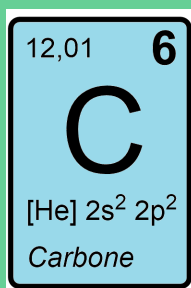


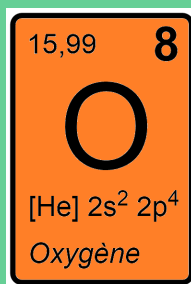
# UE 8 Pharmacie



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



## Chimie



## Organique



Pr F.-H. PORÉE ([francois-hugues.poree@univ-rennes.fr](mailto:francois-hugues.poree@univ-rennes.fr))



Université de Rennes  
Faculté de Pharmacie



**ISCR UMR CNRS 6226**

# 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-sp<sup>3</sup> (S<sub>N</sub>1 & S<sub>N</sub>2)

Substitution aromatique  
(S<sub>E</sub>Ar, S<sub>N</sub>Ar & S<sub>N</sub>1Ar)

## Bibliographie

- \_Chimie Organique, 2<sup>nd</sup>e Ed., Clayden Greeves et Warren, Édition De Boeck
- \_Maxi Fiches Chimie Organique, Édition Dunod

# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

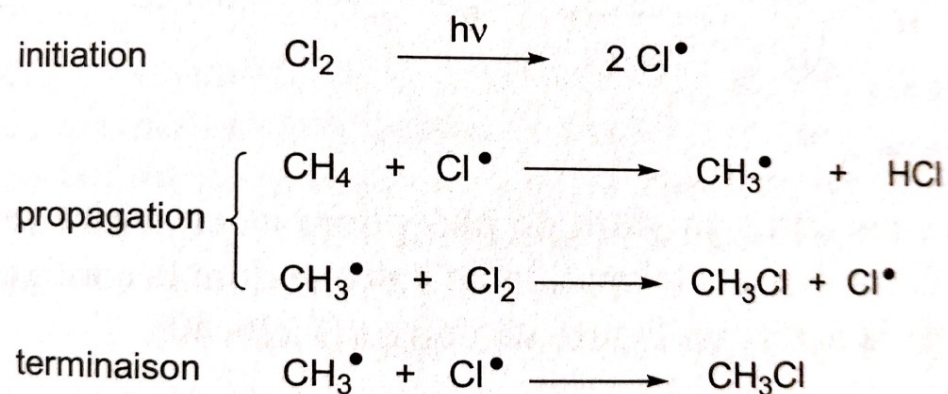
## 3.1\_Substitution radicalaire

➔ Processus radicalaire en **3 étapes**

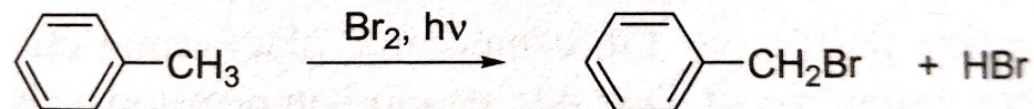
1\_Initiation = formation R•

2\_Propagation = réaction

3\_Terminaison = tous les R• ont réagi



**Exemple** : Halogénéation  
du toluène



Voir exercice méthadone

# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

## 3.2\_Substitution nucléophile



### Généralités

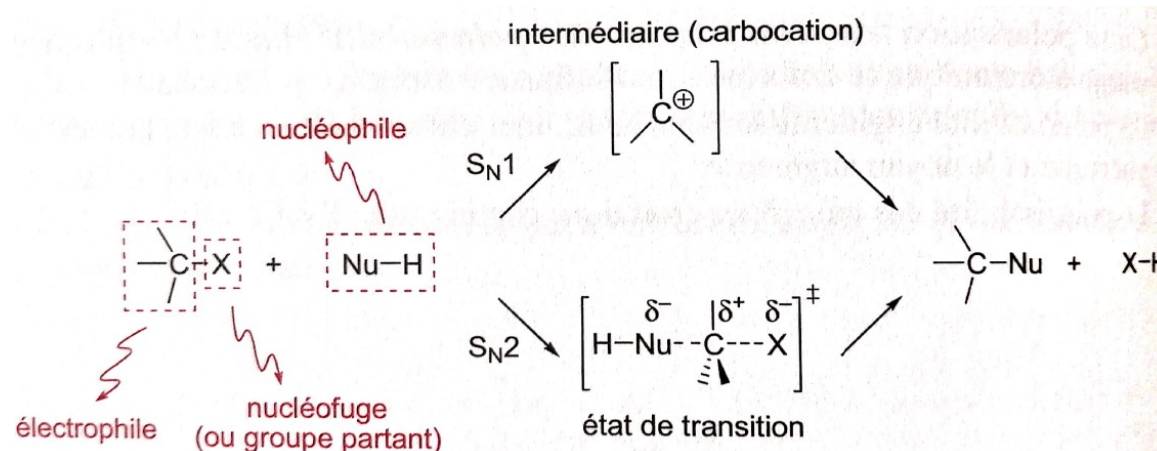
Concerne la liaison  $C(sp^3)-X \Rightarrow$  liaison polarisée

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

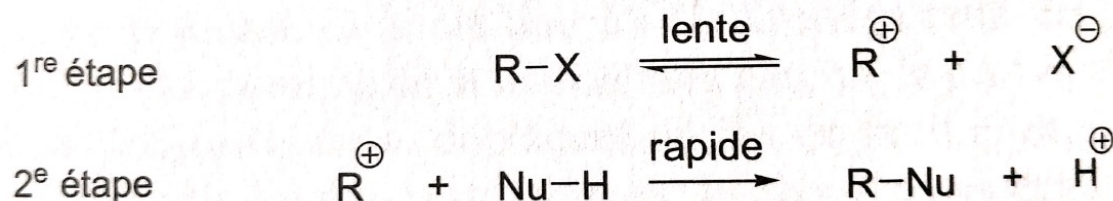
PASS-L.AS / Pharmacie

## 3.2\_Substitution nucléophile



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

PASS-L.AS / Pharmacie

$S_N1$

➔ Carbocation stabilisé => présence de substituants = effet inductif ( $\sigma$ ) et/ou mésomère ( $\pi$ )

