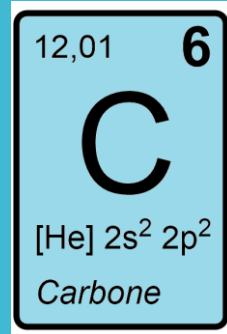


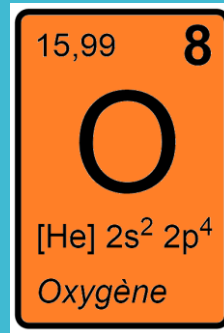
# UE 8 Pharmacie



Henri Moissan (1852-1907)  
Pharmacien et Chimiste  
(Prix Nobel de Chimie 1906)



## Chimie



## Organique

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

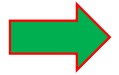
3\_ Réactions de substitution

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

Préparation

Action des nucléophiles

Alkylation

Réduction

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

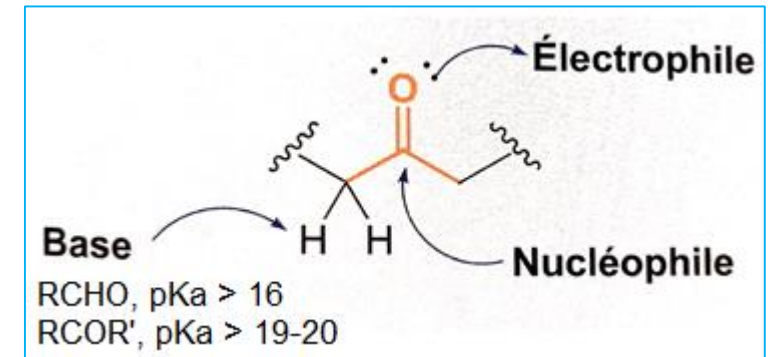
## Carbonyle : Action des nucléophiles

Carbonyle  
=> liaison polarisée

Carbone =>  $\delta +$

Oxygène =>  $\delta -$

Hydrogènes sur position  $\alpha$  => acides

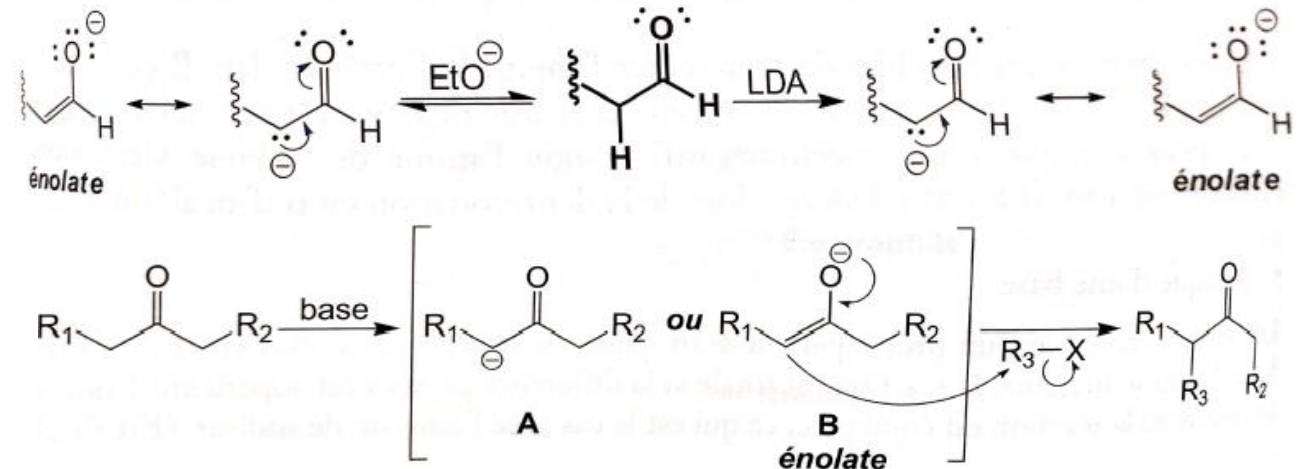


### 1\_Action des bases

Déprotonation en  $\alpha$  du C=O

➔ Formation énolate  
stabilisé par mésomérie

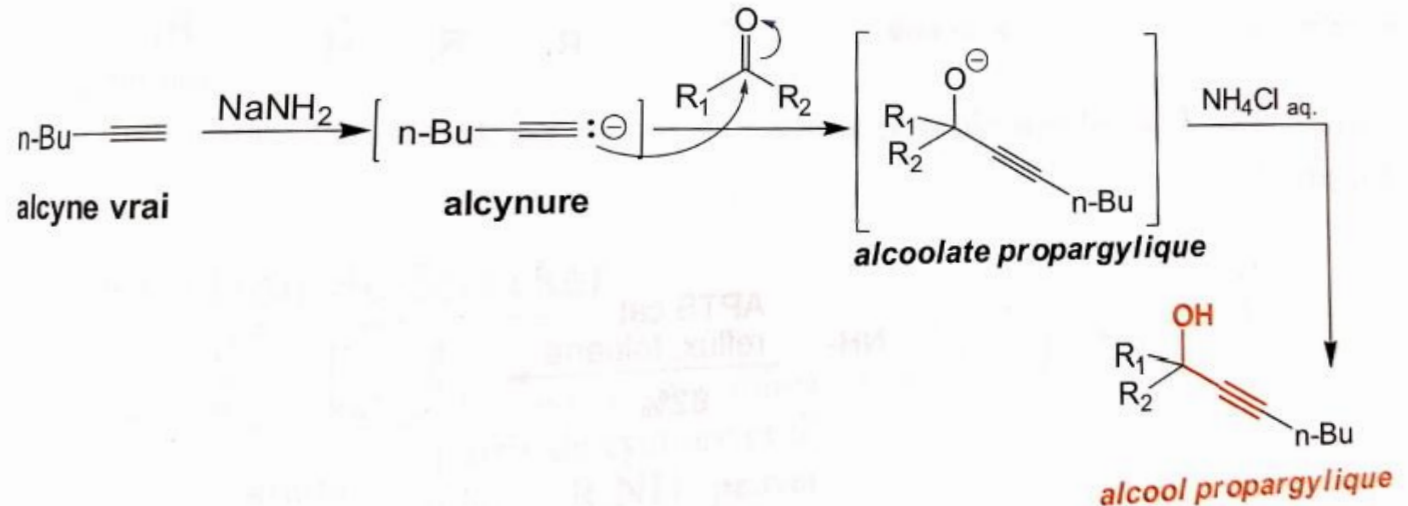
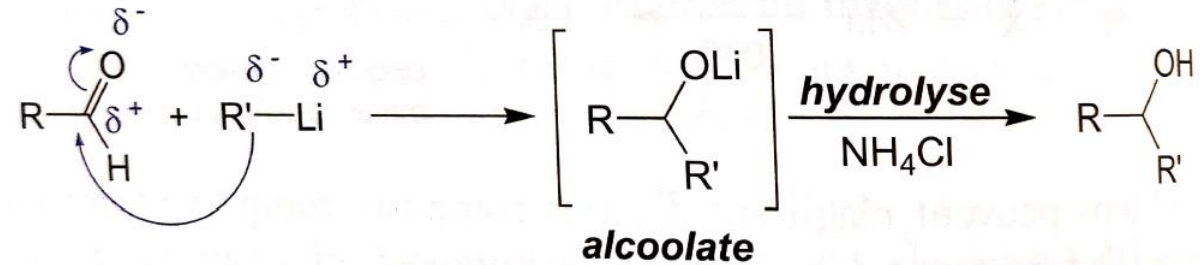
! H aldéhyde jamais déprotoné !



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 2\_Action des nucléophiles

### Nucléophiles durs



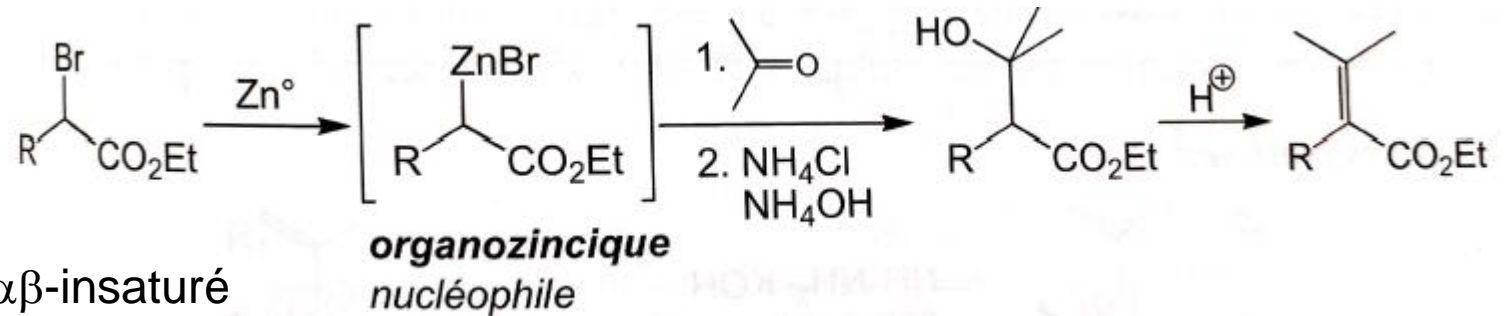
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 2\_Action des nucléophiles

