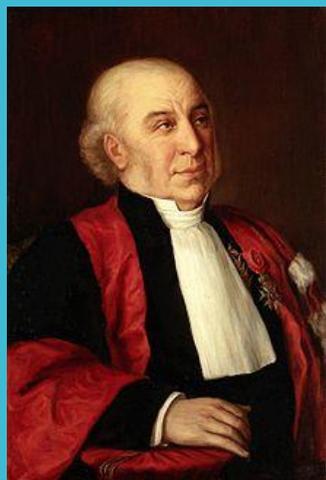
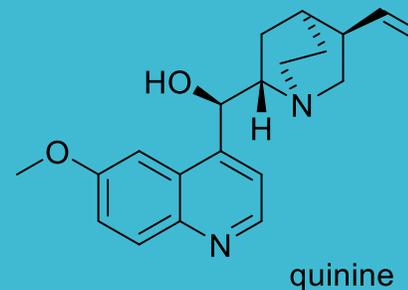
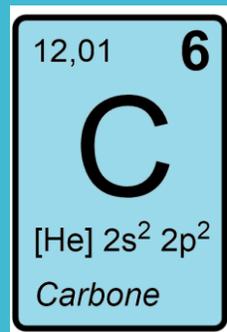
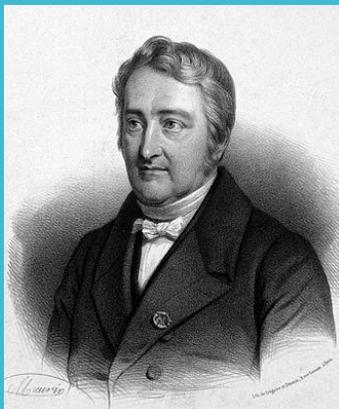
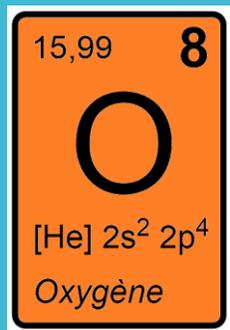


# UE 8 Pharmacie

Pierre Joseph Pelletier  
(1788-1842)  
Pharmacien et Chimiste



Joseph Bienaimé Caventou  
(1795-1877)  
Pharmacien et Chimiste



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

# 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

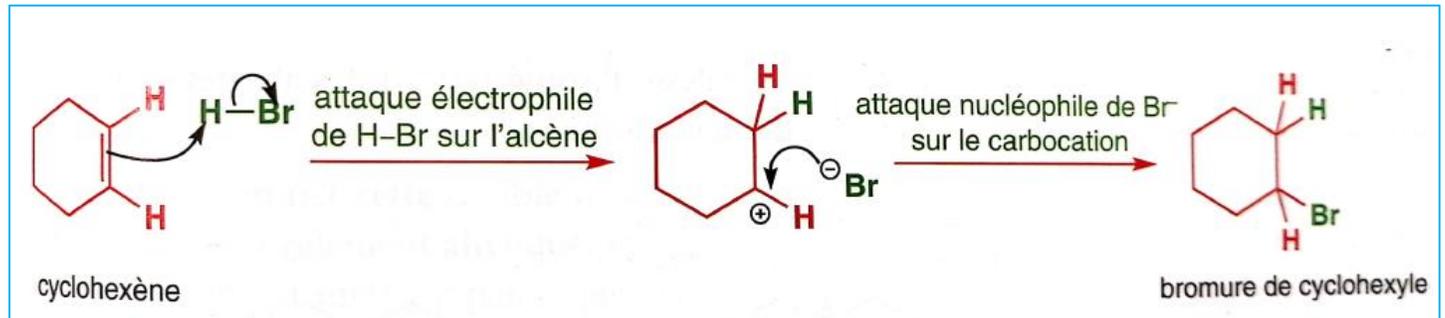
## Réactions péricycliques

Réaction de Diels-Alder  
Réaction de métathèse

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 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)

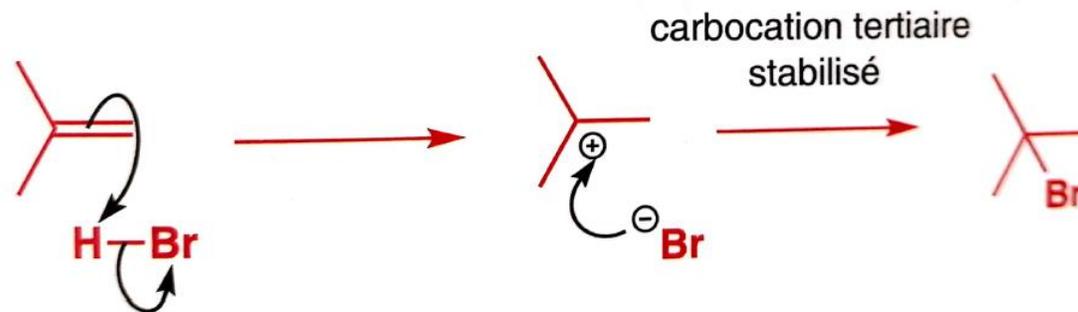
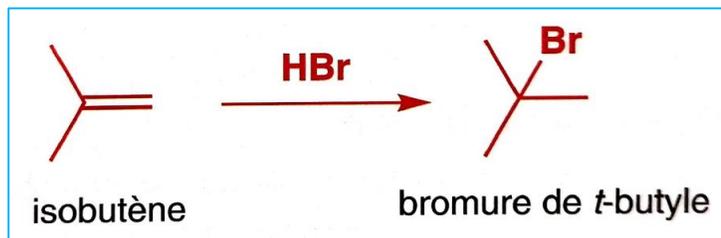
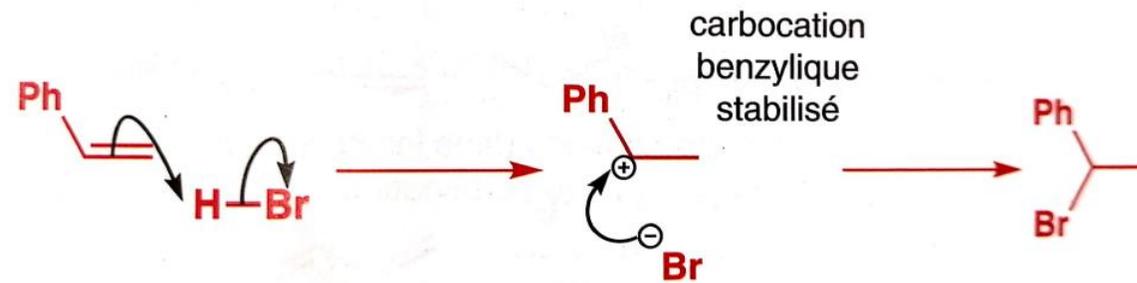
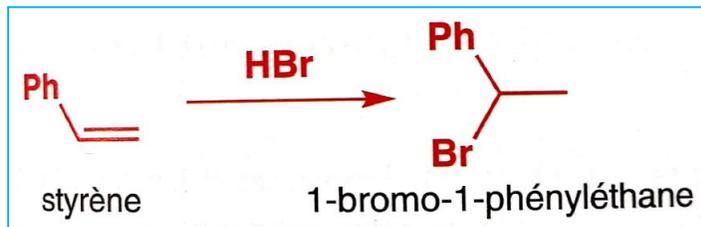
La stabilité du carbocation conditionne la régiosélectivité = règle de **Markovnikov**

=> formation du carbocation le plus stable

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 2\_Hydrohalogénéation (addition HBr, HCl)

➔ Régiosélectivité : *exemples*



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

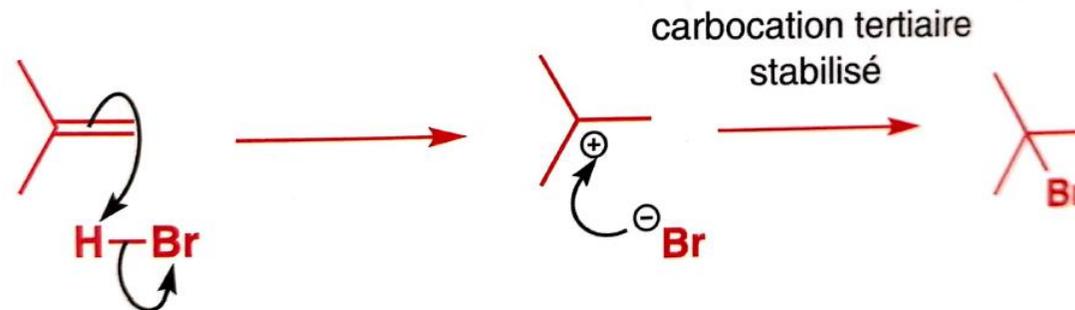
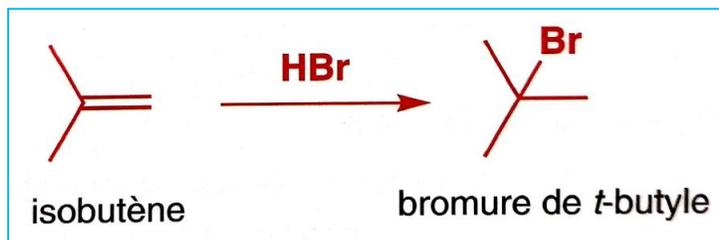
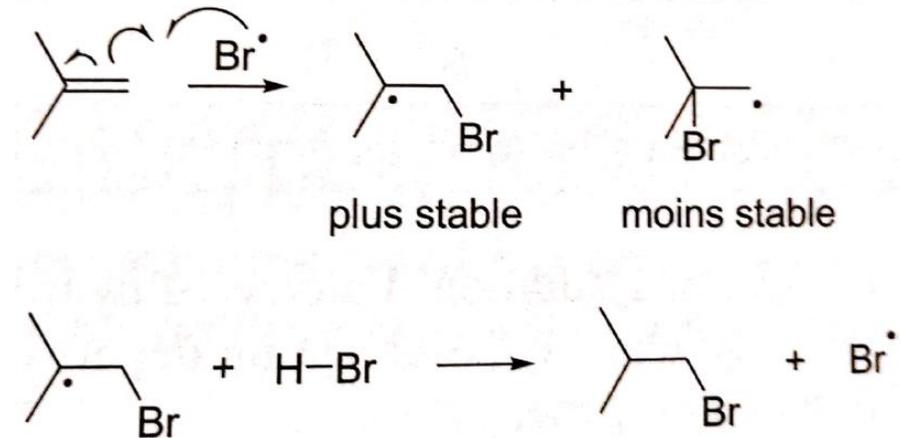
## 2\_Hydrohalogénéation (addition HBr, HCl)

➔ Régiosélectivité : *exemples*

Substitution en position terminale

=> **conditions radicalaires**

(effet **Kharash**)