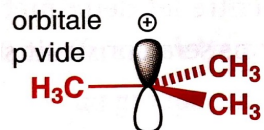
Effet des groupements alkyles

**Exemple du bromure de tert-butyle**

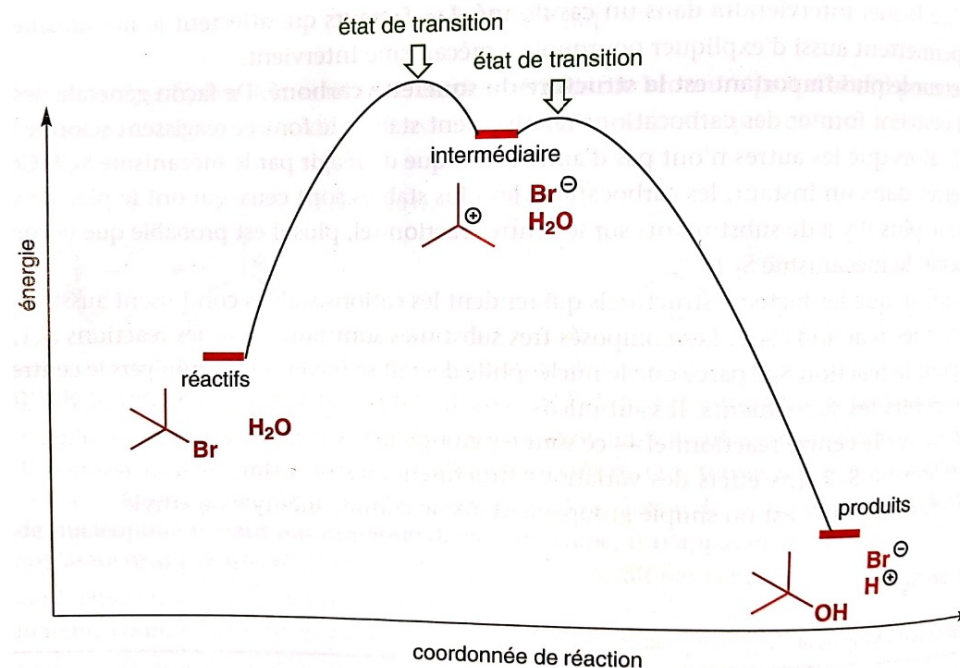
Structure : plane avec orbitale p vide

**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

6

# Chapitre 3 : Réactions de substitution

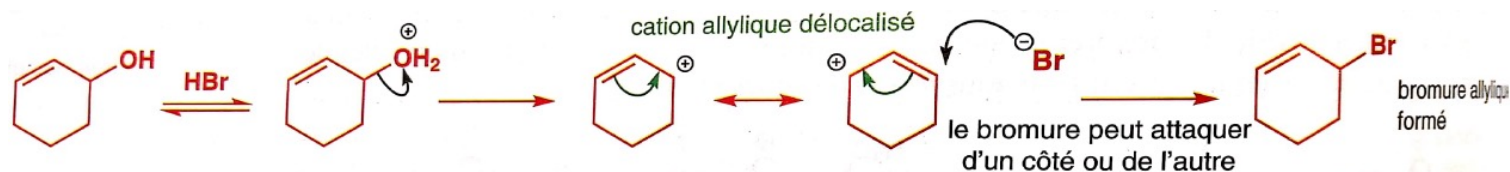
$S_N1$

Effet des substituants  $\pi$  (voisins)

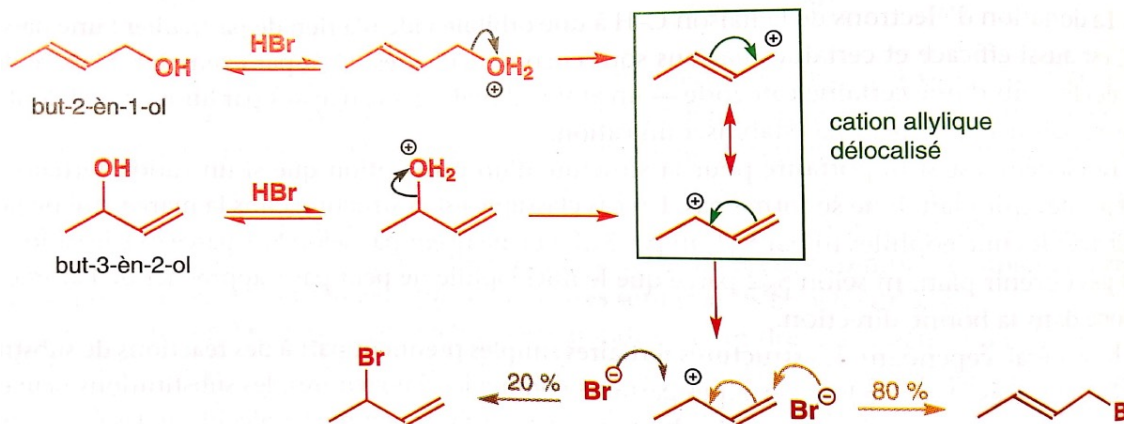
Exemple des carbocations allyliques et benzyliques

Effet mésomère

cyclohexénol



Buténol  
(régiosélectivité)

