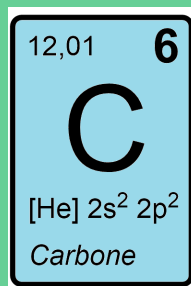
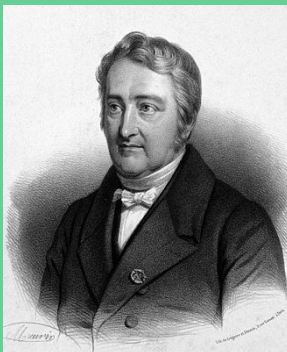
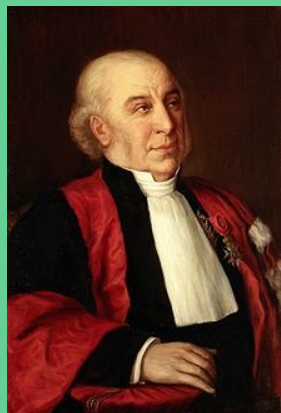
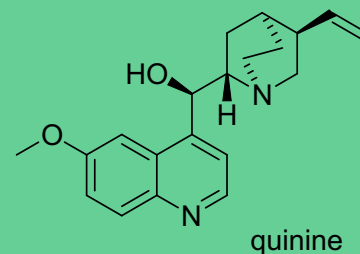


# UE 8 Pharmacie

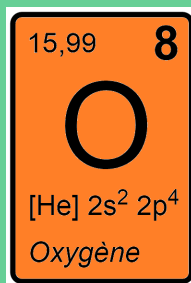
Pierre Joseph Pelletier  
(1788-1842)  
Pharmacien et Chimiste



## Chimie



Joseph Bienaimé Caventou  
(1795-1877)  
Pharmacien et Chimiste



## Organique



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



Université de Rennes  
Faculté de Pharmacie



ISCR UMR CNRS 6226

# Information TD

---

TD Rennes n°1 : lundi 30 mars, 8h-10h

TD Rennes n°2 : vendredi 3 avril, 8h-10h

enregistrement  
et  
mise en ligne  
espace moodle

TD en distanciel → Brest et L.AS de Rennes

TD n°1 : mardi 31 mars, 15h-17h

TD n°2 : mardi 7 avril, 14h-16h

# 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

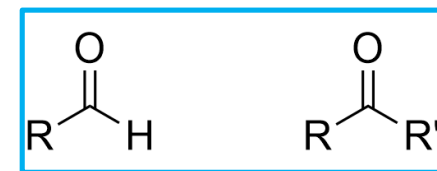
## Bibliographie

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

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

Généralités



Classification suivie dans le cours

Addition sur la fonction carbonyle

Addition sur la fonction carboxyle

Addition sur les alcènes

Addition sur les alcynes

Action des nucléophiles

Alkylation

Réduction

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

## Carbonyle : Généralités & Préparation

**Carbonyle** : Aldéhydes et cétones => liaison polarisée

Carbone =>  $\delta +$

Oxygène =>  $\delta -$

Hydrogènes sur position  $\alpha$  => acides

Préparation



Réaction d'oxydation sur les alcools

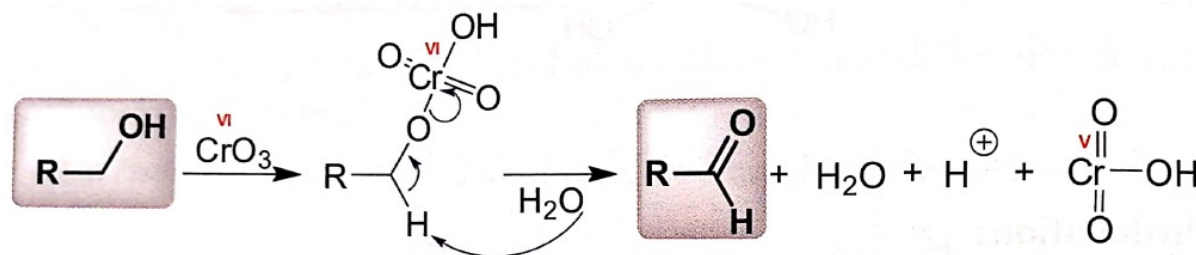
Alcools primaires => aldéhydes (=> acides carboxyliques)

Alcools secondaires => cétones

Alcools tertiaires => pas d'oxydation possible

Exemple :

Alcool primaire  
et  
Sels de chrome

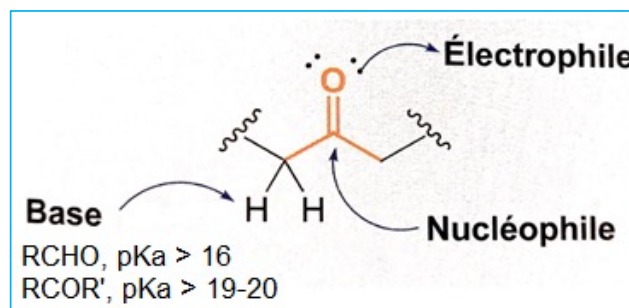


*Ce document est la propriété du Pr. F-H Porée (Faculté de Pharmacie - Université de Rennes) et ne peut être utilisé ou reproduit sans autorisation*

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

## Carbonyle : Action des nucléophiles



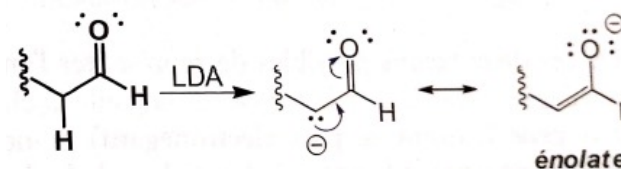
### 1\_ Action des bases

Déprotonation en  $\alpha$  du C=O



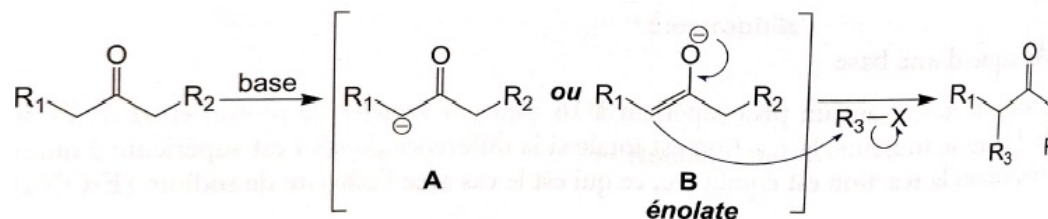
Formation énolate stabilisé par mésomérie

