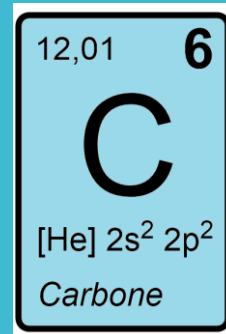


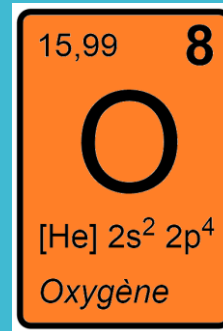
UE 8 Pharmacie



*Pierre Robiquet (1780-1840)
Pharmacien, Chimiste et Rennais*



Chimie



Organique

Pr F.-H. PORÉE (francois-hugues.poree@univ-rennes.fr)

Faculté de
Pharmacie



Plan du cours



Easy_chemistry@4ever

Introduction

1_ Carbone et hybridation

2_ Effets électroniques

3_ Réactions de substitution

4_ Réactions d'élimination

5_ Réactions d'addition

Substitution radicalaire

Substitution nucléophile
sur C-sp³ (S_N1 & S_N2)

Substitution aromatique
(S_EAr, S_NAr & S_N1Ar)

Chapitre 3 : Réactions de substitution

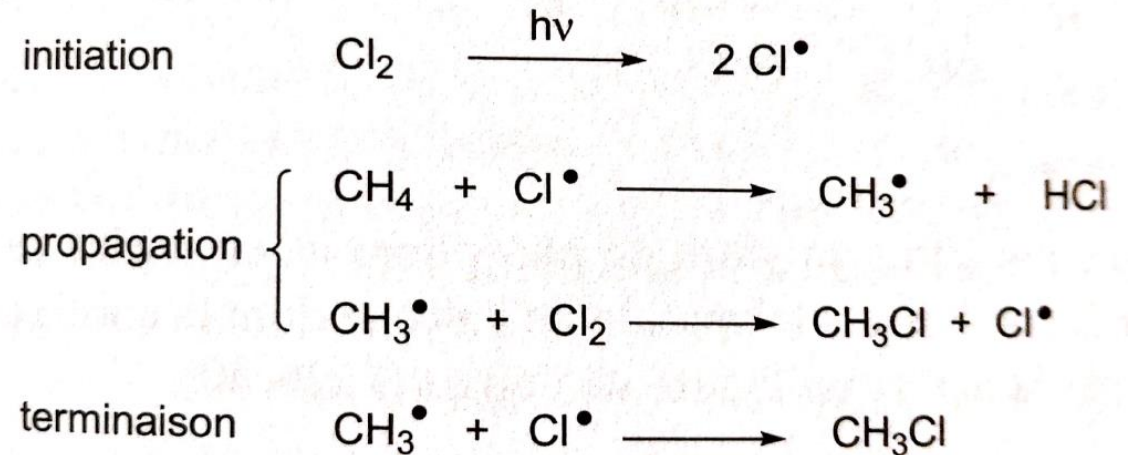
3.1_Substitution radicalaire

➔ Processus radicalaire en **3 étapes**

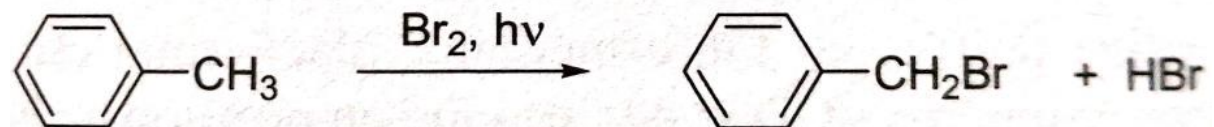
_Initiation = formation R•

_Propagation = réaction

_Terminaison = tous les R• ont réagi



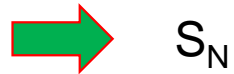
Exemple : Halogénéation du toluène



Voir exercice méthadone

Chapitre 3 : Réactions de substitution

3.2_Substitution nucléophile



Généralités

Concerne la liaison $C(sp^3)-X \Rightarrow$ liaison polarisée

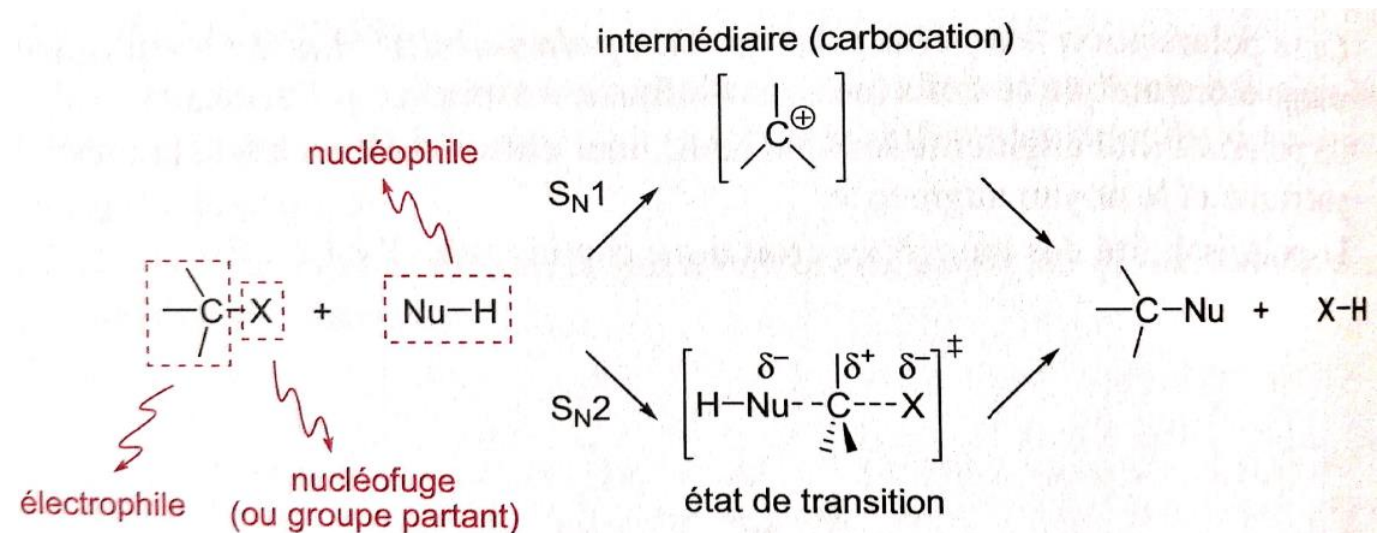
Espèces nucléophiles réagissent avec le carbone et déplacement de l'atome d'halogène (**Cl, Br, I**)

➔ **2 mécanismes** différents selon la chronologie des événements

_rupture liaison C-X

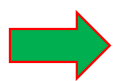
_formation liaison C-Nu

S_N1 versus S_N2



Chapitre 3 : Réactions de substitution

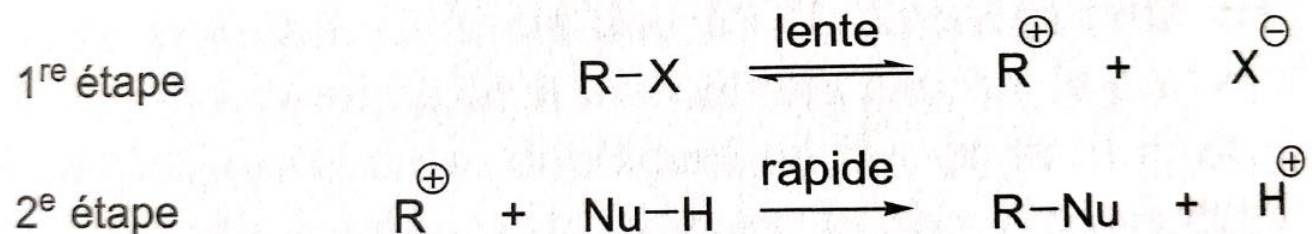
3.2_Substitution nucléophile



S_N1

Réaction d'ordre 1 => Vitesse réaction = f [substrat]

Étape d'addition du nucléophile rapide => sa concentration et sa nature n'influent pas !



Formation **carbocation** = étape lente

Carbocation stabilisé => mécanisme S_N1

Milieu 'acide'

=> souvent départ « molécule d'eau activée »

Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_N1

➔ Carbocation stabilisé => présence de substituants = effet inductif (σ) et/ou mésomère (π)

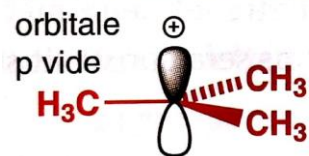
Effet des groupements alkyles

Exemple du tert-butyle

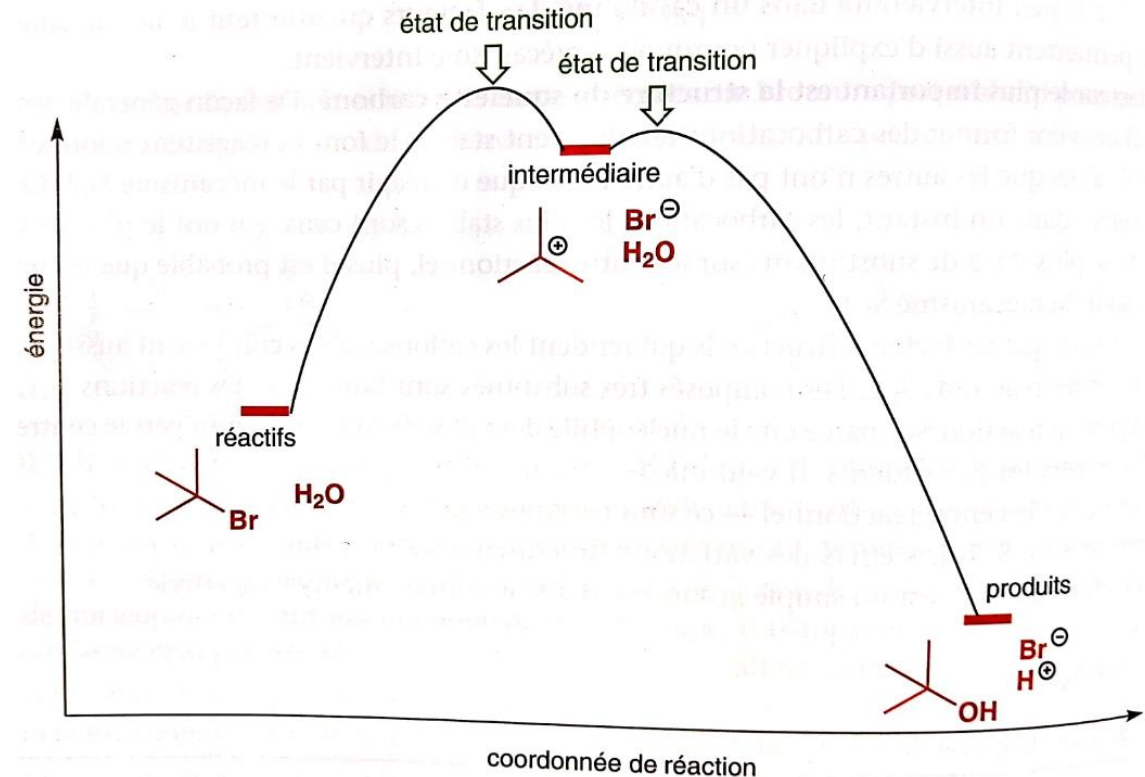
Structure : plane avec orbitale p vide

Effet inducteur des méthyles (alkyles) stabilisant

structure plane correcte pour le cation t-butyle



moins de répulsion entre les doublets électroniques liants



Travaux de Olah (études RMN)
Prix Nobel de Chimie 1994

Chapitre 3 : Réactions de substitution

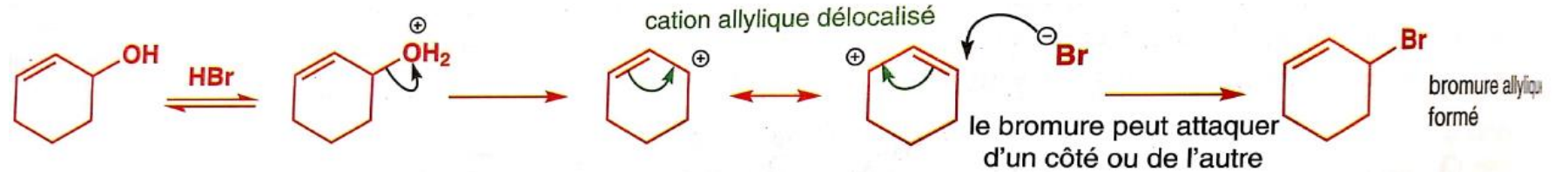
S_N1

Effet des substituants π (voisins)

