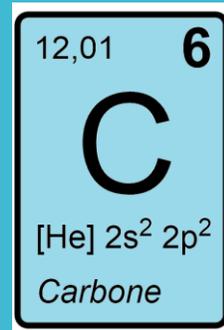


UE 8 Pharmacie



Antoine Parmentier (1737-1813)
Pharmacien militaire
(Faculté de Pharmacie de Paris)



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

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

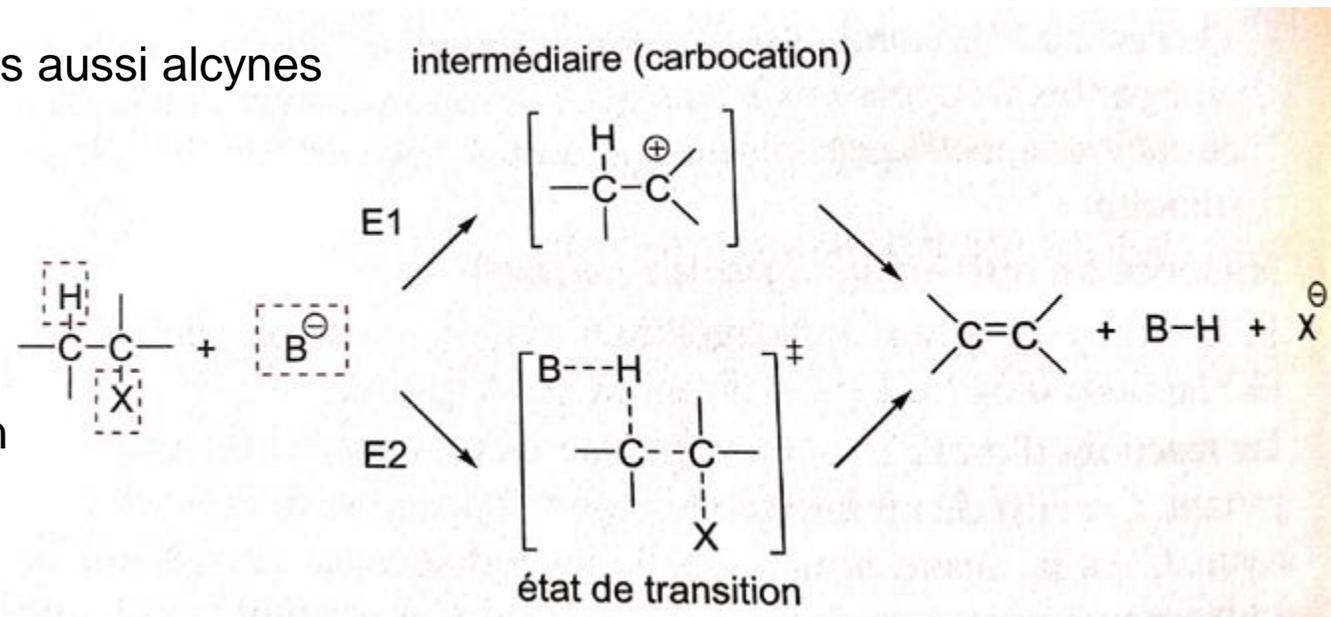
Action d'une base => déshydrohalogénéation

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

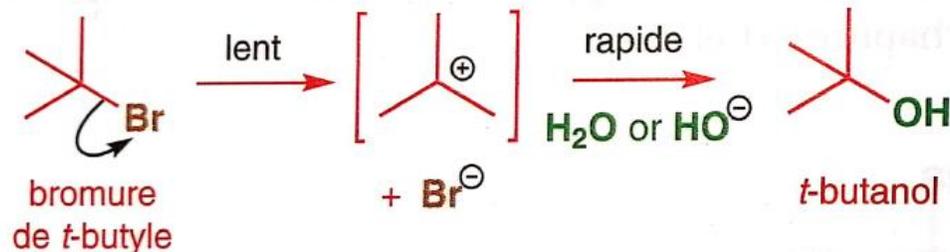
Généralités



Substitution versus élimination ?

Exemple 1

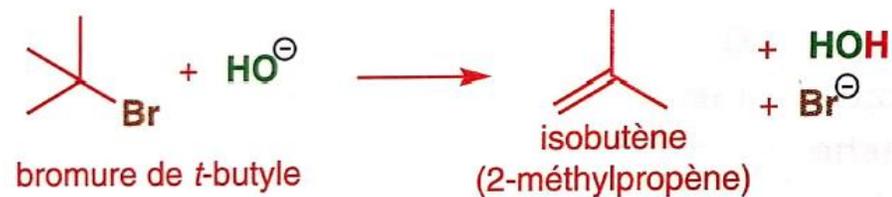
S_N1



(milieu acide)

MAIS en milieu basique concentré

$E2$



Réaction d'élimination avec formation alcène

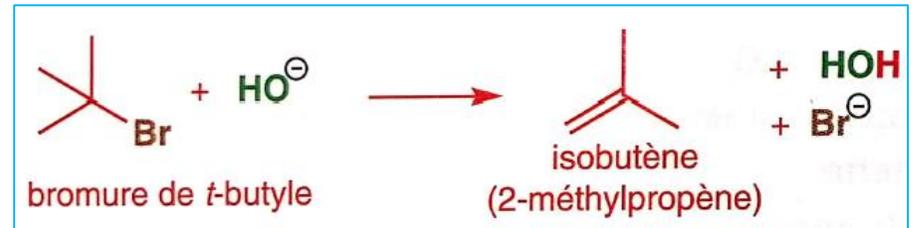
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités



Substitution versus élimination ?

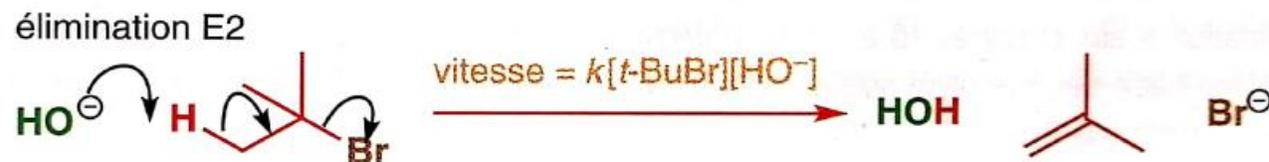
Explications



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

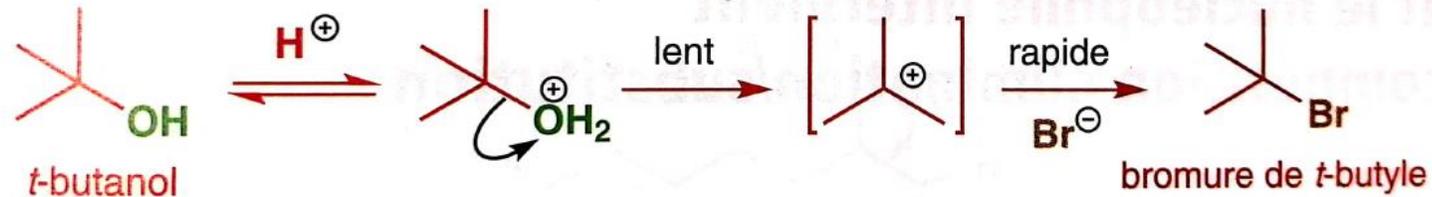
Généralités



Substitution versus élimination ?

Exemple 2

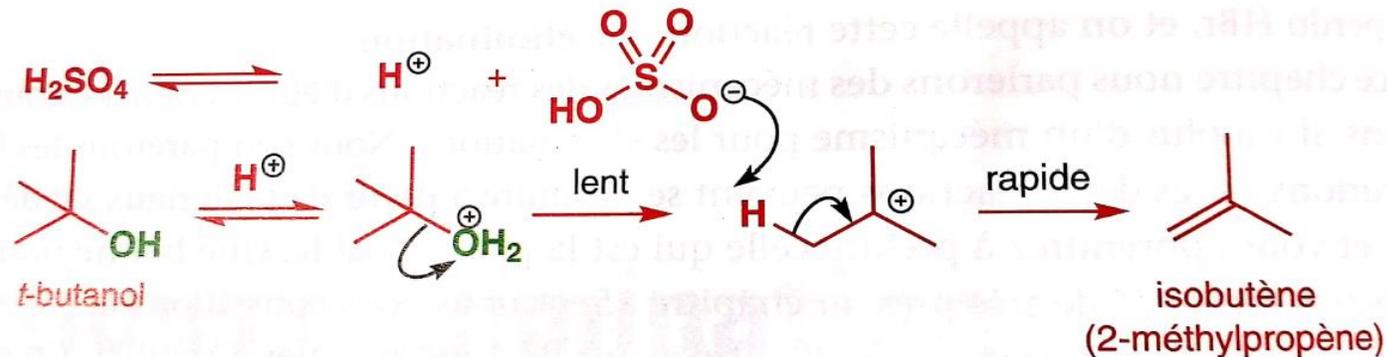
S_N1



En présence
HBr

MAIS on remplace HBr par H₂SO₄, alors

E1



Réaction d'élimination
avec formation alcène

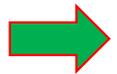


HSO₄⁻ n'est pas un
nucléophile => réagit
comme une base

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités

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



base

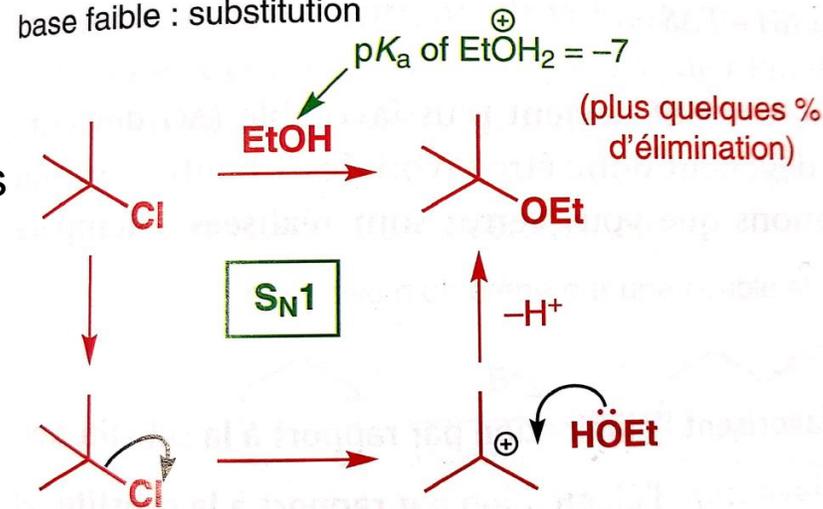
Base 'attaque' le carbone => substitution (nucléophile)

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

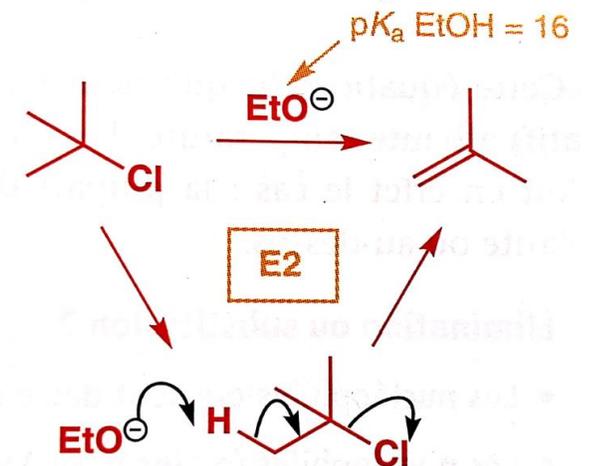
Base forte arrache les protons
=> plus le nucléophile est basique plus
la réaction d'élimination est favorisée

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



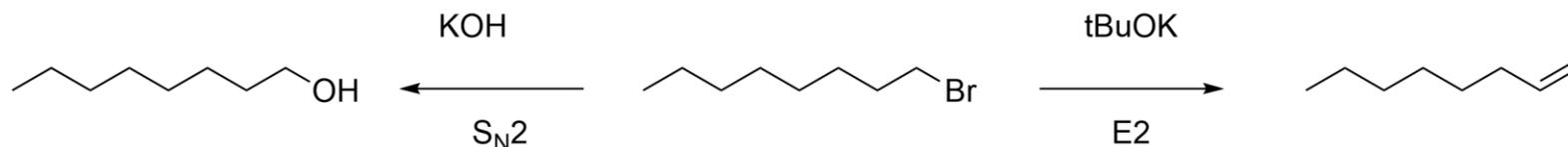
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

