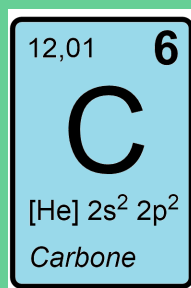


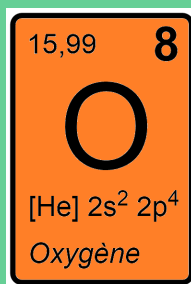
UE 8 Pharmacie



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



Chimie



Organique



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



Université de Rennes
Faculté de Pharmacie



ISCR UMR CNRS 6226

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, 2nde 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

Addition électrophile

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

Hydrogénation

Chapitre 5 : Réactions d'addition

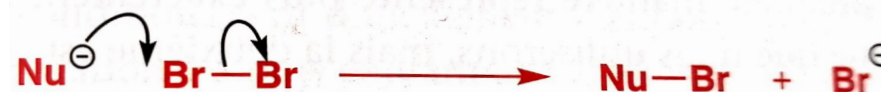
PASS-L.AS / Pharmacie

Addition électrophile sur les alcènes

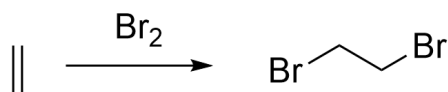
Principe général :

Alcène = fonction riche en électrons

➡ se comporte comme un nucléophile



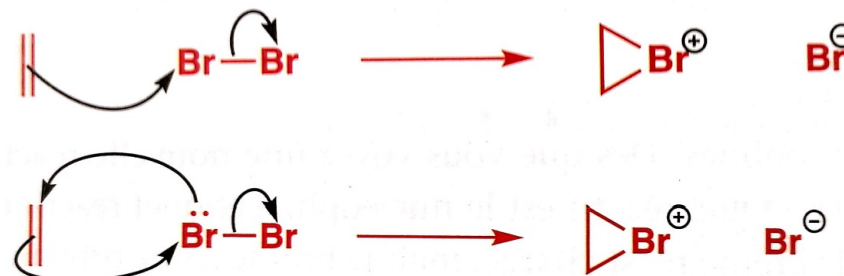
1_Halogénéation (addition de Br₂)



Obtention d'un dihalogénoalcane

Formation pont halogénium
intermédiaire

Mécanisme, étape 1 : intermédiaire bromonium



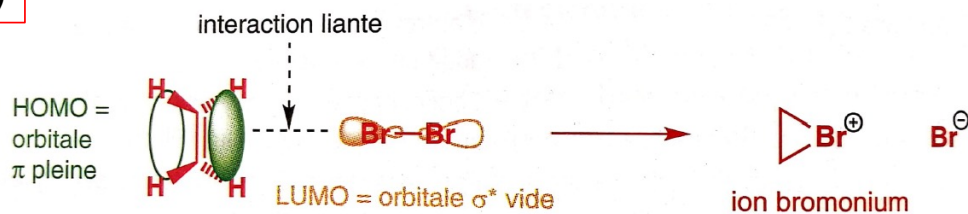
(étape réversible)

Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

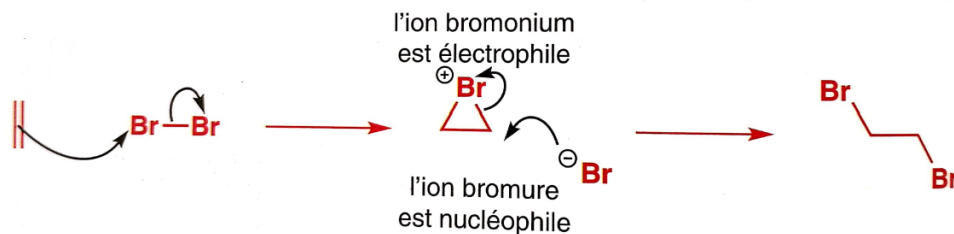
1_Halogénéation (addition de Br₂)

Approche orbitalaire

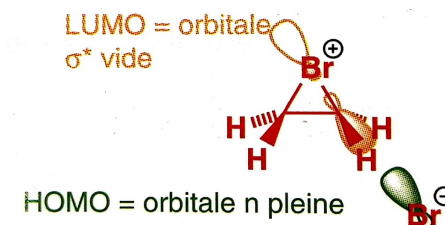


La HOMO de l'alcène attaque la LUMO de Br₂ => interaction perpendiculaire

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

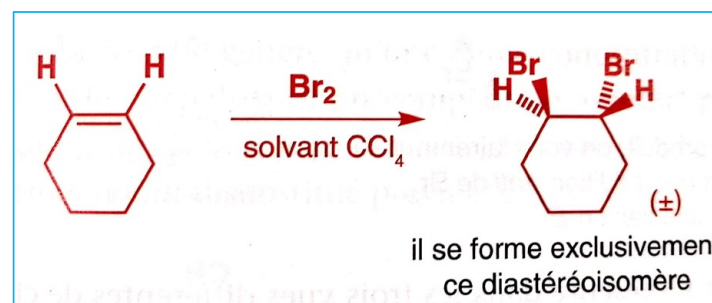
PASS-L.AS / Pharmacie

1_Halogénéation (addition de Br₂)

➔ stéréosélectivité

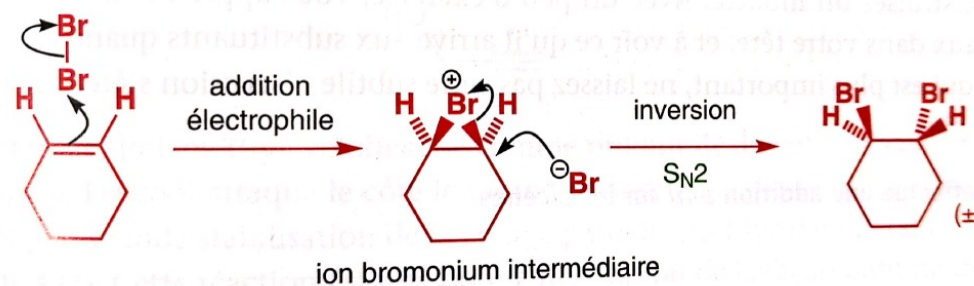
Exemple 1 : cyclohexène

Obtention diastéréoisomère *anti* (racémique)



Explication :