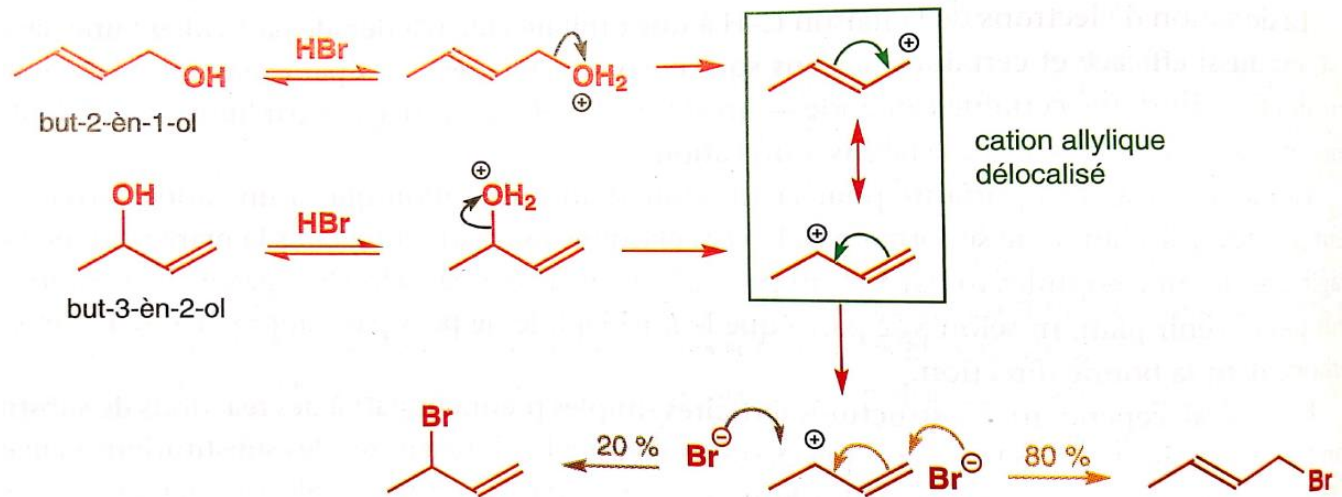
Exemple des carbocations allyliques et benzyliques

Effet mésomère

cyclohexénol



Buténol
(régiosélectivité)



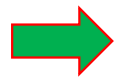
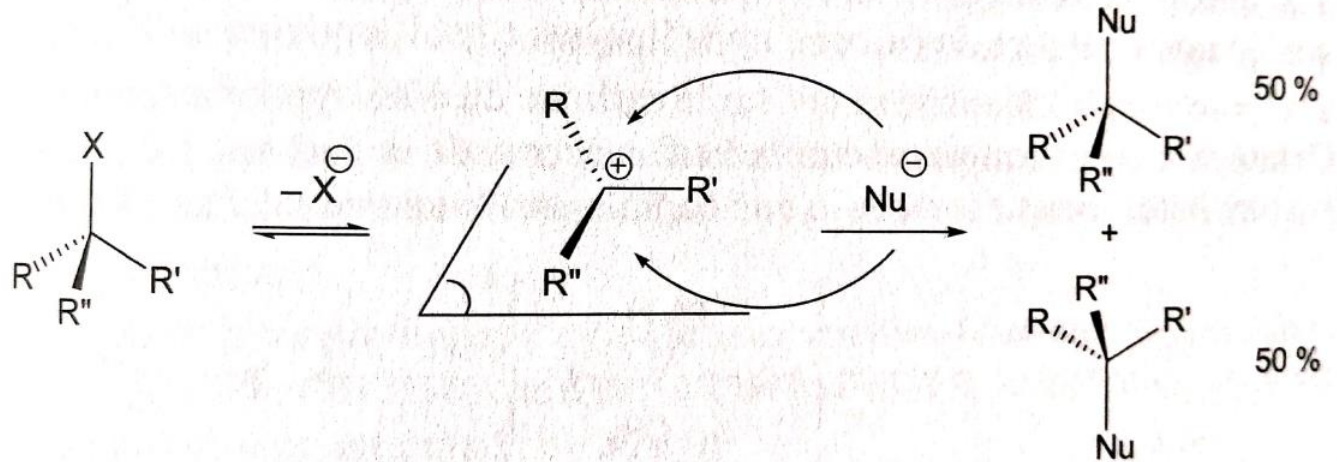
Délocalisation = 'stabilisation'

Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_N1

Stéréosélectivité

Carbocation = système plan triangulaire



Perte de l'information chirale !

Obtention de mélanges

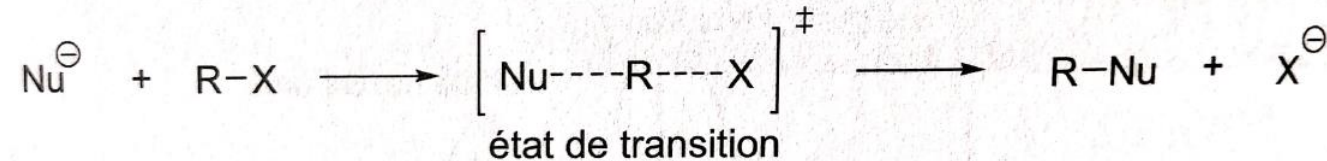
Chapitre 3 : Réactions de substitution

3.2_Substitution nucléophile

➔ S_N2 => La plus fréquente !

_Br, Cl, I => très bons groupes partants
_OH nécessite activation

Réaction d'ordre 2 => Vitesse réaction = f [substrat] x [nucléophile]



Exemple 1 : alkylation de la fonction alcool

Génération espèce Nu^-
=> Présence base



Exemple 2 : substitution halogène (synthèse de la méthadone)

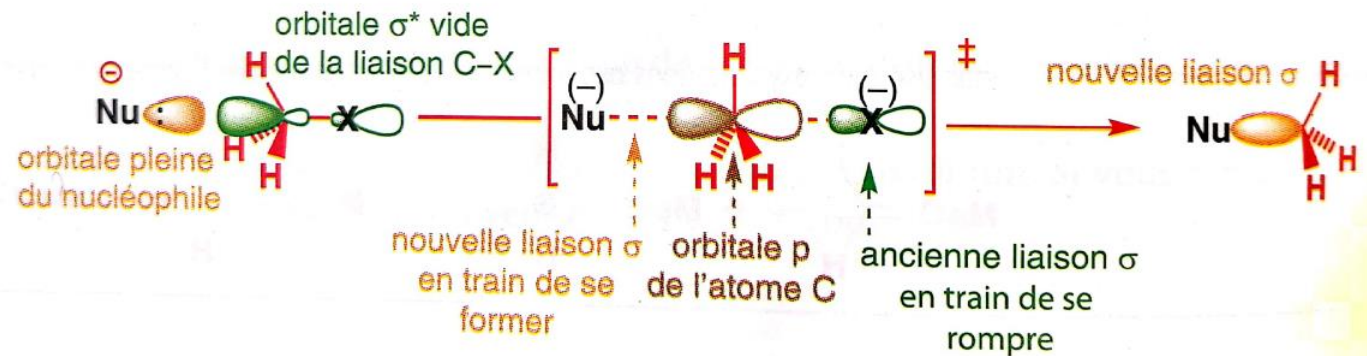
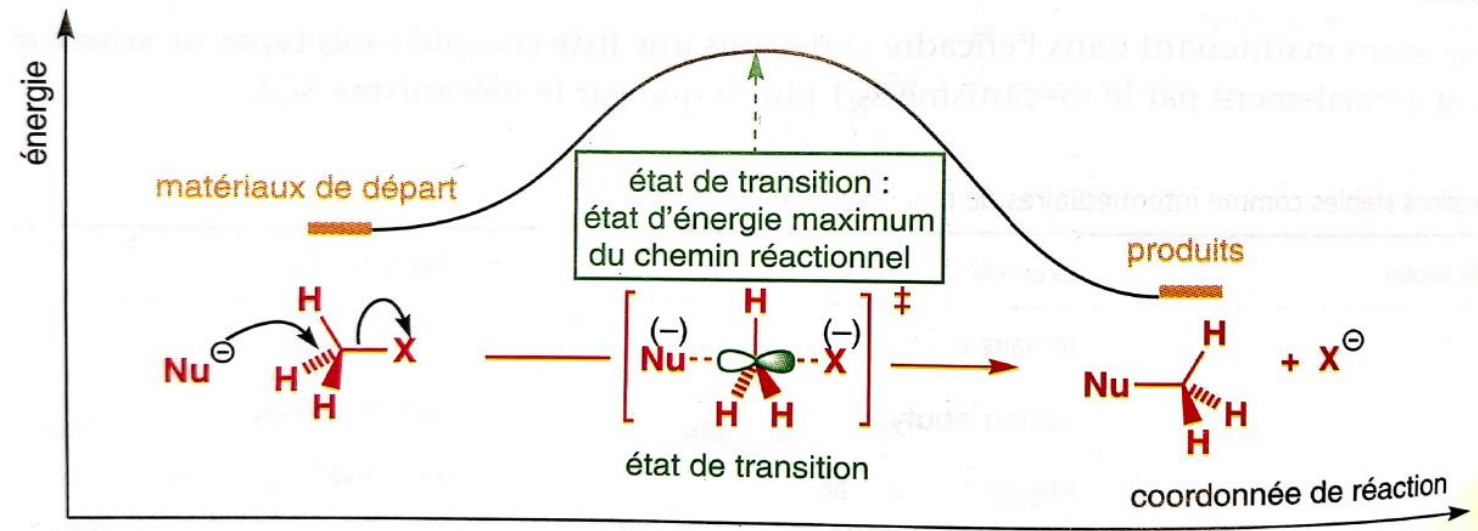
Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_N2

État de transition : nouvelle liaison pas encore formée et ancienne liaison non encore rompue

➔ 1 seule étape

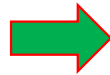
Aspect orbitalaire : alignement !
Angle de 180° entre le nucléophile et le groupe partant



Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_N2

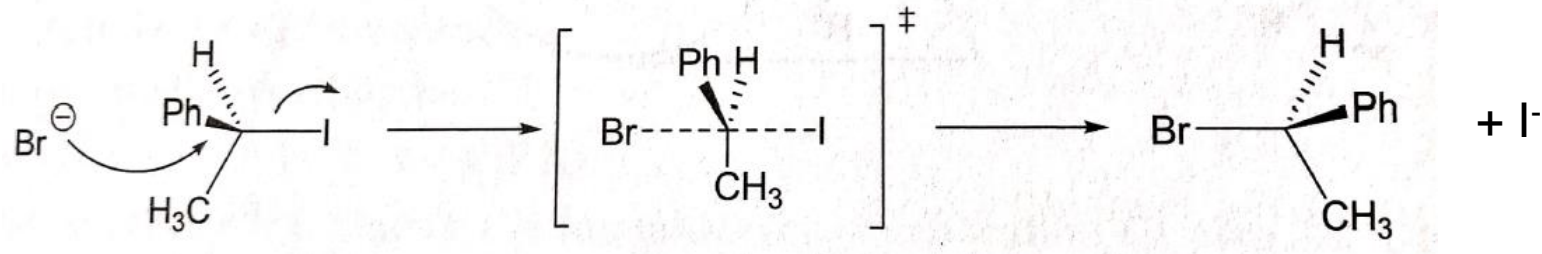
Stéréosélectivité



Attaque du côté opposé au groupe partant

Inversion de la configuration = inversion de Walden !

