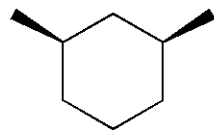
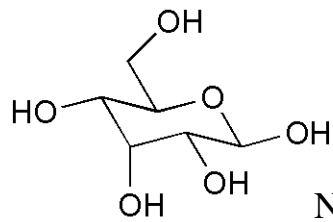
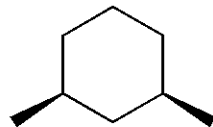


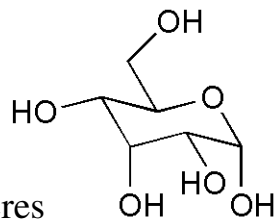
Déterminez si les paires de molécules suivantes sont des énantiomères, des diastéréoisomères, des épimères ou des composés méso :



et

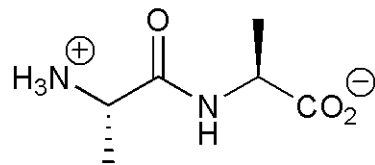


et

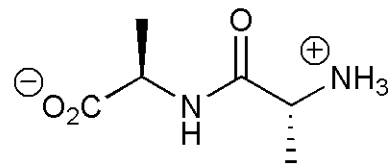


Nommez ces sucres

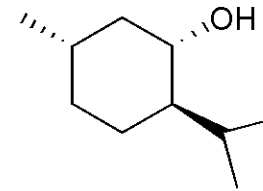
Nommez ces peptides



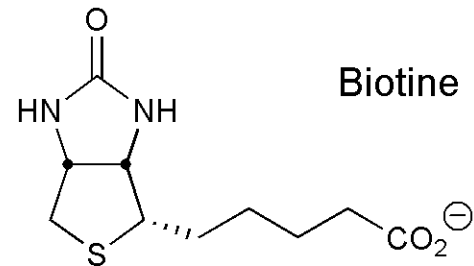
et



Déterminez les configurations R ou S des centres de chiralité présents dans les molécules suivantes :



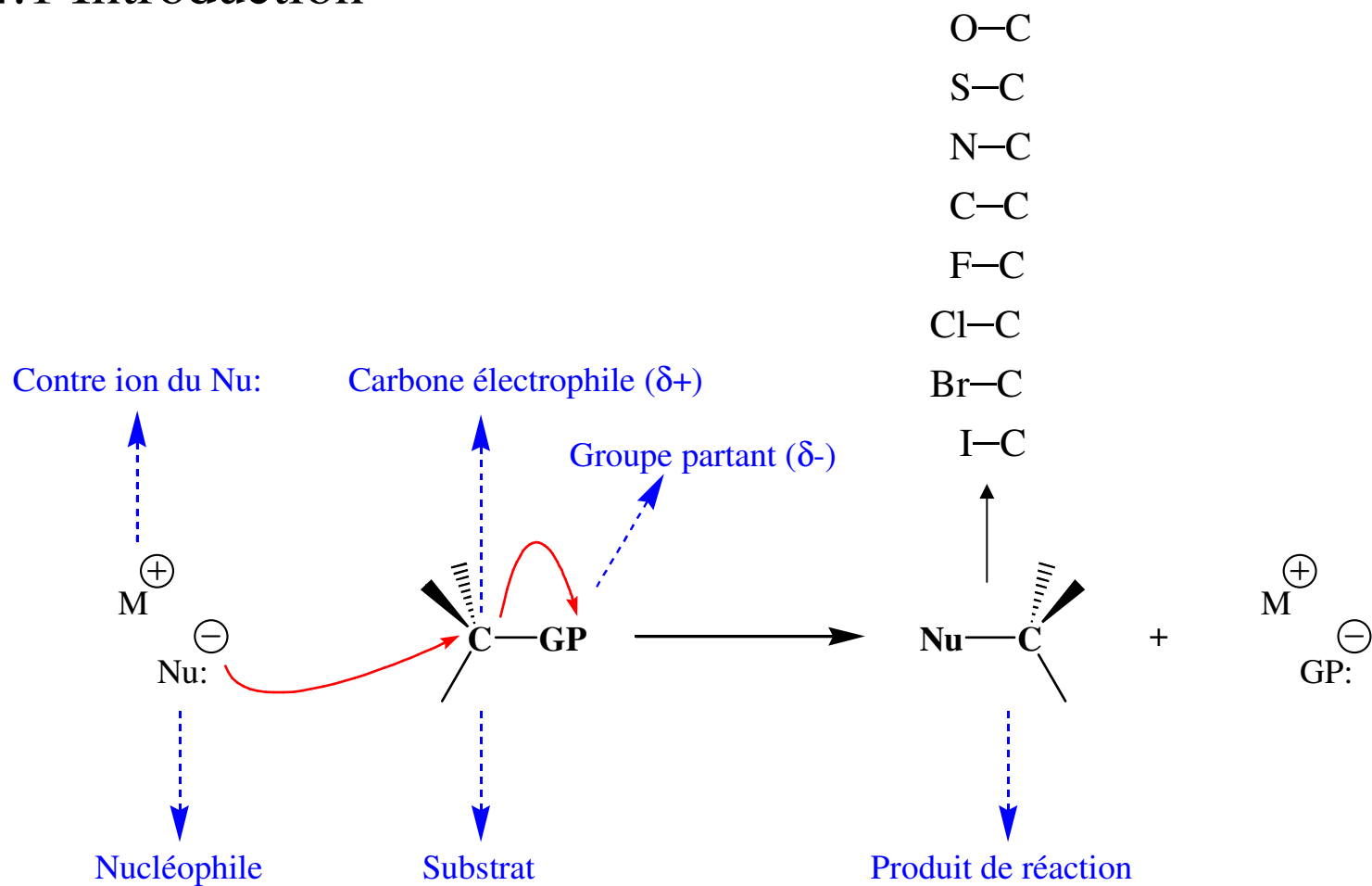
Menthol



Biotine

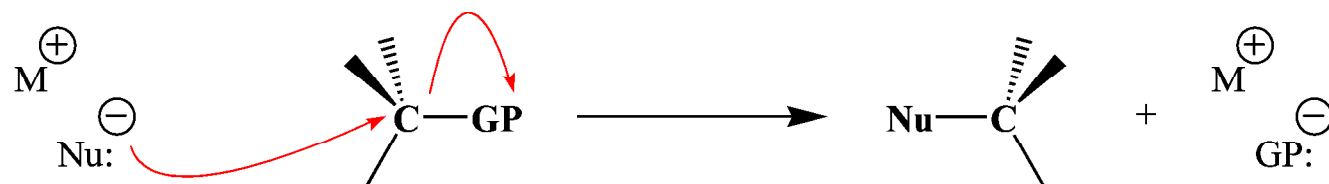
4 Réactions de substitution sur les carbones hybridés sp^3

4.1 Introduction

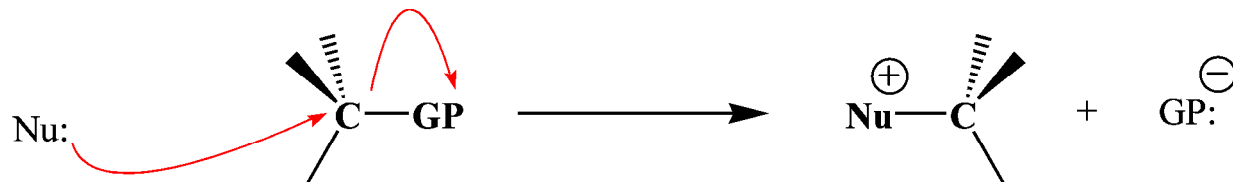


4 TYPES de SUBSTITUTION

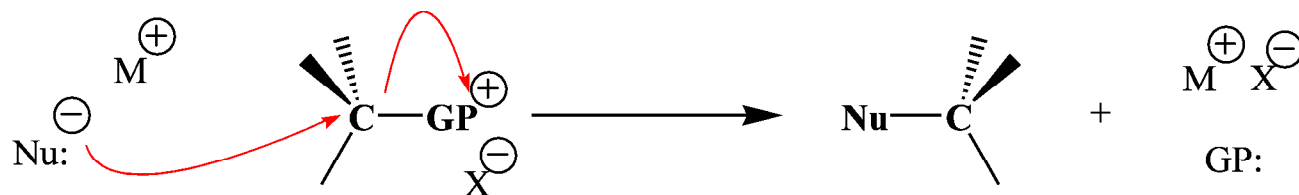
Type I



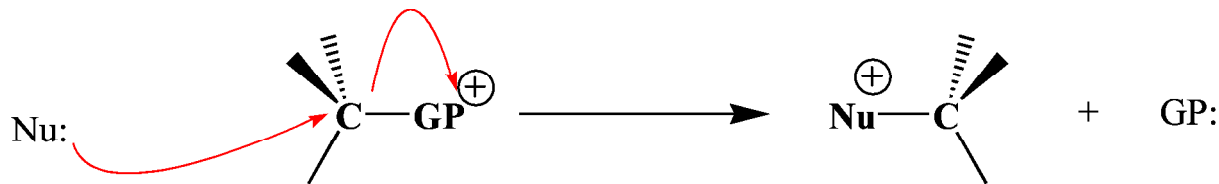
Type II



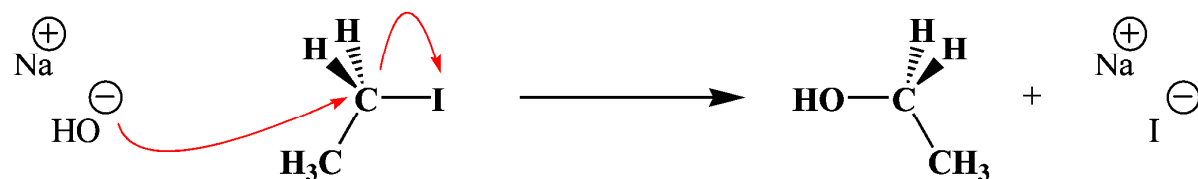
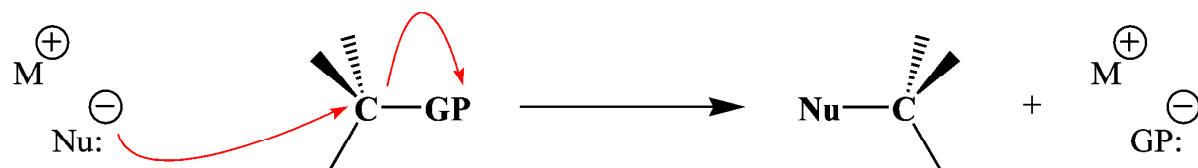
Type III



