

Université Badji Mokhtar Annaba  
Faculté de médecine  
Département de pharmacie



Cours de chimie organique pharmaceutique

# INTRODUCTION MECANISME REACTIONNEL

**Présenté par:**

Dr. SOUDANI.W

Maitre assistante en Chimie Thérapeutique.

Avril 2021

# Plan

Introduction

**I.** Rappel

**II.** Notion de Réaction chimique

**III.** Notion de Mécanisme réactionnel

**IV.** Aspect énergétique et cinétique

**V.** Aspect électronique

**VI.** Nucléophilie et électrophilie

**VII.** Acidité et basicité de Lewis

**VIII.** Solvants en Chimie organique.

# Introduction

- L'étude des mécanismes apporte une aide inestimable à la compréhension et à la prévision des processus réactionnels.
- Malgré leur nombre, les réactions organiques reposent toutes sur un nombre de principes relativement réduit, une dizaine tout au plus.
- Identifier, analyser et exploiter les renseignements que les mécanismes réactionnels peuvent fournir permet de remplacer un apprentissage automatique et mémorisé par une étude réfléchie, raisonnée et intelligente.
- L'étude des mécanismes réactionnels représente un effort de rationalisation de la chimie organique qui permet de prévoir à l'avance les résultats d'une réaction chimique.

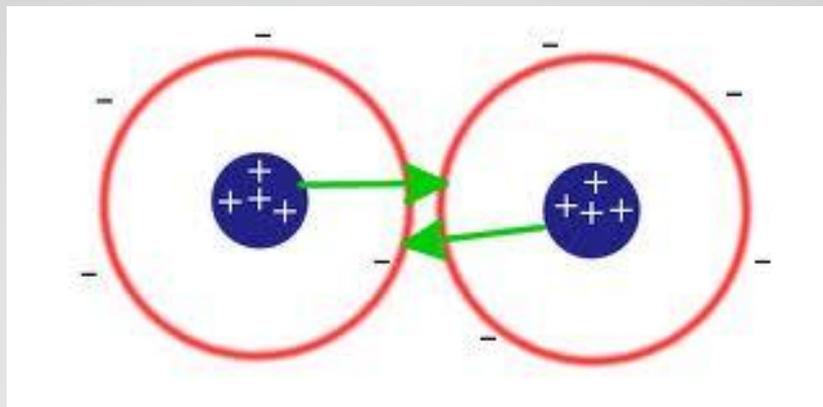
# Rappel

Une **liaison chimique** est l'ensemble des forces assurant les liens entre atomes permettant de former des molécules.