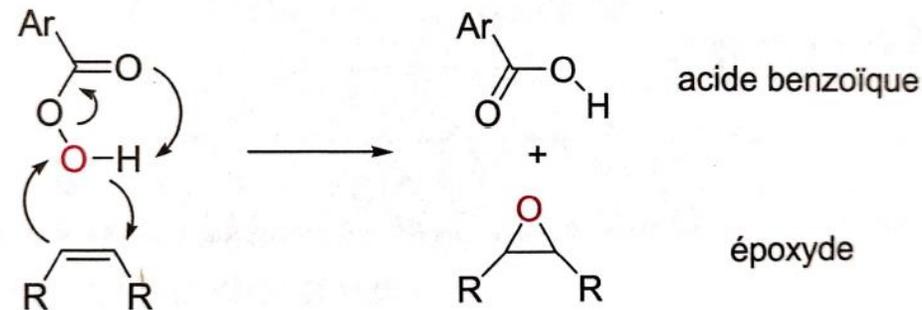
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 3\_Epoxydation

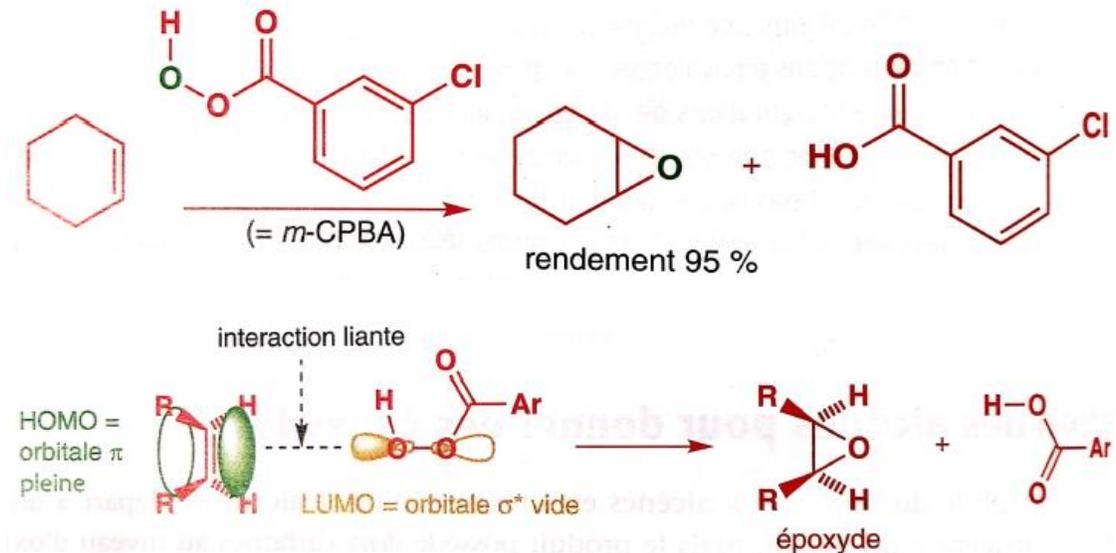
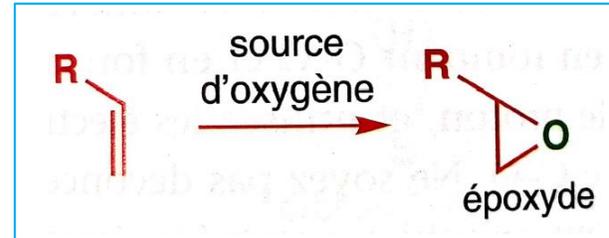
Époxyde = oxirane

**Époxydation = réaction d'oxydation**

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



*Renvoi cours 3 (ouverture époxyde)*



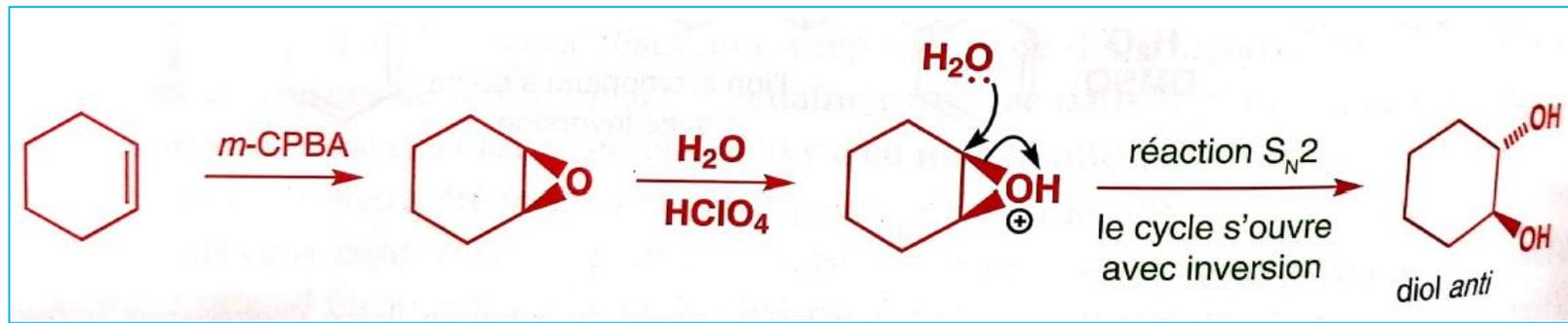
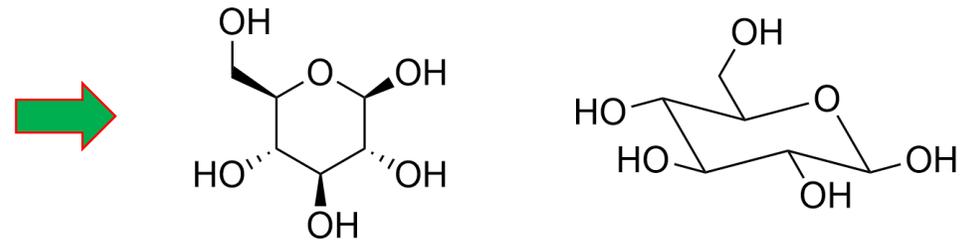
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 4\_Dihydroxylation

Méthode d'accès aux 1,2 diols

Méthode 1 : indirecte => diol anti

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



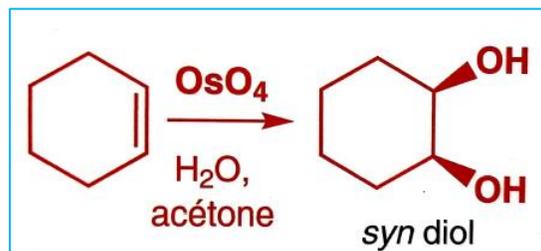
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 4\_Dihydroxylation

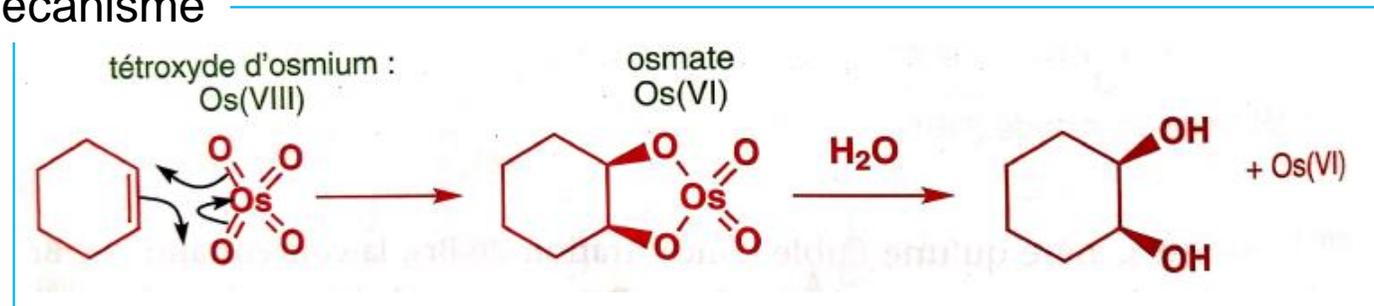
Méthode d'accès aux 1,2 diols

Méthode 2 : directe => diol *syn*

Stratégie : utilisation  $\text{OsO}_4$



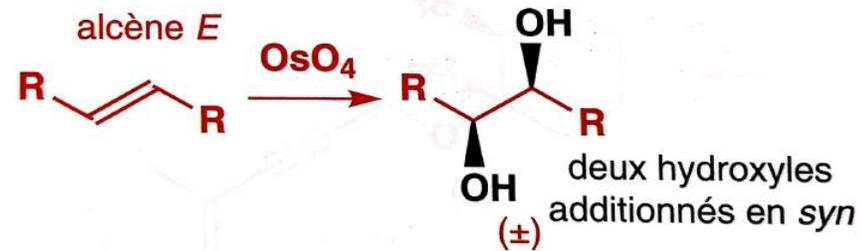
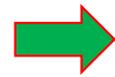
## Mécanisme



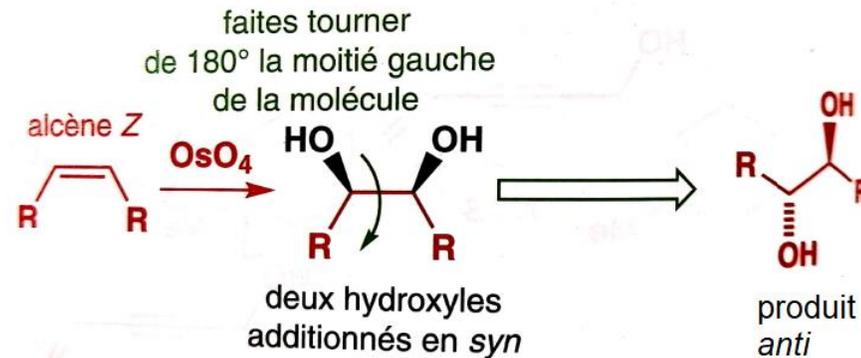
$\text{Os(VI)}$  régénéré en fin de réaction par un oxydant (par exemple NMO)

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Exemples



Mélange racémique



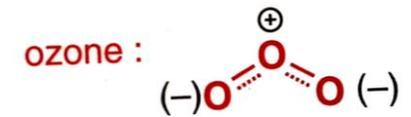
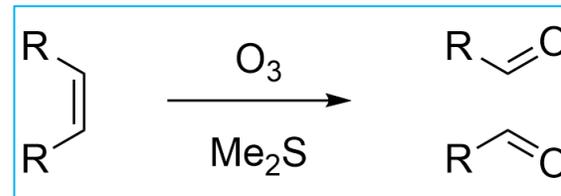
Composé méso  
(achiral)