*Aldéhyde*



**! H aldéhyde jamais déprotoné !**

*Cétone*

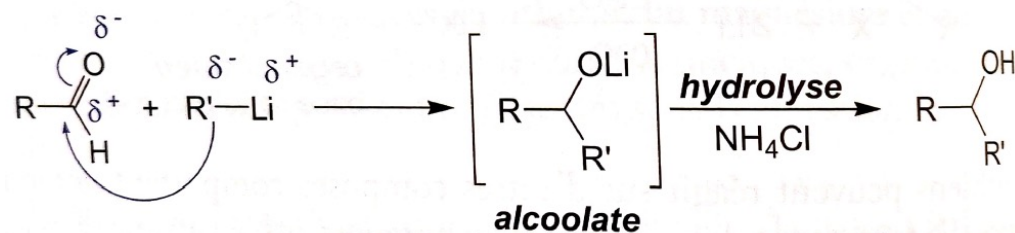


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

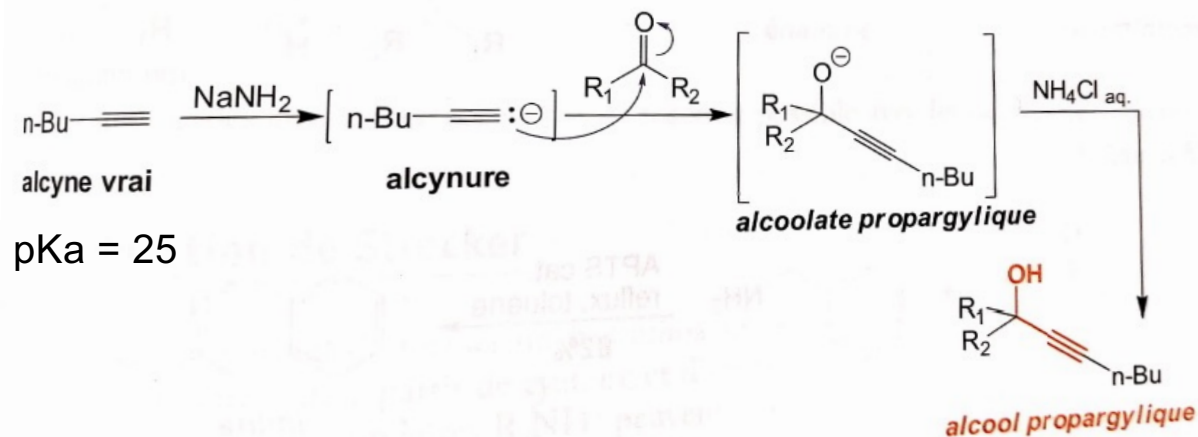
## 2\_Action des nucléophiles

## Nucléophiles durs

➔ RLi, RMgX



➔ Acétylures de Na, Li



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

## 2\_Action des nucléophiles

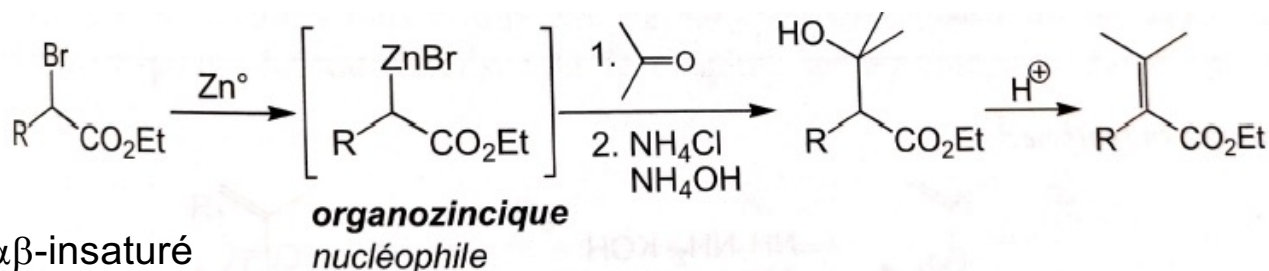
## Nucléophiles mous



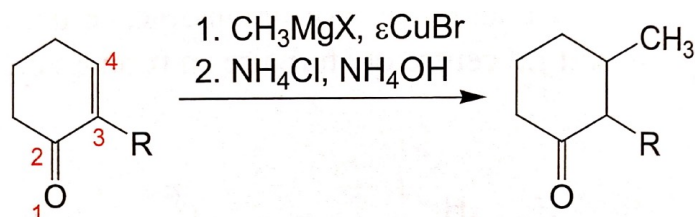
RZnX

=> réaction de Reformatsky

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

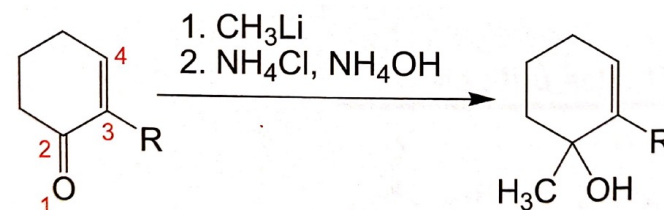


RCuX et système conjugué



Nucléophile mou (Cu)

=> attaque double liaison (addition 1,4)



Nucléophile dur (Li, Mg)

=> attaque carbonyle (addition 1,2)

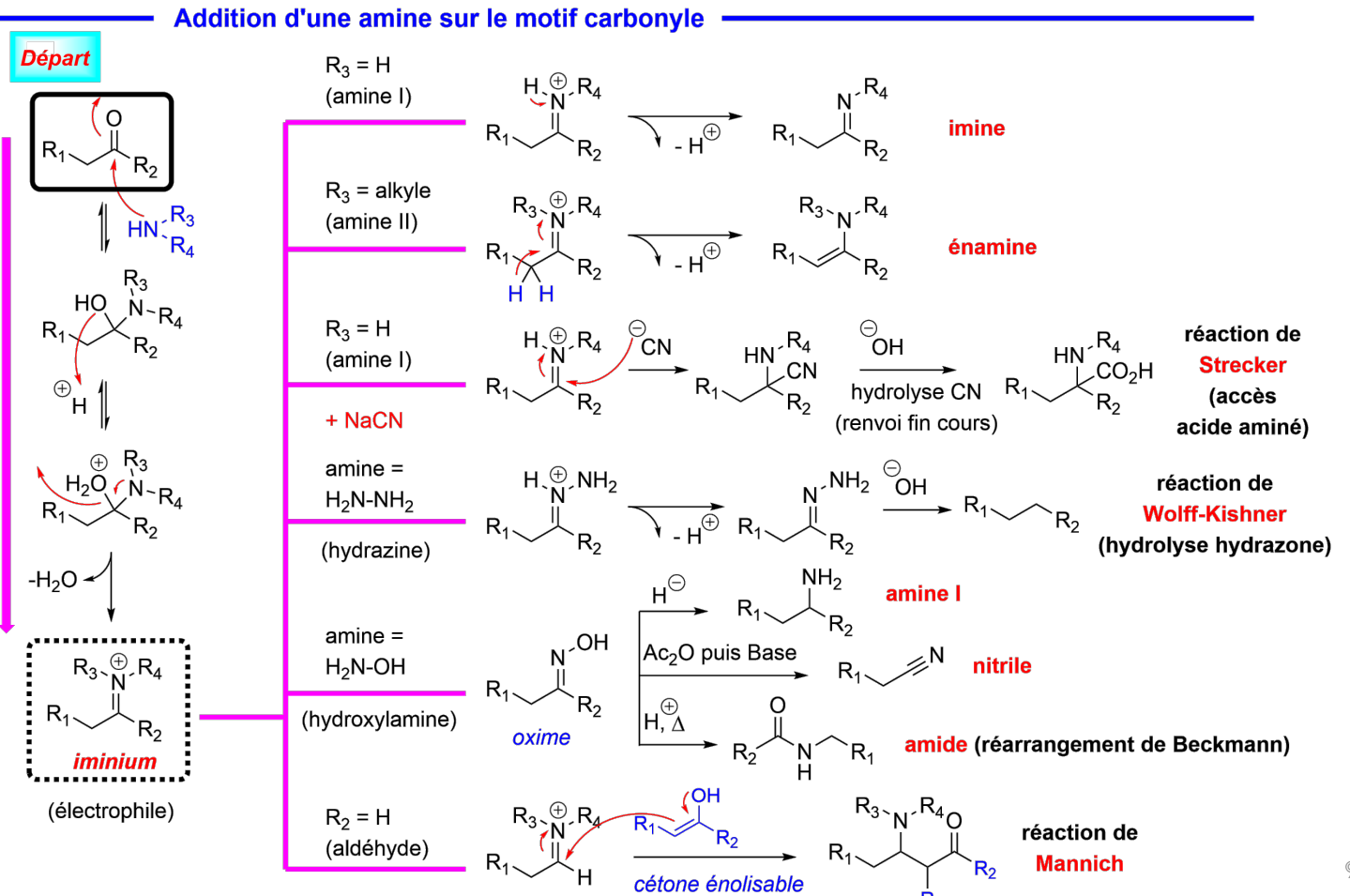
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## 2\_Action des nucléophiles

