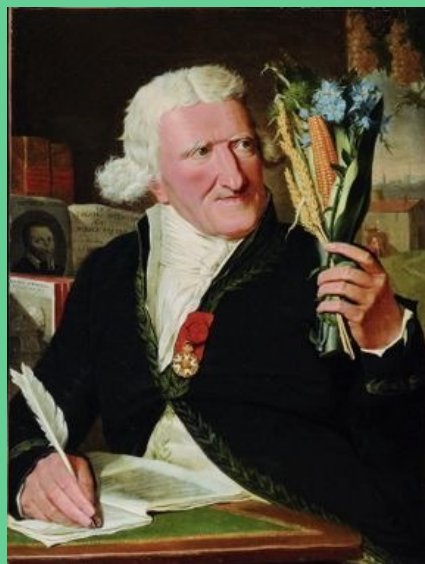
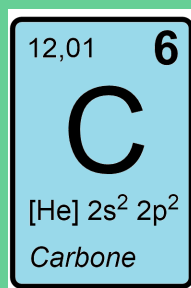


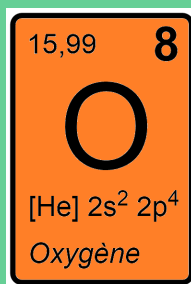
UE 8 Pharmacie



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



Chimie



Organique



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

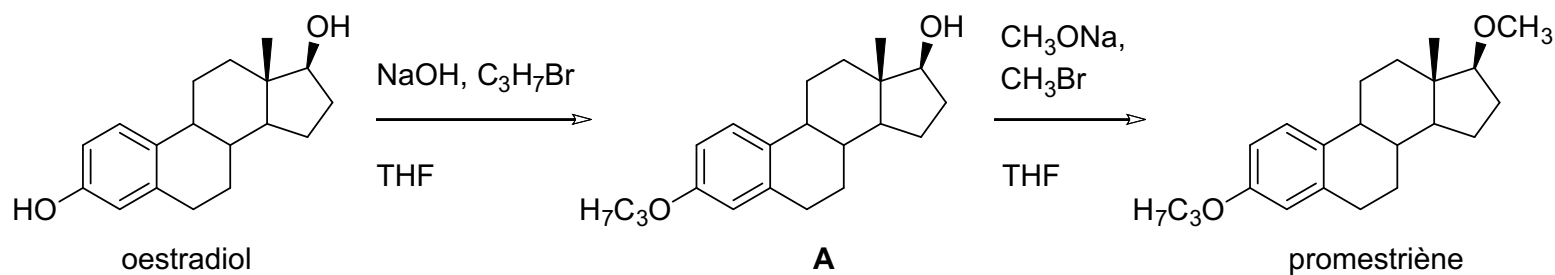


Université de Rennes
Faculté de Pharmacie



ISCR UMR CNRS 6226

Synthèse du promestriène



- A_ La première étape est une réaction de type S_N2
- B_ Le bromure de propyle est l'espèce nucléophile
- C_ La deuxième étape est une réaction de type S_N2
- D_ Le méthanolate de sodium, CH_3ONa , est une base
- E_ Le promestriène comporte deux fonctions ester

Plan du cours



Easy_chemistry@4ever

Introduction

1_ Carbone et hybridation

2_ Effets électroniques

3_ Réactions de substitution

4_ Réactions d'élimination

Généralités

E1 & E2 (C-sp³)

5_ Réactions d'addition

Bibliographie

_Chimie Organique, 2nde Ed., Clayden Greeves et Warren, Édition De Boeck

_Maxi Fiches Chimie Organique, Édition Dunod

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

PASS-L.AS / Pharmacie

Généralités

➔ Accès aux insaturations => Alcènes mais aussi alcynes

Conditions / Pré-requis

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

H sur carbone en position α

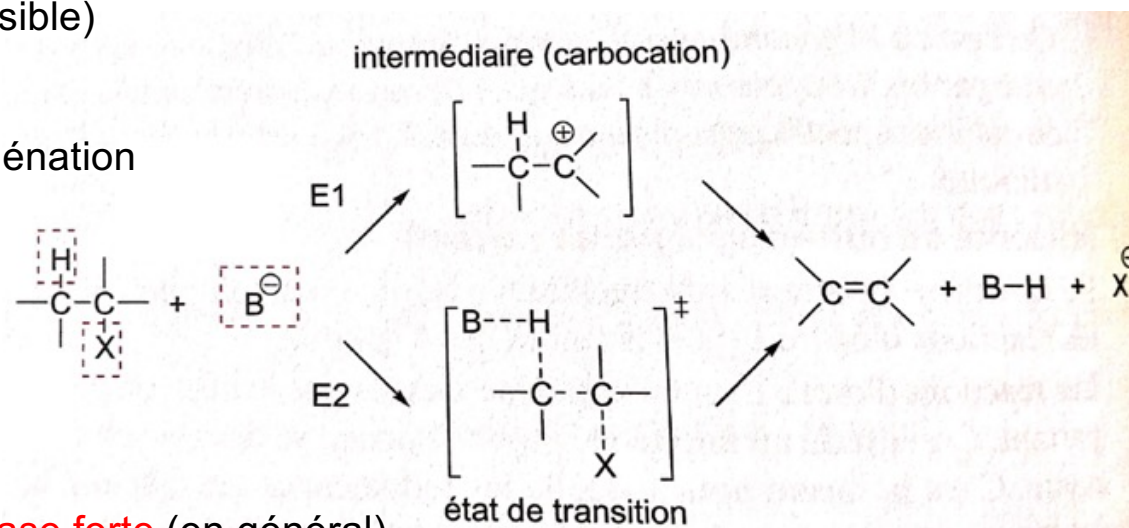
Action d'une base => déshydrohalogénéation

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

PASS-L.AS / Pharmacie

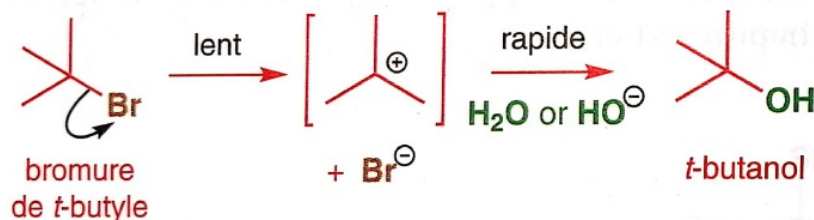
Généralités



Substitution versus élimination ?