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

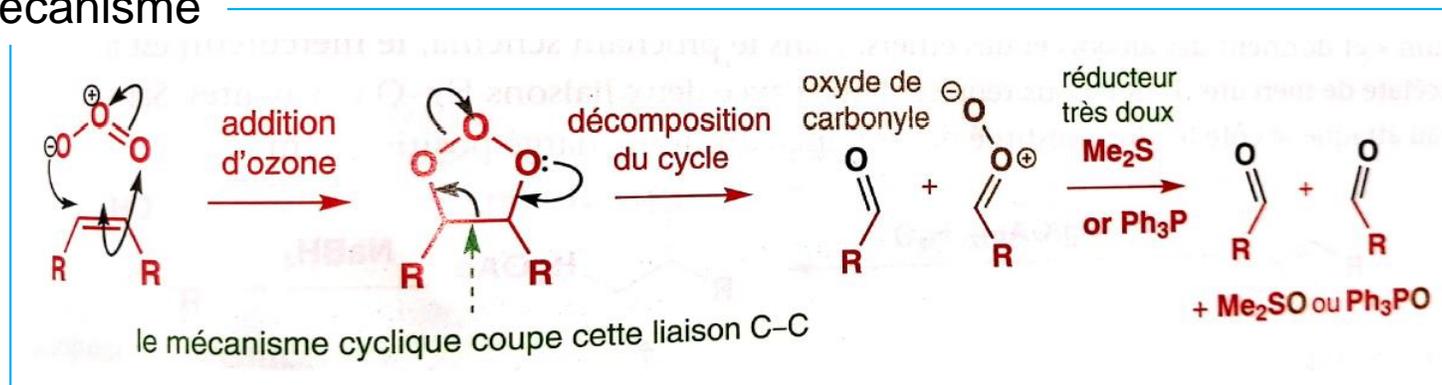
## 5\_Coupure oxydante

Rupture de la liaison C=C

## Méthode 1 : ozonolyse



## Mécanisme

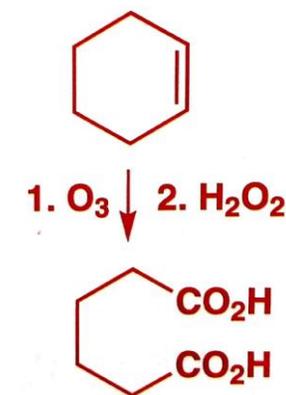
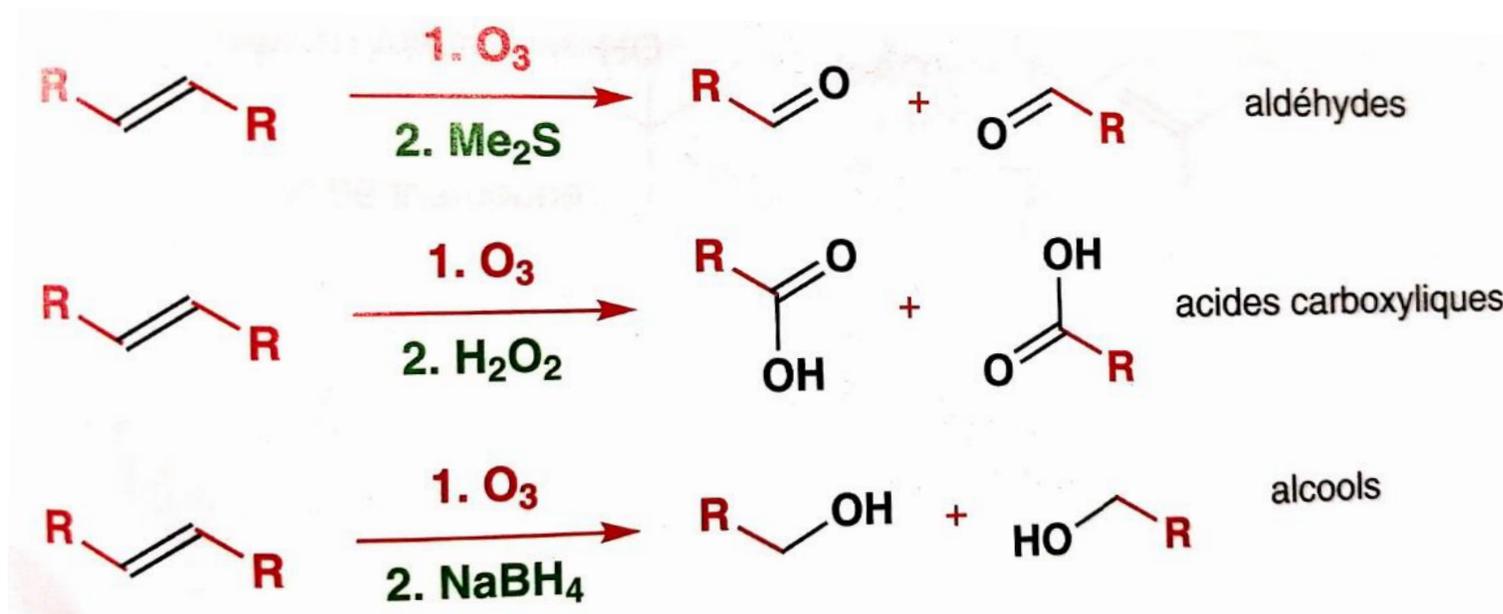


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 5\_Coupure oxydante

### Méthode 1 : ozonolyse

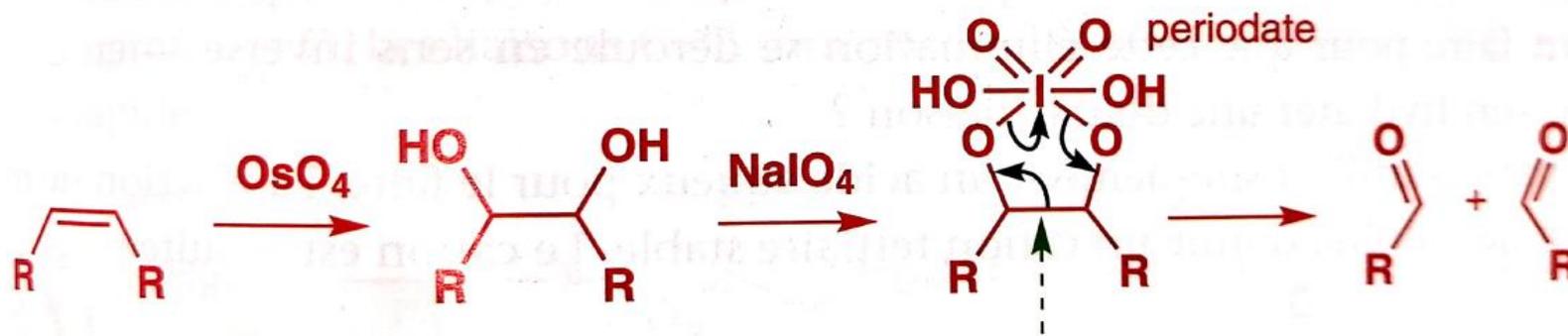
En fonction de la nature du traitement des ozonides intermédiaires  
=> formation alcool, aldéhyde ou acide carboxylique



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 5\_Coupure oxydante

### Méthode 2 : périodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ )



le mécanisme cyclique coupe cette liaison C-C

Stratégie en deux étapes :

(1) Dihydroxylation par  $\text{OsO}_4$

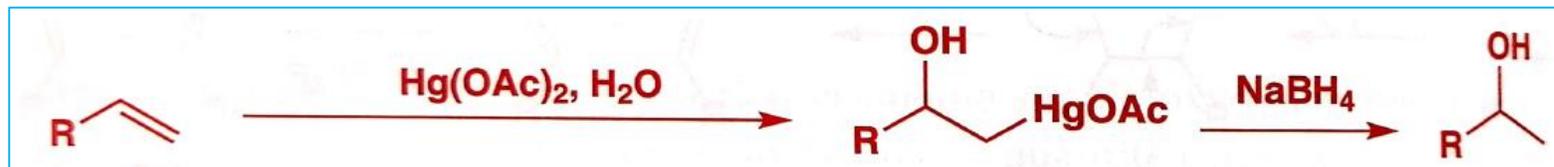
(2) Coupure du diol *syn* par  $\text{NaIO}_4$  (mécanisme concerté)

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

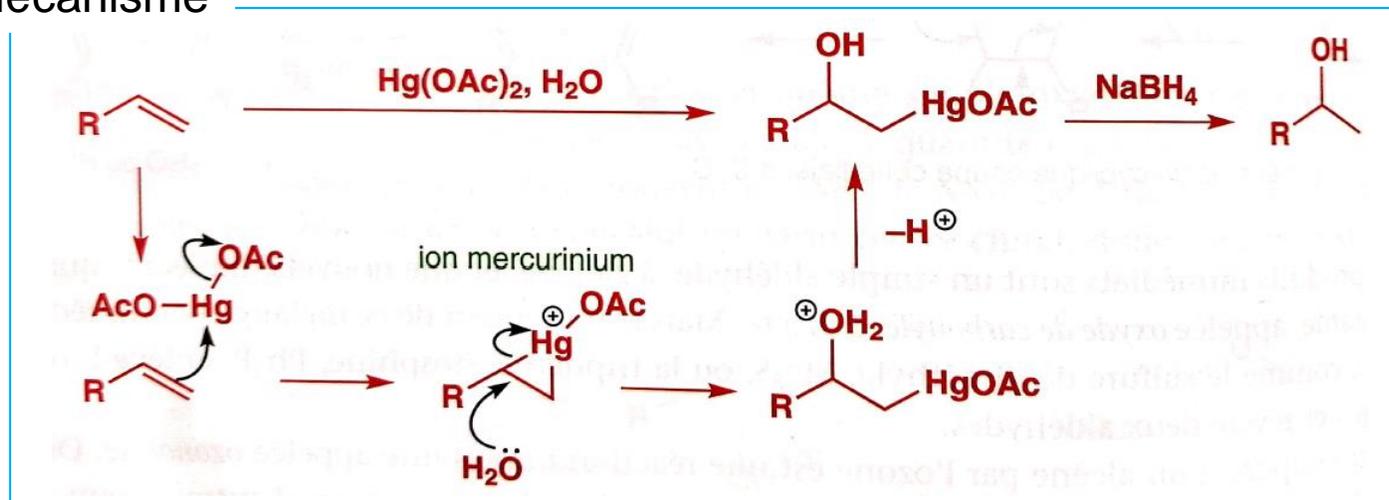
## 6\_Réaction d'hydratation

oxymercuration

Réaction inverse de la déshydratation



Mécanisme



Mercure = vif-argent (quicksilver !)