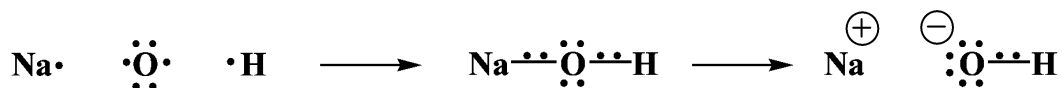
Type IV



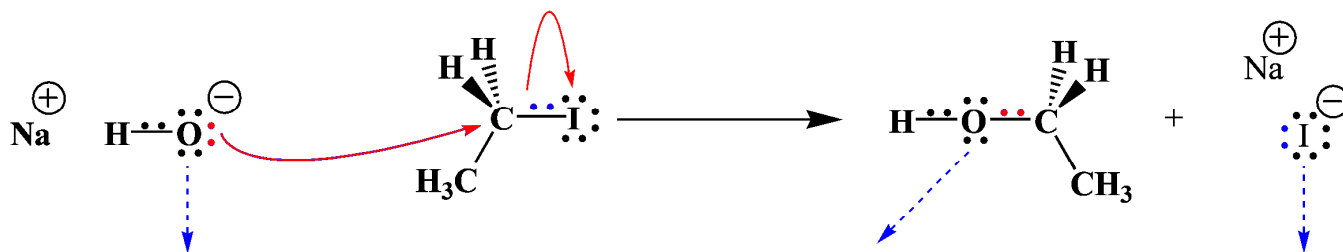
Type I



Explication des charges et mouvements des électrons



L'oxygène atomique (neutre) a 6 électrons de valence

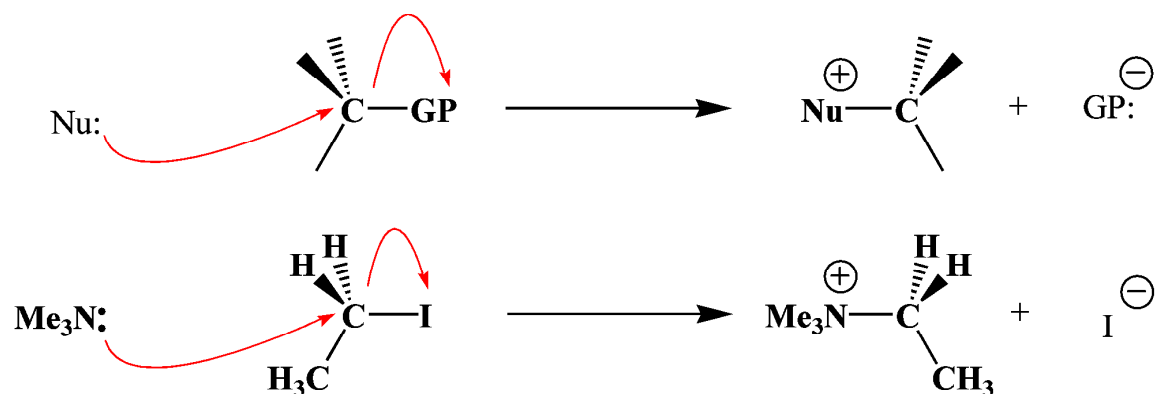


Oxygène avec 7 électrons de valence, un de plus, donc charge négative

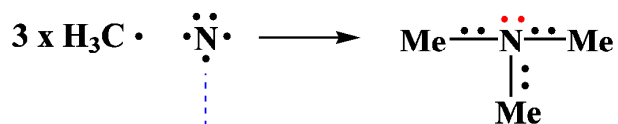
Oxygène avec 6 électrons de valence plus 2 électrons (un de H et un de C) pour compléter son octet

Iode avec 8 électrons de valence, un de plus, donc charge négative

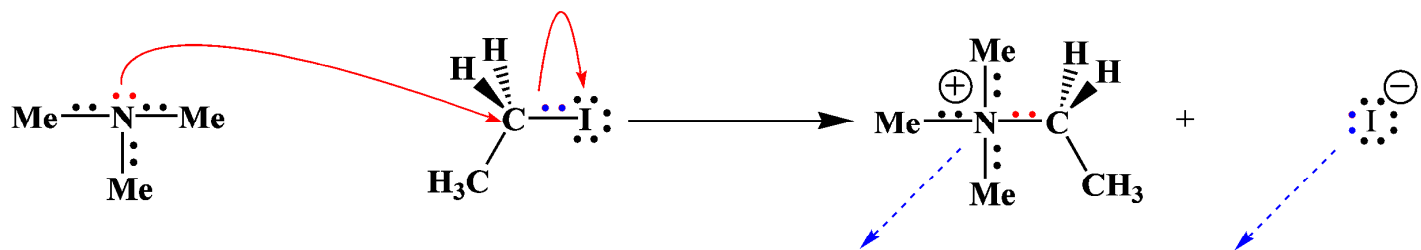
Type II



Explication des charges et mouvements des électrons



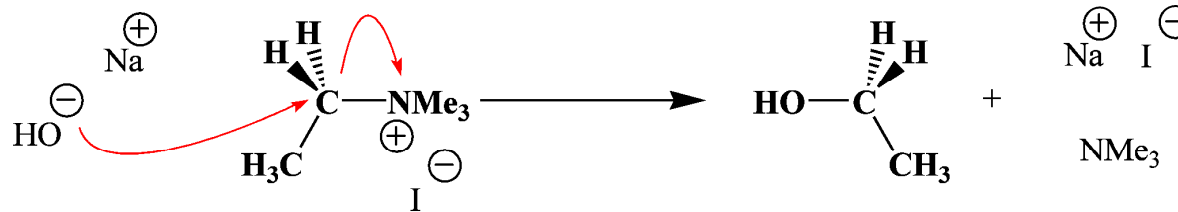
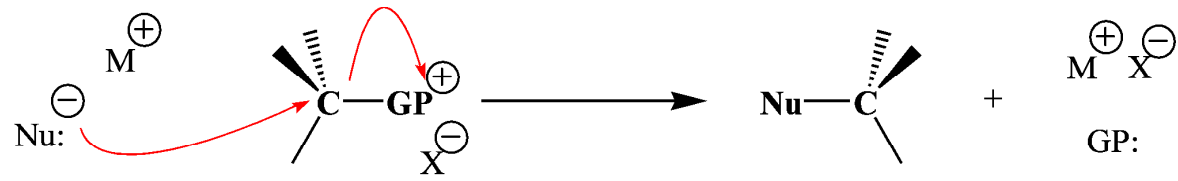
L'azote atomique (neutre) a 5 électrons de valence



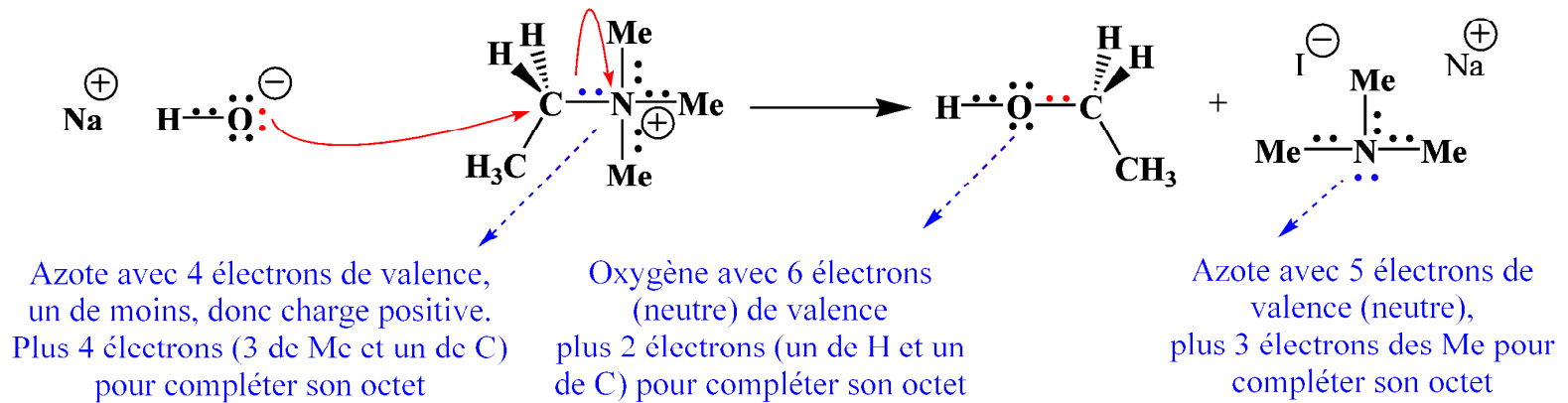
Azote avec 4 électrons de valence, un de moins, donc charge positive. Plus 4 électrons (3 de Me et un de C) pour compléter son octet

Iode avec 8 électrons de valence, un de plus, donc charge négative

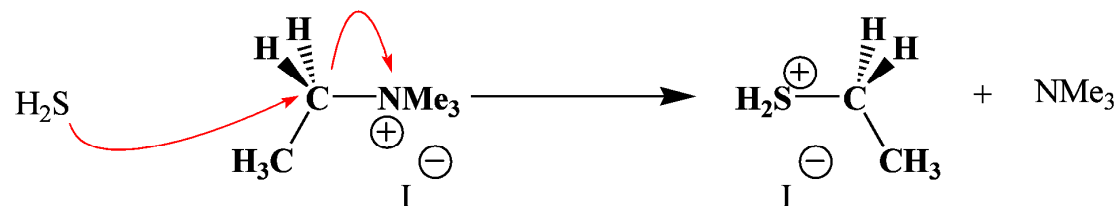
Type III



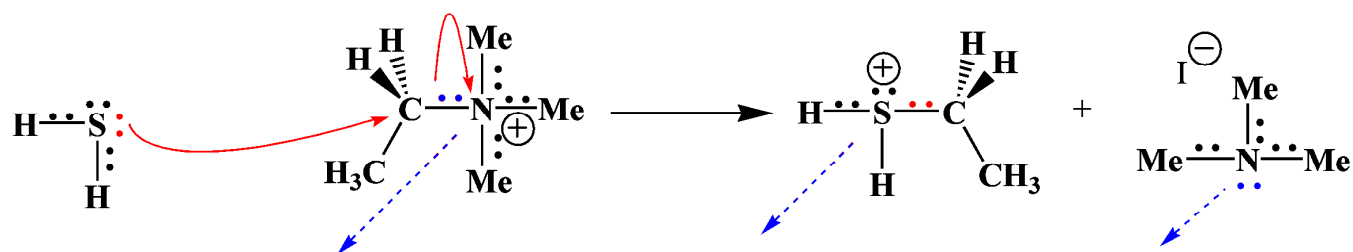
Explication des charges et mouvements des électrons



Type IV



Explication des charges et mouvements des électrons



Azote avec 4 électrons de valence, un de moins, donc charge positive. Plus 4 électrons (3 de Me et un de C) pour compléter son octet

Soufre avec 5 électrons de valence, un de moins, donc charge positive. Plus 3 électrons (2 de H et un de C) pour compléter son octet

Azote avec 5 électrons de valence (neutre), plus 3 électrons des Me pour compléter son octet

Nucléophile possède toujours 1 paire d'électrons libres

⇒ Base de Lewis

3 éléments de prédiction pour la réaction entre 2 espèces

1 Présence d'1 site nucléophile et d'1 site électrophile

2 Les conditions thermodynamiques

$$\Delta G^\circ = G^\circ_{\text{produit}} - G^\circ_{\text{réactifs}} = -RT \ln K_{\text{éq}}$$

