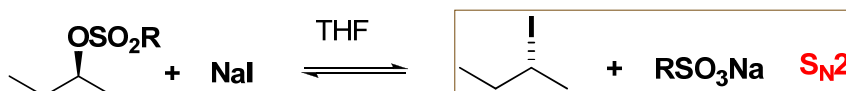
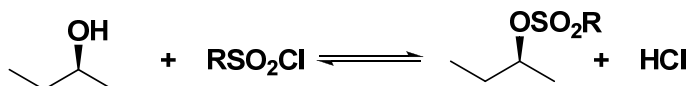
### 3.2 Substitution Nucléophile : les alcools, thiols et amines



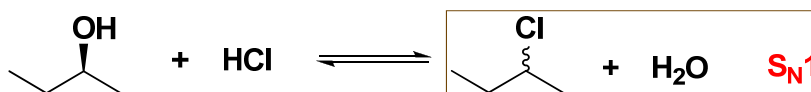
Substitution des alcools :  $\text{OH}$  très mauvais groupe partant (idem amines et thiols)



Utilisation de **sulfonates** :  $\text{RSO}_3^-$  bon nucléofuge



En milieu acide :  $\text{H}_2\text{O}$  bon nucléofuge



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Substitution Nucléophile : les alcools, thiols et amines

On utilise la basicité de O, N ou S pour rendre O, N et S bons nucléofuges

CC(C)O + [H+] <=> CC(C)[OH2+]  
CC(C)[OH2+] <=> CC(C)[+] + O  
CC(C)[+] + [Cl-] <=> CC(C)Cl

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.2 Substitution Nucléophile et méthylation en biochimie

CC(C)S + O=P(O)([O-])OP(O)([O-])OP(O)([O-])OR <=> CC(C)S[R] + O=P(O)([O-])OP(O)([O-])OP(O)([O-])O

Adénosine TriP      Méthionine      SAM

CC(C)S + Nc1ccc(O)c(O)c1 <=> CC(C)S + Nc1ccc(O)c(O)c1

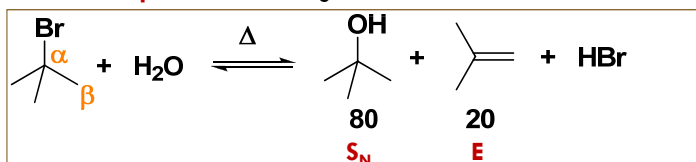
Noradrénaline      SAM      Adrénaline

PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.3 Substitution Nucléophile et Elimination

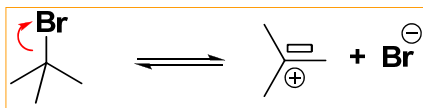


En réalité lorsqu'on réalise l'hydrolyse du bromométhylpropane en chauffant légèrement le milieu on observe l'apparition d'un second produit qui est un alcène, produit **d'élimination en  $\beta$**  du dérivé halogéné



Le mécanisme de la formation de ce composé fait intervenir le **même intermédiaire réactionnel carbocation. Mécanisme E1 en deux étapes**

**Etape 1**

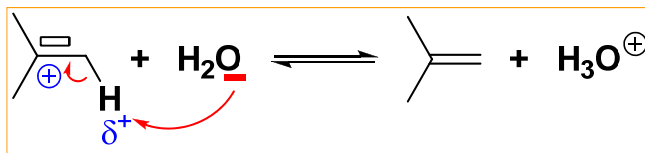


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.3 Substitution Nucléophile et Elimination



La **seconde étape** est différente. Le **caractère basique** du nucléophile peut provoquer le départ du proton en  $\beta$  pour conduire à la formation d'une liaison  $\pi$  : **élimination**



**Plus la température est élevée plus la réaction d'élimination sera importante par rapport à la réaction de substitution (entropie).**

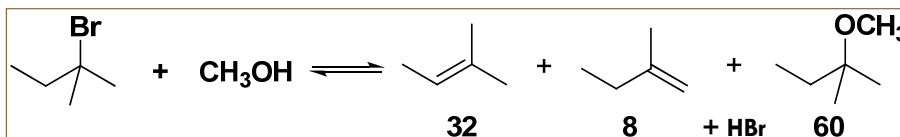


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.3 Eliminations : règle de Saytzev



Lorsque la molécule est dissymétrique on peut former plusieurs alcènes **isomères de position**.