### Cas des Amines



Intermédiaire clé  
= iminium

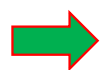


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

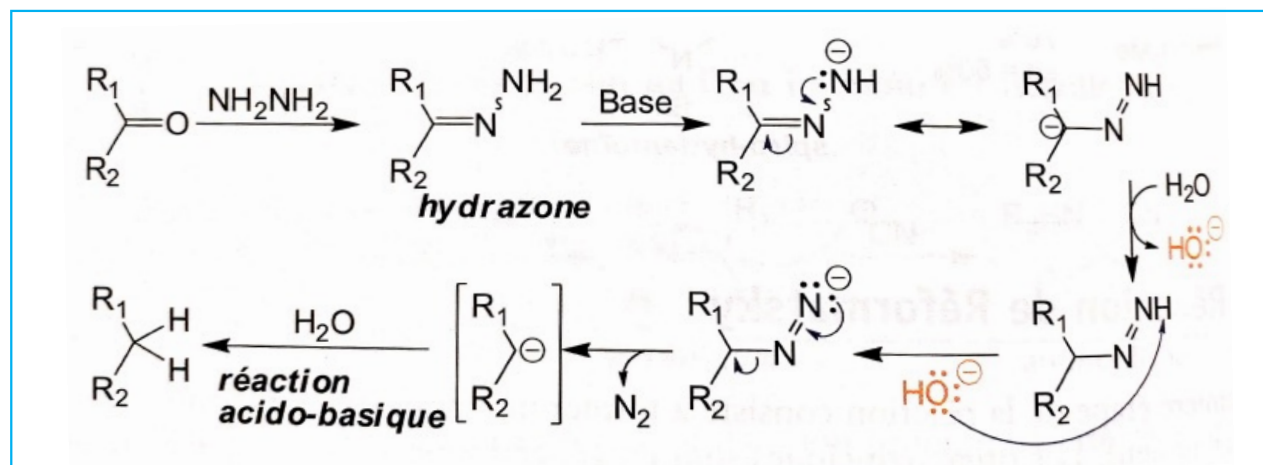
2\_Action des nucléophiles

Cas des Amines



Réaction de Wolff-Kishner

Réduction formelle CO en alcane via hydrazone



10

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

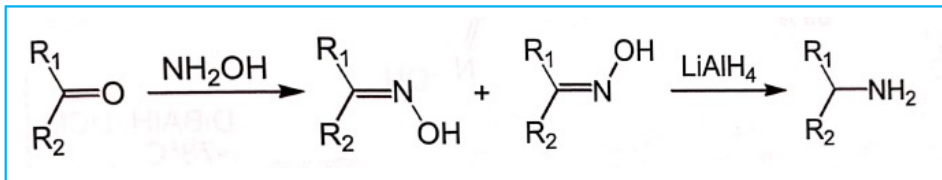
PASS-L.AS / Pharmacie

## 2\_Action des nucléophiles

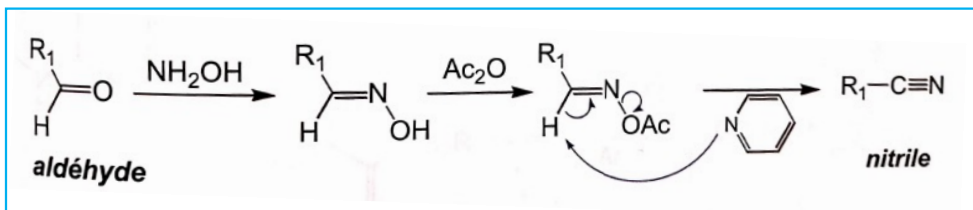
### Cas des Amines

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

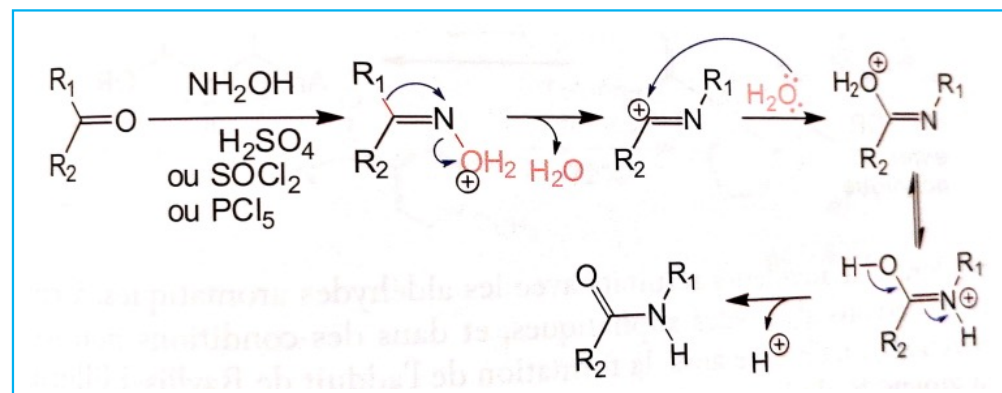
Formation amine à partir cétone



Accès au nitrile à partir aldéhyde



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



11

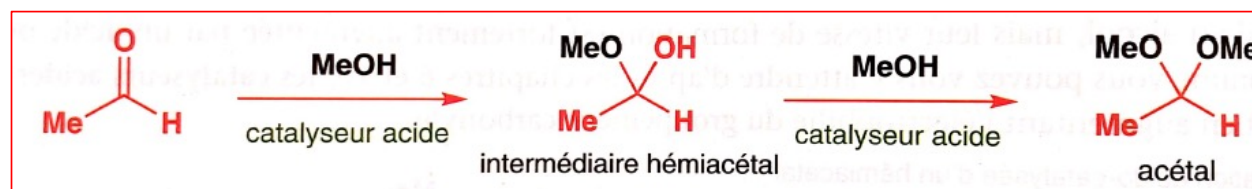
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

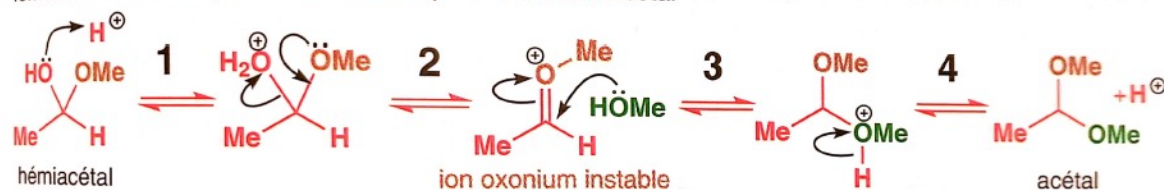
## Protection du motif carbonyle (Aldéhydes et Cétones)



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.