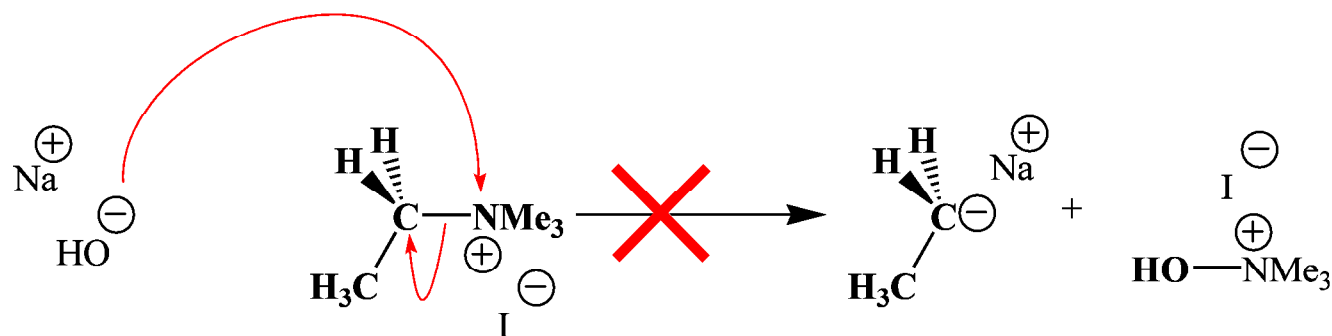
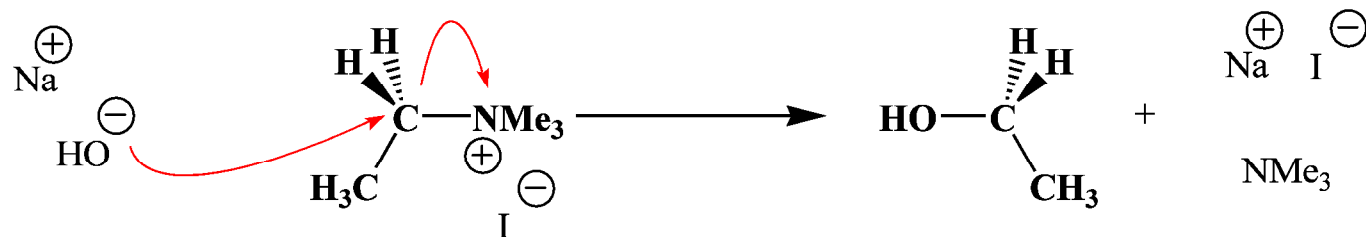
$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

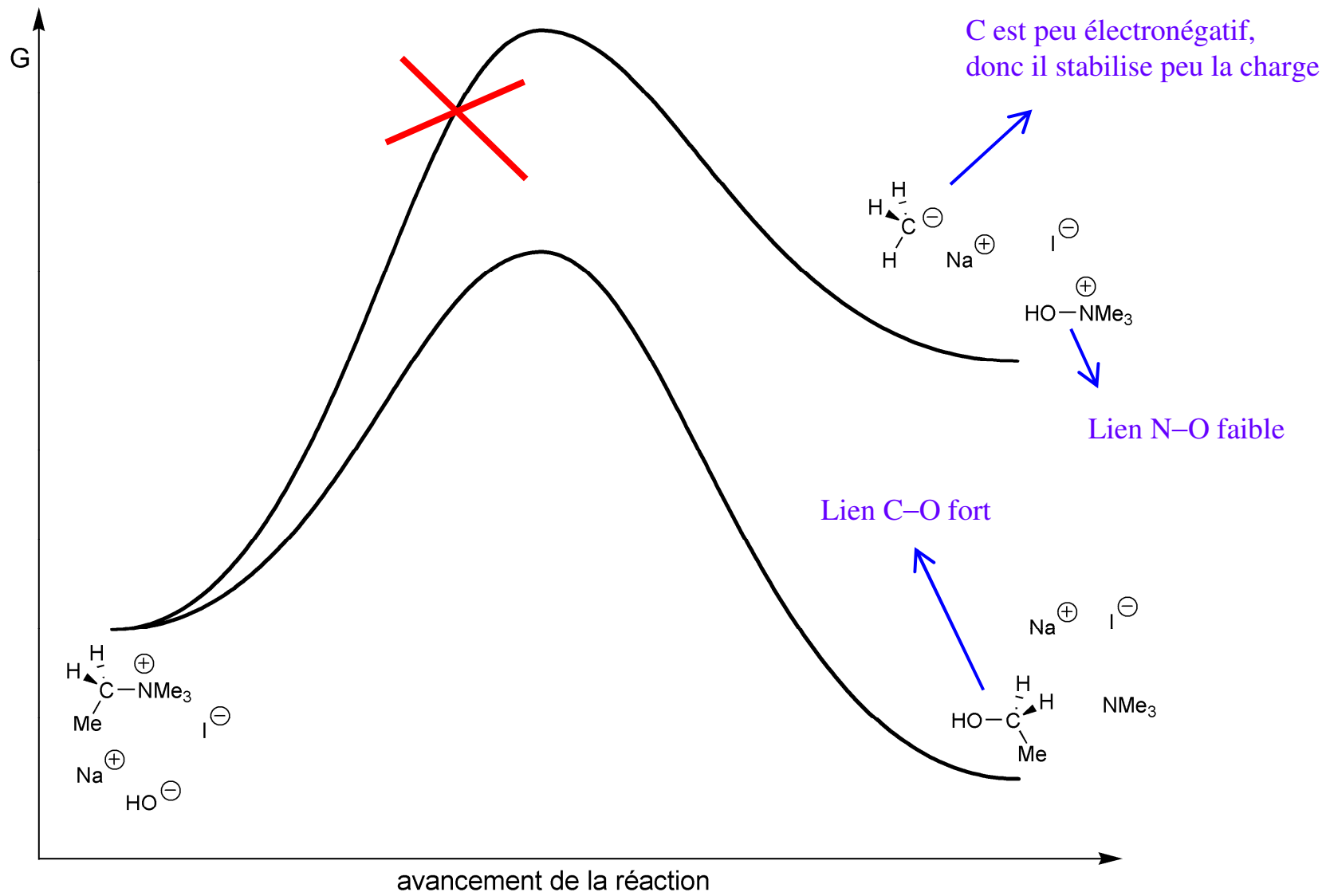
3 Le mécanisme de la réaction

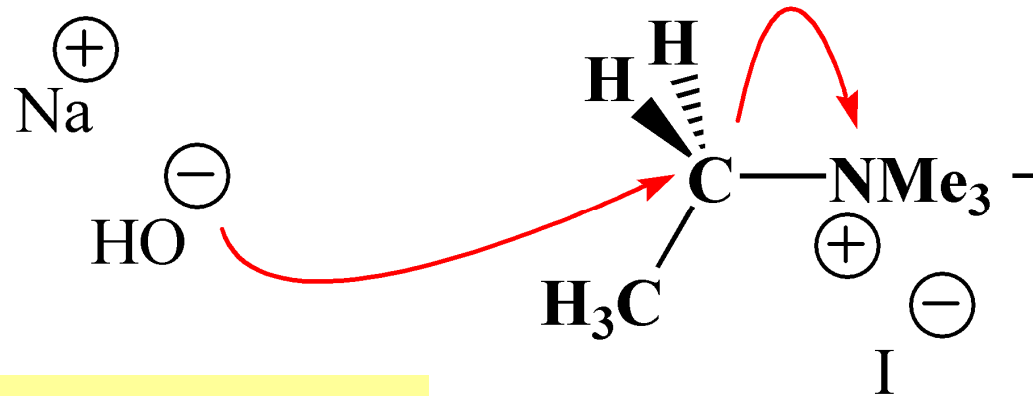
- Constante d'équilibre
- Énergie d'activation



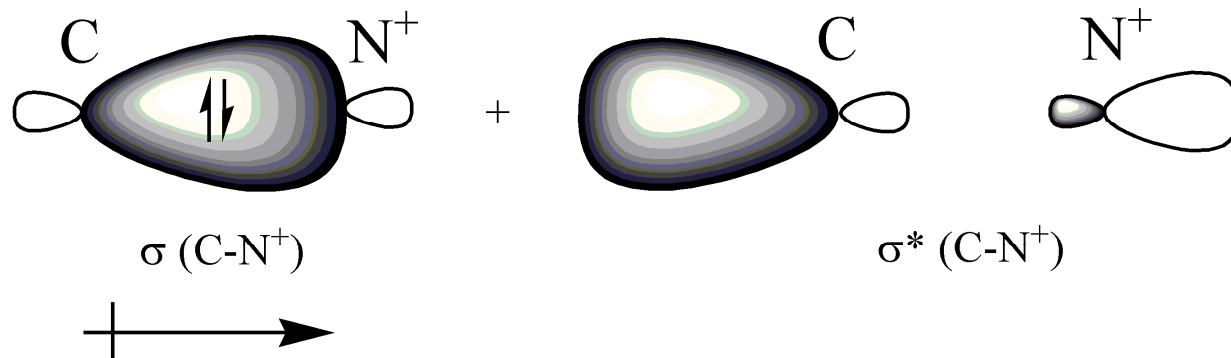
Pourquoi ce n'est pas l'azote qui se fait attaquer par le nucléophile



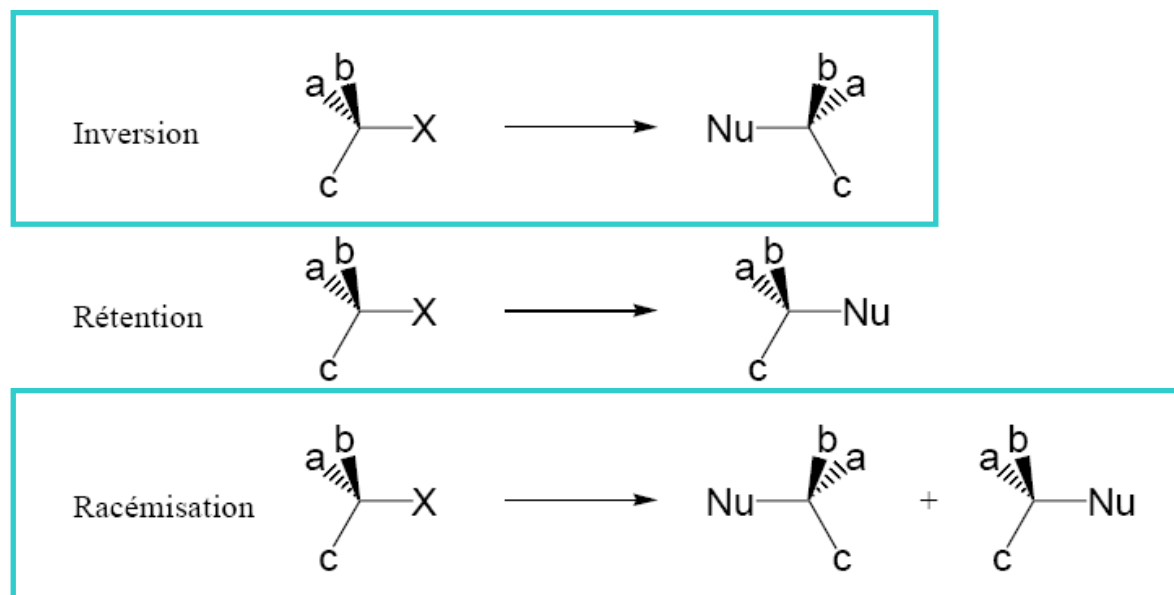




Raison principale :