Réaction stéréospécifique



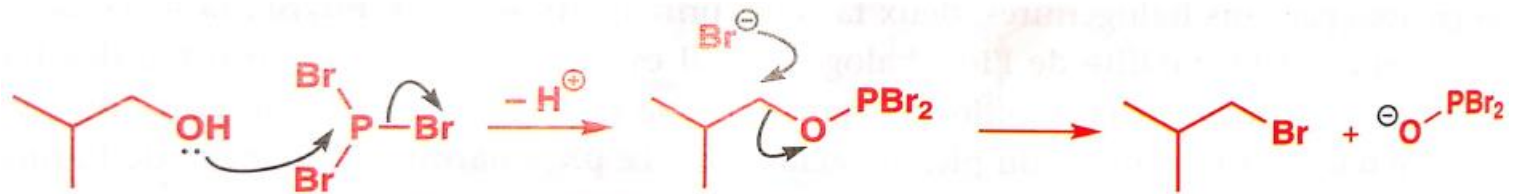
Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_N2

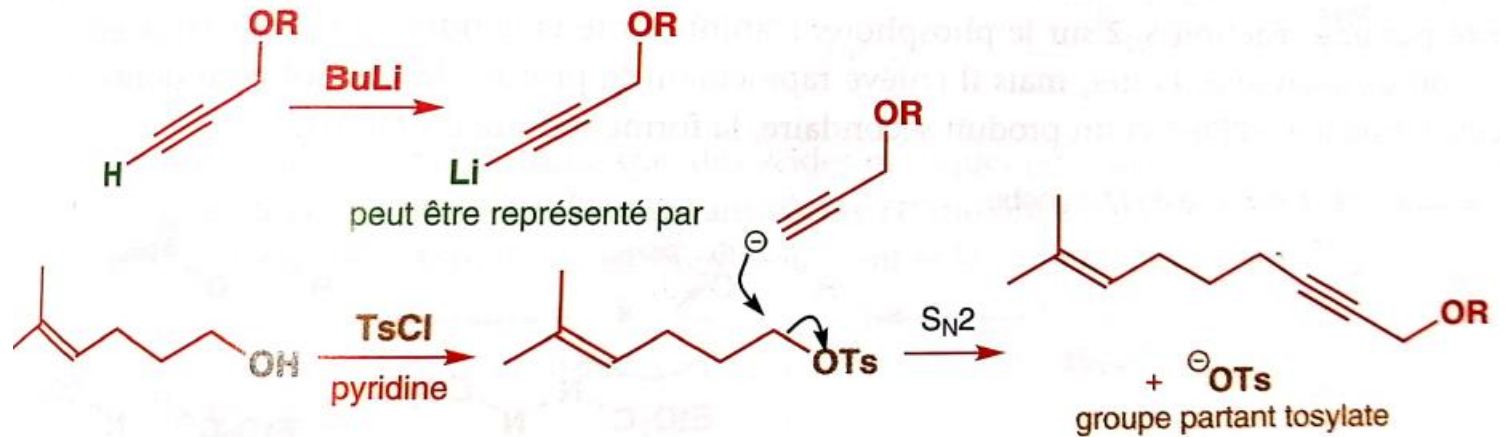
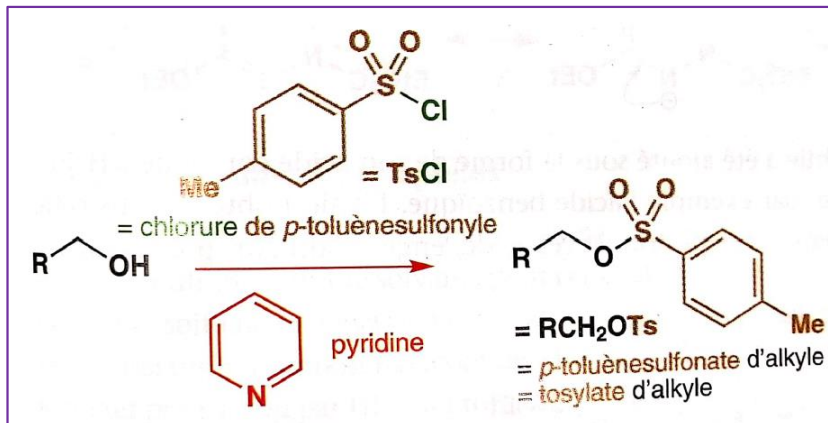
Application : Substitution de la fonction alcool

=> Activation OH

➔ Substitution OH => Br



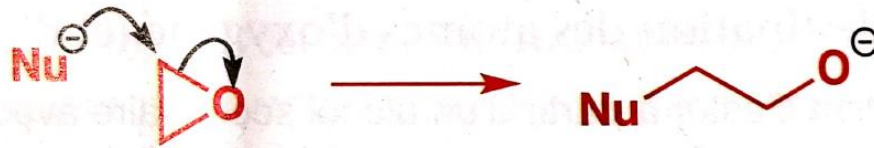
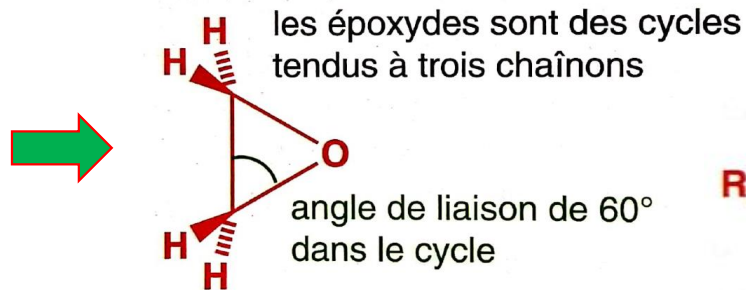
➔ Substitution OH => C via tosylate



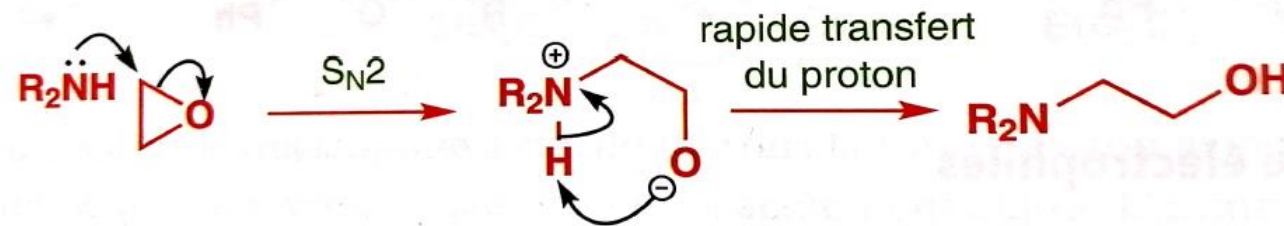
Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_N2

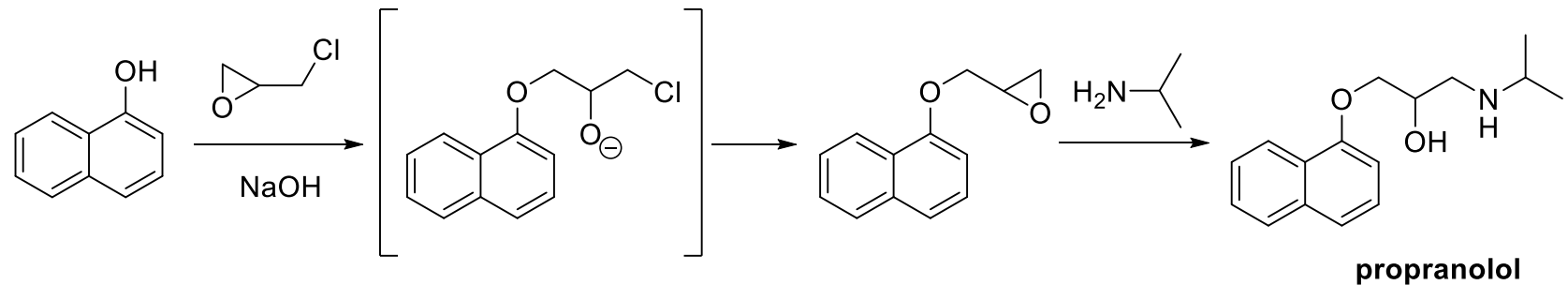
Application : ouverture des époxydes



3 angles de liaison de 60° tous les angles normaux



Exemple : propranolol

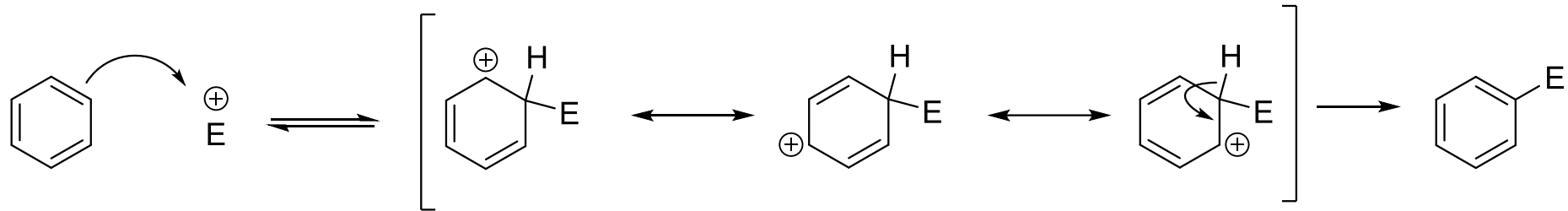


Chapitre 3 : Réactions de substitution

3.3_Substitution électrophile aromatique



Mécanisme général



Intermédiaire de Wheland

Substitution H par groupe électrophile

Réaction importante ➔ Accès composés aromatiques substitués, fonctionnalisés

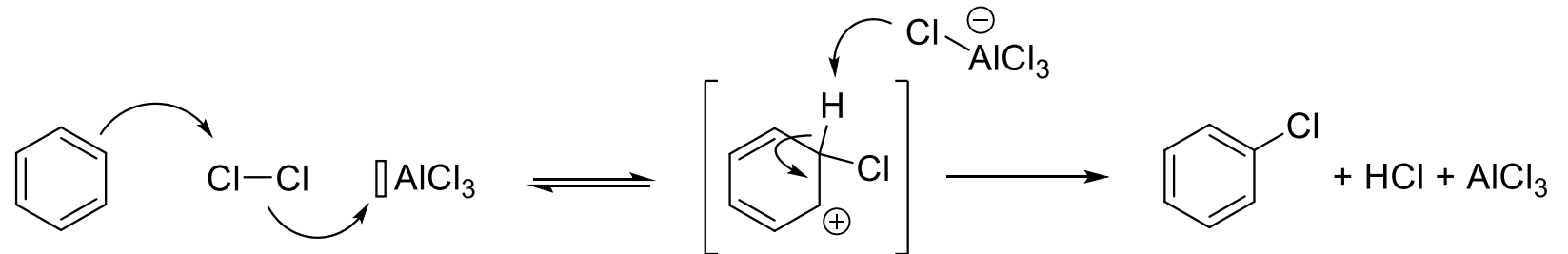
Stabilisation intermédiaire cationique (intermédiaire de Wheland) par mésomérie (perte aromaticité)

En général addition d'un catalyseur : acide de Lewis (par ex $AlCl_3$) => formation électrophile cationique puissant

Chapitre 3 : Réactions de substitution

➔ Halogénéation

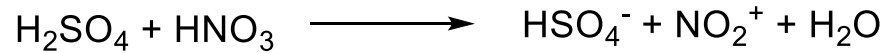
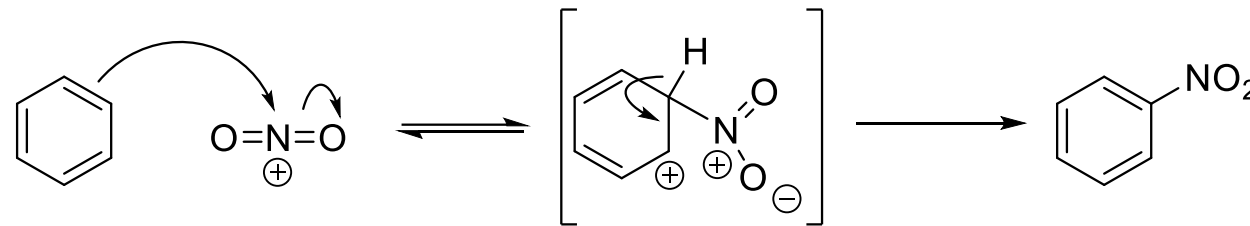
X = Cl, Br, I (pas F !)