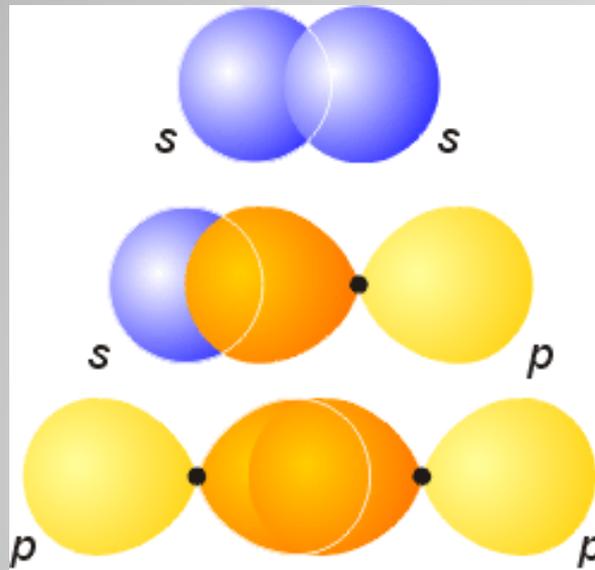
**Forces d'attraction**

**Forces de répulsion**

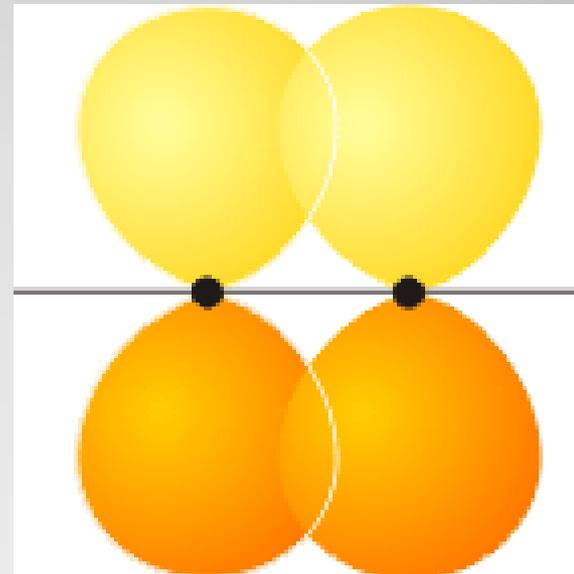


La liaison s'établit entre atomes pour leur permettre d'adopter la configuration électronique du gaz rare et respecter ainsi la règle de l'octet.

Une **orbitale atomique** est la portion de l'espace où un électron de type donné a la probabilité maximum de se trouver. deux électrons vont occuper une portion de l'espace obtenue par un chevauchement ou recouvrement de 2 orbitales atomiques créant ainsi une **orbitale moléculaire**



liaison  $\sigma$



liaison  $\pi$

# I. Notion de Réaction chimique

Une réaction chimique consiste à faire réagir un **substrat** qui est la molécule organique principale que l'on veut transformer, avec un **réactif** qui est l'agent de la transformation.

Des agents annexes sont parfois nécessaires :

**le catalyseur** qui est un agent qui accélère la vitesse de la réaction sans en modifier le rendement et qui est intégralement régénéré en fin de réaction, identique à lui-même.

**un Co-réactif** qui est un agent qui participe à la réaction, qui est transformé dans le processus réactionnel et qui influe sur le rendement.

Substrat + réactif + agents annexes  $\longrightarrow$  produits de réaction.

**Exp.**  $\text{CH}_3\text{Br} + \text{KOH} \longrightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{KBr}$

## II. Notion de mécanisme réactionnel

### Définition

Un *mécanisme* est une description détaillée, étape par étape, de tous les changements qui surviennent au niveau des liaisons au cours d'une réaction chimique.

Même les réactions les plus simples peuvent résulter de diverses étapes différentes.

le mécanisme rend compte de :

- ✓ la *séquence* selon laquelle les liaisons se rompent et se forment,
- ✓ des variations d'*énergie* qui sont associées à chacune des étapes.

Tenons compte de tous les aspects d'une réaction chimique

- ✓ Aspect Énergétique
- ✓ Aspect cinétique
- ✓ Aspect électronique
- ✓ Aspect géométrique

Le mécanisme réactionnel a pour but de fournir:

- ✓ Une explication justifiée et cohérente entre les différentes caractéristiques de cette transformation
- ✓ Une reconstitution détaillée dans le temps et l'espace de la réaction.

## **Bilan d'une réaction**

Le bilan en éléments est toujours équilibré selon le principe de conservation de la matière.

Certains atomes n'appartiennent plus aux même molécules; ont subit une modification de leur état d'oxydation original ou ont été déplacés vers un autre site de la molécule.

En considérant le bilan élémentaire d'une réaction, on retient que les réactions en chimie organique, se répartissent; en quatre groupes de réaction :

- ✓ La réaction d'addition
- ✓ La réaction de substitution
- ✓ La réaction d'élimination
- ✓ La réaction de transposition

## **La réaction d'Addition**

Le produit s'ajoute totalement ou en partie au substrat , le produit est le résultat d'une addition d'atomes.