Exemple 1

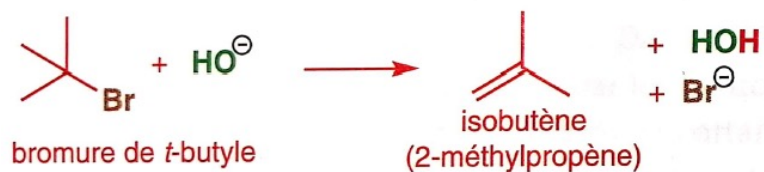
S_N1



(milieu acide)

MAIS en milieu basique concentré

E2



Réaction d'élimination avec formation alcène

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

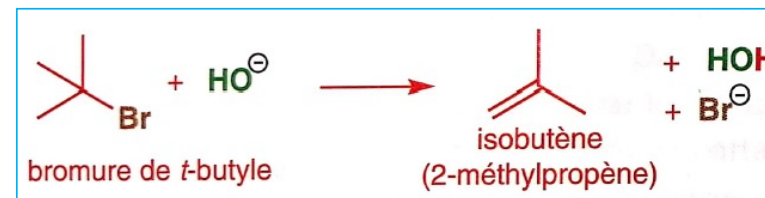
PASS-L.AS / Pharmacie

Généralités



Substitution versus élimination ?

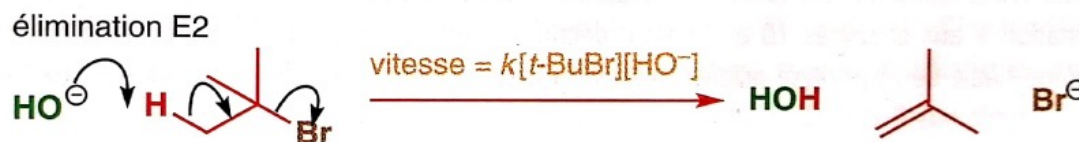
Explications



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

PASS-L.AS / Pharmacie

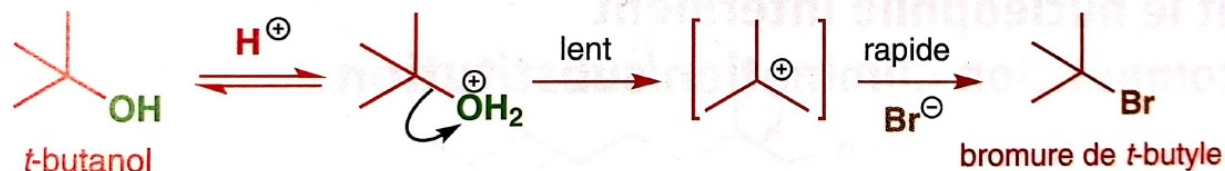
Généralités



Substitution versus élimination ?

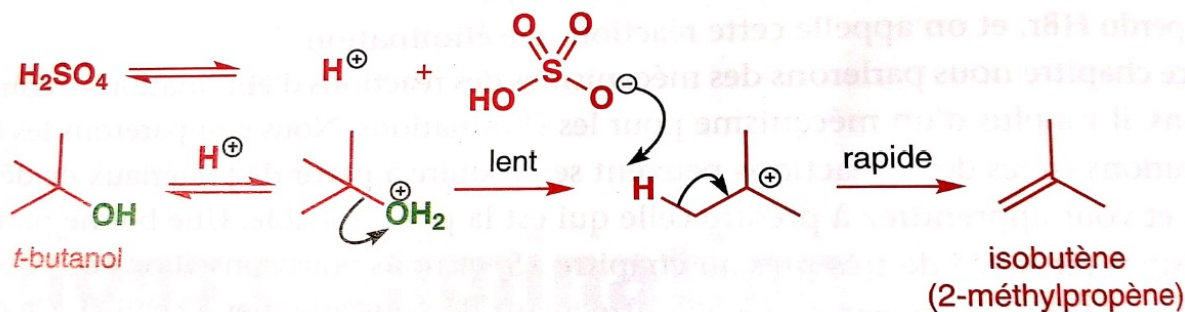
Exemple 2

S_N1



MAIS on remplace HBr par H₂SO₄, alors

E1



Réaction d'élimination
avec formation alcène



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

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

PASS-L.AS / Pharmacie

Généralités

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



base

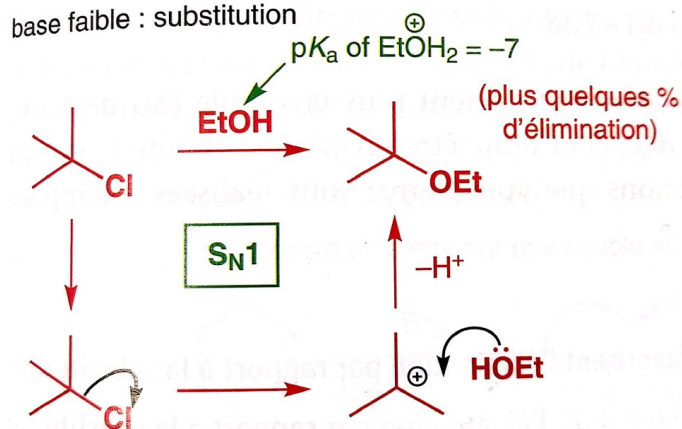
Base 'attaque' le carbone => substitution (nucléophile)

