

Université Badji Mokhtar Annaba
Faculté de médecine
Département de pharmacie



Cours de chimie organique pharmaceutique

MECANISME REACTIONNEL

REACTIONS DE SUBSTITUTION

Présenté par:

Dr. SOUDANI Wafa

Maitre de conférences en Chimie Thérapeutique

Avril 2021

Plan de cours

I. Mécanisme de substitution nucléophile SN

I.1/ Substitution nucléophile bimoléculaire SN2

I.2/ Substitution nucléophile monomoléculaire SN1

I.3/ Comparaison entre SN1 et SN2

I.4/ Application.

II. Mécanisme de substitution électrophile SE

II.1/ substitution électrophile aliphatique

II.2 / substitution électrophile aromatique

- Halogénéation du benzène

- Nitration du benzène

- Sulfonation du benzène

- Alkylation de *Friedel-Crafts*

- Substitution du benzène substitué: Règles d'*Holleman*

I. Mécanisme de substitution nucléophile

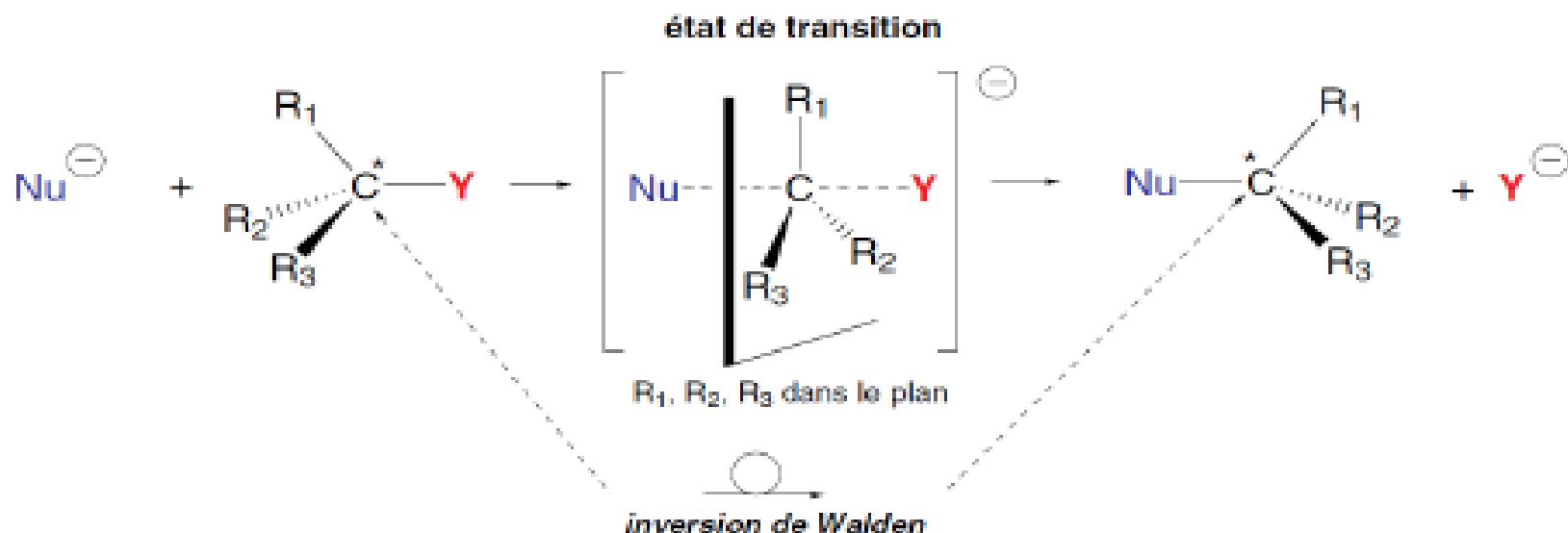
Dans les réactions de *substitutions nucléophiles aliphatiques*, un réactif nucléophile ayant au moins un doublet d'électrons libre, neutre, Nu, ou portant une charge négative, Nu⁻, attaque un carbone lié à un groupe partant ou sortant (*nucléofuge*) Y exerçant un effet -I ou/et mésomère -M sur ce carbone.

Le doublet d'électrons du réactif nucléophile crée la liaison avec le carbone tandis que le groupe partant (sortant ou nucléofuge) entraîne avec lui le doublet qui le liait au carbone.



I.1 / Substitution nucléophile Bimoléculaire (S_N2):

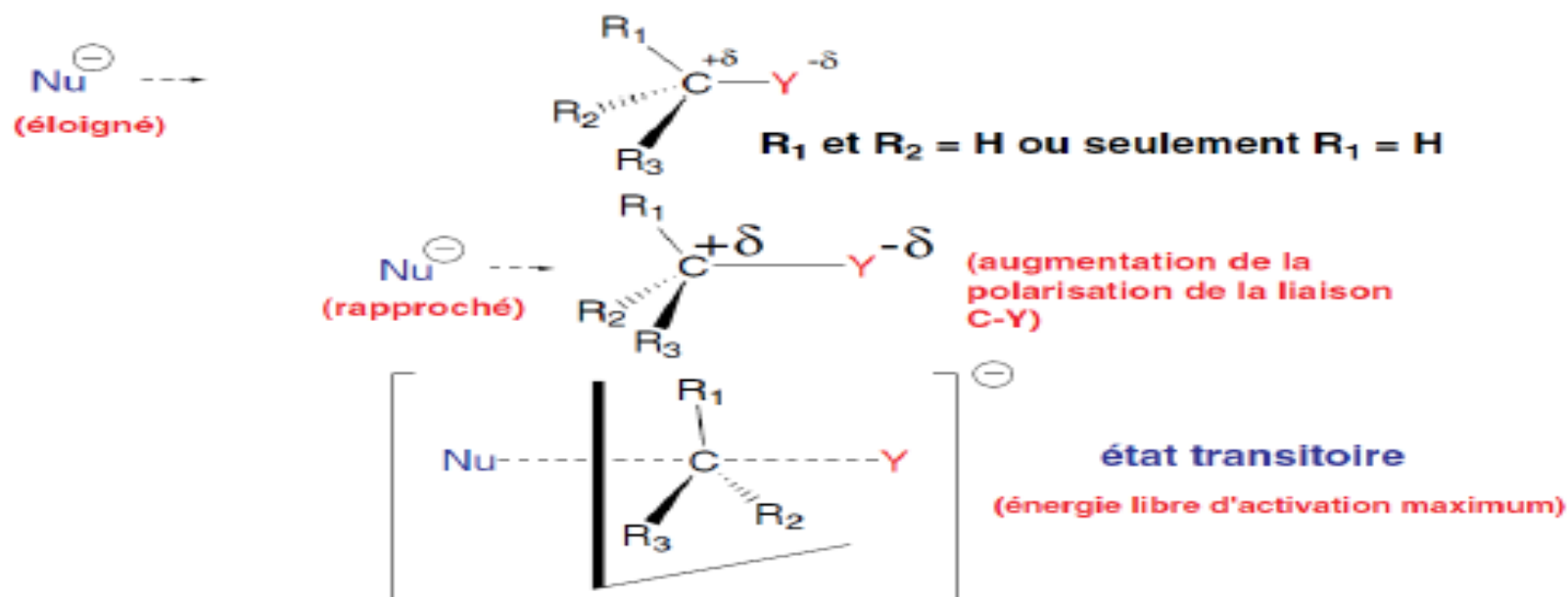
Dans le mécanisme de cette réaction de substitution, le réactif nucléophile Nu, chargé négativement ou non, attaque le carbone lié à Y de R-Y *du côté opposé à Y* c'est **une attaque dorsale**



D'autre part, les trois liaisons du carbone qui ne sont pas impliquées dans la réaction de substitution subissent une *inversion* semblable à celle subie par un parapluie un jour de grand vent. C'est *l'inversion de Walden*.

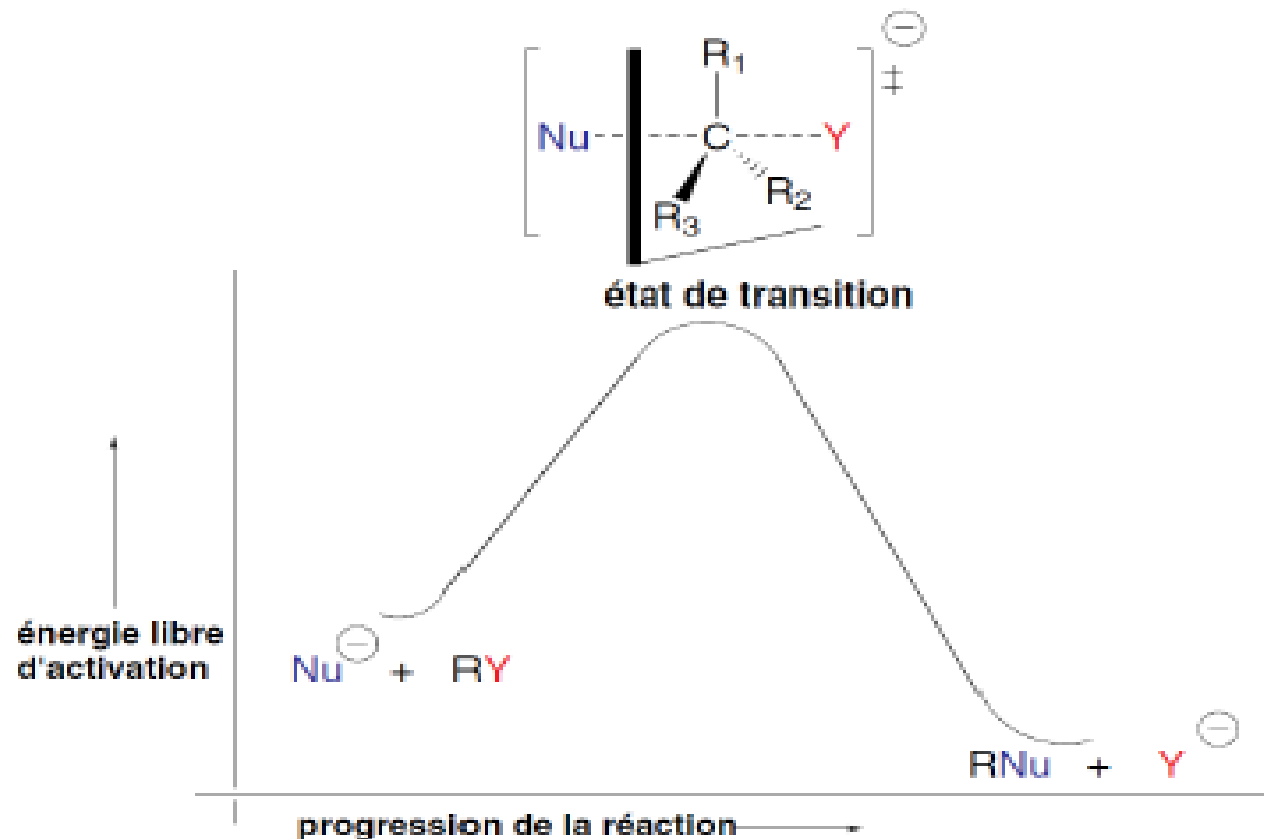
Dans le cas présenté dans la figure ci-dessous, lorsque Nu^- s'approche du carbone lié à Y, Y s'en éloigne ce qui augmente la polarisation de la liaison C-Y.