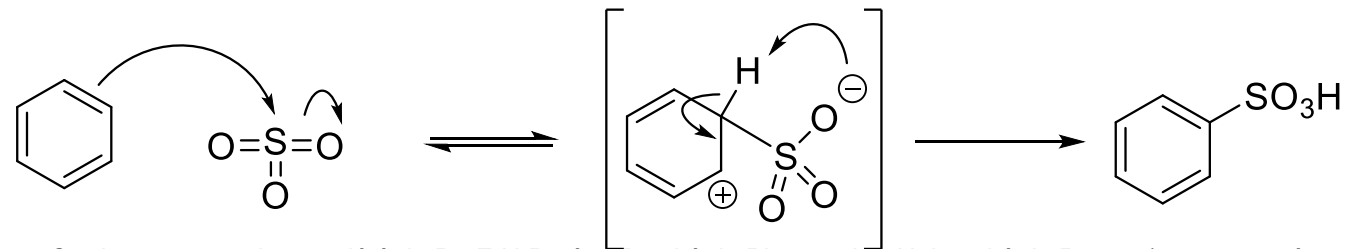
➔ Pas d'hydroxylation !!!

➔ Nitration

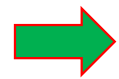
(cation = ion nitronium)



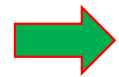
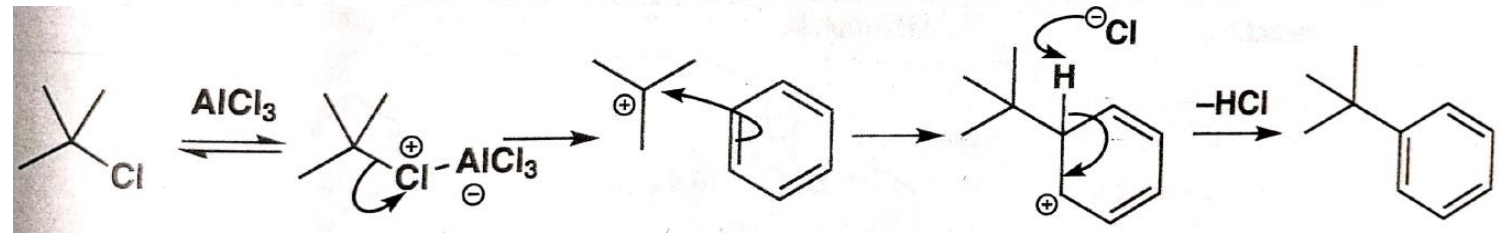
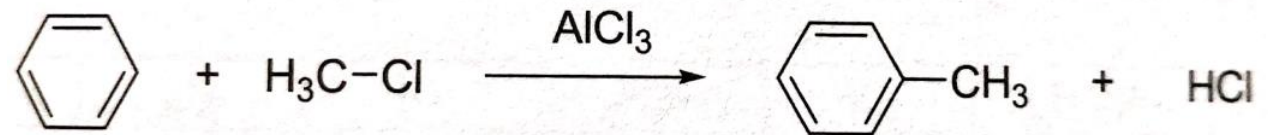
➔ Sulfonation



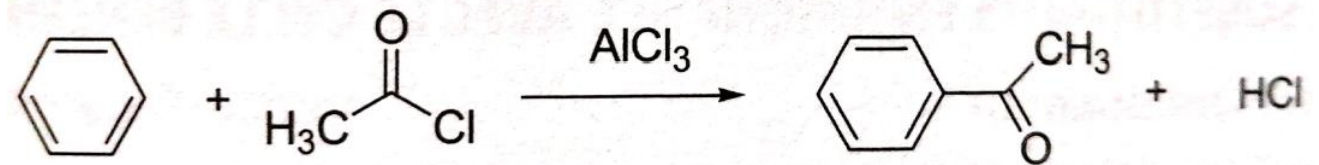
Chapitre 3 : Réactions de substitution



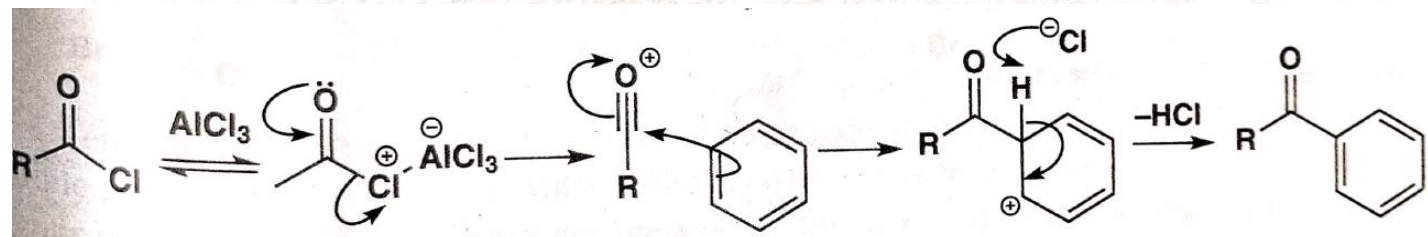
Alkylation de Friedel-Crafts



Acylation de Friedel-Crafts

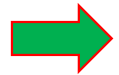


(cation acylium)

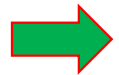


Chapitre 3 : Réactions de substitution

$S_E Ar$: diagramme énergétique



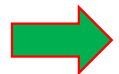
Produit de départ stable



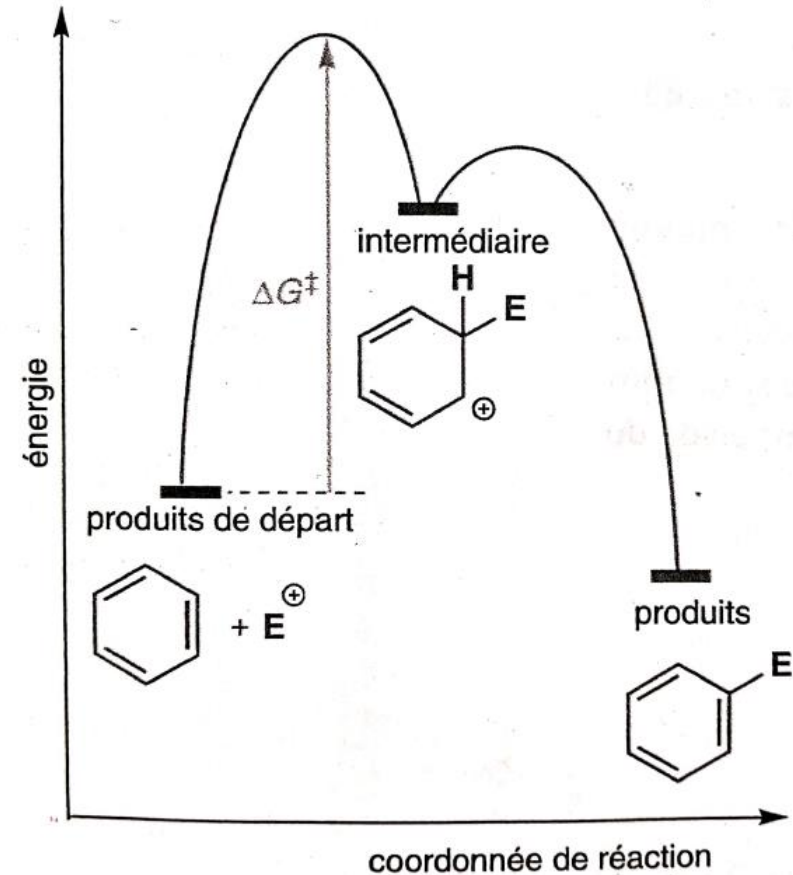
Intermédiaire => perturbation temporaire du système π

Étape déterminante de la réaction

Énergie de l'intermédiaire plus élevée



Aromaticité retrouvée

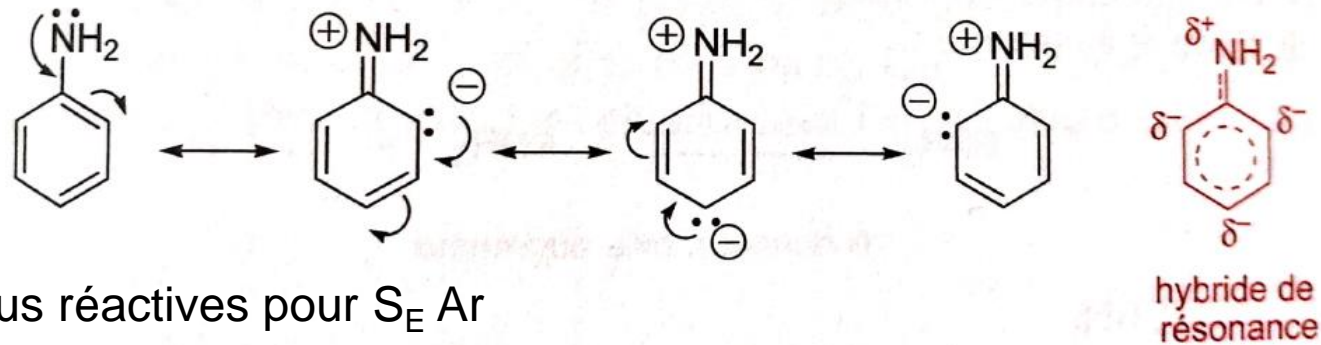


Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_E Ar : effets de substituants

➔ Mésonère donneur (+M)

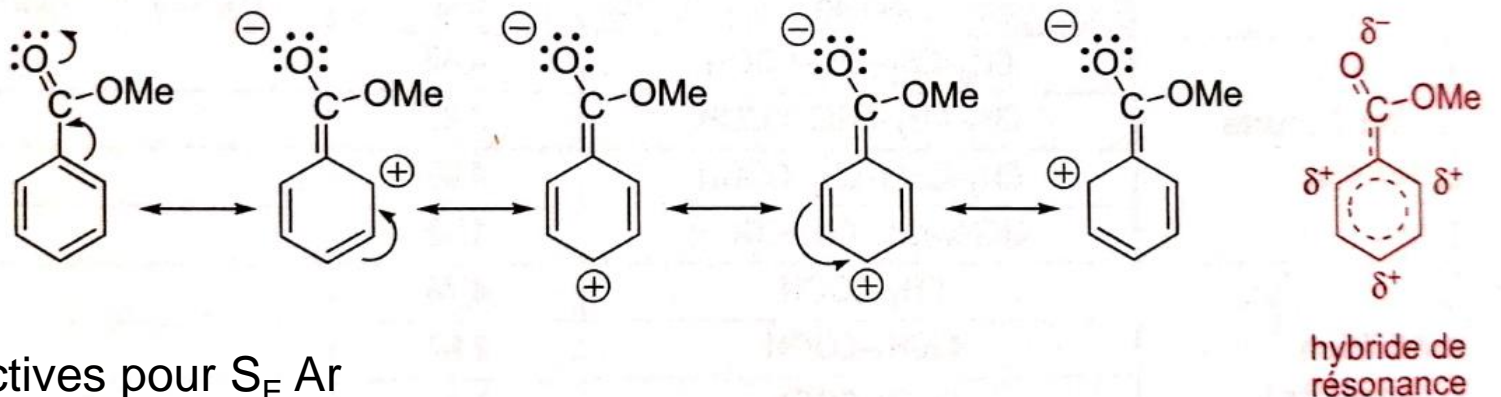
⇒ OH, OCH₃, NH₂



Positions *ortho* et *para* plus réactives pour S_E Ar

➔ Mésonère attracteur (-M)