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

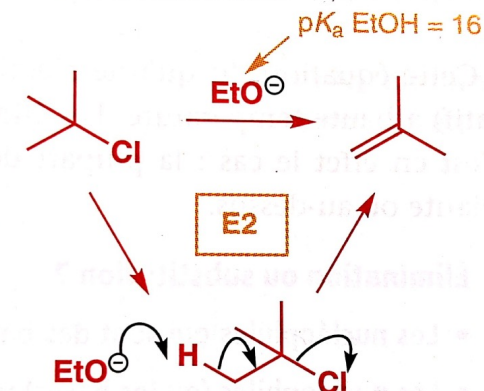
Base forte arrache les protons
=> plus le nucléophile est basique plus
la réaction d'élimination est favorisée

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

PASS-L.AS / Pharmacie

Généralités

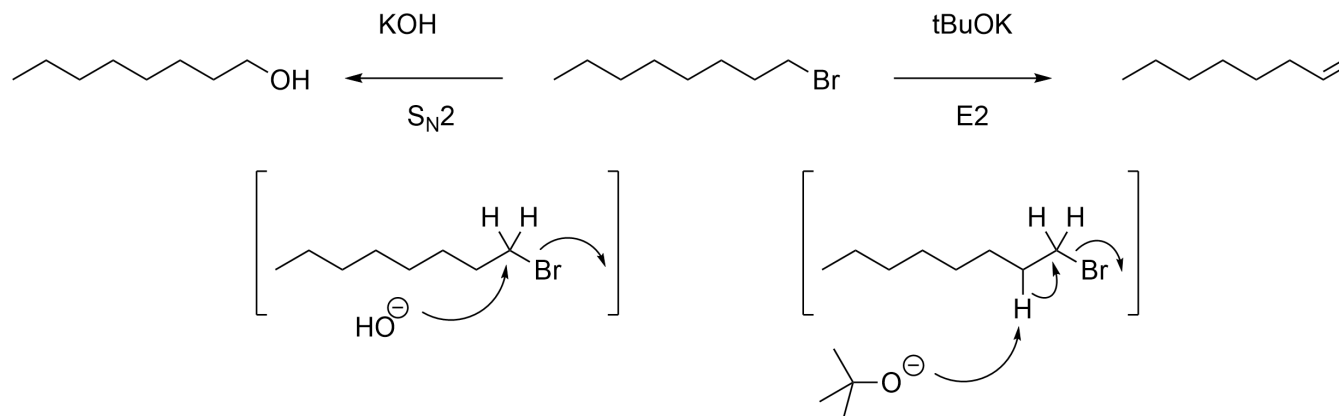
Éléments déterminants de la réaction d'élimination (par rapport substitution)



Taille du nucléophile

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

Moins nucléophiles et plus basiques



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

PASS-L.AS / Pharmacie

Généralités

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



Température

Réaction d'élimination favorisée à haute température

On retient :

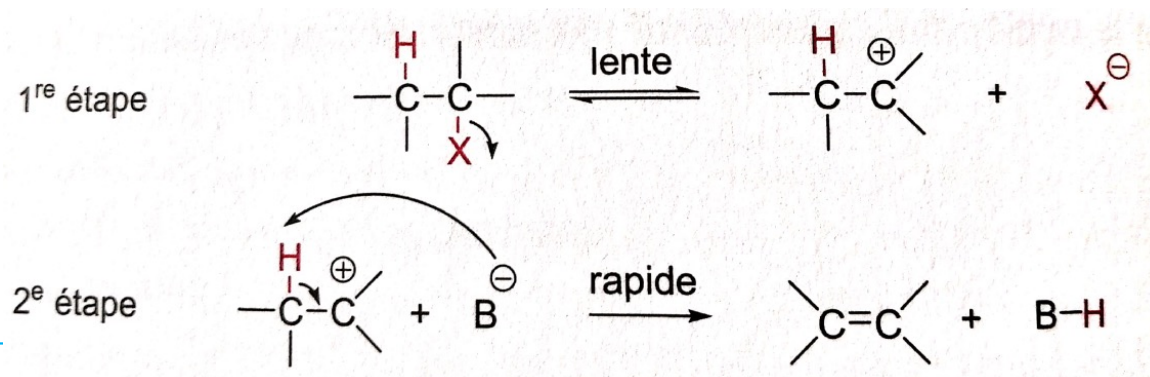
- 1_ Nucléophiles qui sont des bases fortes => élimination > substitution
- 2_ Nucléophiles volumineux => élimination > substitution
- 3_ températures élevées => élimination > substitution