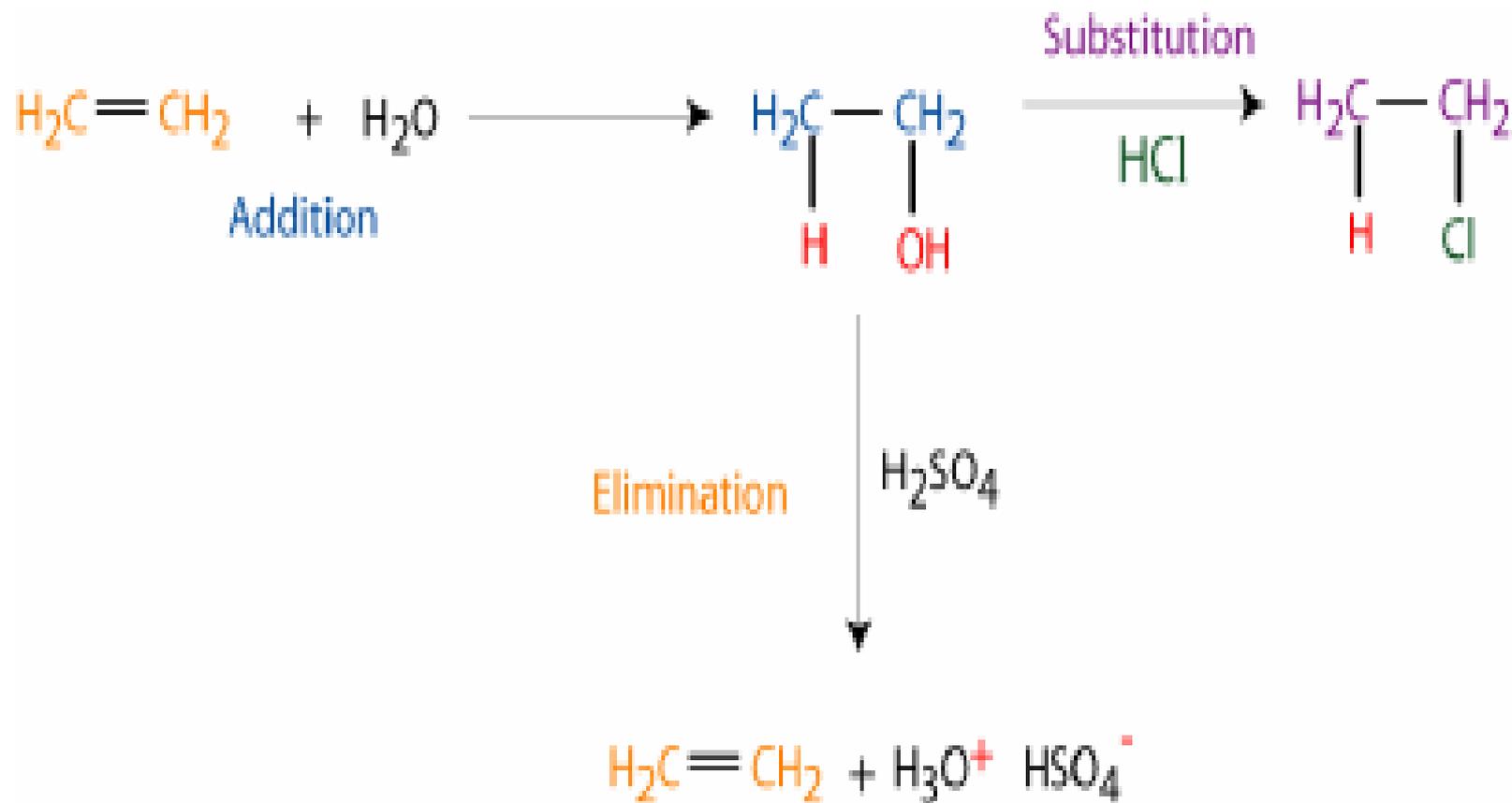
## **La réaction de substitution**

Le réactif apporte un ou plusieurs atomes au substrat; et, simultanément ou presque, sur le même site, un ou plusieurs atomes sont enlevés.