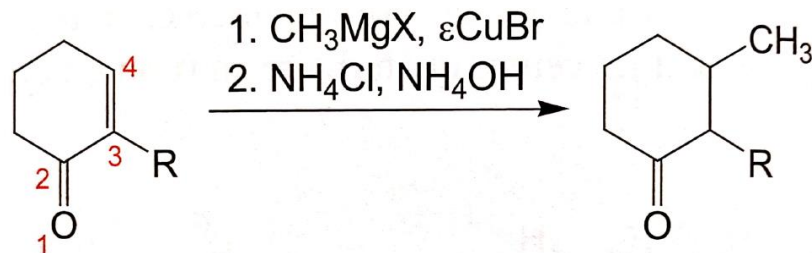
### Nucléophiles mous

➔  $RZnX$   
=> réaction de Reformatsky

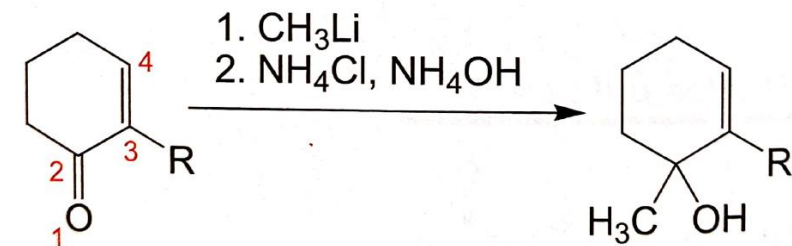
=> Préparation  $\beta$ -OH ester ou ester  $\alpha\beta$ -insaturé



➔  $RCuX$  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

## Addition d'une amine sur le motif carbonyle

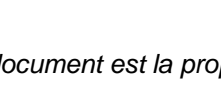
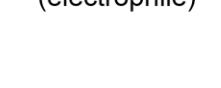
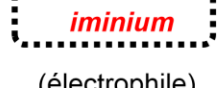
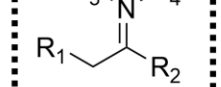
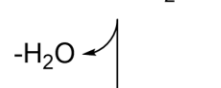
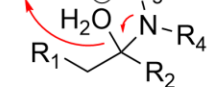
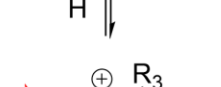
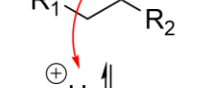
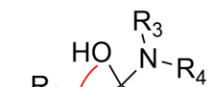
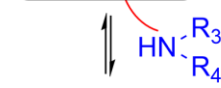
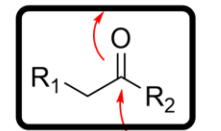
### 2\_Action des nucléophiles

### Cas des Amines

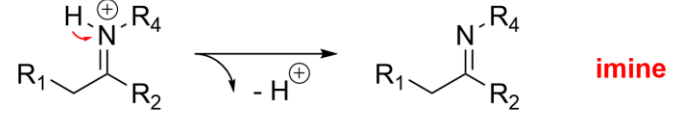


Intermédiaire clé  
= iminium

Départ

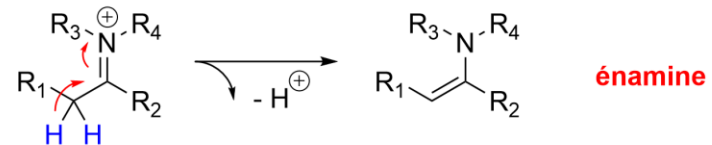


R<sub>3</sub> = H  
(amine I)



imine

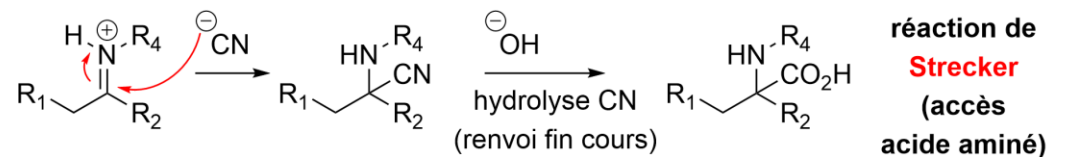
R<sub>3</sub> = alkyle  
(amine II)



énamine

R<sub>3</sub> = H  
(amine I)

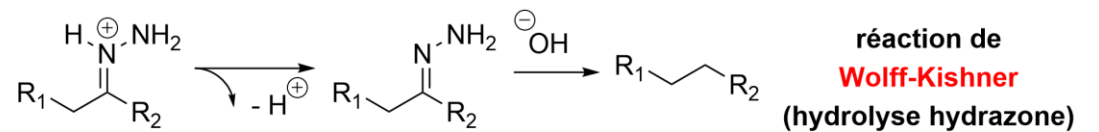
+ NaCN



réaction de  
**Strecker**  
(accès  
acide aminé)

amine =  
H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>

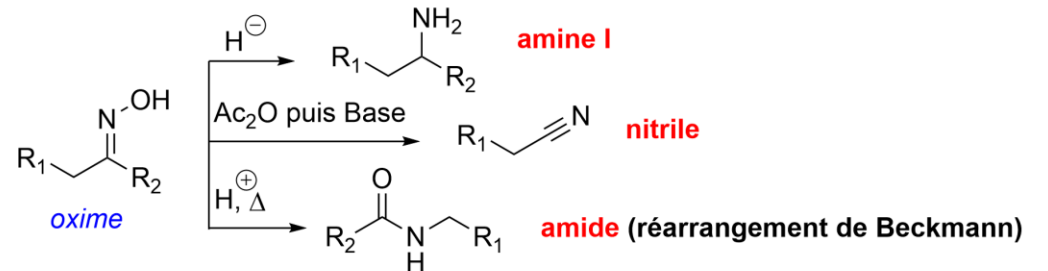
(hydrazine)



réaction de  
**Wolff-Kishner**  
(hydrolyse hydrazone)

amine =  
H<sub>2</sub>N-OH

(hydroxylamine)

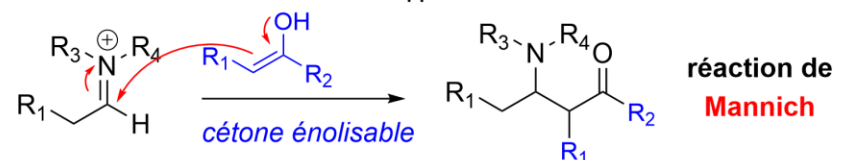


amine I

nitrile

amide (réarrangement de Beckmann)

R<sub>2</sub> = H  
(aldéhyde)



réaction de  
**Mannich**



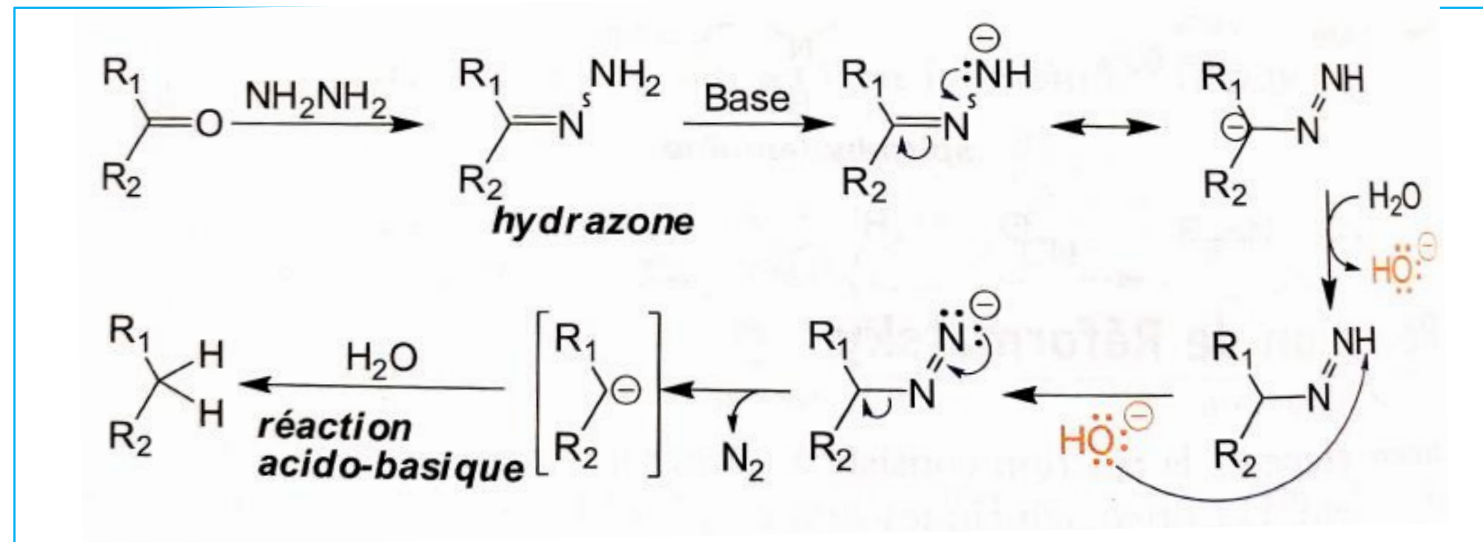
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 2\_Action des nucléophiles