Généralités

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

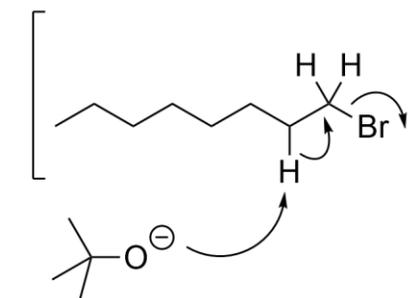
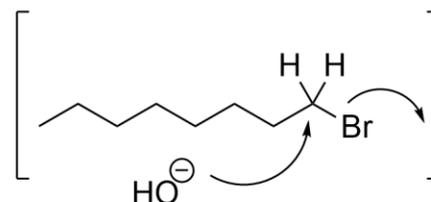


Taille du nucléophile

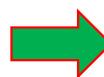


Nucléophile volumineux

Moins nucléophiles et plus basiques



=> Elimination (accès plus difficile pour la substitution)



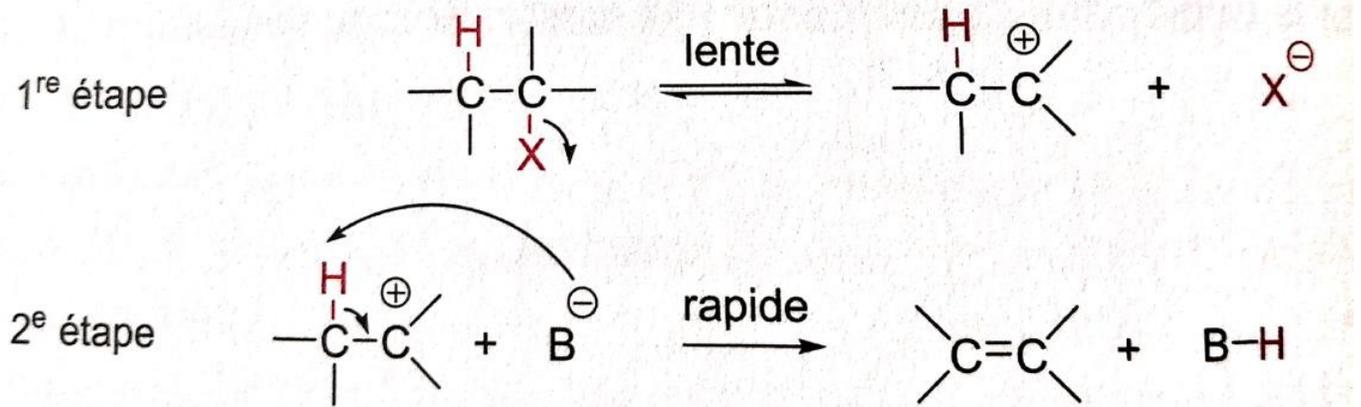
Température

Réaction d'élimination favorisée à haute température

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

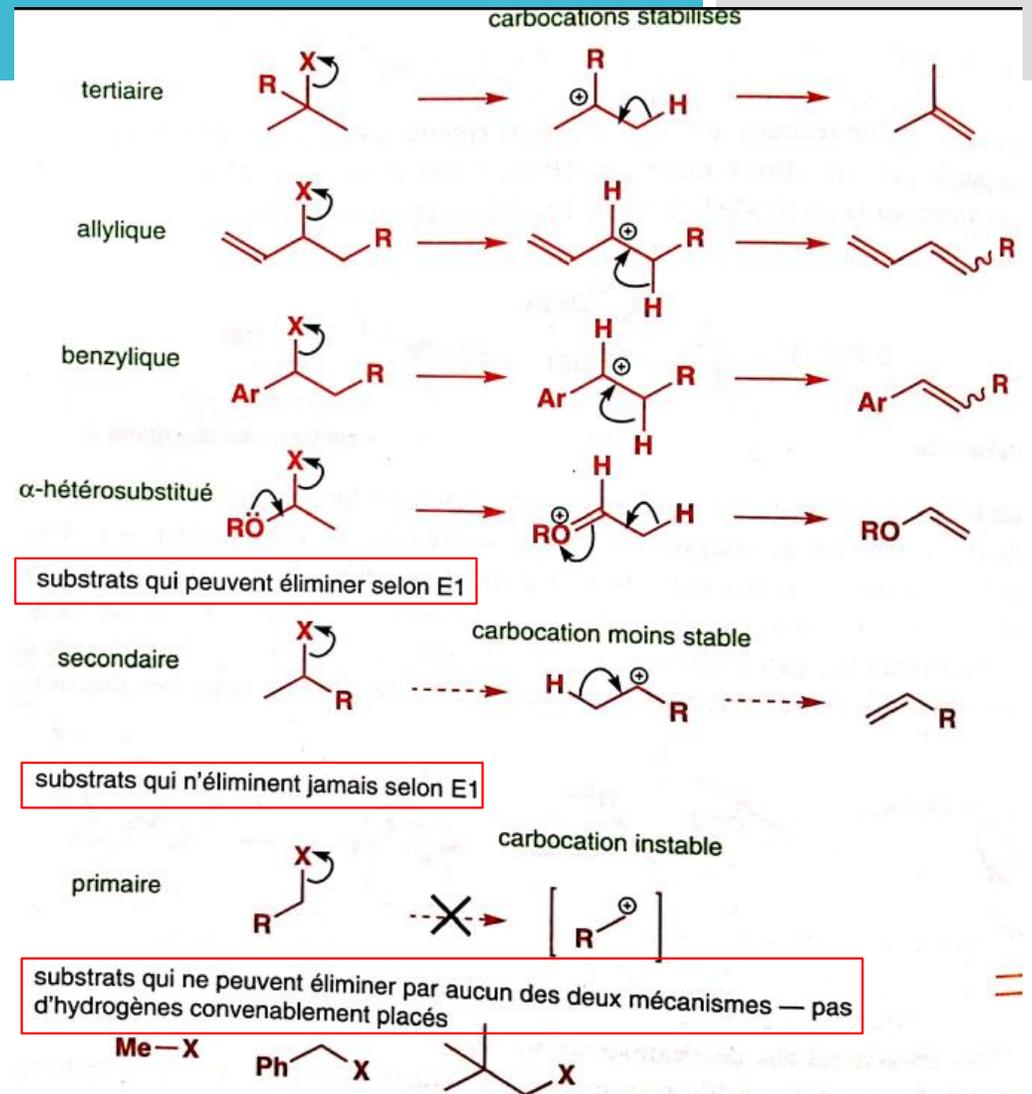
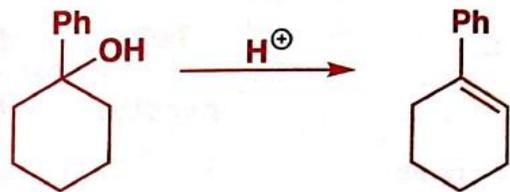
4.1_Elimination d'ordre 1

Facteurs favorisants

➔ Carbocation stabilisé
(effets inductifs et mésomères)

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

➔ Alcool III = très bon candidat



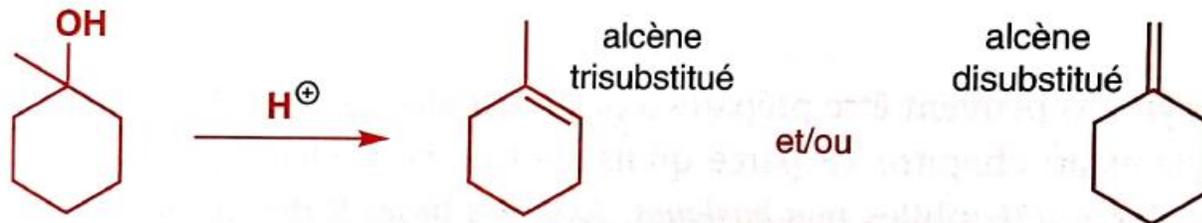
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.1_Elimination d'ordre 1

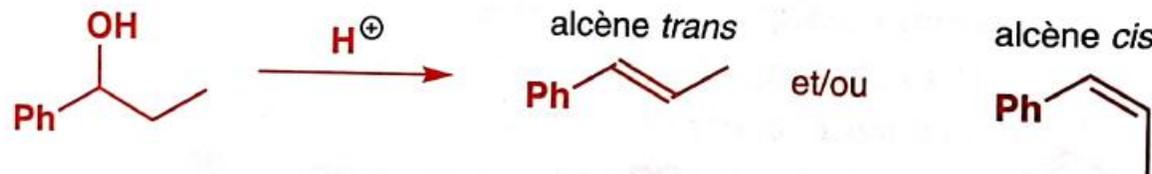
un seul alcène possible



deux alcènes régioisomères possibles



deux alcènes stéréoisomères possibles



Stéréosélectivité ?

E1 = réaction non stéréospécifique
(obtention de mélanges)

régioisomères

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

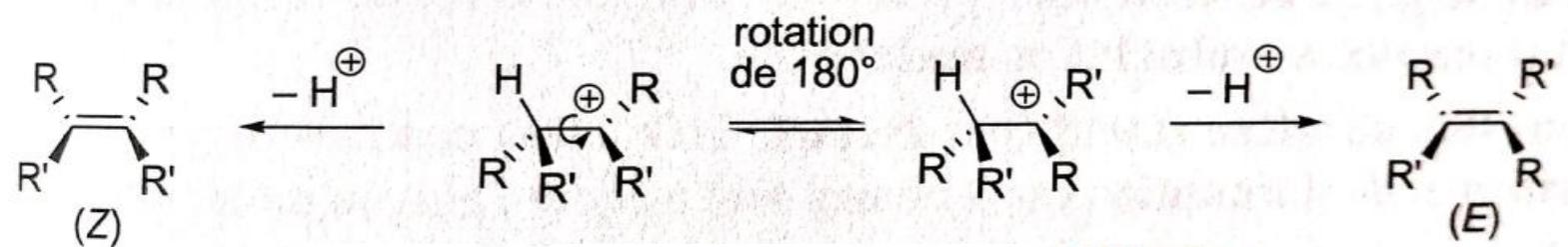
stéréoisomères

Isomère (*E*) le plus stable (thermodynamique)