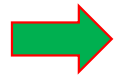
⇒ NO₂, CN, CO₂R, CF₃



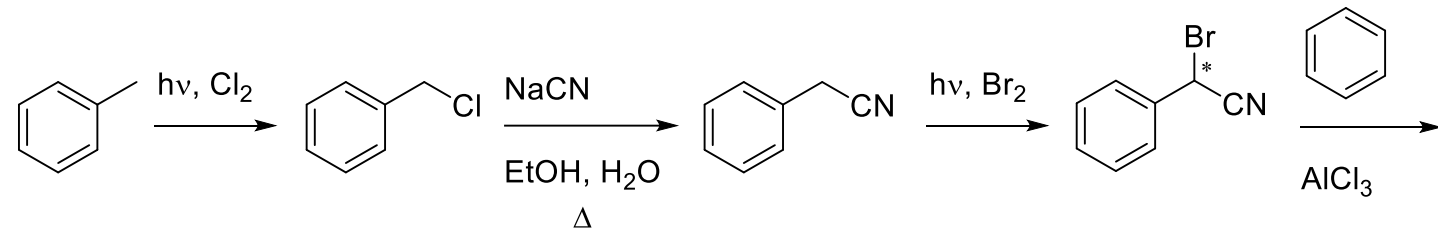
Positions *méta* plus réactives pour S_E Ar

Chapitre 3 : Réactions de substitution

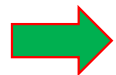
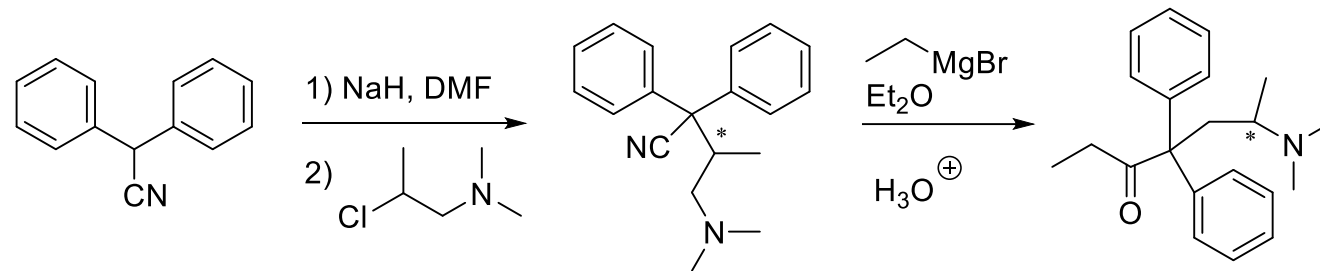
Exemples



$S_{E}A_r$ (alkylation de Friedel et Crafts)

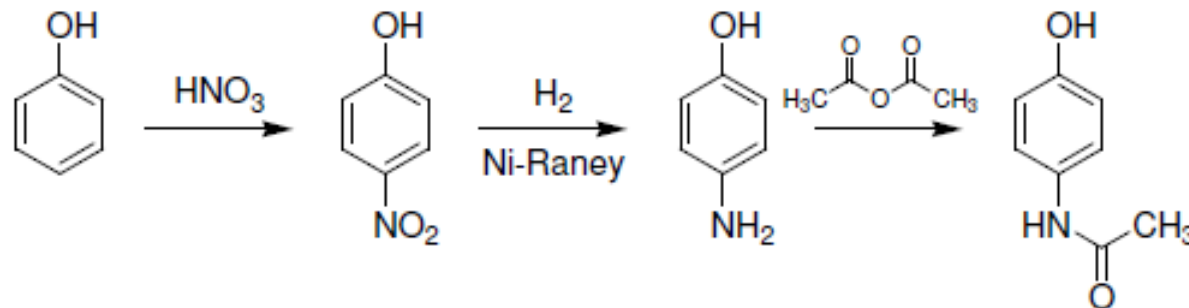


(Méthadone)



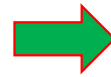
Nitration

(Paracétamol)



Chapitre 3 : Réactions de substitution

3.4_Substitution nucléophile aromatique



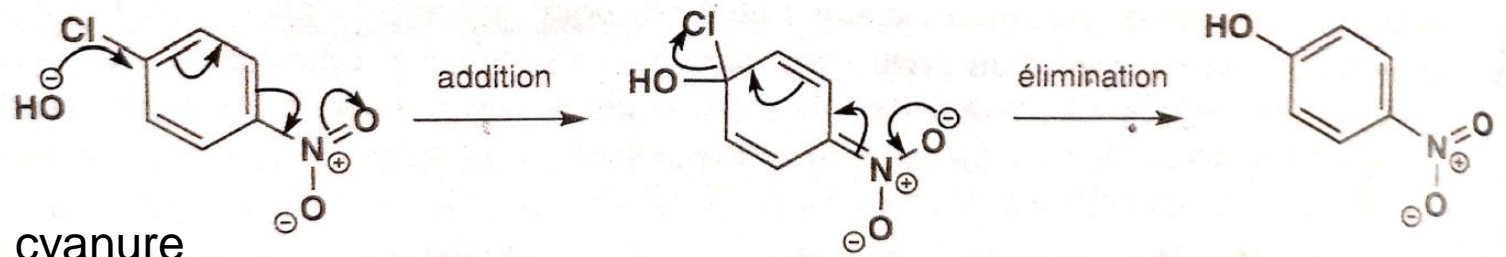
$S_N Ar$

Généralités

Substitution particulière => mécanisme de type addition / élimination

Pas de réaction S_N2 sur carbone sp^2 et mécanisme S_N1 très défavorable (groupe partant)

Conditions $S_N Ar$



_Nucléophile oxygéné, azoté ou cyanure

_Halogénure comme groupe partant

_Présence groupement **carbonyle, nitro ou nitrile** en *ortho* / *para* du groupe partant

Chapitre 3 : Réactions de substitution

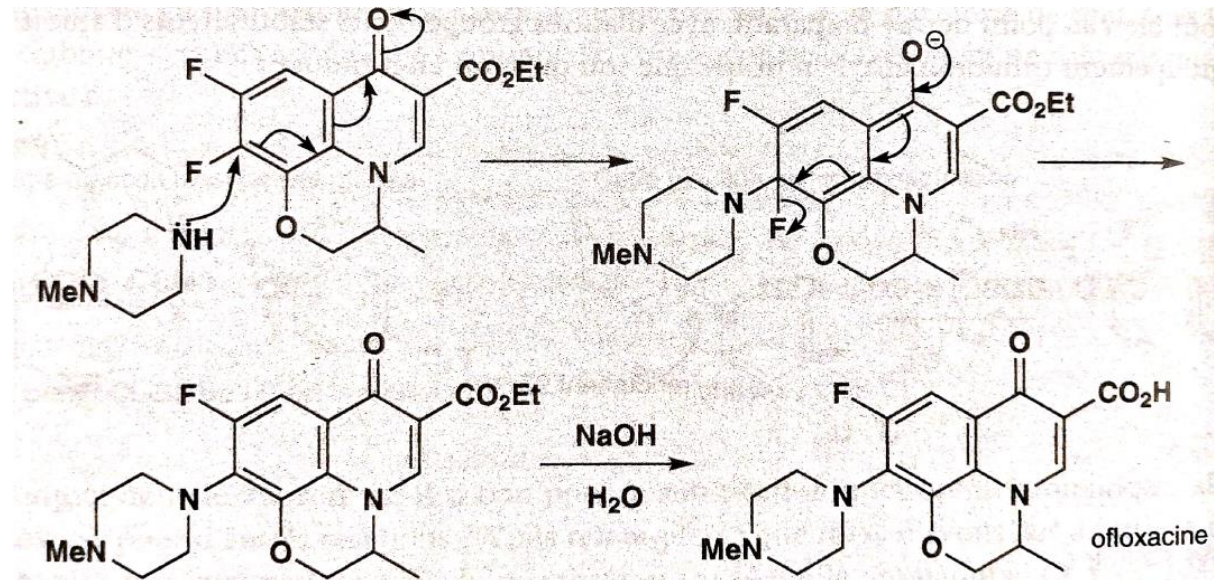
➡ Le fluor est un bon groupement partant dans S_NAr ! Contradiction ? Liaison C-F très forte !

➡ Étude de la cinétique de la réaction d'addition / élimination

Addition = étape limitante => rupture aromaticité ! ➡ Rôle clé du fluor = faciliter addition

Fluor électronégatif = fort **effet inductif** sur liaison C-F => permet d'accepter les électrons du nucléophile !

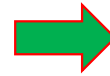
Exemple : ofloxacin



Voir exercice fluoxétine

Chapitre 3 : Réactions de substitution

3.6_Substitution nucléophile aromatique de type 1

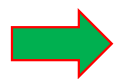


S_N1 Ar

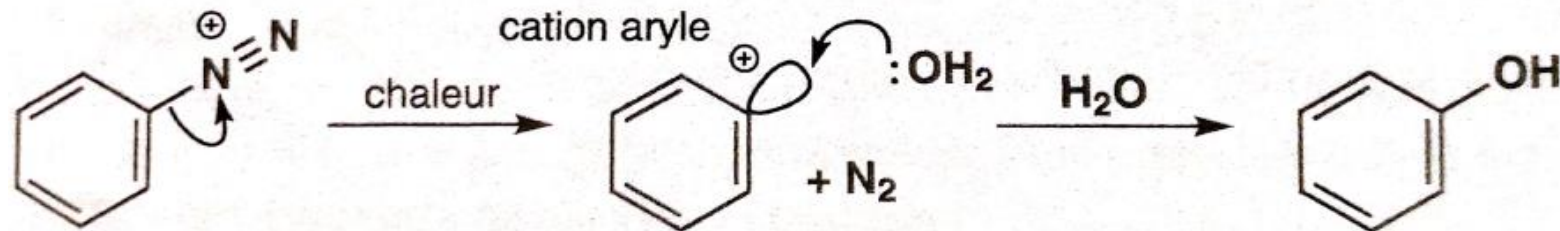
Cas des composés diazonium

N_2 = meilleur groupement partant !

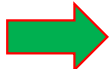
Peut être généré par simple chauffage => génération cation aryle capté par un nucléophile (ex H_2O)



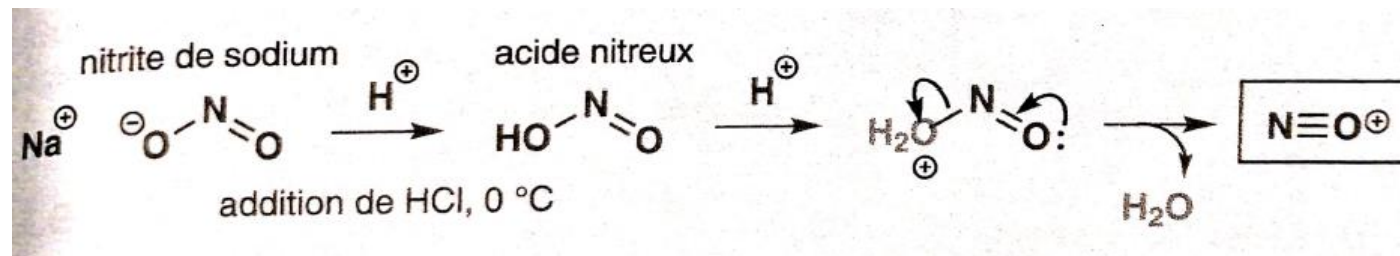
Permet d'accéder aux phénols !