Au moment où Nu forme une liaison avec le carbone, la liaison C-Y se rompt en libérant Y^- .



a. Conséquences cinétiques:

Si on enregistre la courbe de l'énergie libre d'activation de cette réaction, on observe une valeur maximale qui correspond au moment où, à la fois, Nu est presque lié à C, et la liaison C-Y est presque rompue, représenté par *l'état de transition* (ou état transitoire)



La vitesse de cette réaction dépend à la fois de la concentration en Nu⁻ et en R-Y. C'est donc une réaction *bimoléculaire* du *deuxième ordre* dont l'équation de vitesse est la suivante :

$$V = k_2 \cdot [R-Y] \cdot [Nu^-]$$

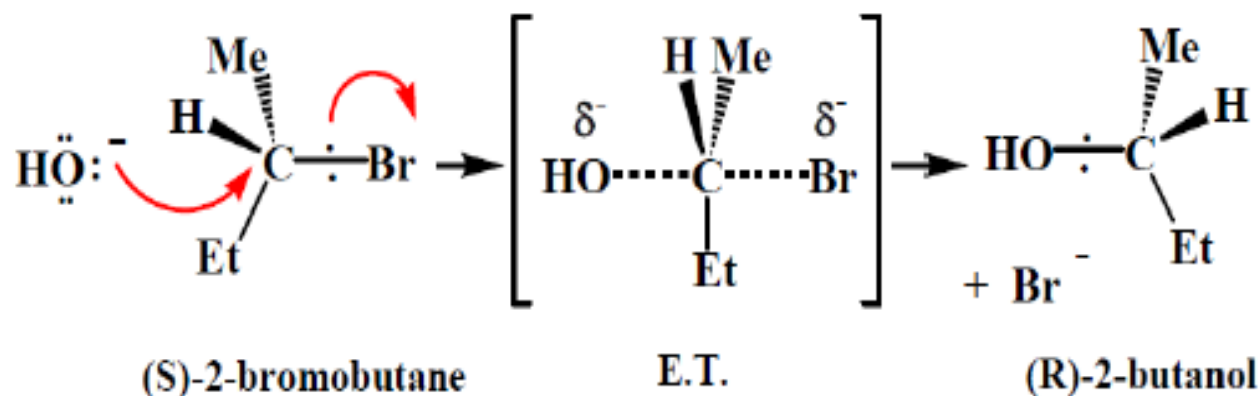
avec k_2 = « constante de vitesse de 2^{ème} ordre »

La vitesse de la réaction dépend de la concentration des deux réactifs, d'où l'origine du « 2 » de S_N2.

Le mécanisme est donc *concerté*, (il se fait en une seule étape) et passe par *un état de transition* correspondant à un état d'activation maximale de la réaction.

b. Conséquences stéréochimiques:

Prenons l'exemple de l'attaque d'un anion hydroxyle sur le (S)-2-bromobutane :



La stéréochimie du carbone est *inversée* lorsque la liaison C-OH est complètement formée.

Une substitution nucléophile sur Csp^3 procédant par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ conduit à une inversion de la stéréochimie de l'atome de carbone centre de la réaction.

La réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ est donc *stéréospécifique*.

c. Facteurs influençant le mécanisme S_N2:

c.1. Effet électronique:

Une S_N2 nécessite une charge partielle positive importante sur le carbone siège de la substitution. Ainsi l'attaque d'un carbone très électrophile par le nucléophile est facilitée.

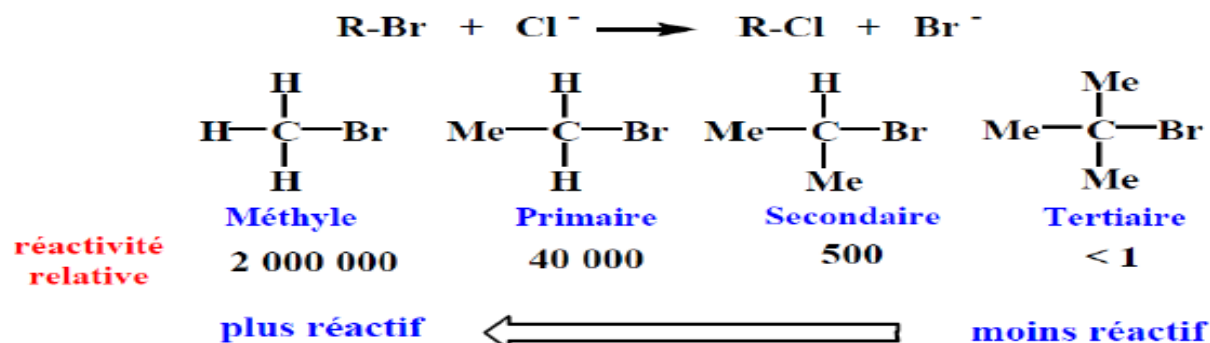
La charge partielle positive du carbone électrophile est d'autant plus importante que l'effet +I des substituants est faible.

Une S_N2 est donc favorisée sur un carbone peu substitué

c.2 effets stériques:

La facilité avec laquelle un nucléophile peut approcher un substrat pour réaliser une réaction S_N2 dépend de l'encombrement stérique des réactifs.

Les substrats encombrés, dont le C centre de la réaction est protégé vis-à-vis de l'attaque, réagissent plus lentement que ceux dont le carbone est plus accessible.

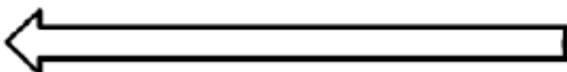


Le mécanisme S_N2 est spécifique des groupes R *primaires* (et particulièrement méthyle), et assez souvent, secondaires, mais jamais *tertiaires*.

c.3. Influence des groupes partants:

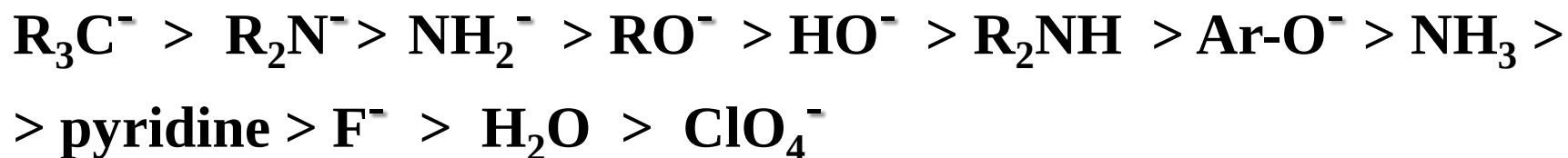
Les meilleurs groupements partants sont ceux qui *conduisent aux anions les plus stables*, donc *les moins basiques* (énergie du doublet plus basse, donc doublet moins disponible pour réagir avec H^+).

Exemple de réactivité relative pour différents groupements libérables :

	I^-	Br^-	Cl^-	F^-	HO^-, NH_2^-, RO^-
réactivité relative	30 000	10 000	200	1	~ 0
	plus réactif				moins réactif

c.4. Effet du nucléophile:

La vitesse de la réaction S_N2 dépend aussi du nucléophile utilisé, plus le nucléophile est actif plus la réaction est rapide

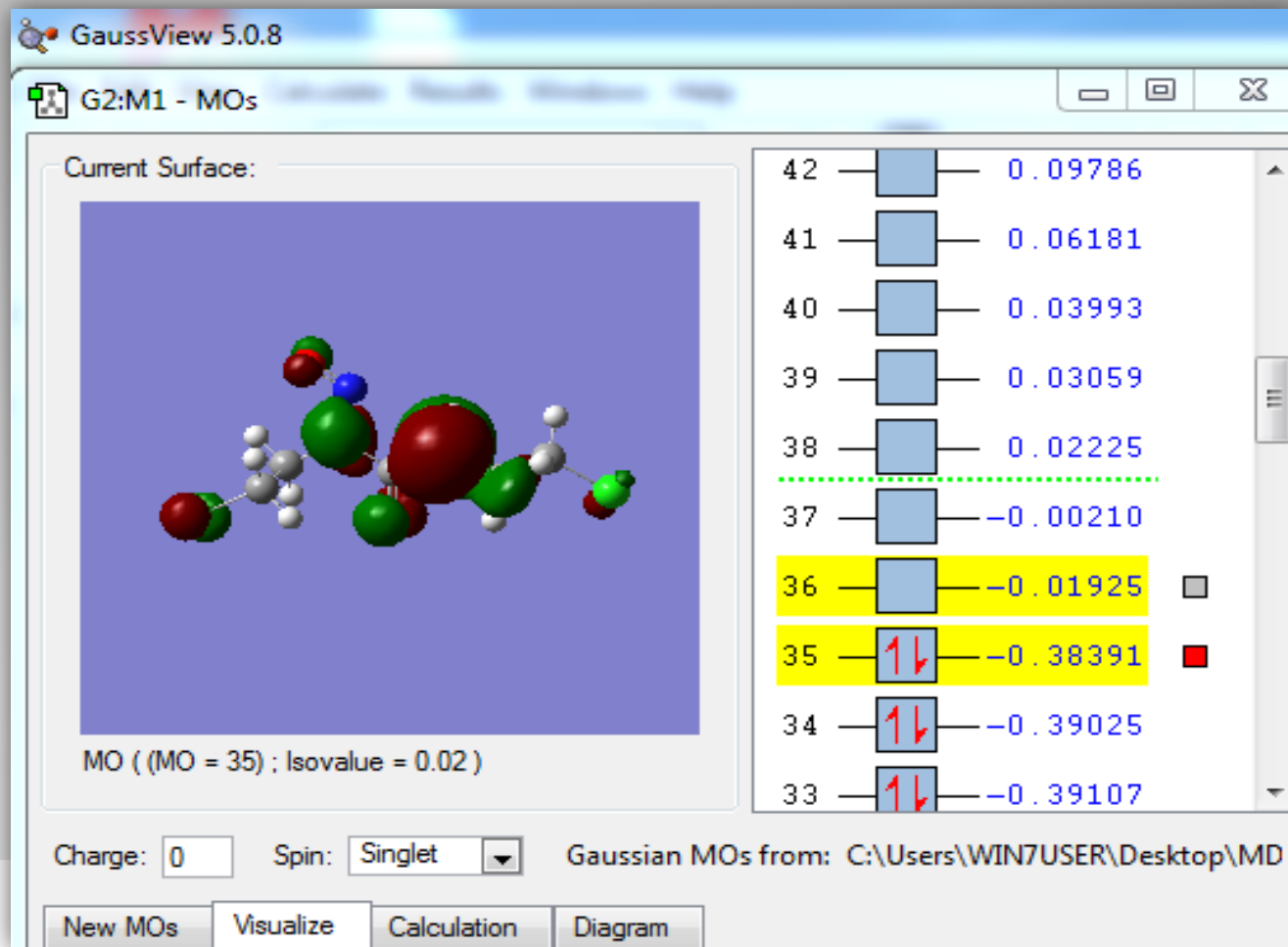
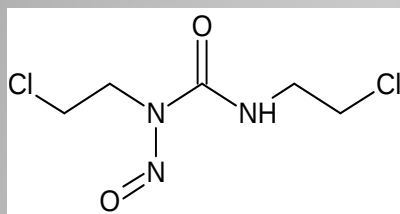