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

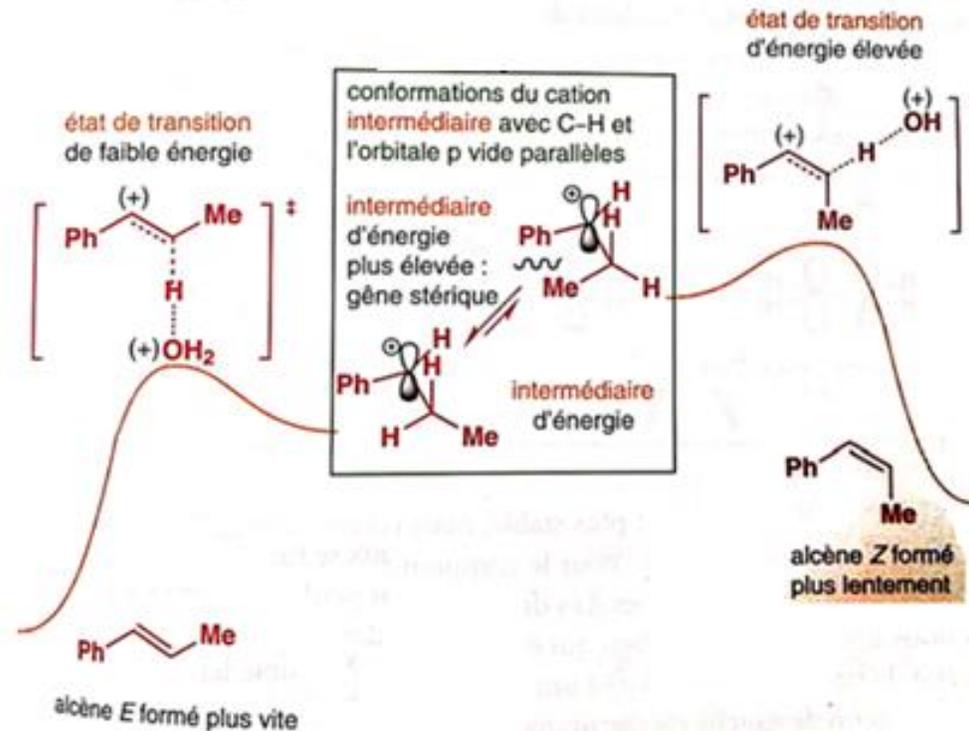
4.1_Elimination d'ordre 1

Stéréosélectivité E / Z



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

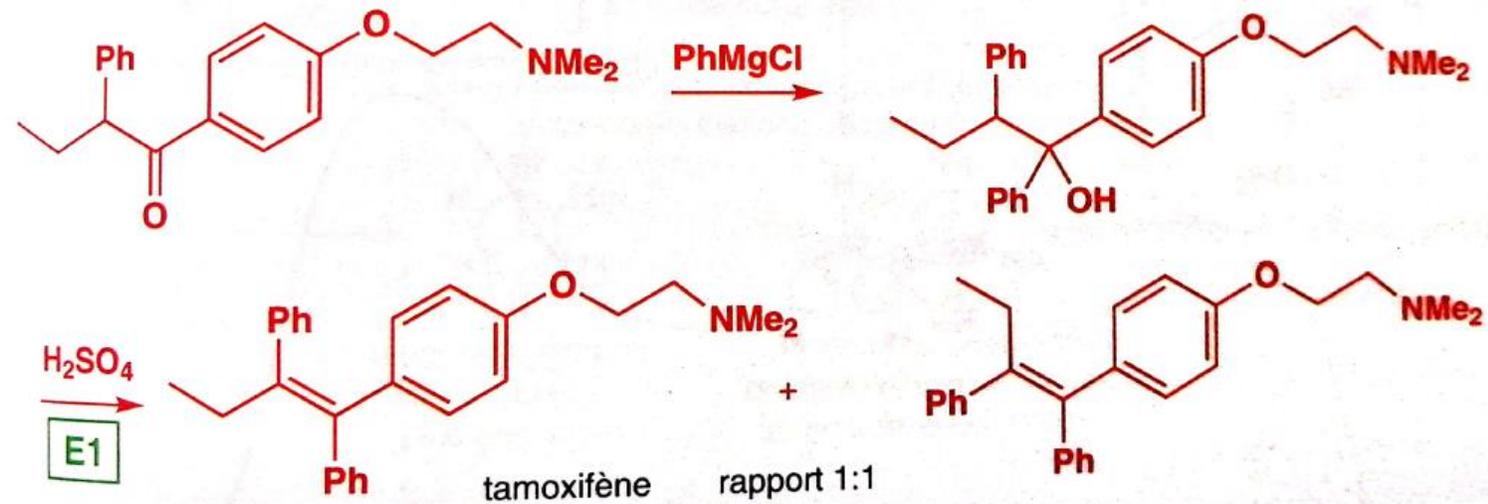
Forme (E) plus stable



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.1_Elimination d'ordre 1

Exemple : tamoxifène



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

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.2_Elimination d'ordre 2

➔ E2

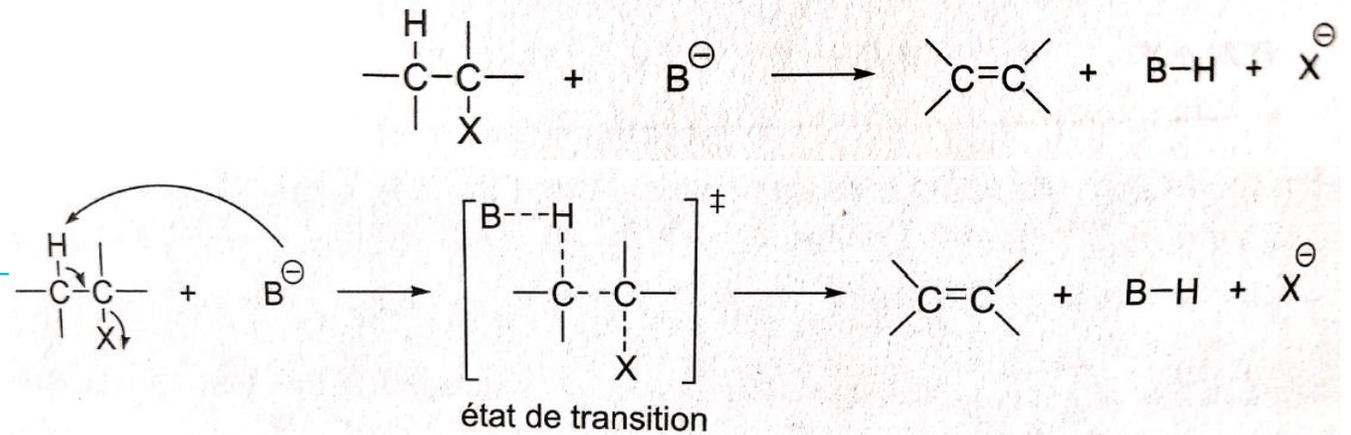
Mécanisme en 1 étape :

Réaction concertée

Attaque par la base en même temps que départ de X

=> Rupture des liaisons C-H et C-X simultanées

Absence d'intermédiaire réactionnel (similaire S_N2)



Facteurs favorisants

Carbocation non stabilisé

Solvants polaires aprotiques (DMSO, DMF, acétone)

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

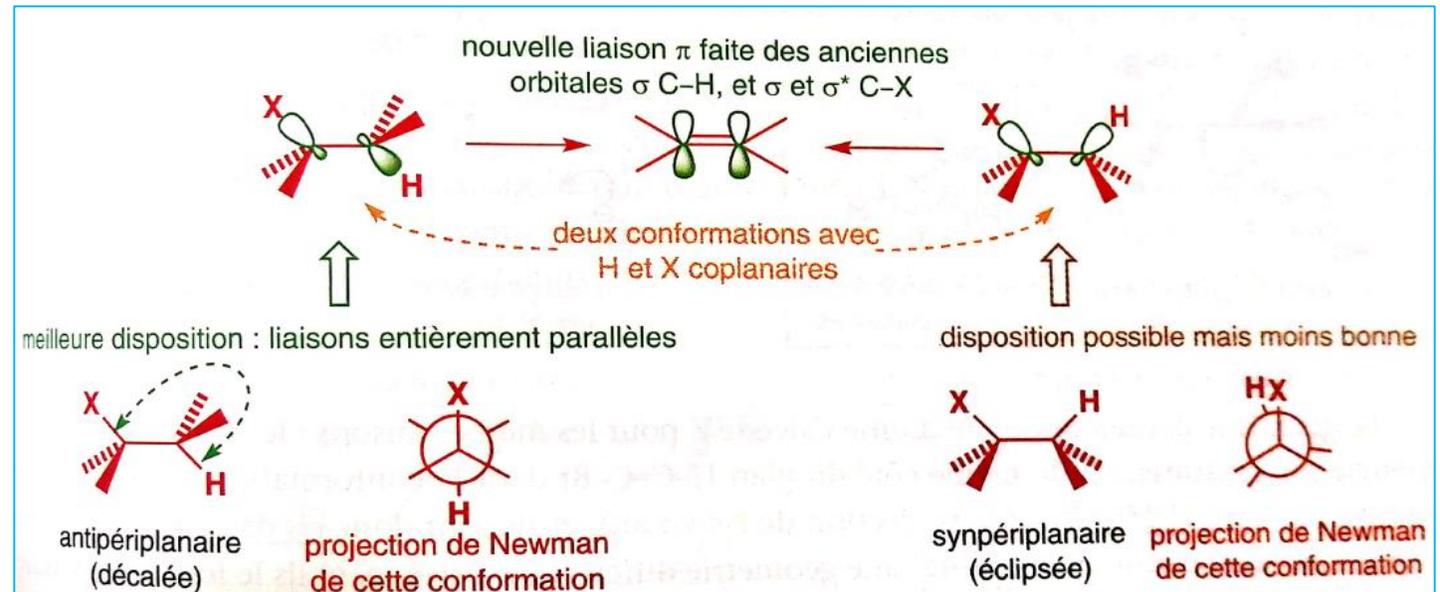
4.2_Elimination d'ordre 2

E2 = réaction stéréospécifique → Élimination *antipériplanaire*

Formation nouvelle liaison π par recouvrement orbitale σ de CH avec orbitale σ^* de CX

→ Il faut que les deux orbitales se trouvent dans le même plan pour assurer le recouvrement
=> 2 possibilités

Conformation *antipériplanaire*
privilégiée car moins
d'interactions stériques



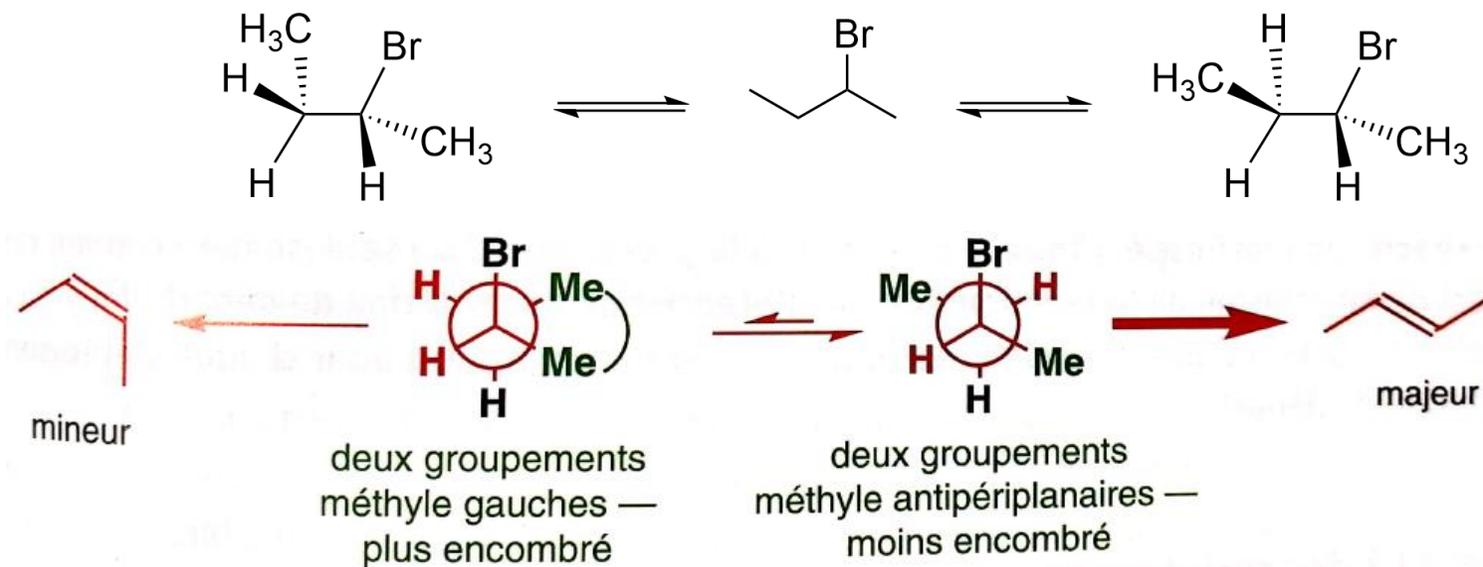
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.2_Elimination d'ordre 2

Exemple 1



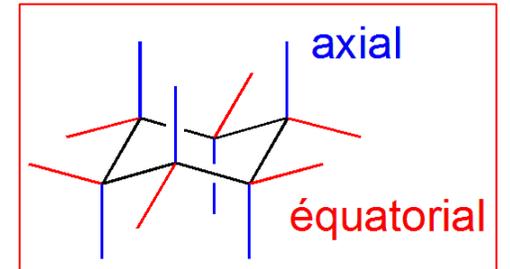
Il faut que H et Br soient antipériplanaires pour E2 => 2 conformations possibles