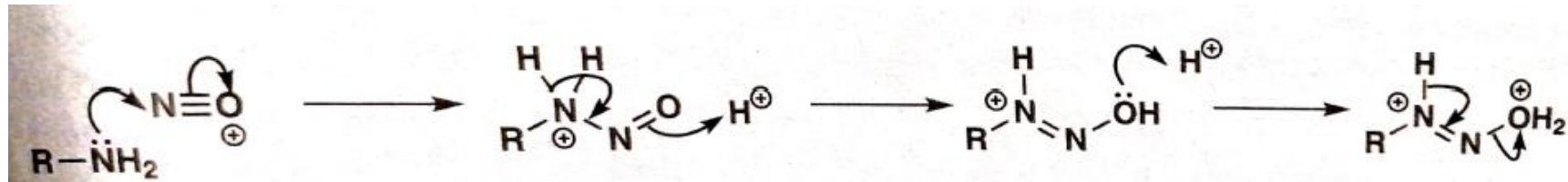
Chapitre 3 : Réactions de substitution

S_N1 Ar  Préparation des composés diazonium

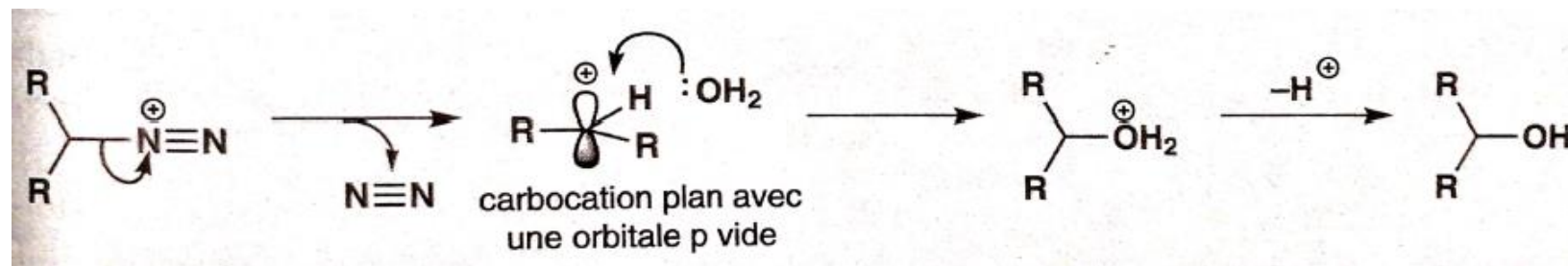
Étape 1 :
génération NO^+



Étape 2 :
diazotation



Étape 3 :
 S_N1 Ar



Plan du cours



Easy_chemistry@4ever

Introduction

1_ Carbone et hybridation

2_ Effets électroniques

3_ Réactions de substitution

4_ Réactions d'élimination

5_ Réactions d'addition

Généralités

E1 & E2 (C-sp³)

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités

➔ Accès aux insaturations => Alcènes mais aussi alcynes

Conditions / Pré-requis

Groupe partant : X (Cl⁻, Br⁻) (OH possible)

H sur carbone en position α

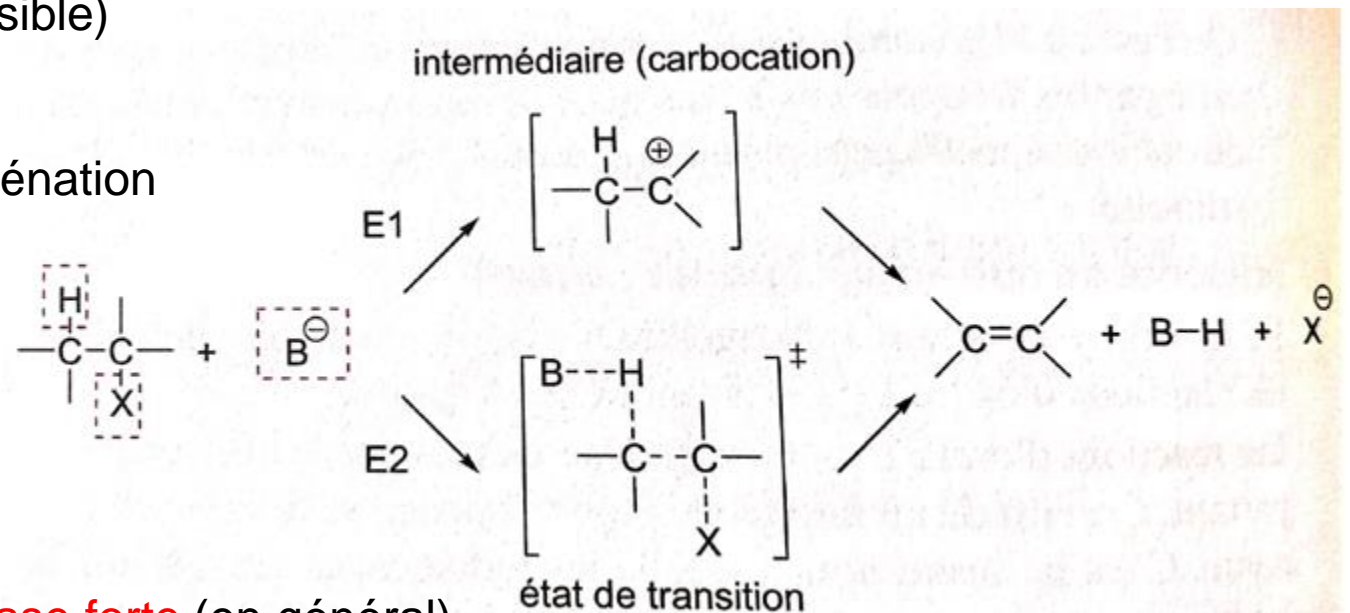
Action d'une base => déshydrohalogénéation

Chauffage (Δ)

2 mécanismes possibles

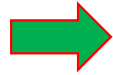
E1 (ordre 1) *versus* E2 (ordre 2)

!! Conditions proches S_N mais **chauffage et base forte** (en général)



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

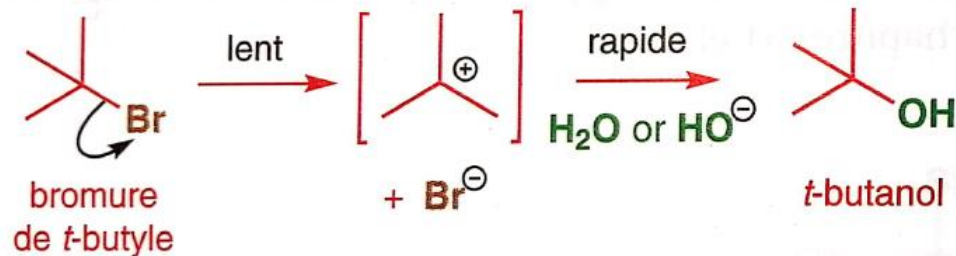
Généralités



Substitution versus élimination ?

Exemple 1

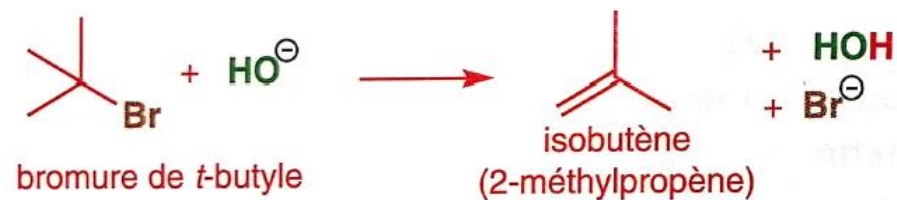
S_N1



(milieu acide)

MAIS en milieu basique concentré

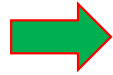
$E2$



Réaction d'élimination avec formation alcène

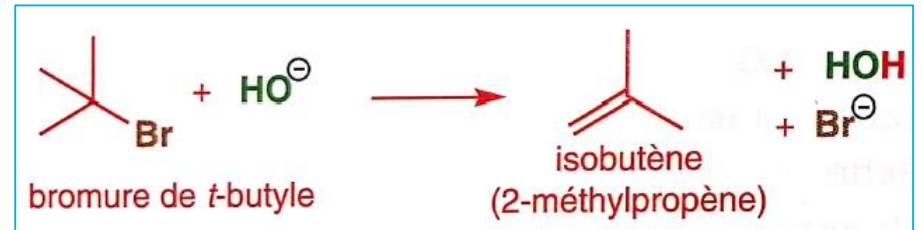
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités



Substitution versus élimination ?

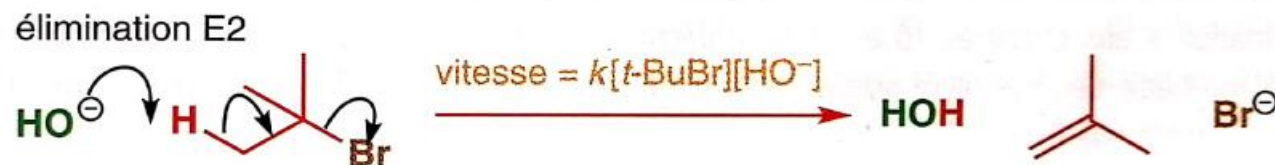
Explications



OH^- se comporte comme une base et non comme un nucléophile

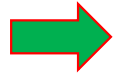
OH^- arrache un H plutôt que de réagir avec un carbocation

Réaction facilitée par départ de Br^- qui stabilise la charge négative (réaction concertée)



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

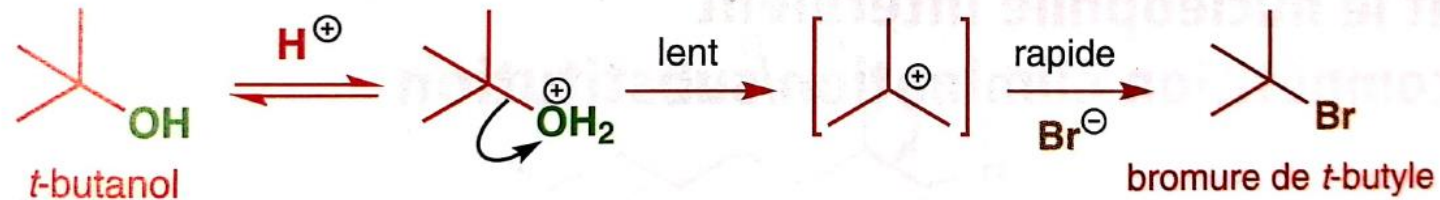
Généralités



Substitution versus élimination ?