## **La réaction d'élimination**

Le réactif enlève un ou plusieurs atomes du substrat, le produit est un composé insaturé (alcène ou alcyne)

## Exp 1:



## **La réaction de transposition ou de réarrangement**

Il n'y a aucun apport d'atomes ou de groupes d'atomes, mais simplement un déplacement dans la molécule de substrat.

### **III. Aspect énergétique et cinétique**

Cette partie concerne les échanges d'énergie avec l'extérieur et la vitesse des réactions (Voir plus loin).

# Ordre des réactions

Considérons le cas très général d'une réaction opposant un nombre **(a)** de molécules du réactif **A** à un nombre **(b)** de molécules de composé **B** conduisant à la formation de **(c)** molécules de produit **C** et de **(d)** molécules de produit **D**



On détermine expérimentalement en faisant varier la concentration des réactifs une équation de vitesse qui est de la forme :

$$V = k [A]^a [B]^b$$

$k$  = constante de vitesse de la réaction

L'**ordre** des réactions est la somme **a+b** des exposants, nous distinguons :

- ✓ des réaction chimiques d'**ordre 1** ou **monomoléculaire**,
- ✓ des réactions chimiques d'**ordre 2** ou **bimoléculaire**.

# IV. Aspect électronique

## Modes de rupture des liaisons

Selon le milieu dans lequel elle se trouve, une molécule peut subir une rupture de liaison. Elle donnera des entités réactives dont la nature prédispose du type du mécanisme réactionnel.

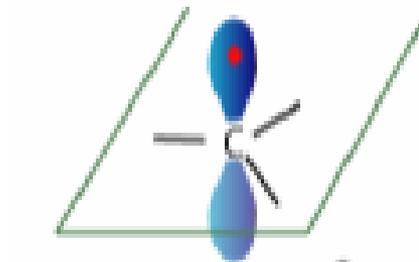
On distingue deux modes de rupture des liaisons :

### *Rupture homolytique des liaisons*

La liaison est rompue symétriquement de façon à donner deux espèces de même nature, chacune d'elles ayant emmené un électron de la liaison covalente rompue. Les deux entités nées de cette rupture sont appelées radicaux.

Ce mode de rupture nécessite un apport d'énergie par voie thermique ou par voie photochimique et a lieu en milieu gazeux ou liquide apolaire.

Sur le plan de la structure, un radical possède le plus souvent une hybridation  $sp^2$  et peut être rencontré sous la forme d'une structure hybridée  $sp^3$ .



Radical hybridé  $sp^2$



Radical hybridé  $sp^3$

## Rupture hétérolytique

Ce mode de rupture est rencontré sur une liaison déjà polaire. Un atome emporte le doublet de la liaison covalente et crée, de ce fait, une lacune électronique sur l'autre atome. La liaison est donc rompue de manière dissymétrique, de façon à former un anion et un cation.

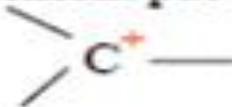


**A** : Atome le moins électronégatif

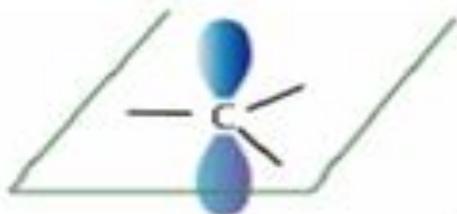
**B** : Atome le plus électronégatif

Dans le cas d'une liaison qui comporte un atome de carbone et selon la nature de l'atome ou du groupe lié à l'atome de carbone, la rupture hétérolytique génère soit un **carbocation** et un anion soit un **carbanion** et un cation.

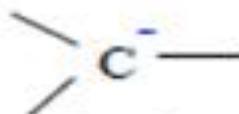
Les carbocations ne sont généralement pas isolables.



Sur le plan de la structure, le carbocation est hybridé  $sp^2$ . Il possède une orbitale p vacante perpendiculaire au plan des trois liaisons.



Carbocation hybridé  $sp^2$



Sur le plan de la structure, les carbanions sont hybridés  $sp^3$ . Ils présentent une structure pyramidale.