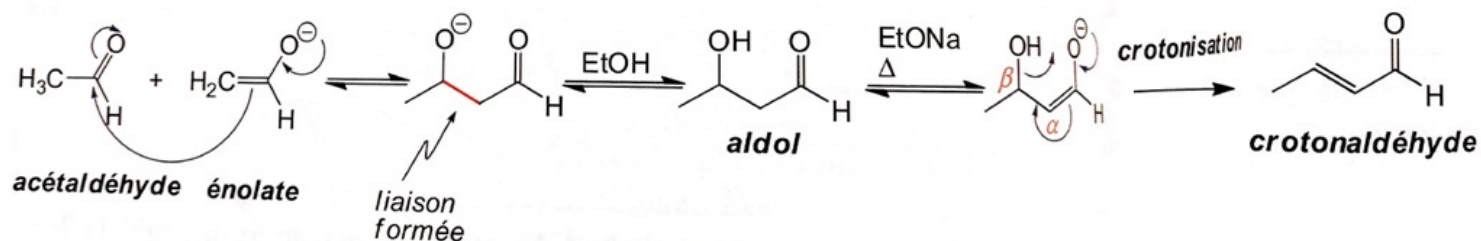
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

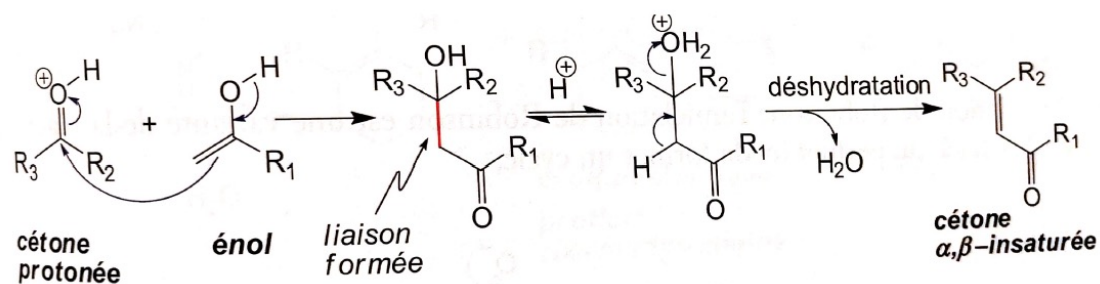
## Carbonyle : Alkylation

### Exemple 1 : aldolisation - crotonisation

Conditions  
basiques



Conditions  
acides



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

*On retient :* \_Énolate d'aldéhyde plus facile à former que énolate de cétone

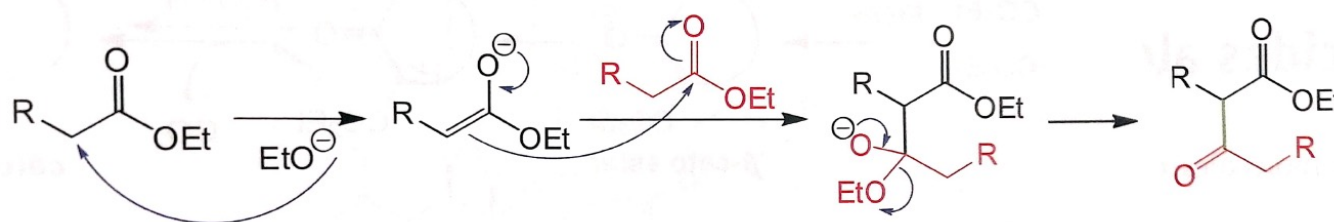
\_Énolate de cétone plus nucléophile que énolate d'aldéhyde

=> 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

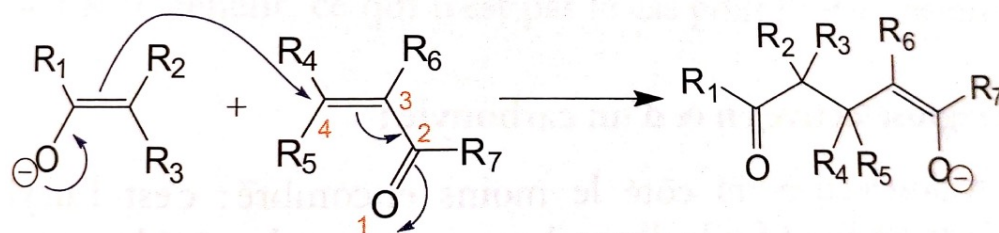
Application aux esters = condensation de Claisen



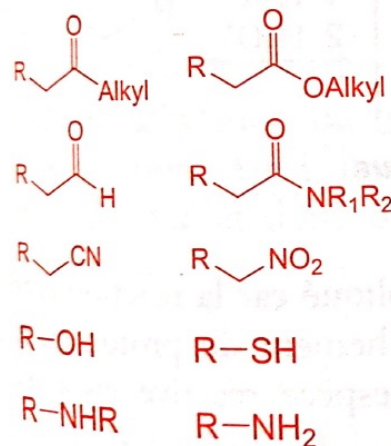
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

## Exemple 2 : addition de Michael

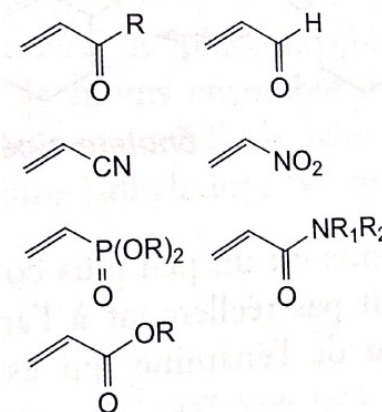
➔ Addition conjuguée de type 1,4



**donneur de Michael**



**accepteur de Michael**

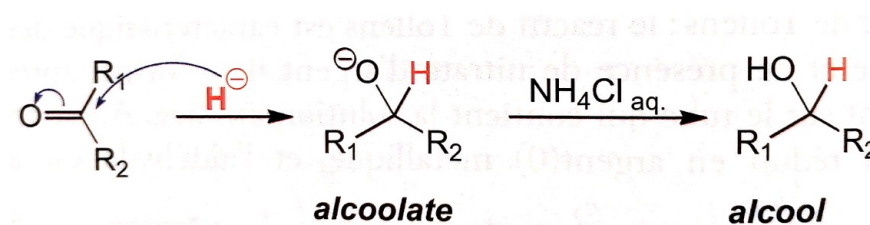
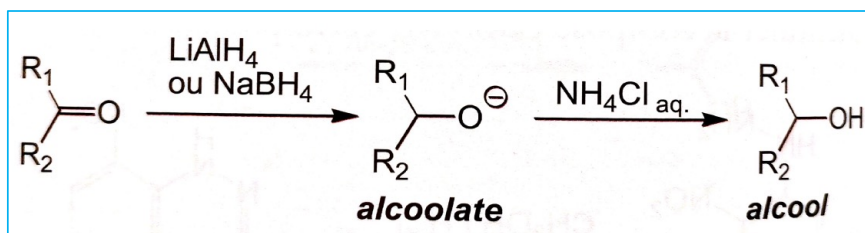


# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

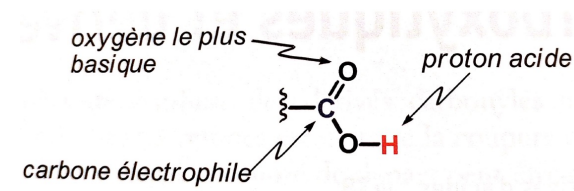
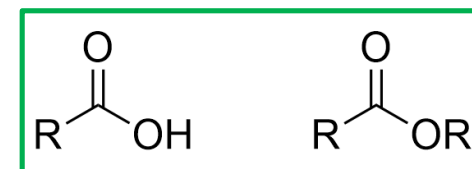
## Carbonyle : Réduction

Action des hydrures => obtention des alcools



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie



Classification suivie dans le cours

Addition sur la fonction carbonyle

Addition sur la fonction carboxyle

Addition sur les alcènes

Addition sur les alcynes

Généralités

Préparation

Addition RMgX

Réduction

Nitrile

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

## Carboxyle : Généralités

**Carboxyle** : Acides carboxyliques et esters

Amides, nitriles

### 1\_Nomenclature

**Acide carboxylique** : acide -oïque

Nom trivial : ac acétique, ac succinique

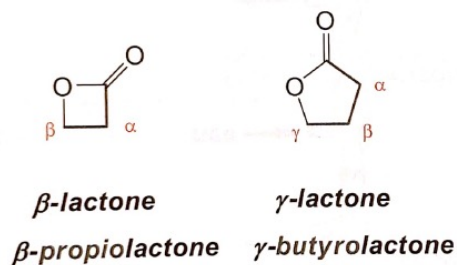
**Chlorure d'acide**: chlorure d'-yle

Exemple : chlorure d'acétyle

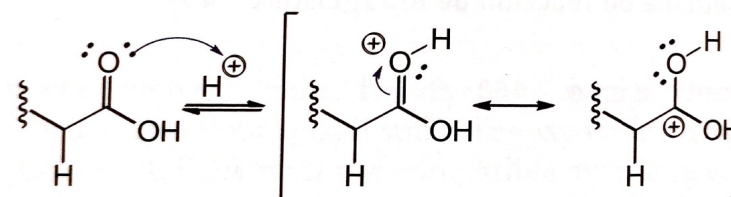
**Ester** : -ate de -yle

Exemple : acétate d'éthyle

**Lactone** : ester cyclique

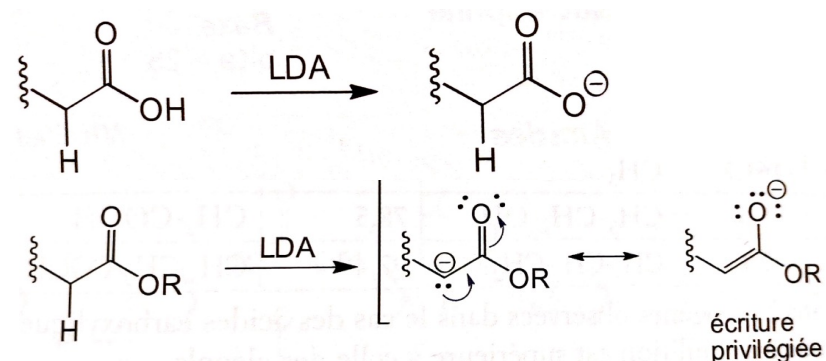


### 2\_Réactivité en milieu acide = protonation



### 3\_Réactivité en milieu basique

Acide vs ester



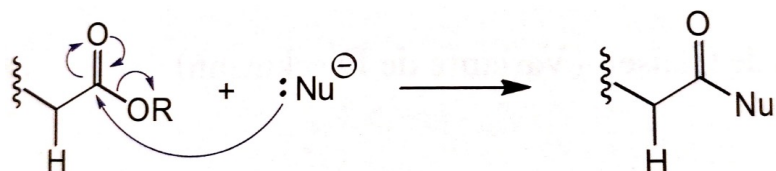
# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

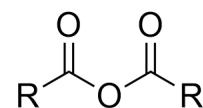
## Carboxyle : Généralités

### 4\_Réactivité avec nucléophile

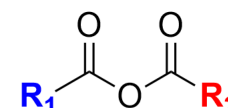
Mécanisme addition-élimination  
exemple : ester



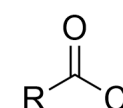
### Formes acides 'activées'



anhydride d'acide

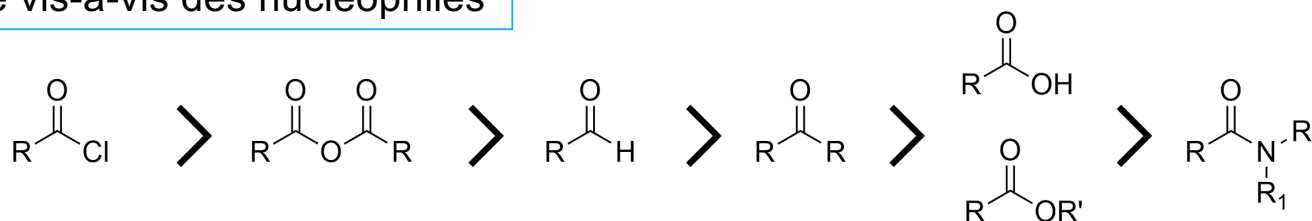


anhydride d'acide mixte



chlorure d'acide

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



le plus réactif

le moins réactif

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

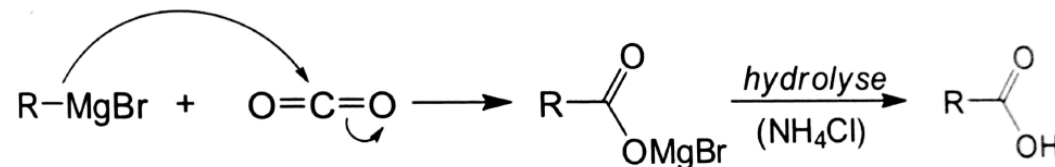
PASS-L.AS / Pharmacie

## Carboxyle : Préparation

### Acides carboxyliques

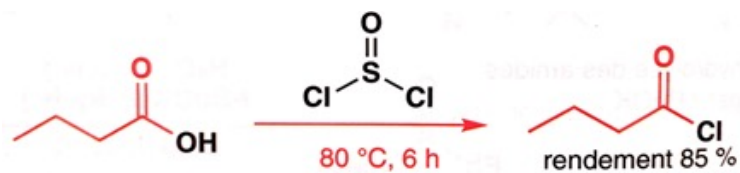
\_Oxydation : Alcool I => aldéhyde => acide carboxylique