Nucléophile mou

Attaque  $\text{H}_2\text{O}$  type Markovnikov

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

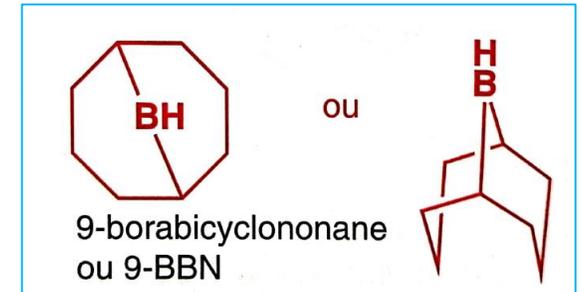
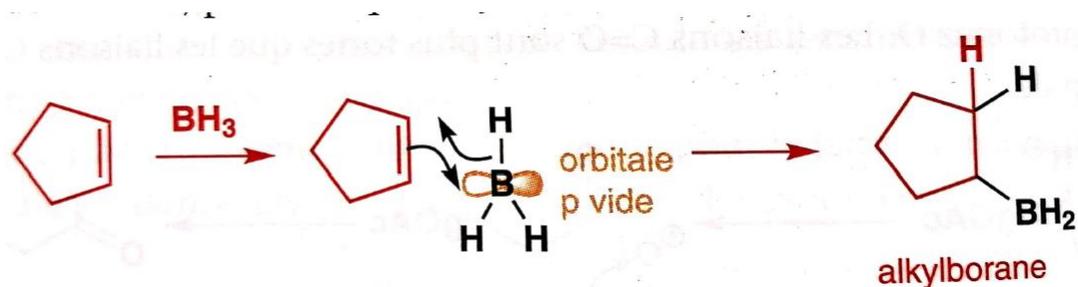
## 7\_Réaction d'hydroboration

➔ Accès alcool primaire

Chimie du bore => alkylborane

Agent d'hydroboration :  $\text{BH}_3$ , 9-BBN

Etape 1 : addition => formation d'un alkylborane



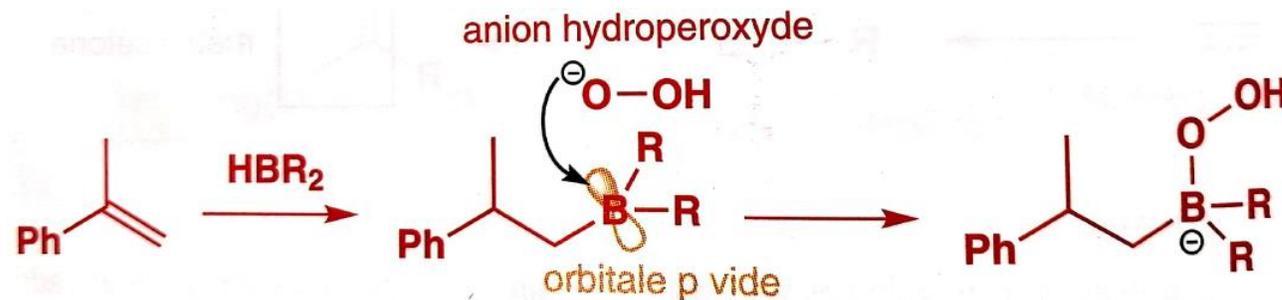
Addition *syn* H- $\text{BH}_2$

Addition régio- et stéréosélective

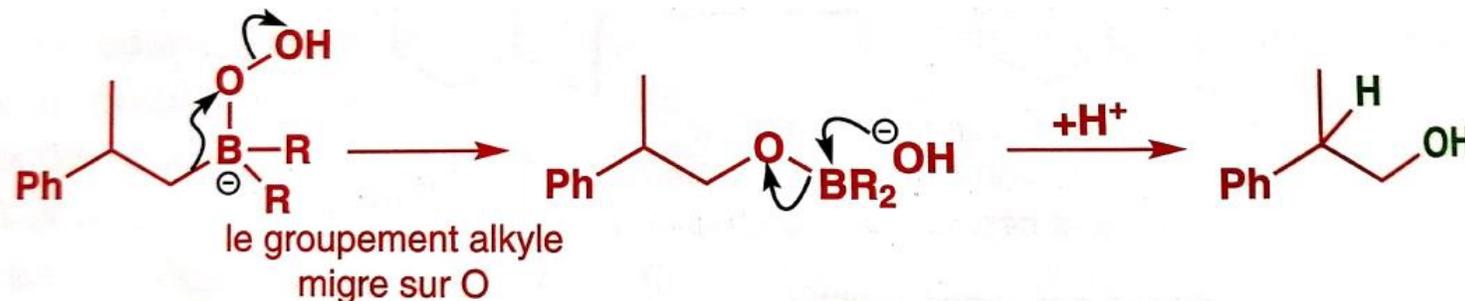
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 7\_Réaction d'hydroboration

### Etape 2 : hydrolyse de l'alkylborane par oxydation en milieu basique (NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)



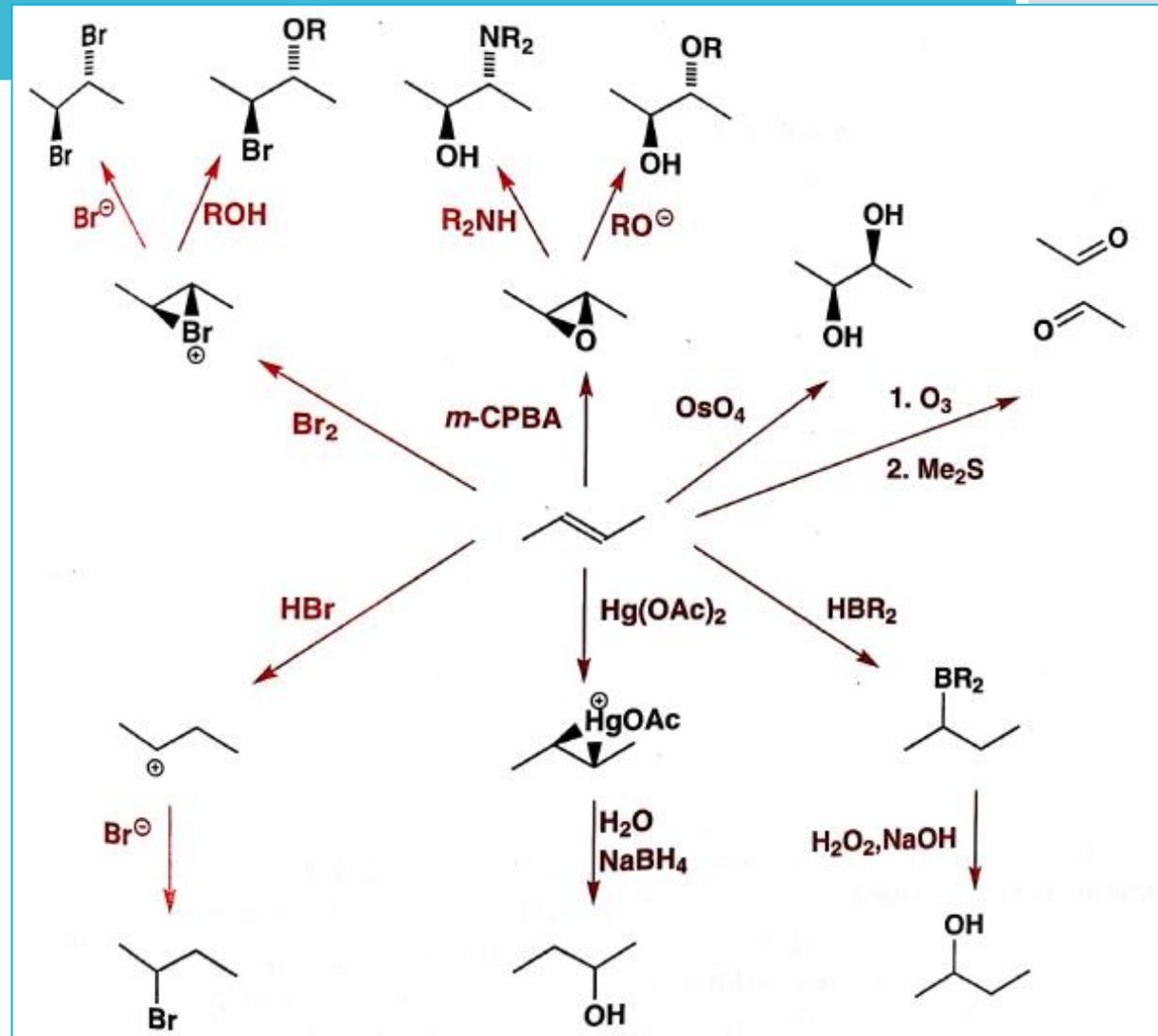
Composé instable (liaison O-O faible)  
=> départ OH(-) avec migration  
substituant



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

Addition électrophile sur les alcènes

Récapitulatif



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Hydrogénation des alcènes

➔ Principe général :

Hydrogène  $H_2$  = réducteur le plus simple des doubles liaisons  $C=C$  (aussi  $C=N$ ,  $C\equiv C$  et  $C\equiv N$ )

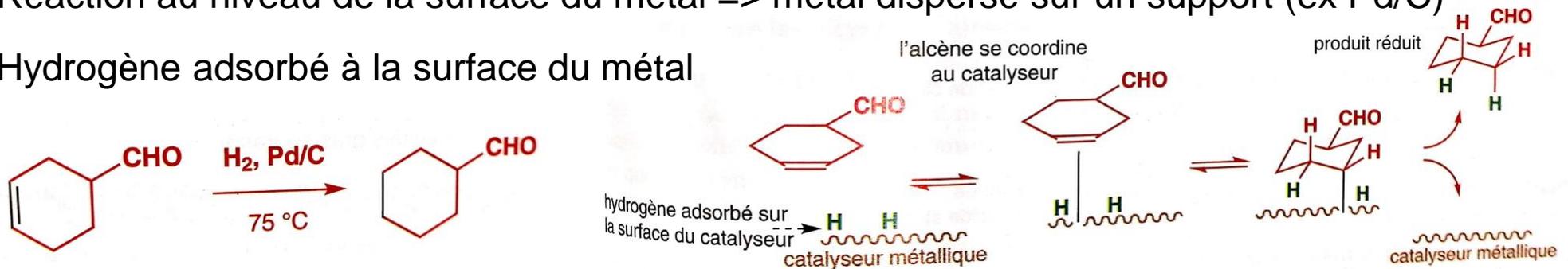
Présence d'un catalyseur métallique (Pd, Pt, Ni, Rh) => hydrogénation catalytique

Solvant polaire protique (EtOH) ou aprotique (AcOEt)

Mécanisme général

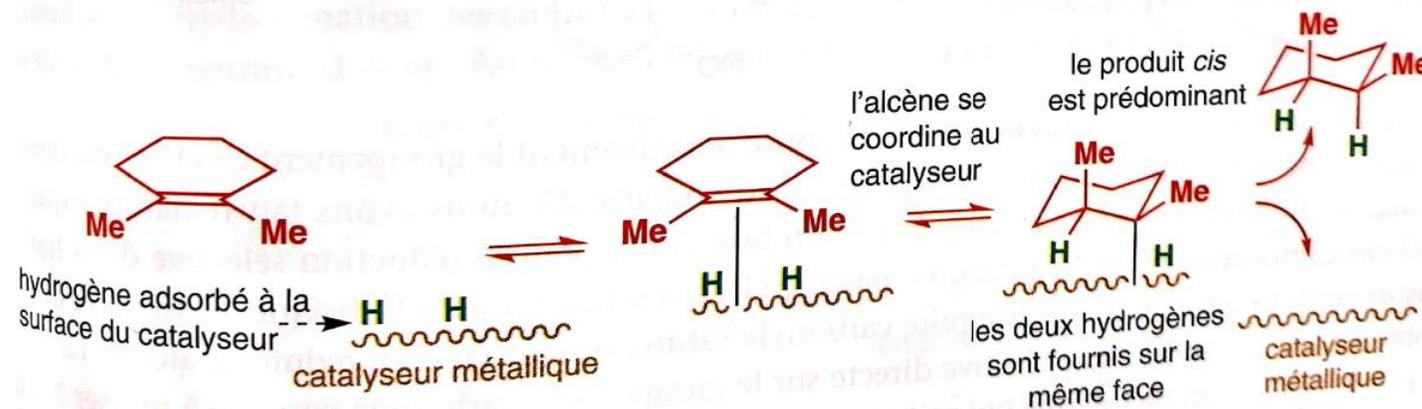
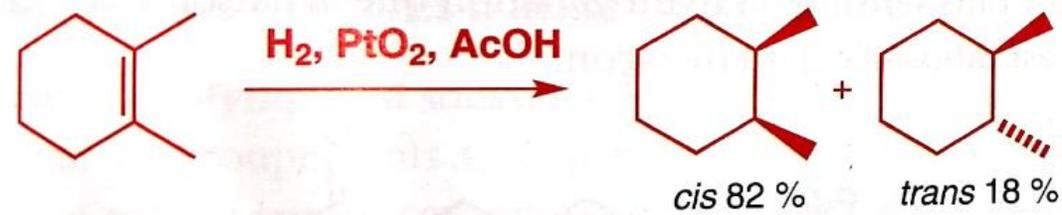
Réaction au niveau de la surface du métal => métal dispersé sur un support (ex Pd/C)