## Cas des Amines

### ➔ Réaction de Wolff-Kishner

Réduction formelle CO en alcane via hydrazone





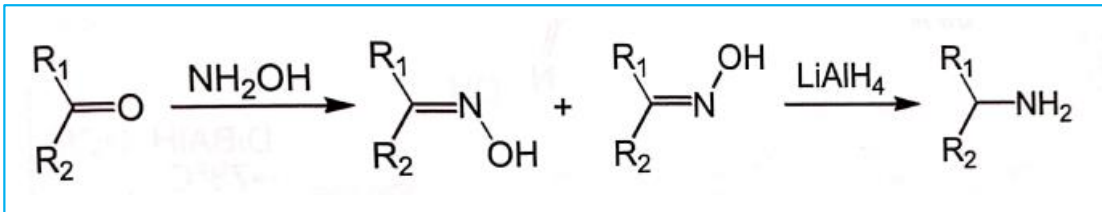
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 2\_Action des nucléophiles

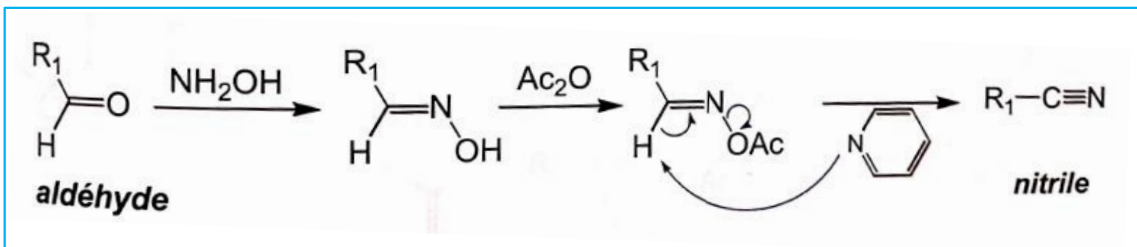
## Cas des Amines

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

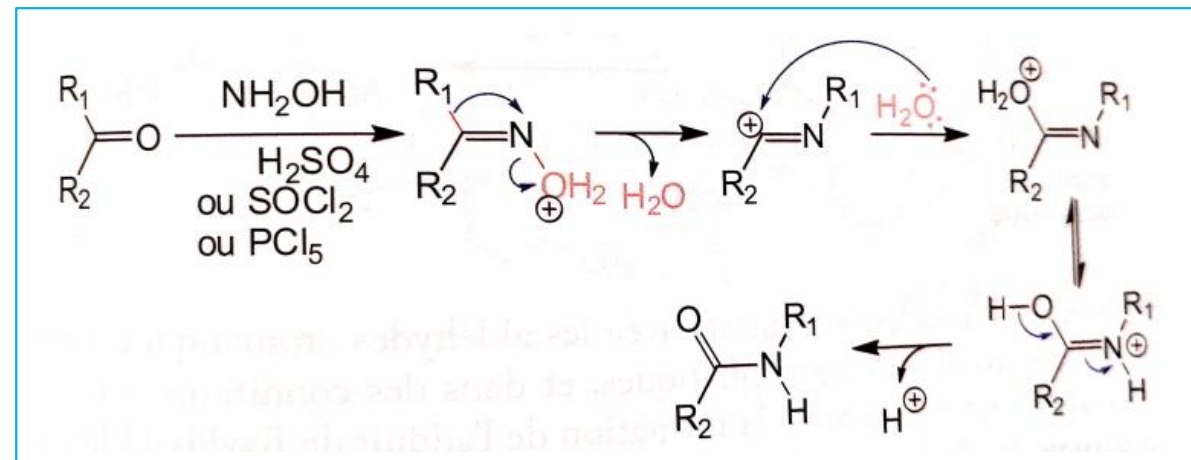
Formation amine à partir cétone



Accès au nitrile à partir aldéhyde

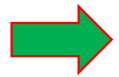


Formation amide avec migration d'un substituant  
= Transposition de **Beckmann**

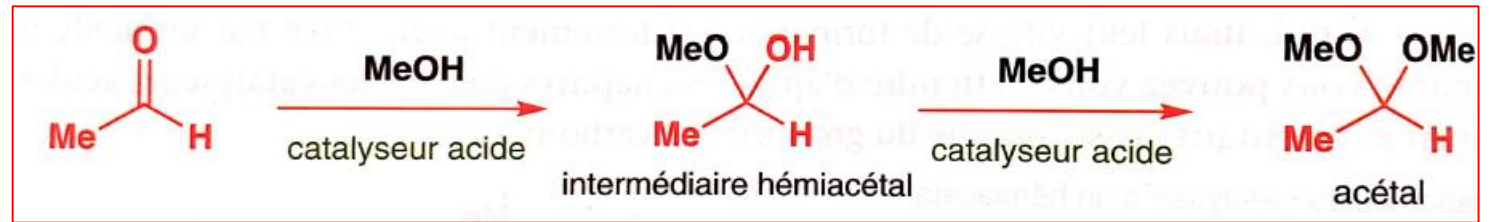


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

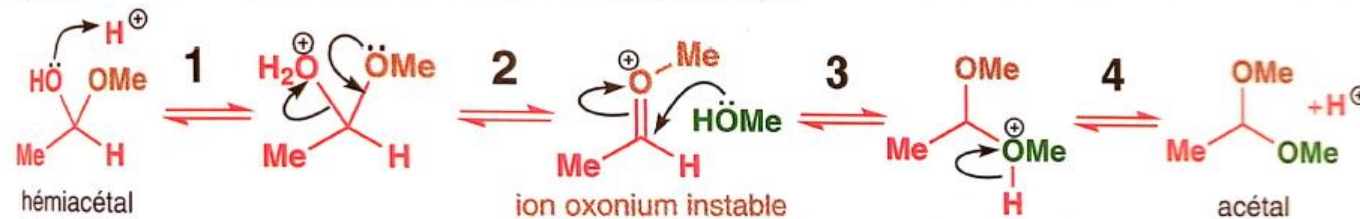
## Protection du motif carbonyle (Aldéhydes et Cétones)



Formation d'acétals  
en milieu acide



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



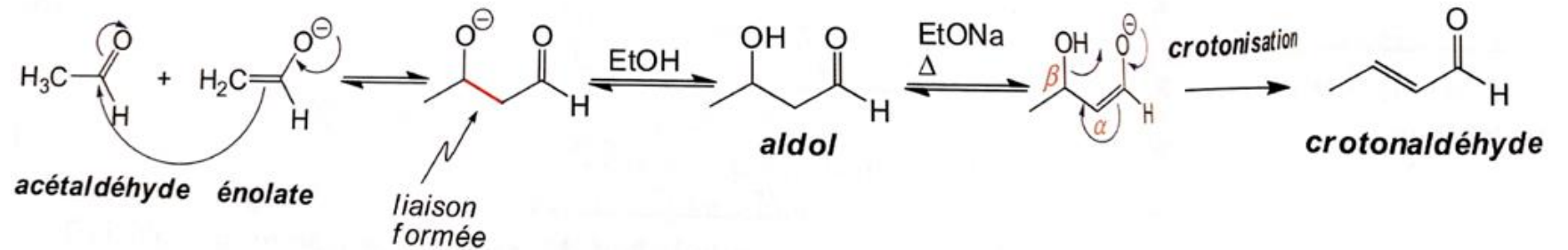
1. Protonation du groupement hydroxyle de l'hémiacétal.
2. Perte d'eau par élimination. Cette élimination conduit à un ion oxonium instable et très réactif.
3. Addition de méthanol à l'ion oxonium (en rompant évidemment la liaison  $\pi$  et pas la liaison  $\sigma$ ).
4. Perte d'un proton pour donner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

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

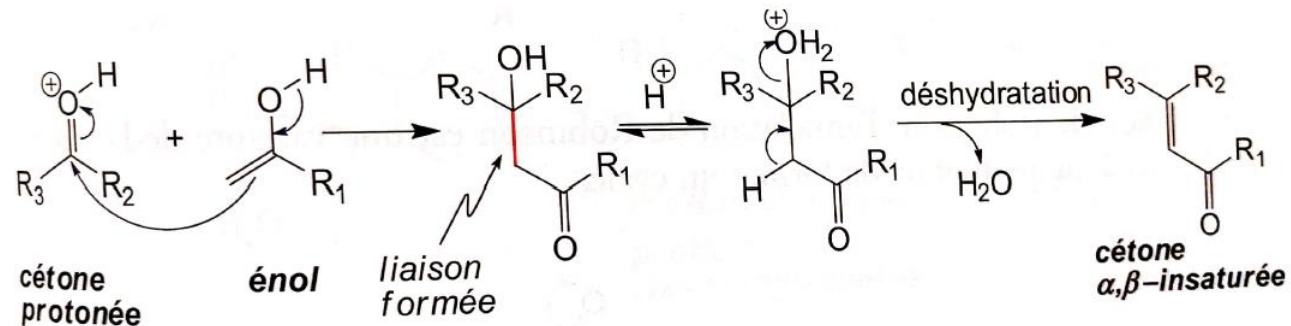
## Carbonyle : Alkylation

### Exemple 1 : aldolisation - crotonisation

Conditions  
basiques



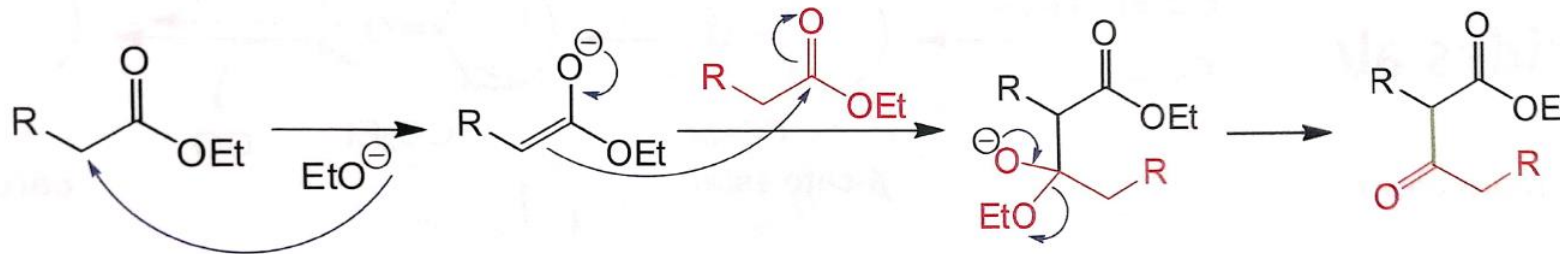
Conditions  
acides



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

- On retient :*
- \_Énolate d'aldéhyde plus facile à former que énolate de cétone
  - \_Énolate de cétone plus nucléophile que énolate d'aldéhyde  
=> énolate de cétone s'additionnera sur le carbone électrophile de l'aldéhyde
  - \_Milieu acide : aldolisation plus facile avec cétones
  - \_Milieu basique : aldolisation plus facile avec aldéhydes