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

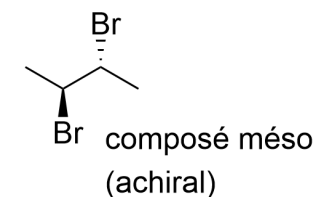
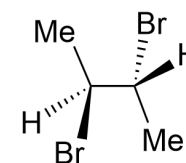
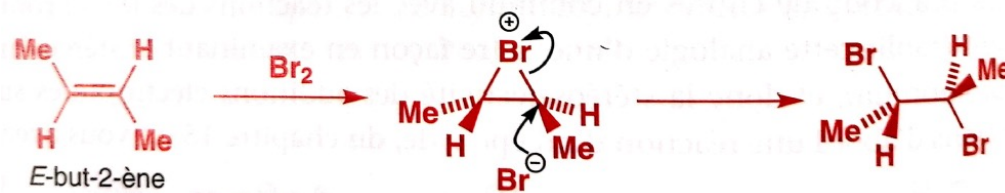
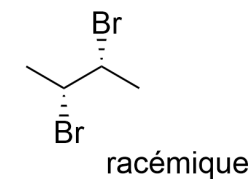
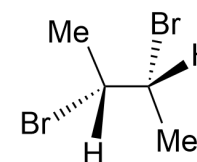
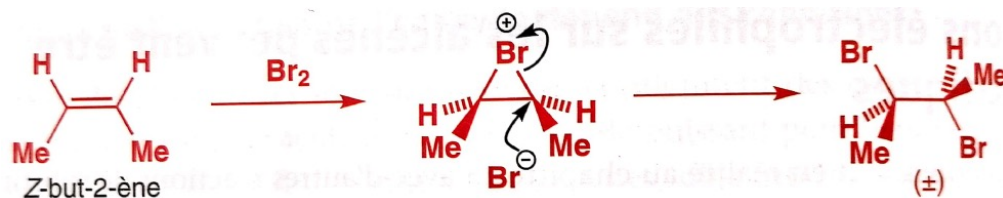


Chapitre 5 : Réactions d'addition

1_Halogénéation (addition de Br₂)

➔ Stéréosélectivité

Exemple 2 : butène (E et Z)



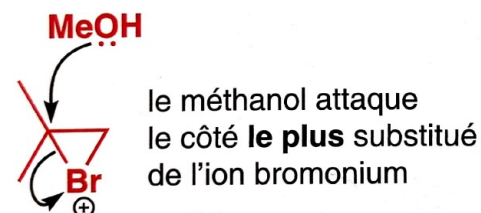
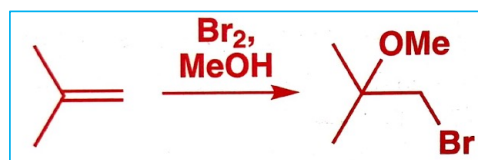
Chapitre 5 : Réactions d'addition

1_Halogénéation (addition de Br₂)

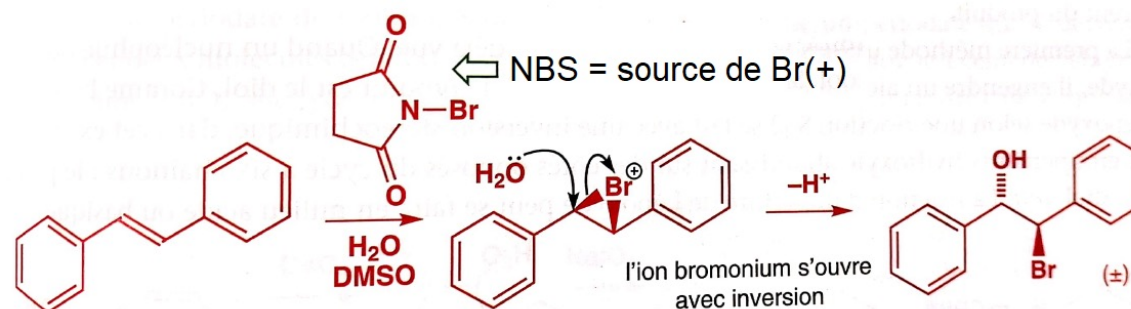
➔ Ouverture bromonium par un autre nucléophile que Br(-)

Utilisation solvant polaire protique

Exemple du méthanol

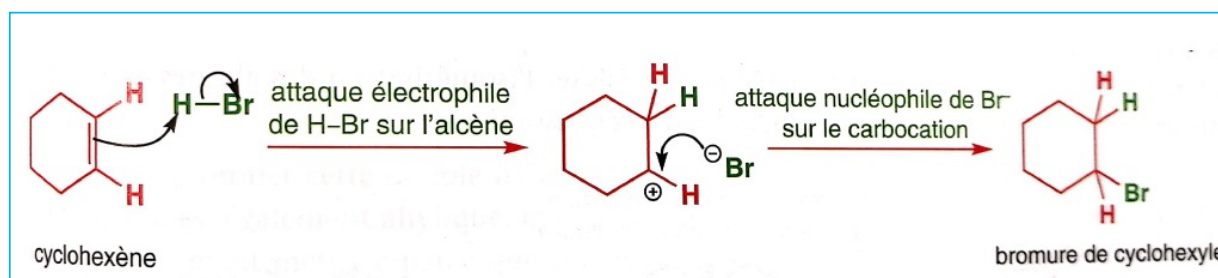


Exemple de l'eau



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)

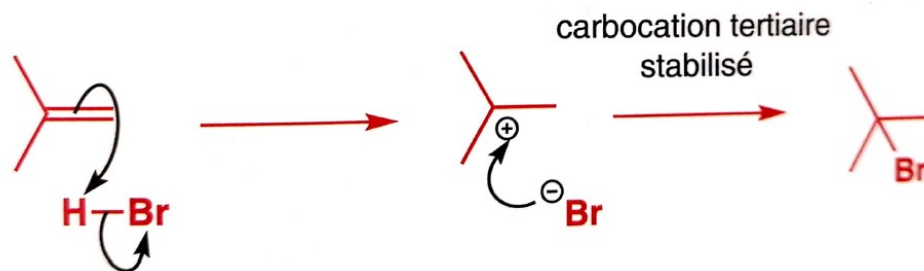
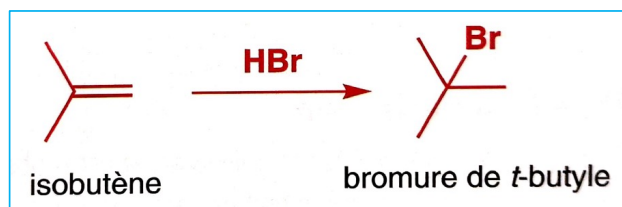
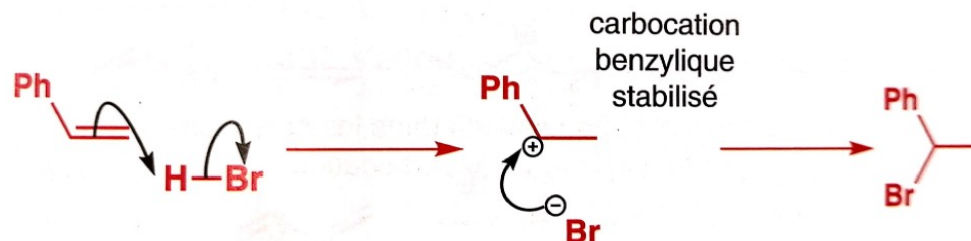
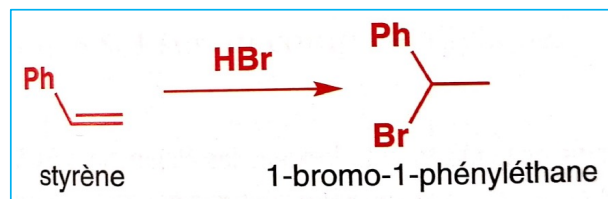
La stabilité du carbocation conditionne la régiosélectivité = règle de **Markovnikov**

→ formation du carbocation le plus stable

Chapitre 5 : Réactions d'addition

2_Hydrohalogénéation (addition HBr, HCl)