✓ La nucléophilie augmente parallèlement à la basicité. Toutefois, ce rapport entre nucléophilie et basicité *peut être inversé par des effets stériques* : des nucléophiles fortement basiques comme les *t*-butylates alcalins qui présentent un certain encombrement stérique ont une nucléophilie plus faible que des nucléophiles moins basiques comme les *éthylates alcalins*, mais moins encombrés. Ainsi, pour une série homogène, on peut écrire pour la nucléophilie : $R_{\text{primaire}} \text{O}^- > R_{\text{secondaire}} \text{O}^- > R_{\text{tertiaire}} \text{O}^-$.

✓ Lorsqu'on étudie les composés nucléophiles d'une même colonne du tableau périodique en la descendant, *leur caractère nucléophile augmente* tandis que *leur caractère basique diminue*. Cela est particulièrement démontré avec la série $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$.

Exp. HOMO de Carmustine (D.C.I)

HOMO High Occupied Molecular Orbital
ou Orbitale moléculaire la plus haute occupée



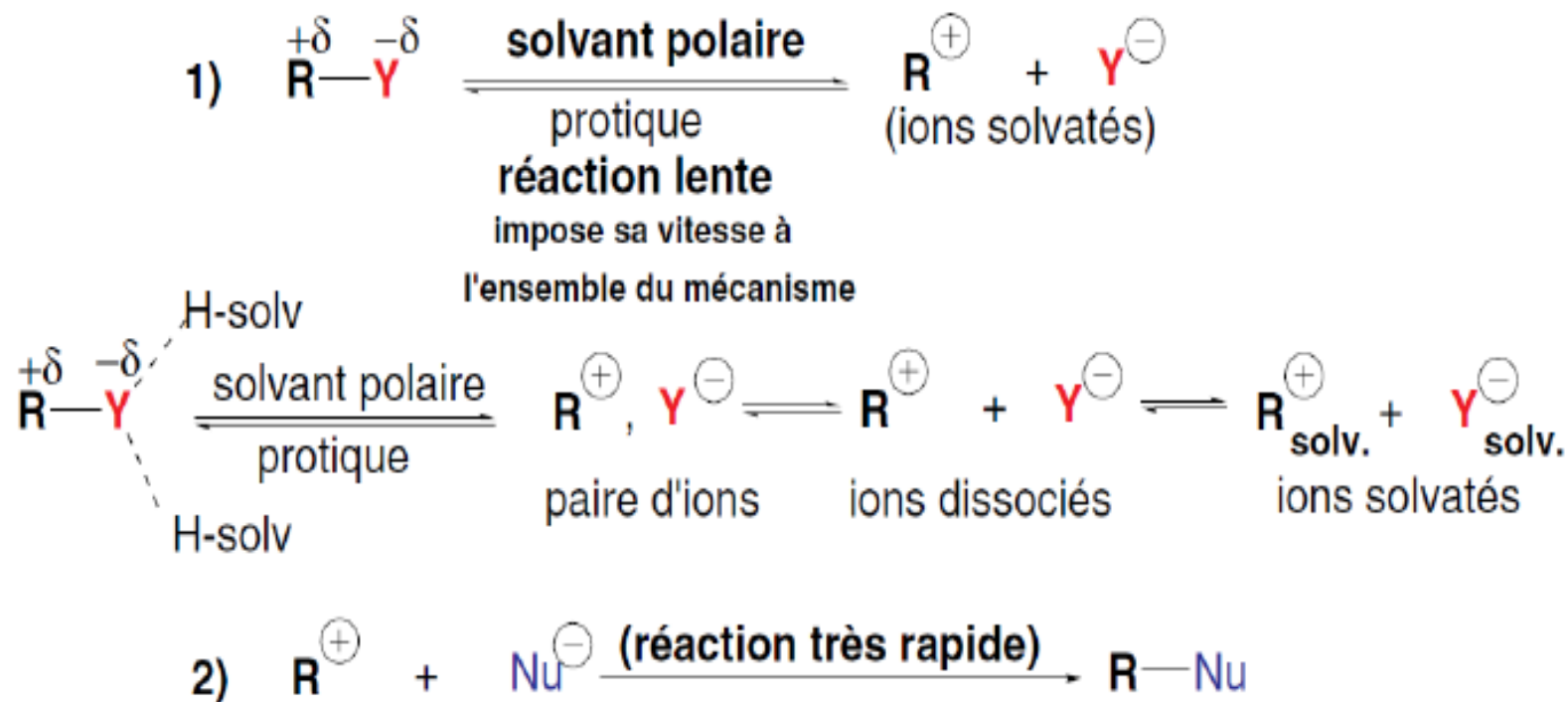
c.5. Effet du solvant:

un solvant *polaire* favorise les réactions faisant *apparaître* des *charges électriques*, alors qu'un solvant *apolaire* favorise celles qui font *disparaître de telles charges*
pour des raisons de dissolution des réactifs, en particulier ioniques, les solvants polaires sont souvent utilisés.

I.2 / Substitution nucléophile monomoléculaire S_N1

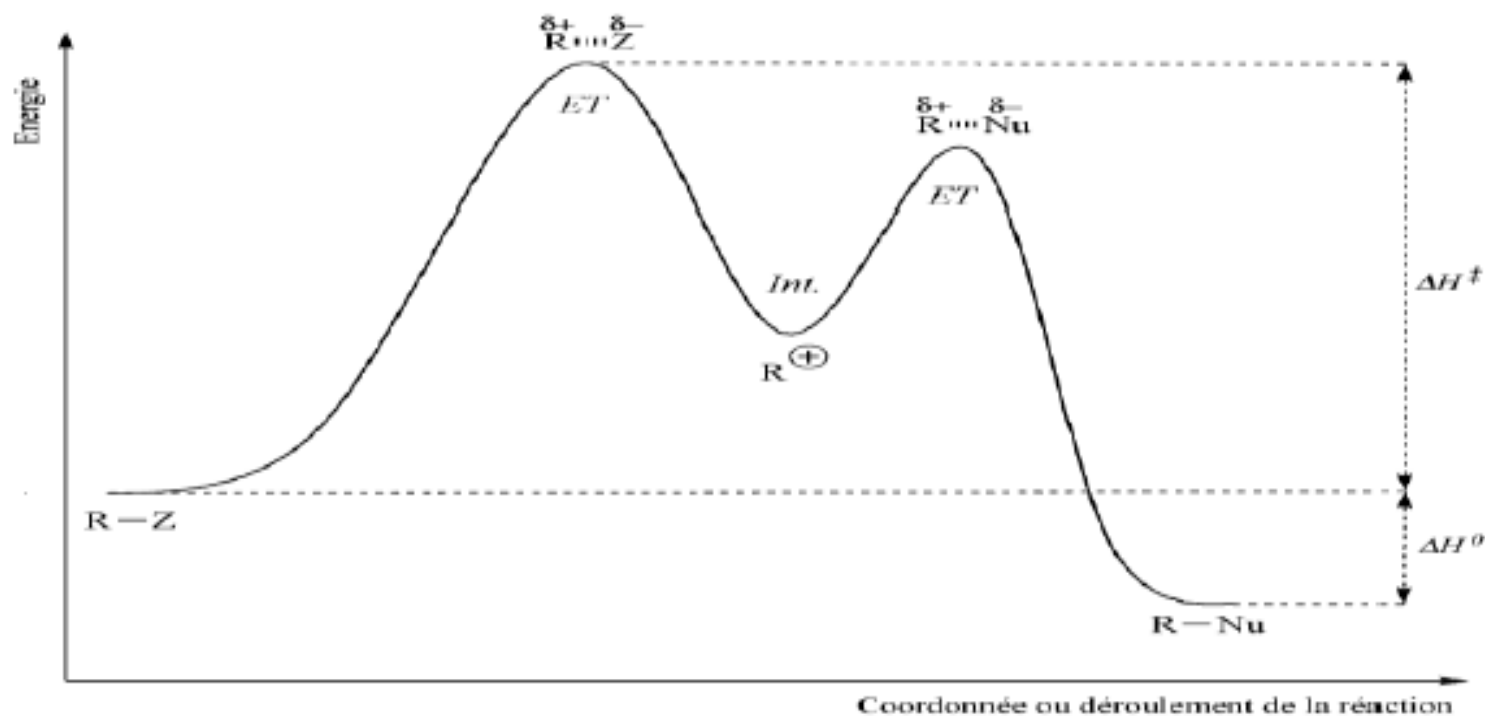
Le mécanisme S_N1 est caractérisé par un mécanisme constitué de *deux étapes* distinctes, contrairement au mécanisme S_N2 qui s'effectue en une seule étape.