Hydrogène adsorbé à la surface du métal



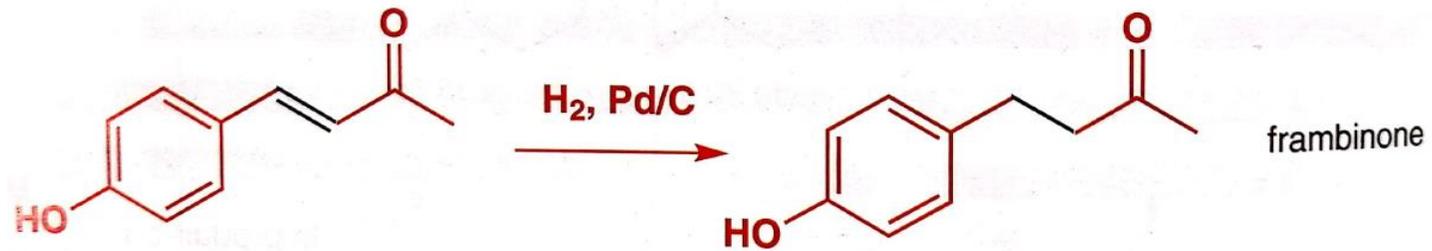
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

Stéréosélectivité => addition des 2 H sur la même face

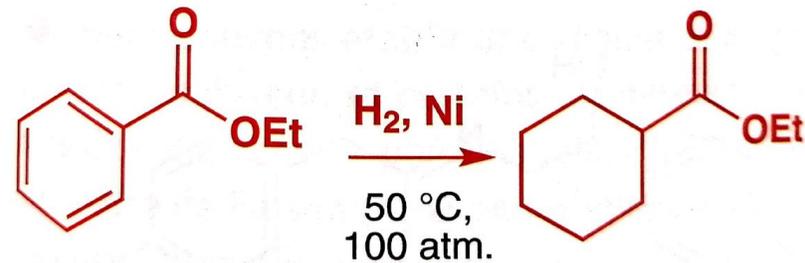


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

Sélectivité : alcènes versus carbonyles



Réduction du cycle aromatique  
La fonction ester n'est pas réduite !



# 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

Hydrohalogénéation, hydratation,  
hydroboration

Hydrogénation

Acidité

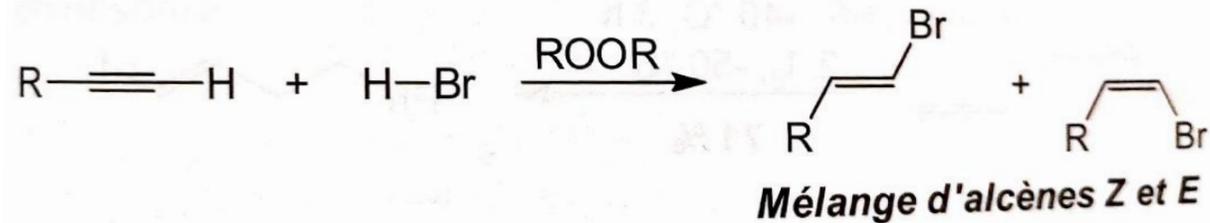


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

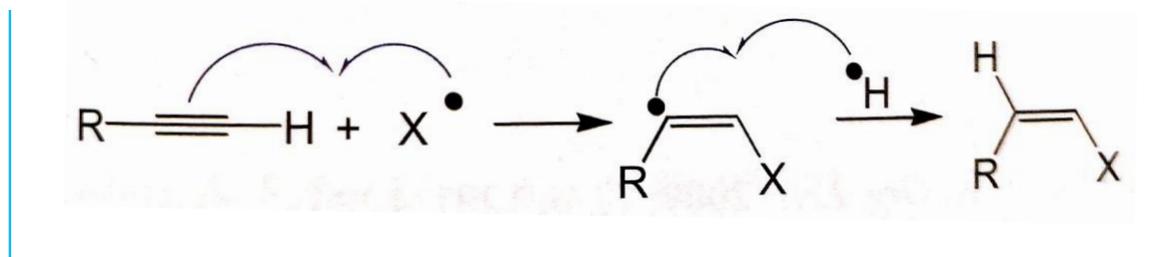
## Addition électrophile sur les alcynes

### 1\_Hydrohalogénéation

Pour sélectivité anti-Markovnikov => conditions radicalaires



### Mécanisme





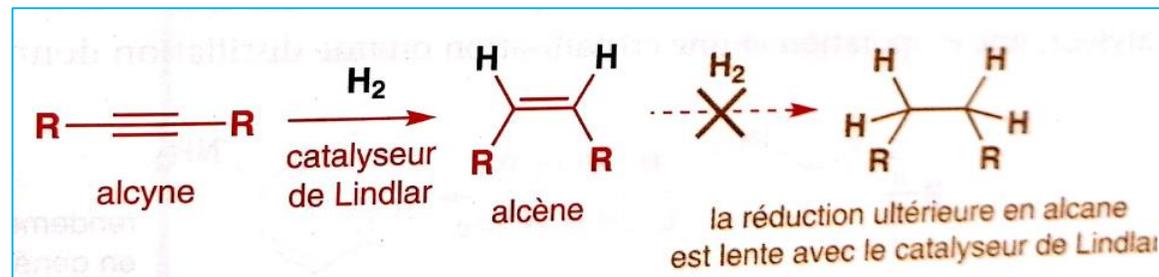
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Hydrogénation des alcynes

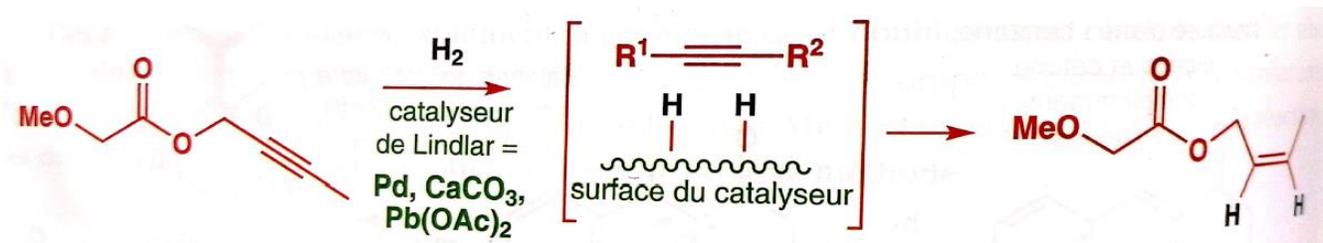
### Réduction partielle

=> Catalyseur de Lindlar

Pd, CaCO<sub>3</sub>, Pb(OAc)<sub>2</sub>



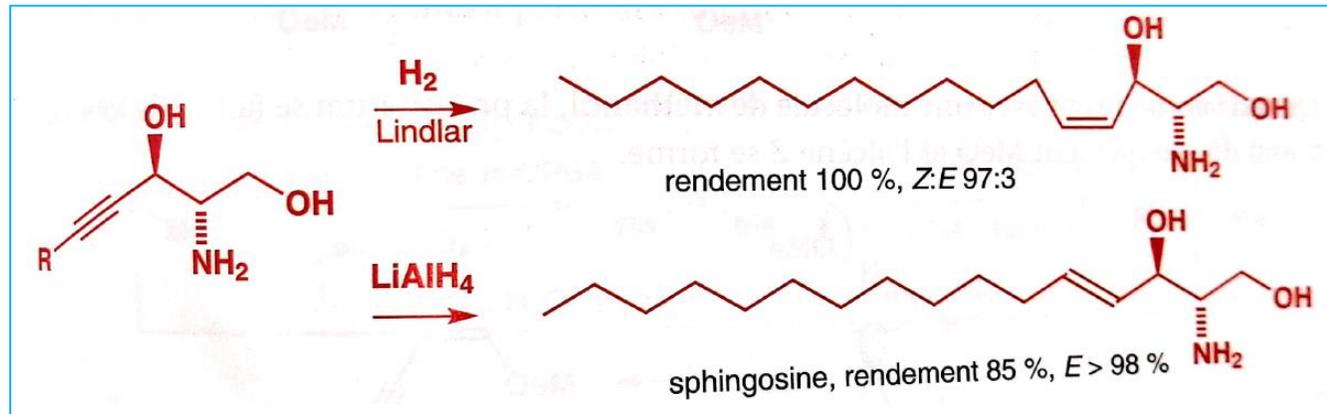
Addition *cis* => alcène (*Z*)



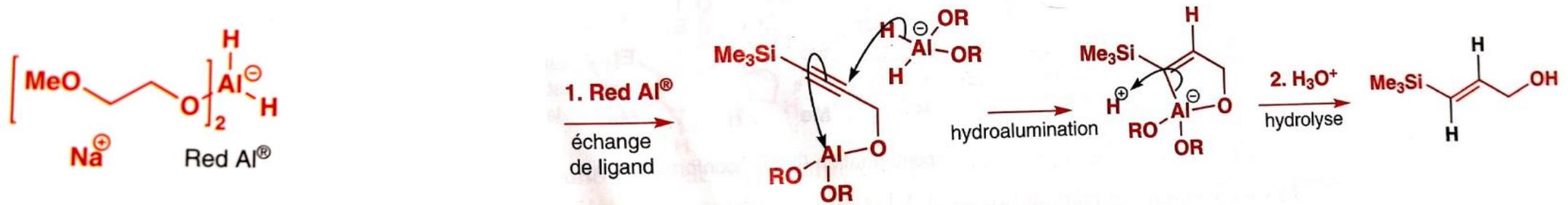
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Réduction partielle

Cas des alcools propargyliques



Stéréosélectivité *trans* => Réduction par hydrure d'aluminium :  $\text{LiAlH}_4$  ou Red Al®  
=> complexe hydroaluminique