Carbanion hybridé  $sp^3$

# V. Nucléophilie et électrophilie

## Electrophilie

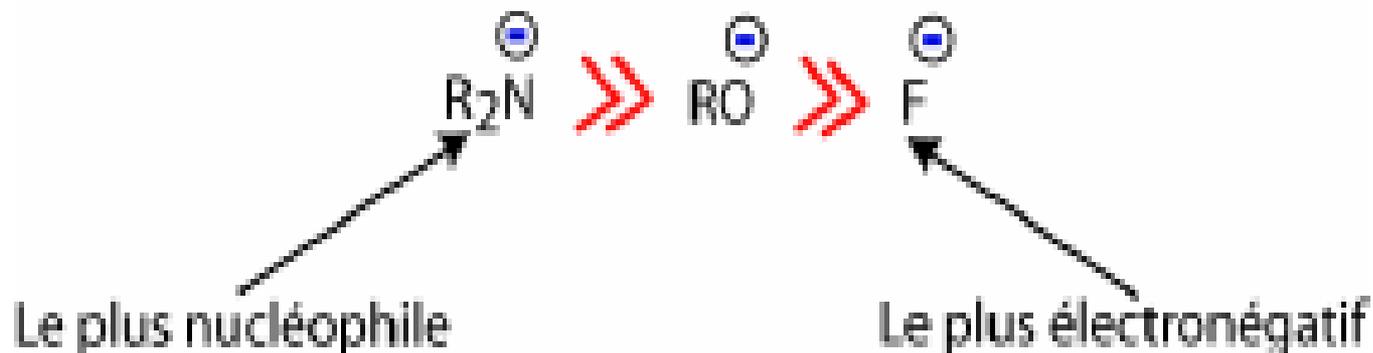
On appelle électrophile, toute entité disposant d'une orbitale vacante de basse énergie, ayant tendance à accepter un doublet d'électrons. Un électrophile est donc une espèce chimique pauvre en électrons sur laquelle peuvent réagir les espèces chimiques riches en électrons.

# Nucléophilie

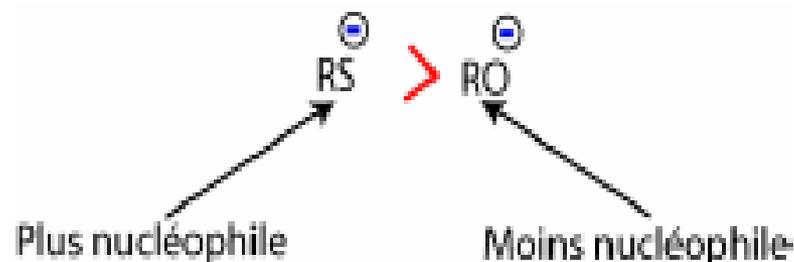
On appelle nucléophile, toute entité disposant d'un doublet mobilisable, pour former une liaison. Un nucléophile est donc une espèce chimique riche en électrons qui ira réagir sur les positions pauvres en électrons (lacunes électronique).

La nucléophilie est reliée à l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (High Occupied Molecular Orbital: HOMO) d'une base. Ainsi, RSH est plus nucléophile que RNH<sub>2</sub>, plus nucléophile que ROH. Cependant, RO<sup>-</sup> est plus basique que RS<sup>-</sup>.

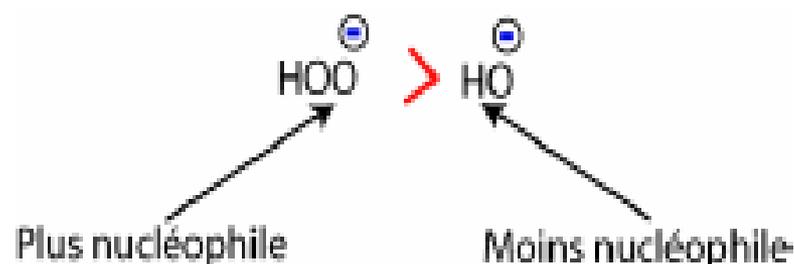
La nucléophilie baisse suivant l'augmentation de l'électronégativité de l'atome qui attaque l'électrophile.