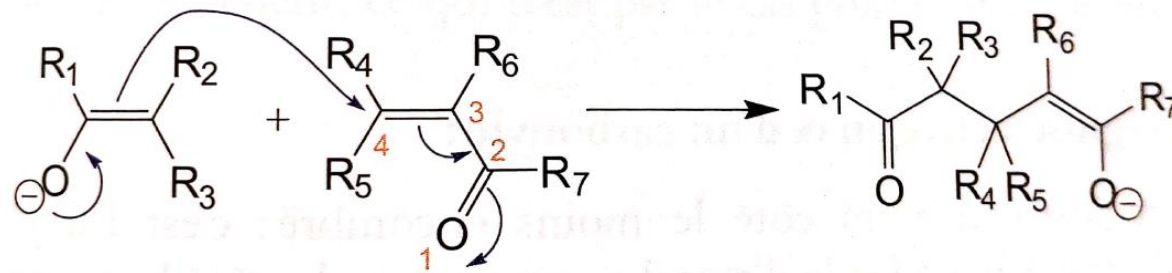
Application aux esters = condensation de Claisen



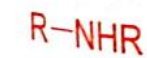
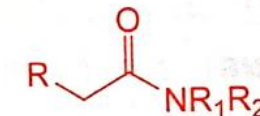
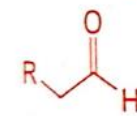
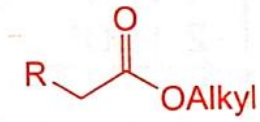
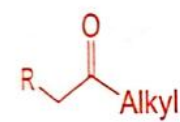
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Exemple 2 : addition de Michael

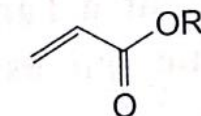
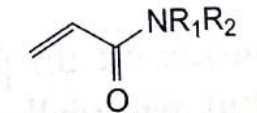
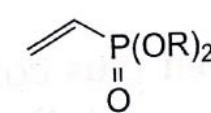
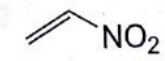
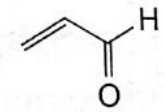
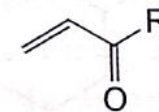
➔ Addition conjuguée de type 1,4



**donneur de Michael**



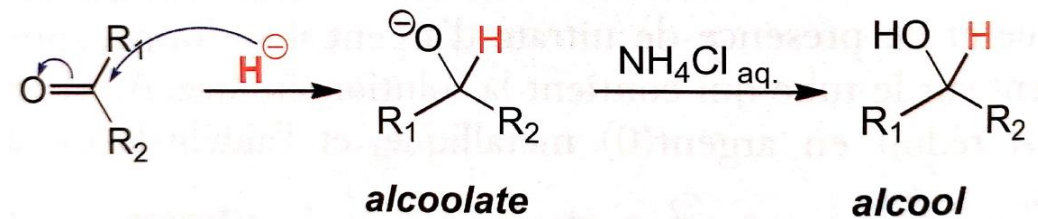
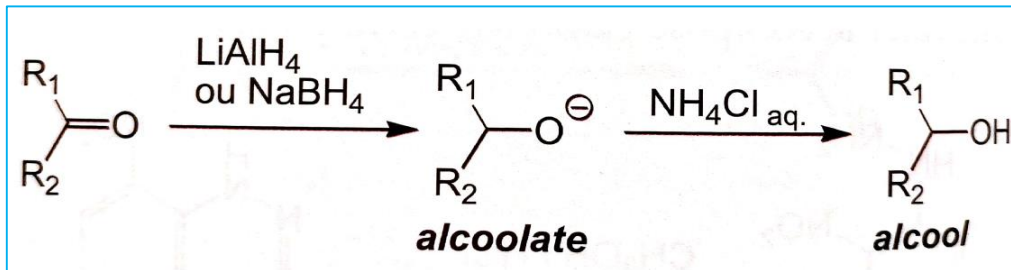
**accepteur de Michael**



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

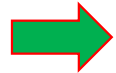
## Carbonyle : Réduction

Action des hydrures => obtention des alcools



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Généralités



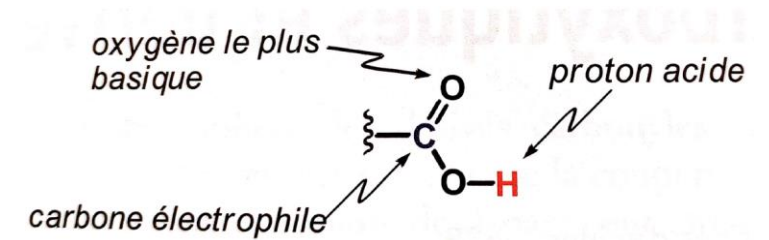
Classification suivie dans le cours

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



Généralités

Préparation

Addition RMgX

Réduction

Nitrile



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Carboxyle : Généralités

**Carboxyle** : Acides Carboxyliques et esters

Amides, nitriles

### 1\_Nomenclature

**Acide carboxylique** : acide -oïque

Nom trivial : ac acétique, ac succinique

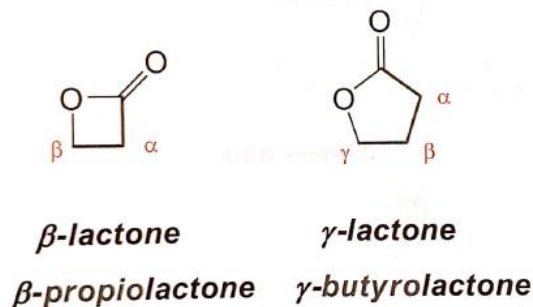
**Chlorure d'acide**: chlorure d'-yle

Exemple : chlorure d'acétyle

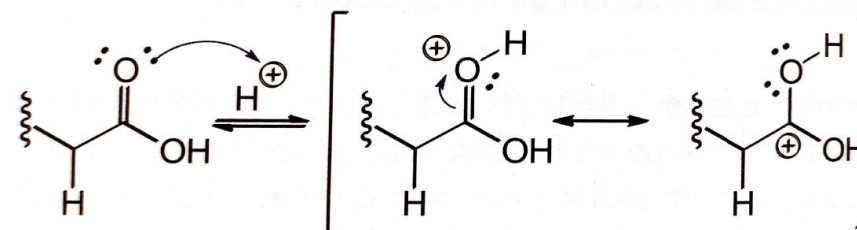
**Ester** : -ate de -yle

Exemple : acétate d'éthyle

**Lactone** : ester cyclique

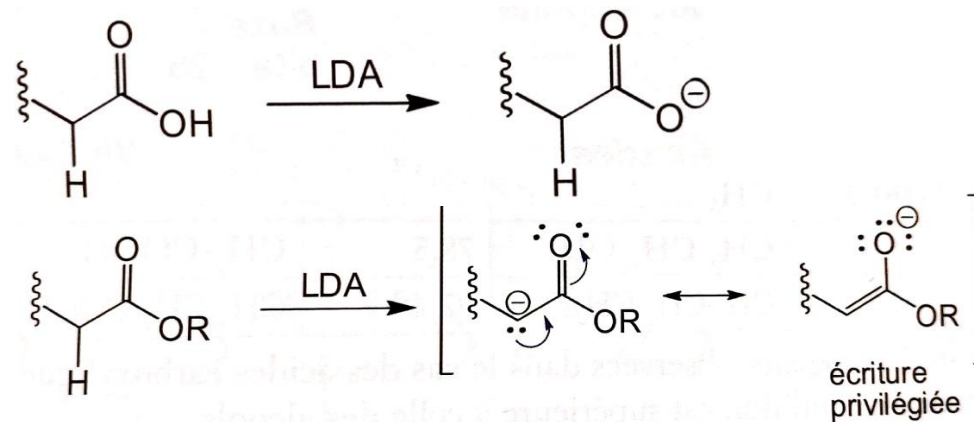


### 2\_Réactivité en milieu acide = protonation



### 3\_Réactivité en milieu basique

Acide vs ester

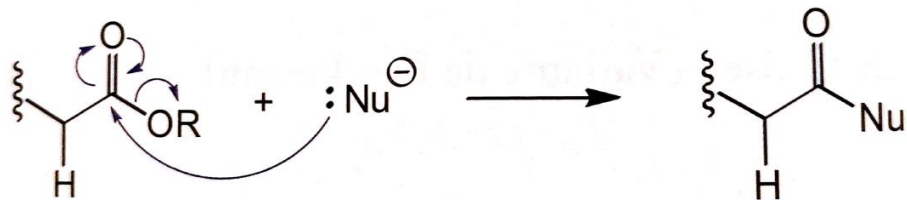


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

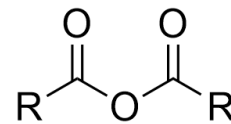
## Carboxyle : Généralités

### 4\_Réactivité avec nucléophile

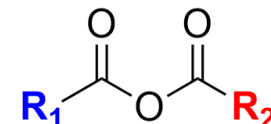
Mécanisme addition-élimination  
exemple : ester