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

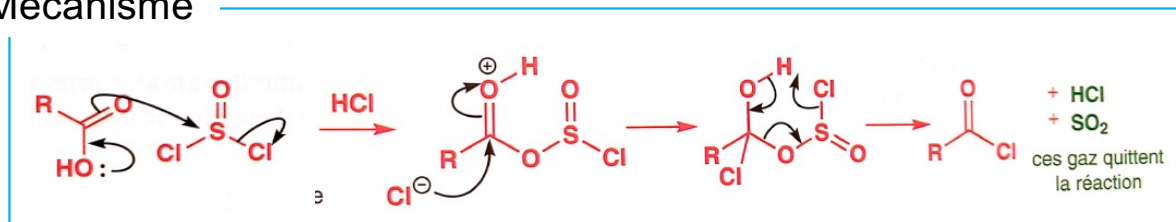


### Chlorures d'acide

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



### Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

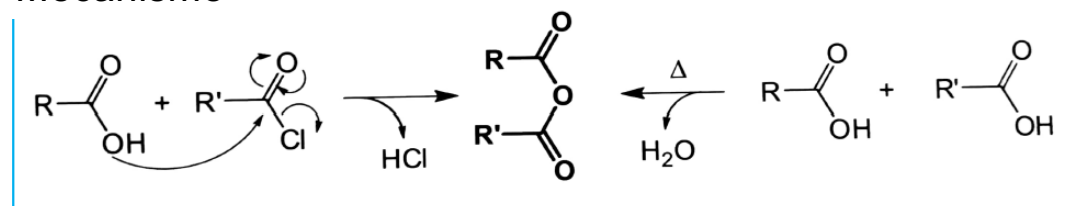
## Carboxyle : Préparation

### 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

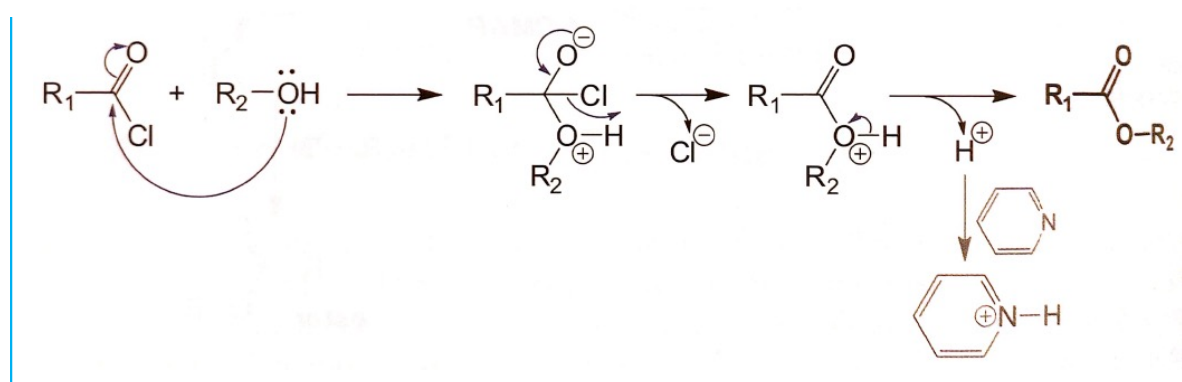


### Esters

#### Méthode 1

Chlorure d'acide avec un alcool

### Mécanisme



21

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

## Carboxyle : Préparation

### Esters

#### Méthode 2

Acide carboxylique avec un alcool

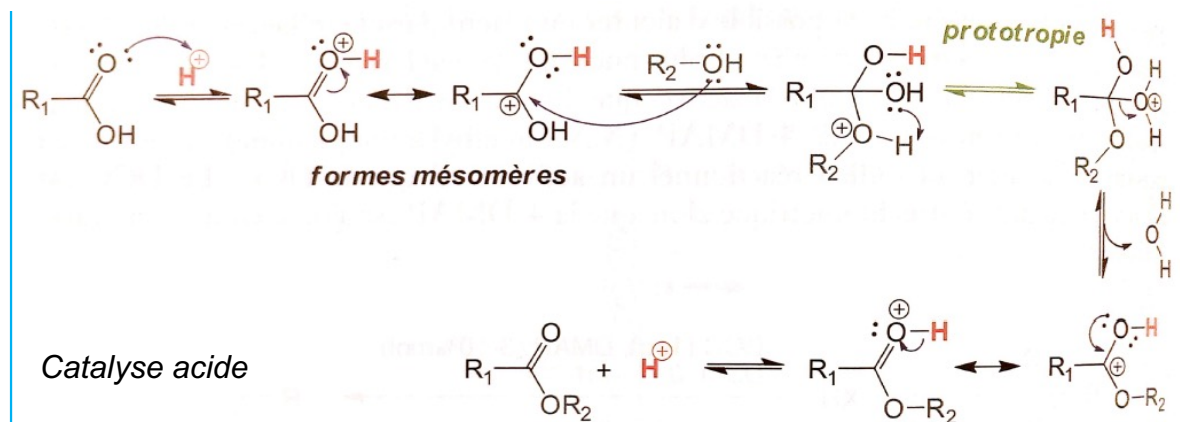
Réaction équilibrée => appareil Dean-Stark pour déplacer l'équilibre (=éliminer H<sub>2</sub>O)