Par exemple : dans une même colonne de la classification des éléments, l'oxygène « O » est plus électronégatif que le soufre « S » (électronégativité de O = 3.5 > électronégativité de S = 2.5), O est donc moins nucléophile que S.



Par ailleurs, la nucléophilie d'un hétéroatome atome augmente s'il est lié à un hétéroatome identique. Ceci est dû au chevauchement des orbitales autour du centre nucléophile et de l'atome voisin qui possède lui aussi des paires d'électrons libres. On appelle ce comportement l'effet  $\alpha$ .



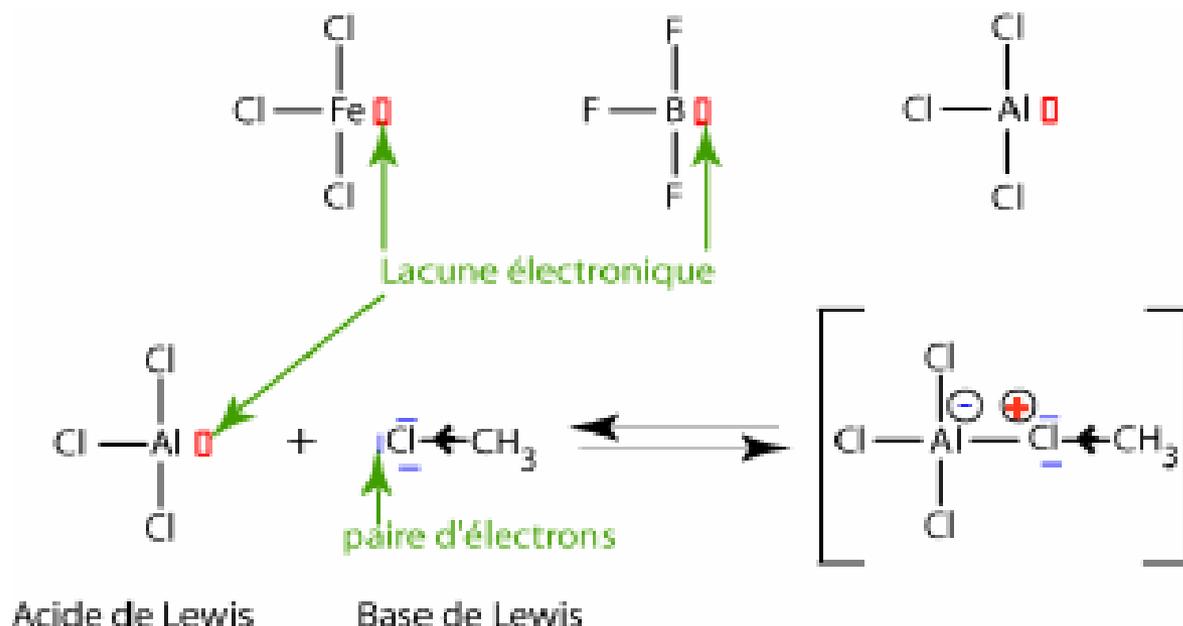
# VI. Acides et bases de Lewis

## Définitions

On appelle base de Lewis une entité qui possède une ou des paires libres d'électrons qui peuvent être partagées. Le doublet d'électrons est généralement représenté par un tiret ou deux points.

Certains acides de Lewis sont des composés très réactifs (donc peu stables). Il convient de les stabiliser à l'aide d'une base de Lewis.

On appelle acide de Lewis une entité qui possède une lacune électronique. Cette entité cherche à combler cette lacune. La lacune est représentée par un rectangle vide.



## Classification

Force des acides de Lewis : le classement suivant regroupe les acides de Lewis du plus fort au moins fort. X symbolise les halogènes.



# VII. Solvants en Chimie organique

En chimie organique, le solvant joue un rôle très important et complexe. Il exerce une influence déterminante sur le cours d'une réaction.