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

PASS-L.AS / Pharmacie

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

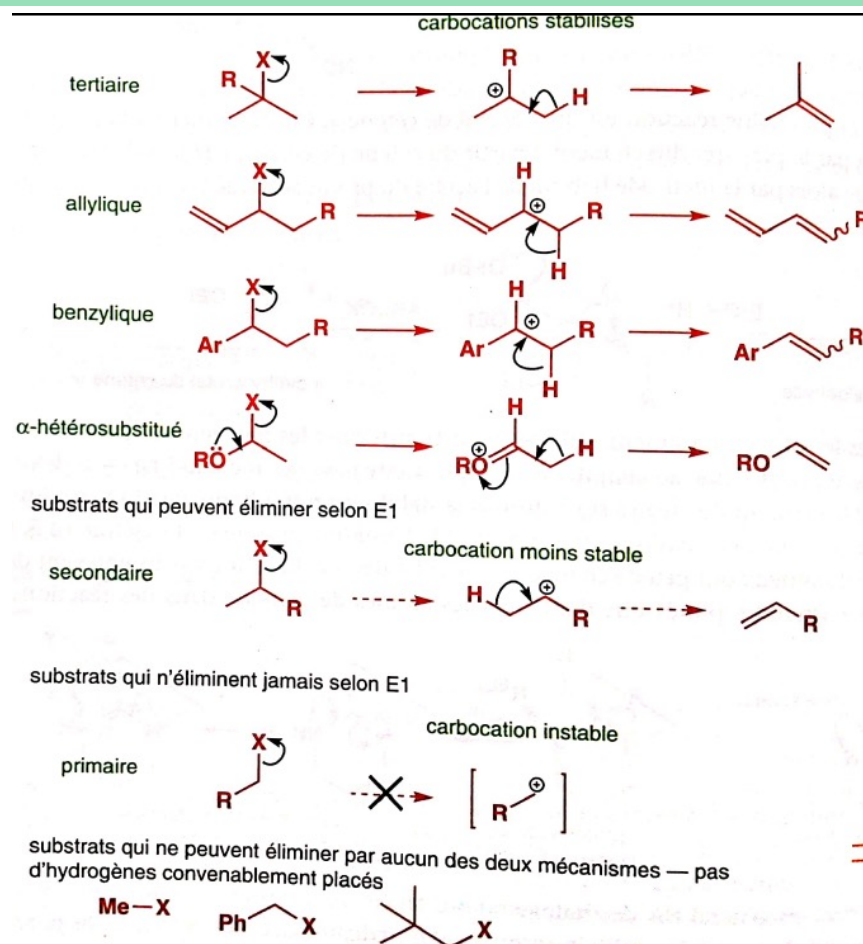
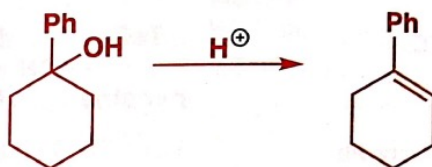
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

PASS-L.AS / Pharmacie

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

PASS-L.AS / Pharmacie

4.1_Elimination d'ordre 1



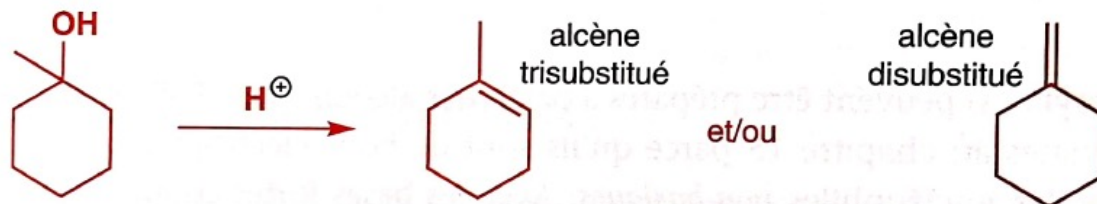
Stéréosélectivité ?

un seul alcène possible



E1 = réaction non stéréospécifique
(obtention de mélanges)

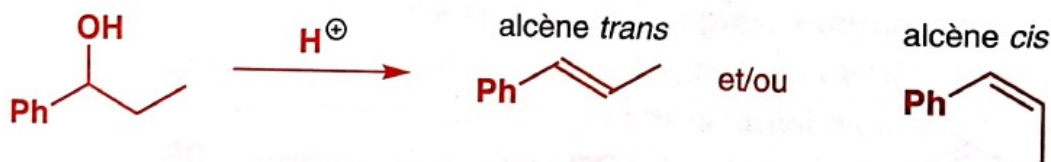
deux alcènes régioisomères possibles



régioisomères

Règle de Zaitsev : Formation
majoritaire de l'alcène le plus substitué
= le plus stable thermodynamiquement