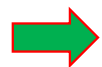
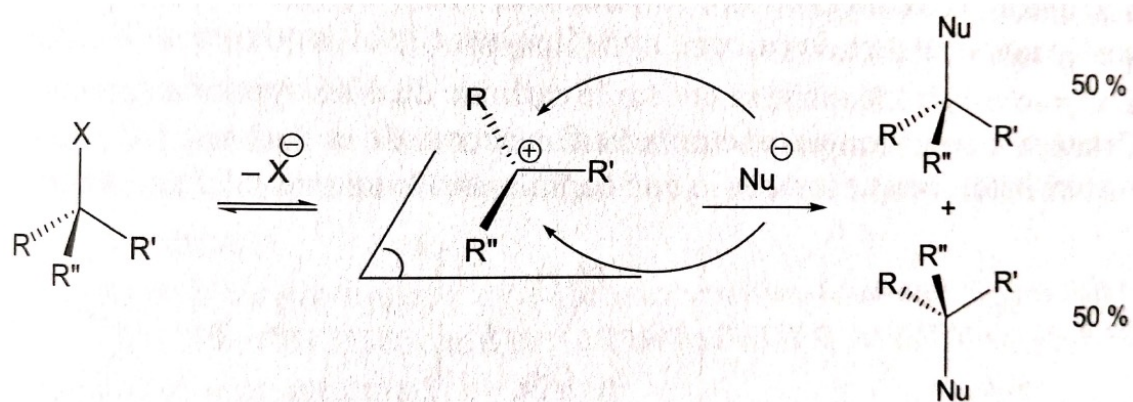


Délocalisation = 'stabilisation'

$S_N1$

Stéréosélectivité

Carbocation = système plan  
triangulaire



**Perte de l'information chirale !**

Obtention de mélanges

# Chapitre 3 : Réactions de substitution

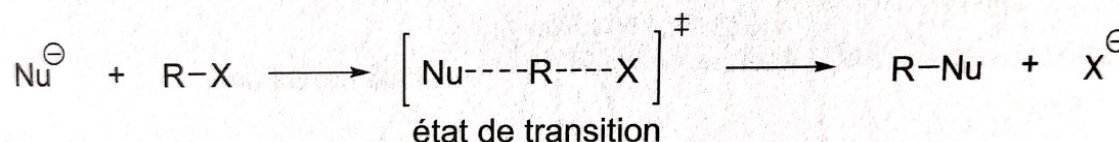
PASS-L.AS / Pharmacie

## 3.2\_Substitution nucléophile

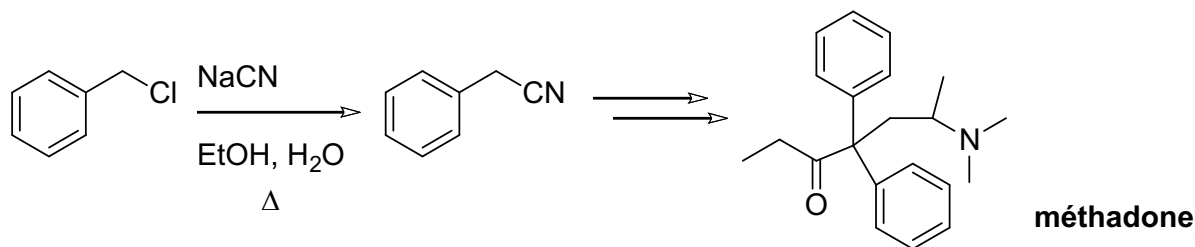
➔  $S_N2$  => La plus fréquente !