On distingue deux catégories de solvants :

- *Les solvants polaires*
- *Les solvants apolaires*

L'influence d'un solvant sur le déroulement d'une réaction est liée à un grand nombre de facteurs dont :

- *Le pouvoir solvant* : Il est lié à la structure du composé à dissoudre et est d'autant meilleur que ce composé a une structure plus proche de celle du solvant.

Exemple : une molécule est d'autant plus soluble dans les hydrocarbures qu'elle présente une portion paraffinique plus importante (caractère lipophile). Par contre, une molécule est d'autant plus soluble dans l'eau qu'elle renferme davantage de groupes hydroxyle (caractère hydrophile).

- *La polarité du solvant* : Elle intervient dans la dissolution des réactants en fonction de leur polarité. Ainsi, un composé polaire se dissout très bien dans un solvant polaire (ex. éthanol). Le contraire s'observe pour les composés apolaires. En outre, la polarité d'un solvant influence la formation des ions et leur stabilisation par *solvatation*.

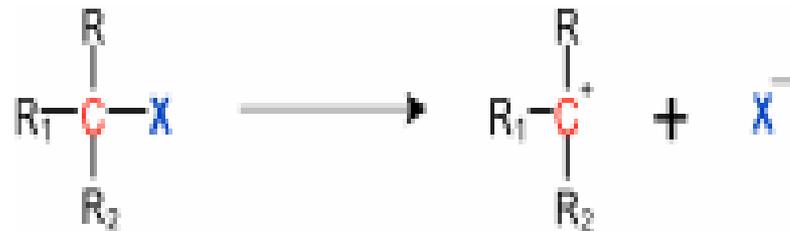
Un solvant est en outre caractérisé par 2 paramètres importants:

**La constante diélectrique** : qui indique la capacité d'un solvant à séparer les charges

**Le moment dipolaire** : qui dépend de la distance qui sépare 2 charges.(unité debyes)

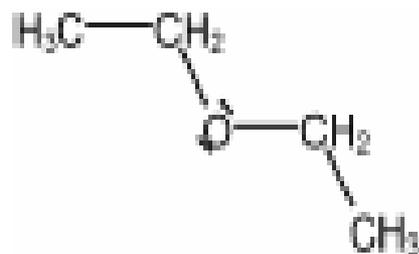
La constante diélectrique et le moment dipolaire permettent de classer les solvants en deux types principaux :

**Les solvants polaires**, qui facilitent la séparation des charges par la rupture hétérolytique des liaisons :



■ **Solvants polaires aprotiques** : Ce sont généralement les solvants dont la molécule présente un doublet libre et possède un caractère basique. On retrouve parmi ces solvants le tétrahydrofurane (T.H.F.) le diméthylsulfoxyde et les éther-oxyde.

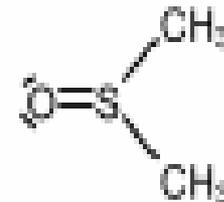
Ils sont usités notamment dans les réactions qui utilisent des éléments métalliques ou des combinaisons organométalliques tels que les dérivés organomagnésiens.



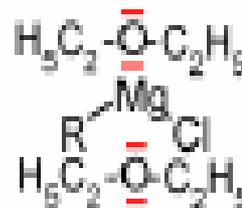
diéthyl éther



Tétrahydrofuran



(méthylsulfinyl)méthane



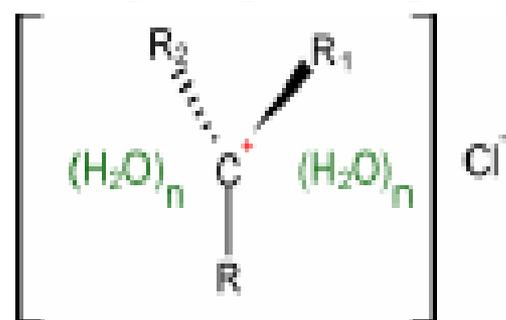
Solvatation d'un organomagnésien par le diéthyléther

■ **Les solvants polaires protiques** : Ce sont les solvants dont la molécule est susceptible de donner des protons. Ce sont des solvants très ionisants. Ils jouent le rôle de catalyseurs des réactions du type électrophile par production de carbocations.