deux alcènes stéréoisomères possibles

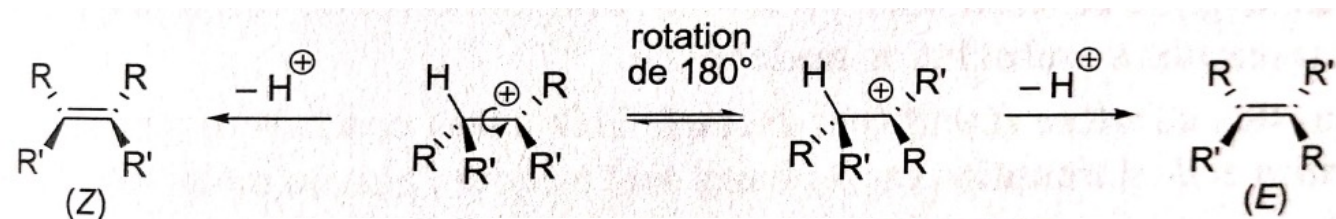


stéréoisomères

Chapitre 4 : Réactions d'élimination

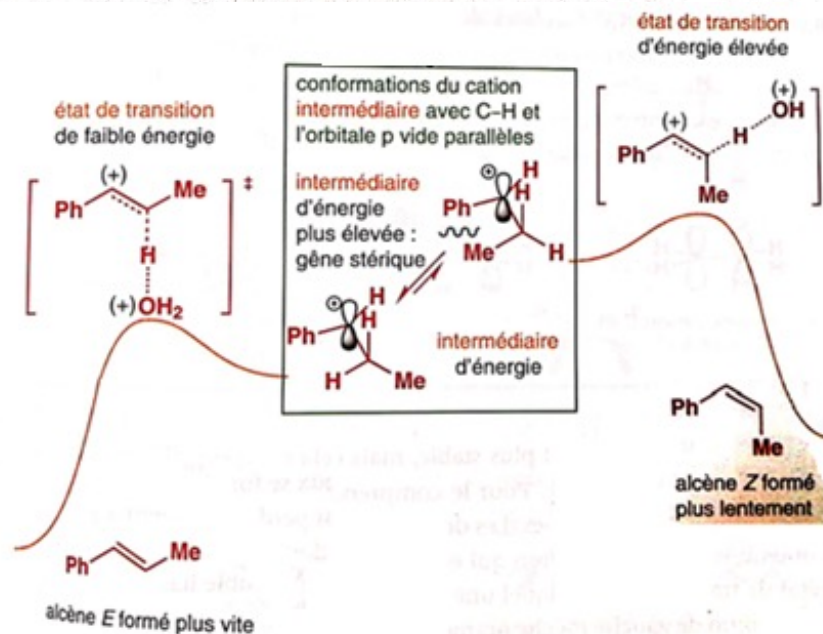
4.1_Elimination d'ordre 1

Stéréosélectivité E / Z



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

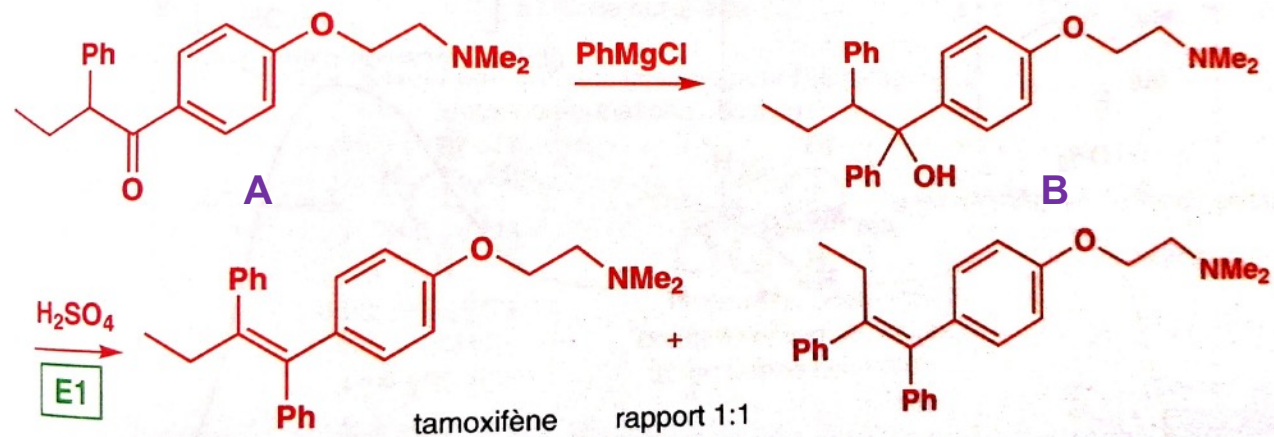
Forme (E) plus stable



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

PASS-L.AS / Pharmacie

4.2_Elimination d'ordre 2



E2

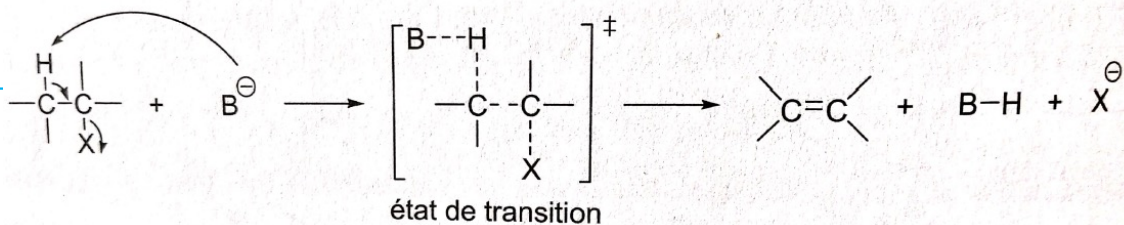
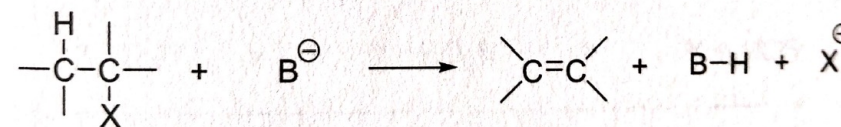
Mécanisme en 1 étape :