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

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



**Exemple :** substitution halogène  
(synthèse de la méthadone)



# Chapitre 3 : Réactions de substitution

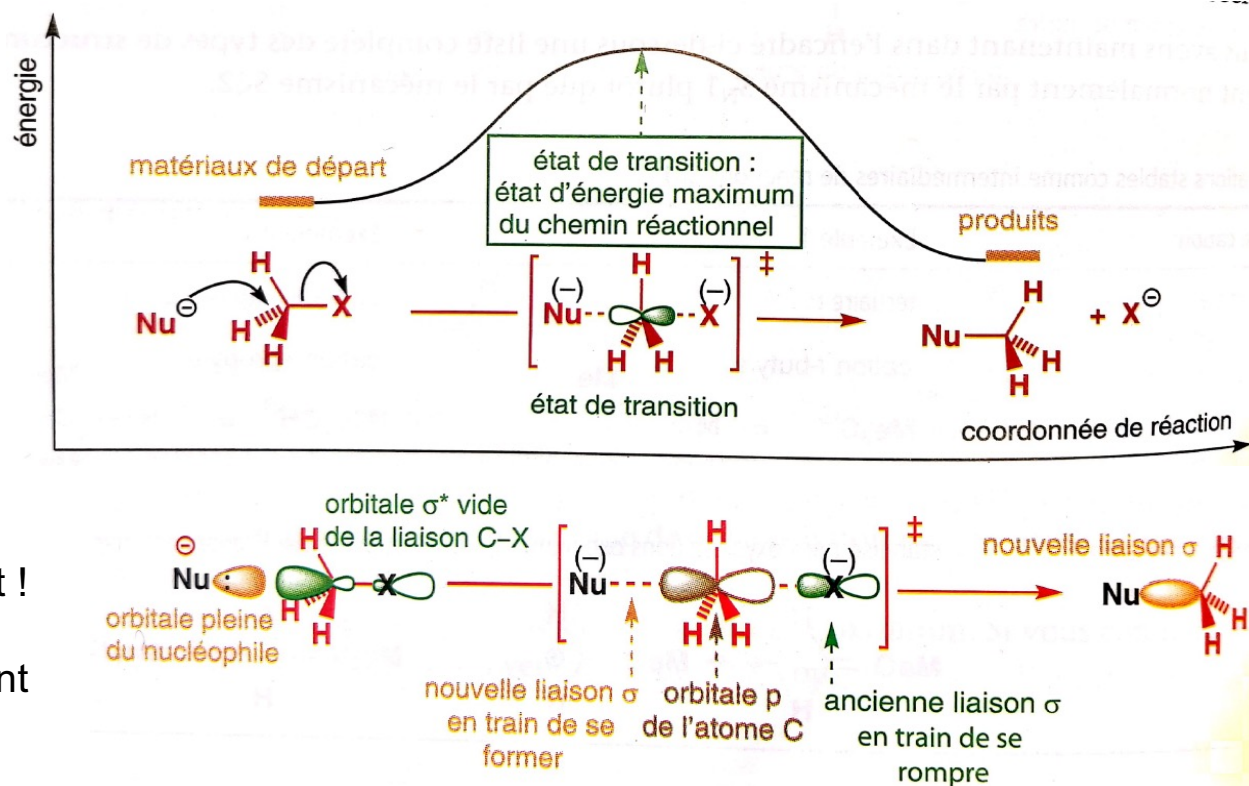
PASS-L.AS / Pharmacie

$S_N2$

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



10

# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

$S_N2$

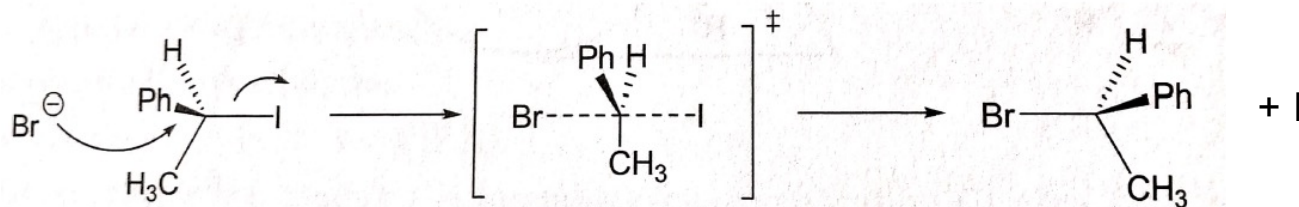
Stéréosélectivité



Attaque du côté opposé au groupe partant

Inversion de la configuration = inversion de Walden !

Réaction stéréospécifique



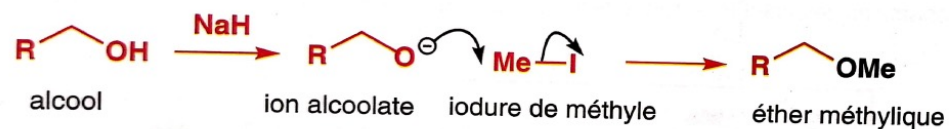
# Chapitre 3 : Réactions de substitution

$S_N2$

Application : Cas de la fonction alcool

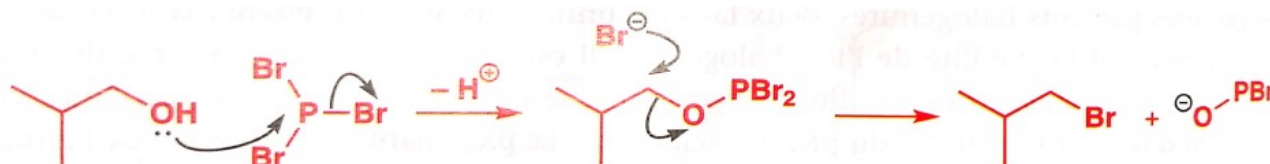
➔ Substitution de la fonction alcool = O-alkylation

Génération espèce  $Nu^-$   
=> Présence base



➔ Substitution du OH => Br

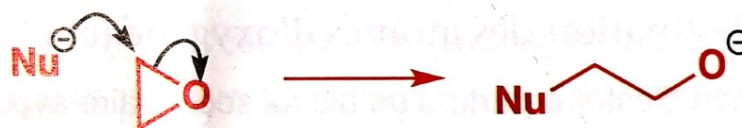
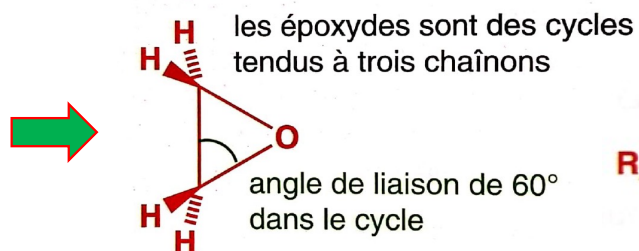
=> Activation OH



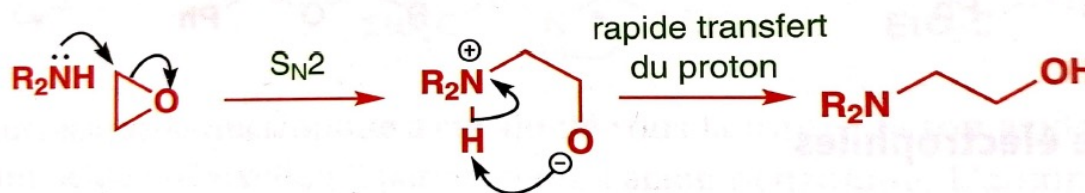
# Chapitre 3 : Réactions de substitution