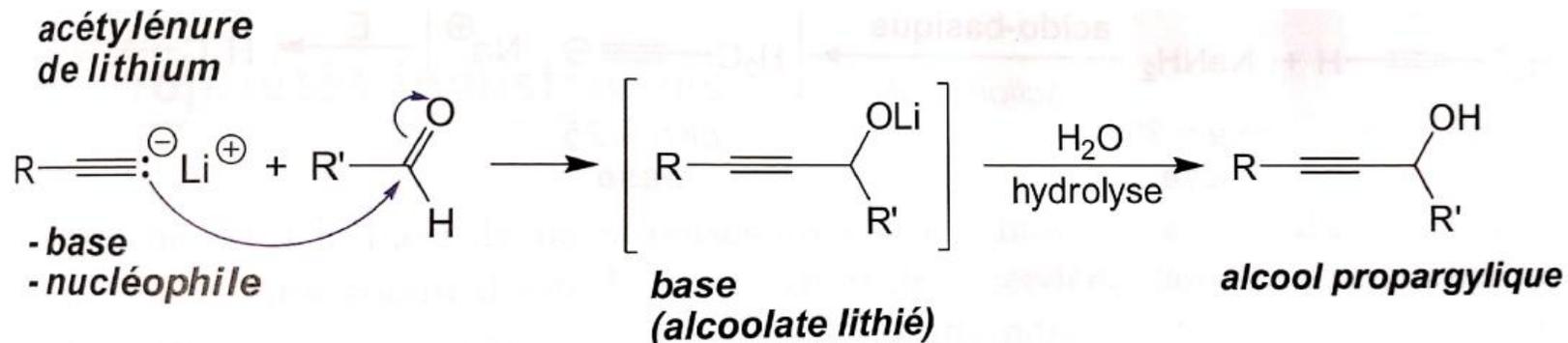
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Alcynes et acidité

Concerne les alcynes vrais uniquement ! **pKa = 25**

Réactivité avec bases fortes (pKa > 25) : *n*-BuLi (pKa = 50), NaNH<sub>2</sub> (pKa = 38)

Génération acétylure hautement réactif => nucléophile (notamment sur carbonyle)



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Généralités



Classification suivie dans le cours

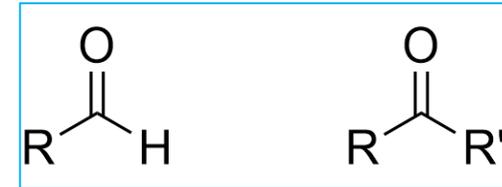
5.1\_Addition sur les alcènes

5.2\_Addition sur les alcynes

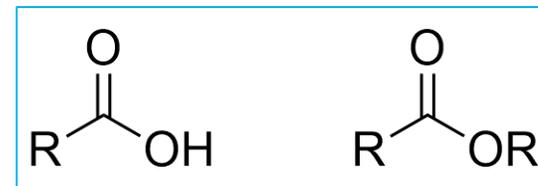
5.3\_Addition sur la fonction carbonyle

5.4\_Addition sur la fonction carboxyle

**Carbonyle** : Aldéhydes et cétones



**Carboxyle** : Acides Carboxyliques  
Esters et amides



# 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

Préparation

Action des nucléophiles

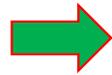
Alkylation

Réduction

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Préparation du motif carbonyle

Alcynes



Hydratation, hydroboration

Alcènes



Coupure oxydante (en 1 étape ou en deux étapes)

Alcools

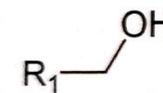


Oxydation

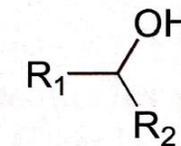
Alcools primaires => aldéhydes (=> acides carboxyliques)

Alcools secondaires => cétones

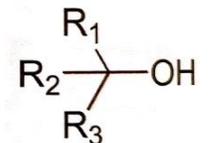
Alcools tertiaires => pas d'oxydation possible



*alcool  
primaire*



*alcool  
secondaire*



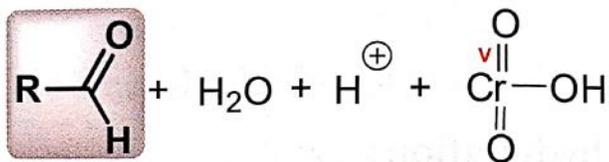
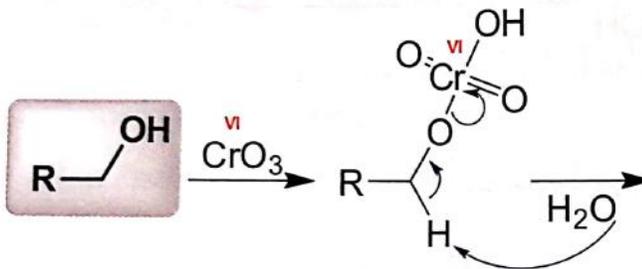
*alcool  
tertiaire*

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

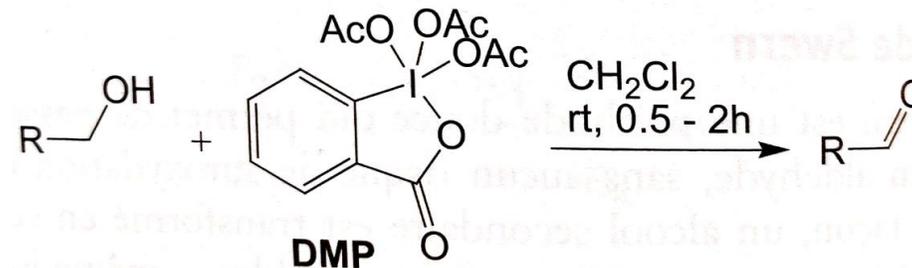
## Oxydation des alcools

### 1\_ Oxydes de chrome

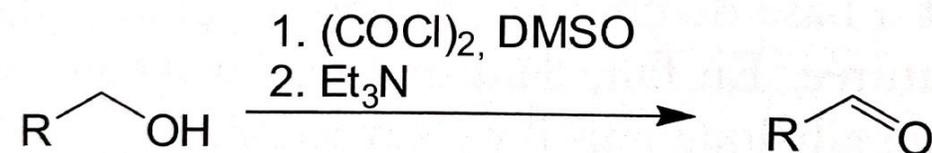
Pyridinium dichromate (PDC) et pyridinium chlorochromate (PCC)



### 2\_ Oxydation de Dess Martin : Iode hypervalent



### 3\_ Oxydation de Swern



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

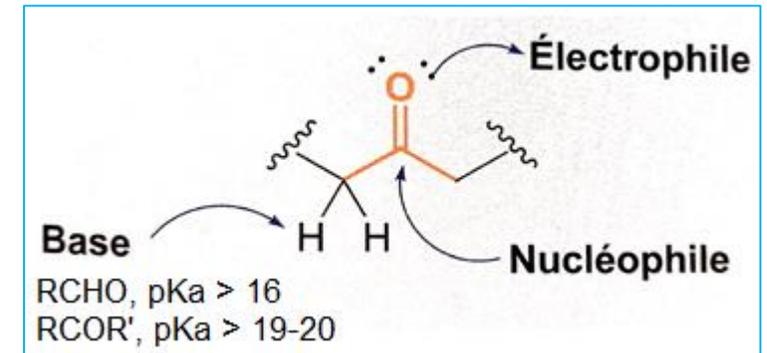
## Carbonyle : Action des nucléophiles

Carbonyle  
=> liaison polarisée

Carbone =>  $\delta +$

Oxygène =>  $\delta -$

Hydrogènes sur position  $\alpha$  => acides

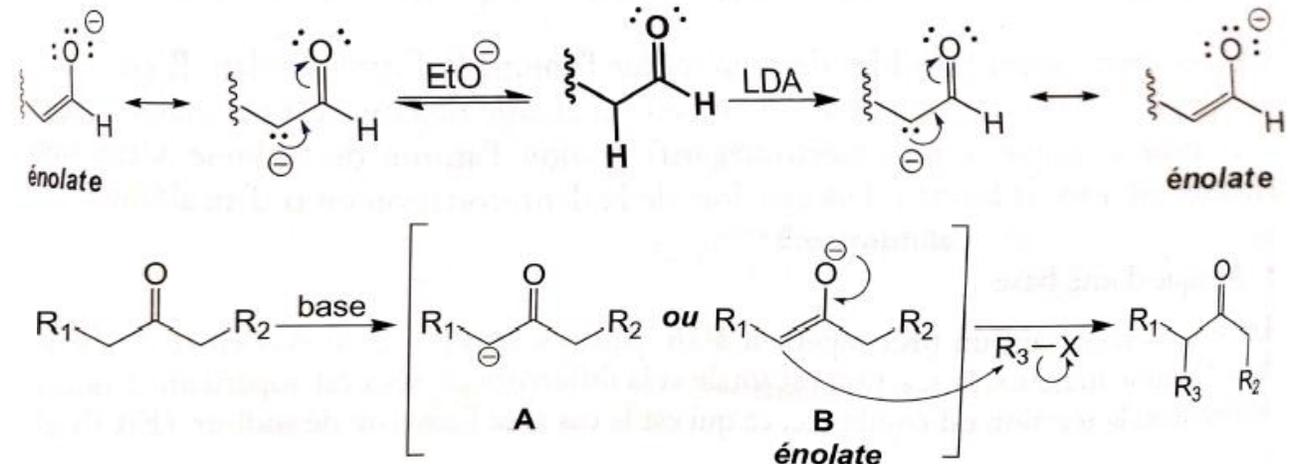


### 1\_Action des bases

Déprotonation en  $\alpha$  du C=O

➔ Formation énolate  
stabilisé par mésomérie

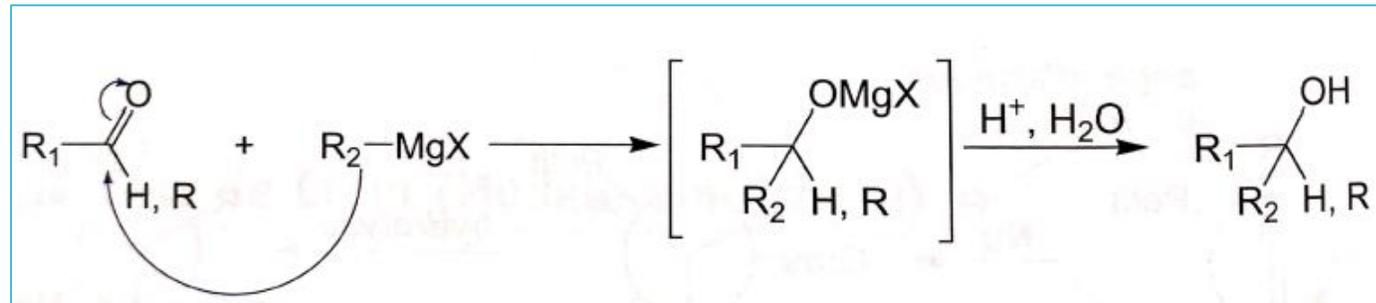
! H aldéhyde jamais déprotoné !