4.2 Mécanismes



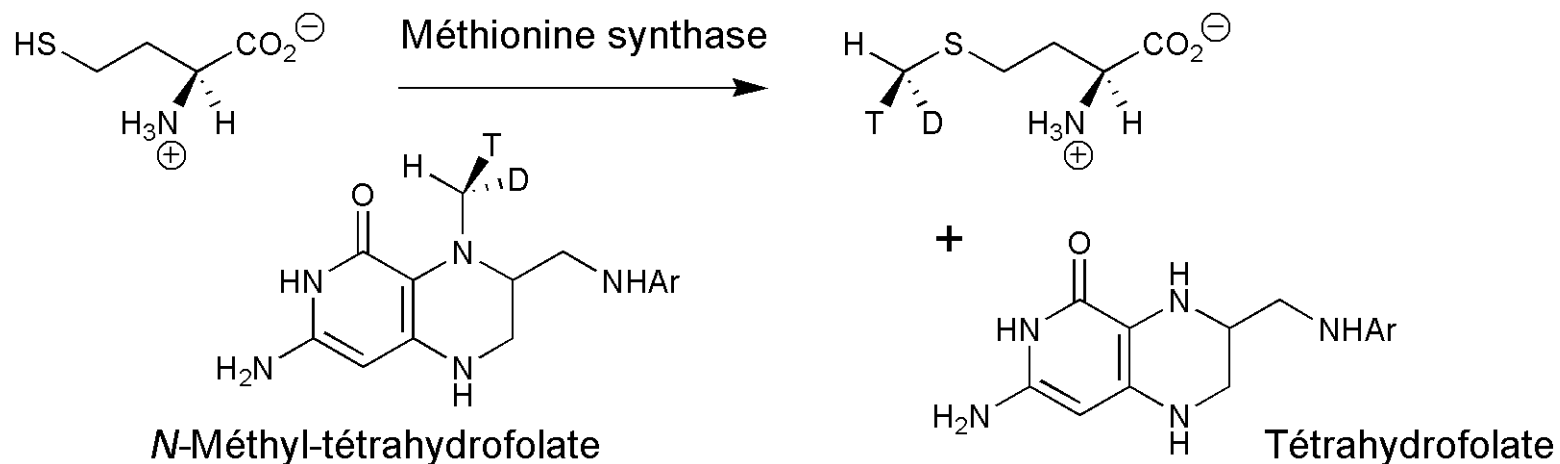
Utile pour déterminer le mécanisme

4.2.1 Réaction de substitution nucléophile bimoléculaire [S_N2]

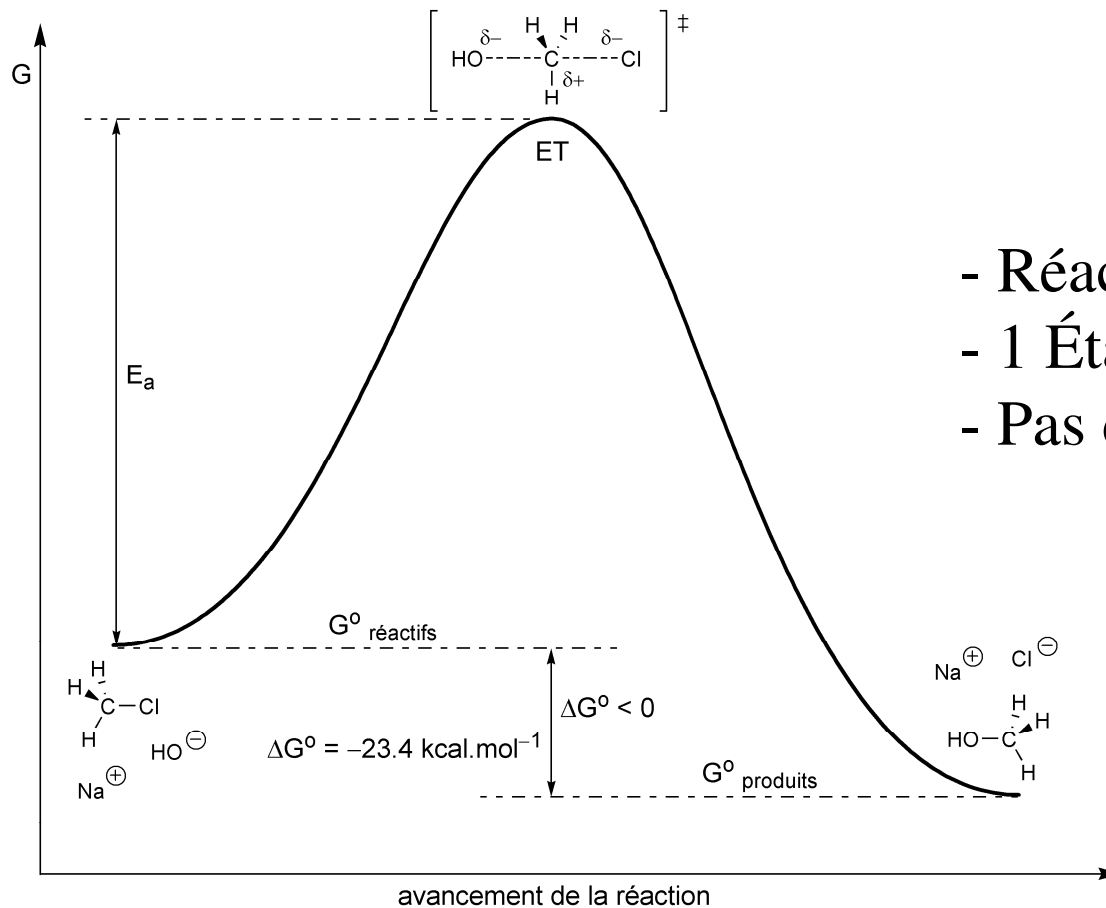
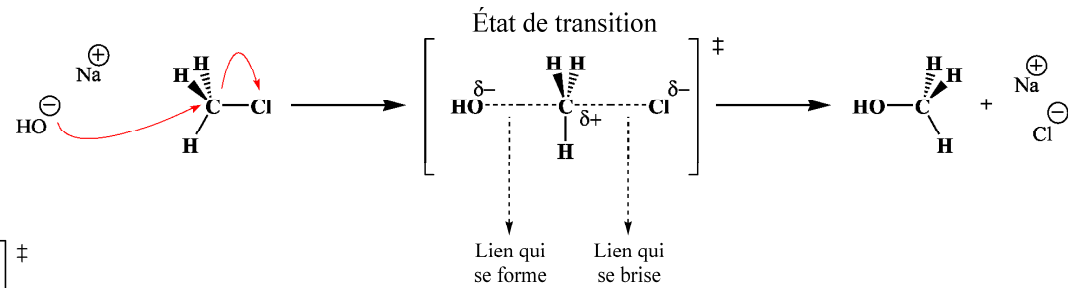
La méthionine est synthétisée biologiquement par méthylation de l'homocystéine par le N-méthyl-tétrahydrofolate. La stéréochimie de la réaction a été étudiée en utilisant un donneur possédant un groupe méthyle chiral (CHDT au lieu de CHHH ~ CH₃).

La réaction de méthylation intervient-elle avec rétention ou inversion de configuration ?

Quelle conclusion pouvez-vous en tirer sur la nature du mécanisme impliqué ?



4.2.1 Réaction de substitution nucléophile bimoléculaire [S_N2]



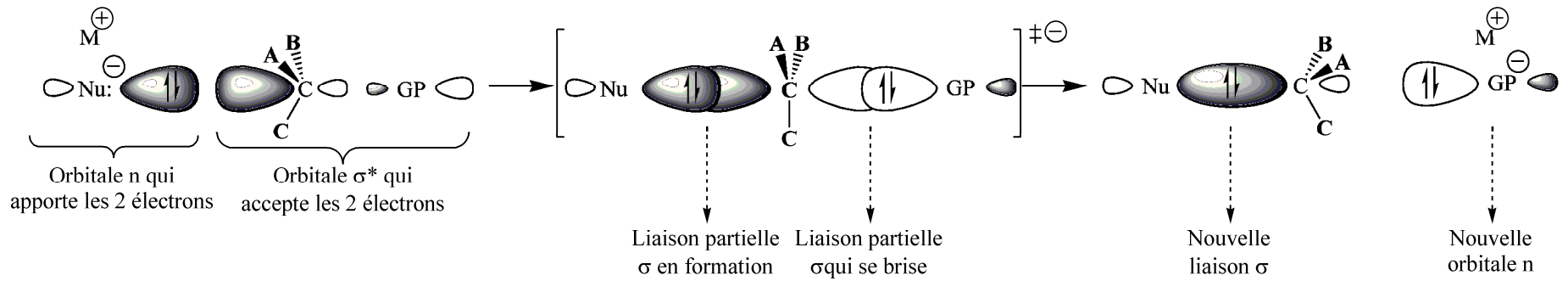
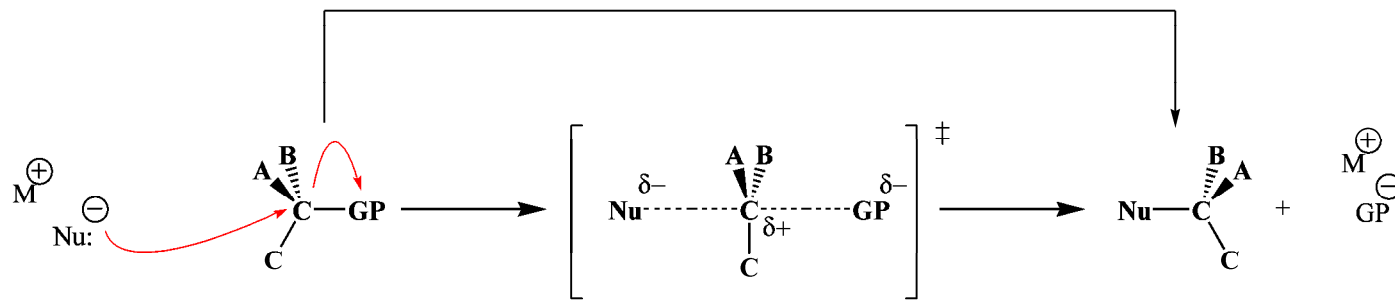
- Réaction concertée
- 1 Étape
- Pas d'intermédiaire