$S_N2$

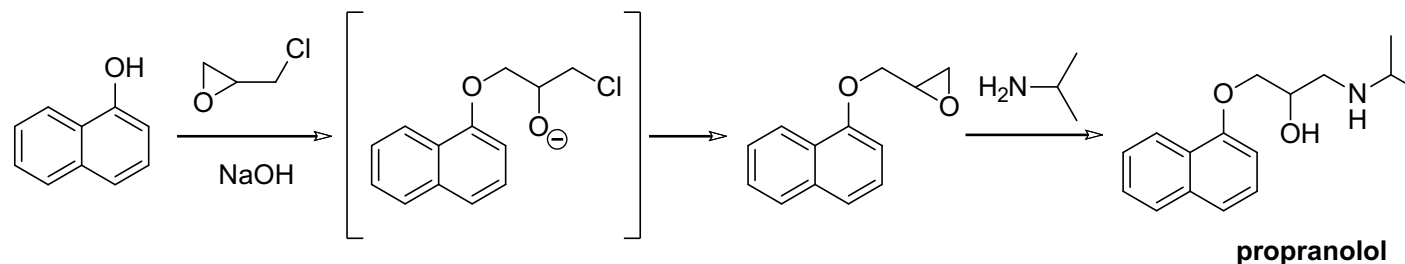
Application : ouverture des époxydes



3 angles de liaison de  $60^\circ$  tous les angles normaux



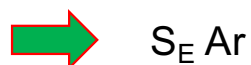
Exemple : propranolol



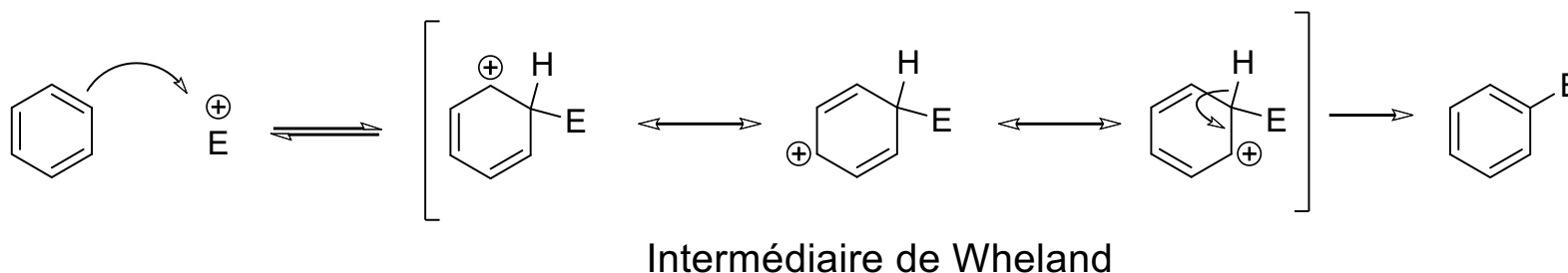
# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

## 3.3\_Substitution électrophile aromatique



### Mécanisme général



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<sub>3</sub>) => formation électrophile cationique puissant

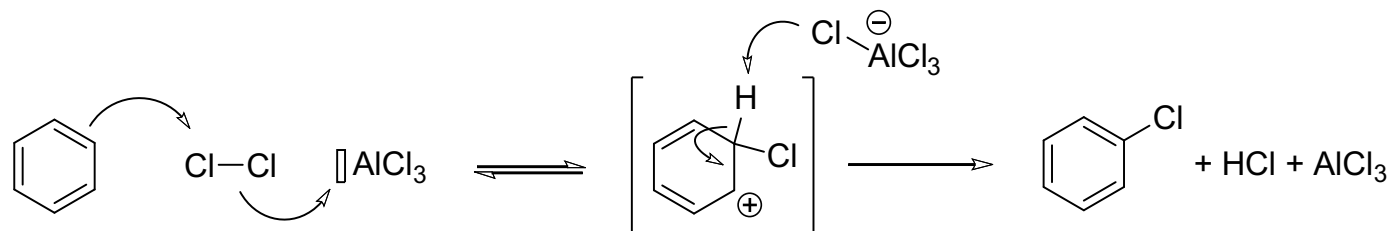
# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

➔ Pas d'hydroxylation !!!

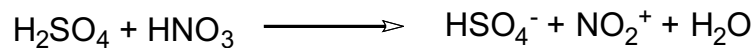
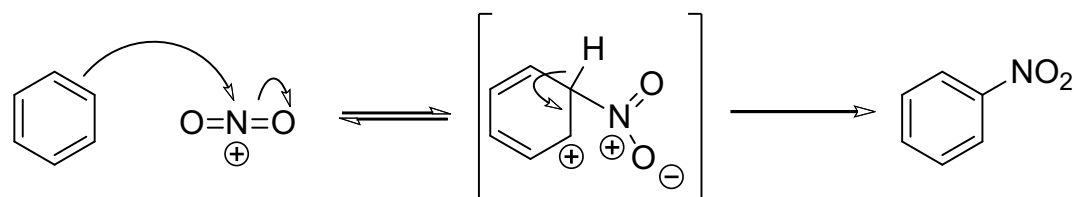
➔ Halogénéation

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

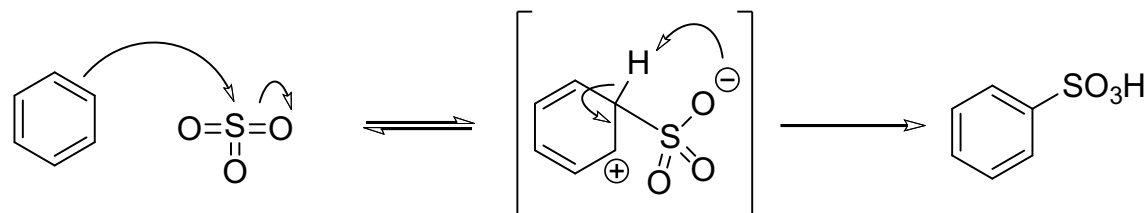


➔ Nitration

(cation = ion nitronium)