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

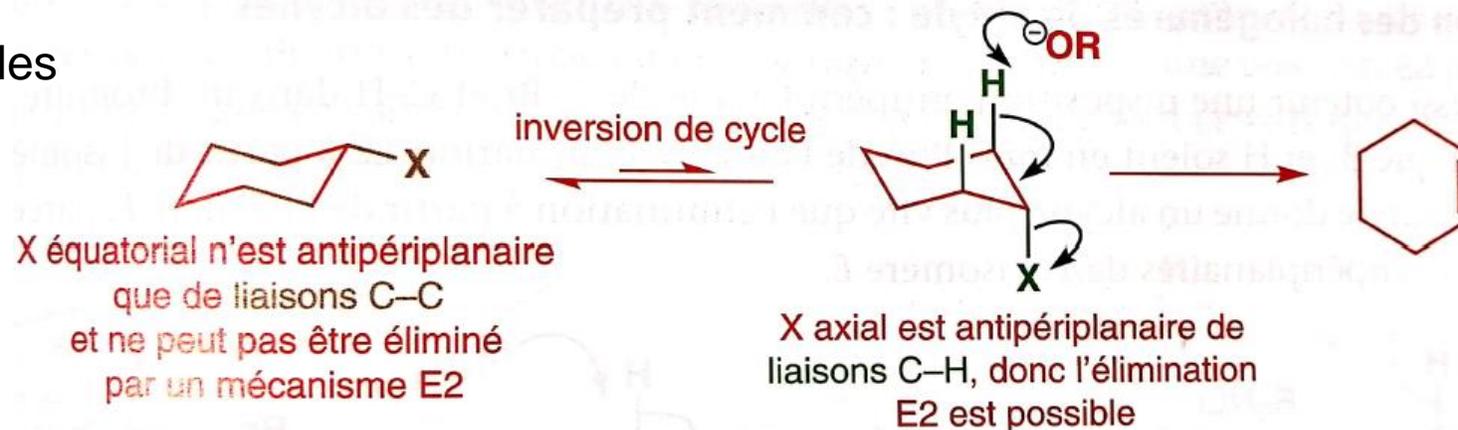
4.2_Elimination d'ordre 2

Exemple 2 Cas des cyclohexanes → 2 conformations 'chaise' possible



E2 = Élimination *antipériplanaire*

→ Positions axiales

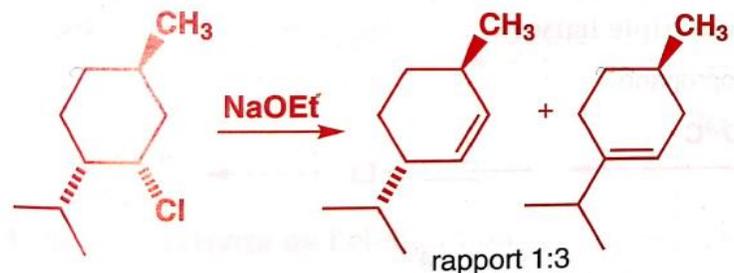


Chapitre 4 : Réactions d'élimination

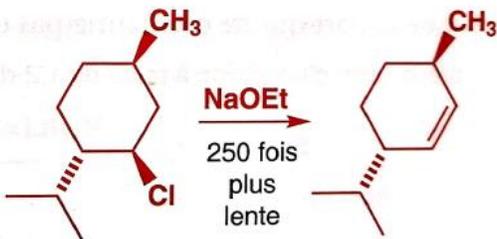
4.2_Elimination d'ordre 2

Exemple 2 Cas des cyclohexanes

élimination à partir du diastéréoisomère A

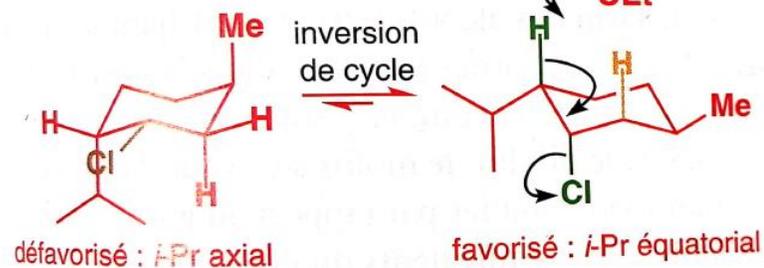


élimination à partir du diastéréoisomère B



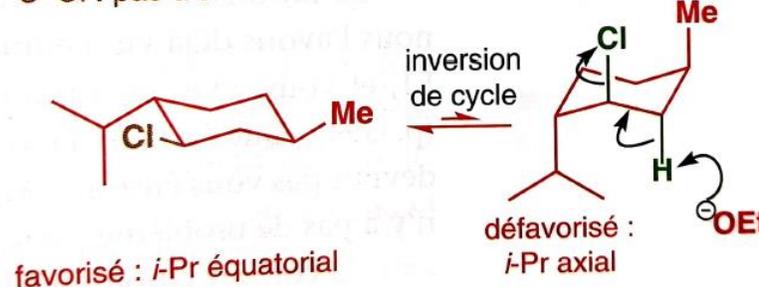
pas de liaisons C-H antipériplanaire de C-Cl : pas d'élimination

deux liaisons C-H antipériplanaire : chacune peut éliminer pour donner des produits différents



pas de liaisons C-H antipériplanaire de C-Cl : pas d'élimination

une liaison C-H antipériplanaire : un seul alcène se forme



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

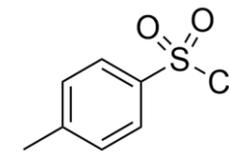
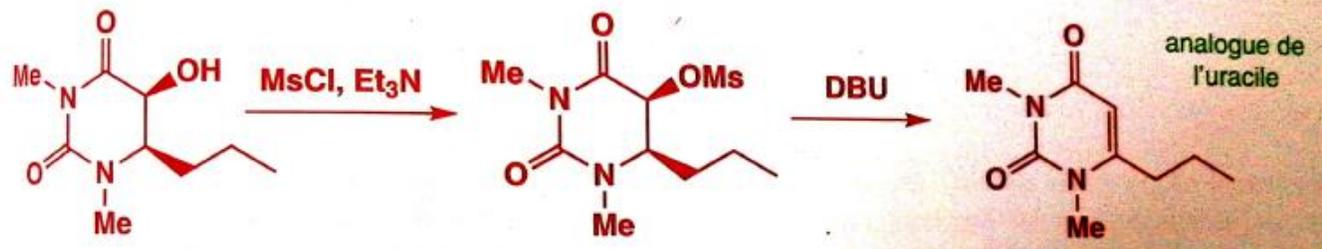
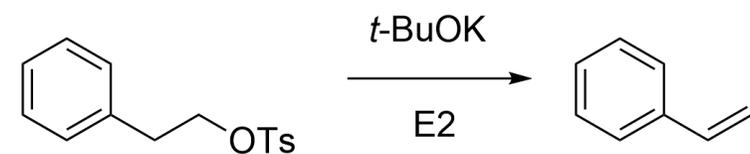
4.3 Elimination et groupe partant

Cas des alcools

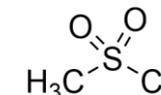
On retient :

E2 = milieu basique fort, donc OH(-) n'est JAMAIS un groupe partant dans E2

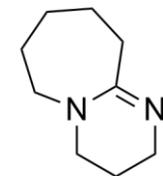
Élimination alcool selon E2 => activation sous forme tosylate (ou mésylate)



chlorure de tosylé
(TsCl)



chlorure de mésyle
(MsCl)



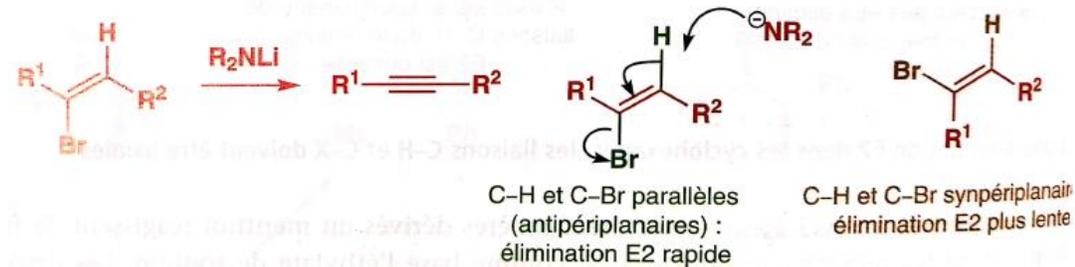
DBU

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-4-ène

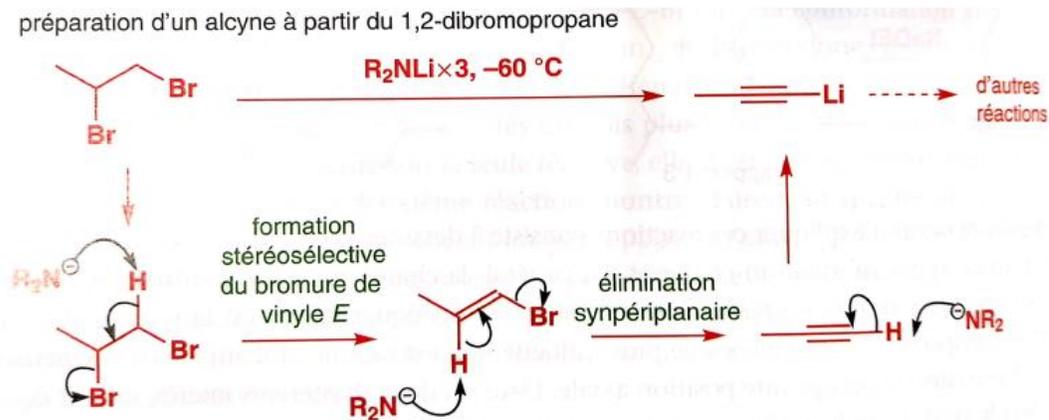
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.4 Élimination et préparation des alcynes

Réaction d'élimination sur un halogénure vinylique (en milieu fortement basique)



Réaction d'élimination sur un dihalogénure d'alkyle (en milieu fortement basique)



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

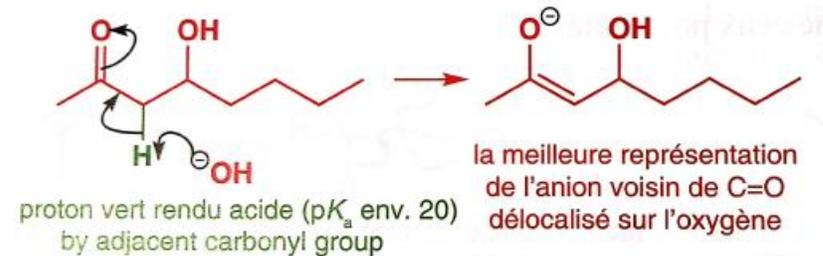
4.5 Un autre mécanisme : élimination E1bc

E1bc = élimination par la **base conjuguée**

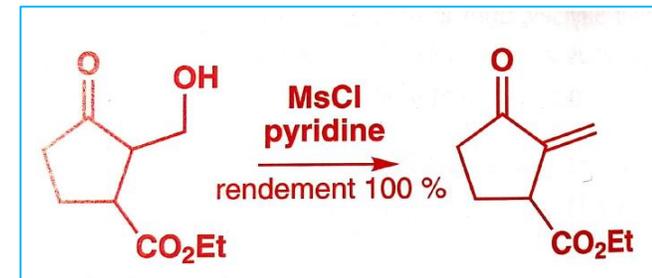
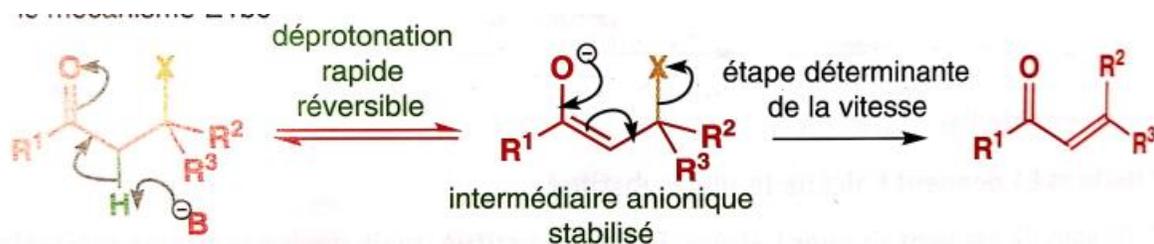
Concerne les **cétones possédant (1) un proton 'acide' en position α et (2) un OH en β**



via



➔ **mécanisme**



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

Chapitre 5 : Réactions d'addition

Généralités



Classification suivie dans le cours

5.1_Addition sur les alcènes

5.2_Addition sur les alcynes

5.3_Addition sur la fonction carbonyle

5.4_Addition sur la fonction carboxyle

Chapitre 5 : Réactions d'addition

Généralités



Classification suivie dans le cours

5.1_Addition sur les alcènes

5.2_Addition sur les alcynes

5.3_Addition sur la fonction carbonyle

5.4_Addition sur la fonction carboxyle

Addition électrophile

Halogénéation, hydrohalogénéation, époxydation, dihydroxylation, coupure oxydante, hydratation, hydroboration

Hydrogénation

Réactions péricycliques

Réaction de Diels-Alder
Réaction de métathèse

Chapitre 5 : Réactions d'addition

Addition électrophile sur les alcènes

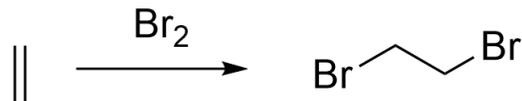
Principe général :