Le mécanisme S_N1 *n'est donc pas concerté*.



a. Conséquences cinétiques:

Observons le *diagramme d'énergie* de la réaction



(si le groupe partant est désigné par Z)



La vitesse de réaction est déterminée seulement par la quantité de substrat présent, c'est-à-dire par sa concentration. Ainsi, l'équation de vitesse d'une S_N1 est la suivante :

$$V = k_1 \cdot [R-Y]$$

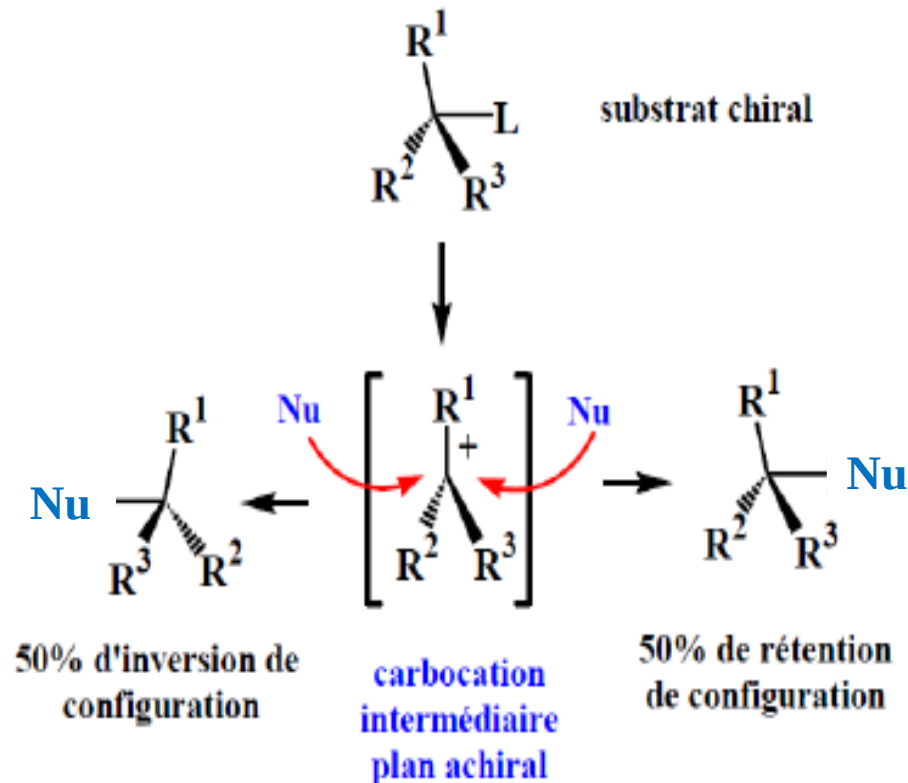
avec k_1 = « constante de vitesse de 1^{er} ordre »

Ce genre de réaction est dit du *premier ordre* par rapport au substrat R-Y et *monomoléculaire*, car seule la concentration en substrat intervient dans l'équation de vitesse.

b. Conséquences stéréochimiques:

Comme les cations sont plans et hybridés sp^2 , ils sont achiraux. Ainsi l'atome de carbone chargé positivement réagit avec un nucléophile aussi bien sur une face que sur l'autre, conduisant à un mélange racémique d'énantiomères.

En d'autre terme si on procède à une réaction S_N1 à partir d'un seul énantiomère d'un substrat chiral, on obtiendra *un produit racémique*.



c. Facteurs influençant le mécanisme S_N1 :

c.1. Effet électronique:

Lors d'une S_N1 il y a formation, dans la première étape, d'un *carbocation* qui sera d'autant plus stable, donc facile à former, que la charge positive qu'il devra supporter sera faible. Cette charge est d'autant plus faible que la molécule est plus substituée.

Une S_N1 est donc favorisée sur un carbone substitué

c.2 Effet stérique:

La formation du carbocation est *favorisée lorsque le carbone a trois substituants*, qu'il est tertiaire, car dans ce cas, la gêne stérique qui existe dans la structure tétraédrique du carbone hybridé « sp^3 » facilite le passage à la structure plane du carbocation: les substituants sont alors plus éloignés les uns des autres ce qui diminue leurs interactions.

Par ailleurs, les carbocations tertiaires sont plus stables que les carbocations secondaires et primaires, ce qui favorise leur formation en nécessitant moins d'énergie.

Le mécanisme S_N1 est donc favorisé dans l'ordre décroissant de la nature du carbone lié à Y en série aliphatique : tertiaire $\gg$ secondaire $\gg \gg$ primaire.

CH_3Y ne permettent pas le mécanisme S_N1 .

Les composés Ar_2CH-Y et Ar_3C-Y donnent toujours lieu à une réaction S_N1 .

c.3. Influence des groupes partants:

Même chose que le S_N1 , si Y est un bon groupe partant, la vitesse de la réaction sera augmentée. de ce fait, le nucléofuge intervient à la fois dans l'étape déterminant la vitesse de S_N1 et dans S_N2 , le type de réaction ne sera pas affecté par celui-ci.

c.4.Effet du nucléophile:

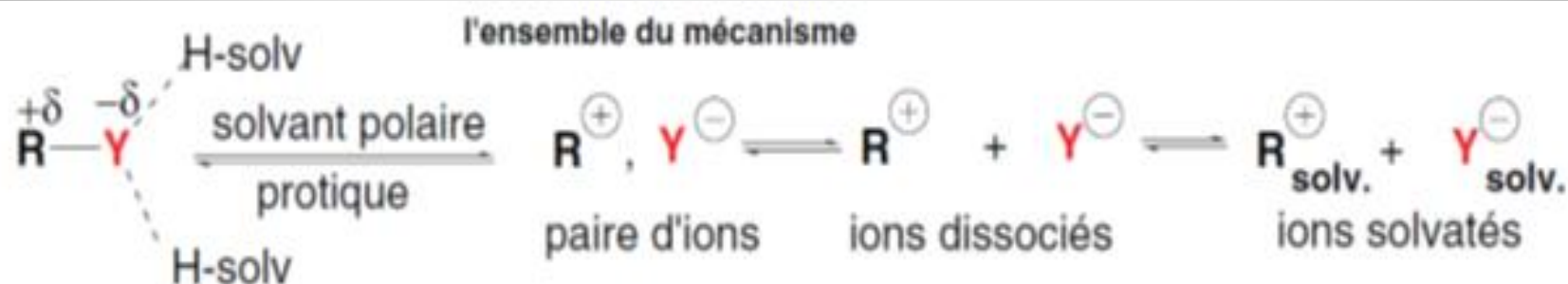
On a vu précédemment que la vitesse de la réaction ne dépend que de la concentration du substrat: de ce fait, l'influence du nucléophile est négligeable.

5. Effet du solvant:

On a vu que la première étape, lente, est l'ionisation de la liaison C-Y (de RY) Cette liaison déjà fortement polarisée en raison de la nature de Y est *ionisée sous l'effet solvantant d'un solvant polaire lequel a la propriété de stabiliser les charges localisées* (les ions correspondants sont alors dits *solvatés* c'est-à-dire entourés de molécules de solvant, comme une gangue).

Il est préférable que le solvant soit *protique* car, dans ce cas, les charges partielles positives portées par les hydrogènes permettent des interactions avec Y chargé négativement avec formation de *liaisons « hydrogènes »*, facilitant l'ionisation.

Les solvants utilisés sont le plus souvent *le méthanol, l'éthanol, l'acide acétique, l'acétone aqueuse*.



I.3 / Comparaison entre S_N1 et S_N2:

	S _N 1	S _N 2
<i>Mécanisme</i>	• Se fait en deux étapes. • Formation d'intermédiaire. • Plus d'un état de transition.	• Une seule étape (concerté). • Pas de formation d'intermédiaire. • Un seul état de transition.
<i>Cinétique</i>	• Réaction d'ordre 1 dont la vitesse ne dépend que de la concentration en substrat: $V = K_1 \cdot [R-Y]$	• Réaction d'ordre 2 dont la vitesse dépend de la concentration du substrat et du nucléophile. $V = K_2 \cdot [R-Y] \cdot [Nu]$
<i>Séréochimie</i>	• Obtention d'un mélange racémique.	• Inversion de configuration
<i>Substrat</i>	• Réaction favorisée sur les carbones tertiaires.	• Réaction favorisée sur les carbones primaires.
<i>Solvant</i>	• Réaction favorisée par un solvant protique polaire.	• Réaction favorisée par un solvant aprotique polaire ou apolaire.
<i>Nucléophile</i>	• Influence du nucléophile est négligeable	• Réaction influencée par un nucléophile fort
<i>Nucléofuge</i>	• Réaction favorisée par un bon groupe partant.	• Réaction favorisée par un bon groupe partant.

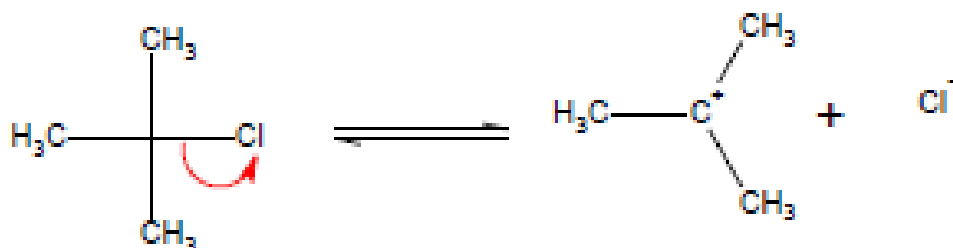
Applications

Substitution nucléophile des halogénoalcanes:

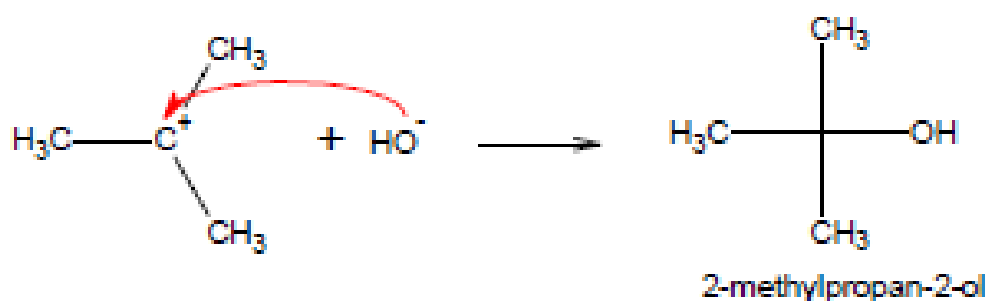
Les dérivés halogénés des alcanes se prêtent bien à ce genre de réaction du fait de la polarisation de la liaison R-X.