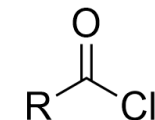
### Formes acides 'activées'



anhydride d'acide

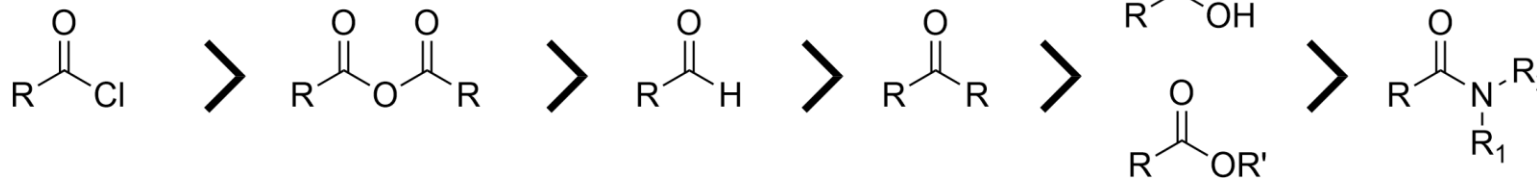


anhydride d'acide  
mixte



chlorure d'acide

### Ordre réactivité vis-à-vis des nucléophiles



le plus réactif

le moins réactif

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

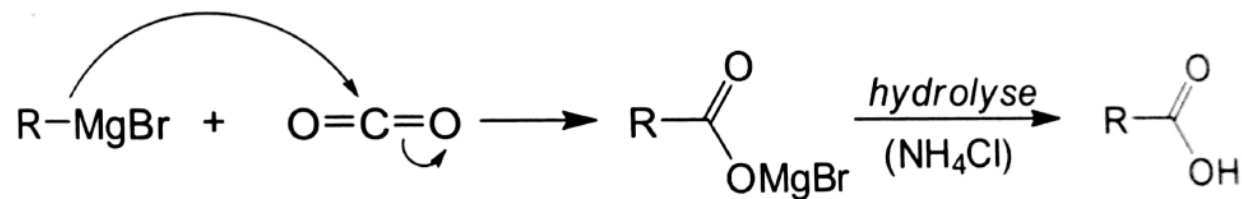
## Carboxyle : Préparation

### Acides carboxyliques

\_Oxydation : Alcool I => aldéhyde => acide carboxylique

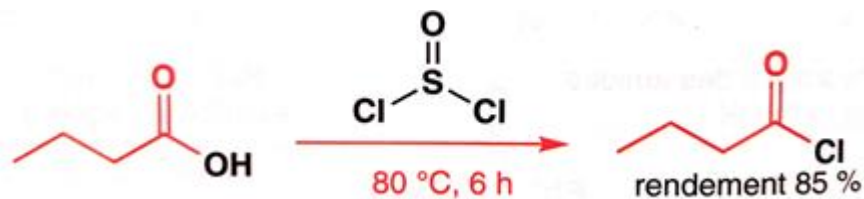
\_Attaque organomagnésien (ou lithien) sur CO<sub>2</sub>