Avec un chlorure d'acide => réaction totale

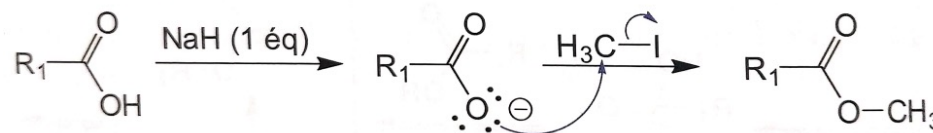
#### Méthode 3

Acide carboxylique avec un halogénure

### Mécanisme



### Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

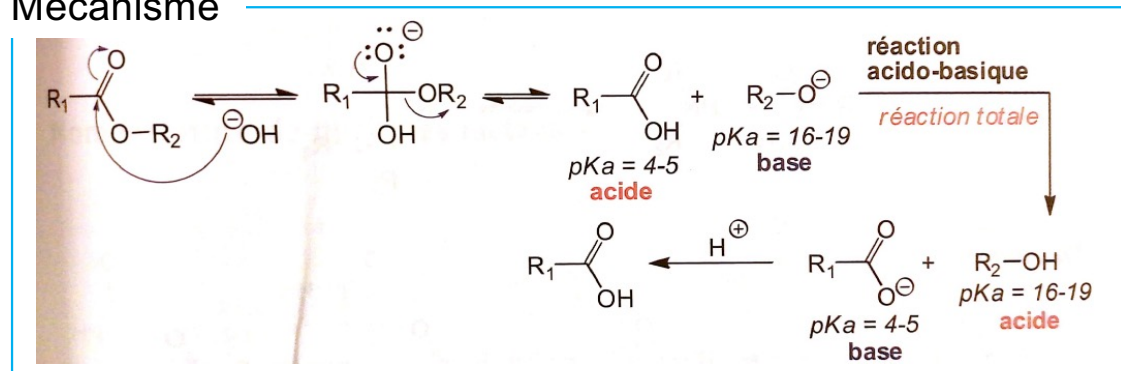
## Carboxyle : Préparation

### Hydrolyse des esters

1\_Milieu basique = saponification

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

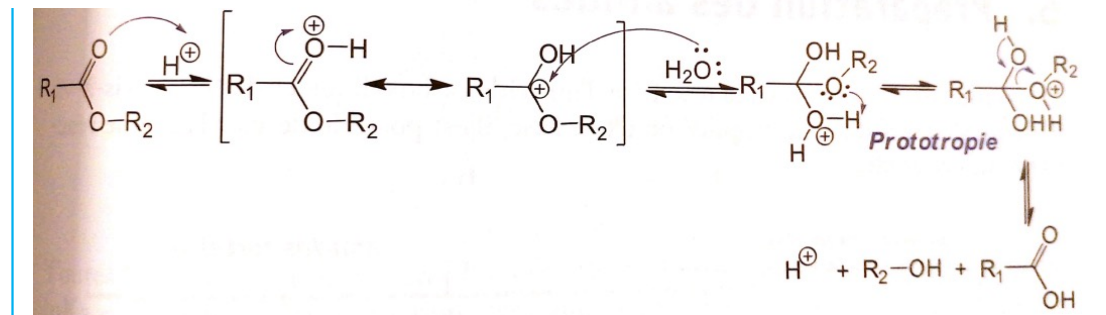
### Mécanisme



2\_Milieu acide

Réaction équilibrée,  
 $H_2O$  est un bon solvant / réactif

### Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

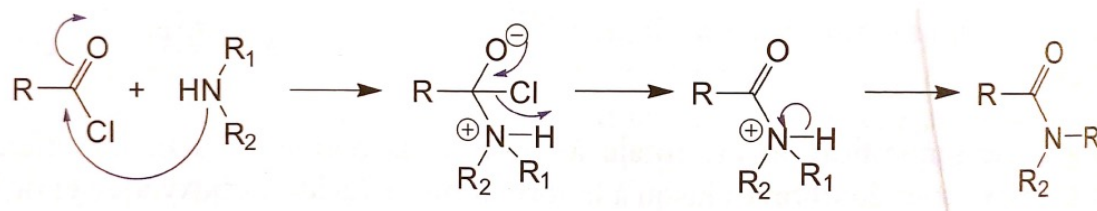
## Carboxyle : Préparation

### Cas des amides

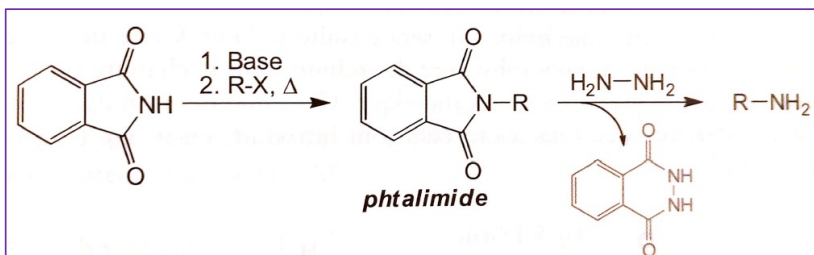
Formation : Addition amine sur chlorure d'acide ou anhydride d'acide

Amides = composés peu basiques (pKa = 17)

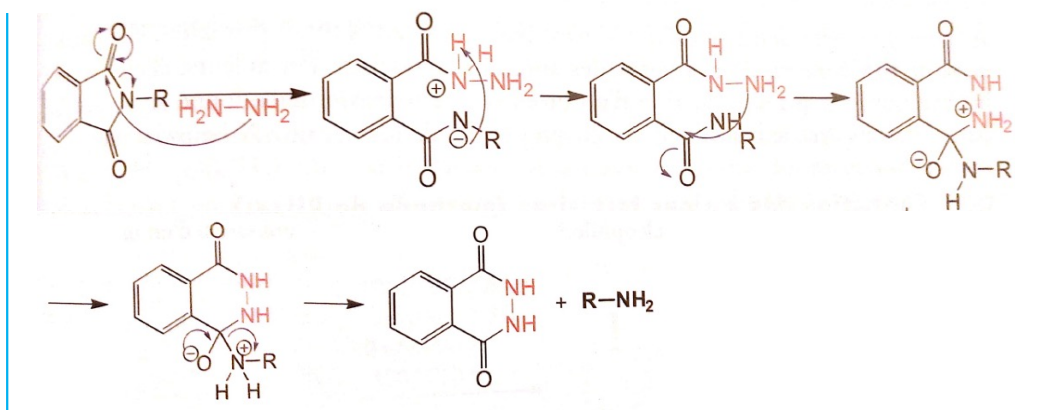
### Mécanisme



### Réaction de Gabriel => accès aux amines



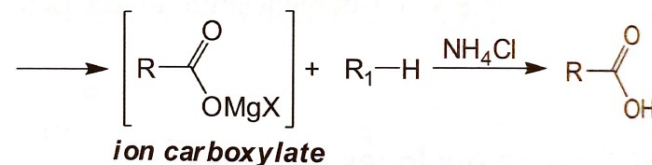
### Mécanisme



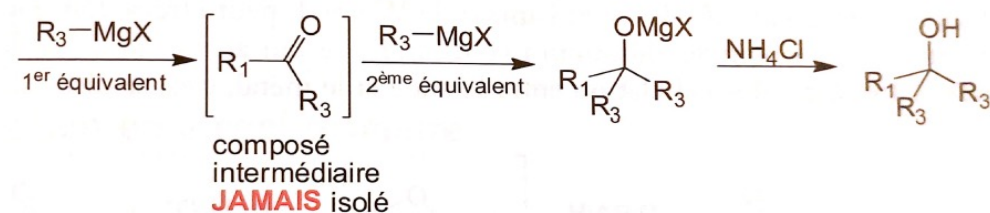
## Carboxyle : Addition organométallique

### Cas des magnésiens RMgX

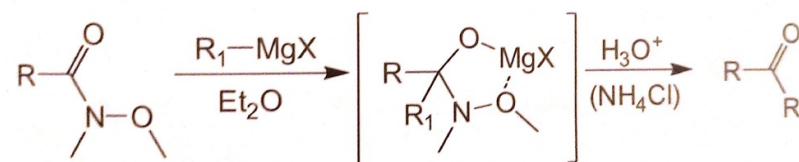
Réaction **acide-base**  
avec les **acides carboxyliques**