$$V = k [\text{MeCl}] [\text{NaOH}]$$

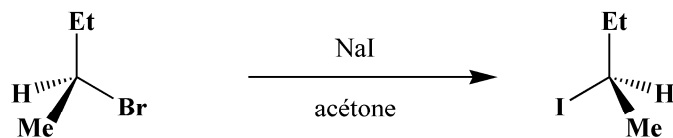
Second ordre



Inversion de la stéréochimie du carbone électrophile

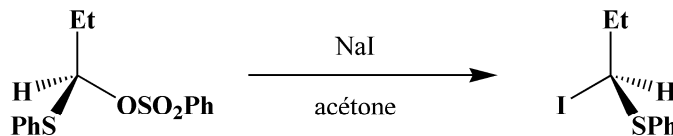


Inversion complète



(S)-(+)-2-Bromobutane

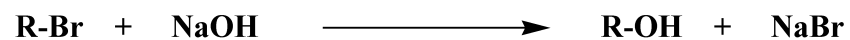
(R)-(-)-2-Iodobutane



(S)-1-Benzènesulfonyloxy-1-phénylthiopropane

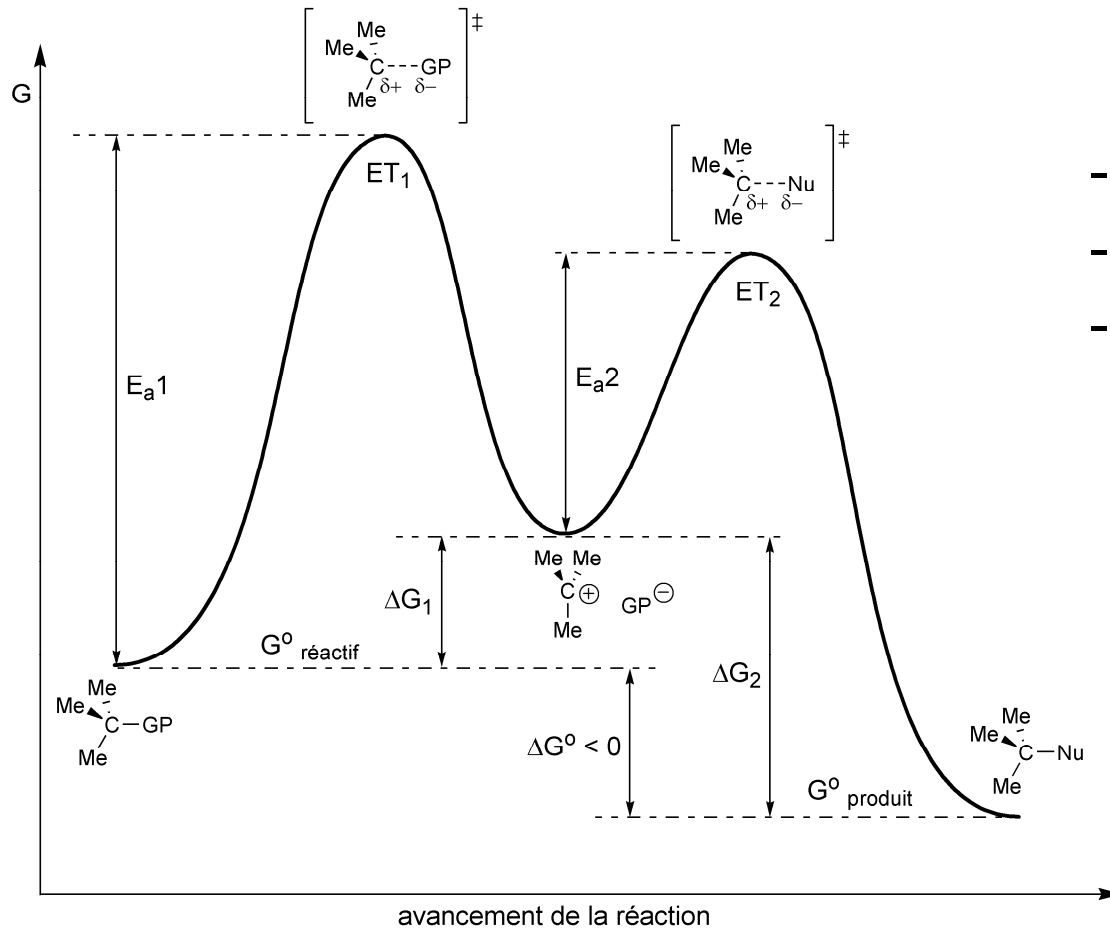
(S)-1-Iodo-1-phénylthiopropane

Le nucléophile passe entre 3 substituants



R	Vitesse relative
H ₃ C—	100
H ₃ C—CH ₂ —	1.31
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0.015
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0.004

4.2.2 Réaction de substitution nucléophile unimoléculaire [S_N1]



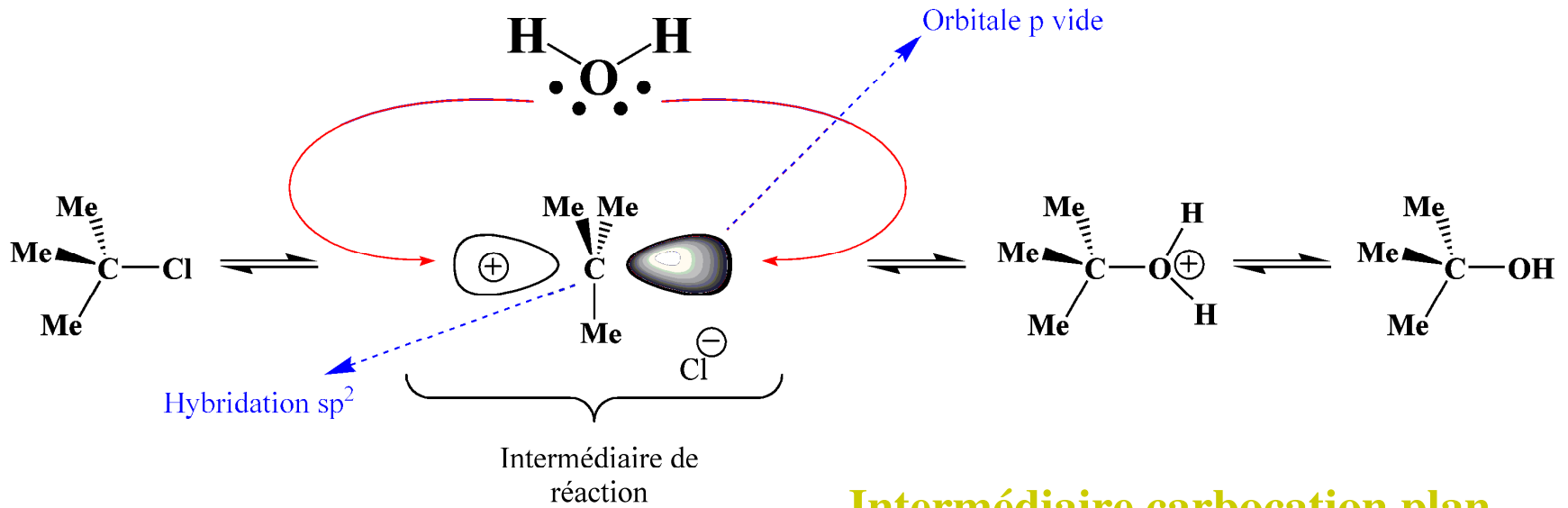
- Réaction non concertée
- 2 Étapes
- 1 Intermédiaire

Étape déterminante

$$V = k [\text{Me}_3\text{C-GP}]$$

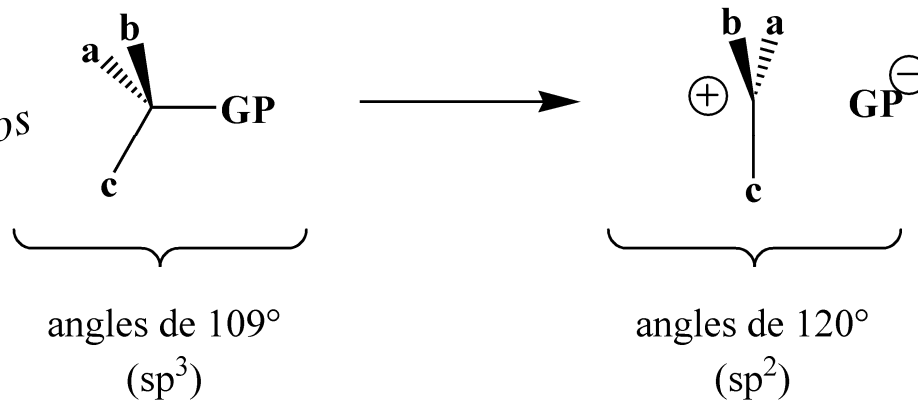
Premier ordre

L'eau attaque une des 2 faces identiques du carbocation qui est planaire (sp^2)

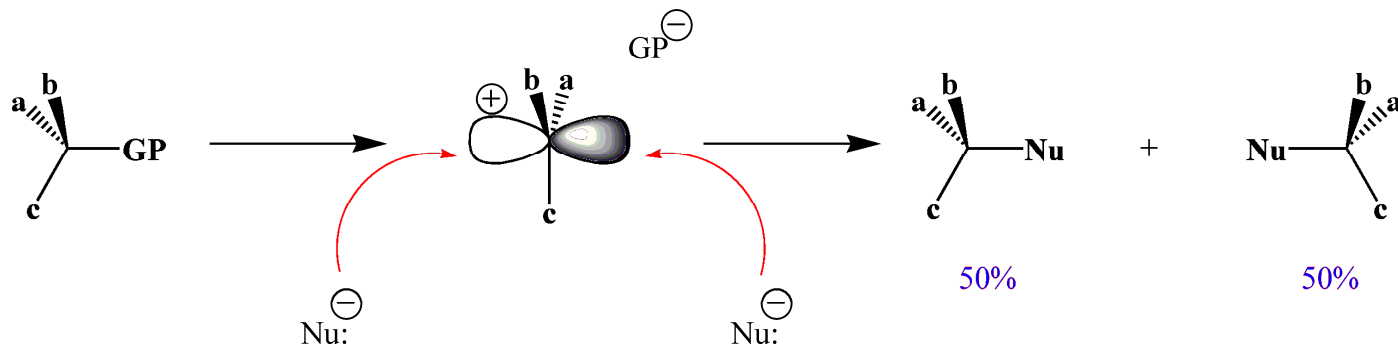


Intermédiaire carbocation plan

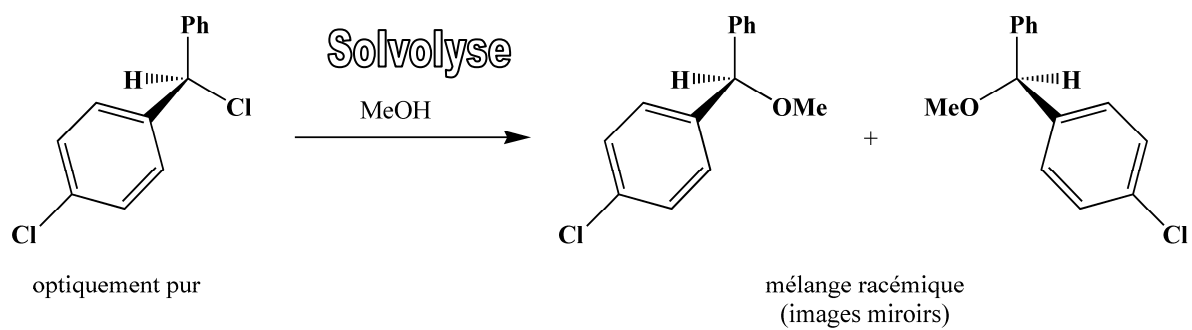
Favorable quand a, b et c sont gros
Décompression stérique



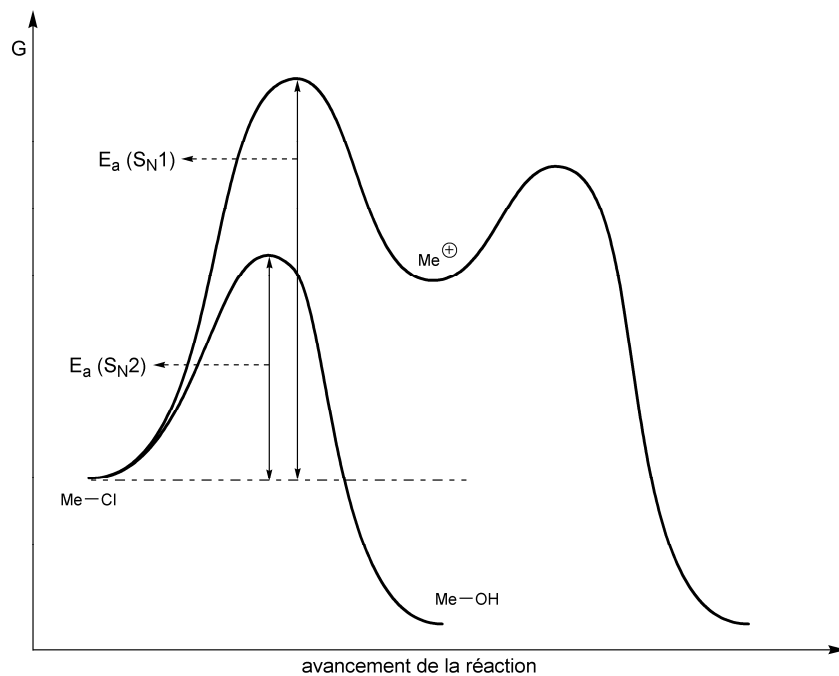
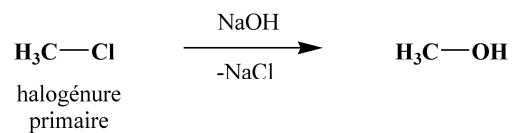
Racémisation