*! Décarboxylation thermique (par chauffage des acides carboxyliques) !*

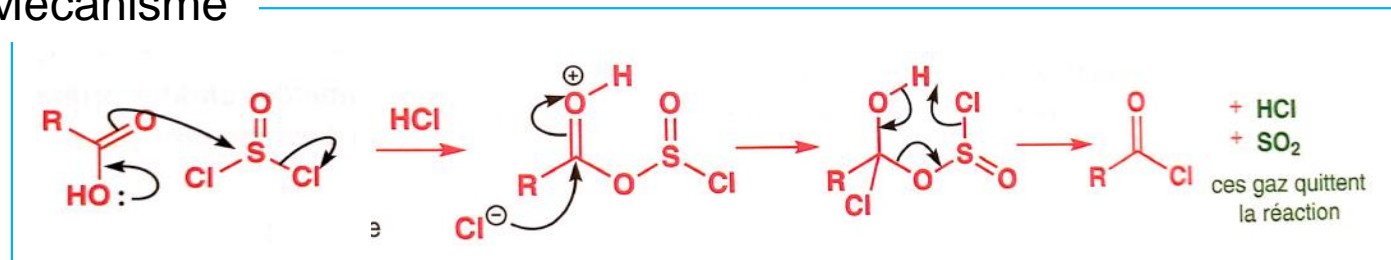


### Chlorures d'acide

Acide carboxylique avec SOCl<sub>2</sub>



### Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

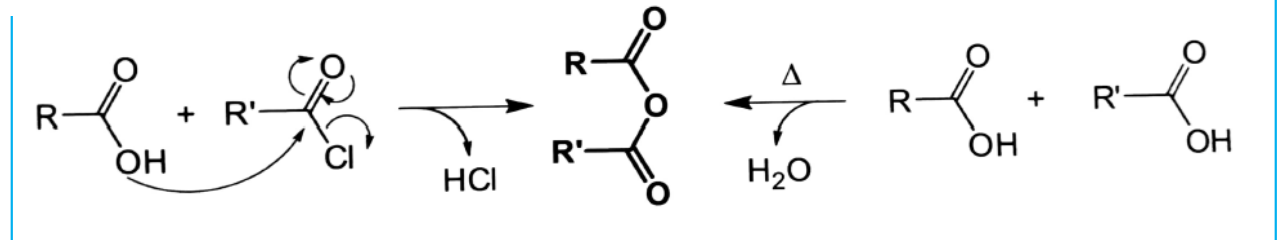
## Carboxyle : Préparation

### Anhydrides d'acide

Acide carboxylique avec chlorure d'acide  
Ou 2 molécules d'acide

Composés très réactifs, s'hydrolysent  
pour régénérer l'acide correspondant

### Mécanisme

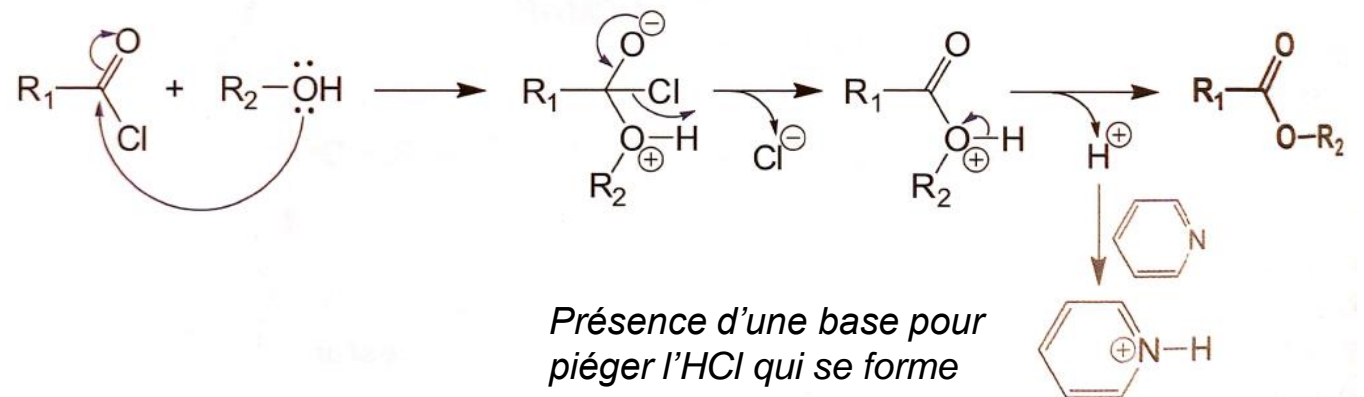


### Esters

#### Méthode 1

Chlorure d'acide avec un alcool

### Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Carboxyle : Préparation

### Esters

#### Méthode 2

Acide carboxylique avec un alcool

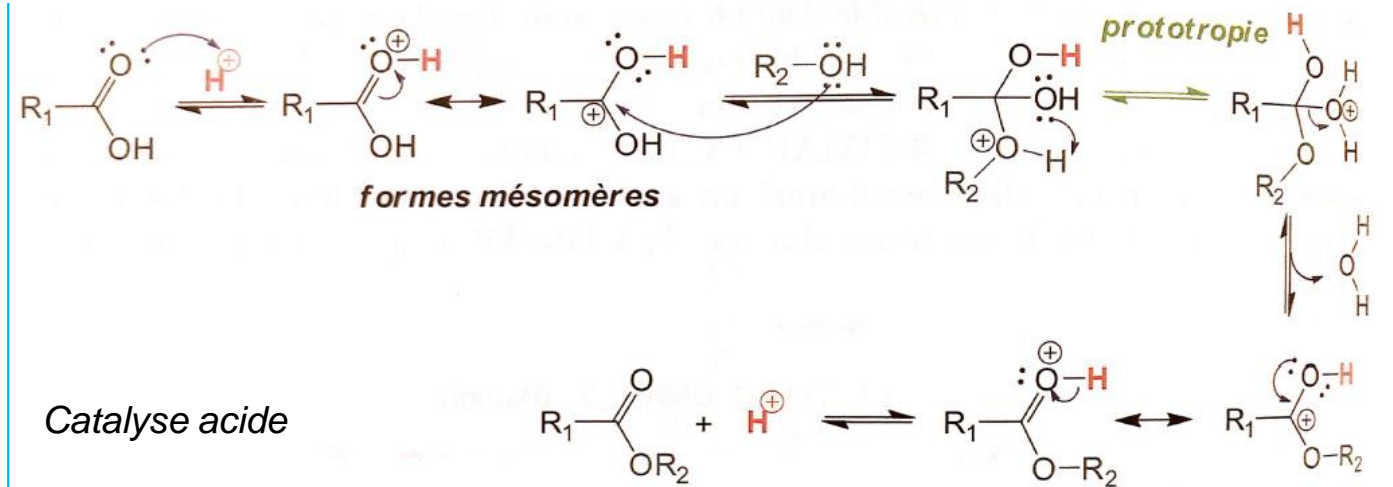
Réaction équilibrée => appareil Dean-Stark pour déplacer l'équilibre (=éliminer H<sub>2</sub>O)

Avec un chlorure d'acide => réaction totale

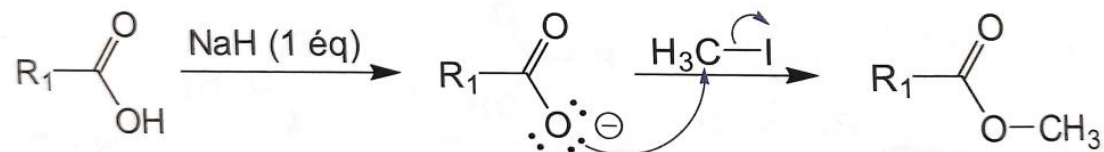
#### Méthode 3

Acide carboxylique avec un halogénure

### Mécanisme



### Mécanisme



Conditions basiques

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Carboxyle : Préparation

Esters

Méthode 4

Anhydride d'acide avec un alcool

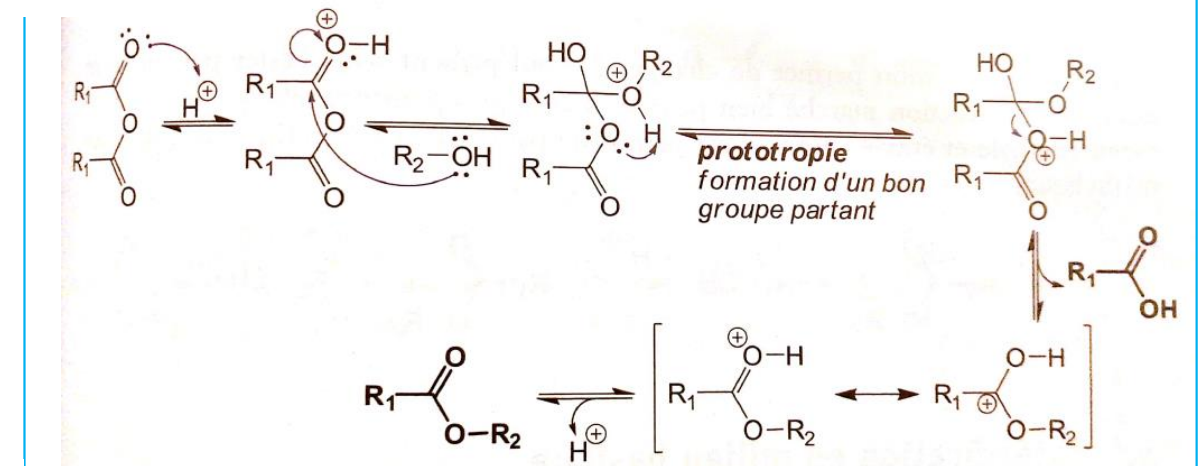
Hydrolyse des esters

1\_Milieu basique = saponification

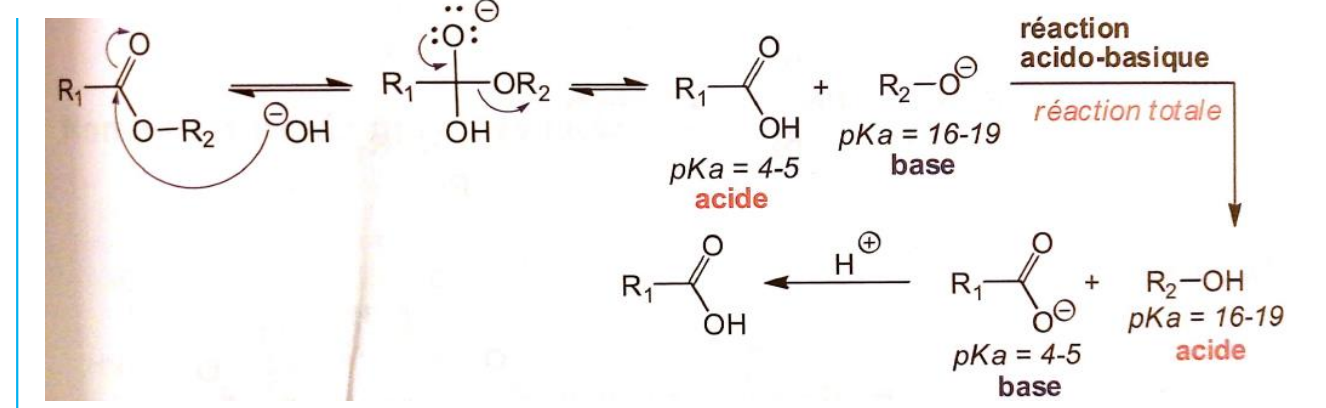
Réaction totale

=> formation alcool et carboxylate  
( $\Delta pK_a > 4$ )

## Mécanisme



## Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Carboxyle : Préparation

2\_Milieu acide

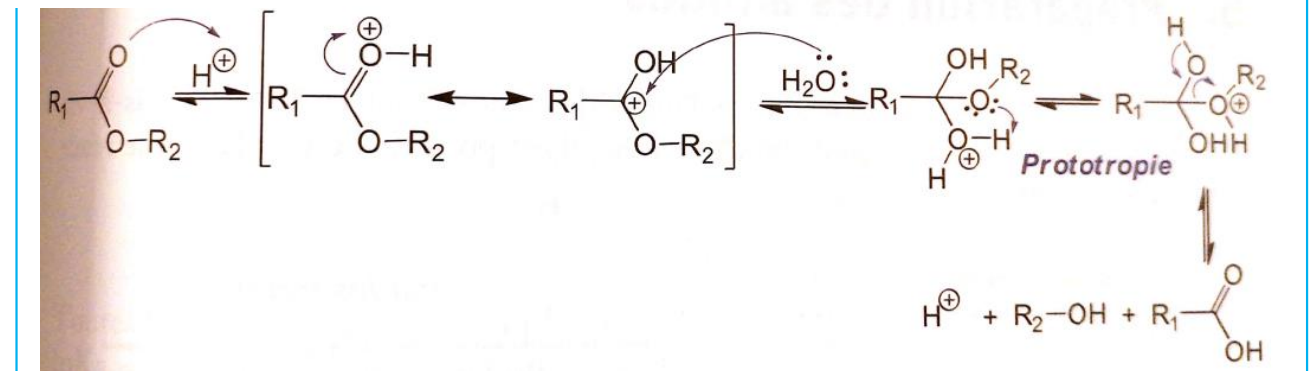
Réaction équilibrée,  
H<sub>2</sub>O est un bon solvant / réactif

### Cas des amides

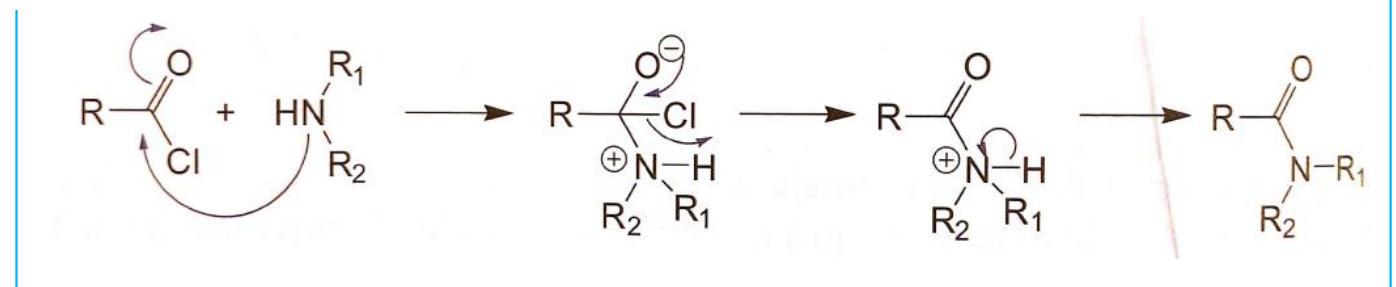
Formation : Addition amine sur  
chlorure d'acide ou anhydride d'acide