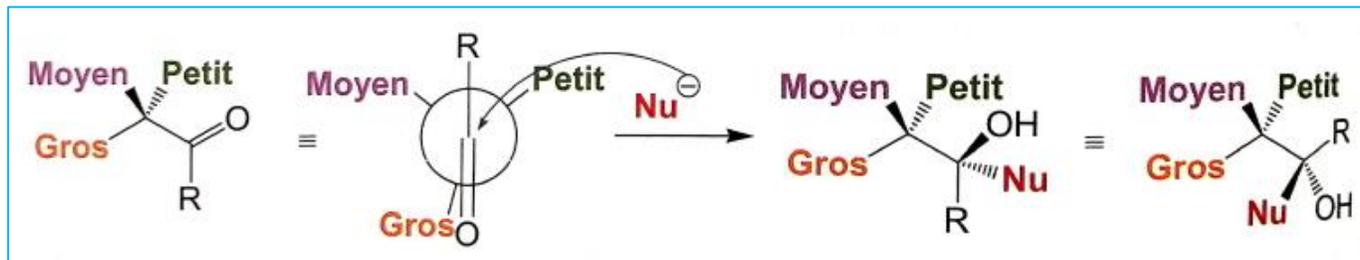
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 2\_Action des nucléophiles

Exemple général



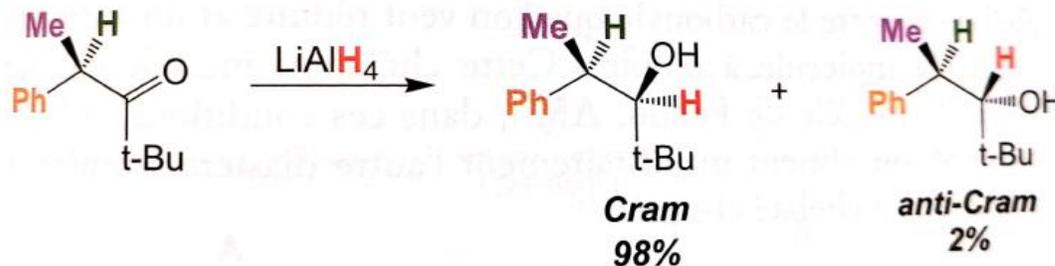
Stéréosélectivité en fonction du centre  $\alpha$  Modèles de Cram (empirique) et de Felkin (théorique)



Attaque du côté le moins encombré  
(ou le moins électronégatif)

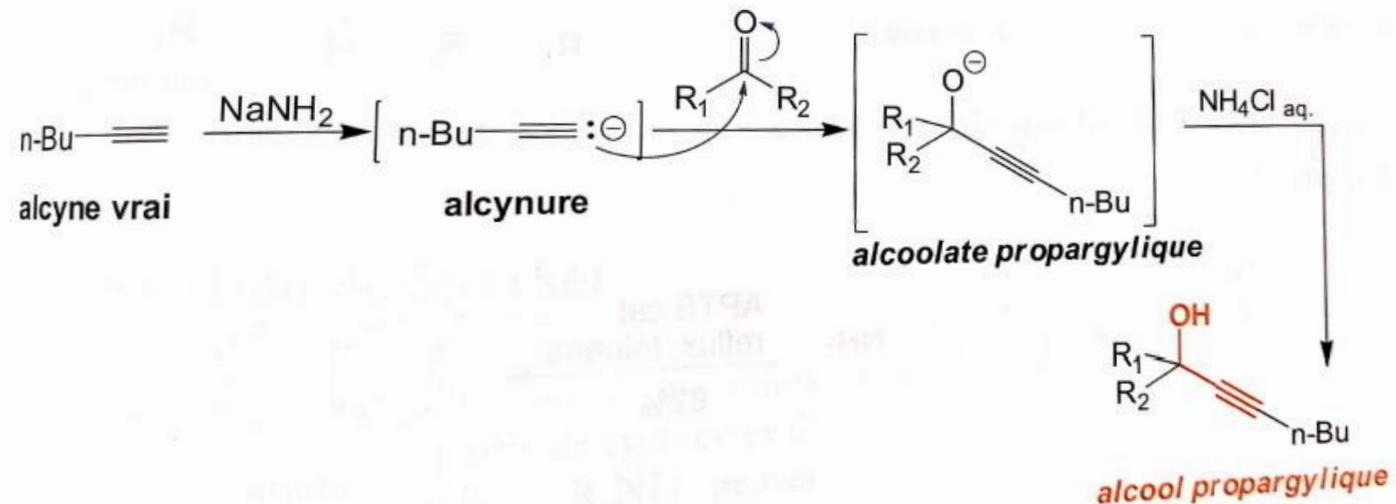
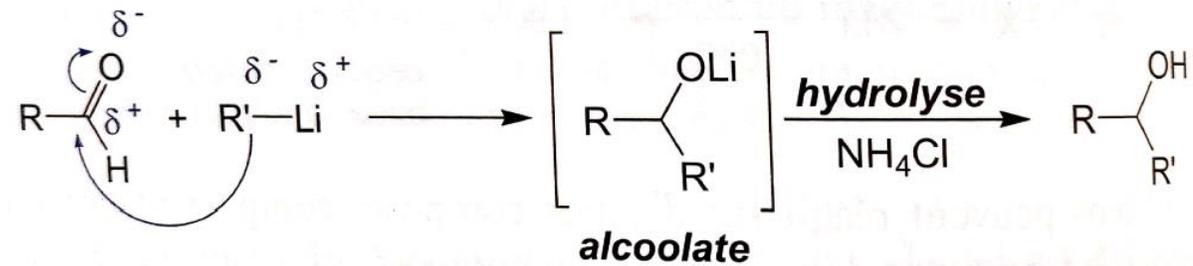
Angle de  $109^\circ$  de Burgi-Dunitz  
selon le modèle de Felkin

Exemple



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Nucléophiles durs

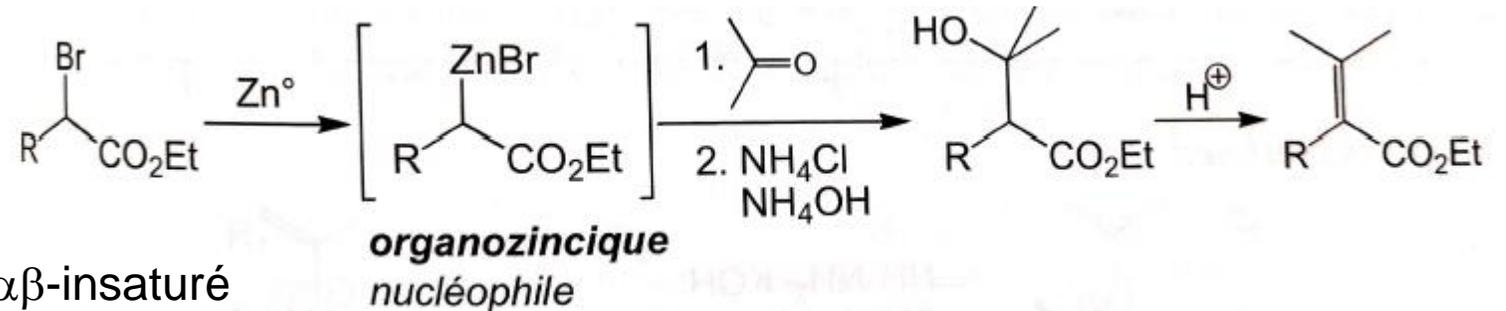


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

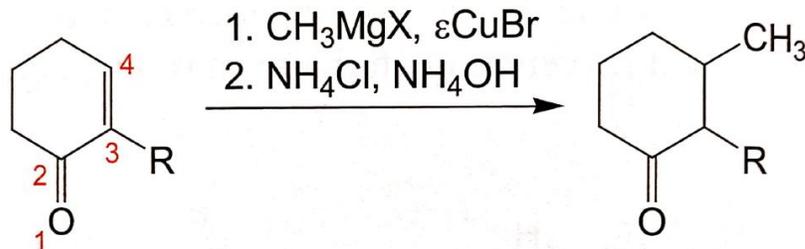
## Nucléophiles mous

➔ RZnX  
=> réaction de Reformatsky

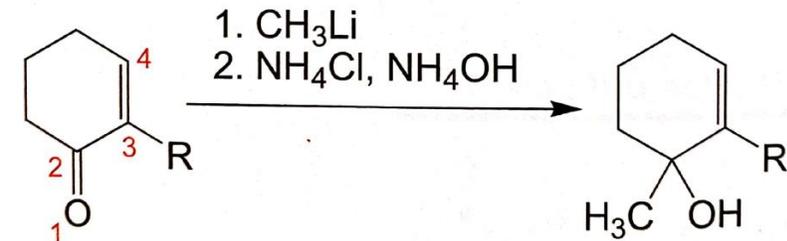
=> Préparation  $\beta$ -OH ester ou ester  $\alpha\beta$ -insaturé



➔ RCuX et système conjugué



Nucléophile mou (Cu)  
=> attaque double liaison (addition 1,4)



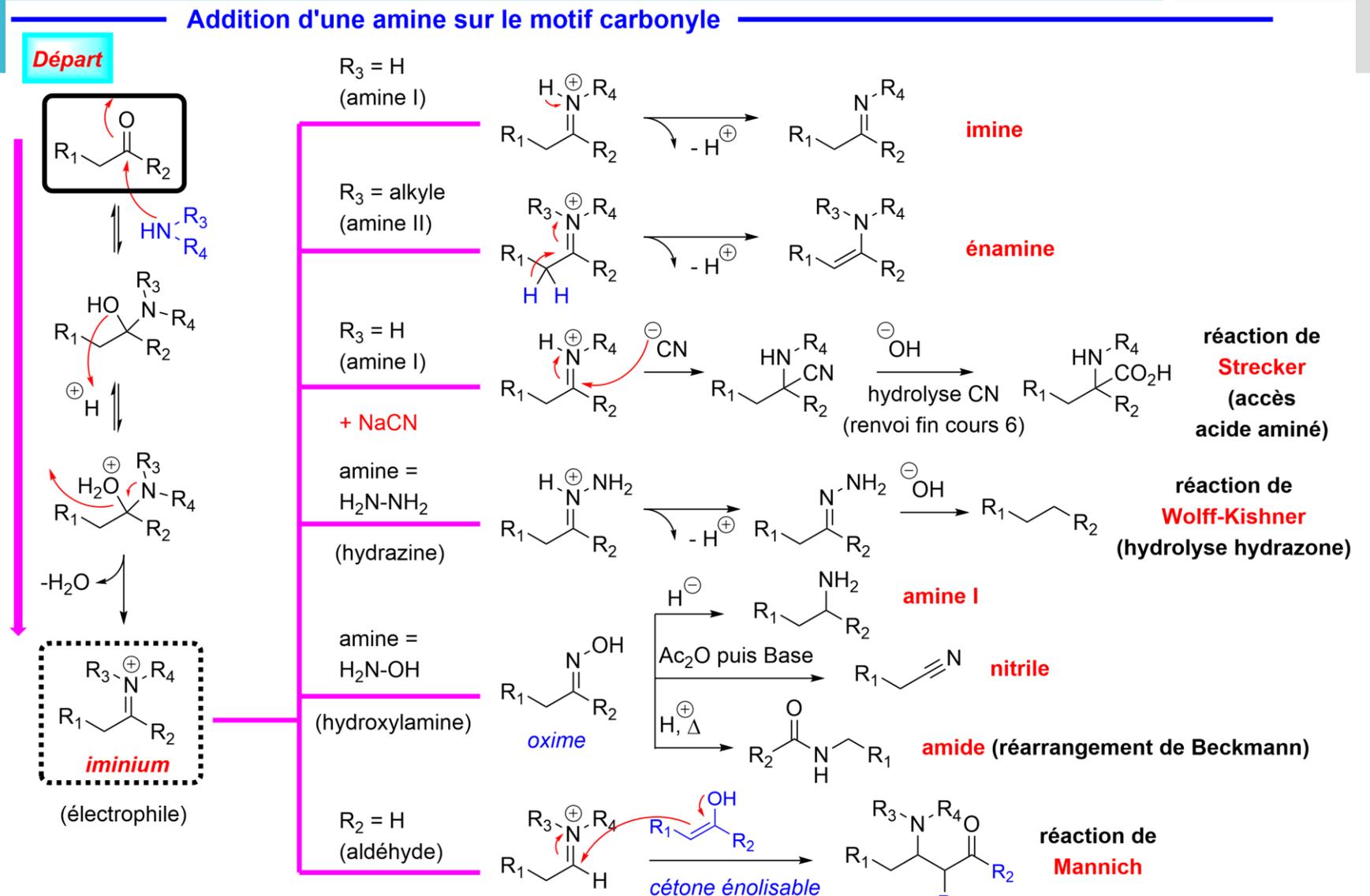
Nucléophile dur (Li, Mg)  
=> attaque carbonyle (addition 1,2)