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

PASS-L.AS / Pharmacie

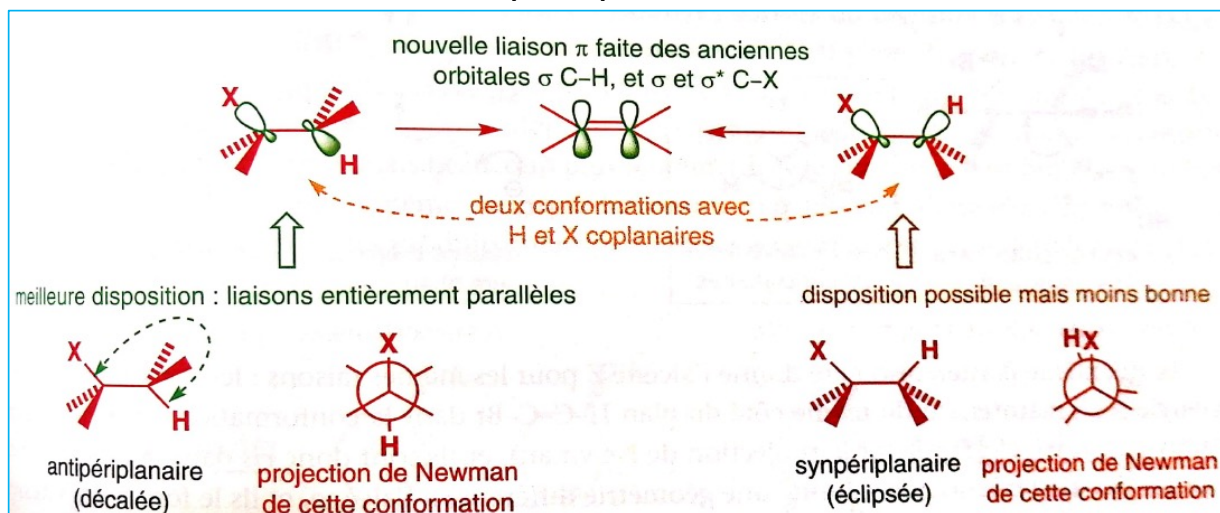
4.2_Elimination d'ordre 2

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

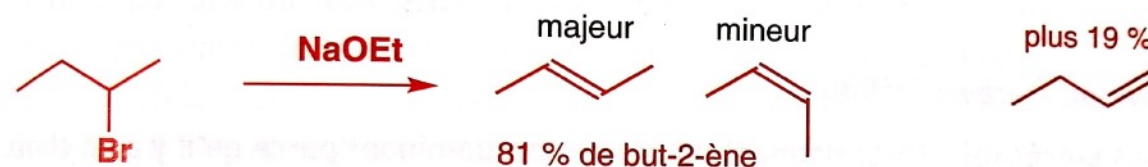


17

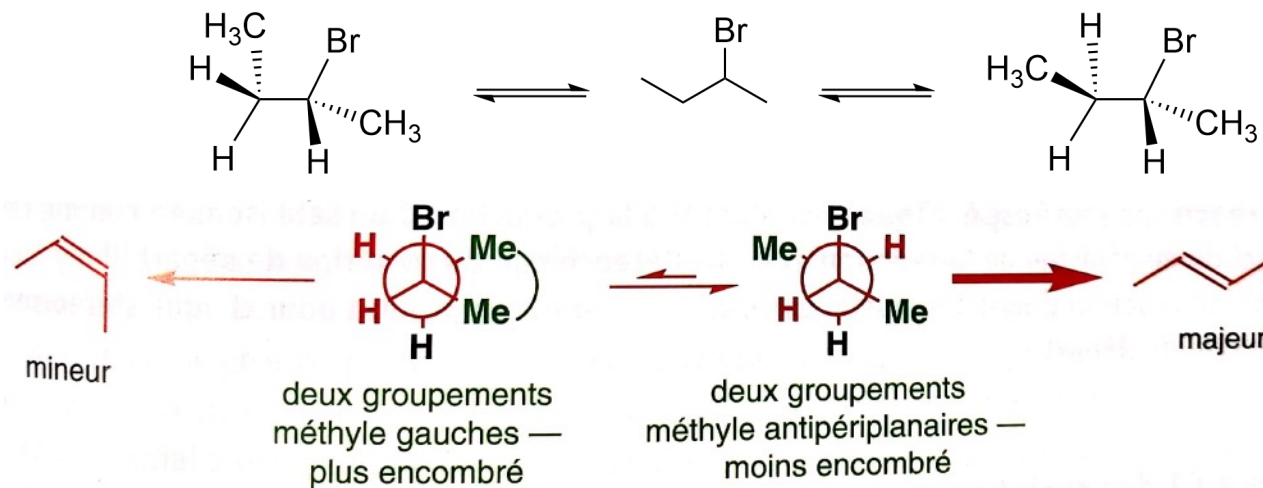
Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.2_Elimination d'ordre 2

Exemple 1



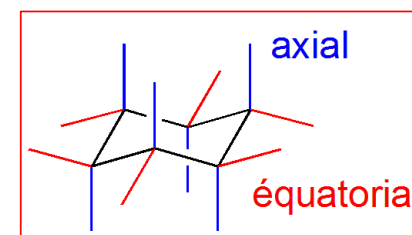
Il faut que H et Br soient antipériplanaires pour E2 => 2 conformations possibles



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

4.2_Elimination d'ordre 2

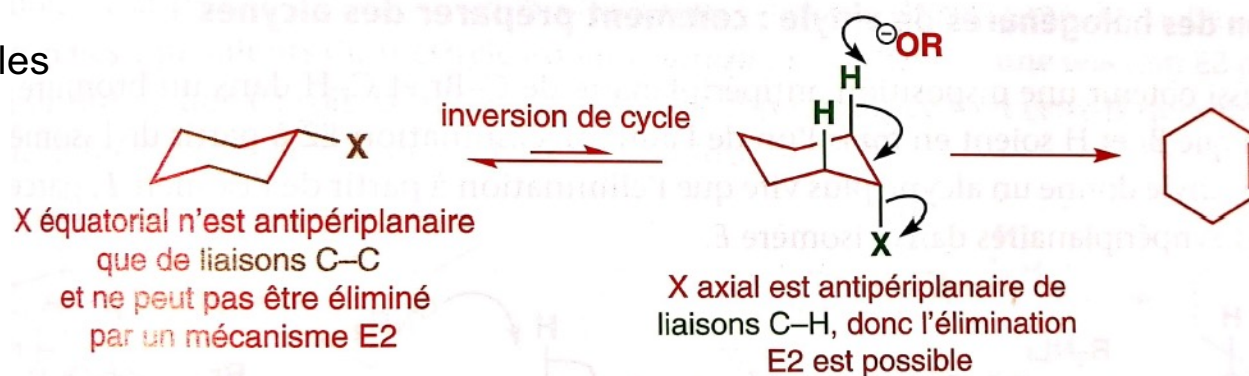
Exemple 2 Cas des cyclohexanes → 2 conformations 'chaise' possible