Amides = composés peu basiques  
(pKa = 17)

### Mécanisme



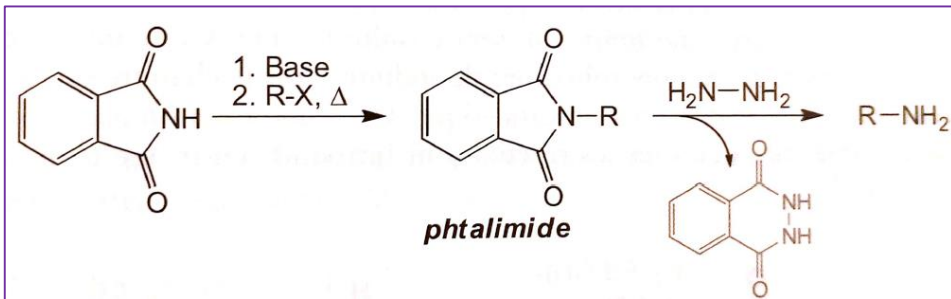
### Mécanisme





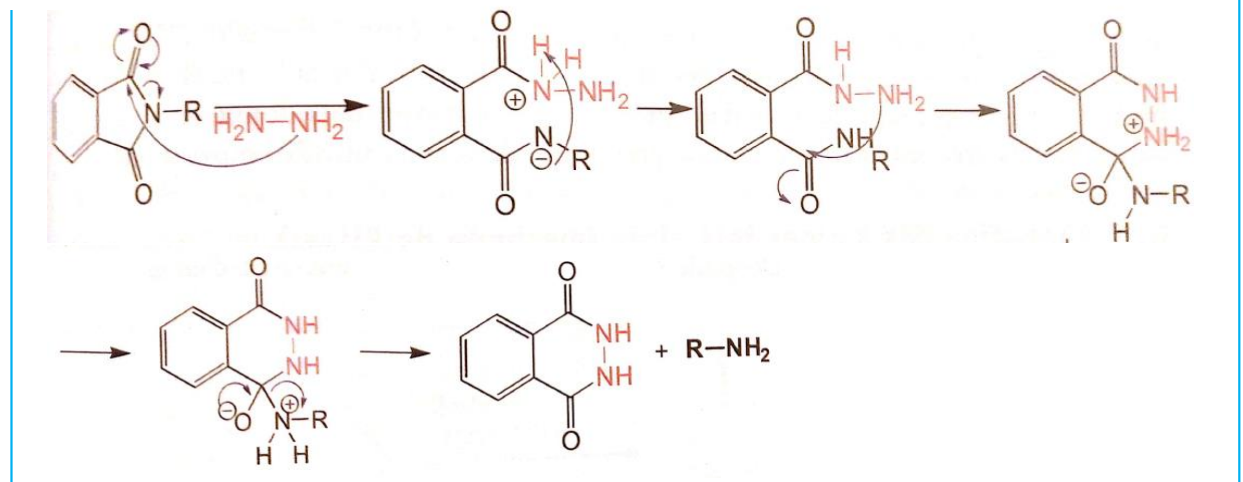
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Amides : Réaction de Gabriel



=> accès aux amines

## Mécanisme

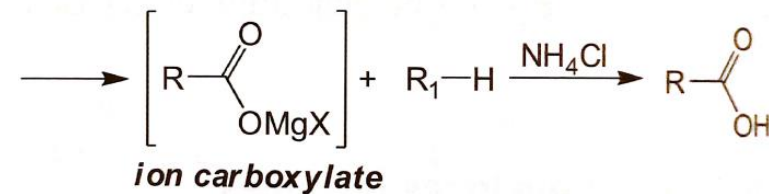


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

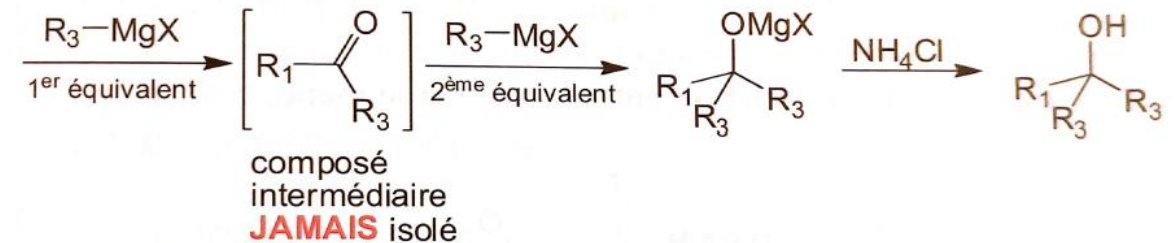
## Carboxyle : Addition organométallique

### Cas des magnésiens RMgX

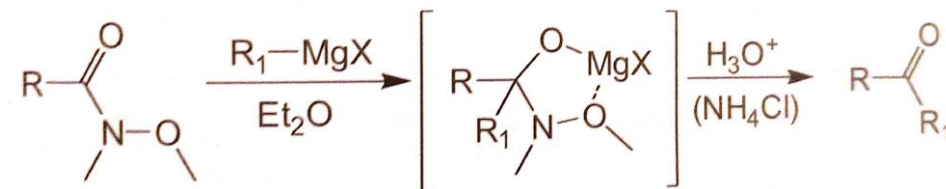
Réaction **acide-base**  
avec les **acides carboxyliques**



Réaction **d'addition - élimination**  
avec les **esters => alcools III**



Réaction **d'addition - élimination**  
avec les **amides de Weinreb => cétones**



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

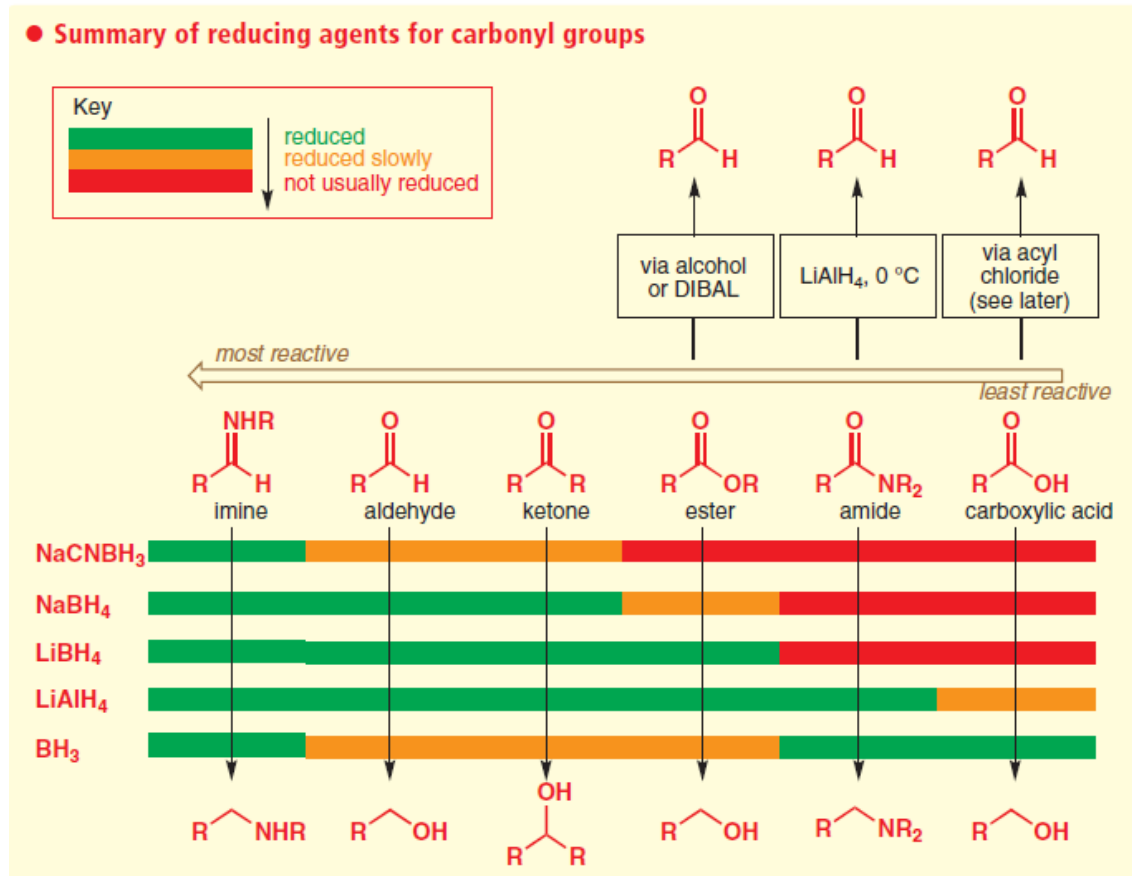
## Carboxyle : Réduction

➔ 2 options

\_Hydrures de bore

\_Hydrures d'aluminium

Tableau récapitulatif carbonyle/carboxyle

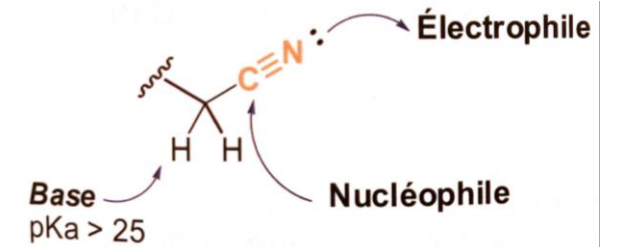
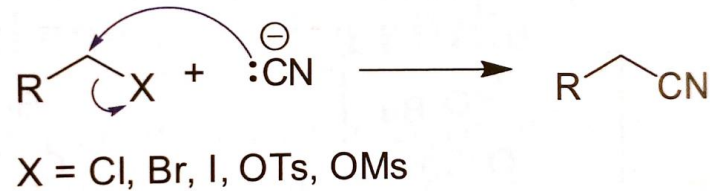