Exemple: Action d'une base sur le 2-chloro-2-méthylpropane, Le mécanisme est S_N1 vu que le carbone est tertiaire.

1^{re} étape:



2^{ème} étape:



II. Mécanisme de substitution électrophile

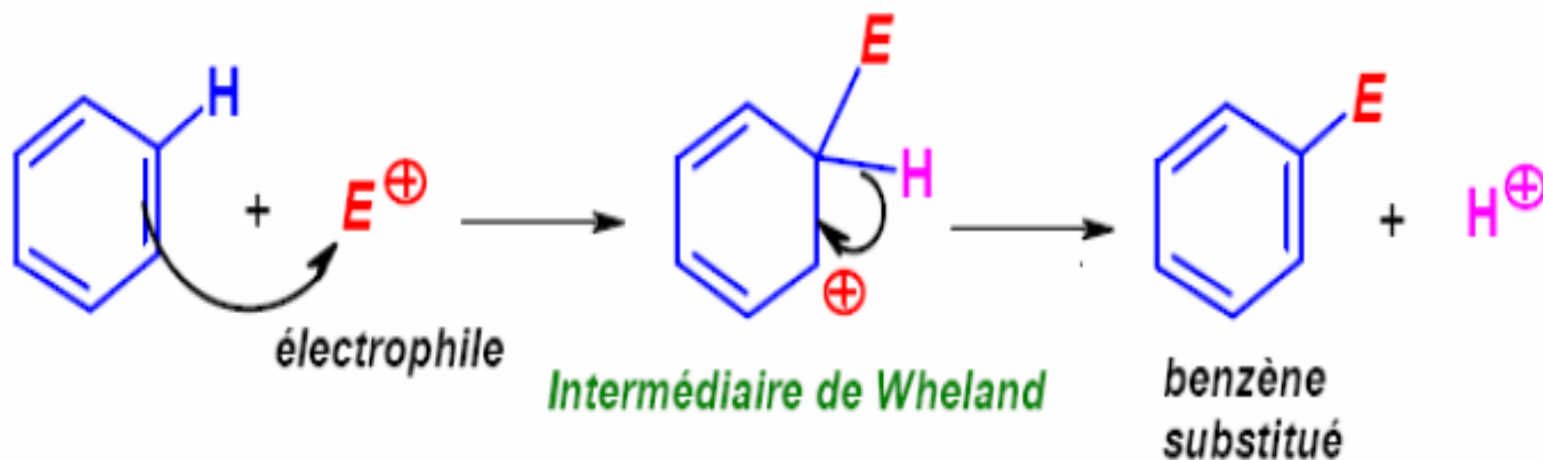
II.1 / La substitution électrophile aliphatique :

Réactions moins fréquentes que les substitutions nucléophiles, les substitutions électrophiles aliphatiques font souvent intervenir *des composés organométalliques*.

II.2 / Substitution électrophile aromatique

Les substitutions électrophiles concernent les composés aromatiques dont *le prototype est le benzène*. Dans ces composés, la présence des électrons π délocalisés, fortement polarisables, confère au cycle aromatique, *un caractère nucléophile*.

L'action des électrophiles sur ces composés conduit à des produits de substitution d'un hydrogène par l'électrophile E. Le système conjugué des 3 doublets d'électrons π est conservé.



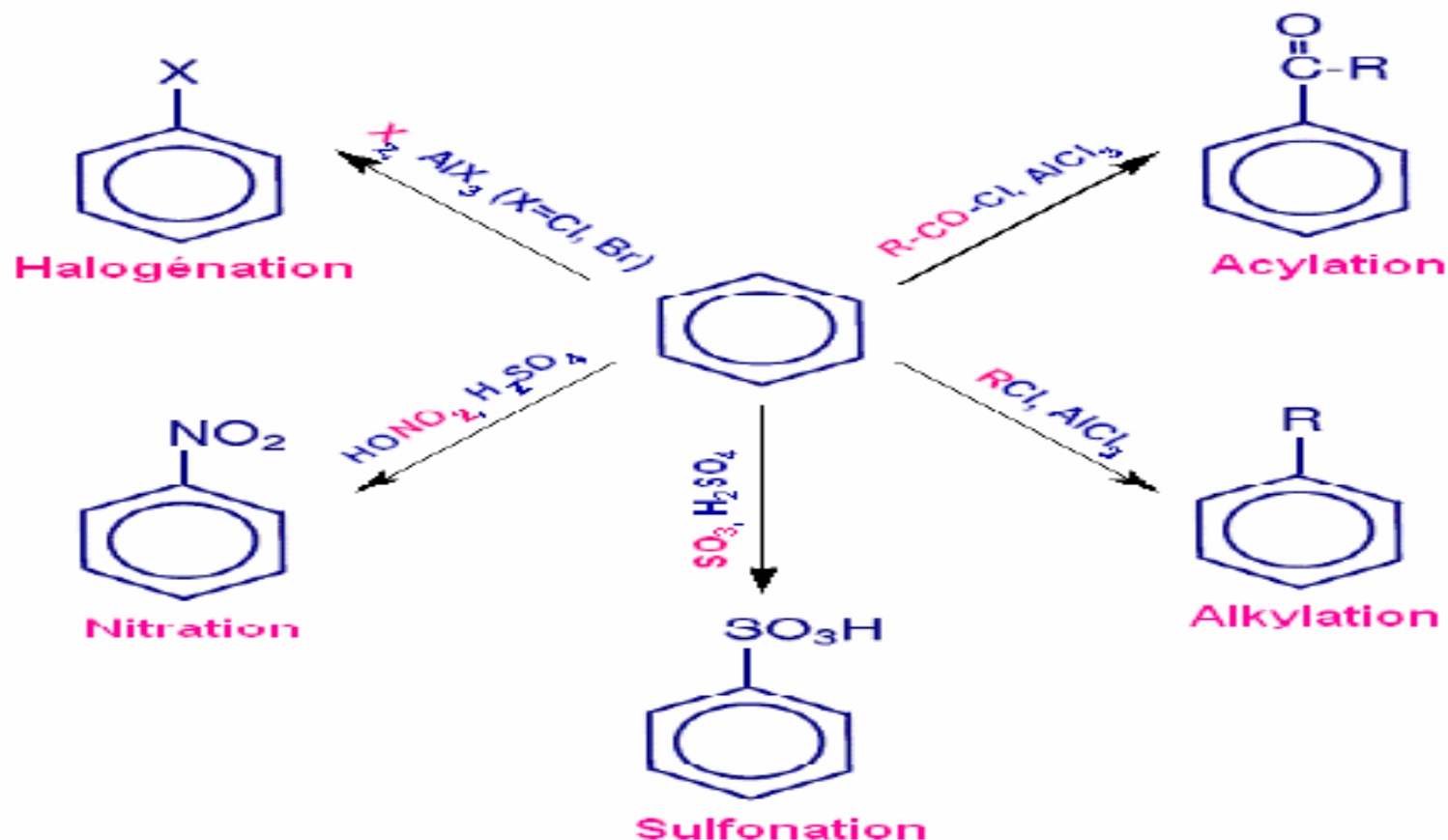
Le réactif peut être :

- un électrophile possédant une déficience électronique réelle,
- plus généralement, une molécule ayant un atome à caractère électrophile (un dérivé halogène, un composé insaturé polarisé...)

Les réactions de substitution électrophile sont catalysées par des :

- ✓ acides protoniques forts (H_2SO_4 , H_3PO_4)
- ✓ acides de Lewis (AlCl_3 , FeCl_3 , FeBr_3) ou le métal présente une lacune électronique.

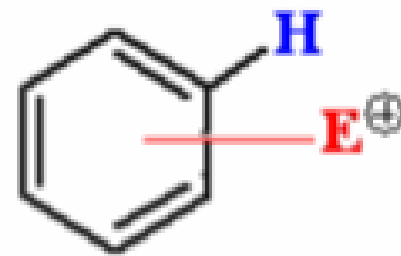
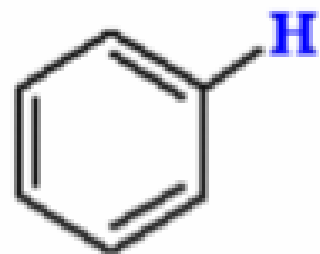
Principales réactions de substitution électrophile aromatique



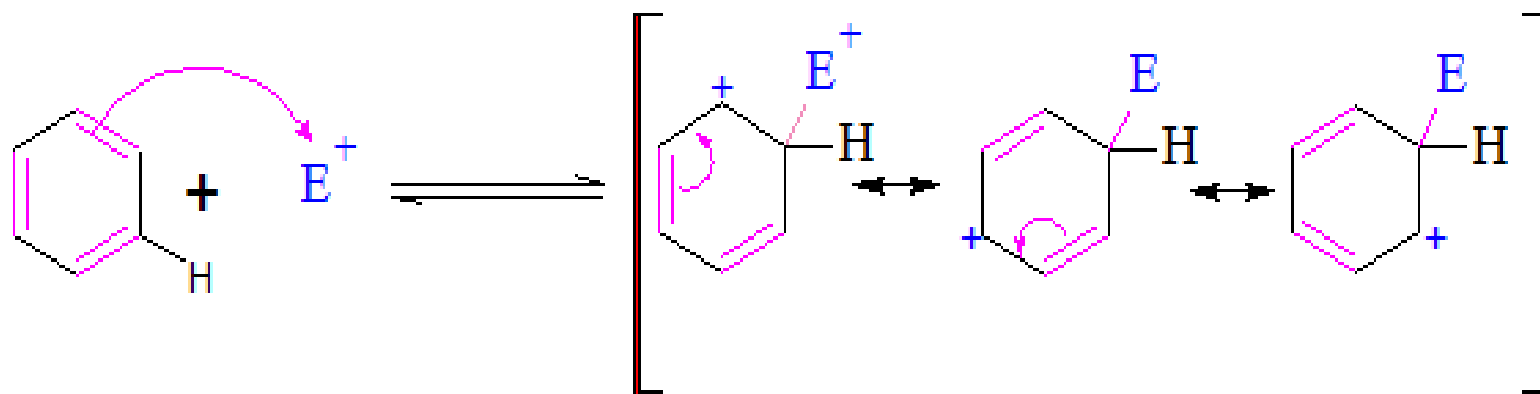
Le mécanisme est identique pour toutes ces réactions. Ce qui diffère d'une réaction à une autre, c'est la nature de l'électrophile.