➔ Régiosélectivité : *exemples*



Chapitre 5 : Réactions d'addition

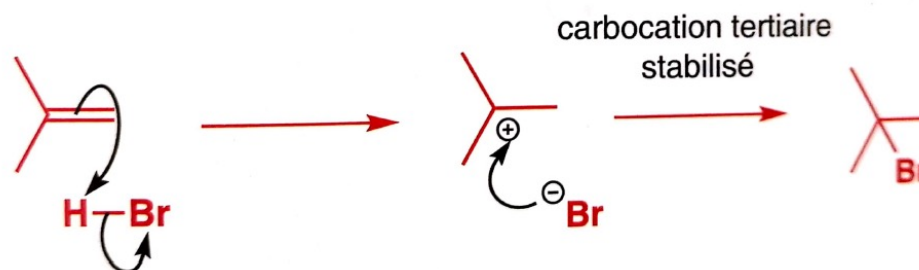
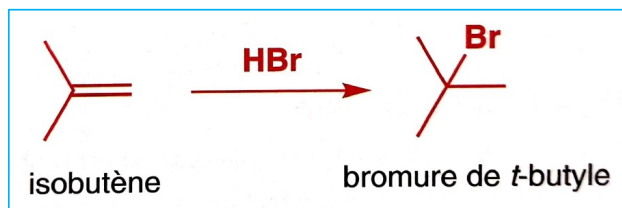
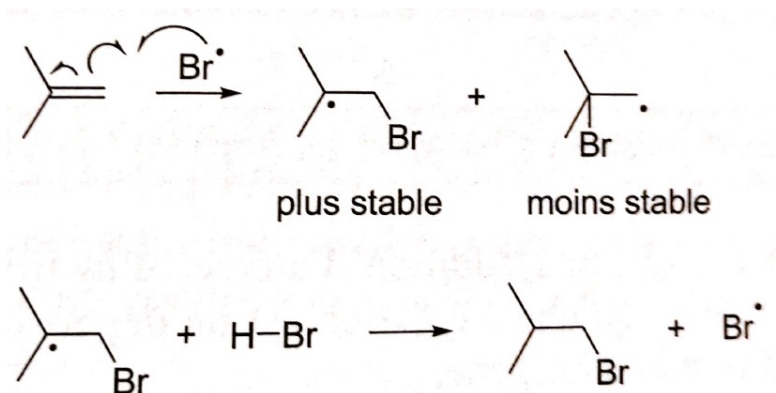
2_Hydrohalogénéation (addition HBr, HCl)

➔ Régiosélectivité : *exemples*

Substitution en position terminale

➔ **conditions radicalaires**

(effet **Kharash**)



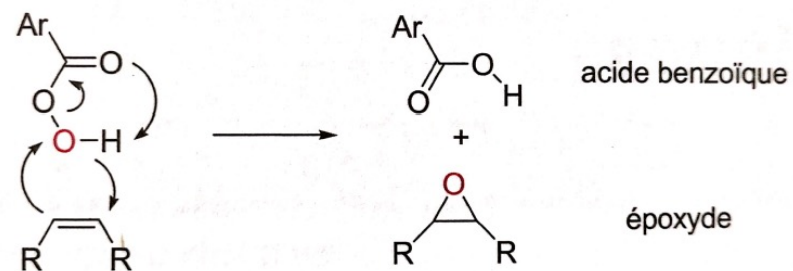
Chapitre 5 : Réactions d'addition

3_Epoxydation

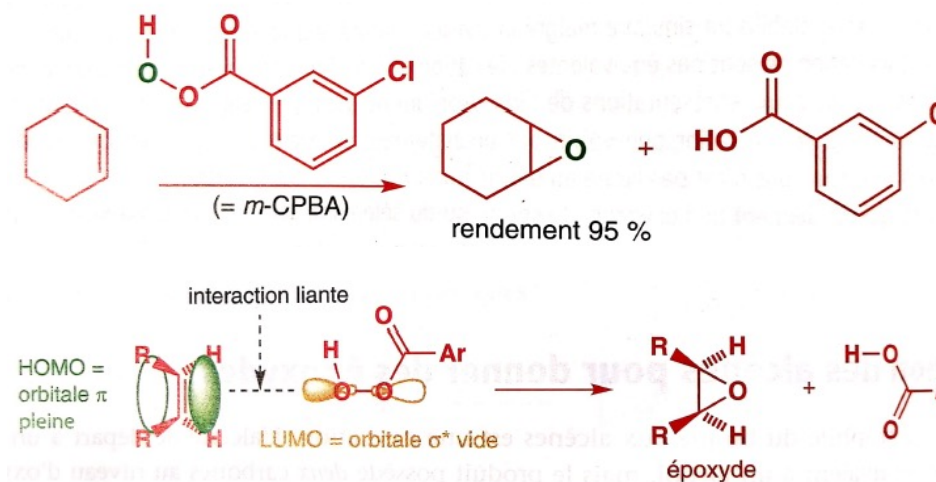
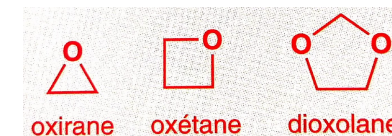
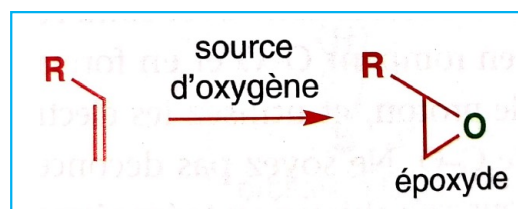
Époxyde = oxirane

Époxydation = réaction d'oxydation

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



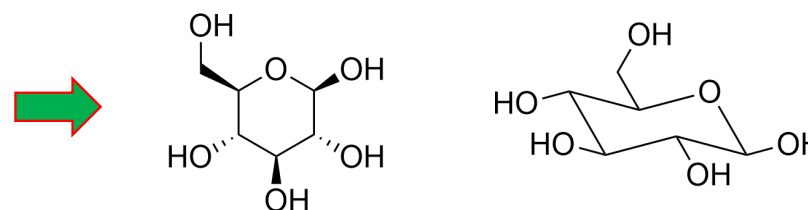
Renvoi cours S_N2 (ouverture époxyde)