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

Amines



Intermédiaire clé  
= iminium

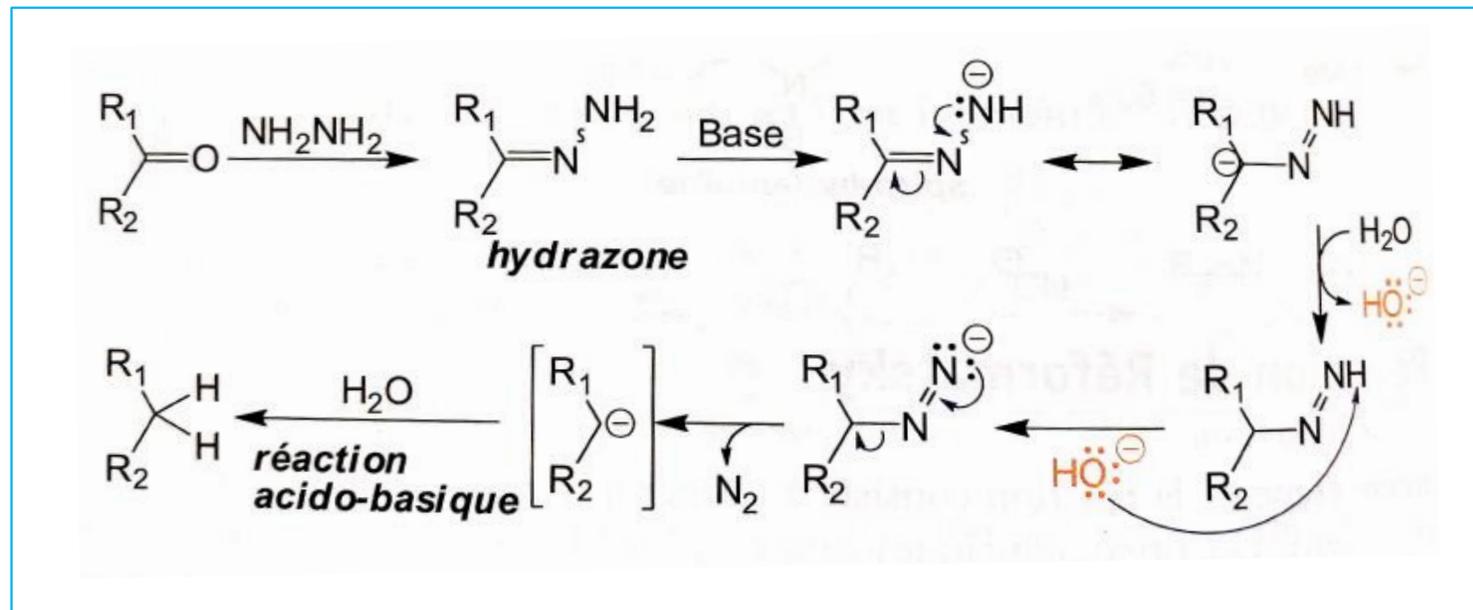


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Amines

### ➔ Réaction de Wolff-Kishner

Réduction formelle CO en alcane via hydrazone

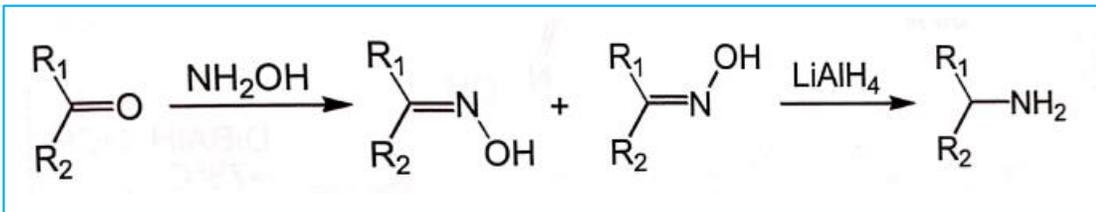


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

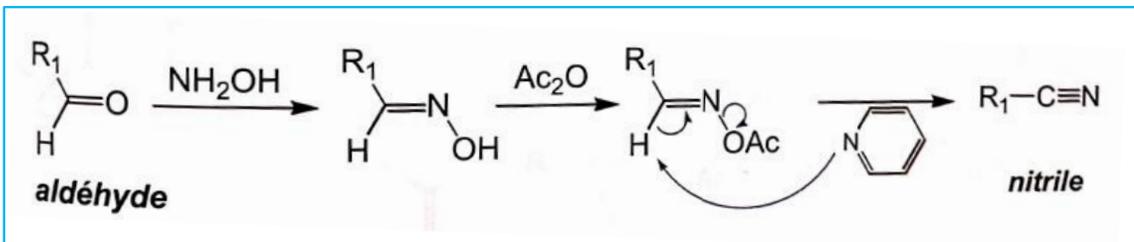
## Amines

➔ Action hydroxylamine => **oxime** (intermédiaire)

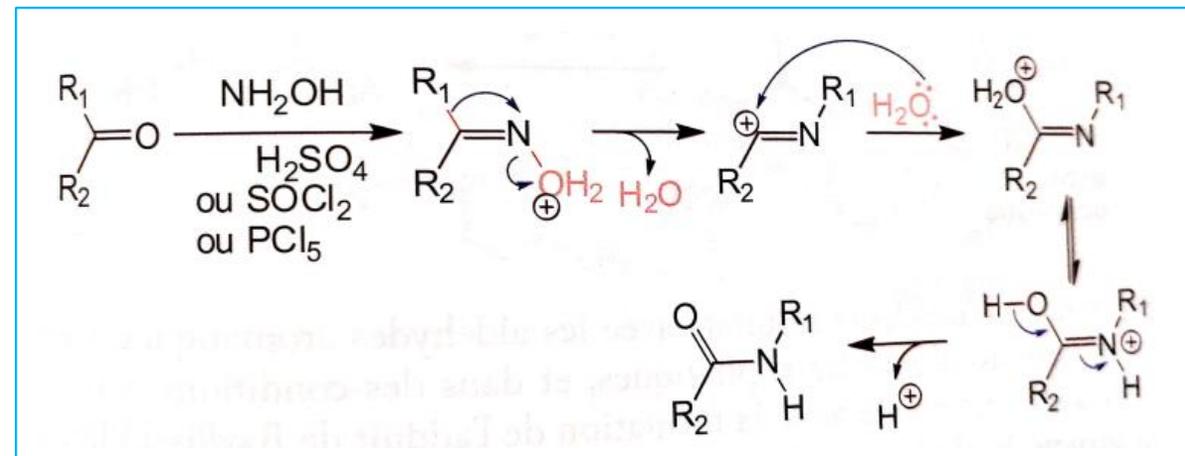
Formation amine à partir cétone



Accès au nitrile à partir aldéhyde



Formation amide avec migration d'un substituant  
= Transposition de **Beckmann**

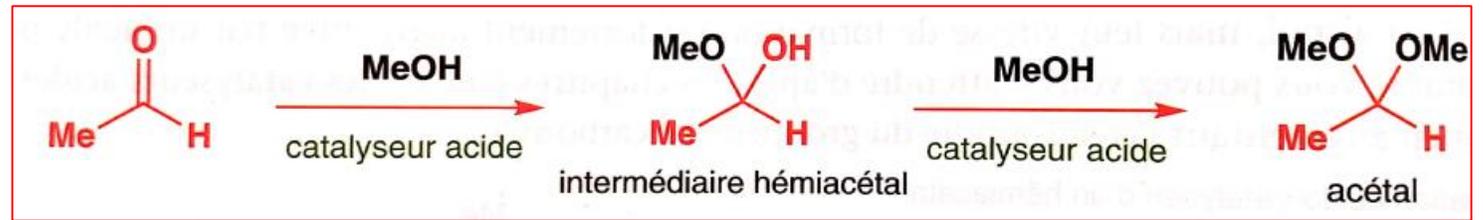


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

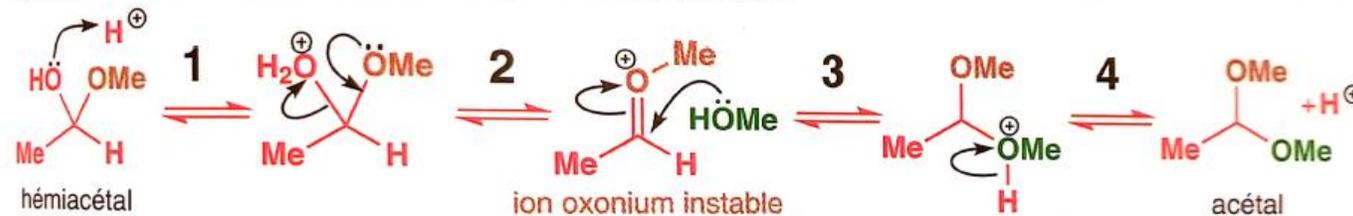
## Protection du motif carbonyle (Aldéhydes et Cétones)



Formation d'acétals  
en milieu acide



formation acido-catalysée d'un acétal à partir d'un hémiacétal



1. Protonation du groupement hydroxyle de l'hémiacétal.
2. Perte d'eau par élimination. Cette élimination conduit à un ion oxonium instable et très réactif.
3. Addition de méthanol à l'ion oxonium (en rompant évidemment la liaison  $\pi$  et pas la liaison  $\sigma$ ).
4. Perte d'un proton pour donner l'acétal.

# Fin cours 6

Lipid Droplets

By D.S. Goodsell  
doi: 10.2210/rcsb\_pdb/  
goodsell-gallery-017  
(@pdb101.rcsb.org/sci-art)



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