Alcène = fonction riche en électrons

➡ se comporte comme un nucléophile



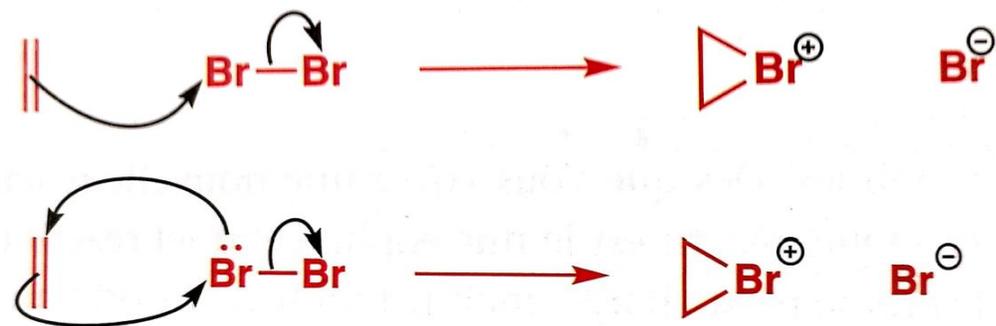
1_Halogénéation (addition de Br₂)



Obtention d'un dihalogénoalcane

Formation pont halogénium
intermédiaire

Mécanisme, étape 1 : intermédiaire bromonium

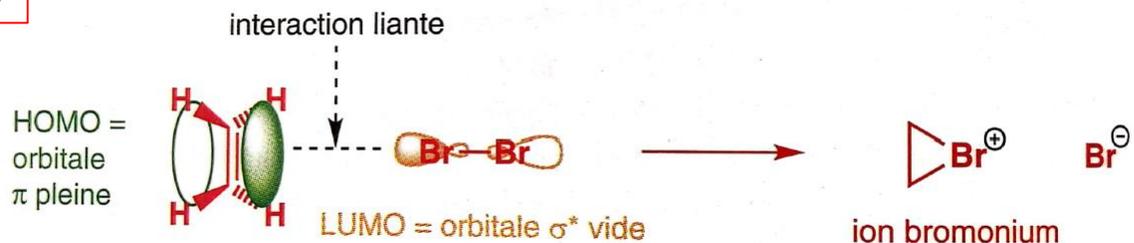


(étape réversible)

Chapitre 5 : Réactions d'addition

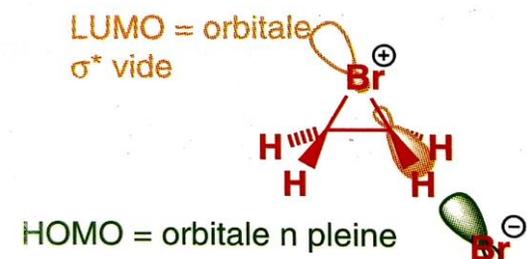
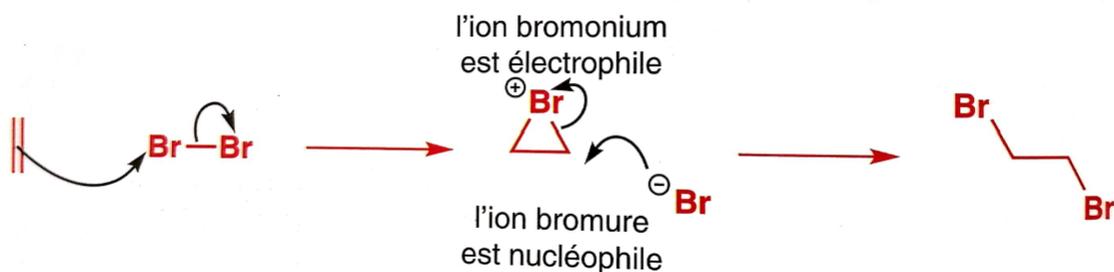
1_Halogénéation (addition de Br₂)

Approche orbitalaire



La HOMO de l'alcène attaque la LUMO de Br₂ => interaction perpendiculaire

Mécanisme, étape 2 : réaction S_N2 de l'ion bromure



Attaque halogénure du côté opposé au pont (addition *anti*)

I₂ et Br₂ = même mécanisme, pour Cl₂ autre mécanisme

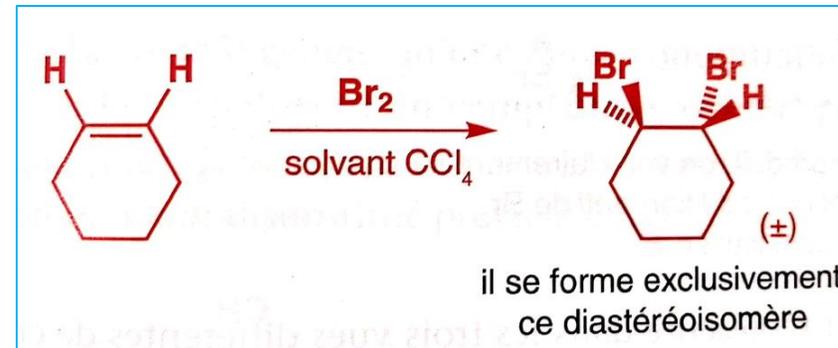
Chapitre 5 : Réactions d'addition

1_Halogénéation (addition de Br₂)

➔ stéréosélectivité

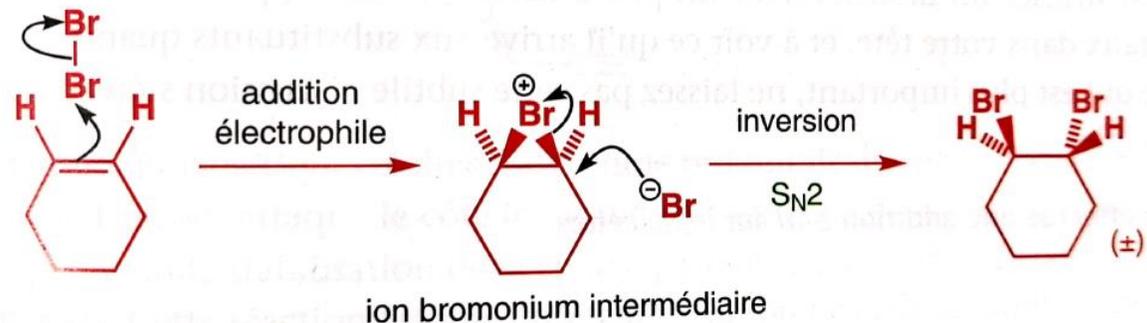
Exemple du cyclohexène

Obtention diastéréoisomère *anti* (racémique)



Explication :

Attaque de l'ion bromure selon une S_N2
=> face opposée au bromonium
(attaque *anti*)

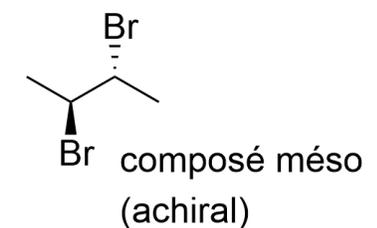
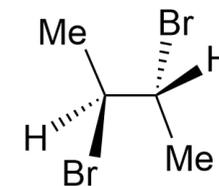
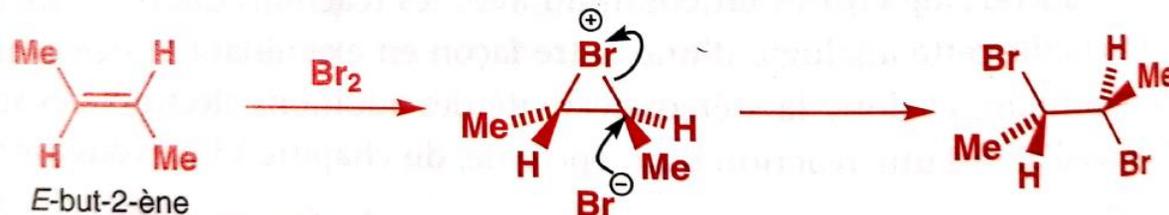
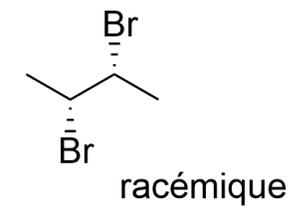
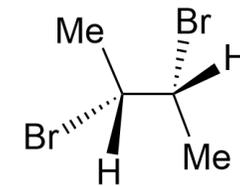
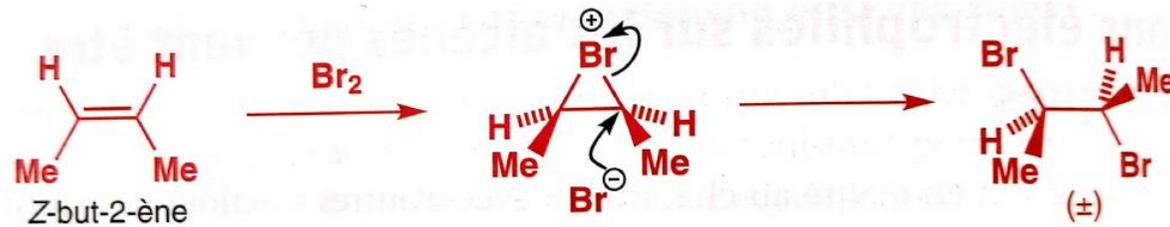


Chapitre 5 : Réactions d'addition

1_Halogénéation (addition de Br₂)

➔ Stéréosélectivité

Exemple du butène (*E* et *Z*)

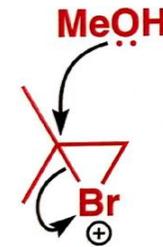
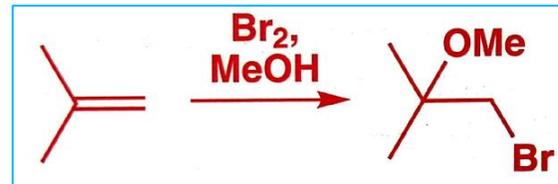


Chapitre 5 : Réactions d'addition

1_Halogénéation (addition de Br₂)

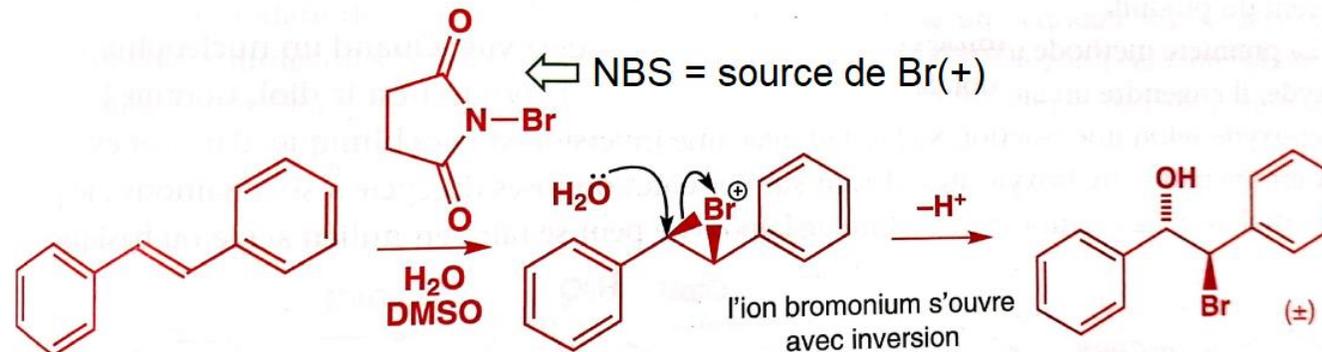
➔ Ouverture bromonium par un autre nucléophile que Br(-) Utilisation solvant polaire protique

Exemple du méthanol



le méthanol attaque le côté **le plus** substitué de l'ion bromonium

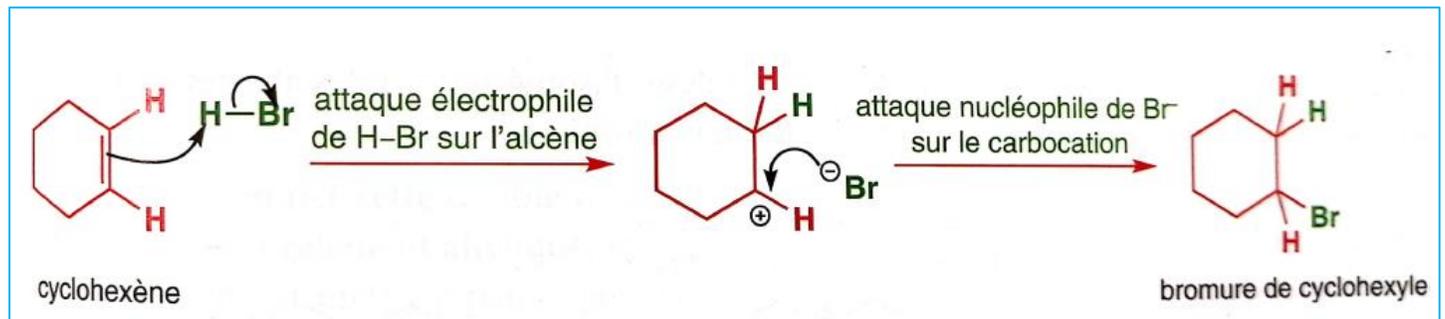
Exemple de l'eau



Chapitre 5 : Réactions d'addition

2_Hydrohalogénéation (addition HBr, HCl)