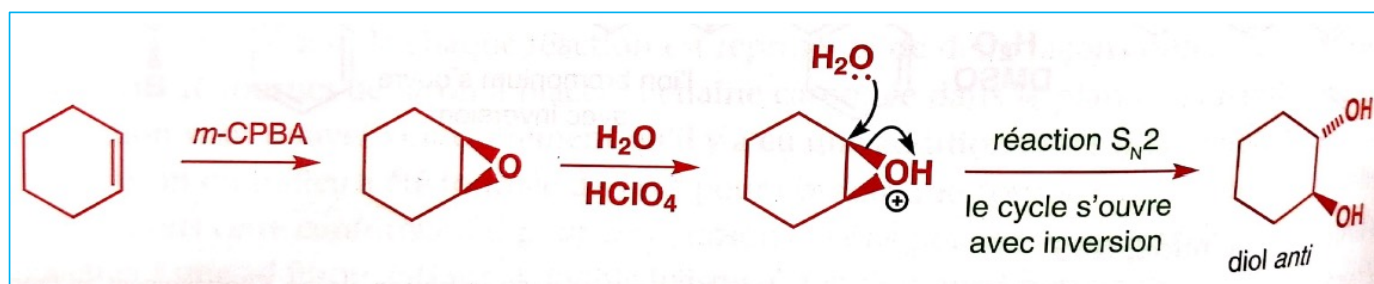
4_Dihydroxylation

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

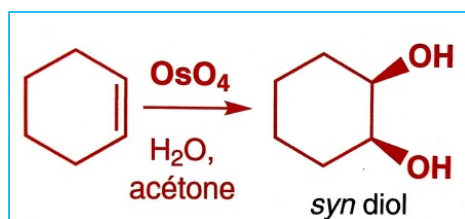
PASS-L.AS / Pharmacie

4_Dihydroxylation

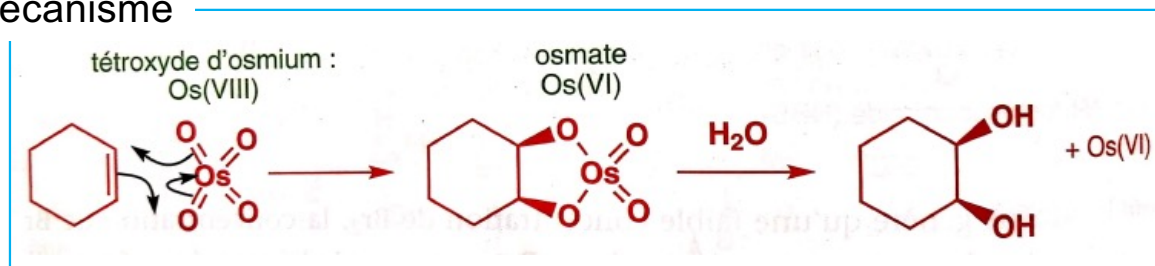
Méthode d'accès aux 1,2 diols

Méthode 2 : directe => diol *syn*

Stratégie : utilisation OsO_4



Mécanisme

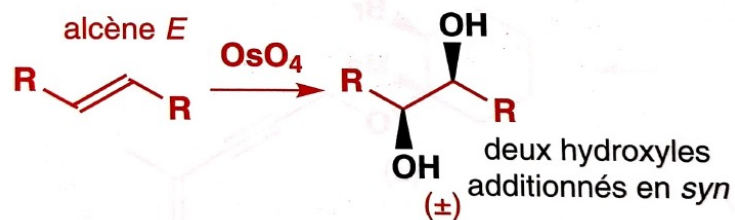


Os(VI) régénéré en fin de réaction par un oxydant (par exemple NMO)

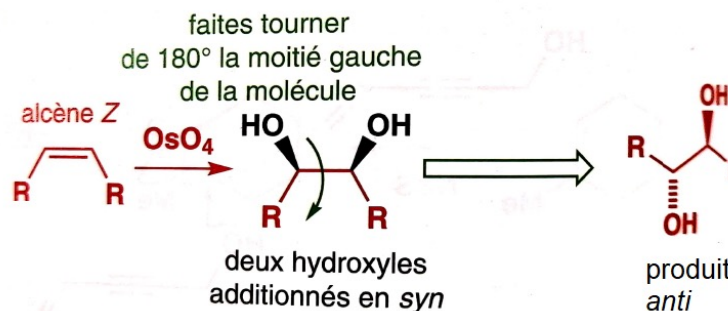
Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

Exemples



Mélange racémique



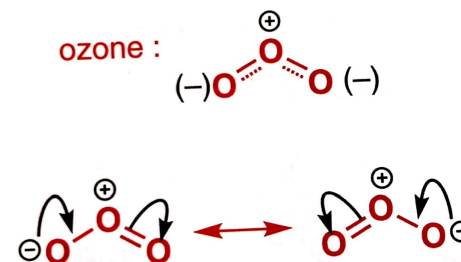
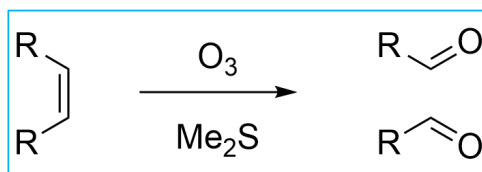
Composé méso
(achiral)

Chapitre 5 : Réactions d'addition

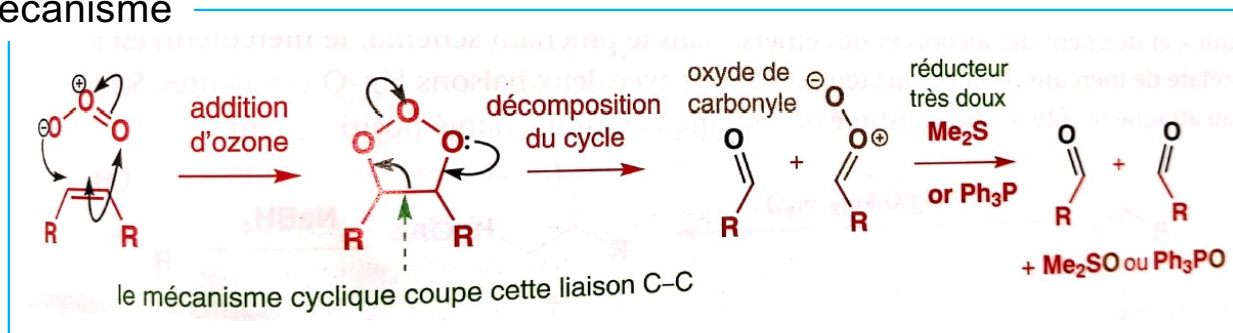
5_Coupe oxydante

Rupture de la liaison C=C

Méthode 1 : ozonolyse



Mécanisme

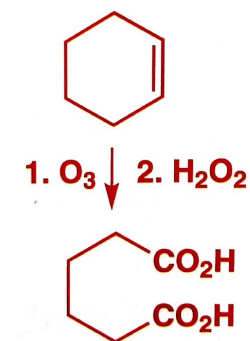
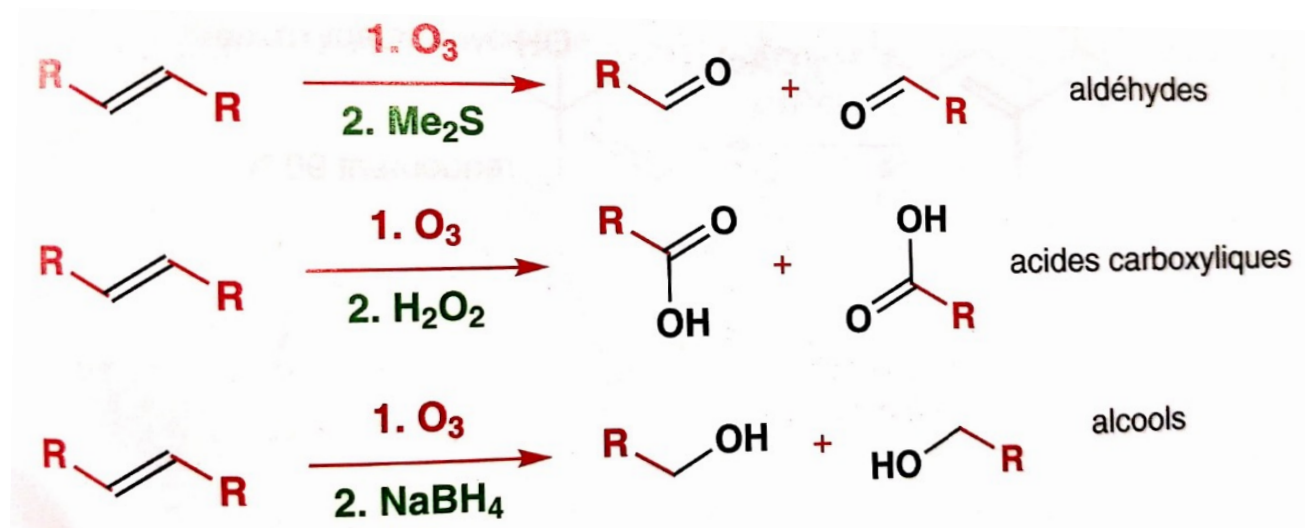