L'élimination est **régiosélective** et on forme majoritairement l'alcène le plus substitué (le plus stable) : 32/8. Dans ce cas il y a contrôle cinétique et la double liaison est déjà présente dans l'état de transition.

**Règle de Saytzev** : lors d'une élimination sur un dérivé halogéné ou un alcool on forme majoritairement l'alcène le plus stable (+ substitué. Attention conjugaison !)

La E1 est également **stéréosélective** et conduit à la configuration la plus stable (la moins encombrée)



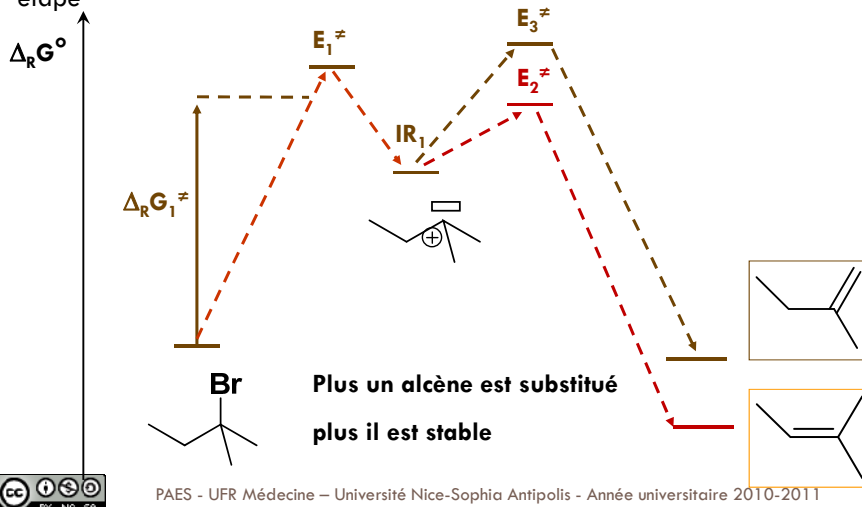
PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.3 Eliminations : E1



Le **mécanisme limite de type E1** implique le **passage par un carbocation plan** lors de l'étape cinétiquement déterminante. La sélectivité apparaît lors de la seconde

étape



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

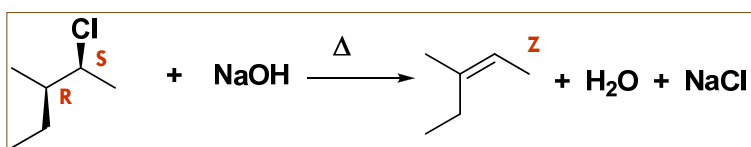
### 3.3 Eliminations : E2



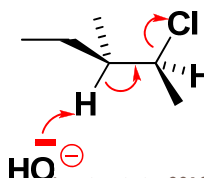
Dans le cas de l'utilisation d'une **base forte** on a un **second mécanisme limite E2 en une seule étape**.

La réaction est **sous contrôle cinétique** car elle n'est pas renversible.

De la même façon et **quand c'est possible** on forme majoritairement **l'alcène le plus stable**.



Quant à la **stéréosélectivité** on a une **élimination anti** où l'hydrogène en  $\beta$  et le groupe partant sont en position anti.

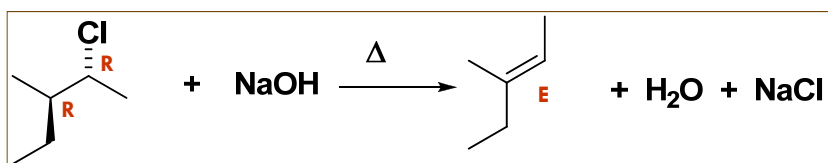


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.3 Eliminations : E2



On a même une **stéréospécificité** de la réaction d'élimination E2 **anti**.



La réaction E2 sera favorisée avec des **bases très fortes**, un **nucléofuge moyen** et une **élévation de température**.

Un solvant polaire aprotique favorisera E2 et  $S_N2$ .

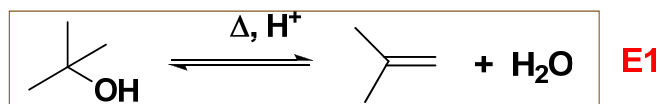


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.3 Eliminations : alcools, amines et thiols

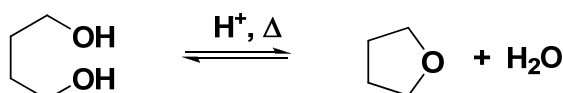


Dans le cas des **alcools** qui sont de mauvais groupes partant on peut réaliser une **déshydratation en milieu acide** par chauffage.