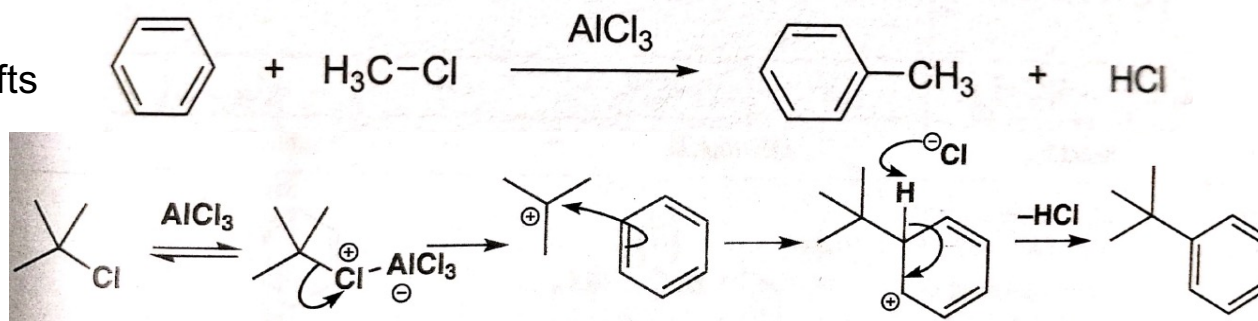
➔ Sulfonation



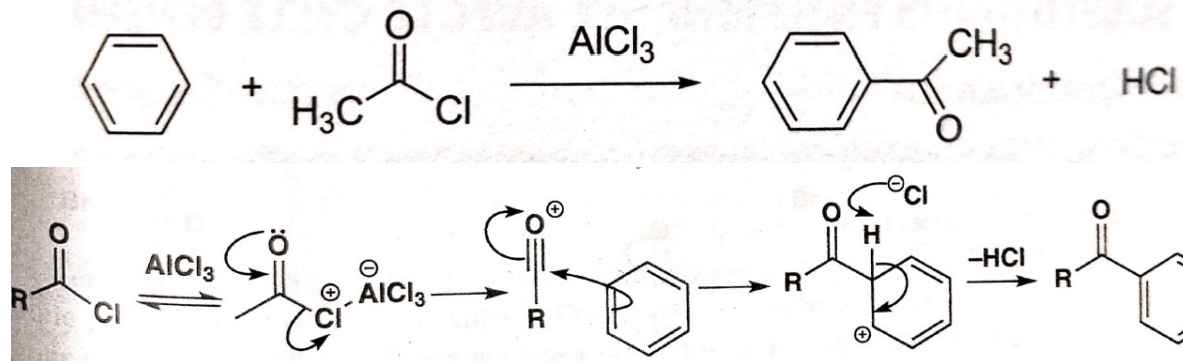
# Chapitre 3 : Réactions de substitution



Alkylation de Friedel-Crafts



Acylation de Friedel-Crafts

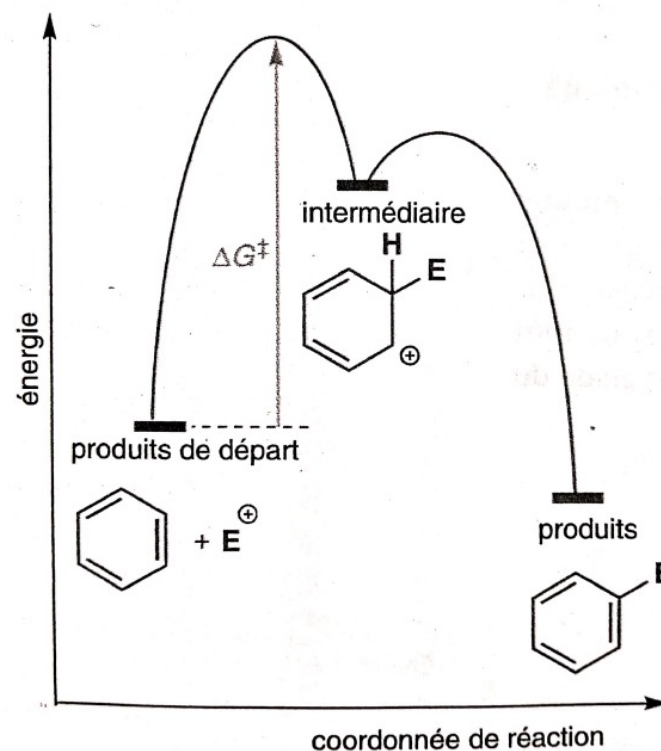


# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

## $S_E Ar$ : diagramme énergétique

- ➔ Produit de départ stable
- ➔ Intermédiaire => perturbation temporaire du système  $\pi$
- Étape déterminante de la réaction
- Énergie de l'intermédiaire plus élevée
- ➔ Aromaticité retrouvée

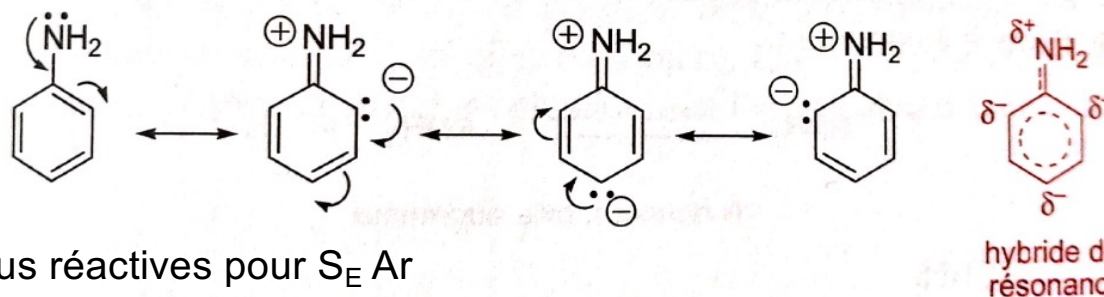


# Chapitre 3 : Réactions de substitution

## $S_E$ Ar : effets de substituants

➔ Mésonère donneur (+M)