E2 = Élimination *antipériplanaire*



Positions axiales

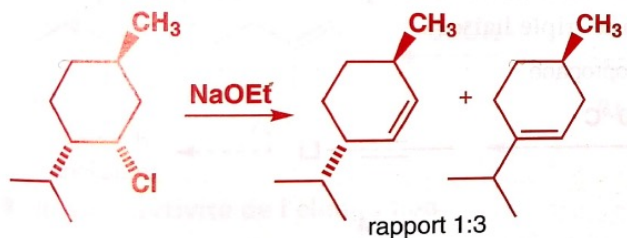


Chapitre 4 : Réactions d'élimination

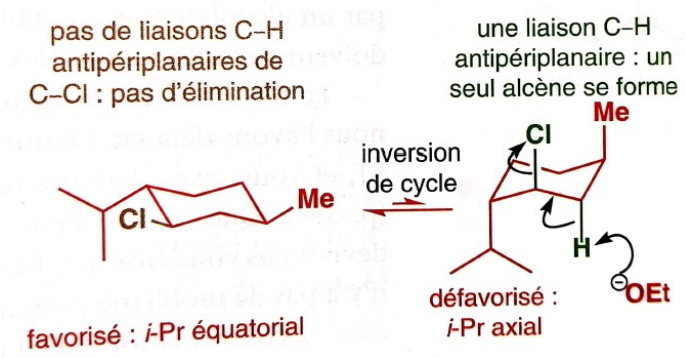
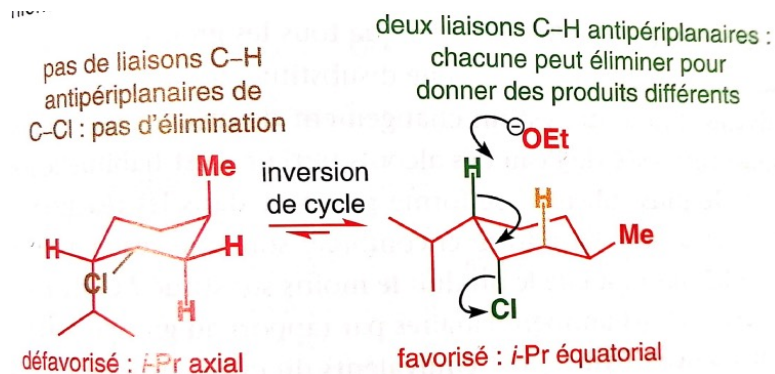
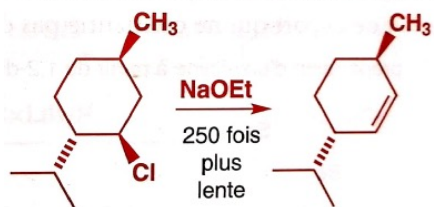
4.2_Elimination d'ordre 2

Exemple 2 Cas des cyclohexanes

élimination à partir du diastéréoisomère A



élimination à partir du diastéréoisomère B



Chapitre 4 : Réactions d'élimination

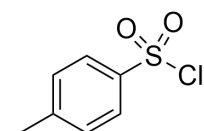
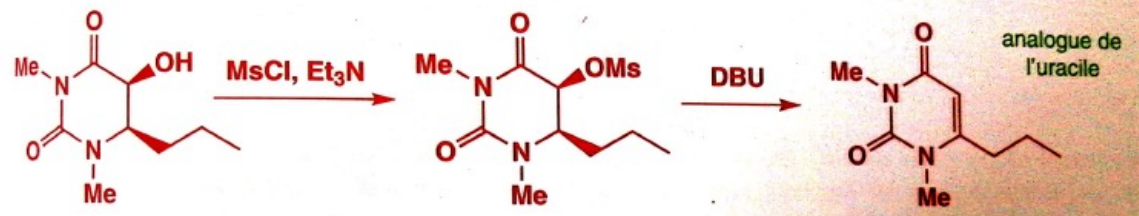
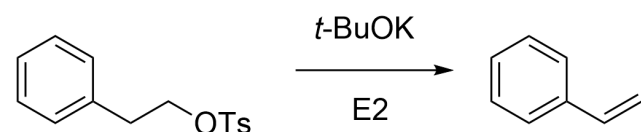
PASS-L.AS / Pharmacie

4.3 Elimination et groupe partant

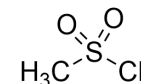
Cas des alcools

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

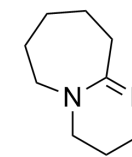
Élimination alcool selon E2 => activation sous forme tosylate (ou mésylate)



chlorure de tosylé
(TsCl)



chlorure de mésyle
(MsCl)

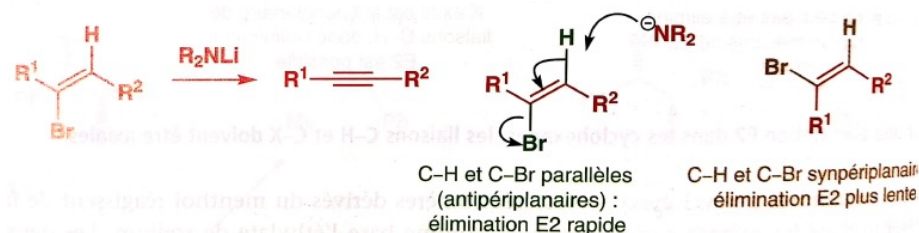


DBU

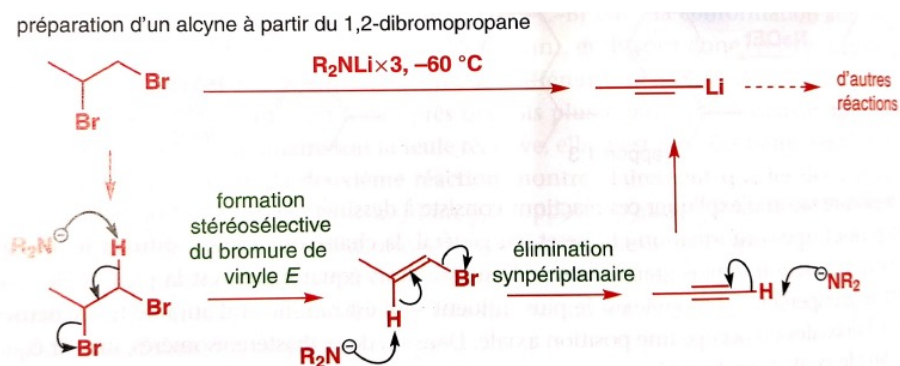
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-4-ène