Chapitre 5 : Réactions d'addition

5_Coupure oxydante

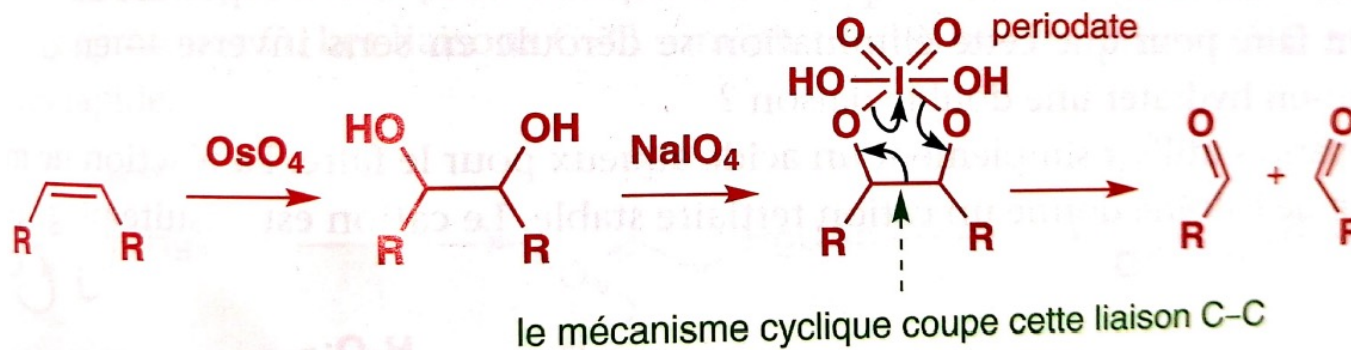
Méthode 1 : ozonolyse

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



5_Coupure oxydante

Méthode 2 : Tétroxyde d'osmium / périodate de sodium (NaIO_4)



Stratégie en deux étapes :

- (1) Dihydroxylation par OsO_4
- (2) Coupure du diol *syn* par NaIO_4 (mécanisme concerté)

Chapitre 5 : Réactions d'addition

PASS-L.AS / Pharmacie

6_Réaction d'hydroboration



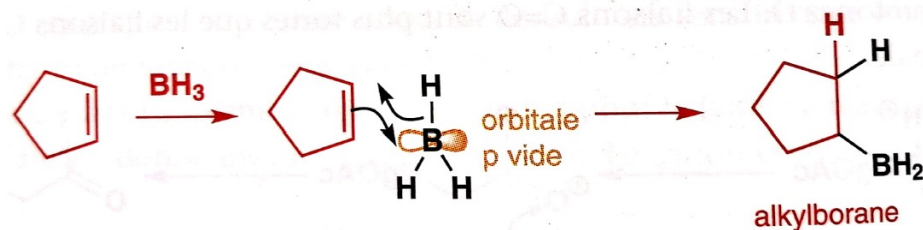
Accès alcool primaire

Chimie du bore → alkylborane

Agent d'hydroboration : BH_3 , 9-BBN

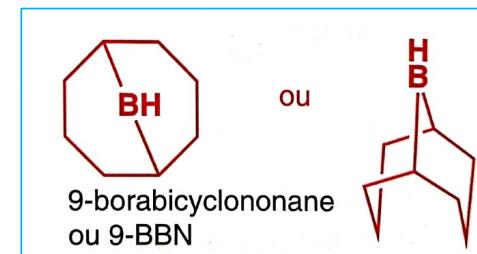
Deux étapes : addition / hydrolyse

Etape 1 : addition => formation d'un alkylborane



Addition *syn* H- BH_2

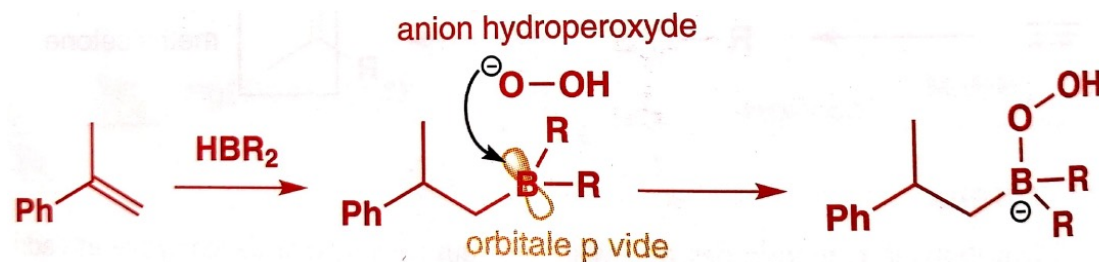
Addition régio- et stéréosélective



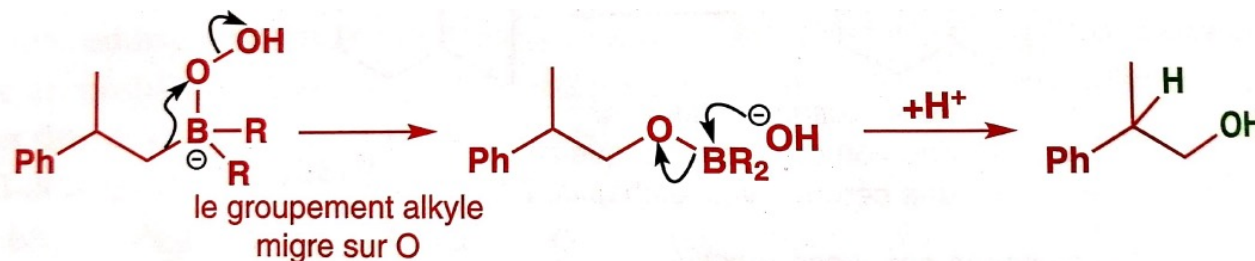
Chapitre 5 : Réactions d'addition

6_Réaction d'hydroboration

Etape 2 : hydrolyse de l'alkylborane par oxydation en milieu basique (NaOH , H_2O_2)