1 exemple

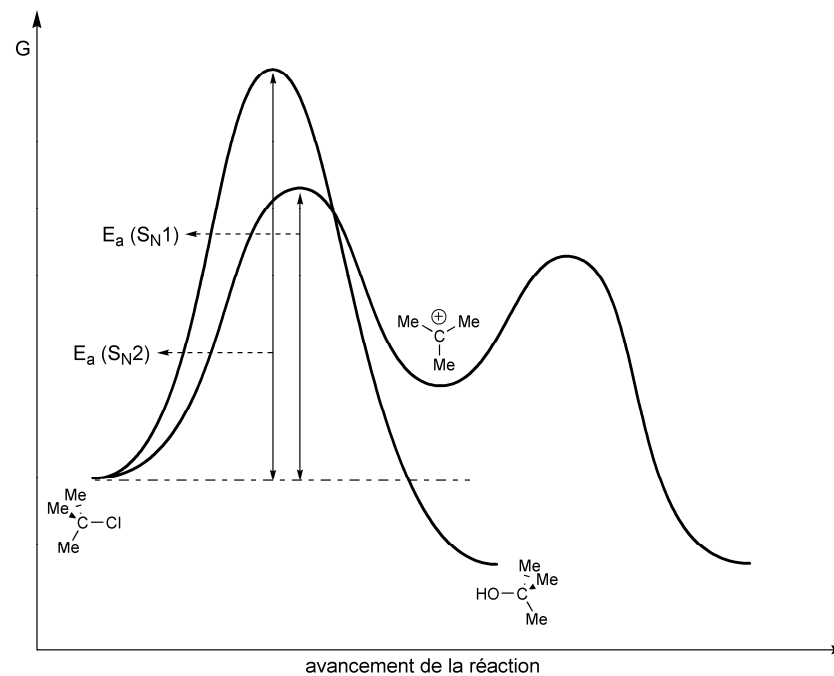
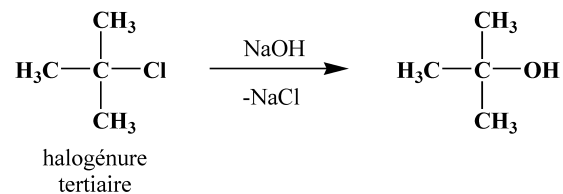


4.3 Facteurs influençant la substitution nucléophile



S_N2 : Approche du nucléophile pour former ET n'est pas encombrée

S_N1 : Cation primaire non stabilisé

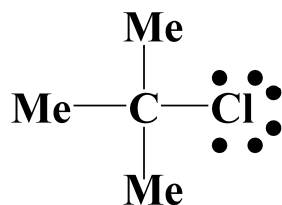


S_N2 : Approche du nucléophile pour former ET est encombrée

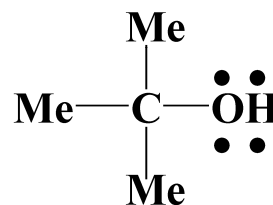
S_N1 : Cation tertiaire stabilisé

4.3.1 Nucléofuge [groupe partant]

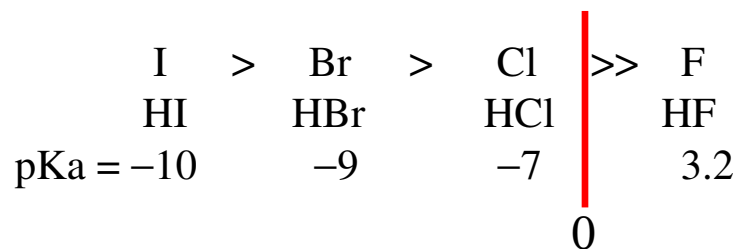
- Si A^- est stable alors il part facilement
- Si A^- est stable alors l'acide $H-A$ est fort (petit pKa)

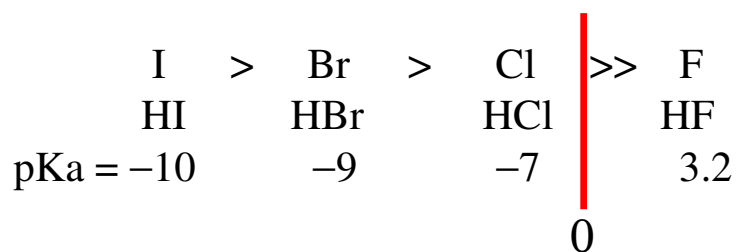


Bon groupe partant
Acide conjugué = HCl (pKa = -7)
 Cl^- est une base faible



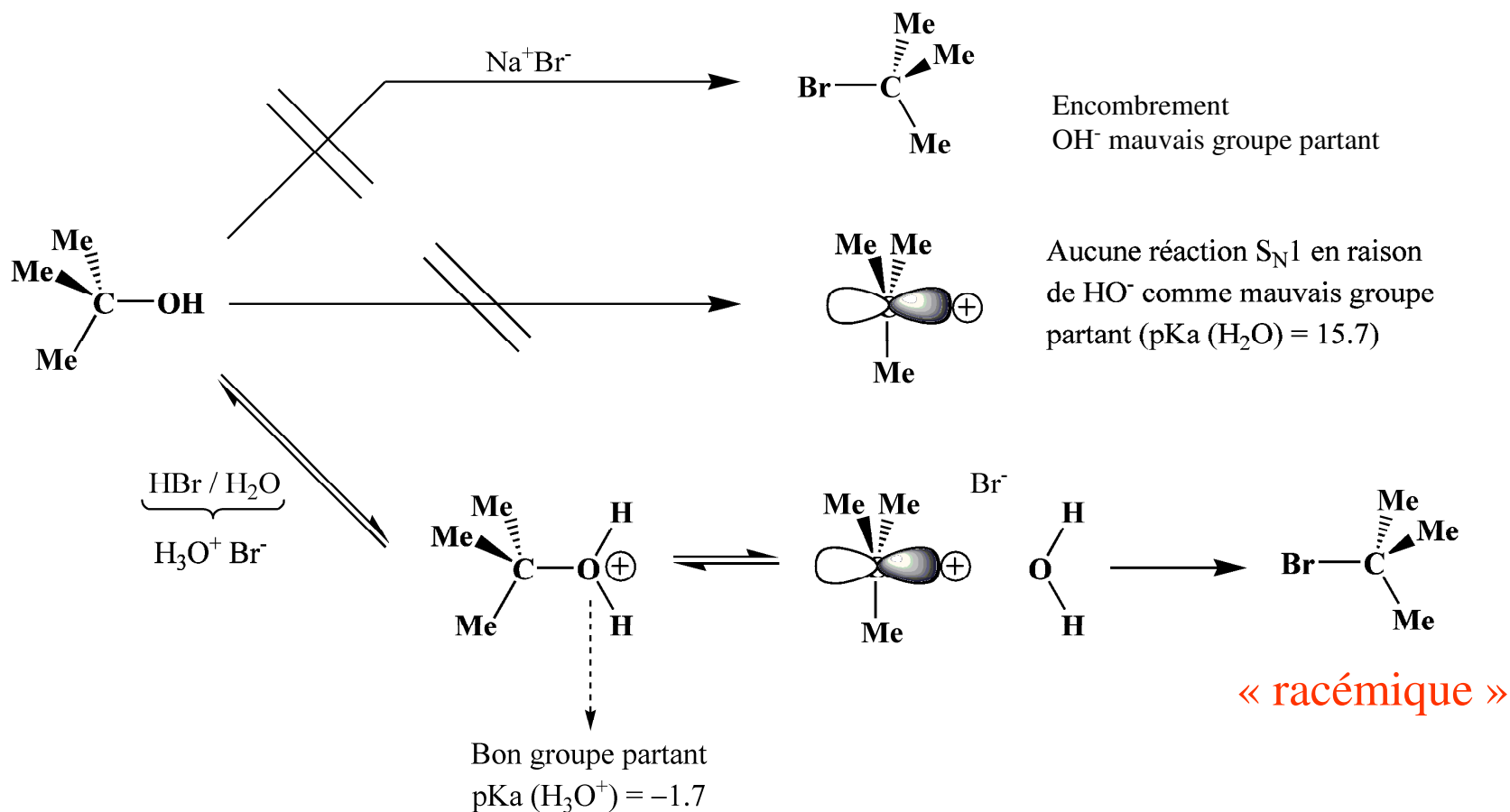
Mauvais groupe partant
Acide conjugué = H_2O (pKa = 15)
 HO^- est une base forte



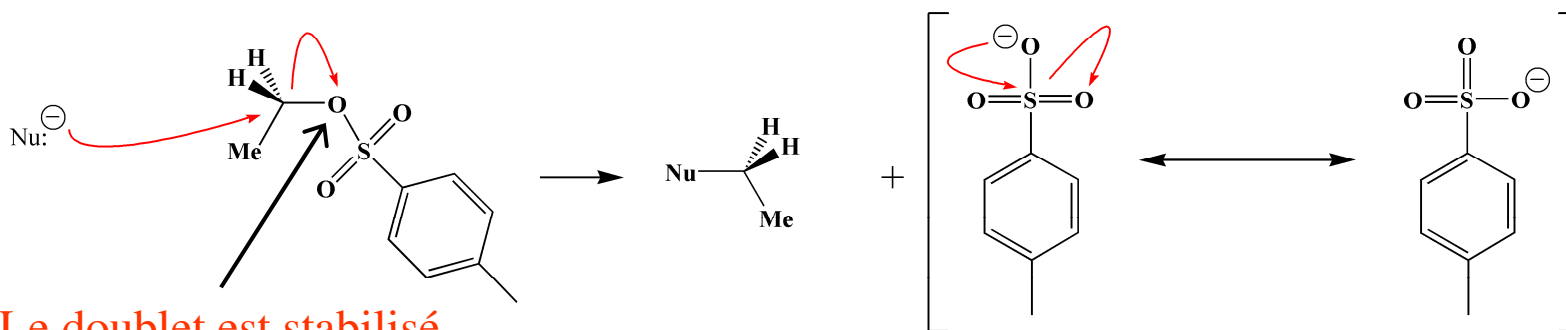
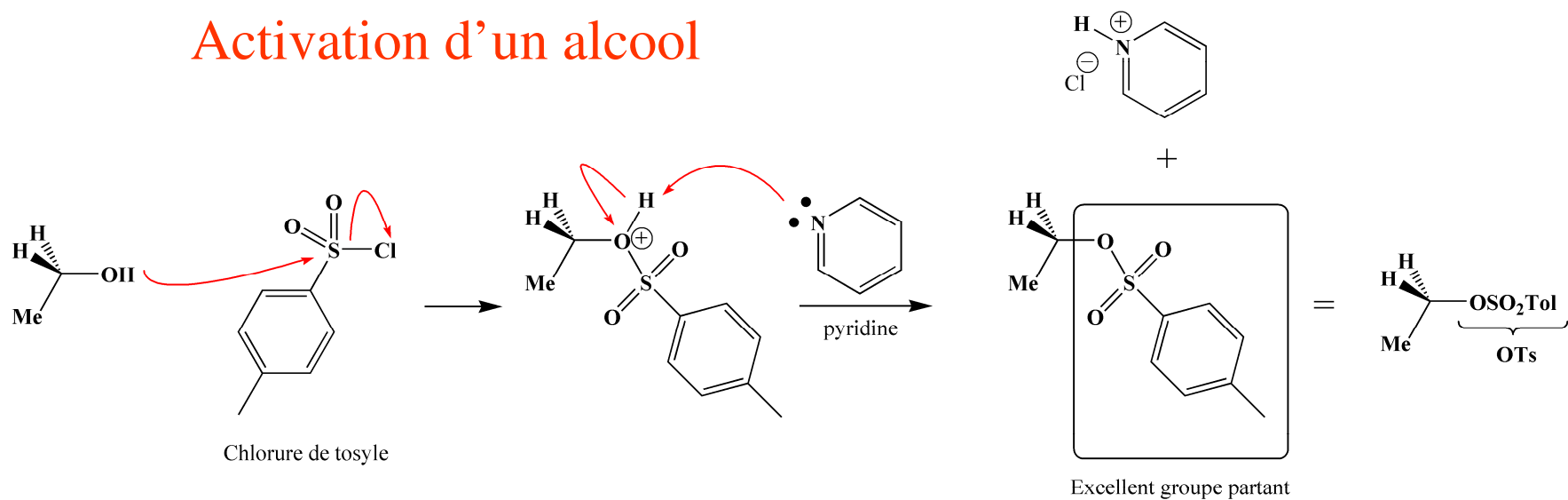