Addition acide HX sur un alcène



Réaction en deux étapes avec formation carbocation intermédiaire

Première étape réversible (= formation carbocation),

Seconde étape irréversible (= réaction avec le nucléophile)

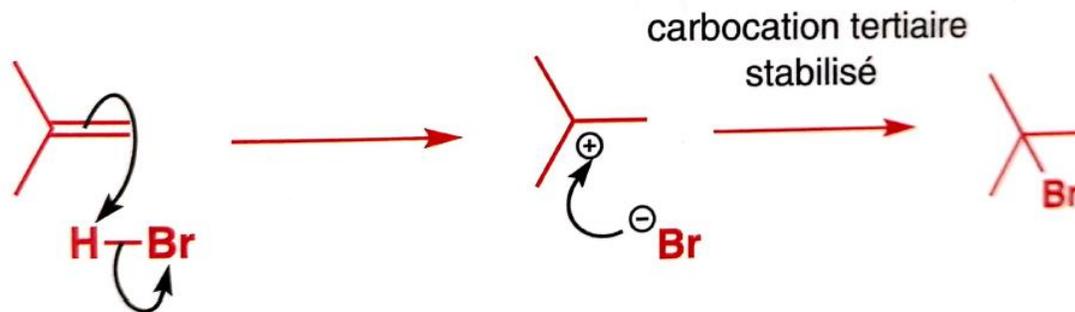
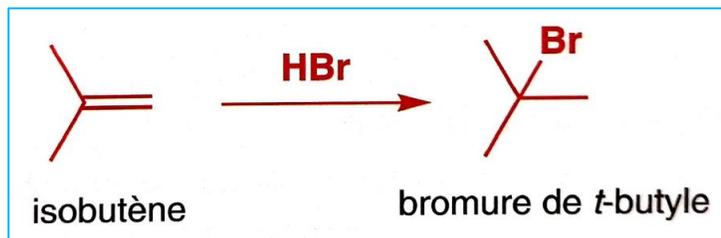
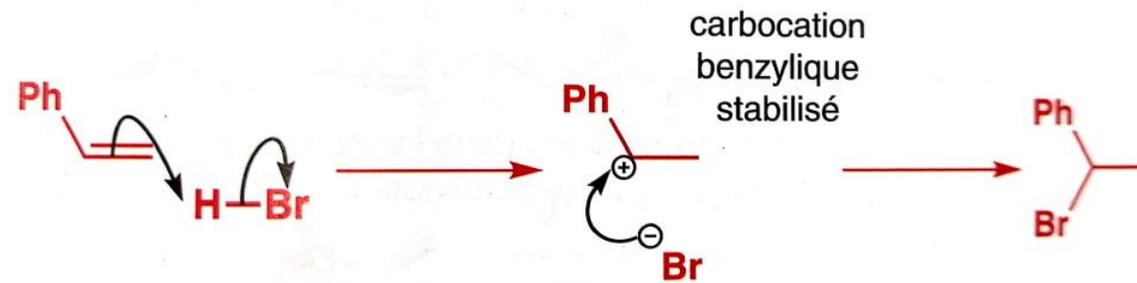
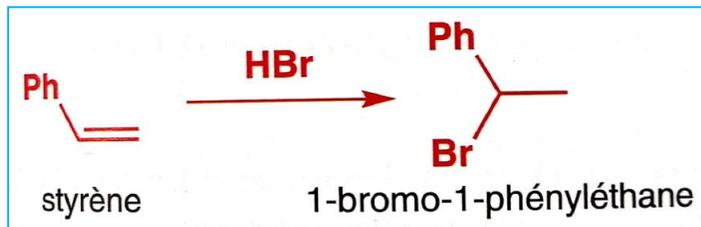
La stabilité du carbocation conditionne la régiosélectivité = règle de **Markovnikov**

=> formation du carbocation le plus stable

Chapitre 5 : Réactions d'addition

2_Hydrohalogénéation (addition HBr, HCl)

➔ Régiosélectivité : *exemples*



Chapitre 5 : Réactions d'addition

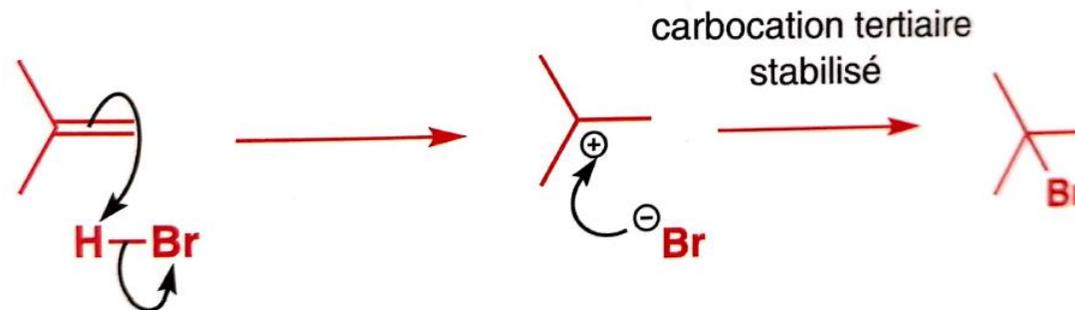
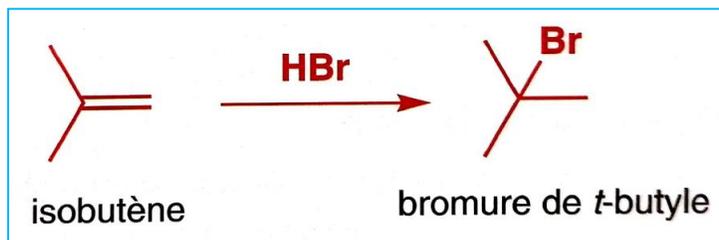
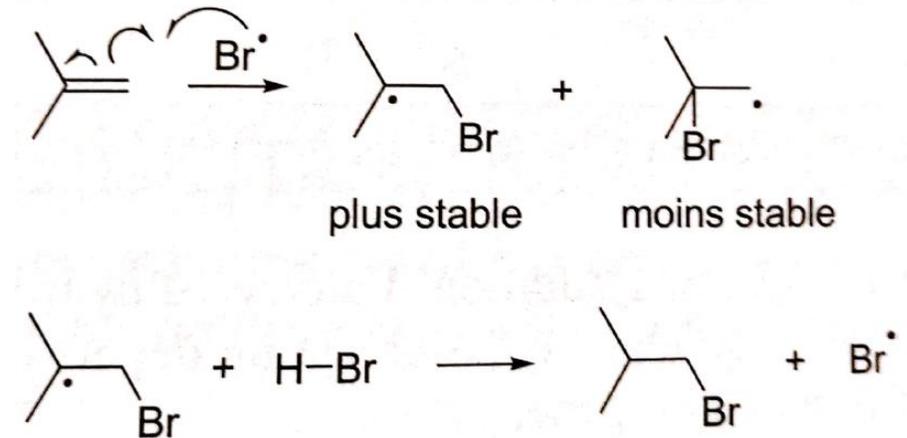
2_Hydrohalogénéation (addition HBr, HCl)

➔ Régiosélectivité : *exemples*

Substitution en position terminale

=> **conditions radicalaires**

(effet **Kharash**)



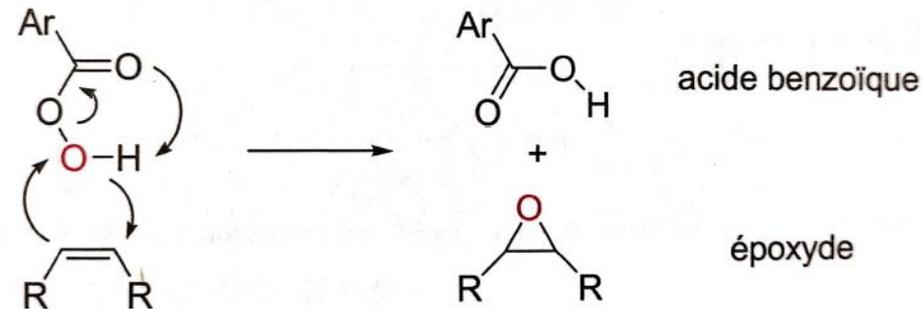
Chapitre 5 : Réactions d'addition

3_Epoxydation

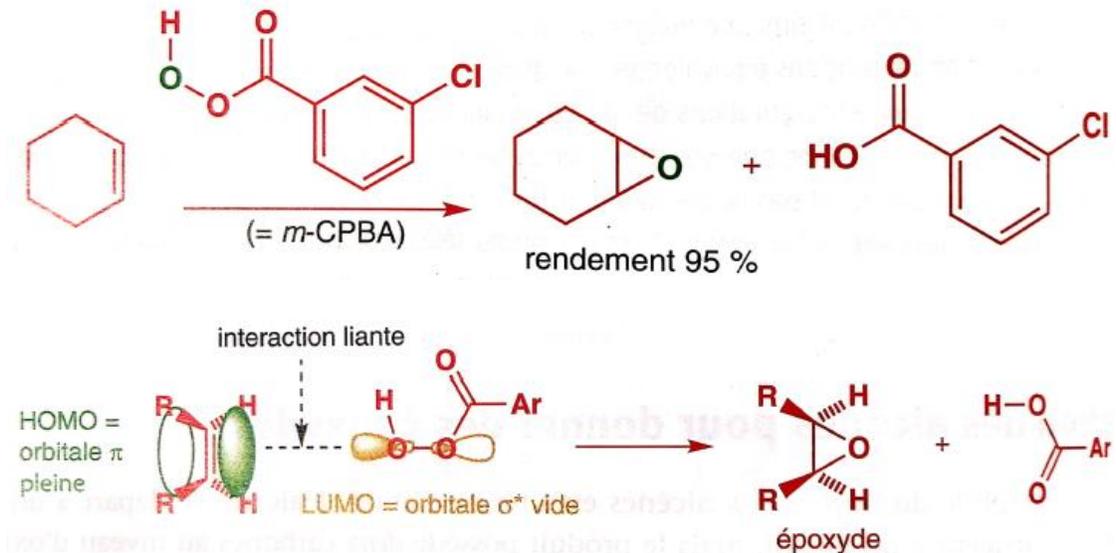
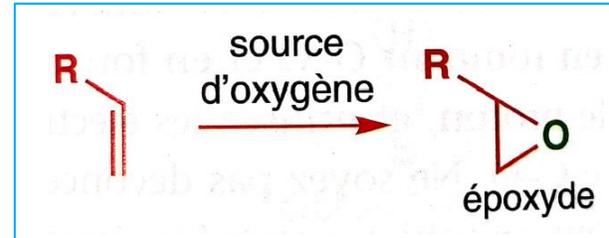
Époxyde = oxirane

Époxydation = réaction d'oxydation

Réaction concertée mettant en jeu un peracide => *m*CPBA



Renvoi cours 3 (ouverture époxyde)



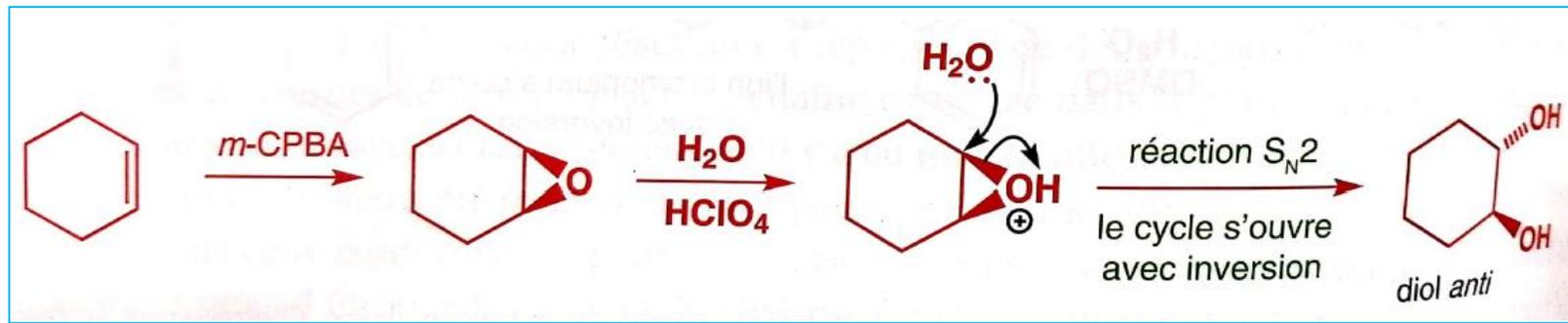
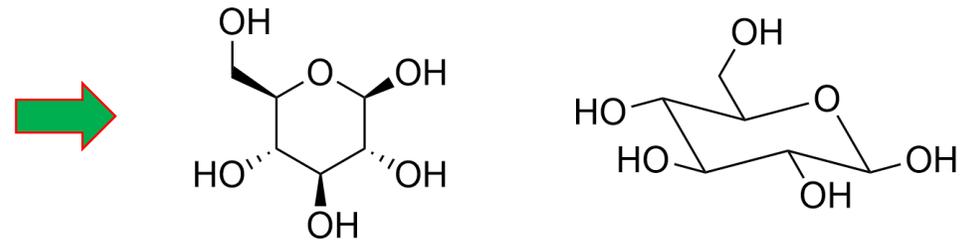
Chapitre 5 : Réactions d'addition