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



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



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

## Carbonyle/Carboxyle : Réduction



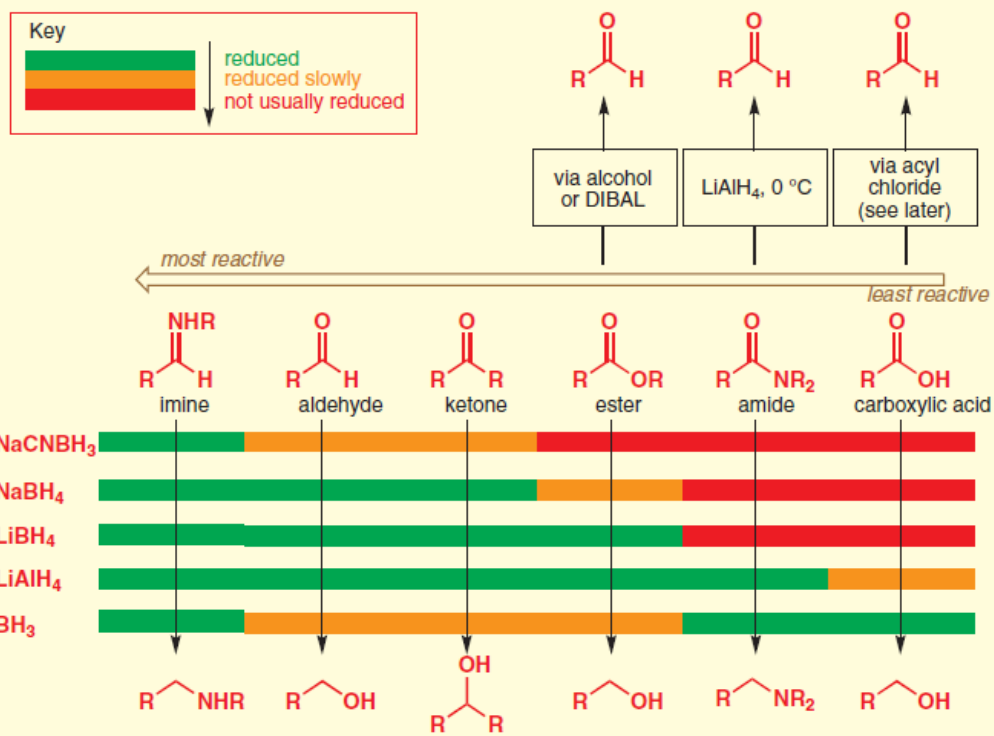
2 options

\_Hydrures de bore

\_Hydrures d'aluminium

Tableau récapitulatif carbonyle/carboxyle

### Summary of reducing agents for carbonyl groups



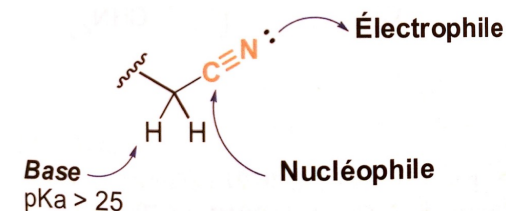
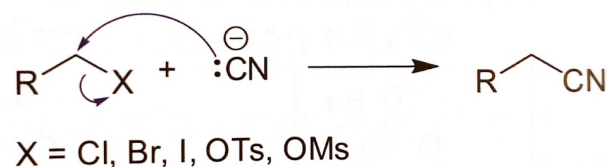
26

# Chapitre 5 : Réactions d'addition

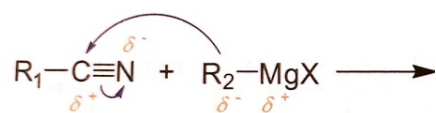
## Nitrile

### Préparation

Dérivé halogéné par  $S_N2$

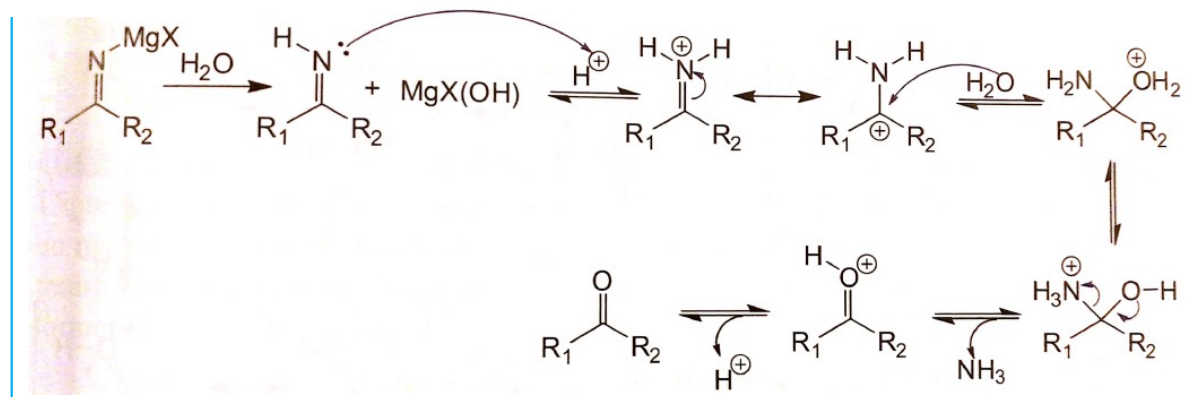


### Action des organomagnésiens



=> accès aux cétones

### Mécanisme



# Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

## Nitrile

### Hydrolyse

Milieu basique => Ac carboxylique

Milieu acide => Ac carboxylique

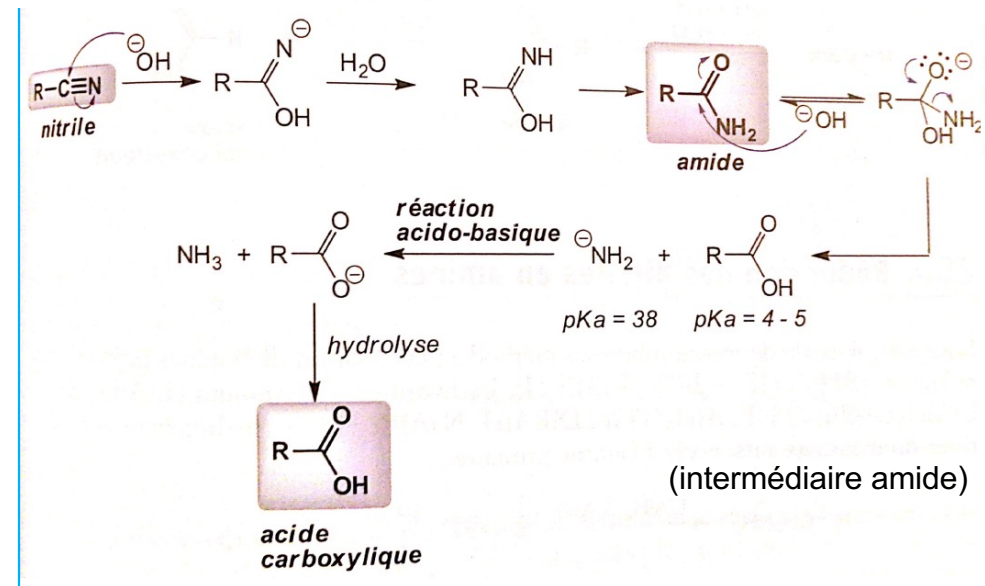
*Exemple milieu basique*

### Réduction

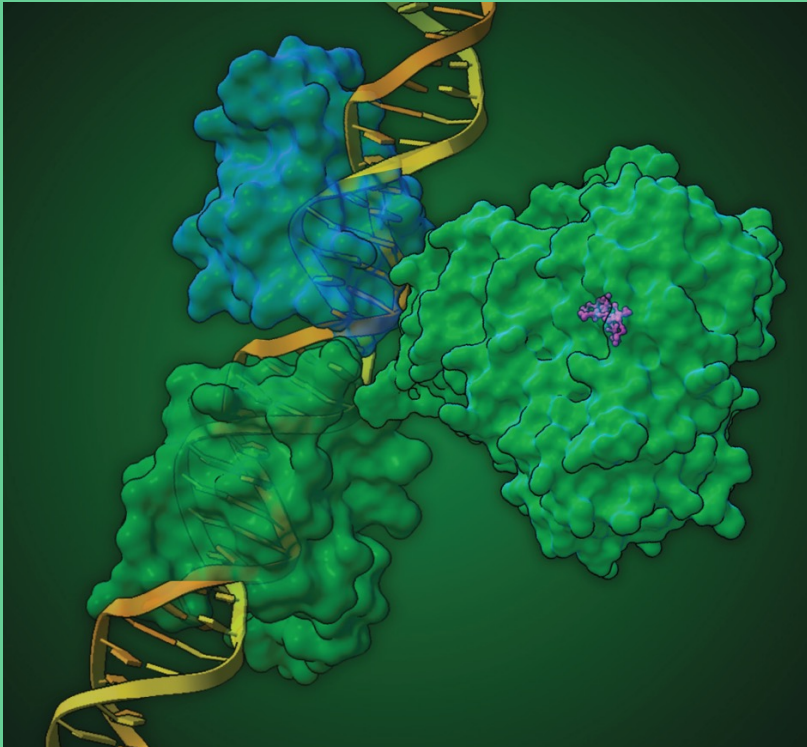
=> Amine primaire



### Mécanisme



# Fin du cours 6



Vitamine D et regulation du calcium

By D.S. Goodsell  
[@pdb101.rcsb.org/sci-art](https://pdb101.rcsb.org/sci-art)



**JOIN PHARMACY**