1. Le mécanisme général de la réaction :

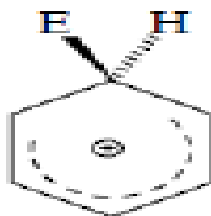
Étape 1 : *Attaque électrophile*



Complexe π

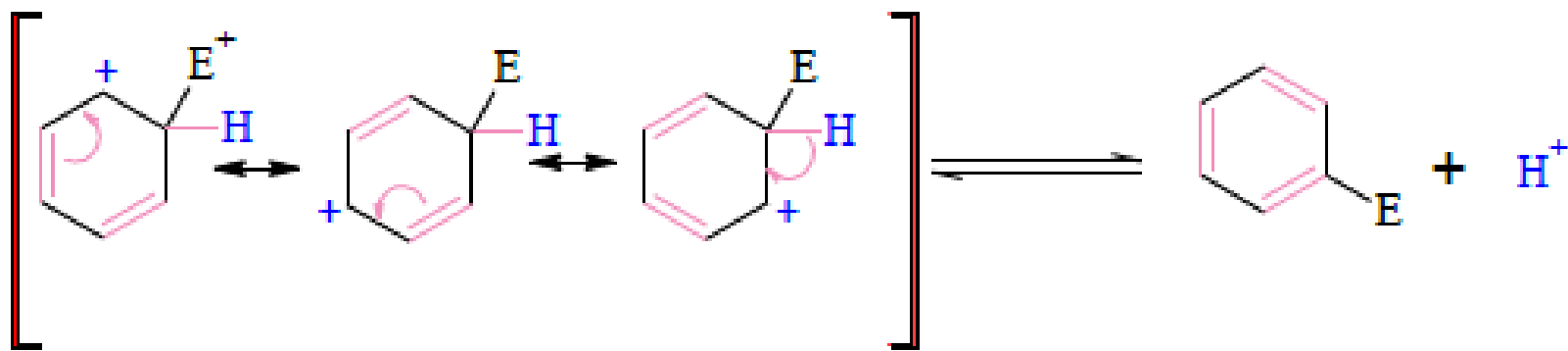


Il se forme un ion arénium appelé intermédiaire de Wheland, dans lequel la charge positive est délocalisée.

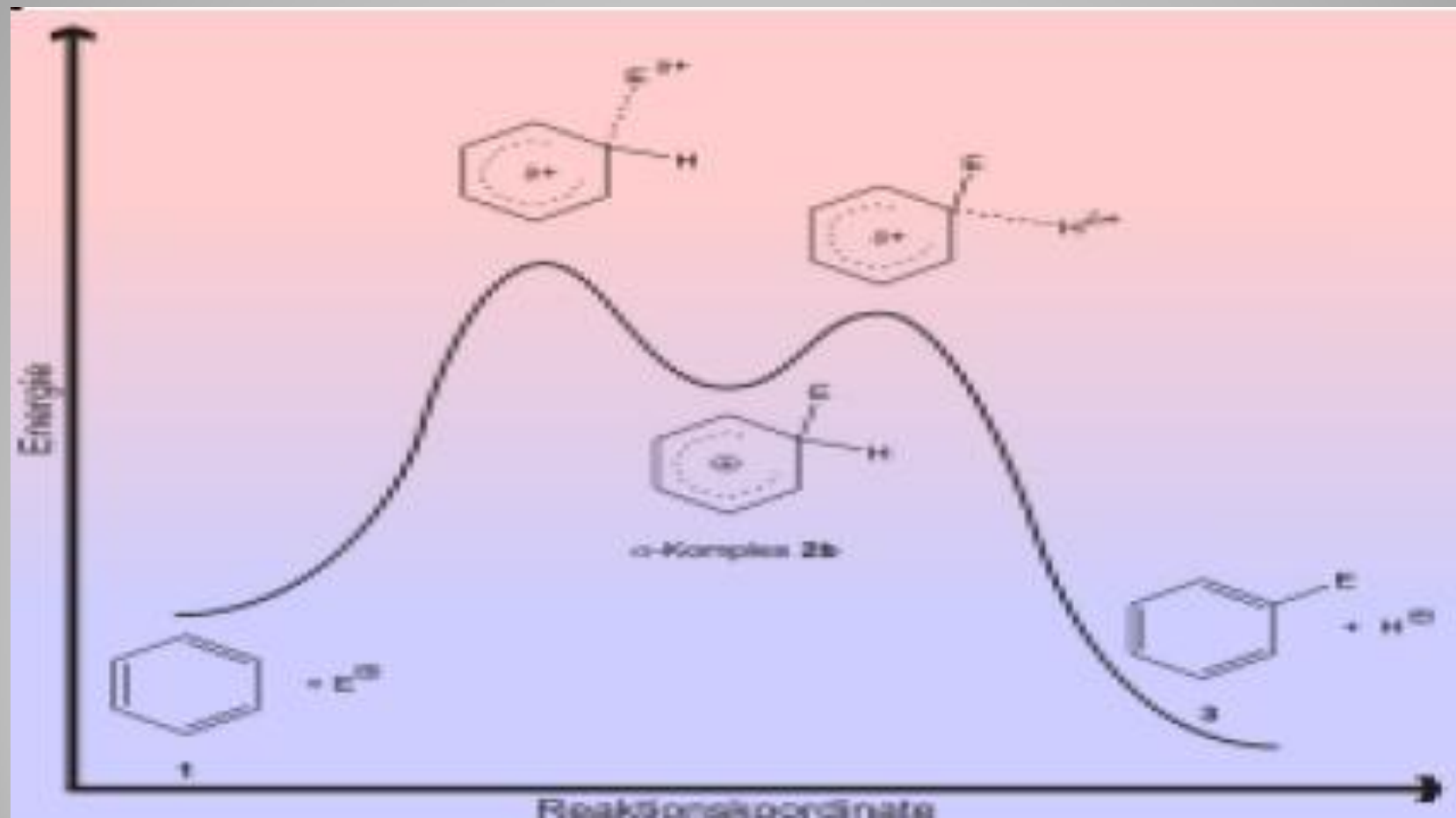


Intermédiaire de Wheland

Étape 2 : *Perte d'un proton*



Aspect thermodynamique et cinétique



2. La substitution du benzène non substitué

a. Halogénéation du benzène :

Il s'agit de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de chlore ou de brome.

L'halogénéation du benzène est caractérisée par une exothermicité qui augmente de I_2 (endothermique) à F_2 (explosif)

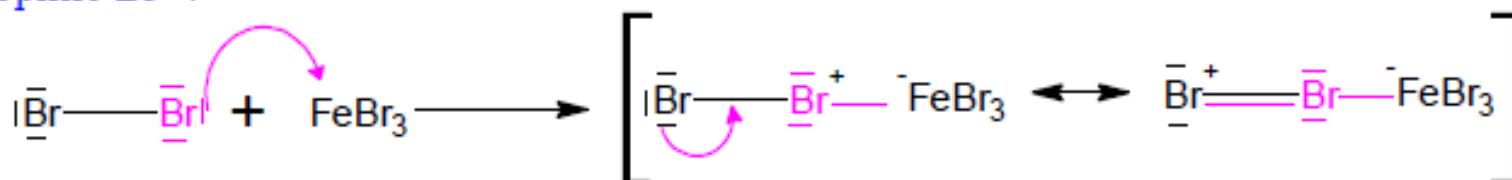
L'halogénéation n'est utilisable, en pratique courante, qu'avec *le dichlore et le dibrome*.

Il s'agit de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de chlore ou de brome.

a.2. Mécanisme de la réaction

✓ la Bromation :

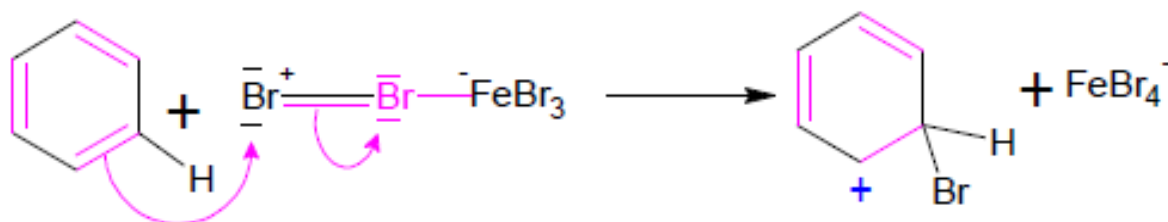
1ère étape : Activation du brome par l'acide de Lewis, formation du réactif électrophile Br^+ :



Ce complexe permet à la liaison Br-Br de se polariser, ce qui confère un caractère électrophile à l'un des deux atomes de brome.

2ème étape (lente) : formation de l'intermédiaire de Wheland :

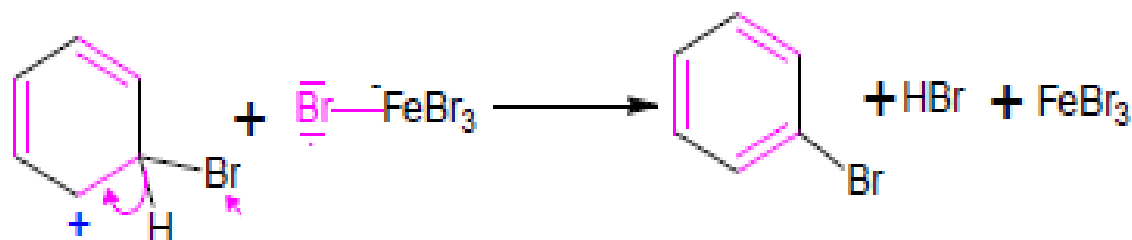
L'attaque électrophile du benzène se fait sur le brome terminal se qui permet à l'autre atome de se fixé sur le FeBr_3 formant le groupe partant FeBr_4^-



3ème étape (rapide): obtention des produits de substitution :

Le FeBr_4^- formés lors de cette étape fonctionne à présent comme une base et arrache un proton à l'intermédiaire de wheland, pour reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π .