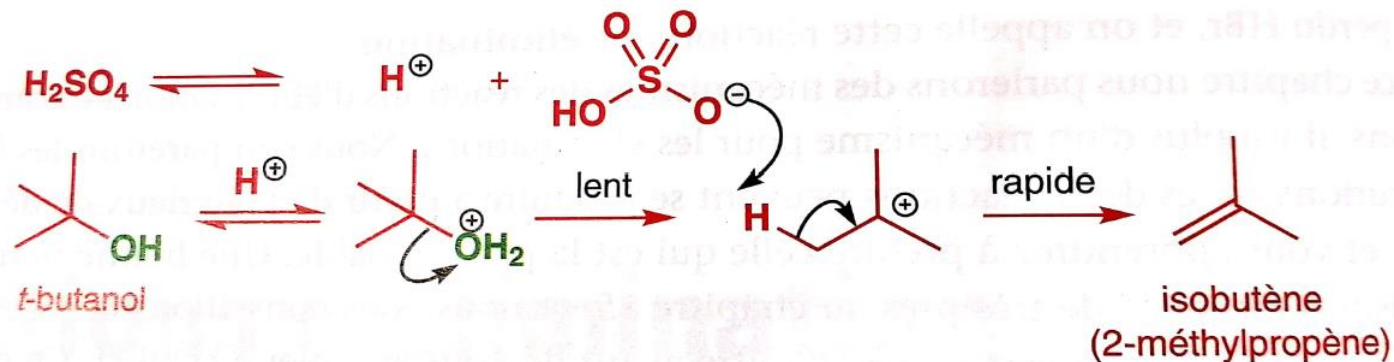
Exemple 2

S_N1



MAIS on remplace HBr par H₂SO₄, alors

E1



Réaction d'élimination
avec formation alcène

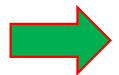


H₂SO₄ n'est pas un
nucléophile => réagit
comme une base

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités

Éléments déterminants de la réaction d'élimination (par rapport substitution)



base

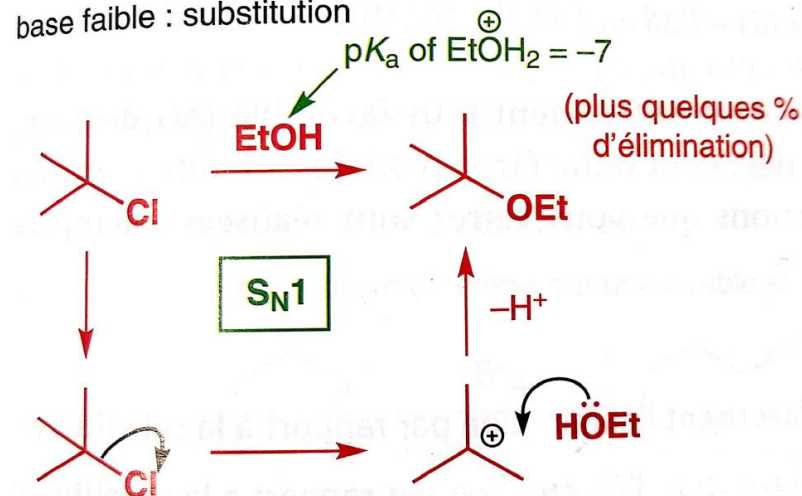
Base 'attaque' le carbone => substitution (nucléophile)

Base 'attaque' l'hydrogène => élimination (basique)

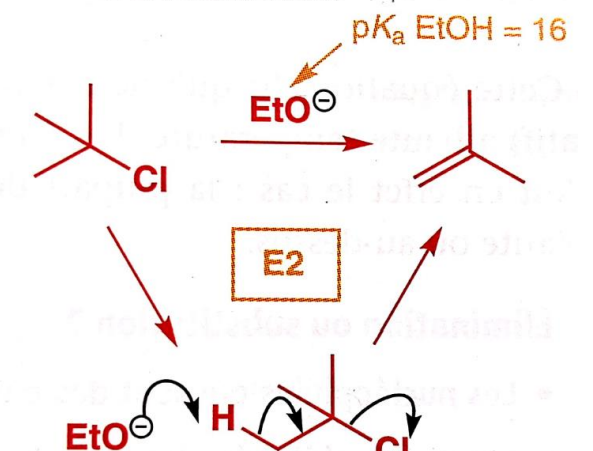
Base forte arrache les protons
=> plus le nucléophile est basique plus
la réaction d'élimination est favorisée

Exemple $\text{EtOH}_2^+ / \text{EtOH}$ ($\text{pK}_a = -7$) versus $\text{EtOH} / \text{EtO}^-$ ($\text{pK}_a = 16$)

base faible : substitution



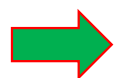
base forte : élimination



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités

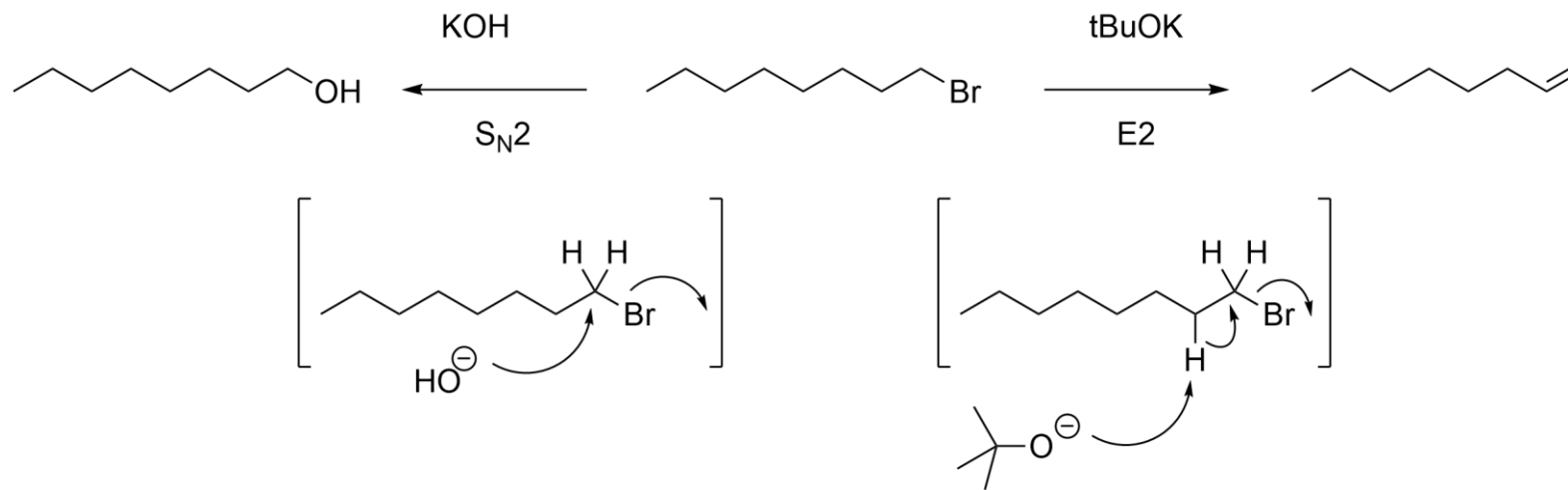
Éléments déterminants de la réaction d'élimination (par rapport substitution)



Taille du nucléophile

Nucléophile volumineux => élimination (accès plus difficile pour la substitution)

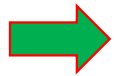
Moins nucléophiles et plus basiques



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités

Éléments déterminants de la réaction d'élimination (par rapport substitution)



Température

Réaction d'élimination favorisée à haute température

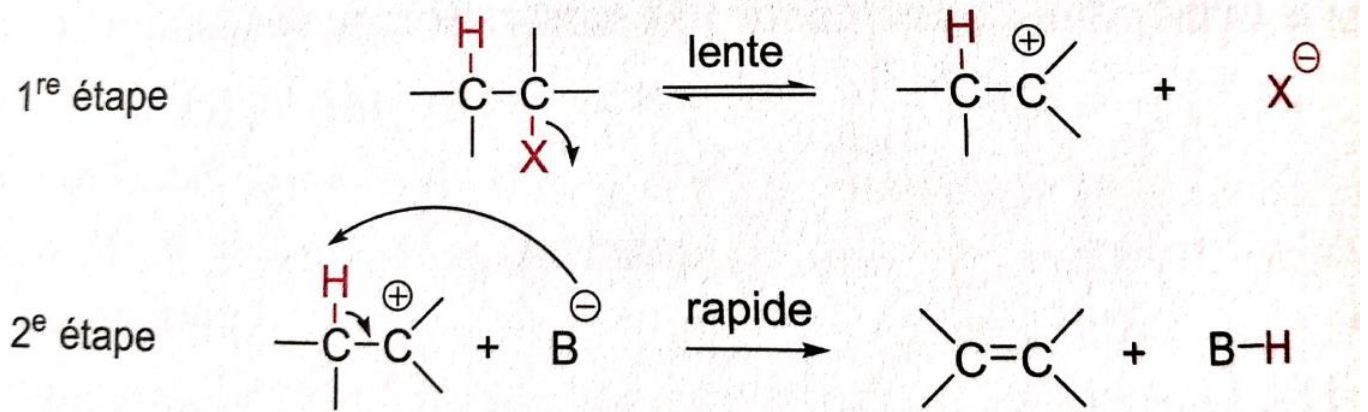
On retient :

- 1_ Nucléophile qui sont des bases fortes => élimination > substitution
- 2_ Nucléophile volumineux => élimination > substitution
- 3_ températures élevées => élimination > substitution

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.1_Elimination d'ordre 1

➔ E1



Mécanisme en 2 étapes :

1_ départ de X, étape déterminante, indépendante de la base !

Formation d'un carbocation, plan triangulaire

C'est la formation du carbocation qui compte, pas sa réactivité

Étape lente et réversible qui impose la vitesse de la réaction

2_ base réagit avec carbocation pour former un alcène = élimination H en α

Réaction acide - base

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

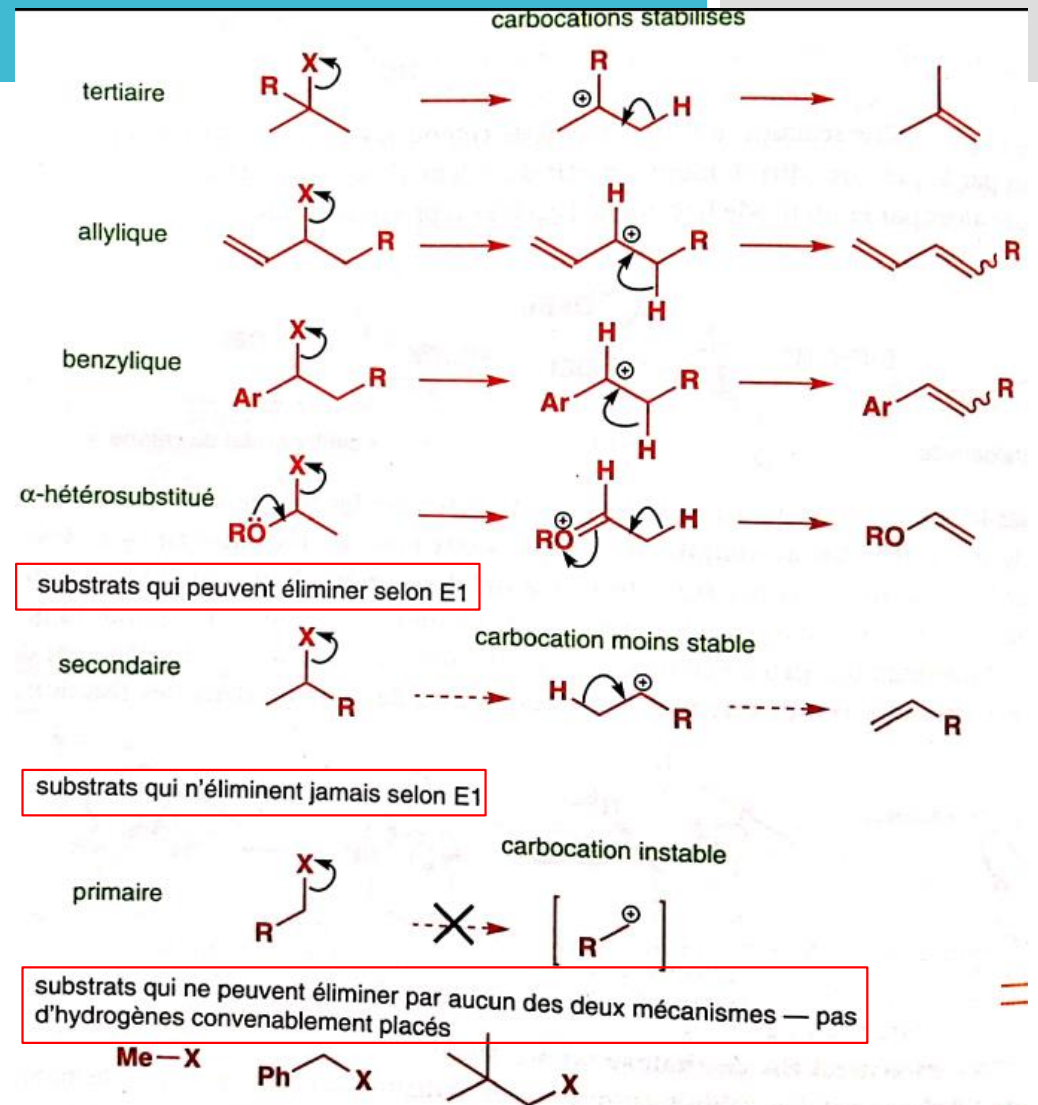
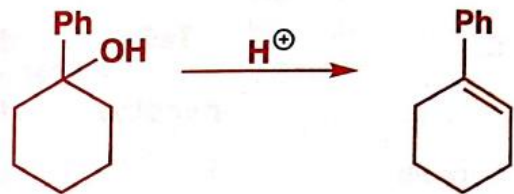
4.1_Elimination d'ordre 1