La protonation d'un mauvais nucléofuge le rend bien meilleur nucléofuge

Ex : HO^- (H_2O) RO^- (ROH) R_2N^- (R_2NH)



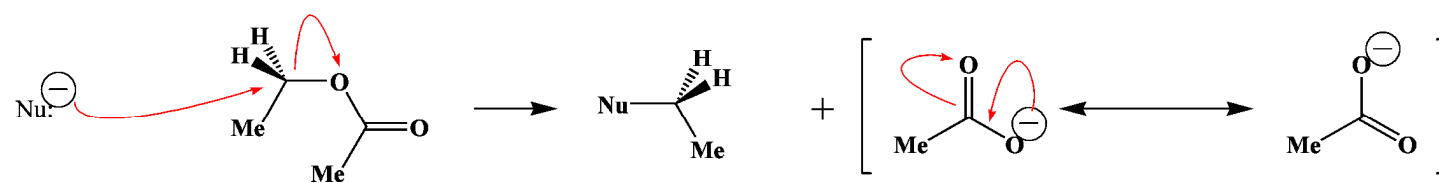
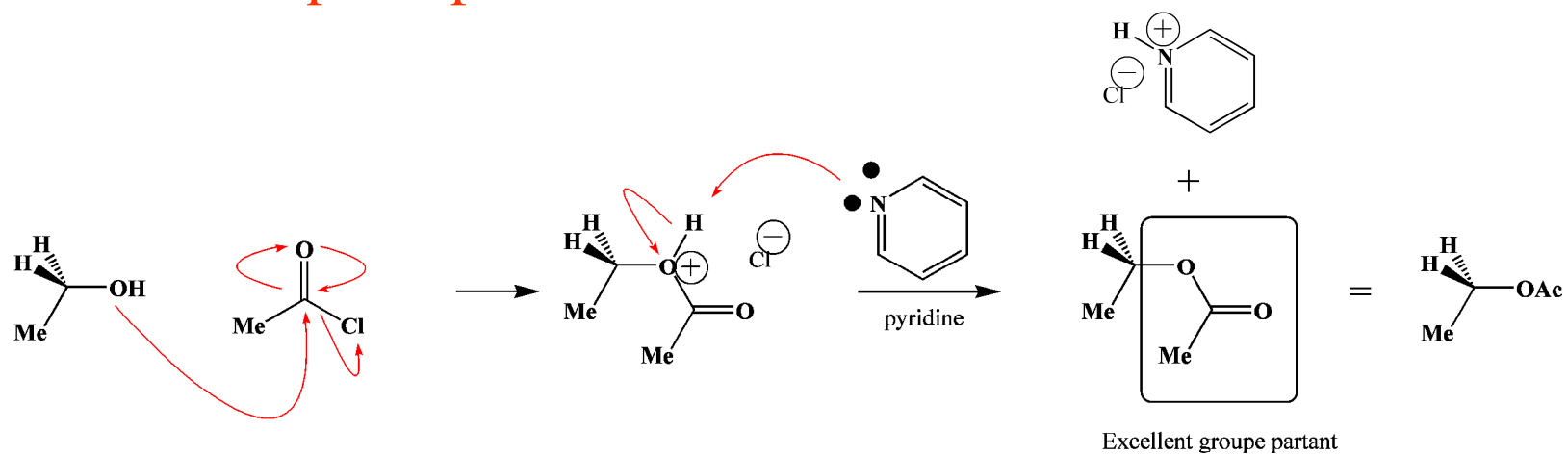
Activation d'un alcool



Le doublet est stabilisé
par résonance

La sulfone stabilise la charge par résonance

Même principe avec l'acétate



Groupe partant

pKa de l'acide

I ⁻	<0
Br ⁻	<0
Cl ⁻	<0
Me ₂ S	<0
H ₂ O	<0
TsSO ₃ ⁻	<0
CF ₃ CO ₂ ⁻	0.2
H ₂ PO ₄ ⁻	2
CH ₃ CO ₂ ⁻	4.8
<hr/>	
NC ⁻	9.1
NH ₃	9.2
PhO ⁻	10
RNH ₂ , R ₂ NH, R ₃ N	10
EtS ⁻	10.6
HO ⁻	15.7
MeO ⁻	15
H ₂ N ⁻	36
H ₃ C ⁻	49

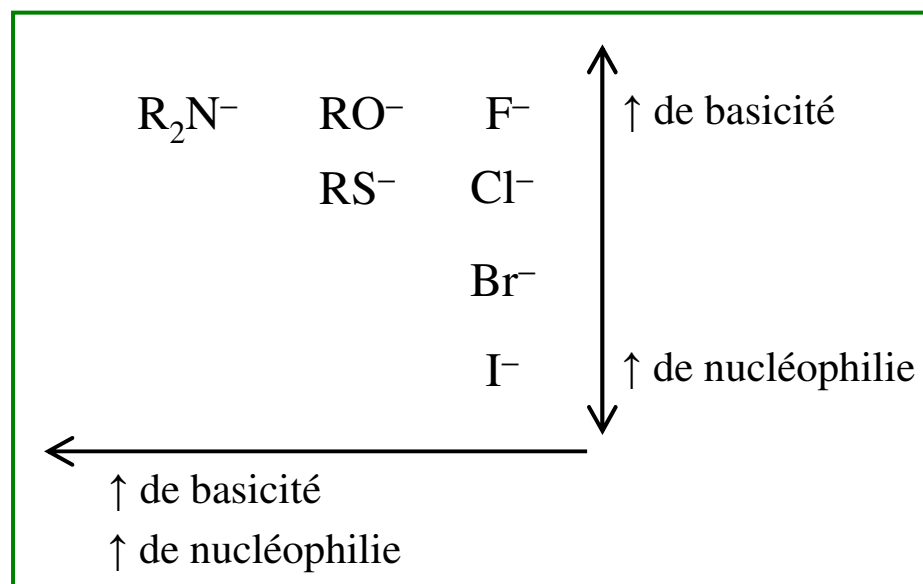
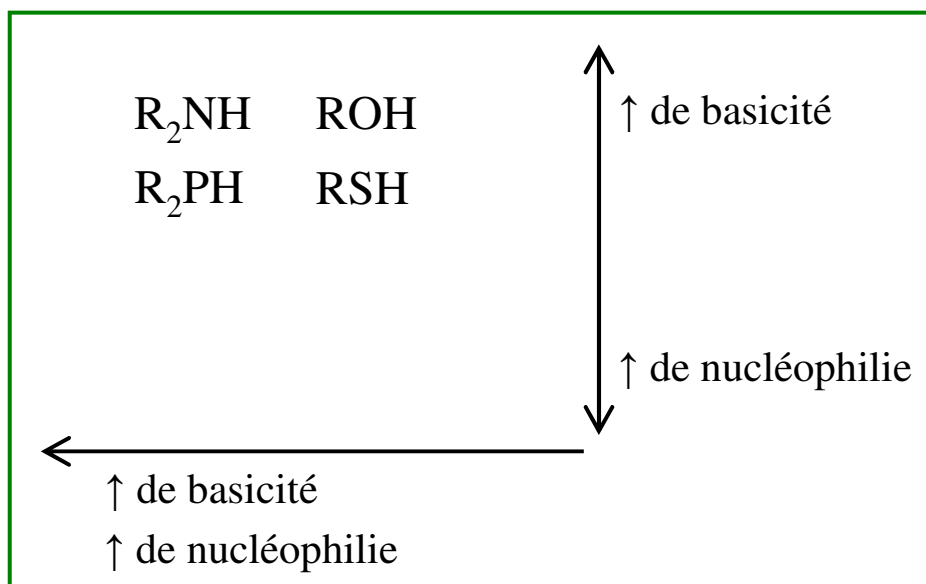
BONS
NUCLÉOFUGES

4.3.2 Nucléophile

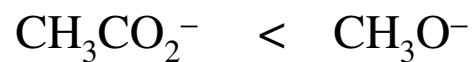
La S_N1 n'est pas influencée par le nucléophile

La S_N2 est affectée par la force du nucléophile

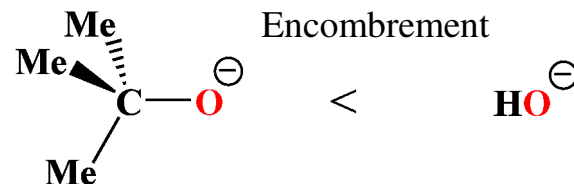
évaluer la nucléophilie

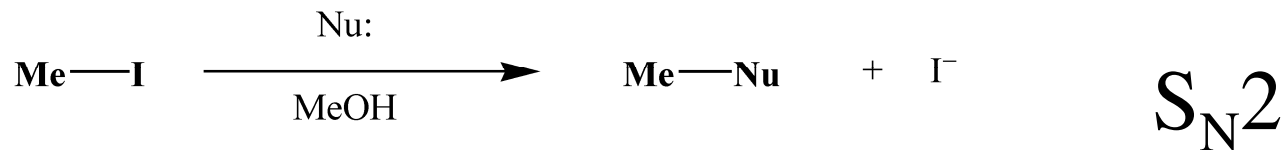


Résonnance



Encombrement





Nucléophile	k ₂ (relatif)
CH ₃ OH	1
F ⁻	5 x 10 ²
MeCO ₂ ⁻	2 x 10 ⁴
Cl ⁻	2.3 x 10 ⁴
(MeO) ₃ P	1.6 x 10 ⁵
Pyridine	1.7 x 10 ⁵
NH ₃	3.2 x 10 ⁵
Me ₂ S	3.5 x 10 ⁵
PhNH ₂	5 x 10 ⁵
PhSH	5 x 10 ⁵
PhO ⁻	5.6 x 10 ⁵
N ₃ ⁻	6 x 10 ⁵
Br ⁻	6 x 10 ⁵
MeO ⁻	2 x 10 ⁶
NC ⁻	5 x 10 ⁶
Et ₂ NH	1 x 10 ⁷
Ph ₃ P	1 x 10 ⁷
I ⁻	2 x 10 ⁷
PhS ⁻	8 x 10 ⁹