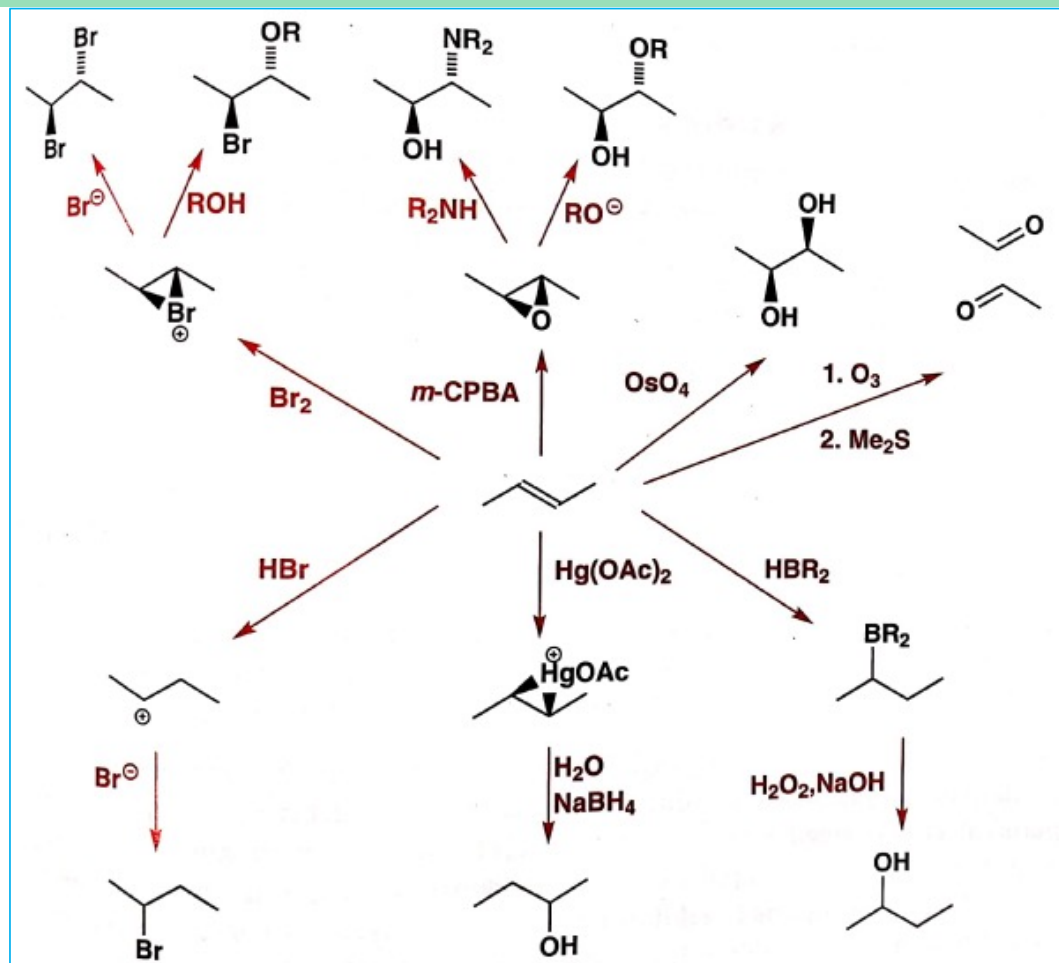
Composé instable (liaison O-O faible)
=> départ OH^- avec migration substituant



Chapitre 5 : Réactions d'addition

Addition électrophile sur les alcènes

Récapitulatif



Hydrogénation des alcènes

➔ Principe général :

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

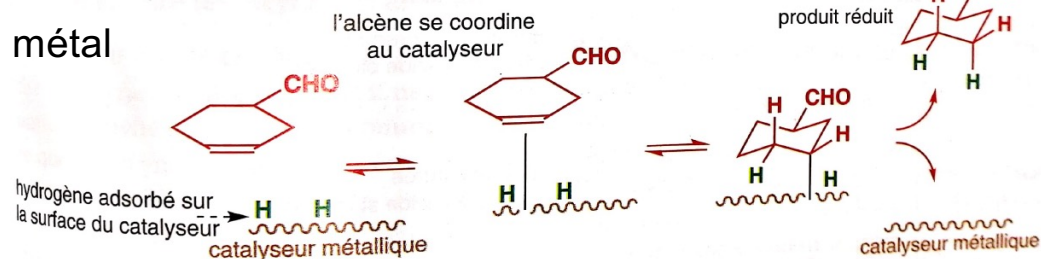
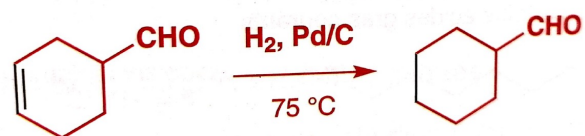
Présence d'un catalyseur métallique (Pd, Pt, Ni, Rh) => hydrogénation catalytique

Solvant polaire protique (EtOH) ou aprotique (AcOEt)

Mécanisme général

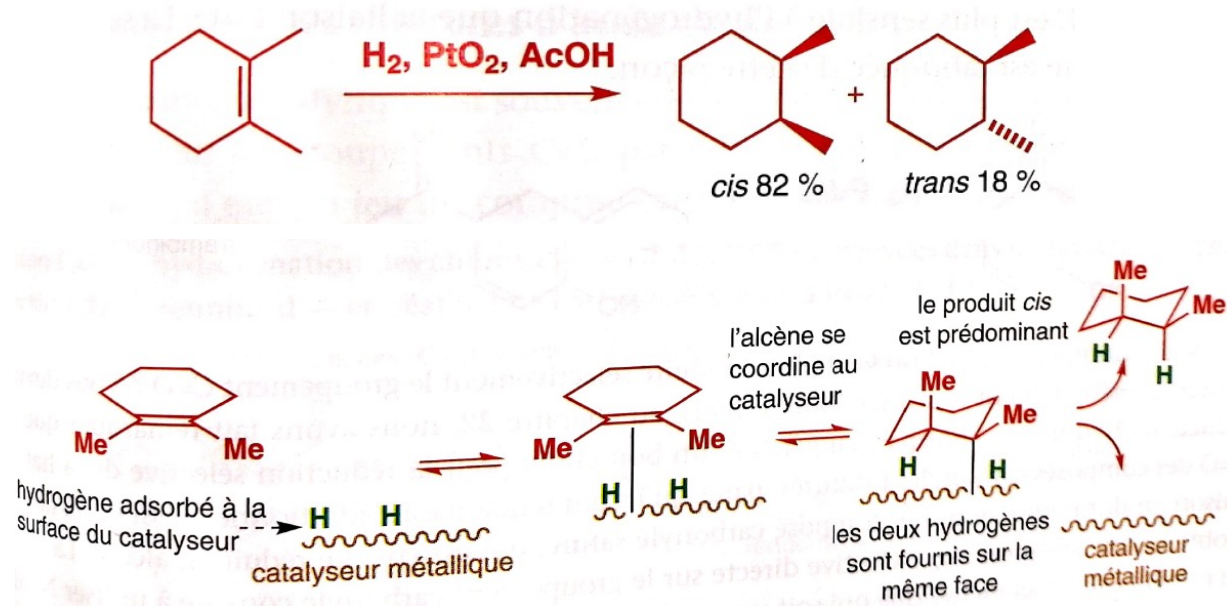
Réaction au niveau de la surface du métal => métal dispersé sur un support (ex Pd/C)