4_Dihydroxylation

Méthode d'accès aux 1,2 diols

Méthode 1 : indirecte => diol anti

Stratégie : époxydation puis ouverture selon un mécanisme S_N2 (*anti*)



Chapitre 5 : Réactions d'addition

4_Dihydroxylation

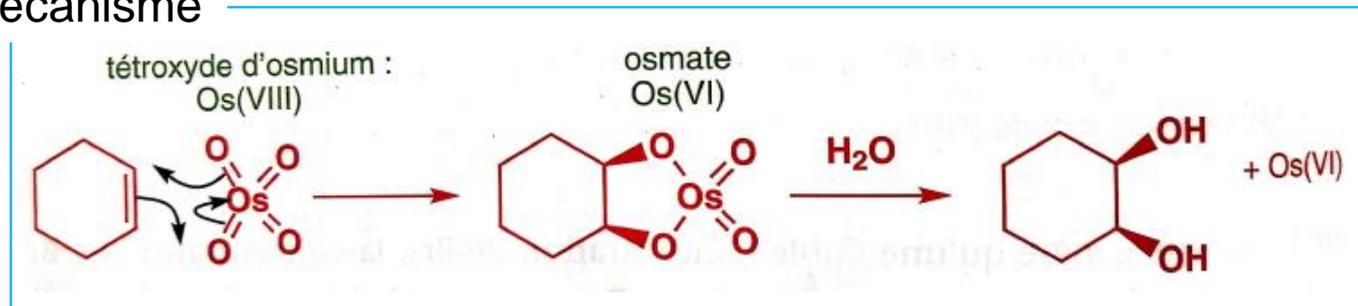
Méthode d'accès aux 1,2 diols

Méthode 2 : directe => diol *syn*

Stratégie : utilisation OsO_4



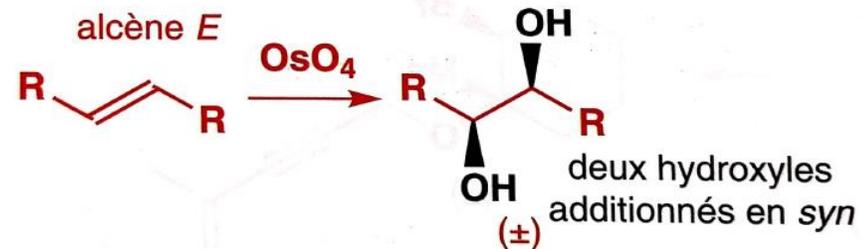
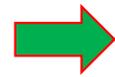
Mécanisme



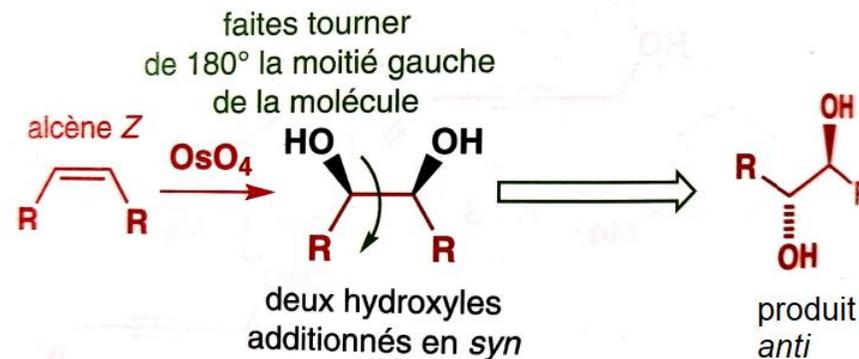
Os(VI) régénéré en fin de réaction par un oxydant (par exemple NMO)

Chapitre 5 : Réactions d'addition

Exemples



Mélange racémique



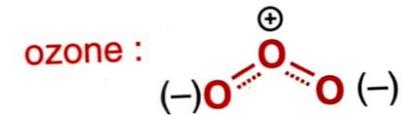
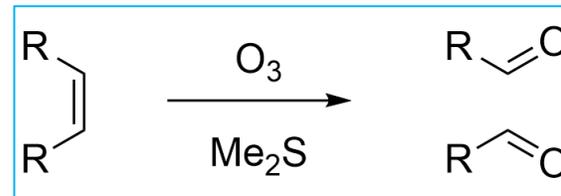
Composé méso
(achiral)

Chapitre 5 : Réactions d'addition

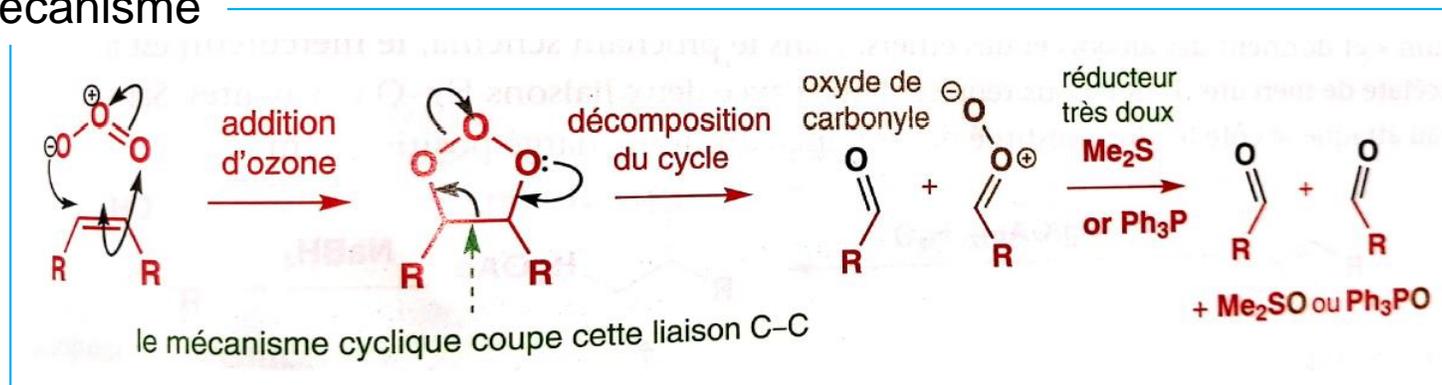
5_Coupure oxydante

Rupture de la liaison C=C

Méthode 1 : ozonolyse



Mécanisme

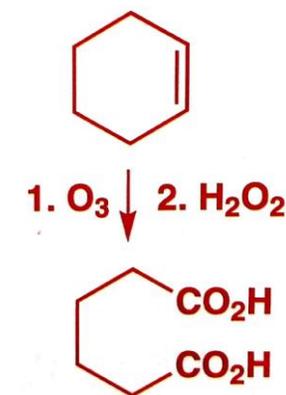
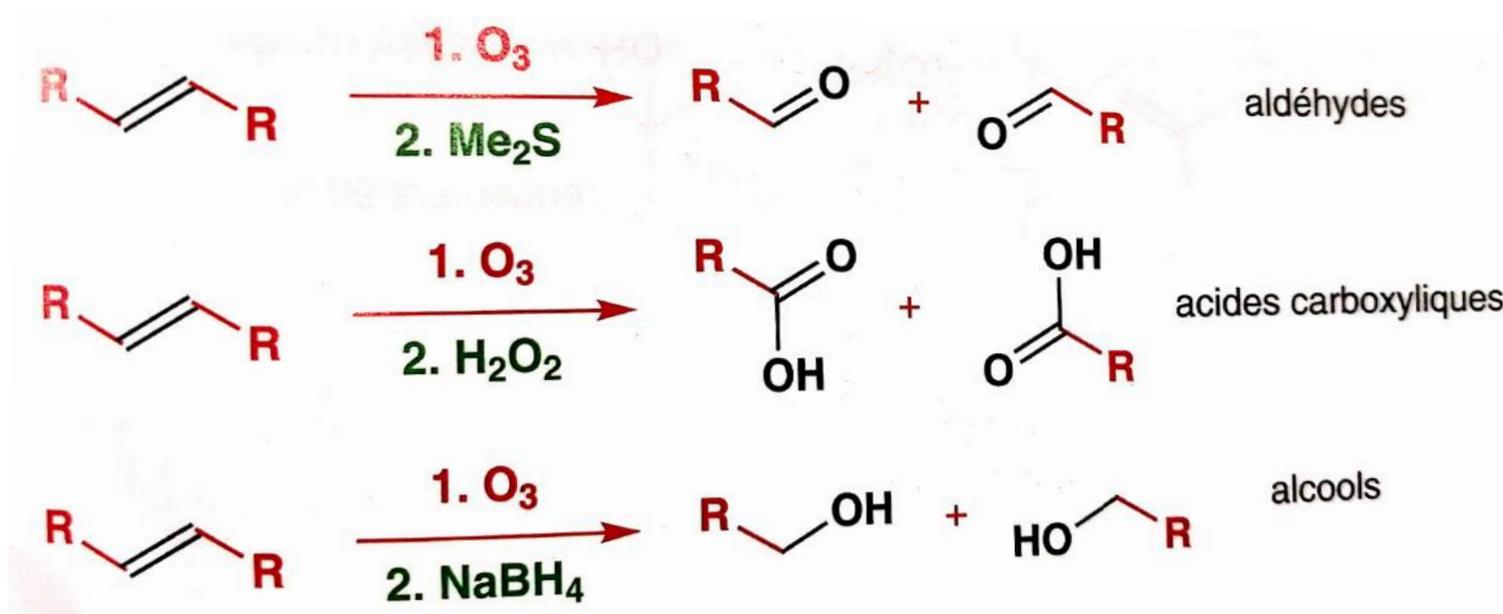


Chapitre 5 : Réactions d'addition

5_Coupure oxydante

Méthode 1 : ozonolyse

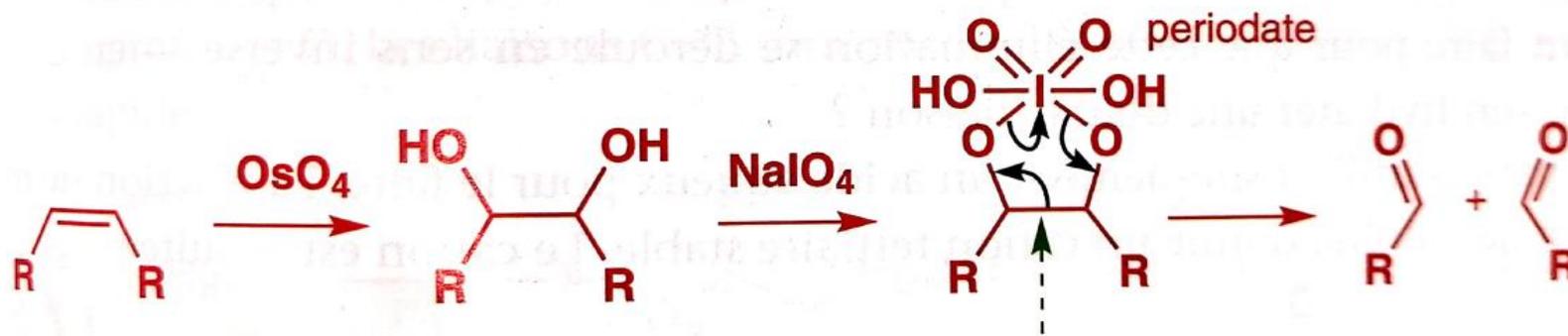
En fonction de la nature du traitement des ozonides intermédiaires
=> formation alcool, aldéhyde ou acide carboxylique



Chapitre 5 : Réactions d'addition

5_Coupure oxydante

Méthode 2 : périodate de sodium (NaIO_4)



le mécanisme cyclique coupe cette liaison C-C

Stratégie en deux étapes :