Ce processus permet d'obtenir les deux produit de la réaction et de régénéré le catalyseur

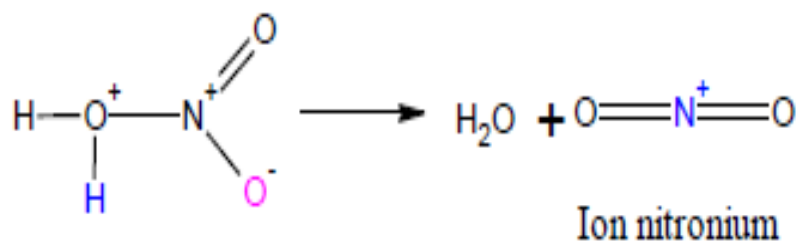
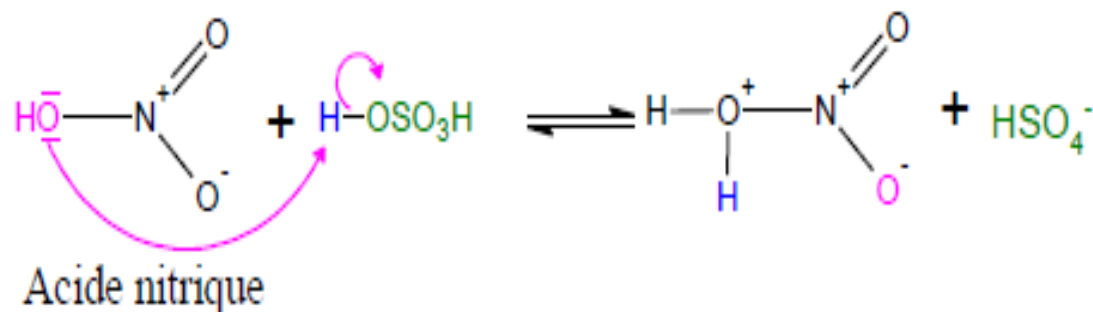


b. Nitration du benzène :

Il s'agit d'une introduction d'un groupement nitro (NO_2) sur le noyau aromatique.

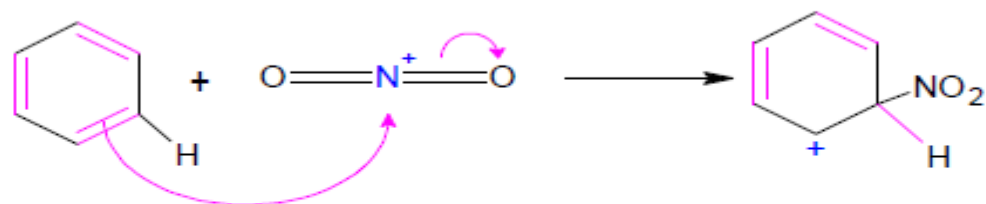
1ère étape : formation du réactif électrophile NO_2^+ :

L'ion nitronium NO_2^+ se forme à partir de l'acide nitrique fumant HNO_3 ou par action de H_2SO_4 concentré sur HNO_3 concentré



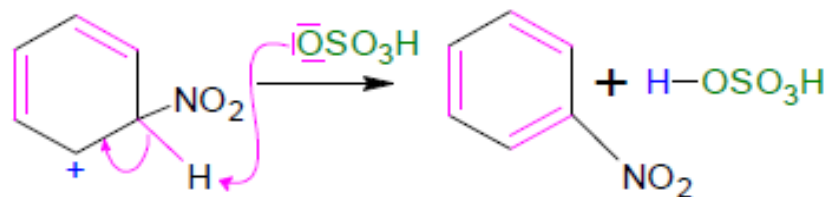
2ème étape (lente) : formation de l'intermédiaire de Wheland :

Une fois l'électrophile NO_2^+ formé, il attaque le noyau aromatique pour conduire à l'intermédiaire de Wheland.



3ème étape (rapide): obtention des produits de substitution :

L'élimination rapide d'un proton permet de reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π .

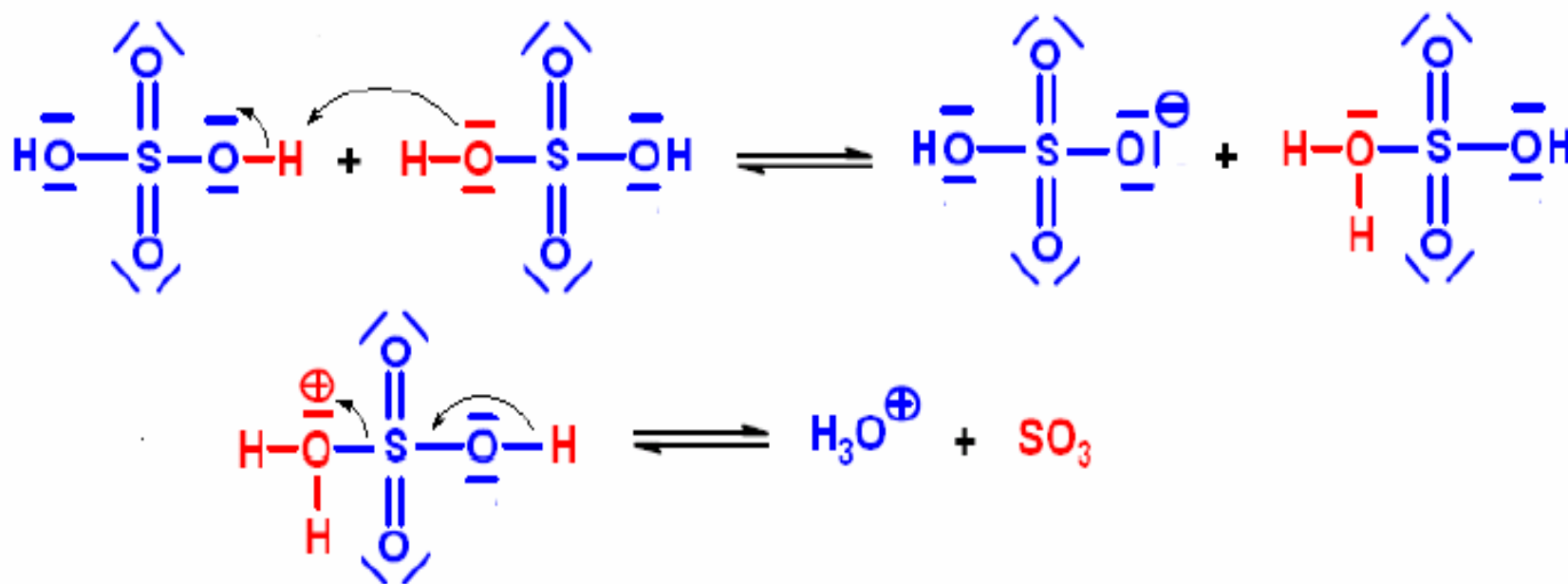


c. Sulfonation du benzène :

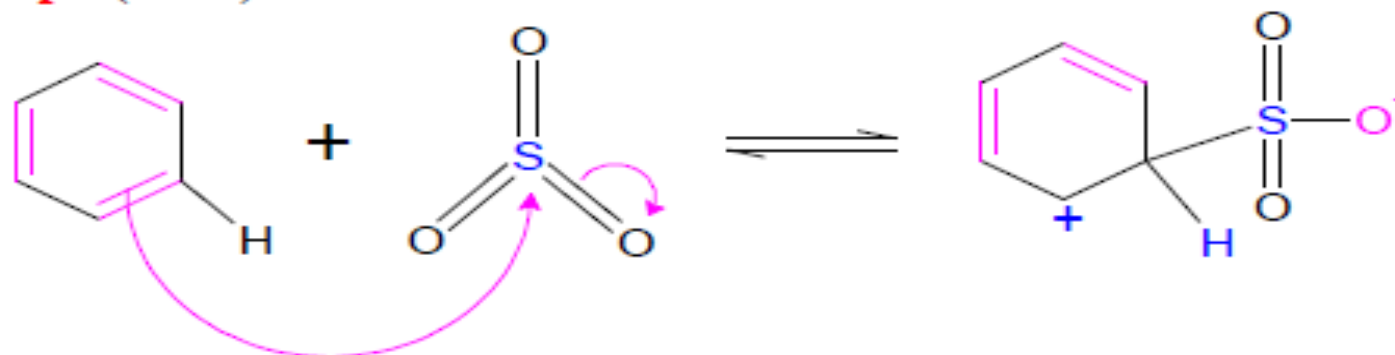
Il s'agit de l'introduction d'un groupement (SO_3) sur le noyau aromatique.

1ère étape : formation du réactif électrophile neutre SO_3

L'électrophile SO_3 est formé en milieu acide sulfurique (H_2SO_4) concentré

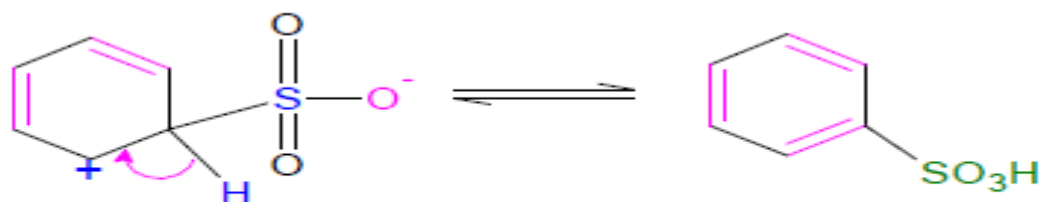


2ème étape (lente) : formation de l'intermédiaire de Wheland



3ème étape (rapide): obtention des produits de substitution :

L'élimination rapide d'un proton permet de reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π



Acide benzènesulfonique

d. Alkylation du benzène de Friedel-Crafts:

C'est la fixation d'une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée sur un noyau benzénique. L'électrophile R^+ est un carbocation obtenu, à partir, d'un halogénure d'alkyle, d'un alcool ou d'un alcène.

d.1. Alkylation de Friedel-Crafts par un halogénoalcane :

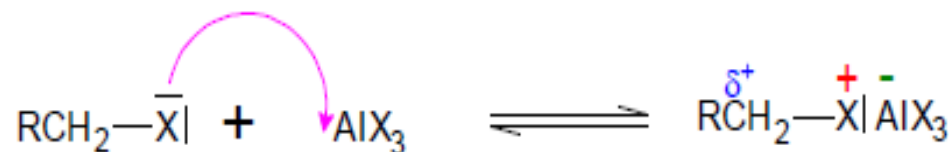
La réactivité des halogénoalcane augmente selon l'ordre : $RI < RBr < RCl < RF$, c'est-à-dire selon la polarité de la liaison C-X.