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Nitrile

### Préparation

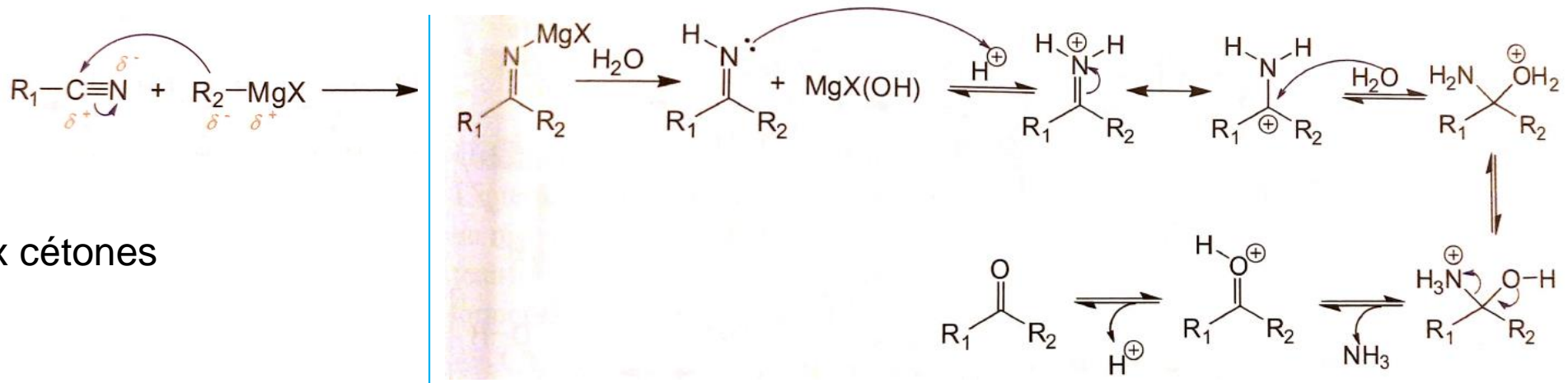
Dérivé halogéné par S<sub>N</sub>2



### Action des organomagnésiens

=> accès aux cétones

### Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Nitrile

### Hydrolyse

Milieu basique => Ac carboxylique

Milieu acide => Ac carboxylique

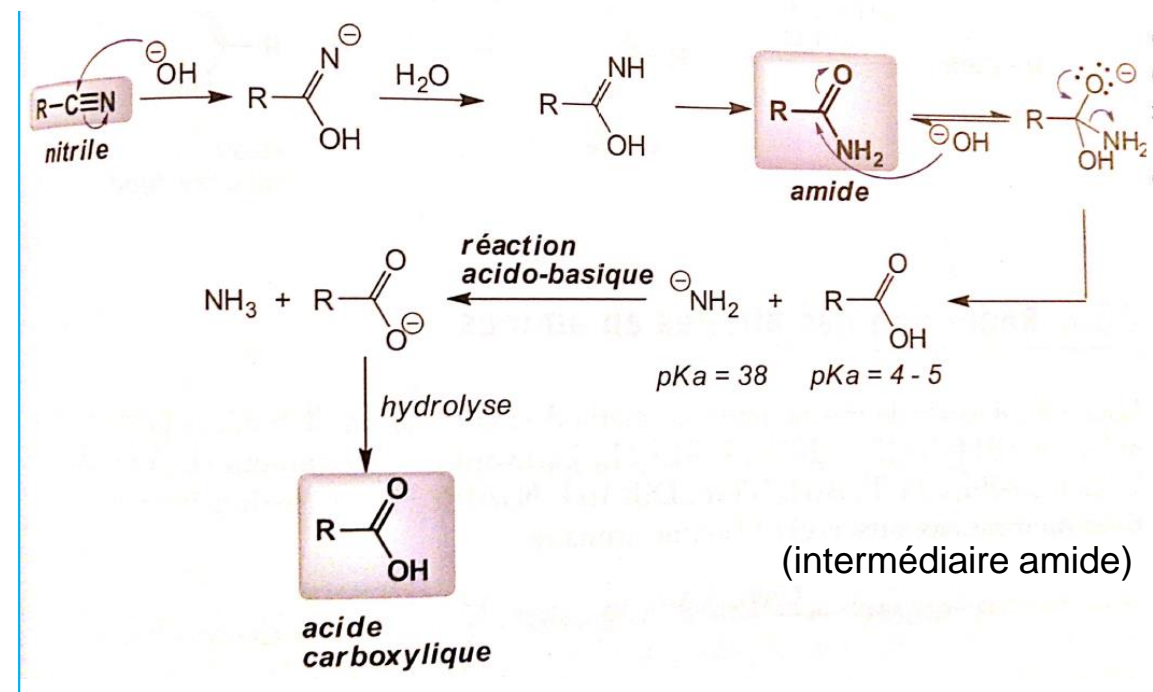
*Exemple milieu basique*

### Réduction

=> Amine primaire



### Mécanisme

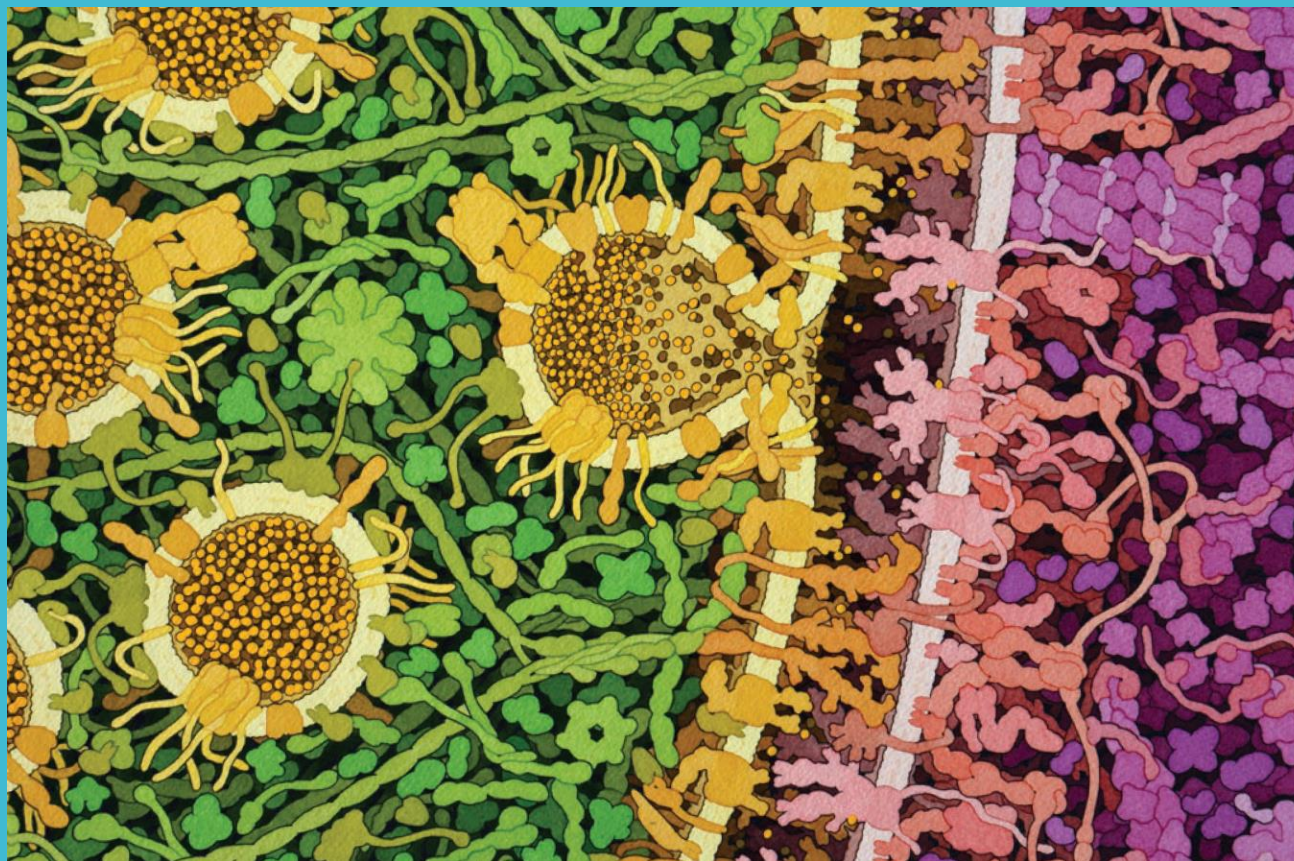




# Fin cours 7

Excitatory synapse  
(glutamate neurotransmitter)

By D.S. Goodsell  
doi: 10.2210/rcsb\_pdb/  
goodsell-gallery-016  
(@pdb101.rcsb.org/sci-art)



*Fin du cours de  
Chimie Organique*

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