(1) Dihydroxylation par OsO_4

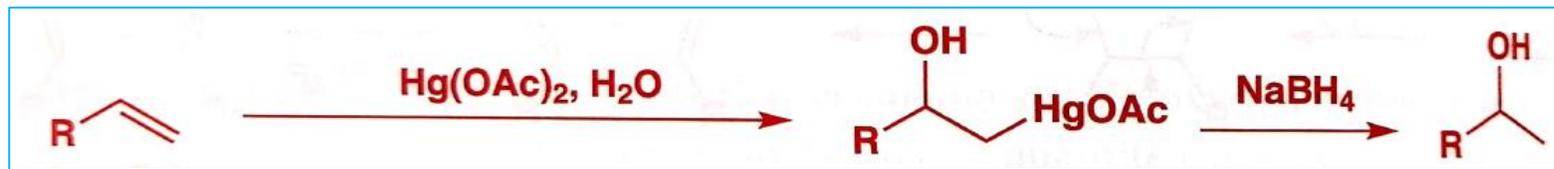
(2) Coupure du diol *syn* par NaIO_4 (mécanisme concerté)

Chapitre 5 : Réactions d'addition

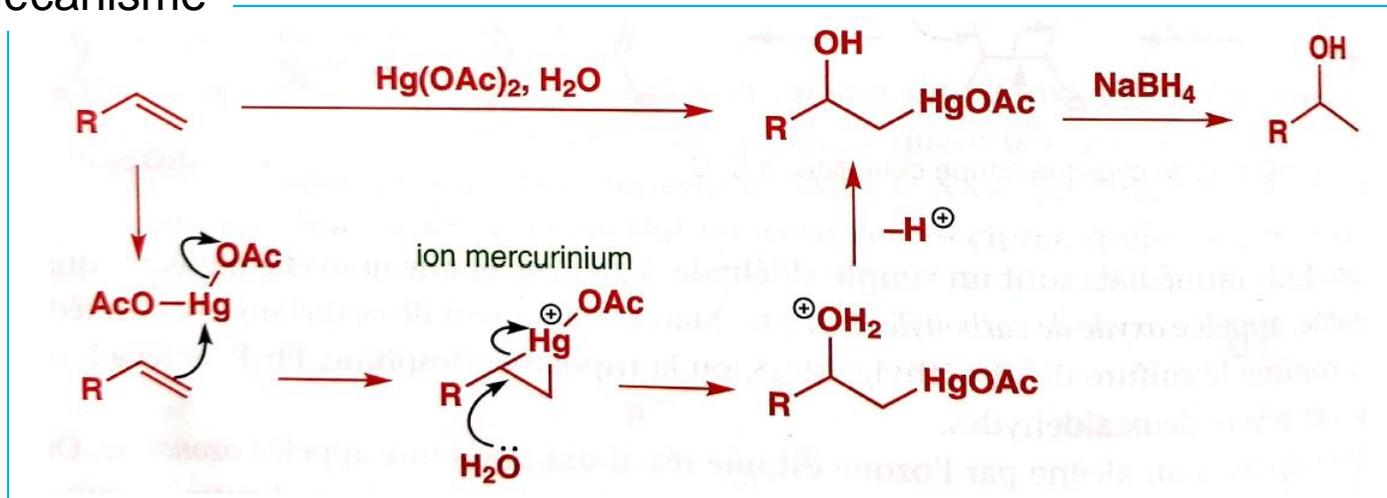
6_Réaction d'hydratation

oxymercuration

Réaction inverse de la déshydratation



Mécanisme



Mercure = vif-argent (quicksilver !)

Nucléophile mou

Attaque H_2O type Markovnikov

Chapitre 5 : Réactions d'addition

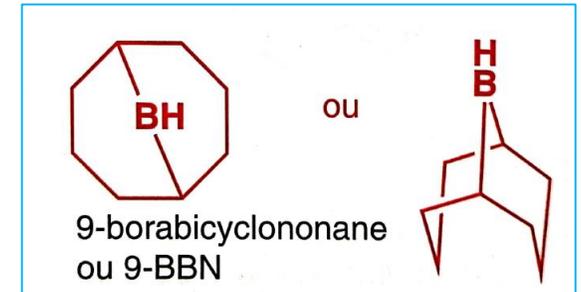
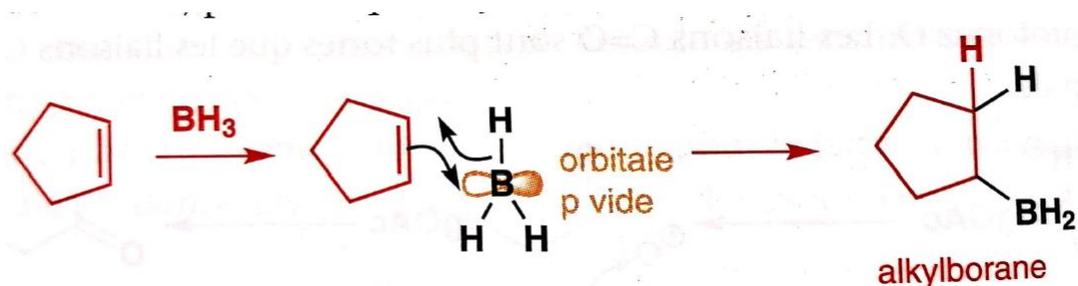
7_Réaction d'hydroboration

➔ Accès alcool primaire

Chimie du bore => alkylborane

Agent d'hydroboration : BH_3 , 9-BBN

Etape 1 : addition => formation d'un alkylborane



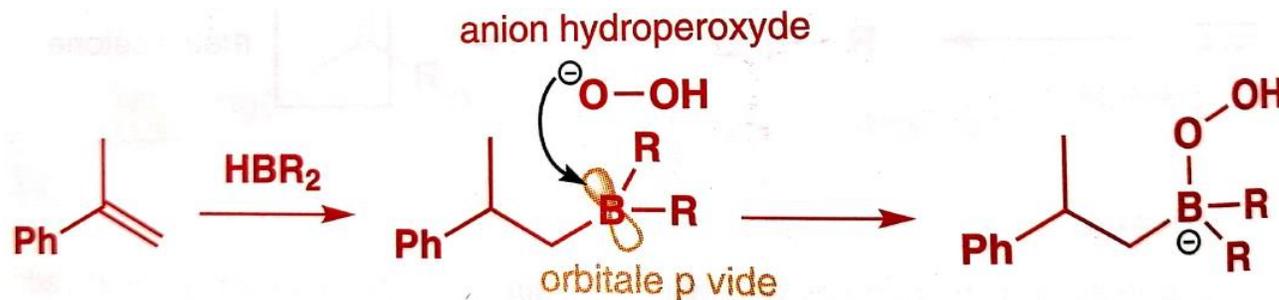
Addition syn H-BH_2

Addition régio- et stéréosélective

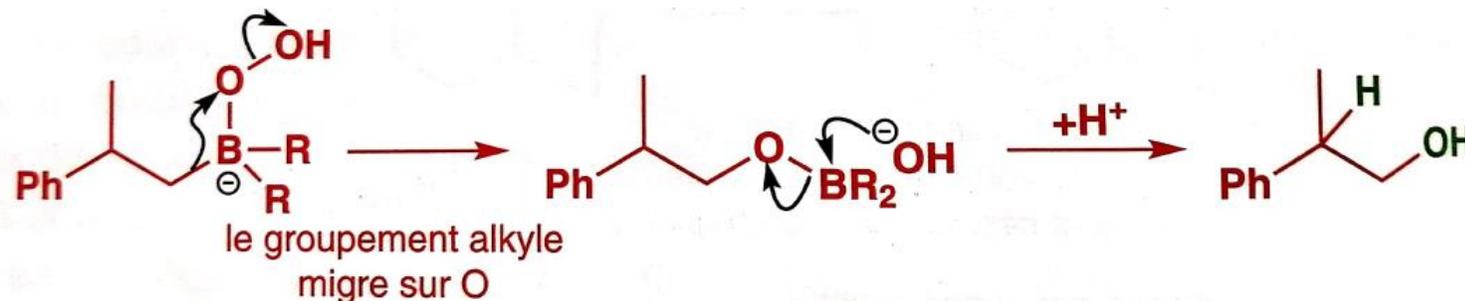
Chapitre 5 : Réactions d'addition

7_Réaction d'hydroboration

Etape 2 : hydrolyse de l'alkylborane par oxydation en milieu basique (NaOH, H₂O₂)



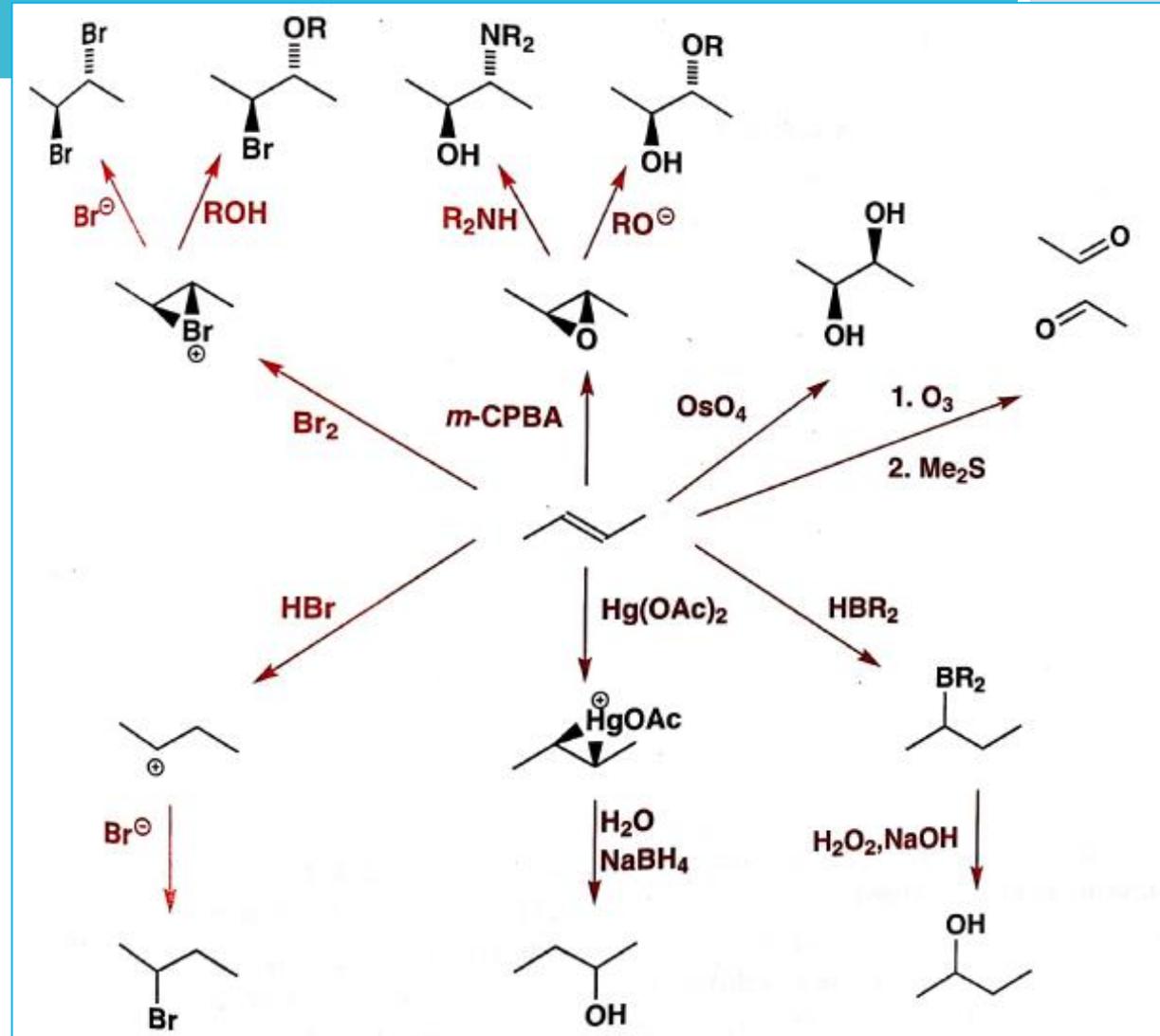
Composé instable (liaison O-O faible)
=> départ OH(-) avec migration
substituant



Chapitre 5 : Réactions d'addition

Addition électrophile sur les alcènes

Récapitulatif



Fin cours 5

Myelin

doi: 10.2210/rcsb_pdb/
goodsell-gallery-030)



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



Easy_chemistry@4ever