Hydrogène adsorbé à la surface du métal

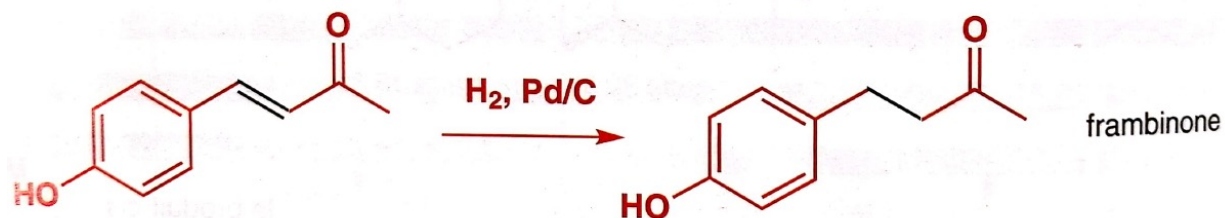


Chapitre 5 : Réactions d'addition

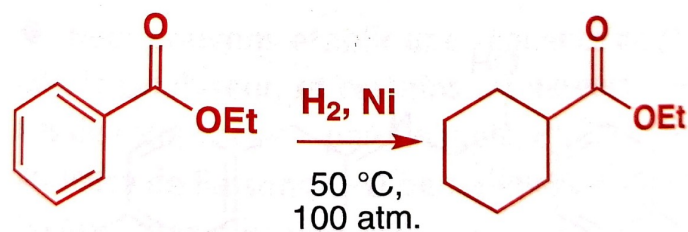
Stéréosélectivité → addition des 2 H sur la même face



Sélectivité : alcènes versus carbonyles



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



Généralités

➔ Classification suivie dans le cours

Addition sur la fonction carbonyle

Addition sur la fonction carboxyle

Addition sur les alcènes

Addition sur les alcynes

Addition électrophile

Hydrohalogénéation, hydratation,
hydroboration

Hydrogénation

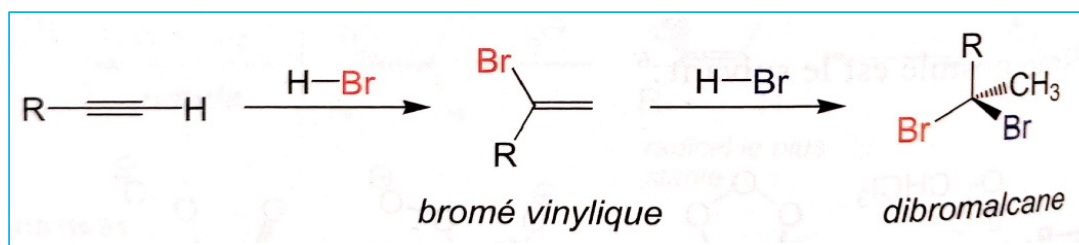
Acidité

Addition électrophile sur les alcynes

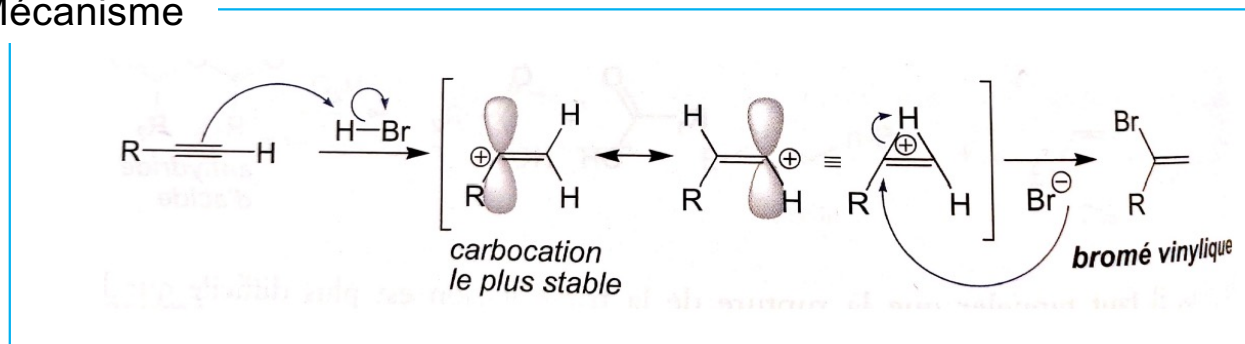
1_Hydrohalogénéation

Addition 1 équivalent ou 2

Sélectivité Markovnikov



Mécanisme



Cas alcynes disubstitués : obtention mélange *E* / *Z* avec ajout 1 équiv HX

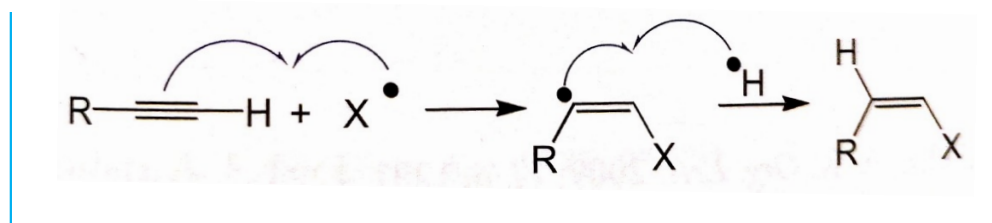
Addition électrophile sur les alcynes

1_Hydrohalogénéation

Pour sélectivité anti-Markovnikov → conditions radicalaires

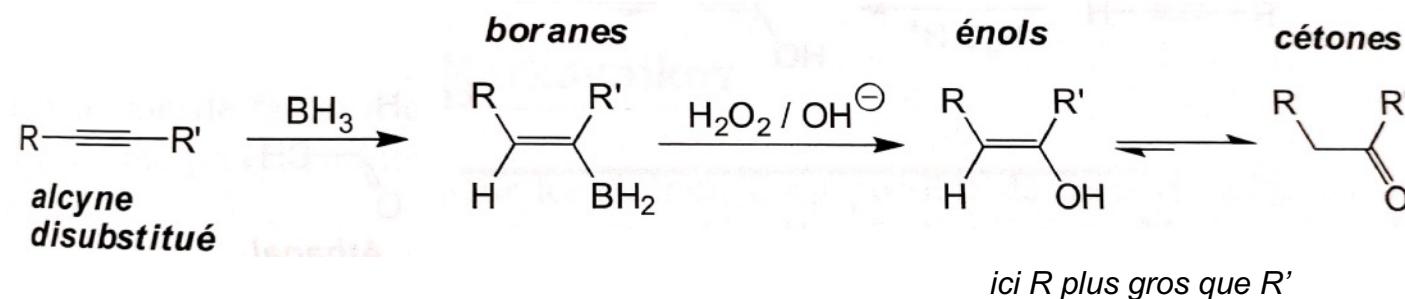


Mécanisme



Addition électrophile sur les alcynes

2_Hydroboration



On retient :