Cette réaction est **renversible** et sous **contrôle thermodynamique** contrairement à l'élimination de fonctions halogénées. La raison est que l'ion  $\text{H}^+$  peut s'additionner sur la double liaison et conduire de nouveau au carbocation IR.

De façon **intramoléculaire** on conduit majoritairement au produit de **substitution** pour des raisons thermodynamiques



Les cycles à 5 et 6 chaînons sont particulièrement stables



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.3 Bilan $\text{S}_\text{N}/\text{E}$



Halogénoalcane	Nucléophile			
	Faible (ex $\text{H}_2\text{O}$ )	Fort base faible ( $\text{I}^-$ )	Fort base forte ( $\text{CH}_3\text{O}^-$ )	Faible base forte ( $\text{tBuO}^-$ )
<b>Nullaire</b>	pas réaction	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{S}_\text{N}2$
<b>Primaire</b>	pas réaction	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{S}_\text{N}2$ ou $\text{E}2$	$\text{E}2$
<b>Secondaire</b>	$\text{S}_\text{N}1$ ou $\text{E}1$	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{E}2$	$\text{E}2$
<b>Tertiaire</b>	$\text{S}_\text{N}1$ ou $\text{E}1$	$\text{S}_\text{N}1$ ou $\text{E}1$	$\text{E}2$	$\text{E}2$

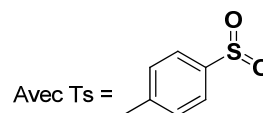
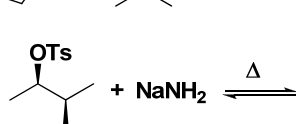
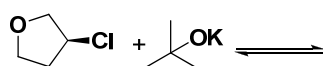
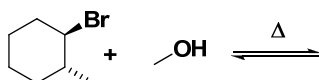
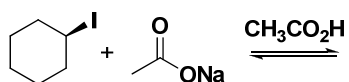
Haute température favorise élimination



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

3.3 Bilan S<sub>N</sub>/E

Donner le produit majoritaire formé :

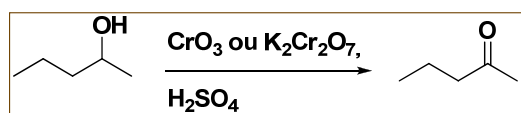
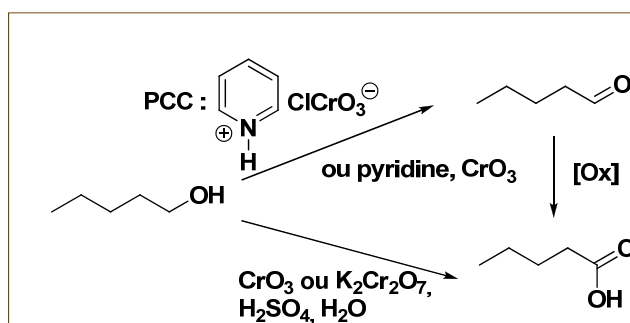


PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

## 3.4 Oxydo-réduction sur le carbone saturé



Les alcools primaires et secondaires s'oxydent respectivement en **aldéhydes** (puis **acides carboxyliques**) et **cétones**.



**Autre oxydant possible : KMnO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**



PAES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2010-2011

### 3.4 Oxydo-réduction sur le carbone saturé : les thiols



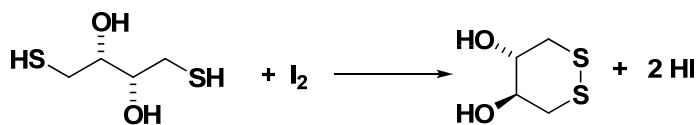
Les **thiols -SH** sont souvent caractérisés par une **odeur nauséabonde**

En comparaison aux alcools les **thiols sont beaucoup plus acides que les alcools** correspondant.

$pK_a$  (SH/S<sup>-</sup>) 8 dans la cystéine par exemple

$pK_a$  (OH/O<sup>-</sup>) 16 dans l'éthanol.

De plus il sont globalement très instables et dimérisent rapidement par **oxydation** avec l'oxygène de l'air ou un autre oxydant (métal) en **disulfure** :



Ils induisent des conformations précises pour l'activité des protéines comme des toxines (venins) ou la forme des cheveux constitués à 90% de kératine.