Me₃CO⁻ et MeO⁻ ont même pK_a environ
 mais bien sûr, il faut tenir compte de l'encombrement

4.3.3 Effets des substituants donneurs ou capables de résonance

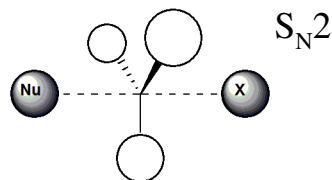
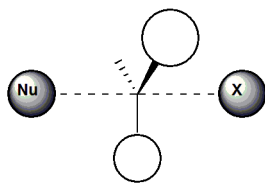
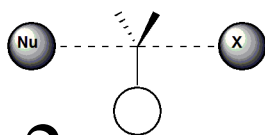
Vitesse relative de déplacement S_N2

CH_3Br	30
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	1
$\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	0.4
Me_2CHBr	0.002
Me_3CBr	0.001
$\text{Me}_3\text{CCH}_2\text{Br}$	0.00001

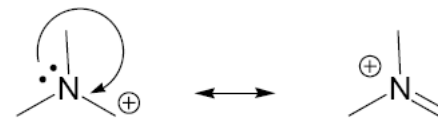
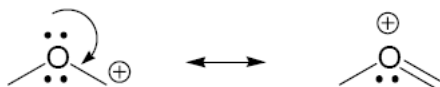
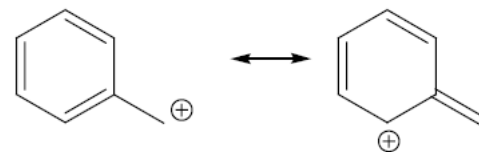
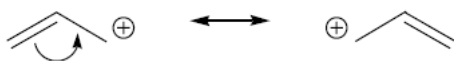
Vitesse relative de S_N1

CH_3Br	1
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	1
Me_2CHBr	12
Me_3CBr	1,200,000

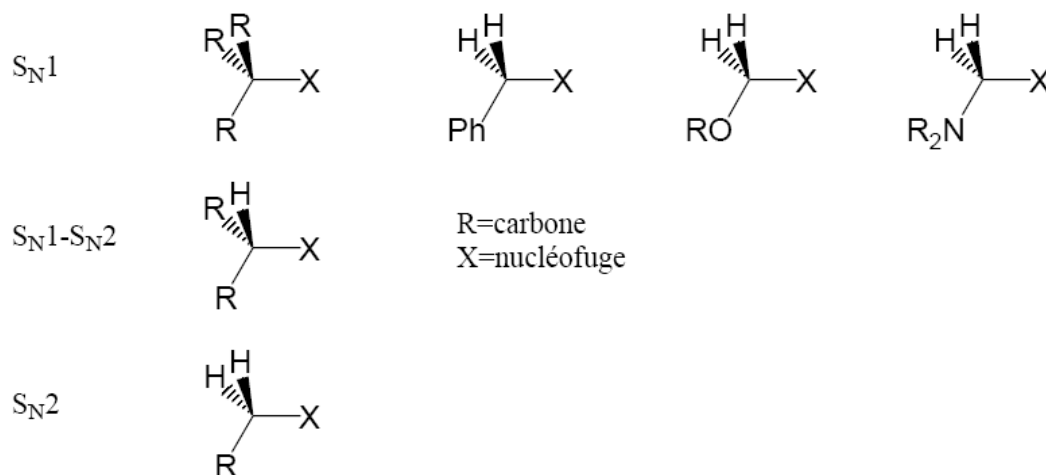
S_N2



Même si primaire



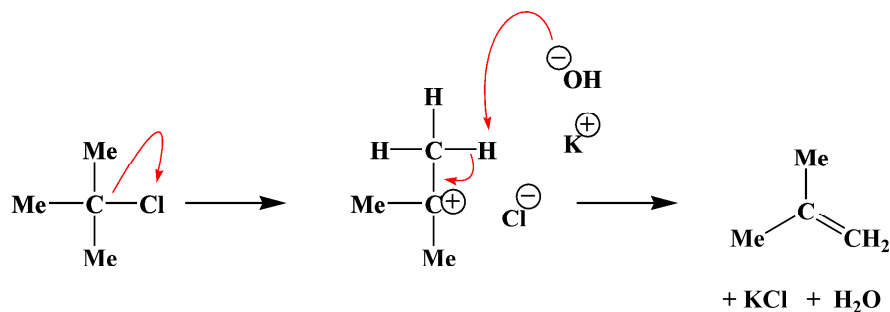
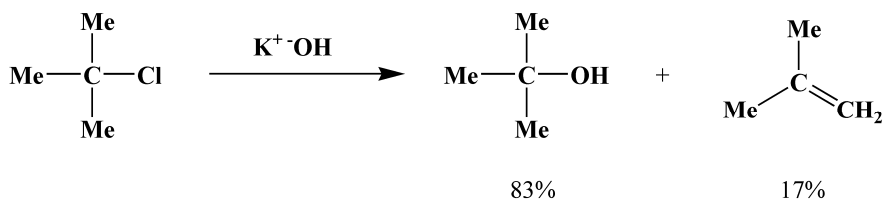
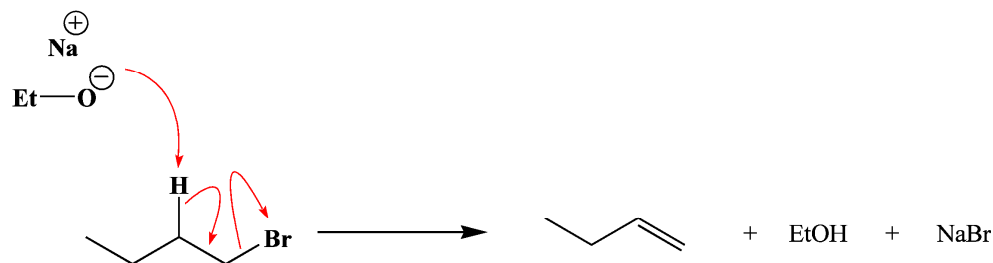
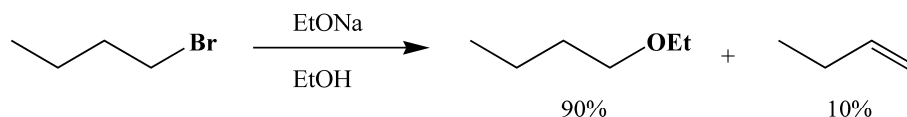
Résumé



	S_N1	S_N2
Mécanisme	2 étapes	1 étape
Cinétique	Premier ordre	Deuxième ordre
Nucléophilicité	N'influence pas la vitesse	Détermine la vitesse
Structure du C électrophile	Résonance favorable Tertiaire	Effets stériques défavorables $CH_3 > Prim. > Sec.$
Stéréochimie	Racémisation	Inversion

4.4 Réactions en compétition

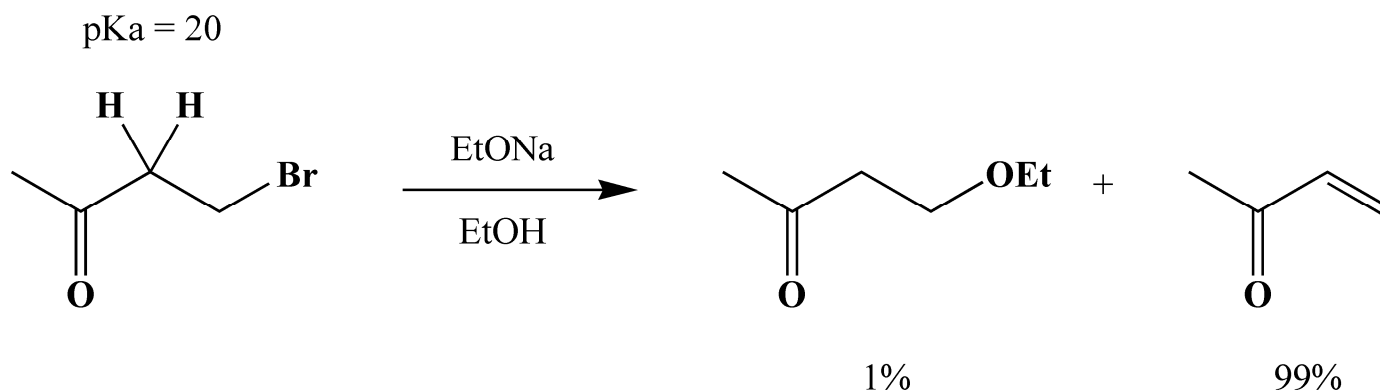
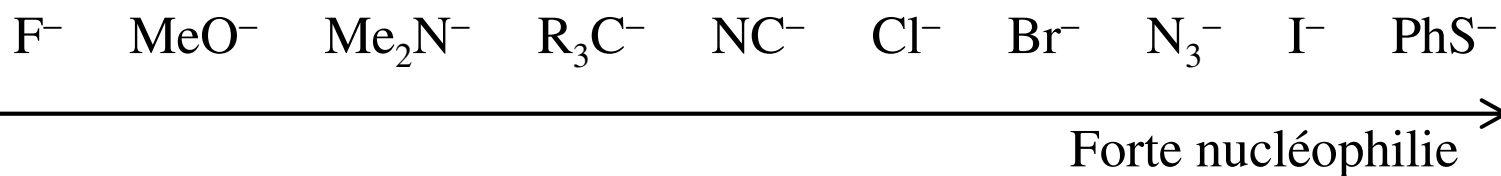
Élimination



Plus le nucléophile est dur (basique), plus il a de l'affinité pour le proton

Base forte + substrat encombré → Élimination

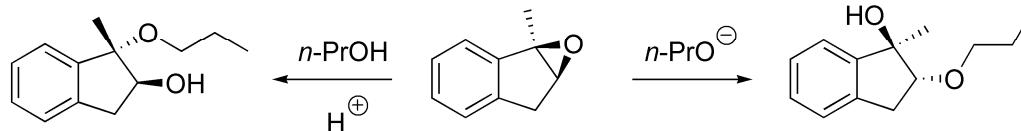
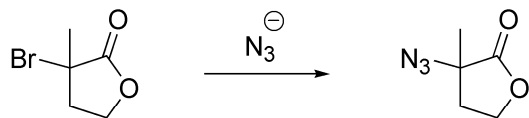
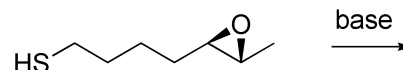
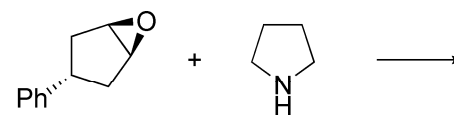
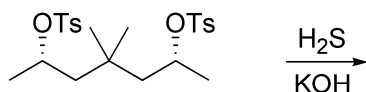
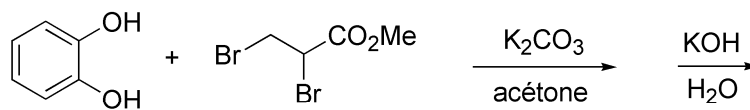
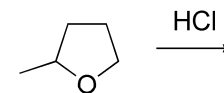
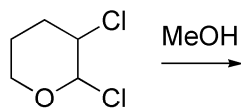
Bon nucléophile + substrat peu encombré → Substitution



Plus le proton est acide,
plus il a de l'affinité pour le nucléophile (base)

Exercices

Donnez les mécanismes et indiquer les stéréochimies



$\text{S}_{\text{N}}1$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$?
Expliquez