- (1) le bore se place du côté le moins encombré,
- (2) l'hydrolyse de la réaction permet d'introduire un groupe OH
- (3) Alcyne disubstitué \rightarrow Accès aux cétones via équilibre céto-énolique
- (4) Alcyne vrai ($\text{R}'=\text{H}$) \rightarrow Accès aux aldéhydes

Chapitre 5 : Réactions d'addition

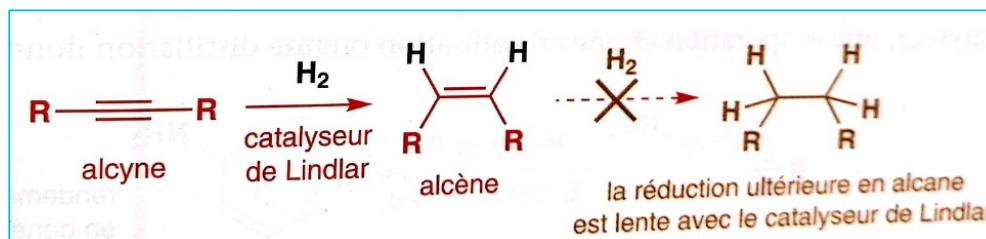
PASS-L.AS / Pharmacie

Hydrogénation des alcynes

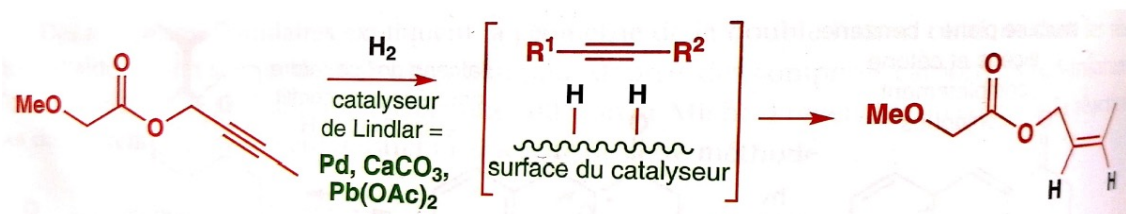
Réduction partielle

→ Catalyseur de Lindlar

Pd, CaCO₃, Pb(OAc)₂



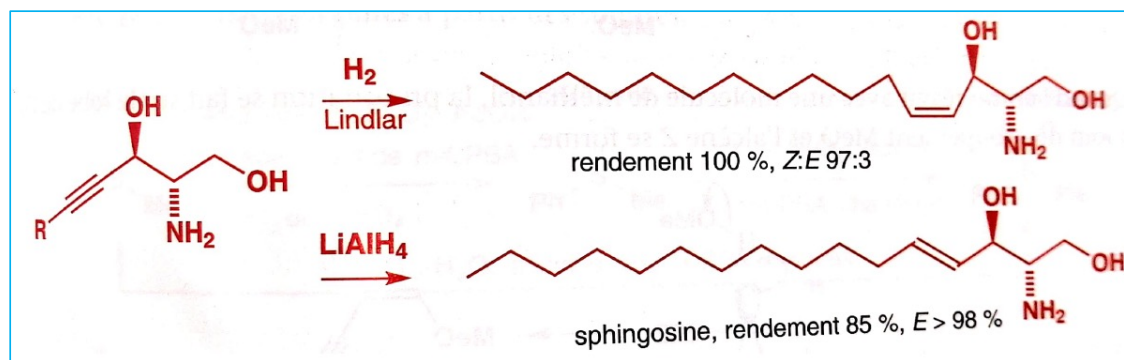
Addition *cis* => alcène (Z)



Chapitre 5 : Réactions d'addition

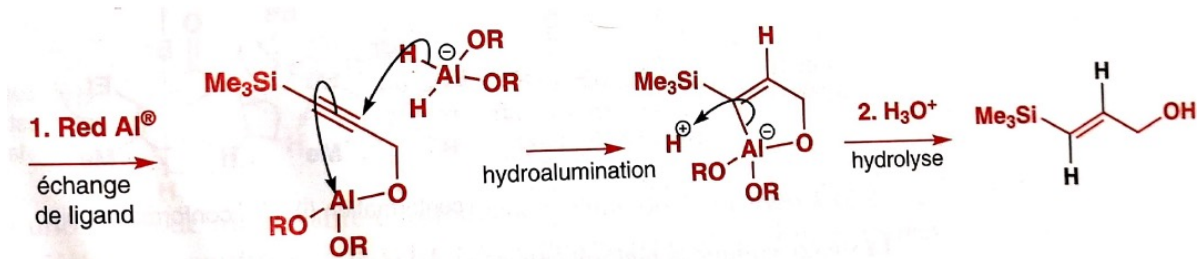
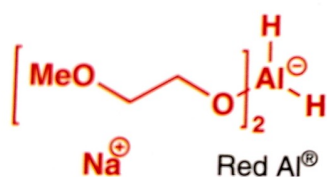
Réduction partielle

Cas des alcools propargyliques



Stéréosélectivité *trans* \Leftrightarrow Réduction par hydrure d'aluminium : LiAlH_4 ou Red Al®

→ complexe hydroaluminique



Chapitre 5 : Réactions d'addition

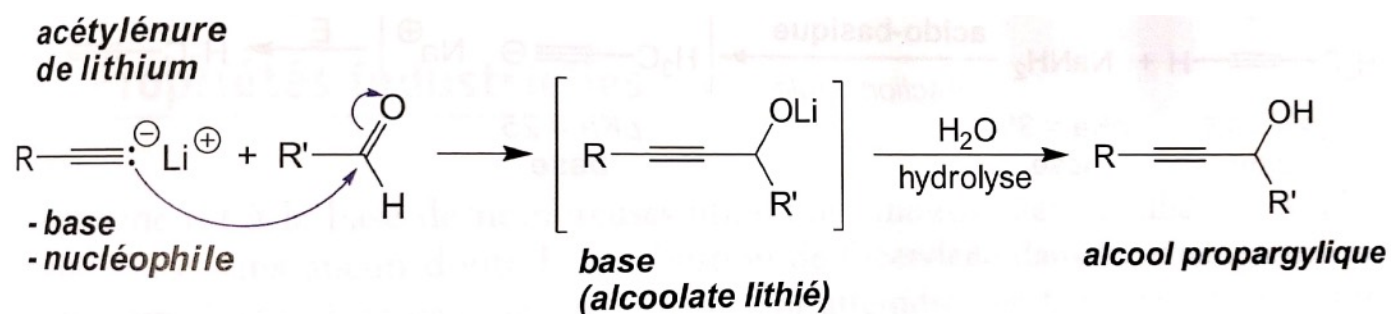
PASS-L.AS / Pharmacie

Alcynes et acidité

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

Réactivité avec bases fortes (pKa > 25) : *n*-BuLi (pKa = 50), NaNH₂ (pKa = 38)

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



Fin du cours 7 et du cours de Chimie Organique



*Labor Omnia Vincit
Bon courage à tous*

Libération de cristaux
d'insuline

By D.S. Goodsell
doi: 10.2210/rcsb_pdb/
goodsell-gallery-044
(@pdb101.rcsb.org/sci-art)



JOIN PHARMACY