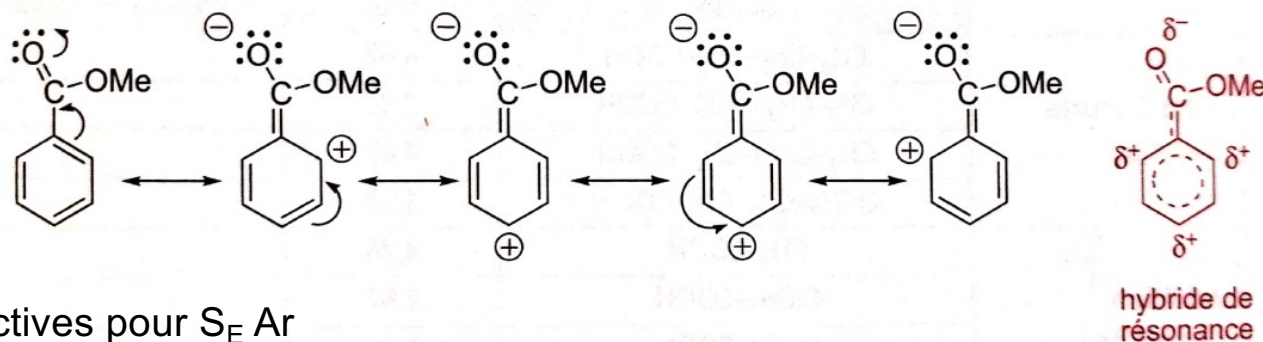
⇒ OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>



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

➔ Mésonère attracteur (-M)

⇒ NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R, CF<sub>3</sub>



Positions *méta* plus réactives pour  $S_E$  Ar

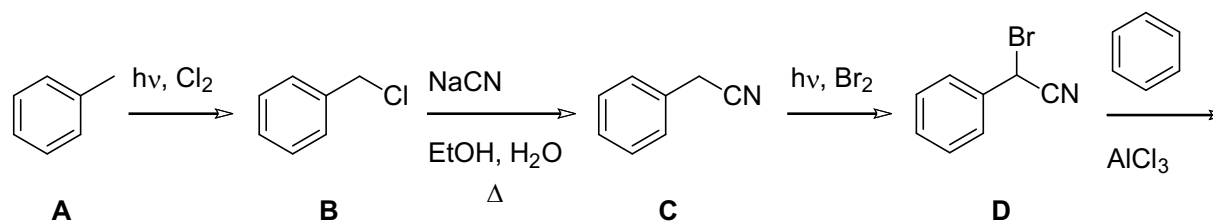
# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

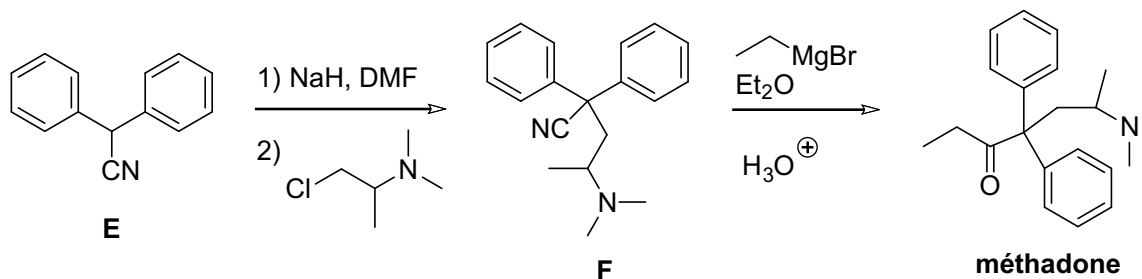
## Exemples



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

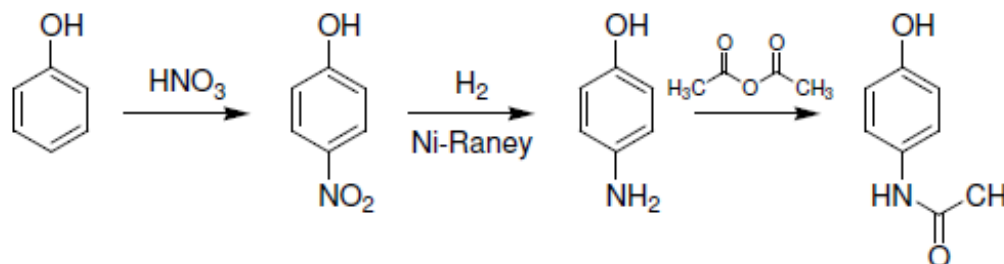


(Méthadone)



Nitration

(Paracétamol)



# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

## 3.4\_Substitution nucléophile aromatique

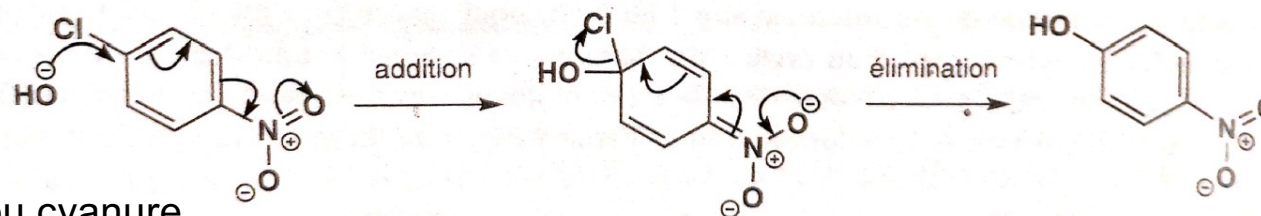


### Généralités

Substitution particulière => mécanisme de type addition / élimination

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

### 3 Conditions pour $S_NAr$



1\_Nucléophile oxygéné, azoté ou cyanure

2\_Halogénure comme groupe partant

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

# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

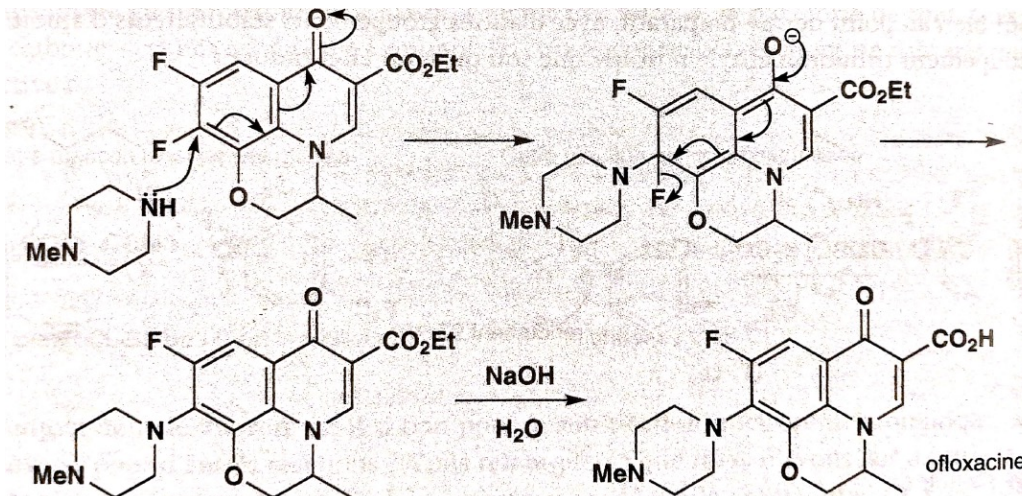
➡ Le fluor est un bon groupement partant dans  $S_NAr$  !

➡ 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**



# Chapitre 3 : Réactions de substitution

PASS-L.AS / Pharmacie

## 3.6\_Substitution nucléophile aromatique de type 1



$S_N1$  Ar

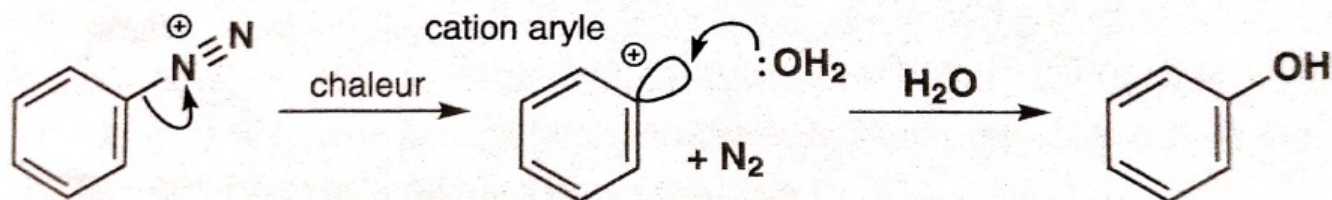
Cas des composés diazonium

$N_2$  = meilleur groupement partant !

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




Permet d'accéder aux phénols !

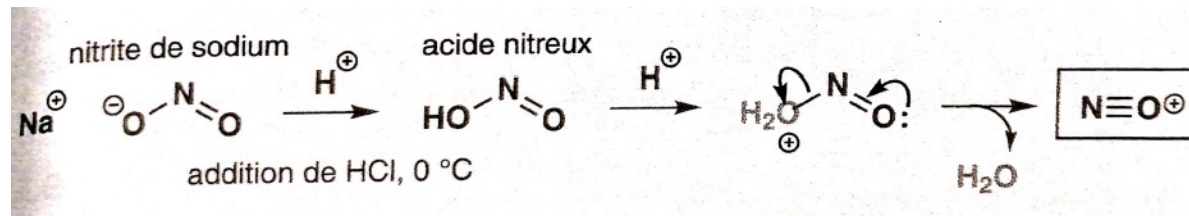


# Chapitre 3 : Réactions de substitution

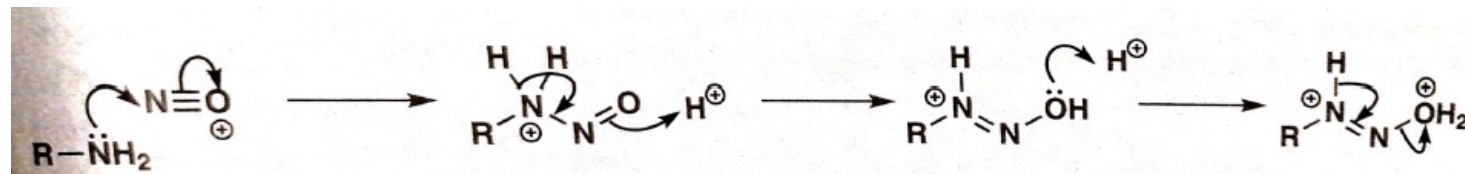
PASS-L.AS / Pharmacie

$S_N1$  Ar  Préparation des composés diazonium

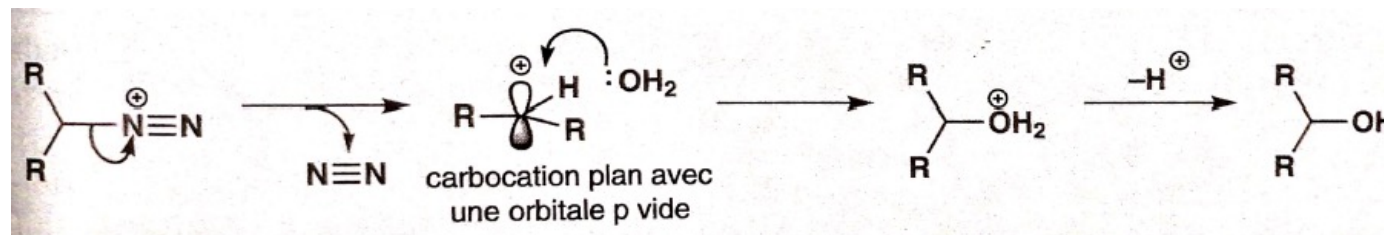
Étape 1 :  
génération  $NO^+$



Étape 2 :  
diazotation



Étape 3 :  
 $S_N1$  Ar



# Fin du cours 4



Cellulose synthase

Illustration by D. S. Goodsell, RCSB Protein Data Bank and the Scripps Research Institute.  
doi: 10.2210/rcsb\_pdb/goodsell-gallery-029

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



**JOIN PHARMACY**