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)

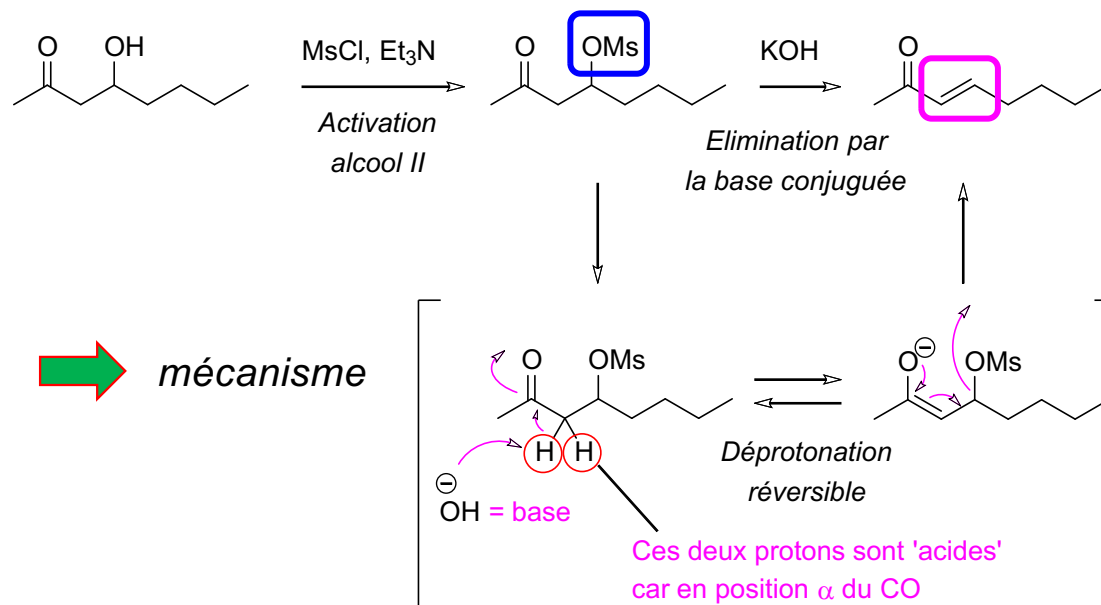


Chapitre 4 : Réactions d'élimination

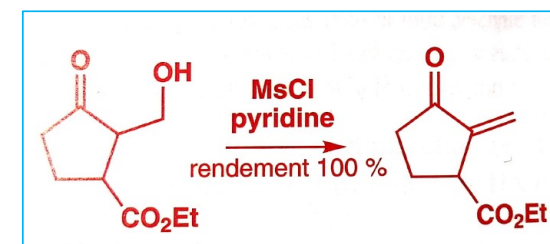
4.5 Un autre mécanisme : élimination E1bc

E1bc = élimination par la **base conjuguée**

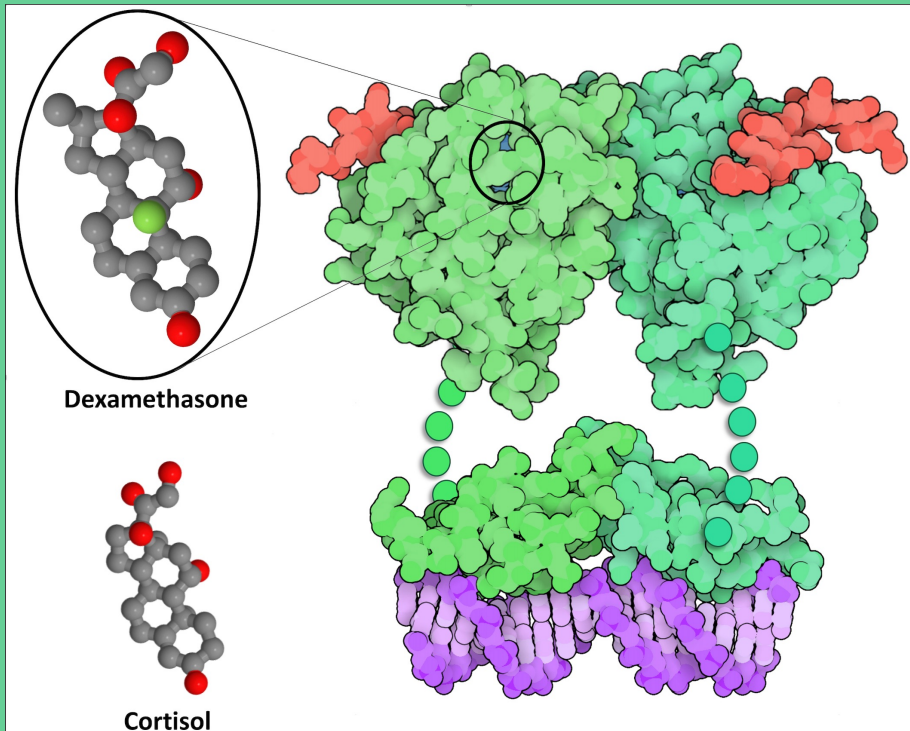
Concerne les **cétones possédant (1) un proton 'acide' en position α et (2) un OH 'activé' en β**



Exemple :



Fin du cours 5



Corticostéroïdes et leur récepteur

By D.S. Goodsell

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



JOIN PHARMACY