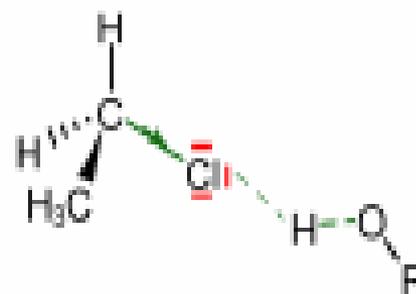
Ils solvatent les ions nucléophiles et permettent le départ des anions (groupes nucléofuges) lors des ruptures hétérolytiques dans les réactions de substitutions.

Ils forment également des liaisons hydrogène intermoléculaires grâce aux doublets libres qu'ils possèdent.

Les solvants protiques les plus rencontrés sont l'eau et l'alcool éthylique.



Cation symétriquement solvaté



Facilitation du départ nucléofuge

**Les solvants apolaires, qui facilitent la rupture homolytique des liaisons et sont favorables aux réactions radicalaires.**



Solvants aprotiques			Solvants protiques		
Solvants aprotiques apolaires			Solvants	$\epsilon$	$\mu$
Solvants	$\epsilon$	$\mu$	Acide acétique	6.15	1.68
n-hexane	1.88	0.00	Pentan-3-ol	13.0	1.65
Cyclohexane	2.02	0.00	Cyclohexanol	15.0	1.86
1,4-dioxane	2.21	-	Propan-2-ol	19.9	1.65
CCl <sub>4</sub>	2.24	0.00	Ethanol	24.5	1.74
Benzène	2.28	0.00	Diéthylèneglycol	31.7	2.31
Cl <sub>2</sub> C=CCl <sub>2</sub>	2.30	0.00	Méthanol	32.7	1.71
Toluène	2.38	0.43	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	37.7	2.28
CS <sub>2</sub>	2.64	0.00	Eau	78.4	1.80
Cl <sub>2</sub> C=CHCl	3.42	0.81			
Et <sub>2</sub> O	4.34	1.30			
CHCl <sub>3</sub>	4.81	1.15			
PhBr	5.40	1.55			
PhCl	5.62	1.54			
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	6.02	1.88			
DME	7.20	1.71			
THF	7.58	1.75			
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8.93	1.55			
Cl <sub>2</sub> CHMe	10.00	1.98			
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	10.36	1.86			

## Solvants aprotiques polaires

Solvants	$\epsilon$	$\mu$
Pyridine	12.4	2.37
Butan-2-one	18.5	5.22
Acétone	20.7	2.86
Ac <sub>2</sub> O	20.7	2.82
(Me <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> CO	23.5	3.48
PhCN	25.2	4.05
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CN	27.2	3.57
HMPA	29.6	5.55
PhNO <sub>2</sub>	34.8	4.02
MeNO <sub>2</sub>	35.9	3.57
DMF	37.0	3.87
MeCN	37.5	3.45
Sulfolane	43.3	4.80
DMSO	46.7	3.90
HCONH <sub>2</sub>	111	3.36
HCONHMe	182.4	3.87
CH <sub>3</sub> CONHMe	191.3	4.38

## Références bibliographiques

- V.Schore, P.Depovere. Traité de Chimie organique. Département De Boeck Université. 3<sup>ème</sup> Edition De Boeck, Paris, Bruxelles,(1999).
- P. Arnaud, B. Jamart, J. Bodiguel, N. Brosse. Chimie organique : Cours, QCM er applications. 17<sup>ème</sup> Edition Dunod, Paris,(2004).
- H. Galons. Chimie organique: l'essentiel du cours, exercices corrigés. Pharmacie, Médecine: 1<sup>ere</sup> et 2<sup>eme</sup> années. Edition Masson, Paris,(2000).