Les acides de Lewis typique sont : BF_3 , $SbCl_5$, $FeCl_3$, $AlCl_3$, et $AlBr_3$

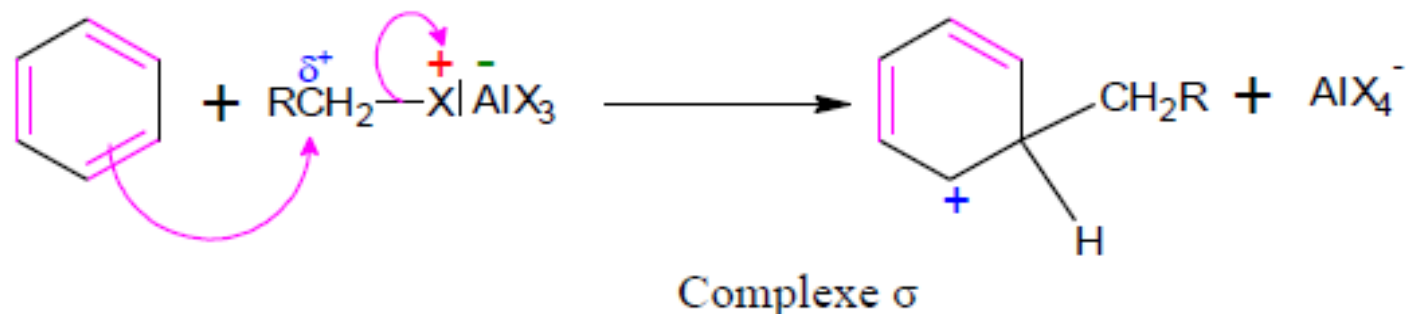
Mécanisme réactionnel

1ère étape : formation du réactif électrophile R^+ :

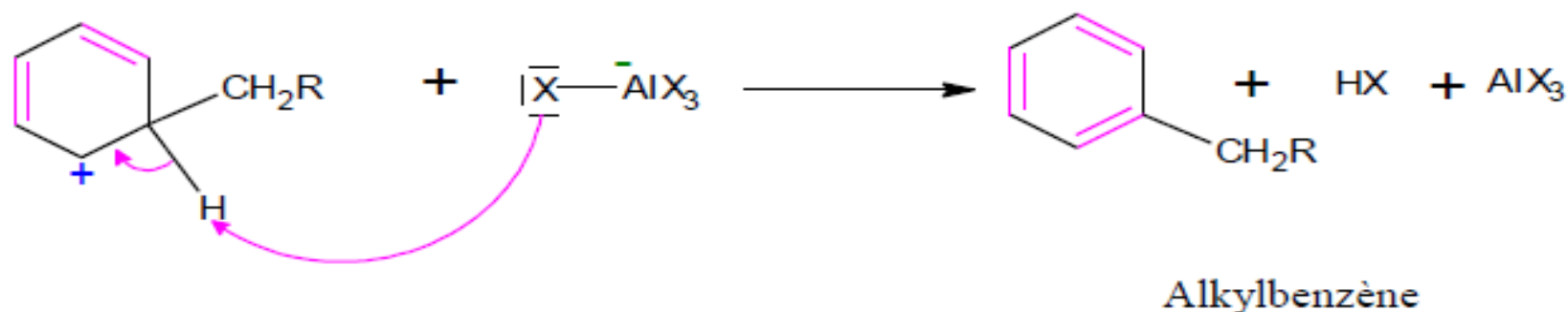
La liaison $R^{\delta+}-X^{\delta-}$ est polarisée mais il n'y a jamais coupure spontanée en R^+ et X^- . Un catalyseur, acide de Lewis, est nécessaire pour faciliter cette coupure



2ème étape (lente) : formation de l'intermédiaire de Wheland :



3ème étape (rapide) : obtention des produits de substitution : L'élimination rapide d'un proton permet de reformer le système conjugué des 3 doublets d'électrons π .



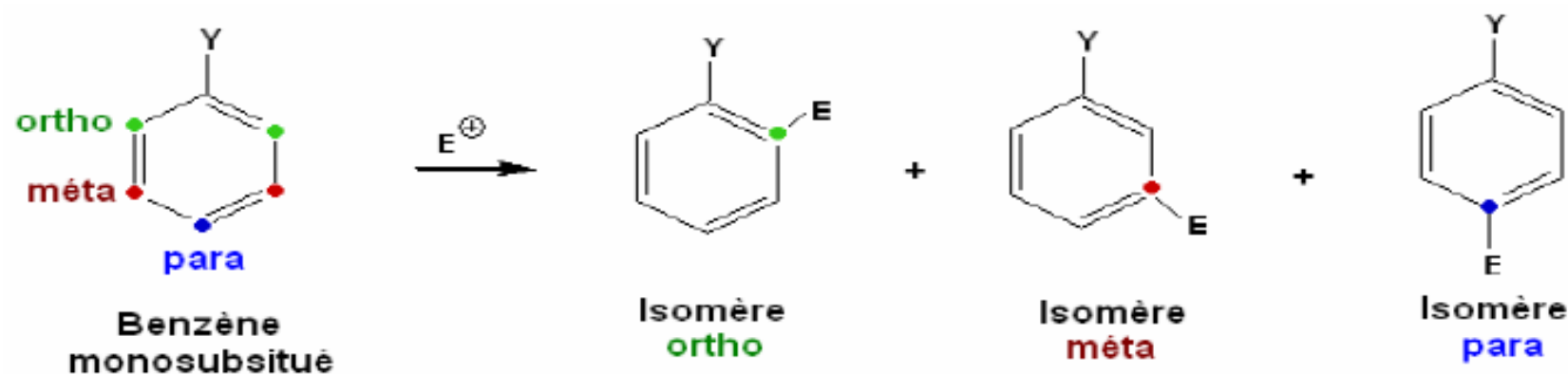
3. La substitution du benzène substitué : Contrôle de la régiosélectivité

a. Sur un benzène monosubstitué

Lorsque l'on introduit un second électrophile (**E**) sur un cycle déjà substitué par un (**Y**), deux questions s'imposent :

- ✓ Quelle est le site de fixation d'un groupe électrophile ? *c'est l'orientation*
- ✓ Est-ce que la vitesse de la réaction est comparée à celle du benzène ? *c'est l'activation*

L'expérience montre que la réponse à ces deux questions ne dépend pas du substituant entrant (**E**) mais dépend du substituant fixe (**Y**).



Les règles d'HOLLEMAN : Règles d'orientation

Règles d'HOLLEMAN

Un groupement **donneur d'électrons** est **activant**, **ortho- et para-orienteur**, l'orientation para étant en général favorisée.

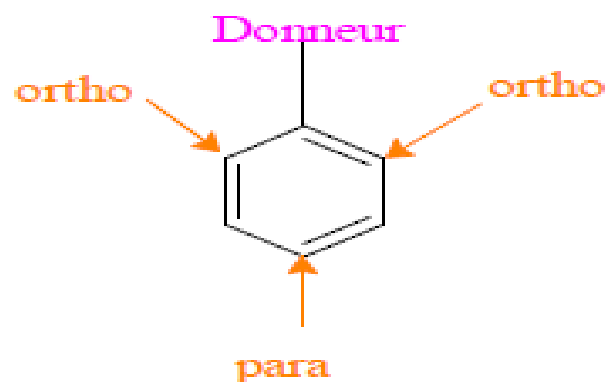
Un groupement **attracteur d'électrons** est **désactivant**, **méta-orienteur**.

Les halogènes sont **désactivants**, **ortho- et para-orienteurs**.

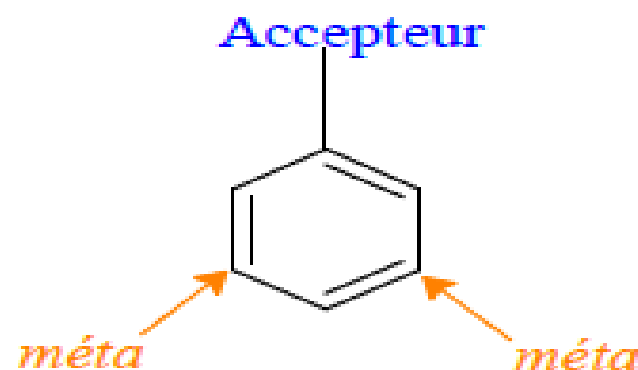
✓ *les groupes ortho- et para-orienteurs, activateurs* : ces groupes exercent globalement des effets donneurs d'électrons, en augmentant la densité électronique présente dans l'ion arénium,

✓ *les groupes méta-orienteurs désactivateurs* : ils exercent des effets attracteurs d'électrons, en diminuant la densité électronique présente dans l'ion arénium

✓ *les groupes ortho- et para-orienteurs, désactivateurs* : ces groupes exercent les deux types d'effets.



Cycle activé



Cycle désactivé

Principaux groupements activants et désactivants

	Substituant	effet(s) électronique(s)	
ortho et para	-R	+I	activation
	$\left. \begin{array}{l} -OR \\ -NR_2 \end{array} \right\} R = H \text{ et/ou alkyle}$	-I et +M (M > I)	
	-F, -Cl, -Br, -I	-I et +M (M < I)	désactivation
méta	$\left. \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ -C \\ \diagdown \\ R \end{array} \right\} R = H, \text{ alkyle, OH, OR}$	-I et -M	
	-CN, -NO ₂ , -SO ₃ H		
	$\begin{array}{l} -CF_3 \\ \oplus \\ -NR_3 \end{array} \left\} R = H \text{ et/ou alkyle} \right.$	-I	

Références bibliographiques

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