Facteurs favorisants

➔ Carbocation stabilisé
(effets inductifs et mésomères)

➔ Solvants polaires protiques (H₂O, EtOH)
=> stabilisation du carbocation

➔ Alcool III = très bon candidat

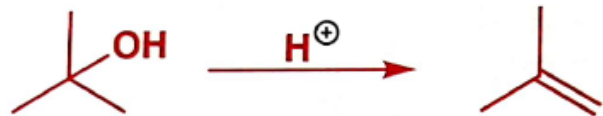


Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.1_Elimination d'ordre 1

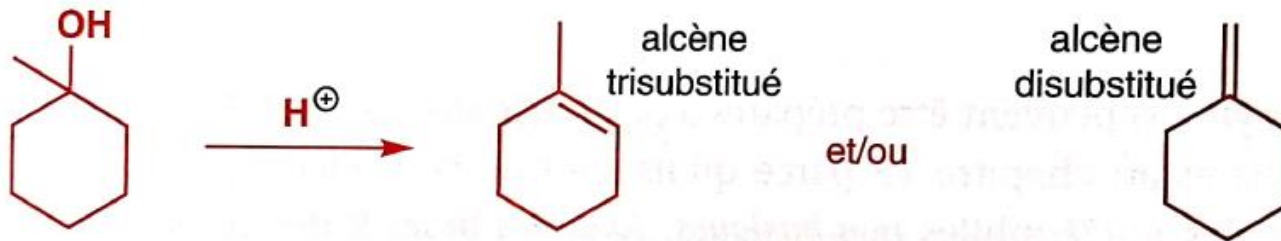
➔ Stéréosélectivité ?

un seul alcène possible



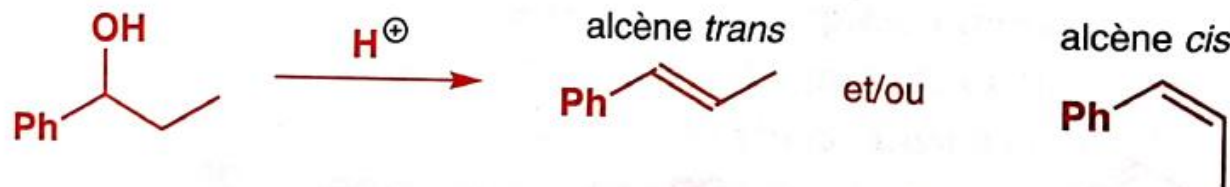
➔ E1 = réaction non stéréospécifique (obtention de mélanges)

deux alcènes régioisomères possibles



régioisomères

deux alcènes stéréoisomères possibles



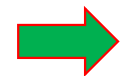
stéréoisomères

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

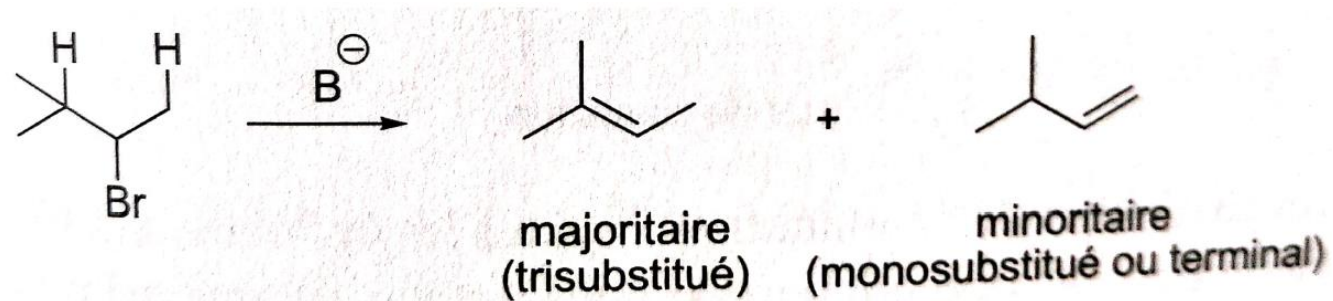
4.1_Elimination d'ordre 1

Régioisomère

Choix entre deux protons en position α



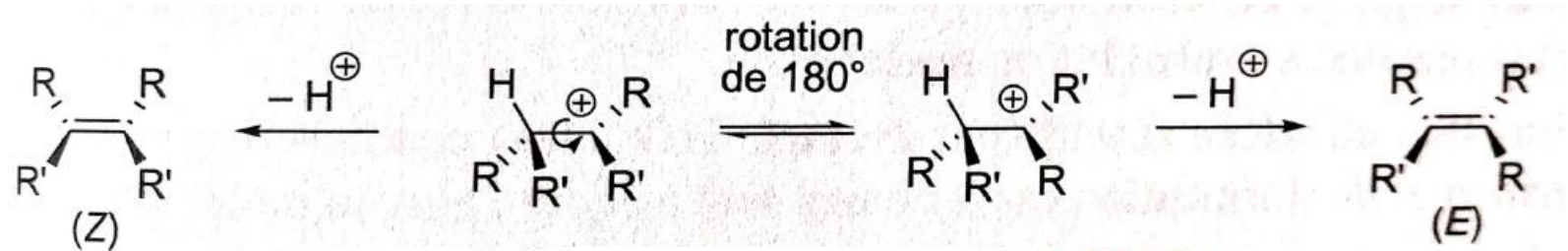
Formation *majoritaire* de l'alcène le plus substitué = le plus stable thermodynamiquement
(**règle de Zaitsev**)



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

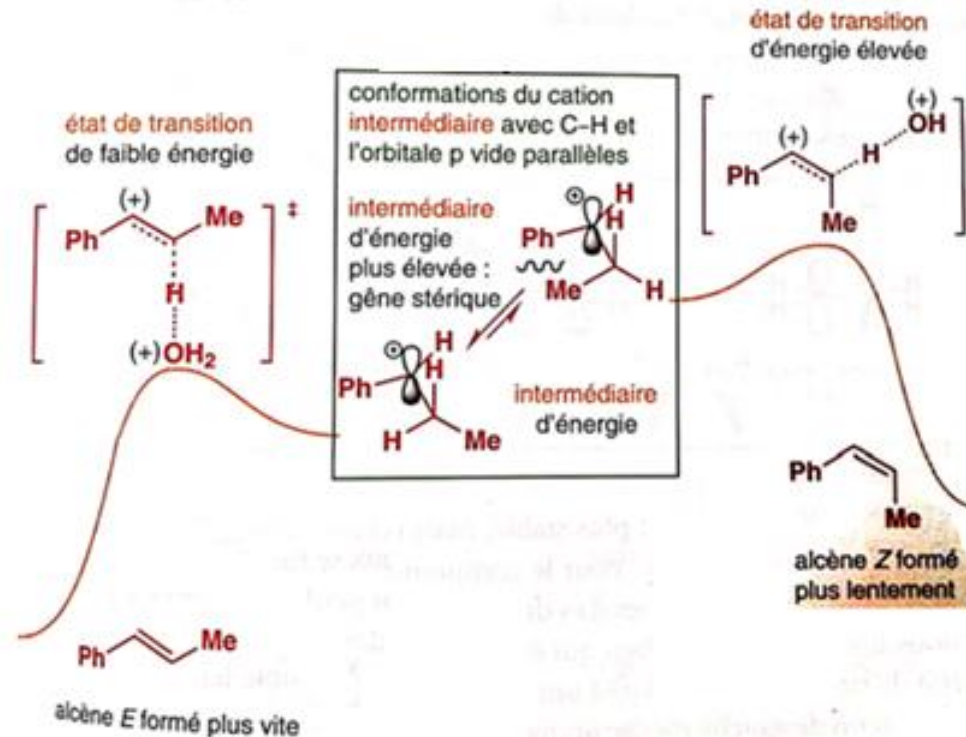
4.1_Elimination d'ordre 1

Stéréosélectivité E / Z



Forme carbocation => rotation possible autour de l'axe de la liaison => influence des facteurs stériques sur le devenir de la réaction

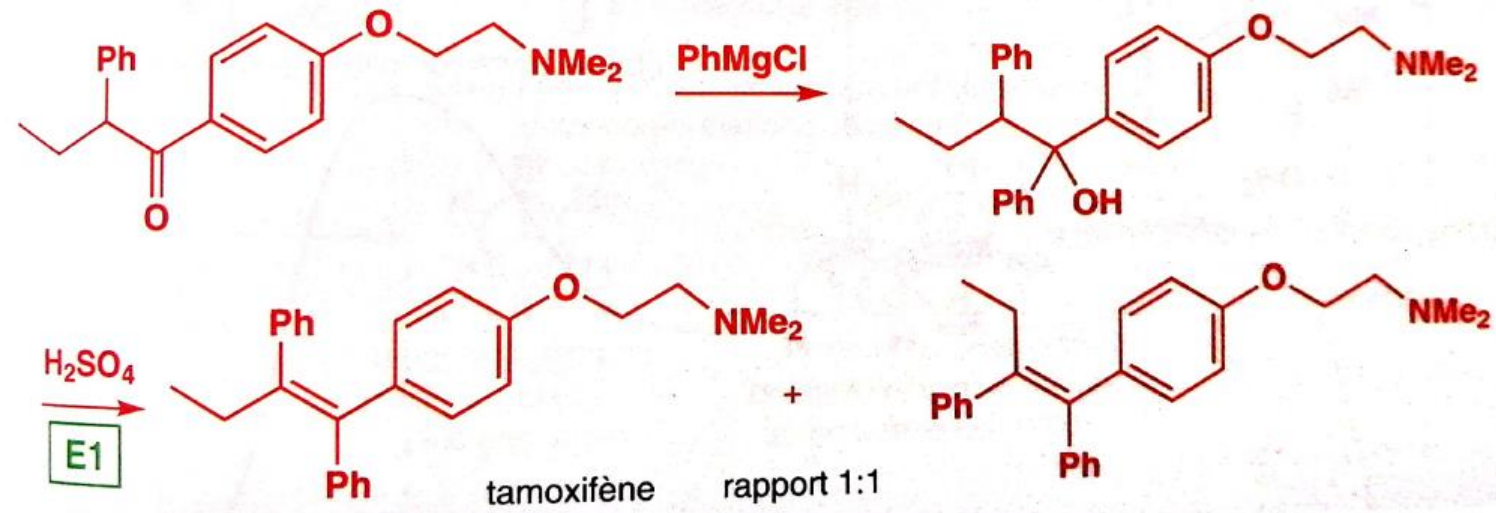
Forme (E) plus stable



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.1_Elimination d'ordre 1

Exemple : tamoxifène



Absence de sélectivité ! Il faudra séparer l'isomère (Z)

Fin cours 4

Cellulose synthase

By D.S. Goodsell
doi: 10.2210/rcsb_pdb/
goodsell-gallery-029

(@pdb101.rcsb.org/sci-art)



Pr F.-H. PORÉE (francois-hugues.poree@univ-rennes.fr)

